

Aus der  
Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie Tübingen

**Medizintechnische Entwicklung der hyperthermen  
Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (hPIPAC)**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Bachmann, Christine Jana, geb. Kühfuß**

**2024**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Königsrainer

2. Berichterstatter: Professorin Dr. K. Schenke-Layland

Tag der Disputation: 18.03.2021

## Inhaltsverzeichnis

<b>I.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>II.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>III.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Peritonealmetastasen.....	2
1.1.1	Das Peritoneum - Schutzschicht und Angriffspunkt .....	2
1.1.2	Peritonealmetastasen - Ursprung und Auftreten.....	3
1.1.3	Inzidenz und Prävalenz .....	4
1.1.4	Lebenserwartung und -qualität .....	4
1.2	Therapie .....	5
1.2.1	Palliative Therapieoptionen .....	5
1.2.2	Lokale Maßnahmen: Chirurgie und intraperitoneale Chemotherapie .....	6
1.2.3	Wahl der intraperitonealen Chemotherapie .....	7
1.3	Aktuelle Therapieentwicklungen.....	8
1.3.1	Intraperitoneale Druck-Aerosol-Chemotherapie .....	9
1.3.2	Therapeutische Hyperthermie .....	14
1.3.3	Hypertherme Intraperitoneale Druck-Aerosol-Chemotherapie .....	15
1.4	Zielsetzung.....	19
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>20</b>
2.1	Studiendesign .....	20
2.2	Regulatorische Rahmenbedingungen .....	20
2.3	Arbeitssicherheit.....	21
2.4	Modellentwicklung.....	21

2.4.1	Das invertierte Harnblasenmodell.....	22
2.4.2	Hyperthermes invertiertes Harnblasenmodell.....	23
2.5	Versuchsaufbau .....	24
2.5.1	Medizinische Geräte.....	24
2.5.2	Allgemeine Versuchsdurchführung.....	25
2.6	Wärmeerzeugung.....	26
2.7	Temperaturmessungen .....	29
2.8	Dokumentation und Datenmanagement.....	29
2.9	Finanzierung der Forschung .....	30
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>31</b>
3.1	Kalorimetrische Berechnungen und Annahmen .....	31
3.1.1	Physikalische Voraussetzungen.....	31
3.1.2	Kühlwirkung des Gases .....	32
3.1.3	Erhitzen und Anfeuchten von trockenem CO <sub>2</sub> .....	33
3.1.4	Energiebedarf für die Herstellung von hyperthermen Bedingungen im Zielgewebe .....	34
3.1.5	Offenes oder geschlossenes System zur Wärmebereitstellung....	35
3.1.6	Kühlwirkung der Chemotherapielösung .....	36
3.2	Entwicklung des hIBUB-Modells .....	37
3.3	Weiterentwicklung des medizinischen Befeuchtungsgeräts .....	38
3.3.1	Leistungsermittlung des FPH1-Prototyps .....	38
3.3.2	Leistungsermittlung des FPH2-Prototyps .....	39
3.4	Entwicklung des Versuchsaufbaus.....	41
3.4.1	Beschaffung und Präparierung der Rinderharnblasen.....	41
3.4.2	Erster Versuchsaufbau .....	42
3.4.3	Zweiter Versuchsaufbau .....	44

3.4.4	Dritter Versuchsaufbau .....	47
3.5	hPIPAC-Simulation.....	48
3.5.1	Bedarf nach zusätzlichen Wärmequellen.....	50
3.5.2	Endgültiger hPIPAC Versuchsaufbau .....	52
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>56</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>67</b>
<b>IV.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>V.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>80</b>
<b>VI.</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil.....</b>	<b>81</b>

## I. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
cal	Kalorie
CAWS	Closed Aerosol Waste System
CE	Conformité Européenne
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CRS	Cytoreductive Radical Surgery
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
FPH	Fisher&Paykel Healthcare
hIBUB	Hyperthermic Inverted Urinary Bladder Model
HINAT	Hyperthermic Intracavitary NanoAerosol Therapy
HIPEC	Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy
H-PAC	Hyperthermic PIPAC
IBUB	Inverted Urinary Bladder Model
ICG	Indocyaningrün
KI	Karnofsky Index
L	Liter
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
PIPAC	Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy
PM	Peritonealmetastasen
psi	Pound-force per square inch
s	Sekunde

## II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematischer PIPAC Aufbau .....	12
Abb. 2: Heizapparate der koreanischen Gruppe für die hPIPAC.....	16
Abb. 3: Angestrebte Temperaturkurve des Zielgewebes während hPIPAC .....	26
Abb. 4: FPH1-Prototyp mit isoliertem und beheiztem Schlauchsystem.....	28
Abb. 5: FPH2-Prototyp mit gesteigerter Wärmetransferleistung.....	28
Abb. 6: Prinzip des hyperthermen IBUB (hIBUB) Modells .....	37
Abb. 7: Temperaturkurve Zielgewebe und Wasserbad mit dem FPH1-Prototyp .....	38
Abb. 8: Temperaturkurve Zielgewebe und Wasserbad mit FPH2-Prototyp .....	39
Abb. 9: Gastemperatur bei unterschiedlichen Gasflussraten des FPH2- Prototyps .....	41
Abb. 10: Erster Versuchsaufbau für die Simulation der hPIPAC .....	42
Abb. 11: Temperaturmesspunkte des ersten Versuchsaufbaus .....	43
Abb. 12: Zweiter Versuchsaufbau hPIPAC.....	45
Abb. 13: Temperaturkurve des zweiten Versuchsaufbaus .....	46
Abb. 14: Dritter Versuchsaufbau hPIPAC.....	47
Abb. 15: Temperaturkurve mit dem dritten Versuchsaufbau .....	49
Abb. 16: Infrarot-Heizstab als zusätzliche Wärmequelle .....	51
Abb. 17: Schematischer hPIPAC-Aufbau mit allen Heizkomponenten .....	52
Abb. 18: Versuchsaufbau mit dem Infrarot-Heizstab in situ.....	53
Abb. 19: Temperaturprofil zweier hIBUB Organe während der hPIPAC.....	54

### III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich dreier Modelle für hPIPAC Versuche .....	22
Tabelle 2: Physikalische Parameter .....	32

## 1 Einleitung

Bei fortgeschrittenen gastrointestinalen und gynäkologischen Tumorerkrankungen treten häufig Peritonealmetastasen (PM) im Bauchraum auf. Sowohl Lebenserwartung als auch Lebensqualität der Patienten werden durch die PM stark eingeschränkt. Entsprechend entschlossen wird seit Jahrzehnten nach geeigneten Therapiemöglichkeiten gesucht. Der heutige Therapiestandard besteht aus einer systemischen Chemotherapie, doch diese Therapie bleibt palliativ. Der einzige kurative Ansatz besteht aus einer Kombination von zytoreduktiver radikaler Chirurgie (CRS) und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC), jedoch ist diese Therapie nur für eine kleine Gruppe von Patienten mit minimaler Tumorlast geeignet.

Augenscheinlich sind weitere Therapieentwicklungen für Patienten mit PM dringend notwendig. So wird seit 2012 die Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) entwickelt. Durch die Nutzung physikalischer Prinzipien, wie Druck und Aerosolform, bietet die PIPAC pharmakologische Vorteile gegenüber den verfügbaren Verabreichungssystemen. Jedoch ist die PIPAC bisher ein normothermes Verfahren. Das Hinzufügen von therapeutischer Hyperthermie könnte weitere pharmakologische und auch biologische Verbesserungen des PIPAC-Verfahrens bedeuten. Jedoch sind die technischen Voraussetzungen zur Entwicklung der hyperthermen PIPAC (hPIPAC) nicht gegeben. Insbesondere stellt das Erhitzen des Zielgewebes durch eine intraluminale Wärmeapplikation eine große Herausforderung dar.

In dieser Doktorarbeit wird zum ersten Mal ein technisches Verfahren vorgestellt, mit dem eine hPIPAC einfach und effizient durchgeführt werden kann.

## **1.1 Peritonealmetastasen**

Karzinomerkrankungen sind die zweithäufigste Mortalitätsursache weltweit. Bei fortgeschrittenen Karzinomerkrankungen treten häufig PM auf. Dabei ist das Peritoneum in der Regel von diffusen Tumormetastasen befallen (Tischoff and Tannapfel, 2007). Bei dem metastatischen Befall des Peritoneums sind sowohl Lebenserwartung (Jayne et al., 2002, Sadeghi et al., 2000) als auch die Lebensqualität massiv eingeschränkt (Odendahl et al., 2015).

### **1.1.1 Das Peritoneum - Schutzschicht und Angriffspunkt**

Als Peritoneum bezeichnet man die Auskleidung der Peritonealhöhle durch eine seröse Haut. Das Peritoneum umfasst eine Oberfläche von 1,5 bis 2 m<sup>2</sup> (Albanese et al., 2009) und ist durchzogen von Blut- und Lymphgefäßen. Eine wichtige Funktion des Peritoneums ist der Schutz des Organismus vor intraperitonealen Infektionen und der Ausbreitung von bösartigen Tumoren im Bauchraum (West et al., 2010). Erkrankungen des Peritoneums, wie eine bakterielle Peritonitis oder die Peritonealmetastasierung sind immer potenziell lebensgefährlich.

Aufgebaut ist das Peritoneum aus dem viszeralen und dem parietalen Blatt. Das viszerale Blatt überzieht die intraperitonealen Organe und geht am Mesenterium in das parietale Blatt über, welches seinerseits die Bauchwand von innen auskleidet. Morphologisch betrachtet besteht das Peritoneum aus einem einschichtigen Mesothel und dem darunter liegenden Bindegewebe. Das Mesothel produziert einen viskösen Flüssigkeitsfilm (50 bis 70 ml), der das Gleiten der Peritonealschichten gegeneinander ermöglicht. Der virtuelle Raum zwischen dem viszeralen und dem parietalen Blatt kann während einer Laparoskopie durch das Einbringen von CO<sub>2</sub> erweitert werden. Die so entstandene Erweiterung kann für minimalinvasive Eingriffe genutzt werden und wird in der Literatur als Kapnoperitoneum bezeichnet (Alijani et al., 2004).

Aufgrund seiner geringen Masse verfügt das Peritoneum trotz eines durchschnittlichen Blutflusses von 60 bis 100 ml/min (Aune, 1970) und damit 1 bis 2 % des Herzzeitvolumens nur über einen sehr geringen Anteil am

Gesamtblutvolumen des Körpers. Bei der systemischen, intravenösen Applikation einer Chemotherapie erreicht nur ein Bruchteil der verabreichten Dosis das erkrankte Zielorgan. So bleibt die Wirkungsentfaltung von systemisch verabreichten Medikamenten bei PM deutlich geringer als bei parenchymatösen Metastasen (Franko et al., 2016).

Im Falle eines Tumorgeschehens kann zwar eine verstärkte Neovaskularisation des Peritoneums beobachtet werden, jedoch geht diese nicht immer mit einer gesteigerten Wirksamkeit von systemisch verabreichten Medikamenten einher (Solass et al., 2016). Das ist darauf zurückzuführen, dass neu gebildete Gefäße abnorme Strukturen aufweisen und zu Embolien und Gefäßblockaden neigen, die eine ungleichmäßige Durchblutung bedingen (Solass et al., 2016).

### **1.1.2 Peritonealmetastasen - Ursprung und Auftreten**

Ihren Ursprung haben PM meistens in fortgeschrittenen Karzinomerkrankungen des Kolorektums, der Ovarien oder des Magens (Halkia et al., 2014). Ihre Erscheinung, Anzahl, Größe sowie Verteilung in der Peritonealhöhle kann stark variieren. Sie treten meist multipel, flächig und diffus verteilt, mit oder ohne viszeraler Infiltration auf (Chu et al., 1989).

Befinden sich freie Tumorzellen in der Bauchhöhle, setzen sich diese besonders an Poren (*Lymphatic stomata*) an, die die Bauchhöhle mit dem subperitonealen Lymphsystem verbinden und vermutlich eine wichtige immunologische Rolle spielen (Tsilibary and Wissig, 1983). PM bilden sich bevorzugt an der Oberfläche des Omentum majus, des Dünndarmmesenteriums, des Diaphragmas, den Appendices epiploicae des Dickdarms und dem Peritoneum des Beckens. Alle diese Lokalisationen weisen eine hohe Dichte an *Lymphatic stomata* auf. Bei weitem Fortschreiten der Tumorerkrankung oder aggressiver Tumorbiologie können auch die Organerosen selbst (Leber-, Milz- und Magenoberflächen) von PM betroffen sein (Losa et al., 2014).

### **1.1.3 Inzidenz und Prävalenz**

Jedes Jahr werden weltweit circa 1 Million Fälle von PM neu diagnostiziert (Bray et al., 2018). Alleine in Deutschland sind es jährlich etwa 20 000 Patienten (Laviano et al., 2005).

Vor allem bei Karzinomen des Gastrointestinal-, Reproduktions- und Urogenitaltrakts, kommt es häufig zu Metastasen des Peritoneums. Am häufigsten metastasieren Ovarialkarzinome aufgrund ihrer engen räumlichen Beziehung zum Peritoneum in dieses und machen fast die Hälfte (46 %) aller Fälle aus (Lengyel, 2010). Bei der Diagnose von Magenkarzinomen können bereits bei 14 % der Patienten Metastasen des Peritoneums nachgewiesen werden (Gill et al., 2011) während es bei Auftreten von Kolorektalen Karzinomen in circa 7 % der Fälle zu PM kommt (Quere et al., 2015). Seltener kann es auch in Folge anderer abdomineller Karzinome zum Beispiel von Uterus, Pankreas, Dünndarm oder Harnblase zu PM kommen (Di Giorgio and Enrico, 2015). Nur etwa 10 % der Diagnosen resultieren aus extraabdominalen Primärkarzinomen, wie Brustkrebs, Lungenkrebs oder Malignen Melanomen (Flanagan et al., 2018).

### **1.1.4 Lebenserwartung und -qualität**

Die Diagnose von PM ist mit einer schlechten Prognose verbunden. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung von PM beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung der Patienten ohne Behandlung 3 bis 6 Monate (Davies and O'Neil, 2009).

Terminale Karzinomerkrankungen, wie PM, gehen mit einem bedeutenden Verlust an Lebensqualität einher (Jordhoy et al., 2001, Morris et al., 1986). Häufig leiden die Patienten an mannigfaltigen Symptomen, wie Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, Verstopfungen und Diarrhoe. Diese Symptome verschlechtern sich kontinuierlich bis zum Ableben (Odendahl et al., 2015).

Um den Allgemeinzustand der Patienten mit PM zu erfassen, wird der Karnofsky Index (KI) herangezogen. Anhand dieser Skala lässt sich die gesundheitsbedingte Einschränkung der Selbstversorgung, Selbstbestimmung und Aktivität erfassen. (D. A. Karnofsky and Burchenal, 1949). Bei der

Initialvorstellung von Patienten mit PM kann ein KI von 84 ( $\pm 14$ ) nachgewiesen werden (Odendahl et al., 2015). Dieser KI entspricht einer Lebenssituation, in der normale Aktivität mit Anstrengung möglich, jedoch mit deutlichen Krankheitssymptomen assoziiert ist.

## **1.2 Therapie**

Bis vor wenigen Jahren wurden PM als eine unheilbare Erkrankung angesehen, die in ihrem unausweichlichen Verlauf nur mit palliativen Mitteln begleitet werden konnte (Weber et al., 2012). Inzwischen konnten jedoch Teilverbesserungen durch überarbeitete Einteilungskriterien für verschiedene Therapiegruppen, Vereinheitlichung von Bewertungskriterien der Tumorlast, verbreitete Standardisierung von Therapietechniken, Erweiterung der chemotherapeutischen Optionen, chirurgischen Maßnahmen, intraperitonealen Therapien und Senkung der operationsassoziierten Morbidität und Mortalität erzielt werden (Neuwirth et al., 2015). Die mittlere Lebenserwartung bleibt trotz neuerer Behandlungsmöglichkeiten unter zwei Jahren (Odendahl et al., 2015).

### **1.2.1 Palliative Therapieoptionen**

Für viele Patienten mit PM kommt weiterhin ausschließlich eine Therapie mit palliativer Absicht in Betracht. Neben der reinen Symptomkontrolle werden auch aktive palliative Therapiemaßnahmen eingesetzt. Dazu gehört in erster Linie eine systemische, intravenöse Chemotherapie, die heute noch als Therapiestandard gilt (Franko et al., 2016). Die Auswahl der Chemotherapie zur Bekämpfung der Metastasen richtet sich nach der Histologie des Primärtumors. Die Behandlungsergebnisse der palliativen Maßnahmen inklusive systemischer Chemotherapie sind sowohl für Patienten als auch Therapeuten unbefriedigend. Beispielsweise liegt die Lebenserwartung für Patienten mit PM kolorektalen Ursprungs nach systemischer auf 5-Fluorouracil (5-FU)-basierter Chemotherapie lediglich zwischen 5 und 7 Monaten (Jayne et al., 2002). Bedauerlicherweise kann die systemische Chemotherapie aufgrund von dürrtiger Durchblutung und hohem Druck im Tumorgewebe keine ausreichende Wirkung im Peritoneum

entfalten (Neuwirth et al., 2015). Es sind kaum Langzeitüberlebende nach alleiniger systemischer Chemotherapie bei PM beschrieben (Dahdaleh and Turaga, 2018).

Bei Anwendung von systemischer Chemotherapie treten häufig typische akute Nebenwirkungen, wie Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe, Hautirritationen, Parästhesien, Mukositis und Haarausfall auf (Rivera et al., 2007). Organmanifestationen kommen in Form von Neurotoxizität (Oxaliplatin), renaler Toxizität (Cisplatin) und kardialer Toxizität (Doxorubicin) vor (dos Santos et al., 2012, Carvalho et al., 2009).

### **1.2.2 Lokale Maßnahmen: Chirurgie und intraperitoneale Chemotherapie**

Zusätzlich zur systemischen Chemotherapie wird seit Jahrzehnten die intraperitoneale Chemotherapie (IPC) entwickelt, um die Wirkung der Therapeutika bei peritonealen Tumorerkrankungen zu intensivieren (Sugarbaker et al., 1985). So zeigte der Vergleich von intraperitonealer und intravenöser Gabe von Cisplatin, dass die Konzentration von Cisplatin in der Peritonealhöhle nach intraperitonealer Gabe signifikant höher war (Pretorius et al., 1981). Der durch die lokale Gabe verbesserte therapeutische Index resultiert in einer erhöhten lokalen Zytotoxizität bei einer vergleichbaren systemischen Toxizität.

Zehn Jahre später stellte dieselbe Arbeitsgruppe um Paul Sugarbaker eine Kombinationstherapie aus radikaler, chirurgischer Entfernung des Peritoneums (Englisch: Cytoreductive radical surgery, kurz CRS) und hyperthermen intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) vor (Jacquet et al., 1995). Die CRS verfolgt das Ziel, alle sichtbaren Tumormetastasen des Peritoneums und aller beteiligten Organe chirurgisch zu entfernen. Die Kombination aus CRS und HIPEC bei ausgewählten Patientengruppen mit bösartigen Erkrankungen des Peritoneums wurde in den letzten Jahren zunehmend eingesetzt. Die Auswahlkriterien für die CRS und HIPEC sind ein begrenztes Ausmaß der Erkrankung, eine relativ günstige Tumorbilologie und ein guter Allgemeinzustand des Patienten (Pelz, 2018).

Um das Ausmaß der Erkrankung objektiv festzustellen, wurde der Peritoneal Carcinomatosis Index entwickelt (Harmon and Sugarbaker, 2005). Dieser Index wird prä- und intraoperativ angewandt, um die Resektabilität der PM vorauszusagen, die Patientenprognose abzuschätzen und Vorhersagen über die Lebenserwartung treffen zu können. Ein steigender Peritoneal Carcinomatosis Index Wert ist mit einer schlechteren Prognose verbunden (Elias et al., 2004, Sugarbaker, 1999, Cotte et al., 2007).

Bei ausgewählten Patienten kann nach CRS und HIPEC ein medianes Überleben von zwei Jahren und eine 5-Jahresüberlebensrate von bis zu 35 % erreicht werden (Froysnes et al., 2016). Beim peritoneal metastasierten kolorektalen Karzinomen wird nach kompletter zytoreduktiver Chirurgie sogar über ein medianes Überleben von 41 Monaten berichtet. Allerdings konnte kein Zusatzvorteil der HIPEC mit hochdosiertem Oxaliplatin über 30 Minuten gegenüber der alleinigen Chirurgie belegt werden (Quenet, 2018). Hingegen verbesserte der zusätzliche Einsatz einer HIPEC zur zytoreduktiven Intervalloperation das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei Patienten mit Ovarialkarzinom im Stadium FIGO-III, die für eine primäre zytoreduktive Operation nicht in Frage kommen (van Driel et al., 2018).

Jedoch ist die CRS und HIPEC ein aggressives Therapieverfahren mit einem erheblichen Risiko von Morbidität und Mortalität. Das Risiko für postoperative ausgeprägte Morbidität liegt im Mittel bei 51 %, die Mortalität bei 4 % (Passot et al., 2017). Bedeutende Komplikationen sind Anastomoseninsuffizienzen, Sepsis, Blutungen und Organversagen.

Auch ist die Lebensqualität nach der Operation für mehrere Monate eingeschränkt, das heißt sie sinkt nach der umfangreichen Operation zunächst ab, ist jedoch nach einem Jahr postoperativ wieder auf ihrem Ausgangswert (Passot et al., 2014).

### **1.2.3 Wahl der intraperitonealen Chemotherapie**

In der klinischen Praxis gibt es mindestens 60 verschiedene HIPEC-Protokolle (Yurttas et al., 2018). Zu den häufig intraperitoneal verwendeten

Chemotherapeutika zählen Cisplatin, Oxaliplatin, Mitomycin-C und Doxorubicin (Van der Speeten et al., 2017). Die Auswahl der intraperitoneal verabreichten Zytostatika muss auf die Besonderheiten der lokalen Gegebenheiten angepasst werden. Zum einen muss das Zytostatikum zellzyklusunabhängig wirken, da die Expositionszeit nur kurz (30 – 90 Minuten) ist. Zudem müssen die Zytostatikamoleküle möglichst groß und damit langsam resorbierbar sein, um einen hohen Konzentrationsgradienten zwischen Peritoneum und Plasma zu erhalten. Außerdem müssen die Chemotherapeutika bei der Verabreichung bereits in aktiver Form vorliegen, da keine hepatische Aktivierung möglich ist (Leebmann and Piso, 2019).

Aber auch die IPC stößt auf Einschränkungen, wie mangelhafte Verteilung über die peritoneale Oberfläche und geringe Gewebepenetration der Wirkstoffe (Dedrick and Flessner, 1997). Bei der IPC können Nebenwirkungen auftreten, diese sind entweder geringer (Emoto et al., 2012) oder vergleichbar (Armstrong et al., 2006) mit denen nach intravenöser Verabreichung. Zusätzliche Beschränkungen der intraperitonealen Gabe entstehen durch hohe lokale Toxizität und Katheter assoziierte Komplikationen (Odendahl et al., 2015).

### **1.3 Aktuelle Therapieentwicklungen**

Das Potential der intraperitonealen Therapie ist auch nach mehr als drei Jahrzehnten in einigen Bereichen noch kaum erforscht. Die notwendigen Untersuchungen werden zum Beispiel durch das Fehlen von zugelassenen Chemotherapeutika für den intraperitonealen Gebrauch verzögert. Zudem muss bedacht werden, dass die Effektivität der intraperitonealen Therapie von der Krebsart und dem Ausmaß des Befalls abhängt. Nach der Durchführung randomisierter Studien wird das Potential der intraperitonealen Therapie besser dargestellt werden können (Ceelen et al., 2020).

Die CRS und HIPEC sind Teil des heutigen Therapiestandards zur kurativen Behandlung von PM. Jedoch wird aktuell der Stellenwert dieser Therapie durch die Publikation von negativen Ergebnissen aus drei randomisierten Studien beim peritoneal metastasierten kolorektalen Karzinom infrage gestellt (Klaver et al.,

2019, Quenet et al., 2018, Goere et al., 2018). Auch bleibt die Wirkung von HIPEC bei Ovarialkarzinompatientinnen, die Kandidatinnen für eine primäre CRS sind, unklar (Koole et al., 2020). Dazu kommt, dass die CRS und HIPEC nur für eine kleine ausgewählte Gruppe von Patienten mit geringem Peritoneal Carcinomatosis Index Wert infrage kommt (Hompes et al., 2012).

Innovative Therapieoptionen, insbesondere neue Medikamenten-Verabreichungssysteme, sind also notwendig, um die Mehrheit der Patienten zu behandeln, die keine Kandidaten für eine CRS (mit oder ohne HIPEC) sind. Zu diesen Ansätzen gehören neue retardierte Darreichungsarten in Form von Gel oder neuartigen Biomaterialien, sowie die Nutzung von Nanomedizin und die intraperitoneale Aerosol-Therapie (Ceelen et al., 2020).

### **1.3.1 Intraperitoneale Druck-Aerosol-Chemotherapie**

Eine dieser neuen Verfahren der intraperitonealen medikamentösen Therapie ist die Intraperitoneale Druck-Aerosol-Chemotherapie (Englisch: Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy, kurz PIPAC). Ziel der PIPAC ist es, eine homogenere Verteilung und verbesserte Eindringtiefe von intraperitoneal verabreichten Medikamenten zu erreichen (Reymond et al., 2000). Mehrere präklinische Studien zeigen eine verhältnismäßig höhere intraperitoneale Aufnahme von Chemotherapie während der PIPAC im Vergleich zur HIPEC (Eveno et al., 2017, Giger-Pabst et al., 2019, Davigo et al., 2020).

Während der PIPAC wird anstelle von flüssiger Chemotherapie eine Medikamentenlösung in CO<sub>2</sub> vernebelt, sodass ein Aerosol entsteht. Ein Aerosol besteht aus zwei Phasen, einer gasförmigen Phase (CO<sub>2</sub>) und einer flüssigen Phase (Medikamentenlösung) (Dictionary.com, 2020a). Durch die gleichmäßige Verteilung des Gases in der geschlossenen Bauchhöhle, wird durch die Applikation des Medikamenten-Aerosols von einer homogenen Verteilung der Chemotherapie ausgegangen als bei Applikation flüssiger Chemotherapie (Solass et al., 2012a). In einem Versuch konnte Farbstoff, der als Aerosol verabreicht wurde, im Vergleich zu flüssigem Farbstoff, eine größere peritoneale Oberfläche intensiver anfärben. Außerdem konnte nur das Aerosol verborgene

Oberflächen und die anteriore Bauchwand anfärben (Solass et al., 2012b). Die bessere Verteilung von Substanzen nach PIPAC im Vergleich zu flüssiger Verabreichung wurde auch mit biolumineszenten mRNA Lipoplexen im Nagetier bestätigt (Shariati et al., 2019).

Eine Flüssigkeit wählt bei ihrer Verteilung immer den Weg des geringsten Widerstandes. Da Tumorgewebe einen erhöhten interstitiellen Druck aufweist (Heldin et al., 2004), wird eine flüssige Chemotherapie also kaum in das Tumorgewebe eindringen, sondern bevorzugt durch das Normalgewebe fließen. Außerdem sind die verwendeten Chemotherapeutika für die intravenöse Verabreichung entwickelt und nicht für die intraperitoneale. Aufgrund ihrer spezifischen Eigenschaften können sie die Peritonealmembran bei normalem abdominellem Druck kaum durchdringen. Bei der PIPAC wird durch die Applikation eines homogenen Drucks die Aufnahme der Chemotherapie in das Tumorgewebe verbessert. Während der PIPAC wird Aerosol unter einem Druck von 12 bis 15 mmHg in die geschlossene Bauchhöhle verabreicht. So wird ein künstlicher hydrostatischer Druckgradient zwischen der Bauchhöhle und dem soliden Tumorgewebe hergestellt, das führt zu einem verbesserten Flüssigkeitstransfer von der Bauchhöhle durch die neoplastisch veränderte Peritonealmembran. Die PIPAC ist also ein großvolumiges Medikamentenverabreichungssystem, bei dem Therapeutika vermehrt entlang ihres Konzentrationsgefälles durch die Peritonealmembran diffundieren können.

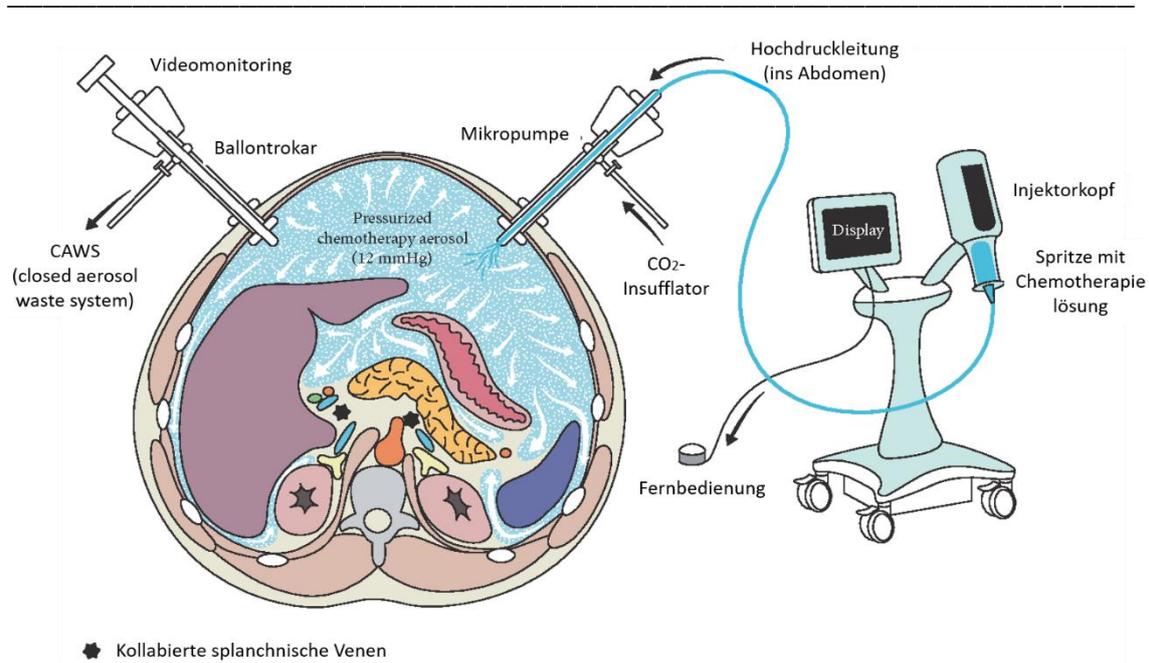
Außerdem wird bei der PIPAC der kapillar-venöse Abfluss aus den parietalen Gefäßen durch den erhöhten Druck im Abdomen verringert. Die Kombination dieser vorteilhaften physikalischen Eigenschaften resultiert in eine verlängerte Expositionszeit der Medikamente auf das Zielgewebe und damit in einer Wirkungsintensivierung (Nadiradze et al., 2019).

Der positive Effekt des Injektionsdrucks auf die Eindringtiefe des Zytostatikums wird inzwischen durch mehrere experimentelle Studien belegt [zusammengefasst von (Nadiradze et al., 2020)]. Einige Studien berichten sogar von einem starken Zusammenhang zwischen erhöhtem Injektionsdruck und höherer

Zytostatikaaufnahme ins Zielgewebe (Minchinton and Tannock, 2006, Heldin et al., 2004).

#### **1.3.1.1 Technik**

Die PIPAC ist ein minimal-invasives Verfahren, das einer Bauchspiegelung ähnelt und unter Vollnarkose durchgeführt wird. In Abb. 1 sieht man die schematische Darstellung eines PIPAC Aufbaus. Zuerst wird ein CO<sub>2</sub>-Pneumoperitoneum mit einem Druck von 12 bis 15 mmHg und einer Temperatur von 37 °C installiert. Ein 5-mm Ballontrokar wird in die laterale Bauchwand eingebracht und eine Videokamera eingeführt. Ein zweiter, 12-mm Ballontrokar wird unter Sicht eingebracht. Anschließend wird die Bauchhöhle inspiziert und das Ausmaß des Peritonealbefalls mittels Peritoneal Carcinomatosis Index ermittelt. Bestehender Aszites und Biopsien werden für die histologische Untersuchung entnommen. Die Gasdichtigkeit des Abdomens wird sorgfältig überprüft. Im Anschluss wird die Chemotherapielösung mittels eines CE-zertifizierten Verneblers (Capnopen®, Capnomed, Zimmern o.R., Deutschland) aerosoliert. Der Vernebler wird durch einen für Chemotherapie-Applikation zertifizierten Angio-Injektor (Accutron HD, MedTron® AG, Saarbrücken, Deutschland) mit einem konstanten Fluss von 0,5 - 0,7 ml/s und einem maximalen Druck von 200 psi betrieben. Das Aerosol wird für 30 Minuten unter Druck in der Peritonealhöhle belassen, bevor es durch ein sicheres, geschlossenes Abluftsystem (Englisch: Closed Aerosol Waste System, kurz CAWS) abgelassen wird (Solass et al., 2013).



**Abb. 1: Schematischer PIPAC Aufbau**  
[Adaptiert von (Hubner et al., 2017)]

In Übersichtsstudien konnte weitreichende Einheitlichkeit der PIPAC-Therapiestandards zwischen den Zentren festgestellt werden. Die PIPAC kann mehrfach (durchschnittlich dreimal) in zeitlichen Abständen von circa 6 Wochen wiederholt werden (Solass et al., 2014). Die meisten Zentren bewerten den Peritoneal Carcinomatosis Index bei jeder PIPAC neu. Die Chemotherapie-Protokolle sind bei allen Befragten identisch und auch die Protokolle für die histologische und radiologische Bestimmung des Therapieansprechens sind weitestgehend einheitlich (Nowacki et al., 2018).

### 1.3.1.2 Klinische Ergebnisse

Im Jahr 2011 erfolgte die erste klinische Anwendung der PIPAC durch eine deutsche Arbeitsgruppe (Solass et al., 2012b). Die histologische Ansprechrate auf PIPAC Anwendungen ist für therapieresistente Karzinome der Ovarien, des Kolorektums und des Magens 62–88 %, 71–86 % und 70–100 % (Grass et al., 2017). Auch eine positive Auswirkung auf das Verringern des Aszites-Volumens wurde beobachtet (Gockel et al., 2018). Nach der PIPAC Anwendung wurden entweder keine negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität beobachtet

(Grass et al., 2017) oder es wurde sogar eine Verbesserung der Lebensqualität verzeichnet (Tempfer et al., 2018). Das Gesamtüberleben von Patienten mit PM unterschiedlicher Ursprünge beträgt nach einer oder mehreren PIPAC Anwendungen im Mittel 11,8 Monate (Kurtz et al., 2018). Auch für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand kann die PIPAC eine geeignete Behandlungsmöglichkeit darstellen, da das Operationstrauma minimal ist.

Chemotherapiebedingte Komplikationen sind selten und werden vor allen als vorübergehend und selbstlimitierend beschrieben. CTCAE des Grades 1 - 2 in Form von Bauchschmerzen, Übelkeit, Obstipation und Harnverhalt wurden beobachtet (Hubner et al., 2017). Seltene aber zum Teil schwere Komplikationen bei der PIPAC sind Darmperforation und Blutungen (Kurtz et al., 2018). Schon nach kurzem stationärem Aufenthalt können die Patienten durchschnittlich nach drei Tagen wieder nach Hause entlassen werden (Grass et al., 2017). Es sind aktuell 24 klinische Studien in internationalen Registern (clinicaltrials.com) aufgelistet, die die onkologische Wirksamkeit der PIPAC unter kontrollierten Bedingungen untersuchen.

### **1.3.1.3 Grenzen der PIPAC**

Obwohl die PIPAC gut standardisiert ist und relativ einheitlich durchgeführt wird (Nowacki et al., 2018, Hübner et al., 2017), sind die Anwendungsstandards der PIPAC historisch gewachsen, daher fehlt es an ausreichender experimenteller Evidenz.

Die räumliche Verteilung eines therapeutischen Aerosols ist aus theoretischer Sicht der Verteilung einer Flüssigkeit überlegen (Nadiradze et al., 2020). Auch tierexperimentell konnte die Überlegenheit der Verteilung eines intraperitonealen Aerosols gegenüber einer Flüssigkeit mehrfach gezeigt werden (Davigo et al., 2020, Shariati et al., 2019, Solass et al., 2012b). Jedoch ist diese Verteilung bei der PIPAC immer noch nicht ideal (Göhler et al., 2017, Khosrawipour et al., 2016a, Khosrawipour et al., 2016b, Khosrawipour et al., 2016c) und weitere technologische Fortschritte sind notwendig, um das PIPAC-Verfahren weiter zu optimieren.

### 1.3.2 Therapeutische Hyperthermie

Bereits im 19. Jahrhundert wurde der zytotoxische Effekt der Hyperthermie bei Patienten mit bösartigen Tumorerkrankungen beobachtet. Die Patienten erfuhren während hochfieberhaften Infekten eine Regression ihrer malignen Erkrankung (Coley, 1893, Busch, 1866). Derzeit ist der Mechanismus des Zelltodes durch Hitze einwirkung noch nicht abschließend geklärt. Bei einer Hyperthermie über 41° C kann jedoch eine selektive Schädigung von malignen Zellen beobachtet werden. Wahrscheinlich resultiert diese aus der erhöhten Apoptoserate von Tumorzellen aufgrund ihres veränderten Zellmetabolismus, ihrer gesteigerten lysosomalen Aktivität und ihrer gestörten Mikrozirkulation (Sticca and Dach, 2003). Zudem scheinen hitzeinduzierte Proteine eine wichtige Rolle dabei zu spielen (Hildebrandt et al., 2002). Der positive Effekt von Hyperthermie auf den Rückgang von Tumorgewebe zeigte sich in einigen Studien (Datta et al., 1990, Overgaard et al., 1996, Perez et al., 1991, Engin et al., 1993, Valdagni and Amichetti, 1994). Beispielsweise konnte bei der Kombination aus Hyperthermie mit Bestrahlung eine stärkere Tumorregression beobachtet werden, als bei getrennter Anwendung (Hornback, 1989). Außerdem konnte in einigen *in vitro* und *in vivo* Studien eine erhöhte Aufnahme von hyperthermem Cisplatin in Tumorzellen gegenüber der normothermen Applikation von Cisplatin gezeigt werden (Los et al., 1993, Los et al., 1994, Los et al., 1991). Eine weitere *in vitro* Studie zeigte nach hyperthermer Applikation von Cisplatin ein Anstieg von DNA-Schäden in CC531 Tumorzellen. Es wird vermutet, dass Hyperthermie eher die Aufnahme des Wirkstoffes in die Zelle erhöht, als die kovalente Bindung der Chemotherapie an die DNA verbessert. So steigt die Anzahl der zellulären DNA-Schäden mit zunehmender Temperatur. An isolierter DNA konnte dieser Effekt jedoch nicht bestätigt werden (Los et al., 1994).

Aufbauend auf den obigen Ergebnissen wird die therapeutische Hyperthermie in der Klinik als unterstützende Maßnahme bei tumorösen Erkrankungen zusätzlich zu Standardverfahren, wie Chirurgie, Chemo- und Radiotherapie eingesetzt. Derzeitige hypertherme Ansätze beinhalten lokale, regionale und Ganzkörperanwendungen. Die dazu genutzten Methoden sind vielfältig, sie beinhalten Ultraschall, Laser, Mikrowellen, Radiofrequenz (Rao et al., 2010) und

extrakorporale Zirkulation, aber auch Perfusion mit erhitzten Flüssigkeiten (Cecchin et al., 2016).

Die Einbeziehung von Hyperthermie in Standardtherapien für PM wird anhand der angeführten Studien von spezialisierten Fachgesellschaften empfohlen (psogi.com, 2020).

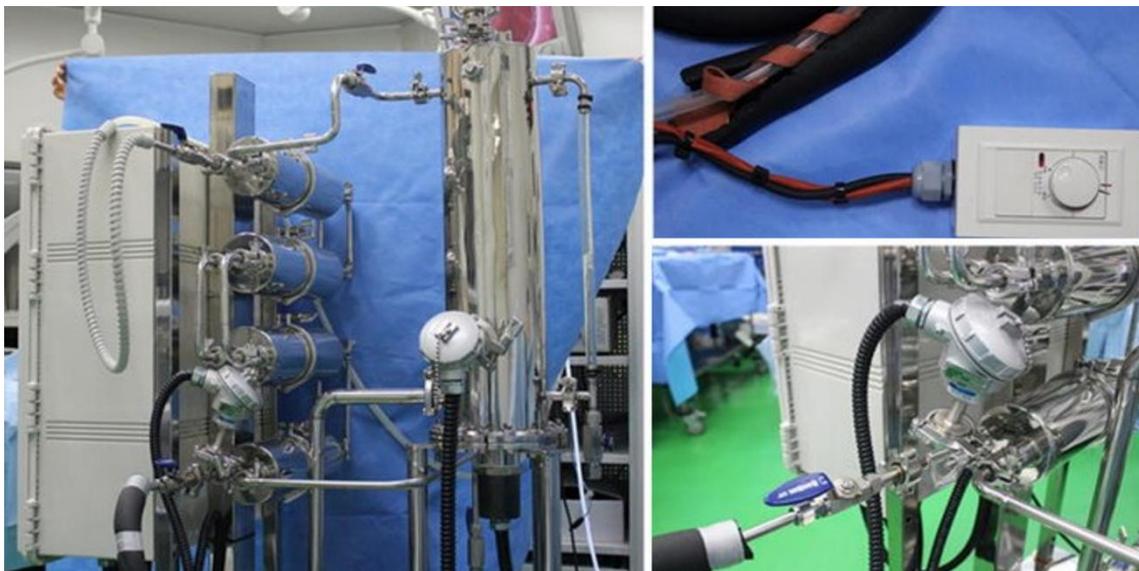
### **1.3.3 Hypertherme Intraperitoneale Druck-Aerosol-Chemotherapie**

Im Jahr 2016 beschrieb die Gruppe von H.H. Kim in Seoul zum ersten Mal das Konzept der hyperthermen PIPAC (abgekürzt: hPIPAC) (Jung do et al., 2016). Rationale der hyperthermen Intraperitonealen Druck-Aerosol-Chemotherapie (hPIPAC) ist es, die Vorteile der therapeutischen Hyperthermie mit denen der PIPAC zu kombinieren. Die Hypothese ist, dass durch die zusätzliche Hyperthermie während der hPIPAC die Gewebepenetration, die Gewebekonzentration und die biologische Wirksamkeit der Zytostatika gegenüber der normothermen PIPAC verbessert werden. Damit soll ein überlegener Antitumoreffekt durch die hPIPAC erreicht werden.

#### **1.3.3.1 Technologie der hPIPAC**

Bei der hPIPAC wird wie bei der PIPAC Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) verwendet. Die ursprünglich entwickelte hPIPAC Technologie (Jung do et al., 2016) für die Herstellung eines hyperthermen Kapnoperitoneums bestand aus einem laparoskopischen Vernebelungssystem und einer Heizapparatur mit extrakorporalem Gaskreislauf (siehe in Abb. 2). Die Heizapparatur bestand aus vier Heizeinheiten, welche ein Wasserbad auf eine Temperatur von 52 °C erwärmten. Das CO<sub>2</sub> durchströmte Leitungen, die durch das Wasserbad verliefen, dadurch wurde eine Gastemperatur von 37,5 °C erzeugt. Die Gasleitung vom Heizapparat zum Schweinemodel war mit einem zusätzlichen Heizsystem ausgestattet, welches das Gas von 37,5 °C auf 40,0 °C erhitzte. Wegen dieser extrakorporalen Zirkulation ähnelt dieses hPIPAC System stark der HIPEC, unterscheidet sich aber wesentlich von der PIPAC, bei der die Chemotherapie in den geschlossenen abdominalen Raum verabreicht wird, wobei keine CO<sub>2</sub>-Zirkulation stattfindet.

Die Machbarkeit der hPIPAC wurde in einem Großtiermodell bereits erfolgreich geprüft (Jung do et al., 2016). Während dieser Studie wurde bei fünf Schweinen eine Darmresektion mit Anlage einer Anastomose durchgeführt. Im Anschluss wurde die Bauchhöhle der Tiere 30 Minuten lang mit erwärmtem, trockenem CO<sub>2</sub> auf 40,0 °C erhitzt. Sobald die Zieltemperatur erreicht war, wurden entweder 25 mg verdünntes Cisplatin oder Indocyaningrün (ICG) mit einem Volumen von 150 – 250 ml aerosolisiert (< 5 Minuten) und für eine Stunde unter ständiger Zirkulation von chemotherapiebeladenem, warmem CO<sub>2</sub> dort belassen. Schlussendlich wurde das toxische Aerosol in ein geschlossenes Abfallsystem entsorgt. Die mittlere Operationszeit betrug 85 Minuten, die intraperitoneale Temperatur während der hPIPAC pendelte sich zwischen 38,8 und 40,2 °C ein. Nach sieben Tagen wurden die Schweine euthanasiert und autopsiert, es fanden sich kein Zeichen von Gewebetoxizität sowie keine Heilungsstörung der Darmanastomosen (Jung do et al., 2016).



**Abb. 2: Heizapparate der koreanischen Gruppe für die hPIPAC**  
[adaptiert von (Jung do et al., 2016)]

Bei der herkömmlichen PIPAC wird für eine Anwendung in der Regel 7,5 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, im absoluten Wert 12 – 14 mg Cisplatin verabreicht (Solass et al., 2014). Es fällt auf, dass bei den Versuchen von Jung et al. die doppelte Dosis

pro Tier verwendet wurde (25 mg bei 35 – 40 kg Körpergewicht). Diese hohe Chemotherapiedosis war durch das zusätzliche Volumen des CO<sub>2</sub> notwendig, da sich immer ein unbekannter Teil des chemotherapiebeladenen Gases in den Heizapparaturen befand. In der Originalpublikation wurden keine Werte zur erreichten Gewebekonzentration angegeben, sodass mögliche pharmakologische oder biologische Vorteile der hPIPAC bisher hypothetisch bleiben.

### **1.3.3.2 Anwendbarkeit der verfügbaren hPIPAC Technologie**

Die von Jung et al. vorgestellte Apparatur ist ein experimenteller Aufbau, der nur im Labor Anwendung fand. Bei der Erstellung des Aufbaus wurden die hohen Anforderungen an ein medizinisches Produkt nicht berücksichtigt. Jedoch müssen alle verwendeten medizinischen Geräte mit einer CE-Kennzeichnung versehen sein. Diese darf erst angebracht werden, wenn die Geräte die regulatorischen Anforderungen erfüllen. Durch die im Mai 2017 in Kraft getretene neue europäische Verordnung für Medizinprodukte wurden die Anforderungen zusätzlich erhöht (Parlament and Rat, 2017). Schon jetzt ist zu erkennen, dass die verfügbare hPIPAC Technologie diese Anforderungen nicht erfüllt, denn

- die Dosis, die der Patient, beziehungsweise das Zielgewebe in diesem offenen System tatsächlich aufnimmt, ist unklar.
- bei der Gaszirkulationsanlage handelt sich um ein Gerät, das mehrfach verwendet werden soll. Die Reinigung und die Sterilisation des Gerätes erscheinen problematisch.
- die Arbeitssicherheit kann nur gewährleistet werden, wenn das System dicht ist und bleibt. Das ist aber in diesem komplexen System schwer zu überprüfen.
- die Implementierung der voluminösen, immobilen Technologie in einem Operationssaal erscheint aufwendig.
- es wurden keine klinischen Studien mit dieser Technologie durchgeführt, welche für die Erteilung eines CE-Zertifikates der Klasse III notwendig wären.

Auch die Teilkomponente des Systems (wie zum Beispiel der Vernebler selbst), sind nicht CE-zertifiziert. Es ist also nicht davon auszugehen, dass die verfügbare hPIPAC Technologie aus Korea in den nächsten fünf Jahren die CE-Zulassung erhalten wird.

### **1.3.3.3 Grenzen der hPIPAC**

Bei der Laparoskopie kommt seit einem Jahrhundert CO<sub>2</sub> zur Anwendung (Zollikofer, 1924) und wird weltweit in allen Fachdisziplinen verwendet. Bisher wurde mit großem technologischem Aufwand gezeigt, dass zur Durchführung einer hPIPAC das CO<sub>2</sub> auf 38,8 bis 40,2 °C aufgewärmt werden kann. Zuerst muss betont werden, dass dieser Temperaturbereich unterhalb der üblichen therapeutischen Hyperthermiewerten (zwischen 41 und 43 °C) liegt (Dewey, 1994). Therapeutisch relevant ist die Temperatur des Zielgewebes und nicht die des insufflierten Gases. Wegen der großen Oberfläche des Zielgewebes und seinem hohen Wassergehalt benötigt dessen Erhitzung eine erhebliche Energiemenge. Erfahrungen aus der medizinischen Endoskopie zeigen, dass es schwierig ist, Organe mit intraluminaler Hitzeproduktion zu erwärmen. Es ist kaum möglich, genügend Energie per Volumeinheit mit trockenem CO<sub>2</sub> zu transportieren, um das wasserbeladene Zielgewebe zu erwärmen (Roth and Sea, 2014). Über die physikalischen Gesetze, die diese Energieübertragung bestimmen, wird später in dieser Arbeit (Material und Methoden, ab Seite 24) im Detail eingegangen.

Während der Entwicklung der ersten Generation der hPIPAC Technologie ergaben sich offensichtlich erhebliche Schwierigkeiten beim Erhitzen des trockenen CO<sub>2</sub> Gases. Es mussten im Studienverlauf aufwendige Heizeinheiten hinzugefügt werden (Jung do et al., 2016). Ob diese technischen Maßnahmen zum erwünschten therapeutischen Erfolg geführt haben, bleibt ungewiss, da während der Experimente keine Messungen der Konzentration, Verteilung oder Penetrationstiefe der Zytostatika im Gewebe durchgeführt wurden. Auch die Temperatur im Zielgewebe wurde nicht gemessen oder zumindest wurden diese Daten nicht publiziert. Außerdem gab es keine Kontrollgruppe mit normothermer PIPAC. Somit lässt die tierexperimentelle Studie von Jung et al. keine Aussagen

über die Wirksamkeit der hPIPAC im Vergleich zur PIPAC (Solass et al., 2012b) zu. Es ist also nicht überraschend, dass die koreanische Gruppe keine weitere Entwicklung der hPIPAC Technologie publiziert hat.

## 1.4 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, eine klinisch anwendbare und zertifizierbare hPIPAC Technologie zu planen, zu etablieren und zu testen. Die Arbeitshypothese ist, dass eine hypertherme Intraperitoneale Druck-Aerosol-Chemotherapie (hPIPAC) generiert werden kann, welche folgendes Pflichtenheft erfüllt

- aufwärmen des Zielgewebes auf Temperaturen zwischen 41 °C und 43 °C durch intraluminale Energieapplikation mittels warmem feuchtem CO<sub>2</sub>
- erhalten der therapeutischen Hyperthermie ohne CO<sub>2</sub>-Fluss für mindestens 30 Minuten
- einfaches System unter Nutzung und Anpassung von verfügbaren CE-zertifizierten Geräten
- mobiles, kompaktes System, das im Operationssaal eingesetzt werden kann
- System bestehend aus
  - o einem wiederverwendbaren Heizgerät
  - o sterilen Zubehörteilen zum Einmalgebrauch oder wiederverwendbaren sterilisierbaren Zubehörteilen

Vorab ist die Etablierung eines adäquaten Modells zur Gestaltung und Optimierung der geplanten hPIPAC Technologie notwendig. Dieses Modell soll wenn möglich die 3R-Prinzipien (Replacement, Reduction, Refinement) (Russell and Burch, 1959) erfüllen, um die Nutzung von lebenden Tieren für die Versuche auf ein Minimum zu reduzieren. Das ausgewählte Modell soll unter anderem pharmakologische Messungen im Gewebe ermöglichen, welche in Folgeuntersuchungen nach Etablierung der hPIPAC Technologie geplant sind.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um thermodynamische *ex vivo* Experimente am modifizierten, invertierten Harnblasenmodell. Die Durchführbarkeit der hPIPAC wird mithilfe eines handlichen Befeuchtungssystems (Humigard®, Fischer&Paykel Healthcare (FPH), Auckland, New Zealand) untersucht.

Im Einzelnen sind die Arbeitsschritte dieser Arbeit

- die aufzuwendende Energiemenge zum Erreichen von Hyperthermie im Zielgewebe rechnerisch zu ermitteln
- einen effizienten Versuchsaufbau zu entwickeln
- die optimale Gasflussrate des medizinischen Befeuchtungssystems zu bestimmen
- die Zeit bestimmen, die das medizinische Befeuchtungssystem bei optimalem Gasfluss benötigt, um das Modell von 37 °C auf 41 bis 43 °C zu erwärmen
- die Temperatur des Zielgewebes während des Sprühvorgangs und der Expositionsphase zu bestimmen
- die Zeit ermitteln, die das Modell benötigt, um nach der Anwendung wieder auf normotherme Temperatur (37 °C) abzukühlen

Für diese thermischen Versuche soll ein verfügbares, normothermes *ex vivo* Modell (Schnelle et al., 2017, Sautkin et al., 2019) zu einem Hyperthermie-Modell weiterentwickelt werden.

### 2.2 Regulatorische Rahmenbedingungen

Im Rahmen dieser Arbeit werden keine Experimente am Menschen oder an Tieren durchgeführt. Es wird kein menschliches Gewebe untersucht. Auch werden keine Patientendaten erhoben. Die verwendeten frischen Rinderharnblasen werden von einem regionalen Schlachthof bezogen. Das

Gewebe entfällt bei der kommerziellen Schlachtung im Rahmen der Nahrungskette als unverwertbares Nebenprodukt. Da keine Versuche an lebendigen Tieren durchgeführt werden und auch keine Tiere für den Zweck der Versuche getötet werden müssen, wird keine Genehmigung vom Veterinäramt benötigt. Zur Beratung wurde das Studienprotokoll der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen vorgelegt, die keine Einwände gegen dessen Durchführung äußerte.

### **2.3 Arbeitssicherheit**

Das NCPP-Labor, in dem die Versuche durchgeführt wurden, ist für die Manipulation von toxischen Aerosolen ausgestattet und wurde im Herbst 2016 von der Unfallkasse Baden-Württemberg erfolgreich auditiert. Um die Arbeitsgruppe vor dem Risiko einer unnötigen Belastung mit giftigen Substanzen (Willaert et al., 2017, Graversen et al., 2016) zu schützen, wurde in den beschriebenen Experimenten Aqua destillata anstelle von Chemotherapielösung verwendet.

### **2.4 Modellentwicklung**

Die Anforderungen an ein geeignetes Modell für die thermodynamischen Versuche sind eine einfache und sichere Handhabung, hohe Reproduzierbarkeit, gute Übertragbarkeit auf den Menschen und geringe Kosten.

Die Vor- und Nachteile von verschiedenen Modellmöglichkeiten sind nachfolgend in Tabelle 1 dargestellt [adaptiert von (Schnelle et al., 2017)].

**Tabelle 1: Vergleich dreier Modelle für hPIPAC Simulation**

	<i>In vivo</i> Tiermodell an Schweinen	<i>In vitro</i> Modell Peritoneum in Plastikbehälter	<i>Ex vivo</i> Harnblasen- Modell
Lebendiges Tier benötigt	Ja	Nein	Nein
Genehmigung für Tierversuche benötigt	Ja	Nein	Nein
Kosten	Hoch	Gering	Gering
Anatomische Faktoren	Berücksichtigt	Nicht berücksichtigt	Nicht berücksichtigt
Rolle der Vaskularisation	Berücksichtigt	Nicht berücksichtigt	Nicht berücksichtigt
Ähnlichkeit zur peritonealen Oberfläche	Sehr hoch	Gering	Hoch
Handhabung	Aufwändig	Moderat	Einfach
Reproduzierbarkeit	Gering	Hoch	Hoch

Aufgrund von hoher Ähnlichkeit zur menschlichen Bauchhöhle, geringen Kosten und keiner Notwendigkeit von Tieropfern, eignet sich das *ex vivo* Modell (Sautkin et al., 2019, Schnelle et al., 2017) am besten für die geplanten Experimente.

#### **2.4.1 Das invertierte Harnblasenmodell**

Das invertierte Harnblasenmodell (Englisch: inverted urinary bladder model, kurz: IBUB) ist ein etabliertes Modell für die Optimierung von intraperitonealen Medikamentenverabreichungssystemen (Schnelle et al., 2017). Die Rinderharnblase liegt intraperitoneal und ist deswegen fast vollständig mit Peritoneum überzogen. Außerdem entspricht das Volumen der Rinderblase mit 2-3 Litern annähernd dem der menschlichen Bauchhöhle (3-5 Liter).

Nach Organentnahme wird ein 4 cm großer Schnitt am Blasen Hals gesetzt und die Blase durch diesen umgestülpt, sodass die Serosa die komplette innere Oberfläche des Organs auskleidet. Der Schnitt wird durch eine fortlaufende Naht am Geweberand dicht verschlossen. Anschließend wird ein Ballontrokar durch den offenen Blasen Hals eingebracht und am Gewebe festgenäht, dann wird die vollständige Dichtigkeit überprüft. Danach wird ein therapeutisches Kapnoperitoneum eingerichtet. Die Erfahrung an hunderten IBUB-Modellen hat gezeigt, dass dieses Modell sich für die Entwicklung von innovativen Methoden zur Optimierung der intraperitonealen Verabreichung von Medikamenten hervorragend eignet, Hochdurchsatzexperimente erlaubt, sowie reproduzierbare Ergebnisse zur Medikamentenverteilung, -konzentration und –eindringtiefe in das peritonealen Gewebe liefert (Sautkin et al., 2019, Toussaint et al., 2020).

#### **2.4.2 Hyperthermes invertiertes Harnblasenmodell**

Um auf den Menschen übertragbare Ergebnisse hervorzubringen muss das oben beschriebene IBUB-Modell für die geplanten thermodynamischen Versuche modifiziert werden. Insbesondere muss hierfür die thermische Trägheit, das Absorptionsvermögen und die Wärmeleitfähigkeit durch das Modell abgebildet werden.

##### *Thermische Trägheit*

Thermische Trägheit bezeichnet die Fähigkeit eines Gegenstandes, die Temperatur seiner Umgebung anzunehmen. Definitionsgemäß entspricht die thermische Trägheit der notwendigen Energie, um einen Gegenstand um ein Grad Kelvin zu erwärmen. Die thermische Trägheit ist vom Absorptionsvermögen, der spezifischen Wärme, der thermischen Übertragbarkeit, den Dimensionen, sowie weiteren Faktoren des Systems abhängig (Encyclopedia.com., 2020).

##### *Absorptionsvermögen*

Das Absorptionsvermögen bestimmt den Umfang der einfallenden Wärmestrahlung, die von der Oberfläche eines Gegenstandes aufgenommen werden kann (Dictionary.com, 2020a).

### *Wärmeleitfähigkeit*

Die Wärmeleitfähigkeit ist bestimmt durch die Geschwindigkeit, mit der sich die Erwärmung an einem Punkt durch einen Gegenstand ausbreitet. Die Wärmeleitfähigkeit ist also das Vermögen eines Gegenstandes thermische Energie mittels Wärmeleitung zu transportieren (Dictionary.com, 2020b).

## **2.5 Versuchsaufbau**

Im Folgenden werden die verwendeten medizinischen Geräte mit ihren Produktinformationen und eine allgemeine Versuchsdurchführung vorgestellt.

### **2.5.1 Medizinische Geräte**

Folgende medizinische Geräte wurden für die Experimente verwendet

- Medizinisches Befeuchtungssystem Humigard® (FPH prototype 1903 [FPH1-Prototyp]) & FPH prototype SH870 [FPH2-Prototyp], Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, Neuseeland)
- CO<sub>2</sub>-Insufflator (Thermoflator, Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Deutschland, serial number: 26430520)
- Angio-Injektor (Accutron HP, MedTron® AG, Saarbrücken, Deutschland)
- Laparoskopischer Vernebler (Capnopen®, Capnomed GmbH, Zimmern o.R., Deutschland)
- 12-mm Ballontrokar (Kii®, Applied Medical, Düsseldorf, Deutschland)
- 20-mm Stahl Trokar (HI-FLO Trocar 7676 K5DNG, WISAP® Medical Technology GmbH, Brunnthal/Hofolding, Deutschland)
- Infrarot-Heizstab (Saphir-Infrarotlicht-Koagulator, LC250, NK-Optik, München, Deutschland)
- Wasserbad (Thermo-Temp, MGW Lauda, Lauda-Königshofen, Germany)
- Magnetrührer mit Heizung (IKA MAG RH, IKA®-Werke GmbH & CO. KG, Staufen, Deutschland, UKT ID 24731)
- Sicherheitswerkbank (Type MS2020 1.8, Thermo Electron LED GmbH Langenselbold, Deutschland)

- Thermohygrometer (Amarell, Kreuzwertheim, Deutschland)
- Einstech-Infrarot-Thermometer (testo 104-IR, testo, Reutlingen, Deutschland)
- Infrarot-Thermometer (ScanTemp385, Dostmann electronic GmbH, Mannheim, Deutschland)
- Plastikbehälter (5 Liter, Lidl, Deutschland)
- Rinderharnblasen (Metzgerei Raiser, Tübingen Lustnau, Deutschland)
- Klettverschluss- Mantel mit Draht und einem Metallhacken
- Verschiedene Verbindungsschläuche

Alle Thermometer wurden vor den Versuchen geeicht.

### **2.5.2 Allgemeine Versuchsdurchführung**

Die Zielsetzung der Versuche war es

- das Blasengewebe auf eine Zieltemperatur zwischen 41-43 °C zu erhitzen.
- den beim Menschen vorhandenen Wärmeverlust von der Peritonealhöhle in den (normothermen) Körper durch die Immersion des Modells in ein Wärmebad bei 37 °C zu simulieren.
- die Hyperthermie im Zielgewebe während der Dauer der PIPAC Anwendung aufrecht zu halten.

Zu Beginn der Versuche wurde ein Kapnoperitoneum mit einem Druck von 15 mmHg durch einen CO<sub>2</sub>-Insufflator in der invertierten Harnblase hergestellt. Die gesamte Blasenoberfläche wurde unter Wasser (bei 37 °C) getaucht und in vertikaler Position dort belassen. Es wurde abgewartet, bis sich die Temperatur im Zielgewebe bei 37 °C stabilisiert hatte. Das FPH Befeuchtungsgerät wurde eingeschaltet und die Temperatur des Peritonealgewebes unter ständiger Zirkulation des feuchten, warmen CO<sub>2</sub> erhöht. Nach dem Erreichen der Zieltemperatur zwischen 41-43 °C wurde der Gasfluss unterbrochen, um ein geschlossenes System, wie bei der PIPAC zu erzeugen. Im nächsten Schritt wurde Aqua destillata bei Raumtemperatur mit einem Hochdruckinjektor und

einem Fluss von 0,5 ml/s durch den Vernebler in die Blase aerosoliert. Während dieses Sprühvorgangs, sowie in den darauffolgenden 30 Minuten wurde das System im Gleichgewicht (ohne jeden Gasfluss) erhalten. Nach Ablauf dieser Zeit wurden alle Heizgeräte ausgeschaltet und die Dauer ermittelt bis das Zielgewebe wieder seine Ausgangstemperatur von 37 °C erreicht hatte.

Abb. 3 zeigt den angestrebten Temperaturverlauf im Zielgewebe unter Berücksichtigung der Auswirkungen aller durchzuführenden Maßnahmen.

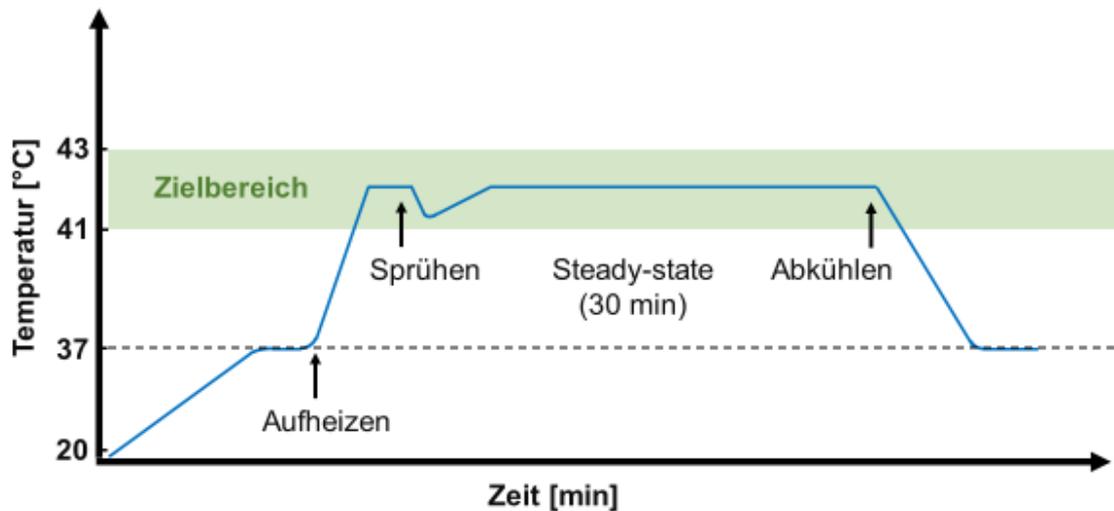


Abb. 3: Angestrebte Temperaturkurve des Zielgewebes während hPIPAC

## 2.6 Wärmeerzeugung

Verschiedene Wärmequellen wurden an mehreren Bereichen des Versuchsaufbaus implementiert. Vor Beginn der Experimente wurden Temperaturmessungen an den einzelnen Heizapparaturen durchgeführt und die optimale Einstellung der Geräte ermittelt.

Die benötigte Energie wurde mit folgenden Geräten bereitgestellt

- einem thermischer CO<sub>2</sub>-Insufflator (Thermoflator, Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Deutschland)

- einem Gerät zum Befeuchten und Aufwärmen von CO<sub>2</sub> (FPH Prototypen 1 und 2, Fisher Paykel Healthcare, Auckland, Neuseeland)
- Heizspiralen und Isolationsmaterial um die Schläuche, die das Befeuchtungssystem und die IBUB verbinden
- einem Infrarot-Heizstab (Saphir-Infrarotlicht-Koagulator, LC250, NK-Optik, München, Deutschland)
- Heizmanschetten um die Spritzen des Hochdruckinjektors (Accutron HP®, MedTron AG, Saarbrücken, Deutschland)

Der Humigard® ist ein medizinisches Befeuchtungssystem, welches CO<sub>2</sub> während medizinischer Eingriffe befeuchtet und das Gas erwärmt. Es besteht aus einem Schlauch, der den Humigard® mit dem CO<sub>2</sub>-Insufflator verbindet, einer Heizplatte und einem Behälter, der mit Wasser gefüllt ist. Durch das Erhitzen des Wassers entsteht Wasserdampf, der gemeinsam mit dem durchströmenden CO<sub>2</sub> durch ein isoliertes und aktiv beheiztes Schlauchsystem in die Bauchhöhle geleitet wird. Das CE-zertifizierte Befeuchtungssystem stellt angefeuchtetes, normothermes (37°C) Gas bereit.

Um für die thermodynamischen Versuche hyperthermes Gas zu erzeugen, musste das Gerät modifiziert werden. Die Heizplatten der Prototypen wurden im Labor des Herstellers zur Bereitstellung höherer Temperaturen modifiziert. Da der erste Prototyp (FPH1-Prototyp) (siehe Abb. 4) keine ausreichende Leistung erbringen konnte, musste ein weiterer Prototyp (FPH2-Prototyp) (siehe Abb. 5) erstellt werden, der dann in der Lage war, genug Leistung bereitzustellen, um das Zielgewebe auf die erwünschte Temperatur zu erwärmen.



**Abb. 4: FPH1-Prototyp mit isoliertem und beheiztem Schlauchsystem**

Trotz der gesteigerten Leistung und des beheizten, isolierten Schlauchsystems war dieser Prototyp nicht in der Lage, die erwünschte Zieltemperatur zwischen 41 und 43 °C im Zielgewebe zu erzeugen



**Abb. 5: FPH2-Prototyp mit gesteigerter Wärmetransferleistung**

Dieser Prototyp ist für die Abgabe von angefeuchtetem, 45 - 46 °C warmem CO<sub>2</sub> optimiert. Mit dem FPH2-Prototyp wurde es möglich, therapeutische Hyperthermie im peritonealen Zielgewebe zu erzeugen

Zur Ermittlung der optimalen Gasflussrate, wurde das medizinische Befeuchtungssystem mit dem CO<sub>2</sub>-Insufflator verbunden. Die Temperatur des

Gases wurde an der distalen Extremität des beheizten Schlauchs mit einem Infrarot-Thermometer ermittelt. Am CO<sub>2</sub>-Insufflator werden Flussraten von 1,0 bis 8,0 L/min (in 1,0 L/min Schritten) eingestellt und die Temperaturegebnisse in einer vorgefertigten Tabelle händisch dokumentiert.

## **2.7 Temperaturmessungen**

Die Temperatur wurde während der Experimente an den kritischen Stellen des Versuchsaufbaus ermittelt und über die gesamte Dauer des Experimentes festgehalten.

Die Temperatur des Wasserbads wurde mit einem digitalen Thermohygrometer ermittelt. Die Sonde des Messgerätes wurde auf dem Grund des Becherglases installiert. Die Temperatur des Wasserbades wurde bei 37,0 °C konstant gehalten und alle 5 Minuten mittels digitalen Thermometers kontrolliert.

Die Temperatur des peritonealen Zielgewebes wurde während der gesamten Versuchszeit überprüft. Hierfür wurde eine Temperaturmesssonde in die HIBUB eingebracht und an zentraler Position an der Gewebswand festgenäht. Die Temperatur des Zielgewebes wurde mindestens minütlich ermittelt, während der Aufwärmphase und des Sprühvorgangs in zehn Sekundenschritten.

Vor den Versuchen wurde die Temperatur des CO<sub>2</sub>-Gases mit Hilfe des Infrarot-Thermometers an zwei unterschiedlichen Stellen gemessen

- a) am Ausgang des CO<sub>2</sub>-Insufflators, um die Ausgangstemperatur des CO<sub>2</sub> vor dem Befeuchtungsgerät zu ermitteln
- b) am Ausgang des beheizten Schlauches nach dem Befeuchtungsgerät, um die Temperatur zu ermitteln, mit der das CO<sub>2</sub> in die Blase geleitet wird

## **2.8 Dokumentation und Datenmanagement**

Die Ergebnisse wurden entsprechend den Standards guter wissenschaftlicher Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft erhoben. Alle Aktivitäten des

Forschungsprojekts wurden unter Berücksichtigung der „Empfehlung zur Führung eines Laborbuchs“ der Universität Tübingen in einem gesonderten Laborbuch dokumentiert. Die Forschungsergebnisse wurden zusätzlich digital auf einer von der Universität Tübingen zugelassenen Internetplattform (LabGuru®, BioData Inc., Cambridge, MA USA) hochgeladen.

Da es sich hierbei um explorative Forschung handelt und keine Pilotdaten vorhanden waren, konnte im Vorfeld die Anzahl der Proben nicht festgelegt werden. Alle Versuche wurden dreifach ausgeführt. Eine Verbildung war während der Versuche und der Datenauswertung nicht möglich. Während den Versuchen wurden die ermittelten Daten manuell in vorgefertigte Tabellen im Laborbuch eingetragen und im Anschluss in Excel Dateien (Microsoft, Redmond, USA) übertragen. Zur weiteren Analyse wurden die Daten in eine SPSS Datenbank (Version 25, IBM Inc, Armonk, NY, USA) eingepflegt. Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie Median, Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Grafisch wurden die Ergebnisse in Form von Liniendiagrammen und Boxplots aufbereitet.

## **2.9 Finanzierung der Forschung**

Diese Forschung wurde unter einem Forschungsvertrag zwischen Fisher & Paykel Healthcare (FPH) und der Eberhard-Karls-Universität Tübingen durchgeführt. Die verwendeten Befeuchtungssystemprototypen wurden von FPH zu Forschungszwecken zur Verfügung gestellt. Es gab eine Besichtigung der Forschungseinrichtung durch einen Entwicklungsingenieur der FPH. FPH hatte keinen Einfluss auf die Redaktion dieser Doktorarbeit.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Kalorimetrische Berechnungen und Annahmen

Die Herausforderung dieser medizintechnischen Entwicklung der hPIPAC war es, ausreichend Energie ins Zielgewebe zu transferieren, um dort die gewünschte Temperatur (zwischen 41-43 °C) zu erreichen. Die mangelhafte Energietransportkapazität von trockenem CO<sub>2</sub> wurde von den vorausgegangenen Forschungsarbeiten verdeutlicht. Es waren große und komplexe Geräte nötig, um genügend Energie ins Zielgewebe zu transferieren. Es ist allerdings bekannt, dass die Wassermoleküle im Wasserdampf eine erheblich bessere Energietransportkapazität als trockenes CO<sub>2</sub> aufweisen (Roth and Sea, 2014).

In dieser Arbeit wurde die verbesserte Energietransportkapazität von feuchtem CO<sub>2</sub> für die Herstellung der hPIPAC genutzt. Wichtig ist zu bedenken, dass nicht nur das CO<sub>2</sub>, sondern vor allem das Zielgewebe erwärmt werden muss. Die folgenden Berechnungen *in silico* ermitteln zuerst die Energiemenge, die für das Erhitzen von trockenem CO<sub>2</sub>, sowie für das Anzufeuchten des CO<sub>2</sub> notwendig ist, um die Zieltemperatur im Gewebe zu erreichen. Außerdem wird die Kühlwirkungen des CO<sub>2</sub> aus dem Insufflator und die Kühlwirkung der Chemotherapielösung während des Sprühvorgangs eingeschätzt.

#### 3.1.1 Physikalische Voraussetzungen

Das CO<sub>2</sub>, bei einer Laparoskopie trägt kaum Feuchtigkeit und hat üblicherweise eine Temperatur zwischen 20 und 25 °C, der Raumtemperatur entsprechend. Bei längeren laparoskopischen Eingriffen führt das Einbringen von kühlem, trockenem CO<sub>2</sub> in die Bauchhöhle zu einer Hypothermie des Patienten (Greene, 1998). Die wichtigsten Annahmen zu den physikalischen Voraussetzungen und Kalkulationen zur notwendigen Energiemenge, um den normothermischen Zustand während einer Laparoskopie wiederherzustellen, sind bekannt (Roth and Sea, 2014). Für folgende Kalkulationen werden diese Annahmen (siehe

Tabelle 2) übernommen und den Bedingungen der therapeutischen Hyperthermie angepasst.

**Tabelle 2: Annahmen zu den physikalischen Parametern der hPIPAC**

Physikalische Größe	Wert und Einheit
CO <sub>2</sub> Insufflationsdruck	775 mmHg <sup>a</sup>
Dichte von reinem CO <sub>2</sub>	1,77 g/L <sup>b</sup>
Spezifische Wärme von CO <sub>2</sub>	0,206 cal/g/°C <sup>b</sup>
Dichte von Wasserdampf	44,9 mg/L <sup>b</sup>
Energie zum Verdampfen von Wasser	580 cal/g <sup>b</sup>
Dichte von flüssigem Wasser	0,998 g/ml
Spezifische Wärme von flüssigem Wasser	1 cal/g/°C
Spezifische Wärme von Körpergewebe	0,83 cal/g/°C <sup>c</sup>
1 W	860 cal/h
1 cal	4184 J
Raumtemperatur	20 °C
Normotherme Verhältnisse	37 °C
Hypertherme Verhältnisse	41-43 °C
Ausgangsgewicht der Rinderharnblasen	110 g

<sup>a</sup> 15 mmHg über atmosphärischem Druck, welcher 760 mmHg beträgt

<sup>b</sup> bei 37 °C und 775 mmHg

<sup>c</sup> definiert als die Wärme (in cal) die benötigt wird um die Temperatur von einem Gramm Gewebe um ein Grad Celsius zu erhöhen

### 3.1.2 Kühlwirkung des Gases

Bei laparoskopischen Eingriffen, wie der PIPAC, wird das trockene CO<sub>2</sub> durch einen CO<sub>2</sub>-Insufflator mittels eines Schlauchsystems über einen Trokar in die Bauchhöhle eingebracht. Bei den Versuchen wurde ein beheizter CO<sub>2</sub>-Insufflator (Thermoflator®, Karl Storz GmbH, Tuttlingen) eingesetzt. Beim Verlassen des Insufflators beträgt die gemessene Temperatur des CO<sub>2</sub> circa 33 °C. In der Bauchhöhle herrschen jedoch normotherme Verhältnisse (37 °C). Der

Temperaturunterschied zwischen dem CO<sub>2</sub> (33 °C) und dem Körper (37 °C) beträgt also 4 °C, wobei Wärme beziehungsweise thermische Energie entzogen wird. Während einer CO<sub>2</sub>-Laparoskopie wird die Oberfläche des wärmeerzeugenden Peritonealgewebes durch daran vorbeiströmendes, kaltes CO<sub>2</sub> gekühlt, wobei eine höhere Strömungsgeschwindigkeit den Wärmeübergang zum CO<sub>2</sub> maßgeblich verstärkt (Anlagenbau, 2020).

### 3.1.3 Erhitzen und Anfeuchten von trockenem CO<sub>2</sub>

Um die benötigte Energie zu berechnen, die erforderlich ist, um einen Liter trockenes CO<sub>2</sub> von 33 °C auf 37 °C zu erhitzen, findet die folgende Formel Anwendung

$$1,0 \text{ L} \times 1,77 \text{ g/L} \times 0,206 \text{ cal/g/}^{\circ}\text{C} \times 4,0 \text{ }^{\circ}\text{C} = 1,46 \text{ cal}$$

Die Formel beinhaltet das Volumen (1,0 L) und die Dichte von CO<sub>2</sub> (1,77 g/L), die spezifische Wärme von CO<sub>2</sub> (0,206 cal/g/°C) und die Temperaturdifferenz (4 °C). Um einen Liter trockenes CO<sub>2</sub> zu erhitzen, werden also 1,46 Kalorien benötigt. Für die Versuche wurden jedoch größere CO<sub>2</sub> Mengen verwendet. Unter der Annahme, dass keine Wärme in der Zuleitung zwischen dem CO<sub>2</sub>-Insufflator und dem Abdomen verloren geht, müssen *146 Kalorien* aufgewendet werden, um beispielsweise 100 Liter *trockenes* CO<sub>2</sub> zu erhitzen.

Diese Annahmen sind aber für laparoskopische Eingriffe, wie die hPIPAC, nur bedingt anwendbar, da die Bauchhöhle eine mit Wasserdampf gesättigte Umgebung ist. Bringt man trockenes CO<sub>2</sub> in diese Umgebung ein, wird dieses augenblicklich angefeuchtet und entzieht seiner Umgebung dabei Wärmeenergie. Da Wasser eine hohe spezifische Wärme besitzt, ist ein hoher Energieaufwand notwendig, um feuchtes Gas zu erhitzen.

Im Folgenden wird die Energiemenge des Wärmeverlustes berechnet, der durch die Anwendung von *trockenem*, warmem CO<sub>2</sub> in der feuchten, warmen Umgebung in der Bauchhöhle entsteht. Für die Bestimmung dieser Energiemenge wird die Dichte von Wasser mit der Energie, die benötigt wird, um ein Gramm Wasser zu verdampfen, multipliziert

$$0,0449 \text{ g/L} \times 580 \text{ cal/g} = 26,0 \text{ cal}$$

Die Energiemenge, um das jetzt *angefeuchtete* CO<sub>2</sub> aufzuwärmen, entspricht bei 37 °C also 26,0 cal pro Liter CO<sub>2</sub> oder 2 600 cal pro 100 Liter CO<sub>2</sub>.

Die gesamte Energie, um normotherme Zustände in der (feuchten) Bauchhöhle unter Zufuhr von (trockenen) CO<sub>2</sub> herzustellen, ist die Summe des Energiebedarfs für das Erhitzen des trockenen CO<sub>2</sub> und des zusätzlichen Energiebedarfes durch das Anfeuchten des CO<sub>2</sub>. Für 100 Liter CO<sub>2</sub> gilt also

$$146 \text{ cal} + 2600 \text{ cal} = 2746 \text{ cal}$$

Der Bedarf an Energie, um 100 Liter trockenes CO<sub>2</sub> von 33 °C auf 37 °C zu erhitzen und das CO<sub>2</sub> bei 37 °C zu 100 % mit Wasserdampf zu sättigen beträgt insgesamt 2 746 Kalorien pro 100 Liter CO<sub>2</sub> oder 27,5 cal/L. In unseren Versuchen wurden durchschnittlich 139 Liter CO<sub>2</sub> gebraucht, was einer Energiemenge von 3 823 *Kalorien* entspricht.

### **3.1.4 Energiebedarf für die Herstellung von hyperthermen Bedingungen im Zielgewebe**

Die obenstehenden Berechnungen sind unter normothermen Bedingungen (37 °C) zutreffend. Um hypertherme Bedingungen (41–43 °C) innerhalb der Bauchhöhle zu schaffen, muss dem System noch zusätzliche Wärmeenergie zugeführt werden. Hinzu kommt, dass das erklärte Ziel der hPIPAC ist therapeutische Hyperthermie im peritonealen und retroperitonealen Gewebe zu erzielen (und nicht nur das CO<sub>2</sub> zu erhitzen). Um das Gewebe zu erhitzen, benötigt es nach der Erhitzung des CO<sub>2</sub> einen Energietransfer aus der intraluminalen Gasphase in das Gewebe. Um die dazu benötigte Energiemenge zu berechnen, wird eine Formel herangezogen, die den Wärmefluss, die zu erheizende Masse, die spezifische Wärme des Peritoneums und den Temperaturunterschied vor und nach dem Erhitzen einbezieht. Mit der untenstehenden Formel kann der Wärmetransfer aus dem Blasenlumen in das Peritoneum berechnet werden

$$Q = m \times C \times (T_{\text{final}} - T_{\text{initial}})$$

Hierbei steht  $Q$  für den Wärmefluss,  $m$  für die Masse,  $C$  für die spezifische Wärme und  $T$  für die Temperatur (Roth and Sea, 2014).

Um die Energiemenge für den Energietransfer während der Versuche zu berechnen, werden folgende Annahmen gemacht: Die verwendeten Harnblasen wogen zwischen 109 und 128 g, mit einem Mittel von 110 g Gewebe, das erhitzt werden muss. Das Peritoneum und das subperitoneale Gewebe besitzen einen hohen Wassergehalt, ähnlich dem gesamten Körper mit einer spezifischen Wärme von  $0,83 \text{ cal/g/}^\circ\text{C}$ . Nach den vorausgegangenen Überlegungen wird davon ausgegangen, dass die Energiemenge, die erforderlich ist, um das Blasengewebe von  $37^\circ\text{C}$  auf  $42^\circ\text{C}$  zu erhitzen folgende ist

$$Q = 110 \text{ g} \times 0,83 \text{ cal/g/}^\circ\text{C} \times (42,0^\circ\text{C} - 37,0^\circ\text{C}) = 456 \text{ cal}$$

Es werden *456 zusätzlichen Kalorien* benötigt, um das gesamte Peritonealgewebe während der hPIPAC-Anwendung von  $37^\circ\text{C}$  auf  $42^\circ\text{C}$  zu erhitzen.

### **3.1.5 Offenes oder geschlossenes System zur Wärmebereitstellung**

In dem in dieser Forschung entwickelten System wird das  $\text{CO}_2$  in einem extrakorporalen Befeuchtungssystem auf  $55^\circ\text{C}$  erhitzt und mit einem beheizten Schlauchsystem in die Rinderharnblase eingebracht. Die Leistung des Befeuchtungssystems ist vom  $\text{CO}_2$ -Fluss abhängig. Bei zu niedrigem Fluss kann nicht genügend Energie transportiert werden, bei einem zu hohen Gasfluss überwiegt der Kühleffekt des  $\text{CO}_2$  auf das Zielgewebe. Die höchste bemessene Temperatur des  $\text{CO}_2$  am Ausgang des Schlauchs betrug  $46,8^\circ\text{C}$  bei einem optimalen Gasfluss von  $6 \text{ L/min}$  (siehe 3.3.2.1). Bei dem ermittelten Gasfluss kann das feuchte warme  $\text{CO}_2$  eine Energiemenge von  $18,68 \text{ cal/min}$  in die Rinderharnblase einbringen. Nach den obigen Berechnungen werden  $456$  Kalorien benötigt, um eine Hyperthermie innerhalb der hIBUB herzustellen. Also sind  $139$  Liter feuchtes warmes  $\text{CO}_2$  nötig, um die Energie weiterzuleiten, die es benötigt, um  $42^\circ\text{C}$  zu erreichen. Bei einem Gasfluss von  $6 \text{ L/min}$  dauert dieser Energietransfer den Berechnungen zufolge  $23$  Minuten  $10$  Sekunden.

Dieser Energietransfer ist mit einem geschlossenen System nicht zu erreichen, da das Volumen des aufgeblähten menschlichen Abdomens lediglich 4-5 Liter beträgt und das Volumen einer regulären Rinderharnblase (hIBUB) nur etwa 2-3 Liter umfasst. Deswegen ist es zwingend notwendig, ein offenes System zu installieren, um genügend Energie zu transportieren. Nur ein offenes System mit ständiger Ein- und Ausleitung kann ausreichend angefeuchtetes warmes CO<sub>2</sub> in die hIBUB einbringen, um das Zielgewebe auf hypertherme Temperaturen zu erhitzen.

### 3.1.6 Kühlwirkung der Chemotherapielösung

Für die PIPAC wird die Chemotherapie mit 150 bis 200 ml Kochsalzlösung (0,9 %) oder 5-prozentiger Glukoselösung verdünnt. Die verdünnte Chemotherapielösung wird bei Raumtemperatur (20 °C) in Spritzen aufbewahrt. Wird diese Lösung aerosolisiert und in die Bauchhöhle einbracht, hat sie einen ausgeprägten Kühleffekt auf das gesamte System, auch auf das Zielgewebe.

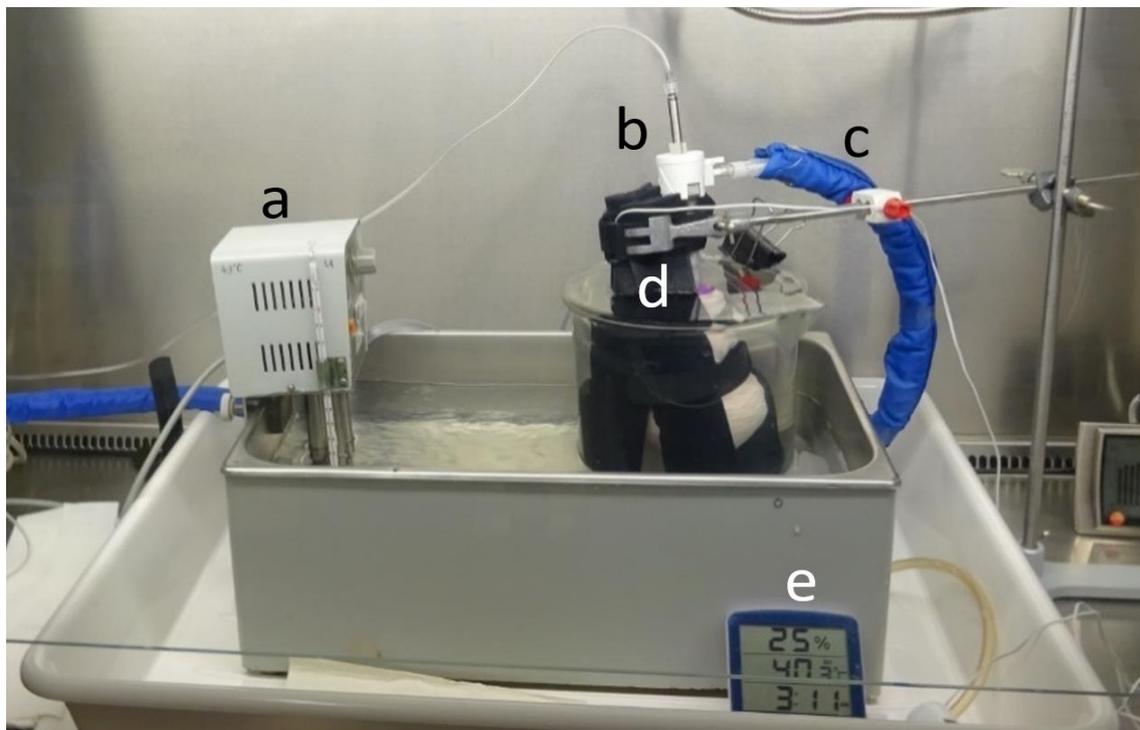
Um die Berechnungen für den Energieverlust zu vereinfachen, wurde angenommen, dass die spezifische Wärme und die Dichte der Chemotherapie, der von Wasser entspricht, was weitgehend zutreffend ist. Der Energieverlust beim Aerosolieren von 200 ml Chemotherapielösung mit 20 °C in die 37 °C warme Rinderharnblase entspricht

$$200 \text{ ml} \times 0.998 \text{ g/ml} \times 1,0 \text{ cal/g/}^\circ\text{C} \times 17,0 \text{ }^\circ\text{C} \approx 3400 \text{ cal}$$

Das bedeutet, dass während des Aerosolierens der Chemotherapie circa 3400 Kalorien vom Peritoneum in die Gasphase abgegeben werden. Das entspricht in etwa der Energiemenge, die gebraucht wird, um das gesamte Zielgewebe aufzuwärmen und anzufeuchten. Auch mit einem fortschrittlichen Wärmeerzeugungssystem, wie dem FPH2-Prototyp würde sich die notwendige Zeit verdoppeln, um diese Energie zu applizieren. Deswegen wurde entschieden, die Chemotherapielösung im Angio-Injektor schon vor der Applikation auf ~39 °C zu erwärmen.

### 3.2 Entwicklung des hIBUB-Modells

Für die thermodynamischen Versuche muss das Modell die thermische Trägheit des menschlichen Körpers, das Absorptionsvermögen der peritonealen Membran und die Wärmeleitfähigkeit des Peritoneums in den umgebenden Körper zuverlässig repräsentieren. Deshalb wurde der IBUB-Versuchsaufbau um ein Wasserbad erweitert (siehe Abb. 6).



**Abb. 6: Prinzip des hyperthermen IBUB (hIBUB) Modells**

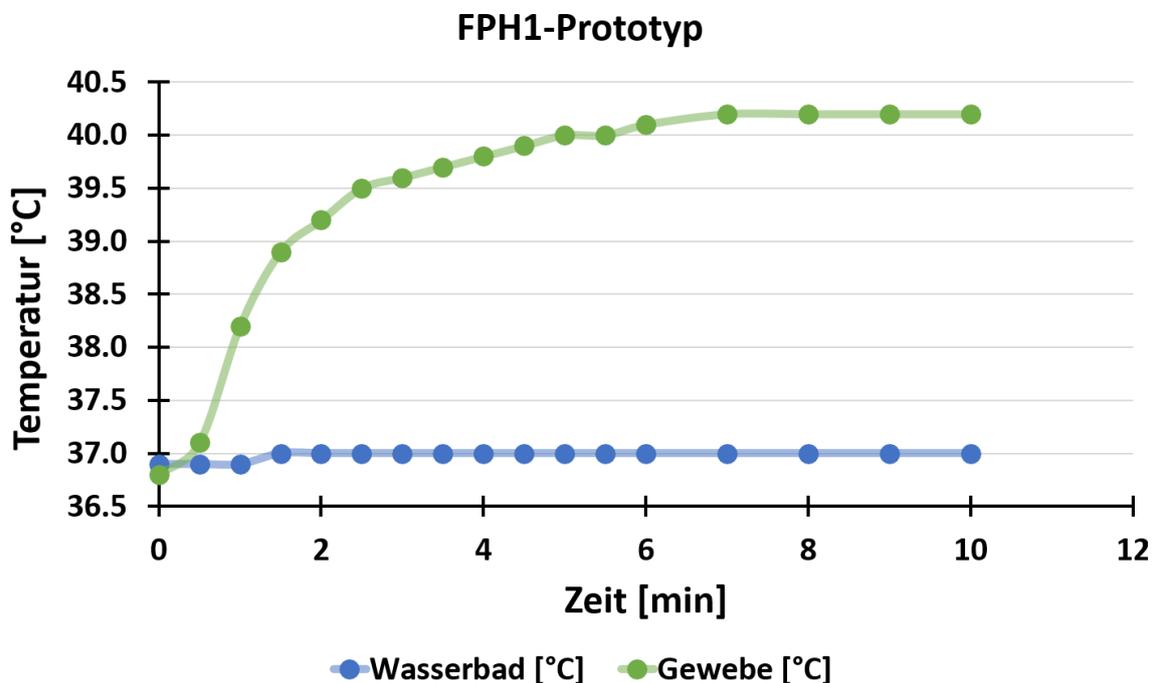
Die invertierte Rinderharnblase wurde in ein thermoreguliertes Wasserbad bei 37 °C eingetaucht. So konnten sowohl die Körpertemperatur am Anfang der Prozedur als auch der Wärmeverlust vom Abdomen in den Körper während der Hyperthermiephase simuliert werden.  
a) thermoreguliertes Wasserbad; b) Ballontrokar mit Schlauchsystem des Angio-Injektors; c) isolierter, beheizter Schlauch des FPH-Prototyps; d) IBUB in Halterungssystem; e) Thermohygrometer mit Temperatur des Blaseninnengewebes

Durch einen Thermostat wurde die Temperatur des Wasserbades konstant auf 37 °C gehalten. Die thermische Trägheit des Modells kann durch die konstante Temperatur des Wasserbades als unendlich angesehen werden. So konnte der Wärmetransfer zwischen dem Peritoneum und dem umgebenden Körper realistisch simuliert werden.

### 3.3 Weiterentwicklung des medizinischen Befeuchtungsgeräts

#### 3.3.1 Leistungsermittlung des FPH1-Prototyps

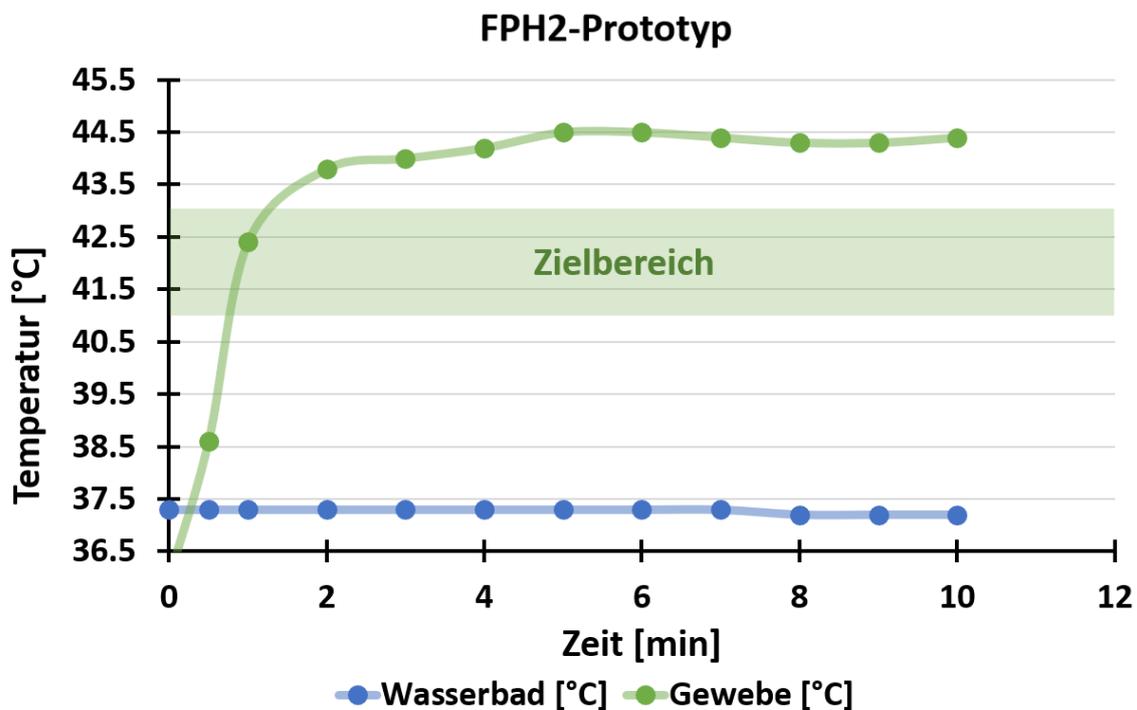
Für die Versuche wurde ein CE-zertifiziertes medizinisches Befeuchtungsgerät (Humigard®, Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, Neuseeland) ausgewählt und modifiziert. Dieses Gerät befeuchtet und erwärmt CO<sub>2</sub> für medizinische Eingriffe auf 37 °C. Die Leistung des Geräts wurde im herstellereigenen technischen Labor gesteigert, um das Lastenheft dieser Arbeit zu erfüllen. Die Temperaturkurve in Abb. 7 zeigt, dass die Temperatur im Zielgewebe von initial 36,8 °C innerhalb von 7 Minuten auf 40,2 °C gesteigert werden, aber dann während der restlichen Versuchszeit nicht weiter erhöht werden konnte. Die Zieltemperatur von  $\geq 41$  °C wurde mit dem FPH1-Prototyp nicht erreicht. Die Temperatur des Wasserbades betrug während der gesamten Versuchsdauer konstant 36,9 – 37,0 °C.



**Abb. 7: Temperaturkurve Zielgewebe und Wasserbad mit dem FPH1-Prototyp**  
Die anvisierte Zieltemperatur von 41°C bis 43 °C im Zielgewebe wurde nicht erreicht

### 3.3.2 Leistungsermittlung des FPH2-Prototyps

Aufgrund des unzureichenden Energietransfers des ersten Prototyps wurde ein weiterer Prototyp (FPH2-Prototyp) von Fisher&Paykel Healthcare mit erhöhter Leistung entwickelt. Abb. 8 zeigt, dass mit dem FPH2-Prototyp unter optimalem Gasfluss innerhalb von 2 Minuten Temperaturen von über 43 °C im Peritoneum erreicht werden können. Die höchste gemessene Temperatur im Zielgewebe betrug während der drei Versuche 44,5 °C. Die hypertherme Temperatur konnte bei ständiger Gaszirkulation über die gesamte verbleibende Versuchsdauer aufrechterhalten werden.



**Abb. 8: Temperaturkurve Zielgewebe und Wasserbad mit FPH2-Prototyp**  
Der therapeutische Hyperthermiebereich (blaue Fläche) wurde schon nach 1 Minute erreicht und konnte sogar übertroffen werden

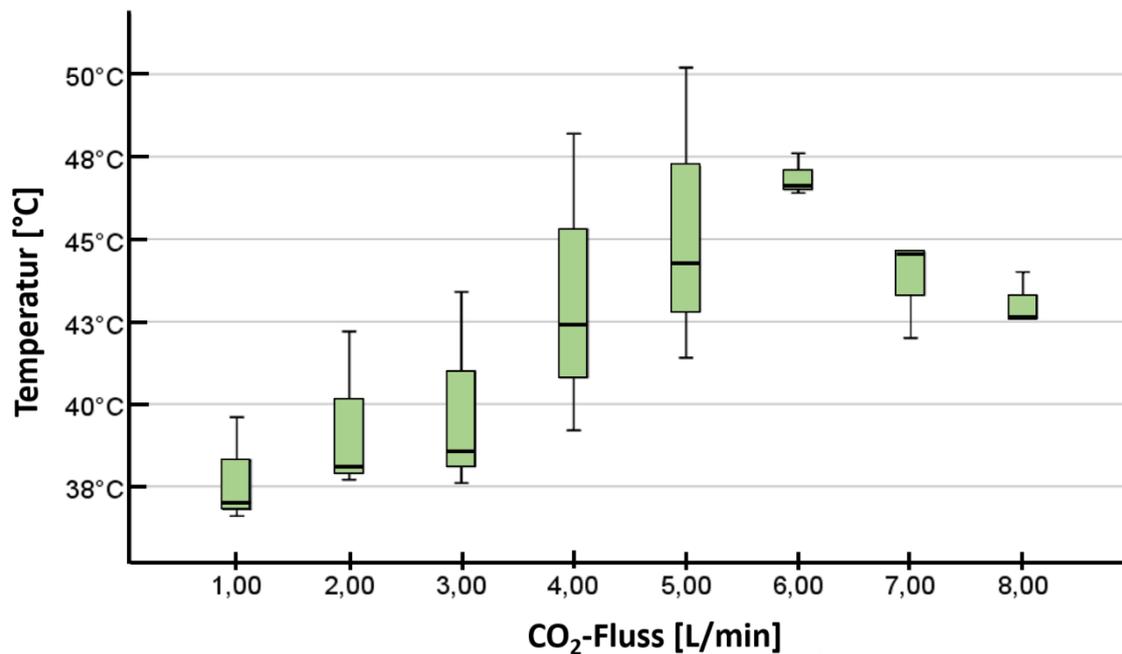
Die Temperatur des Wasserbades lag während der Versuche zwischen 37,3 - 37,4 °C. Mit dem FPH2-Prototyp war es möglich, trotz des Wärmeverlustes in das Wasserbad, innerhalb von  $1 \pm 0,17$  min die erwünschte therapeutische Hyperthermie im Zielgewebe zu erreichen, respektive zu übertreffen. Bei

konstanter Gaszufuhr war es auch möglich, die Zieltemperatur für ausreichend lange Dauer aufrechtzuhalten.

Jedoch konnte die Hyperthermie im Gewebe nach Abschalten des Geräts wegen des Energieverlustes in das normotherme Wasserbad nicht aufrechterhalten werden. Das ist eine wesentliche Limitation, da für eine hPIPAC Anwendung nach dem Sprühvorgang eine 30-minütige Expositionsphase ohne jeden Gasfluss unter therapeutische Hyperthermie erfolgen muss. Der FPH2-Prototyp allein ist also nicht dafür geeignet, die erwünschte therapeutische Hyperthermie während der gesamten Zeit einer hPIPAC Anwendung bereitzustellen.

### **3.3.2.1 Ermittlung der optimalen Gasflussrate des FPH2-Prototyps**

Theoretisch gibt es eine optimale Gasflussrate des medizinischen Befeuchtungssystems, um die Temperatur im Zielgewebe so schnell und effizient wie möglich auf hypertherme Werte zu erhöhen. Ein zu geringer Gasfluss könnte keinen ausreichenden Energietransfer bereitstellen und mit einem zu hohen Gasfluss wäre mit einem Luftkühlungseffekt zu rechnen. Nach der Entwicklung des FPH2-Prototyps wurde die optimale CO<sub>2</sub>-Gasflussrate des Geräts bestimmt. In Abb. 9 sind die Temperaturen bei unterschiedlichen Gasflussraten in Form eines Boxplots dargestellt. Der optimale Gasfluss wurde bestimmt: Bei 6 L/min wurde in allen drei Messungen die höchste Temperatur von 46,8 °C (Mittelwert) gemessen.



**Abb. 9: Gastemperatur bei unterschiedlichen Gasflussraten des FPH2-Prototyps**  
Der höchste Energietransfer erfolgt bei einem Gasfluss von circa 6 L/min

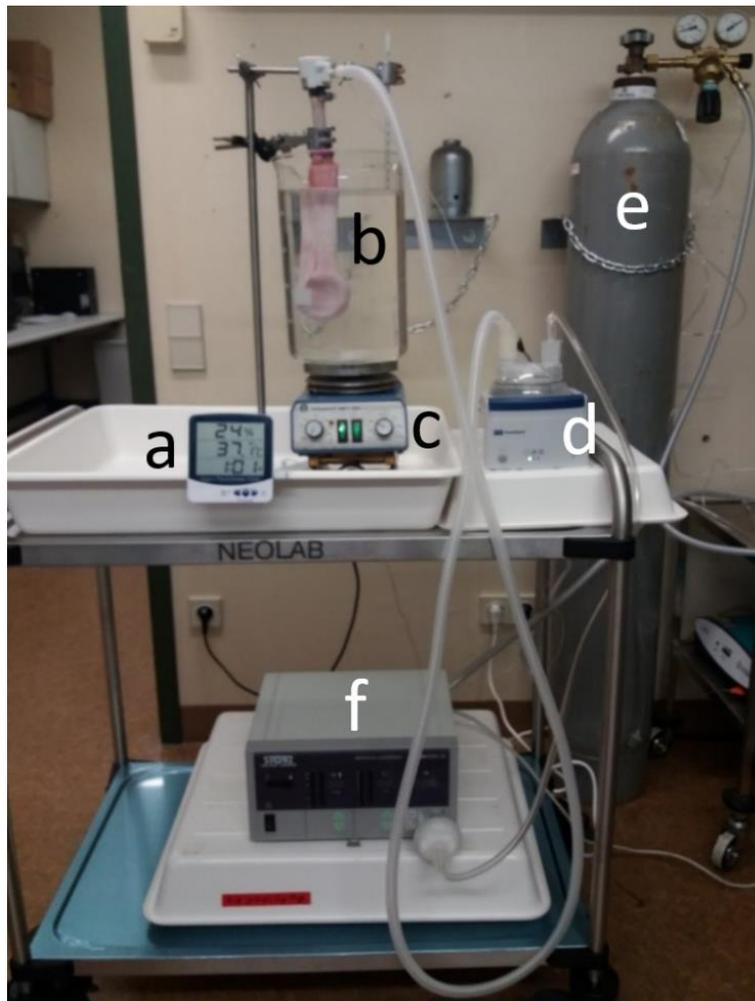
### 3.4 Entwicklung des Versuchsaufbaus

#### 3.4.1 Beschaffung und Präparierung der Rinderharnblasen

Die frischen Rinderharnblasen wurden auf Eis gelagert direkt vom Schlachthof ins Labor geliefert. Dort wurden noch anhängige Gewebeteile von den Harnblasen entfernt und anschließend die Harnblasen mit einer physiologischen Lösung von Verunreinigungen befreit. Durch den offenen Blasenhals wurde das außenliegende Peritoneum der Blase mit Hilfe einer stumpfen Pinzette nach Innen gestülpt. In den offenen Blasenhals wurde ein 12-mm Ballontrokar eingeführt und luftdicht durch eine Naht an das Gewebe angebracht.

### 3.4.2 Erster Versuchsaufbau

Der Aufbau der experimentellen Bank erfolgte in mehreren sukzessiven annähernden Schritten und die Bank wurde mit zunehmender Erfahrung optimiert.

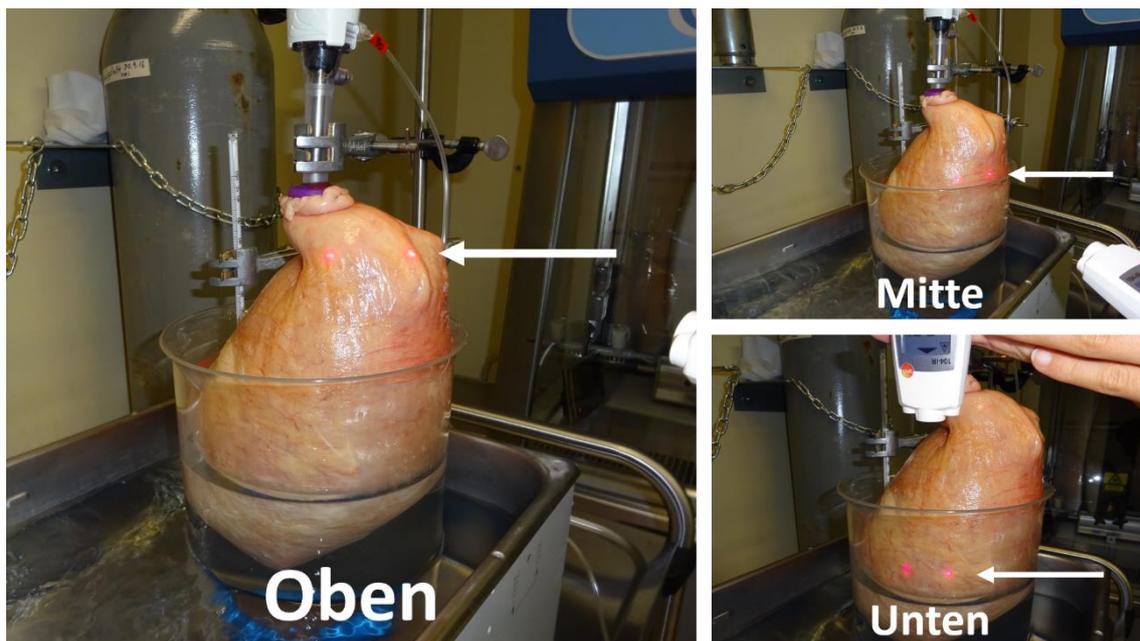


**Abb. 10: Erster Versuchsaufbau für die Simulation der hPIPAC**

In diesem einfachen Aufbau wurde die invertierte Rinderharnblase in einem thermoregulierten Bechergefäß (bei 37 °C) eingetaucht. a) Thermohygrometer mit Temperatur des Blasenlumens; b) Rinderharnblase im Wasserbad; c) Heizplatte; d) FPH-Prototyp; e) CO<sub>2</sub>-Gasflasche; f) CO<sub>2</sub>-Insufflator

Abb. 10 zeigt den ersten Versuchsaufbau für die hPIPAC. Die präparierte Blase wurde in ein mit Wasser gefülltes Becherglas gegeben und am Trokar mit einer

Klemme am Laborstativ befestigt. Unter dem Becherglas wurde ein Magnetrührer mit Heizfunktion installiert, welcher das Wasserbad während des Versuchs auf einer konstanten Temperatur von 37 °C hielt. Der verwendete CO<sub>2</sub>-Insufflator (Thermoflator, Karl Storz, Tuttingen) bezog das CO<sub>2</sub> aus einer angeschlossenen Gasflasche und leistete einen Gasfluss von maximal 7 L/min bei 33 °C mit einem Druck von 12 mmHg. Der CO<sub>2</sub>-Insufflator wurde mit einem Verbindungsschlauch fest mit dem FPH1-Prototyp verbunden. Der FPH1-Prototyp wurde mit einem Gasfluss von 6 L/min installiert und mittels eines beheizten Schlauchs an den Ballontrokar im Blasen Hals angeschlossen. Auch der Vernebler wurde in diesen Ballontrokar installiert. Die Temperaturmessungen der Blasenoberfläche wurden mit dem Einstech-Infrarot-Thermometer jeweils an Blasendach, Blasenmitte und direkt über der Wasseroberfläche durchgeführt (siehe Abb. 11).



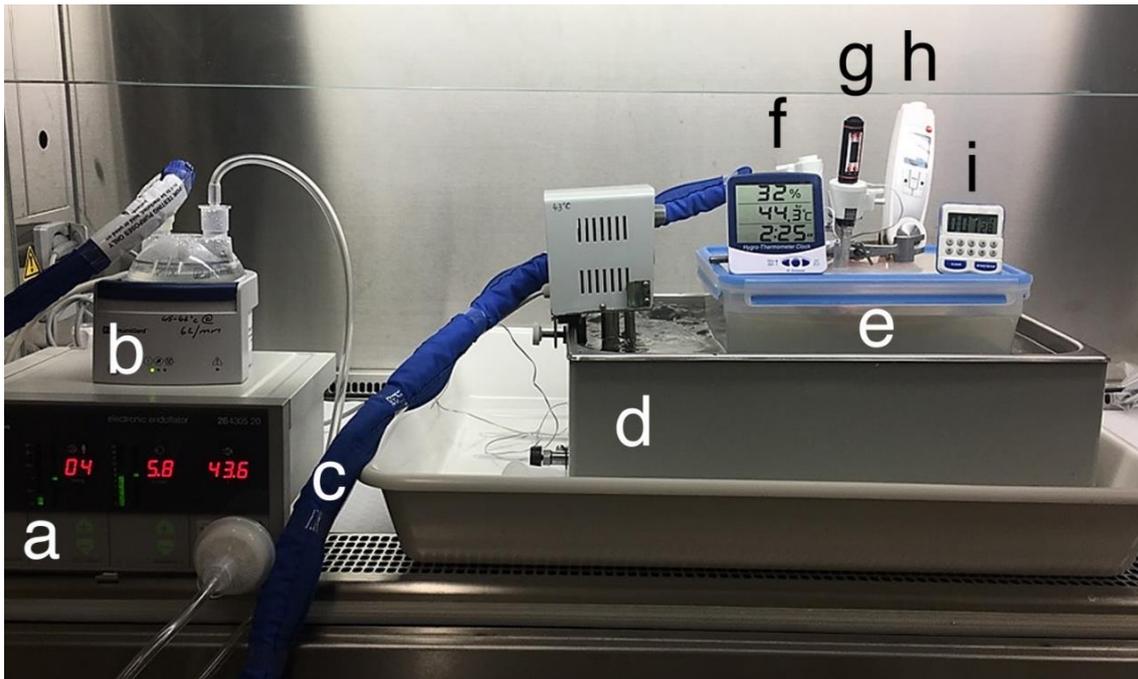
**Abb. 11: Temperaturmesspunkte des ersten Versuchsaufbaus**  
Die Gewebetemperatur wurde an drei Lokalisation des hIBUB-Modells gemessen

Dieser erste Versuchsaufbau zeigte sich als mechanisch instabil. Bei den Vorversuchen konnte die gasgefüllte Blase nicht vollständig unter Wasser stabilisiert werden, auch nachdem diese mit Gewichten beladen wurde. Durch

den gasbedingten Auftrieb war die Blasenoberfläche nur etwa zu einem Viertel unter Wasser, dagegen hatten drei Viertel der Oberfläche ständigen Kontakt zur Raumluft. Daher konnte die thermische Trägheit des menschlichen Körpers nicht zuverlässig simuliert werden. Außerdem war das Konstanthalten der Wassertemperatur durch die manuelle Temperaturregulierung am Magnetrührer schwierig. Dieser Zustand und zusätzlich die mangelhafte CO<sub>2</sub> Zirkulation im Blasenlumen führte zu inhomogenen und zu niedrigen Temperaturen des Blasengewebes. Unabhängig davon war der FPH1-Prototyp nicht in der Lage, Hyperthermie im Zielgewebe herzustellen (Temperaturkurve siehe Abb. 7).

### **3.4.3 Zweiter Versuchsaufbau**

Der zweite Versuchsaufbau ist in Abb. 12 zu sehen und unterscheidet sich durch folgende Modifizierungen vom ersten Aufbau. Anstelle des Becherglases auf der Heizplatte, wurde ein Wasserbad mit einem Thermostat installiert, der die Temperatur konstant auf 37 °C hielt. In dieses Wasserbad wurde ein Plastikbehälter eingebracht, um die Blase unter Wasser gegen ihren Auftrieb zu stabilisieren. Der Plastikbehälter wurde mit zwei Löchern versehen, eines für den Ballontrokar und eines für das Einstech-Infrarot-Thermometer. Der Plastikbehälter wurde zuerst mit 37 °C warmem Wasser gefüllt und anschließend wurde die Blase hineingegeben. Die Temperaturmessung mit dem Stech-Infrarot-Thermometer erfolgte durch Einstechen des Thermometers durch die Blasenwand am Basendach.



**Abb. 12: Zweiter Versuchsaufbau hPIPAC**

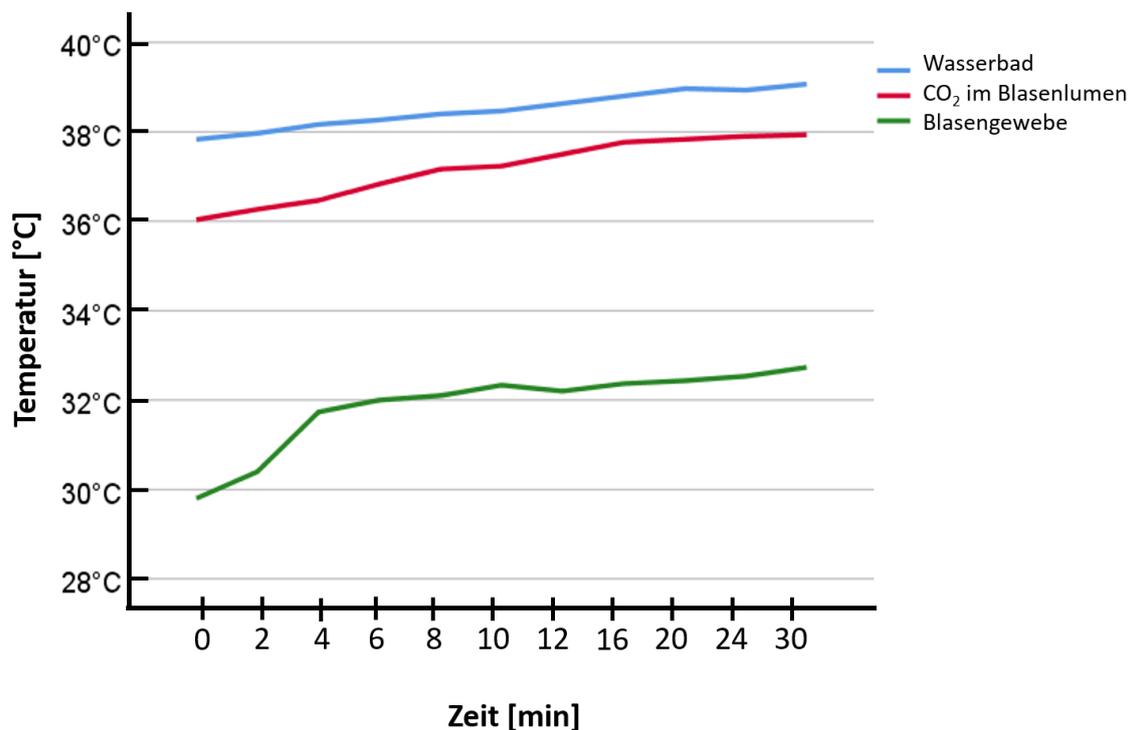
Einführung eines thermoregulierten Wasserbades und eines geschlossenen Behälters. Trotz Fortschritt blieb die Temperaturverteilung innerhalb der invertierten Rinderharnblase inhomogen. a) CO<sub>2</sub>-Insufflator; b) FPH1-Prototyp; c) isolierte Gasleitung mit Heizfunktion; d) Wasserbad bei 37 °C; e) invertierte Harnblase im geschlossenen Behälter; f) Temperatur in der Außenseite des Zielgewebe; g) Temperatur der intraluminalen Gasphase; h) Wassertemperatur innerhalb des Behälters; i) Zeitmessgerät

Die Temperatur der Gasphase des Blaseninneren wurde dokumentiert. Um eine Gaszirkulation zu erlauben, wurde ein weiterer Ballontrokar in die Blasenseite eingenäht durch welchen kontinuierlich Gas entweichen konnte. Dadurch wurde eine bessere CO<sub>2</sub> Zirkulation und in der Folge eine homogenere Temperaturverteilung im Blasengewebe erwartet.

Abb. 13 stellt die Temperaturkurven des Wasserbades, der intraluminalen Gasphase und der Gewebeaußenseite während der Versuche mit dem zweiten Versuchsaufbau zusammen. Durch die eingebrachten Verbesserungen konnte eine stabilere Wasserbadtemperatur mit einem Temperaturanstieg von maximal 1,8 °C erreicht werden. Die Gastemperatur im Blasenlumen stieg während der Versuche um 2,3 °C an. Im Zielgewebe stieg die Temperatur vor allem in den ersten 4 Minuten schnell um 3,8 °C an, innerhalb von 30 Minuten betrug der Temperaturanstieg im Gewebe insgesamt 5,2 °C. Dennoch war auch bei diesem Versuchsaufbau die Stabilisierung der gesamten Blasenoberfläche unter Wasser

nur unbefriedigend möglich. Ein großer Anteil der Blasenoberfläche hatte weiterhin Kontakt zu dem Deckel des Plastikbehälters. Durch den Einsatz des Plastikbehälters konnte der Energietransfer in die Raumluft zwar verringert werden, trotzdem waren die Temperaturergebnisse im Gewebe mit dem verwendeten FPH1-Prototyp weiterhin unterhalb des Zielbereichs von 41-43 °C. Ein weiteres Problem dieses Aufbaus war, dass keine direkte Messung des innenliegenden Zielgewebes möglich war, sondern die Messungen des Gewebes an der Außenseite erfolgte.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass ein Energietransfer aus dem Zielgewebe in die flüssige Umgebung stattfindet, da die Temperatur des Wasserbades kontinuierlich anstieg. Da dieser Energietransfer entsprechend den Grundgesetzen der Thermodynamik einen Temperatenausgleich zur Folge hat, kann eine künstlich erwünschte Erwärmung des Peritonealgewebes gegen den Temperaturgradienten nur unter hohem Energieaufwand erfolgen.

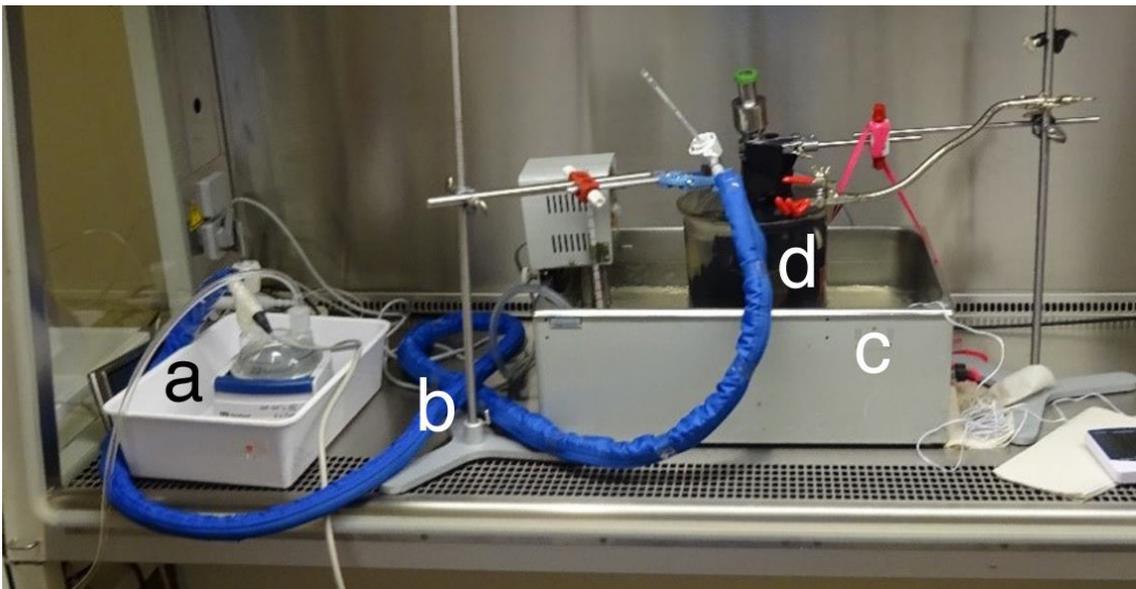


**Abb. 13: Temperaturkurve des zweiten Versuchsaufbaus**

Nicht nur die Temperatur der Gasphase, sondern auch die des Zielgewebes durch intraluminalen Energietransfer erhöhen sich während der hPIPAC. Es kam zum Wärmeverlust in die Umgebung mit Erwärmung des Wärmebades, was unerwünscht war

#### 3.4.4 Dritter Versuchsaufbau

Der dritte Versuchsaufbau ist in Abb. 14 dargestellt. Um die Blase mit ihrer gesamten Oberfläche vertikal im 37 °C warmen Wasser zu stabilisieren, wurde ein Klettverschlussmantel für die hIBUB entwickelt. Dieser wird vor dem Einbringen der Blase in das Wasserbad an der Blase befestigt. Der Mantel verfügt über einen Metalldraht an der Unterseite, mit dessen Hilfe der Mantel mit einem am Grund des Becherglases angebrachten Metallhaken verbunden werden kann. Der Wasserauslauf des Wasserbades wurde mit einem Plastikschlauch in das Becherglas mit der hIBUB verlegt, um dort eine konstante Temperatur von 37 °C zu erreichen. Die Temperatur des Zielgewebes wurde durch eine Temperatursonde ermittelt, welche an die Blaseninnenwand genäht wurde.



**Abb. 14: Dritter Versuchsaufbau hPIPAC**

Im Vergleich zum zweiten Versuchsaufbau wurde die invertierte Harnblase in ein Halterungssystem platziert. a) FPH2-Prototyp; b) isolierte Leitung mit Heizungsfunktion; c) thermostabiles Wärmebad bei 37 °C; d) IBUB im Klettverschlussmantel

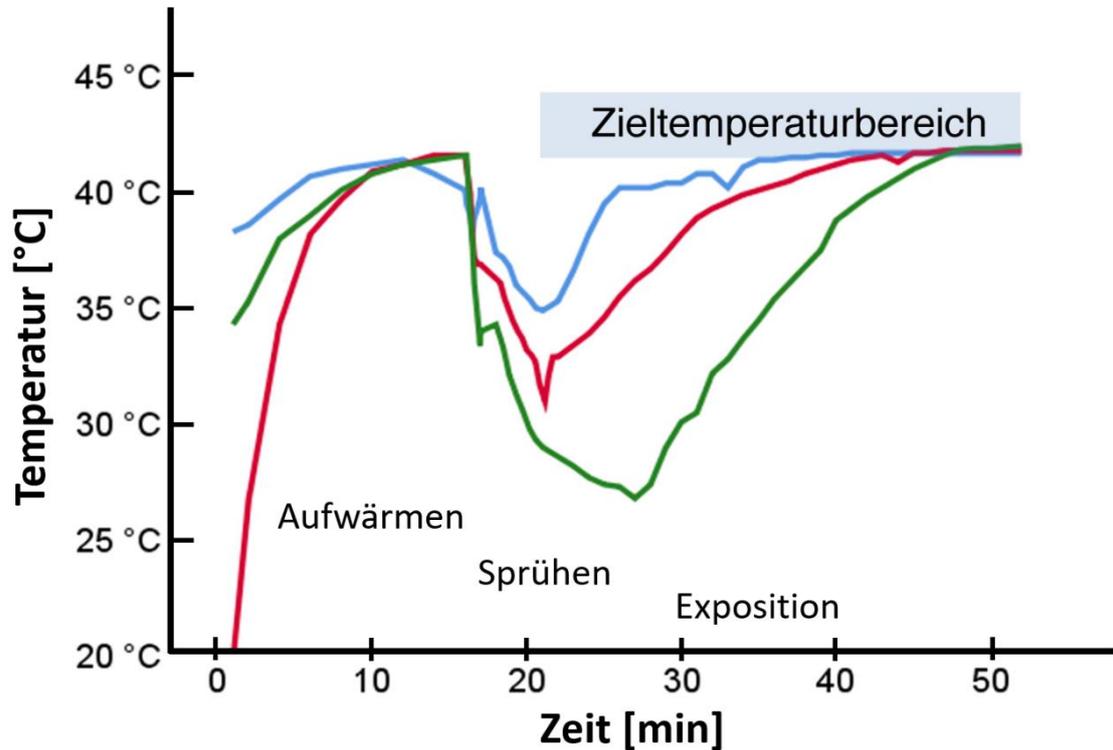
Dieser dritte Versuchsaufbau zeigte sich als mechanisch stabil. Es war möglich, die gasgefüllten Organe trotz ihres Auftriebs sicher während der gesamten Versuchszeit mit ihrer kompletten Oberfläche unter Wasser zu halten. Damit konnten im hIBUB-Modell ein Wärmetransfer und eine thermische Trägheit

induziert werden, analog zur Situation im Peritonealraum im menschlichen Körper. Auch die gemessene Temperaturverteilung an verschiedenen Lokalisationen des Blasengewebes war während der ganzen Versuchszeit homogen. In diesem dritten Versuchsaufbau war die Simulation einer hPIPAC machbar, einfach und realitätsnah. Da dieser Versuchsaufbau ein geschlossenes System darstellt, und innerhalb einer Sicherheitswerkbank eingesetzt werden kann, ist er auch vom Arbeitssicherheitsstandpunkt geeignet.

### **3.5 hPIPAC-Simulation**

Die hPIPAC konnte jetzt anhand eines geeigneten Modells simuliert werden. Die weiteren thermodynamischen Versuche dieser Studie wurden unter Anwendung des dritten Versuchsaufbaus durchgeführt. Die hPIPAC Versuche wurden streng nach dem klinischen Protokoll für PIPAC-Anwendungen durchgeführt. In der ersten Phase wurde die hIBUB mit feuchtem, warmem CO<sub>2</sub> expandiert. In der zweiten Phase wurde die Chemotherapielösung in das Blasenlumen vernebelt. Das System wurde dann in der dritten Phase für 30 Minuten im Equilibrium gehalten. Schlussendlich wurde das toxische Aerosol über ein geschlossenes Filterungssystem entsorgt.

Abb. 15 zeigt den dreiphasigen Temperaturverlauf im Zielgewebe während der hPIPAC-Simulation. Wie vorab bestimmt, wurden in der ersten Phase 15 bis 20 Minuten notwendig, um die Gewebetemperatur auf über 40 °C aufzuwärmen. In der zweiten Phase bestätigte sich die Erwartung eines massiven Temperaturabfalls im Zielgewebe während des Versprühens von 20 °C kaltem Aqua destillata in das Blasenlumen. In der Phase drei wurde die Hyperthermie wiederhergestellt, dann wurde versucht, die Hyperthermie im Zielgewebe für etwa 30 Minuten aufrechtzuerhalten.



**Abb. 15: Temperaturkurve mit dem dritten Versuchsaufbau**

Es war zuerst möglich, aber aufwendig, die Zieltemperatur zu erreichen. Bei der Vernebelung der Chemotherapielösung (mit Raumtemperatur) kam es zu einem rapiden und drastischen Abfall der Temperatur im Zielgewebe, welcher erst nach über 15 Minuten kompensiert werden konnte

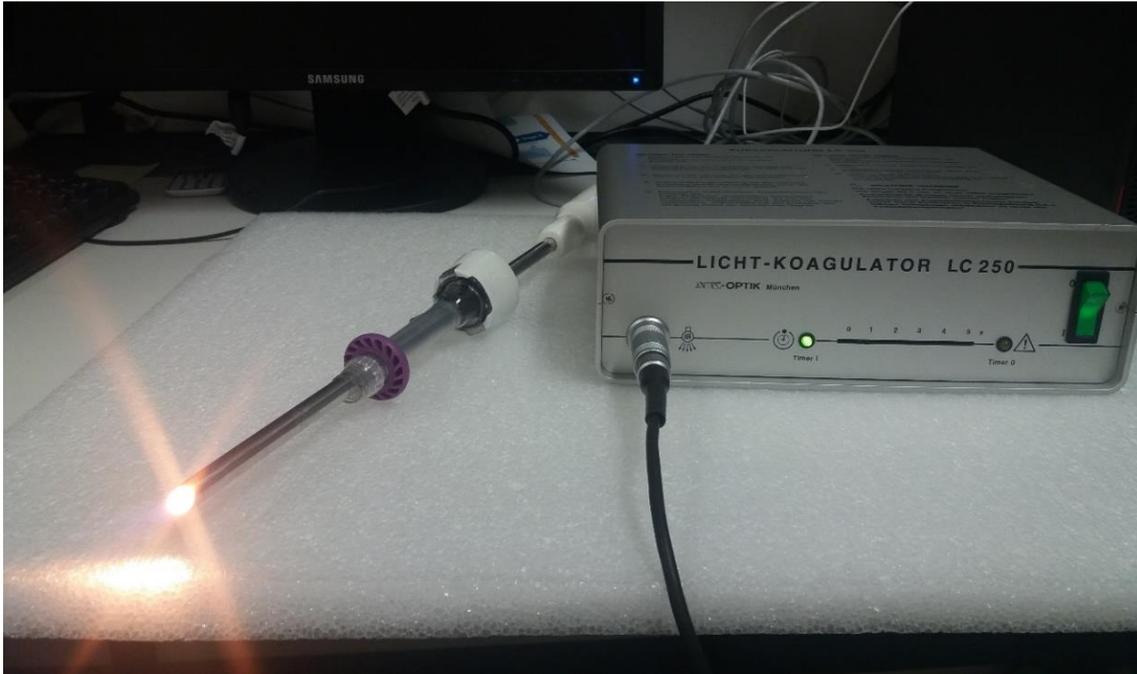
Die thermische Auswirkung auf das Zielgewebe während des Aerosolierens von 200 ml Aqua destillata in das Blasenlumen war wie erwartet ausgeprägt. Es wurde ein dramatischer Temperatursturz von hyperthermen Temperaturen ( $\geq 41\text{ °C}$ ) zu Temperaturen von  $31,1 \pm 4,1\text{ °C}$  beobachtet. Dieser Temperaturabfall wurde innerhalb von 5 min 43 sec ( $\pm 1\text{ min } 9\text{ sec}$ ) nach dem Beginn der Sprühvorgangs ermittelt. Das Befeuchtungssystem (FPH2-Prototyp) war während des gesamten Sprühvorgangs ausgeschaltet. Die Zieltemperatur von  $\geq 41\text{ °C}$  konnte durch das erneute Anschalten des FPH2-Prototyps nach 19 min 17 sec ( $\pm 5\text{ min } 30\text{ sec}$ ) wieder erreicht werden.

Diese Ergebnisse zeigten, dass eine therapeutische Hyperthermie im Zielgewebe mit angefeuchtetem warmem  $\text{CO}_2$  hergestellt werden kann. Während der Sprühphase (mit  $20\text{ °C}$  kaltem Aqua destillata) konnte die Hyperthermie

jedoch nicht aufrechterhalten werden. Durch das Wiederanschalten des medizinischen Befeuchtungsgeräts kann nach Beendigung des Sprühvorgangs wieder therapeutische Hyperthermie im Gewebe hergestellt werden.

### **3.5.1 Bedarf nach zusätzlichen Wärmequellen**

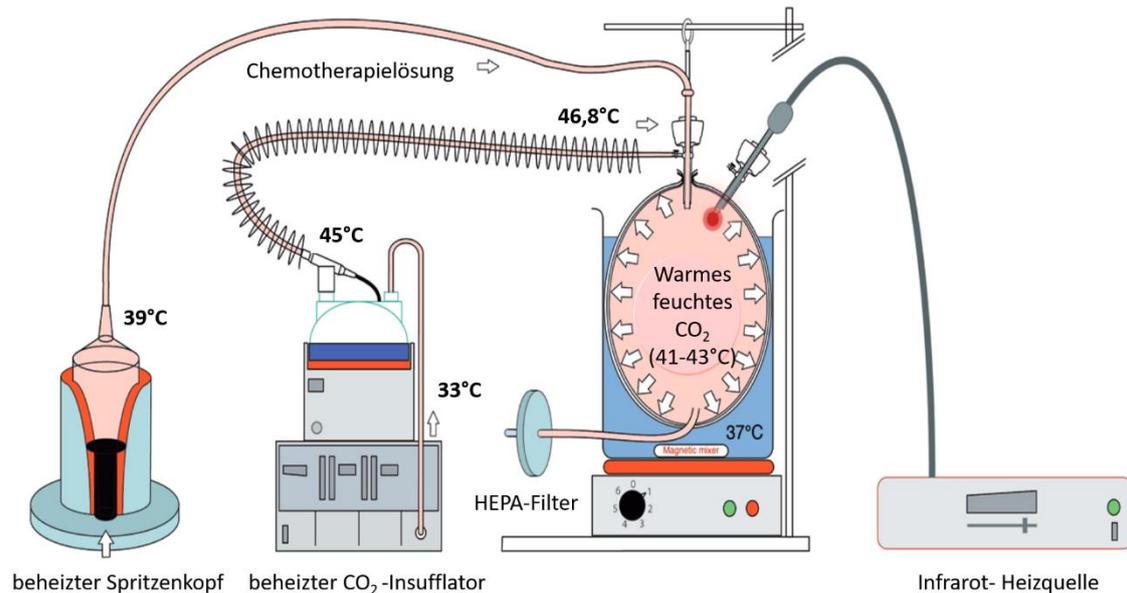
Während den Versuchen war es zu diesem Zeitpunkt möglich, Hyperthermie im Zielgewebe durch angefeuchtetes warmes CO<sub>2</sub> herzustellen. Es war mit einem hohen Zeitaufwand auch möglich, die Hyperthermie nach der Sprühphase wiederherzustellen. Jedoch benötigte der FPH2-Prototyp für den Energietransfer einen kontinuierlichen Gasfluss, was nach derzeitigen PIPAC-Standards während der Expositionsphase untersagt ist. Es gab also einen Bedarf nach zusätzlichen Energiequellen, um zwei Probleme zu lösen. Zum einen musste der Temperatursturz während des Verneblungsvorgangs vermindert werden. Um diesem Problem zu begegnen wurde die verwendete Flüssigkeit vor dem Aerosolieren von 20 °C auf 45 °C erhitzt, um den Wärmeverlust während des Sprühvorgangs zu minimieren. Im Angio-Injektor wurden die flüssigkeitsgefüllten Spritzen bei 38 - 40 °C warmgehalten bis das Aqua destillata eingesetzt wurde. Zum anderen musste die hyperthermen Bedingungen im Blasenlumen während der Expositionsphase erhalten bleiben. Dazu wurde ein Infrarot-Heizstab (siehe Abb. 16) zum Versuchsaufbau hinzugefügt. Dieser wurde durch einen dritten Trokar in der Blasenseite in das Blasenlumen eingebracht.



**Abb. 16: Infrarot-Heizstab als zusätzliche Wärmequelle**  
Dieser Infrarot-Heizstab („Lichtkoagulator“) wurde ursprünglich zur Koagulation von Resektionsflächen bei laparoskopischen Leberresektionen angewendet

### 3.5.2 Endgültiger hPIPAC Versuchsaufbau

Abb. 17 zeigt schematisch den hPIPAC Versuchsaufbau nach der Installation sämtlicher Heizquellen.

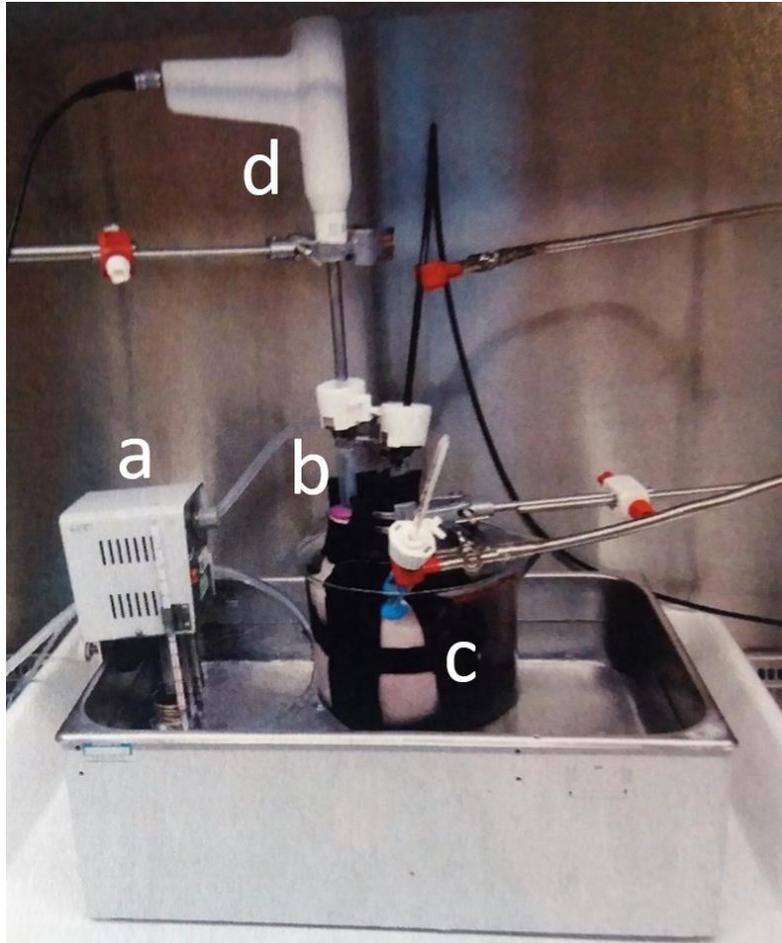


**Abb. 17: Schematischer hPIPAC-Aufbau mit allen Heizkomponenten**

Trockenes CO<sub>2</sub> wird bei einer Temperatur von circa 33 °C von einem Insufflator geliefert. Dieses CO<sub>2</sub> wird vom FPH2-Prototyp befeuchtet und auf 45 °C aufgewärmt. Dann wird das warme, feuchte CO<sub>2</sub> über eine beheizte Leitung dem IBUB zugeführt, und erreicht eine Temperatur von 46,8 °C am distalen Ende der Leitung. Die Chemotherapielösung wird im Angio-Injektor auf 39 °C vorgewärmt und dann vernebelt. Zur Erhaltung der Hyperthermie (41 - 43 °C) im Zielgewebe wird ein Infrarot-Heizstab in das IBUB eingefügt und intermittierend aktiviert. Das IBUB wird in einem thermoregulierten Wasserbad bei 37 °C gehalten, um den Energieverlust in die Umgebung (analog zum menschlichen Körper) zu modellieren

Bei diesem Versuchsaufbau wurde das verwendete CO<sub>2</sub> vom Insufflator mit einer Temperatur von 33 °C in das Befeuchtungssystem geleitet und dort mit Wasserdampf gesättigt und erhitzt. Anschließend wurde das CO<sub>2</sub> durch einen beheizten Schlauch zu einem Ballontrokar geleitet. Mit einer Temperatur von 46,8 °C wurde das CO<sub>2</sub> in die hIBUB eingebracht. Die Flüssigkeit für den Sprühvorgang wurde mit ~39 °C als Aerosol in die Blase eingeleitet. Um zusätzliche Energie während der Expositionsphase bereitzustellen wurde der Infrarot-Heizstab an den Aufbau angeschlossen.

Abb. 18 zeigt die Fotodokumentation des finalen Versuchsaufbaus mit den zusätzlichen installierten Wärmequellen.

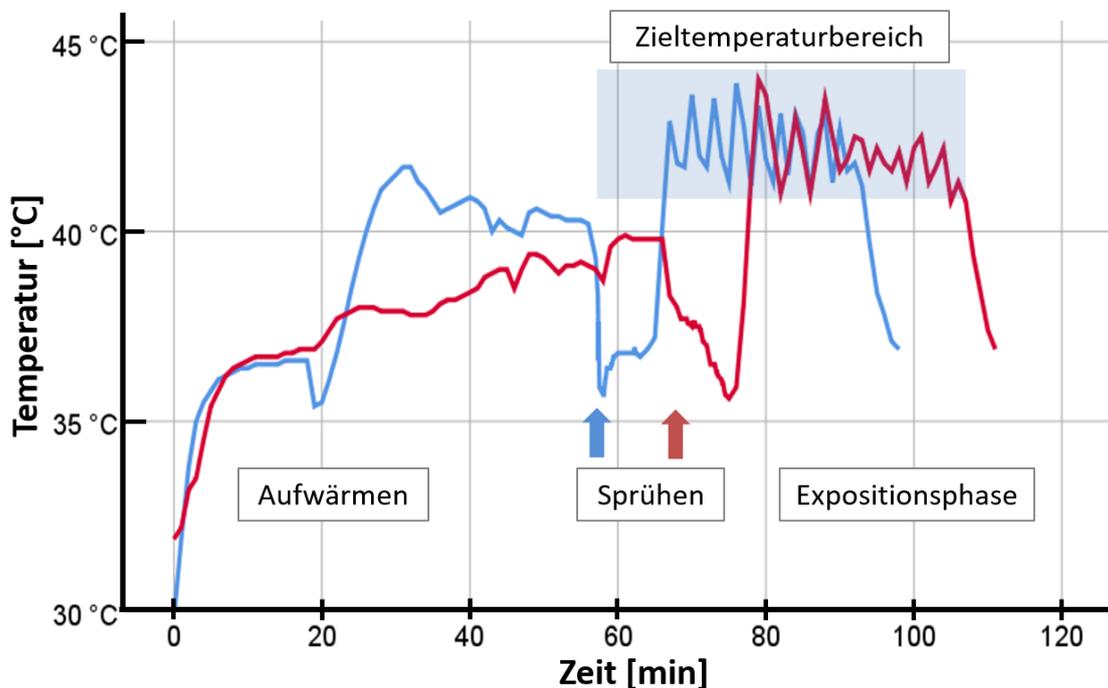


**Abb. 18: Versuchsaufbau mit dem Infrarot-Heizstab in situ**

Zur Erhaltung der Gewebetemperatur im Zielbereich (41 – 43 °C) wurde ein Heizstab (Infrarot-Saphirtechnologie) in das Organ eingeführt und intermittierend aktiviert. a) thermoreguliertes Wasserbad; b) Ballontrokar mit Anschluss des Angio-Injektors und FPH-Prototyp; c) Rinderharnblase im Halterungssystem in Becherglas; d) Infrarot-Heizgerät

Nach Implementierung der obigen Zusatzmaßnahmen konnte eine therapeutische Hyperthermie im Zielgewebe während der hPIPAC Anwendung erfolgreich hergestellt und aufrechterhalten werden. Abb. 19 zeigt die Temperaturprofile des Zielgewebes zweier hIBUB Organe während der Durchführung einer hPIPAC. Startend mit einer Temperatur bei 30 °C betrug die Aufwärmphase in diesen Versuchen circa 60 Minuten. Anschließend an das

Aufwärmen wurde die Sprühphase durchgeführt. Das Aerosolieren der vorgewärmten Chemotherapielösung führte zu einem moderaten Temperaturabfall auf 37,0 °C. Am Ende der Sprühphase begann die therapeutische Phase (Expositionsphase im Equilibrium, ohne CO<sub>2</sub>-Zufuhr). Während der Expositionsphase stellt der Infrarot-Heizstab die notwendige Wärmeenergie bereit, um die therapeutische Hyperthermie im Zielgewebe für 30 Minuten aufrecht zu halten. Die blau hinterlegte Fläche definiert den Temperaturzielbereich für therapeutische Hyperthermie (41 - 43 °C). Während der Expositionsphase konnten Temperaturen zwischen 41,7 °C bis maximal 47,6 °C im Gewebe aufrechterhalten werden.



**Abb. 19: Temperaturprofil zweier hIBUB Organe während der hPIPAC**

Unter Einsatz der verschiedenen Wärmequellen war es möglich, die Temperatur im Zielgewebe im Zielbereich zu halten (blaue Fläche). Die Aufwärmphase mittels feuchtem, warmem CO<sub>2</sub> war relativ lang. Durch das Aufwärmen der Chemotherapielösung konnte der Temperaturabfall in der Sprühphase minimiert werden. In der Expositionsphase erbrachte der Heizstab genug Wärmeleistung, um die Hyperthermie nach der Sprühphase wiederherzustellen. Außerdem war die Steuerung der Zieltemperatur durch intermittierende Aktivierung der Infrarotquelle effizient

Die vorgestellten Ergebnisse unterstützen die Arbeitshypothese, dass mit dem IBUB-Modell nach dessen Modifikation die hPIPAC Anwendung nahe an der

Realität durchgeführt werden kann. Die thermische Trägheit des Körpers konnte während der thermodynamischen Experimente überzeugend durch das Wasserbad simuliert werden, da das Konstanthalten der Wasserbadtemperatur mithilfe des Thermometers bei  $\sim 37,0\text{ }^{\circ}\text{C}$  während der gesamten Versuchszeit möglich war. Durch das Verwenden eines medizinischen Befeuchtungsgerätes konnte während der Aufwärmphase innerhalb von circa 30 Minuten therapeutische Hyperthermie mit Temperaturen um  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  erreicht werden. In der anschließenden Sprühphase konnte der zuvor beobachtete Temperatursturz durch Anpassung der Wärmequellen reduziert werden. In der Expositionsphase konnte die Temperatur mithilfe eines Infrarot-Heizstabes im therapeutischen Hyperthermiebereich problemlos stabilisiert werden.

## 4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, eine klinisch anwendbare und zertifizierbare Technologie zur Durchführung der hPIPAC zu planen, zu etablieren und zu testen. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde eine intraluminale Energieapplikation mittels warmem, feuchtem CO<sub>2</sub> gewählt. Mit dieser Energiequelle ist es gelungen, das peritoneale Zielgewebe auf Temperaturen zwischen 41 °C und 43 °C zu erwärmen. Allerdings wurden zusätzlichen Energiequellen notwendig, um einer Kühlung durch Versprühen der flüssigen Chemotherapielösung vorzubeugen und um therapeutische Hyperthermie ohne CO<sub>2</sub>-Fluss für mindestens 30 Minuten aufrechterhalten zu können.

Insgesamt ist es gelungen, ein einfaches System unter Nutzung und Anpassung von verfügbaren CE-zertifizierten Geräten zur Durchführung der hPIPAC zu identifizieren und kombinieren. Es handelt sich dabei um ein mobiles, kompaktes System, das für die Nutzung in einem Operationssaal geeignet erscheint.

Die hier zum ersten Mal vorgestellte hPIPAC Technologie besteht aus drei wiederverwendbaren Heizgeräten (Humigard®-Prototyp, Accutron-HP und Saphir-Infrarotlicht-Koagulator), sowie aus sterilen Zubehörteilen zum Einmalgebrauch.

Die Anwendung von therapeutischer Hyperthermie zwischen 41 und 43 °C findet in der chirurgischen Gemeinschaft weitreichende Anerkennung.

Besonders bei malignen Tumoren des Peritoneums wird die therapeutische Hyperthermie in Form der HIPEC kombiniert mit CRS routinemäßig eingesetzt (Auer et al., 2020). Für Patienten mit PM, die nicht für CRS und HIPEC infrage kommen, stellt die PIPAC seit etwa fünf Jahren eine vielversprechende Therapiealternative dar (Alyami et al., 2019). Die Kombination aus PIPAC und therapeutischer Hyperthermie wurde erstmals im Jahr 2016 als hypertherme PIPAC (H-PAC) vorgestellt (Jung do et al., 2016). Es wurde gezeigt, dass CO<sub>2</sub> durch die H-PAC Apparaturen auf 40,2 °C erhitzt werden kann, jedoch wurden keine Temperaturmessungen im Zielgewebe angegeben. Eine Gastemperatur von 40,2 °C liegt unterhalb des therapeutischen Bereichs von Hyperthermie

(41-43 °C). Es konnte demzufolge äußerst wahrscheinlich keine Hyperthermie im Gewebe erzeugt werden. Die H-PAC Technologie wurde seitdem nicht weiterentwickelt. Es wurden keine biologischen oder pharmakologischen Messwerte zur H-PAC publiziert, die auf eine therapeutische Überlegenheit der H-PAC gegenüber der normothermen PIPAC hindeuten würden. Auch wurden noch keine klinischen Studien zur H-PAC durchgeführt, welche jedoch für die Zulassung der Technologie für eine klinische Anwendung, notwendig wären. Die regulatorischen Hürden für die Zertifizierung dieser komplexen Technologie haben vermutlich eine zentrale Rolle für den Misserfolg gespielt. So haben die für die H-PAC entwickelten Apparaturen bisher nur unter Laborbedingungen Anwendung gefunden.

Eine weitere Entwicklung der PIPAC in Kombination mit therapeutischer Hyperthermie ist die Hypertherme Intrakavitäre Nanoaerosol Therapie (Englisch: Hyperthermic intracavitary nanoaerosol therapy, kurz HINAT) (Gohler et al., 2017). Bei der HINAT wird ein nanometergroßes Medikamentenaerosol mit hyperthermer Temperatur (41 °C) extrakorporal hergestellt und unter kontinuierlichem CO<sub>2</sub>-Fluss in die Peritonealhöhle weitergeleitet und dort elektropräzipitiert. Obwohl der Titel der Publikation auf ein hyperthermes Verfahren hindeutet, wurden keine Daten zur intraperitonealen Gastemperatur oder zur Temperatur im Zielgewebe mitgeteilt. Es muss hinterfragt werden, ob die HINAT physikalisch in der Lage ist, eine Hyperthermie im Zielgewebe zu erzeugen. Der berichtete Fluss von kaltem, trockenem CO<sub>2</sub> von bis zu 500 L/h wird vermutlich eine beträchtliche Kühlwirkung (in Höhe von 13 730 Kalorien pro Stunde) im Abdomen entwickeln. Die HINAT Technologie transportiert Nanoaerosol, welches naturgemäß eine sehr niedrige Massentransportkapazität (von 4,5 ml/h) besitzt. Physikalisch ist es unmöglich, den erheblichen Energieverlust von über 10 000 cal/h durch die Exposition der Peritonealfläche zum kalten, trockenen CO<sub>2</sub> durch das Aufwärmen von 4,5 ml Flüssigkeit pro Stunde zu kompensieren.

Nach meinem Kenntnisstand enthält die in dieser Arbeit vorgestellte Technologie die erste praktikable Lösung, welche es ermöglicht, eine PIPAC unter therapeutischen hyperthermen Bedingungen im Zielgewebe durchzuführen.

Zuerst wurde mit dem hIBUB-Modell ein adäquates Modell zur Gestaltung und Optimierung der geplanten hIBUB Technologie etabliert und validiert. Das hIBUB-Modell ermöglicht pharmakologische Messungen im Gewebe, die in Folgeuntersuchungen nach Etablierung der hPIPAC Technologie geplant sind.

Die Entwicklung eines geeigneten Modells zur präklinischen Untersuchung der hPIPAC ist ein wichtiger Schritt für die zukünftige Etablierung und Evaluierung der neuen Technologie als mögliche Behandlungsalternative für PM. Zukünftig müssen zahlreiche Versuche geplant werden, um die Technologie zu optimieren. Zum Beispiel wird es notwendig sein, einen Thermostat für die Infrarot-Lichtquelle im System zu integrieren. Zudem sind Untersuchungen nötig, um mögliche pharmakologische und biologische Vorteile der hPIPAC im Vergleich zur PIPAC zu belegen. Solche präklinischen Untersuchungen werden für die verschiedenen Substanzen verlangt, bevor diese am Menschen im Rahmen der hPIPAC eingesetzt werden dürfen.

Bei der Auswahl des Modells wurde insbesondere auf die Anforderungen der thermodynamischen Versuche geachtet. Dazu wurden etablierte Modelle für die normotherme PIPAC auf ihre Eignung für hypertherme Versuche untersucht, da die Anforderungen an ein Modell für die normotherme PIPAC und die hPIPAC sehr ähnlich sind. Beide Technologien benötigen ein Modell, das die Bauchhöhle und das Peritoneum so gut wie möglich widerspiegelt und außerdem für Versuche, die Aerosol und Druck involvieren, gut geeignet sind. Bisher verwendete Modelle für die normotherme PIPAC beinhalten *ex vivo* (Solass et al., 2012a), *postmortem* (Khosrawipour et al., 2016c) und *in vivo* (Solass et al., 2012b) Lösungen. Für Versuche der normothermen PIPAC hat sich vor allem das *ex vivo* Modell an der invertierten Rinderharnblase bewährt, da es eine hohe Ähnlichkeit zur Peritonealhöhle aufweist und einfach in der Handhabung ist (Schnelle et al., 2017).

Vorteil der invertierten Rinderharnblase ist, dass ihre gesamte Oberfläche mit Serosa überzogen ist und damit die physiologische Aufnahme von Chemotherapie in das Gewebe gut untersucht werden kann. Das Volumen der IBUBs ist mit zwei bis drei Litern dem der Bauchhöhle (4-5 Liter) ähnlich,

außerdem weist die Harnblase sowie die Bauchhöhle eine ovale Form auf. So ist das Verteilungsverhalten des verwendeten Aerosols im IBUB-Modell mit der Verteilung in der menschlichen Bauchhöhle vergleichbar. Außerdem ist im IBUB-Modell die Entnahme von Gewebebiopsien für histologische, biologische oder pharmakologische Untersuchungen unkompliziert. So könnten zum Beispiel Chemotherapie-Aufnahme und Penetrationstiefe in das Peritoneum und das darunterliegende Gewebe nach der hPIPAC direkt untersucht und anschließend mit der PIPAC verglichen werden. Darüber hinaus sollte die Handhabung des Modells für laparoskopische Chirurgen intuitiv sein. Die Versuche können problemlos mehrmals durchgeführt werden, was bei kleinen Unterschieden in den Zielparametern von statistischer Bedeutung sein könnte. Zudem ist die Beschaffung der Rinderharnblasen unkompliziert und kostengünstig. Ein weiterer Vorteil des Modells ist, dass keine Tieropfer für die Versuche benötigt werden. Damit erfüllt das hIBUB-Modell die 3R-Prinzipien (Replacement, Reduction, Refinement) (Russell and Burch, 1959), um die Nutzung von lebenden Tieren für die Versuche auf ein Minimum zu reduzieren.

An dieser Stelle ist zu betonen, dass es sich bei den verwendeten Rinderharnblasen um ein Naturprodukt mit individuellen biologischen Abweichungen handelt. Vor der Präparation der Blasen wurde bei der Begutachtung und Vorauswahl festgestellt, dass die Blasen Größenunterschiede aufwiesen. Auch die Konsistenz und die Vordehnung der Blasen erschien unterschiedlich. Zudem unterschied sich die initiale Weite des Blasenhalbes von Blase zu Blase geringfügig. Um eine hohe Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden nur ähnliche Blasen für die Versuche ausgewählt und solche mit zu großen Abweichungen verworfen. Durch die große Anzahl an verfügbaren Rinderharnblasen ist diese biologische Variabilität jedoch gut zu kompensieren.

Während der Versuche wurde an manchen Harnblasen eine Blasenbildung beobachtet, die durch Abheben der äußeren Gewebeschichten infolge von Flüssigkeitsaufnahme entstand. Durch kleinste Verletzungen, die entweder bei der Schlachtung oder der weiteren Verarbeitung und Präparation entstanden, kam es wohl zu dieser Integritätsverletzung des Gewebes.

Zusätzlich gibt es durch die anatomischen Gegebenheiten in der Bauchhöhle Unterschiede zu dem IBUB-Modell. Die Bauchhöhle weist durch die verschiedenen Organsysteme schwer erreichbare, versteckte und aneinanderhaftende Oberflächen auf, die das Verteilungs- und Penetrationsverhalten des Medikamentenaerosols maßgeblich beeinflussen. Das IBUB-Modell kann diese versteckten Oberflächen zwar nicht darstellen, jedoch spielt dieser Faktor bei der Optimierung von Medikamentenverabreichungstechniken keine wesentliche Rolle. Eigentlich ist die Interpretation von Unterschieden in der Medikamentenaufnahme in einem simplen geometrischen System deutlich einfacher als in der komplexen Anatomie eines Tieres, in welcher schwer erreichbare, versteckte und aneinanderhaftende Oberflächen von Medikamenten nicht oder kaum erreicht werden.

Die erste Durchführung einer h-PAC wurde an einem *in vivo* Schweinemodell vorgenommen (Jung do et al., 2016). Das Schweinemodell weist im Vergleich zum dem in dieser Studie ausgewählten IBUB-Modell eine höhere Übertragbarkeit auf den menschlichen Körper auf. Wegen der vergleichbaren Anatomie sind die Ergebnisse zur Verteilung und Gewebepenetration in der Bauchhöhle direkt auf den Menschen anwendbar. Außerdem ist im Tiermodell eine physiologische Blutzirkulation vorhanden, die den Wärmetransport während der hyperthermen Anwendung beeinflusst. Aber auch das *in vivo* Modell weist Nachteile gegenüber dem IBUB-Modell auf, erstens müssen Tiere leiden und geopfert werden. Da zweitens die Anzahl der untersuchten Tiere so gering wie möglich gehalten werden muss, sind die Ergebnisse nur mit einem hohen Aufwand reproduzierbar. Drittens ist die Handhabung eines *in vivo* Modells deutlich komplizierter als die eines *ex vivo* Modells. Außerdem ist ein Schweinemodell kostenintensiv, wohingegen das IBUB-Modell nur mit geringen Kosten verbunden ist. Nach umfänglicher Abwägung erscheint die Wahl des *ex vivo* Modells an der invertierten Harnblase aufgrund der hohen Reproduzierbarkeit, einfachen Handhabung und den geringen Kosten für die thermodynamischen Versuche am besten geeignet.

Manche Eigenschaften des IBUB-Modells mussten jedoch an die Anforderungen für thermodynamische Versuche angepasst werden. Bei der genauen

Untersuchung des *ex vivo* IBUB-Modells fiel auf, dass es ursprünglich nicht für Temperaturmessungen entwickelt wurde. Das IBUB-Modell weist keine Blutzirkulation auf und auch keinen umgebenden Körper mit physiologischer Temperatur (von 37 °C). Das Blasengewebe grenzt im ursprünglichen Versuchsaufbau direkt an die Raumluft mit 20 °C. Dadurch sind Temperaturmessungen am Peritoneum nicht ausreichend auf den menschlichen Körper übertragbar und bedürfen einer Modifikation des Modell-Settings. Um den wärmenden umgebenden Körper und den kontinuierlichen Wärmetransport durch den Blutfluss zu simulieren, wurde ein Wasserbad zum Versuchsaufbau hinzugefügt. Die Wassertemperatur des Wasserbades wurde mithilfe eines Thermostats konstant bei 37 °C gehalten. So konnte der umgebende Körper mit seinen temperaturverändernden Eigenschaften auch im *ex vivo* Modell ausreichend berücksichtigt werden.

Durch das Hinzufügen des Wasserbades erhielt die gasgefüllte IBUB starken Auftrieb unter Wasser, sodass ihre Oberfläche nur zu einem geringen Teil bedeckt war. Infolge des fehlenden Kontaktes zum Wasserbad, das den umgebenden, wärmenden Körper simulieren sollte, waren die Temperaturmessungen unzureichend und nicht auf den Menschen übertragbar. Um das Blasengewebe vollständig unter Wasser zu stabilisieren, wurde eine innovative Halterung mit Klettverschluss installiert. Erst mit dieser Modifikation wurde es möglich, die Oberfläche der IBUB während der gesamten Versuchszeit vollständig unter Wasser zu halten. Diese einfache Klettverschluss-Halterung kann auf verschiedene Modelle übertragen werden und könnte in weiteren Studien eine hilfreiche Rolle spielen. Vor allem für Modelle, bei denen ein gasgefüllter Gegenstand unter Wasser stabilisiert werden soll, ist der Klettverschlussmantel eine gute Methode.

Die Temperaturmessungen zeigen, dass die Temperatur des Wasserbades während der Versuche bei 37 °C ( $\pm 0,5$  °C) konstant gehalten werden konnte. Durch das Hinzufügen des Wasserbades nahm das Blasengewebe bei Versuchsbeginn und -ende physiologische Temperaturen (37 °C) an, ähnlich dem menschlichen Körper. Nach den aufgeführten Modifikationen des IBUB-Modells ist es gelungen, realistische Versuche unter hyperthermen Bedingungen

durchzuführen. Das entwickelte *ex vivo* Modell wurde deshalb als hypertherme IBUB (hIBUB) bezeichnet.

Unter Beachtung der Forschungsergebnisse von Jung et al. war der Anspruch dieser Arbeit eine hPIPAC Technologie zu entwickeln, die in Standard-Operationssälen einfach und effektiv eingesetzt werden kann. Um eine potentielle klinische Anwendung zu ermöglichen, wurde ein System aus bestehenden, zertifizierten, standardmäßig eingesetzten Geräten entwickelt, die für diesen Zweck modifiziert und kombiniert wurden. Für die Experimente wurden die bei einer PIPAC routinemäßig verwendeten Geräte, wie ein CO<sub>2</sub>-Insufflator, Ballontrokare, Vernebler und Angio-Injektor verwendet. Zusätzlich wurden Heizelemente hinzugefügt, um alle Phasen einer PIPAC unter Hyperthermie durchführen zu können. Zur Gestaltung der finalen Versuchsbank fand eine schrittweise Entwicklung durch Vorversuche, Reevaluation und anschließender Modifikation statt. Der finale, dritte Versuchsaufbau konnte aufgrund von hoher Ähnlichkeit zum menschlichen Körper sowie hoher Reproduzierbarkeit, aber vor allem durch die aussagekräftigen Temperatur- und Zeitergebnisse überzeugen. Auf die erhobenen Ergebnisse wird im Weiteren detailliert eingegangen.

Unter Verwendung eines medizinischen Befeuchtungsgeräts war es möglich, das Peritonealgewebe im hIBUB-Modell von 37 °C auf ~42 °C aufzuwärmen. Das eingesetzte Befeuchtungssystem führte zum Erhitzen des CO<sub>2</sub> und zu einer vollständigen Sättigung des Gases mit Wasserdampf. Aus physikalischen Gründen ist der Wasserdampf in der Lage die Wärmeenergie deutlich besser und länger als trockenes CO<sub>2</sub> zu speichern. Die CO<sub>2</sub>-Befeuchtung verbessert dadurch wesentlich den Energietransport und den Wärmetransfer in das Peritoneum (Roth and Sea, 2014).

Das von Jung et al. beschriebene System zum Durchführen einer hPIPAC beruhte auf dem Erhitzen von trockenem CO<sub>2</sub>, welches Wärmeenergie nur ungenügend speichern und transportieren kann. Deshalb musste von der koreanischen Arbeitsgruppe sehr viel Energie unter industrieller Stromstärke aufgebracht und sehr komplexe und große Apparaturen entwickelt werden, um überhaupt hypertherme Gastemperaturen zu erreichen. In der vorliegenden

Studie hingegen wurde das CO<sub>2</sub> mittels eines kleinen, für medizinische Zwecke zugelassenen Befeuchtungssystems mit warmem Wasserdampf erhitzt und angefeuchtet. Das Gasgemisch, bestehend aus Wasserdampf und CO<sub>2</sub>, konnte Wärmeenergie effizient transportieren. Dadurch war es möglich, eine therapeutische Hyperthermie im Zielgewebe mit einem kleinen Gerät und unter ubiquitär verfügbarer Stromstärke herzustellen. Lediglich einfache Modifikationen am Gerät waren herstellerseits notwendig, um eine Wärmeabgabe von 46,8 °C statt 37 °C zu erreichen.

Durch diese Modifikationen konnte innerhalb von wenigen Minuten eine therapeutische Hyperthermie (41 - 43 °C) im Zielgewebe mithilfe des Befeuchtungsgerätes erzeugt werden. Jedoch konnte auch beobachtet werden, dass wegen der Entropiegesetze die Wärme innerhalb weniger Minuten wieder in die Umgebung (das Wasserbad) abgegeben wurde. Das bedeutet, dass mit dem Befeuchtungsgerät Hyperthermie im Gewebe nur durch ständige Gaszirkulation aufrechterhalten werden kann. Auch in der Studie von Jung et al. wird berichtet, dass ein ständiger Gasfluss während der hPIPAC benötigt wurde, um die Hyperthermie erhalten zu können. Ein Gasfluss ist aber in den Standard-PIPAC Protokollen nur in der Aufwärmphase erlaubt. Hingegen ist ein Gasfluss während des Sprühvorgangs und der Expositionszeit verboten, sodass nach weiteren Wärmequellen für die folgenden Phasen der hPIPAC gesucht werden musste.

Bei standardmäßigen PIPAC Anwendungen wird Chemotherapie bei Raumtemperatur mithilfe eines Angio-Injektors durch einen Vernebler in die Bauchhöhle aerosoliert. Um während des Sprühvorgangs einem Temperaturabfall des Zielgewebes auf 20 °C entgegenzuwirken, wurde in dieser Versuchsreihe die Chemotherapielösung (in dieser Studie wurde aus Sicherheitsgründen ausschließlich Aqua destillata eingesetzt) in einem Becherglas auf 45 °C erhitzt und anschließend in die Spritze des Injektors gefüllt. Die flüssigkeitsgefüllte Spritze wurden in den Haltemanschetten des Hochdruck-Injektors bei 38 °C bis 40 °C warmgehalten. Durch das Verwenden etwa 39 °C warmer Flüssigkeit konnte einen Temperaturabfall im Zielgewebe während des Sprühvorgangs weitgehend vermieden werden. Jedoch konnte keine

Hyperthermie im Gewebe aufrechterhalten oder erzeugt werden, da die Temperatur der Flüssigkeit weiterhin unter 41 °C liegt. Trotzdem konnten durch das Erhitzen der aerosolisierten Flüssigkeit während des Sprühvorgangs die minimale Temperatur über 37 °C gehalten werden, im Vergleich zu  $31,1 \pm 4,1$  °C mit der Chemotherapielösung bei Raumtemperatur. Durch den Transport der Chemotherapielösung vom Angio-Injektor bis zum Vernebler durch das Schlauchsystem wurde Wärmeenergie in die Umgebung abgegeben. Das Aufwärmen der Chemotherapielösung auf 39 °C reichte nicht gänzlich aus, um die Temperatur im Zielgewebe im therapeutischen Hyperthermie-Bereich nach der Sprühphase zu erhalten.

Um auch während des Sprühvorgangs hypertherme Werte zu erzielen, sollte die Möglichkeit einer Leistungssteigerung der Spritzenmanschetten im Hochdruck-Injektor geprüft werden. Die Flüssigkeit in den Spritzen müsste bei einer Temperatur von mindestens 42 °C warmgehalten werden. Dadurch könnte hypertherme Temperatur des Zielgewebes während des Sprühvorgangs ermöglicht werden. Auch die Isolierung und gegebenenfalls aktive Beheizung des Schlauchsystems zwischen Injektor und Vernebler sollte als Möglichkeit zur Aufrechterhaltung der Hyperthermie während des Sprühvorgangs in Betracht gezogen werden. Weitere Möglichkeiten für das Aufrechterhalten der Hyperthermie während des Sprühvorgangs und Modifikationen am Angio-Injektor müssen in folgenden Studien untersucht werden.

In der Expositionsphase der PIPAC ist nach derzeitigen Standard-Therapieprotokollen kein Gasfluss erlaubt. Das Verwenden des Befeuchtungssystems während der Expositionsphase ist wegen dem benötigten Gasfluss also nicht möglich. Daher musste eine weitere Energiequelle eingesetzt werden, die Hyperthermie im Gewebe erzeugen kann, ohne dabei auf einen Gasfluss angewiesen zu sein. In dieser Studie wurde die Eignung eines Infrarot-Heizgeräts für diesen Zweck untersucht. Dieses Gerät kann ohne jeden Gasfluss eine große Energiemenge in seine Umgebung abgeben. Zudem sind Infrarot-Heizstäbe ubiquitär verfügbar und einfach in der Bedienung. Untersuchungen dieser Arbeit haben bestätigt, dass ein Infrarot-Heizstab die Erhaltung einer therapeutischen Hyperthermie im Zielgewebe ermöglichen und für die nötige Zeit

von 30 Minuten aufrechterhalten kann. Die gemessenen Temperaturwerte mit dem Infrarot-Heizstab lagen zwischen 41,6 und 47,1 °C. Jedoch hat sich auch gezeigt, dass die Wärmeabgabe dieses Apparates diskontinuierlich und die manuelle Steuerung der intraluminalen Temperatur ungenau war. Schnell hatte die Blase die Zieltemperatur von 43 °C überschritten (maximal gemessene Temperatur 47,1 °C). In der weiteren Entwicklung wird es also notwendig sein, das Gerät mit einem Thermostat auszustatten, um eine bessere Steuerung der Zieltemperatur zu ermöglichen. Außerdem muss der verwendete Infrarot-Heizstab noch für die hPIPAC zugelassen und neu CE-zertifiziert werden. Diese Aufgabe dürfte aufgrund der möglichen Verbrennung intraabdomineller Organe durch potentiellen Kontakt mit dem Heizstab nicht trivial sein. Eine mögliche Lösung wäre es, die Leistung des Heizstabes mit niedrigerer Temperatur zu begrenzen, was aufgrund des identifizierten Energieüberflusses gut möglich sein dürfte. Auch könnten weitere alternative Heizapparaturen für die Verwendung während der Expositionsphase der hPIPAC in folgenden Studien untersucht werden, um die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten.

Obwohl in dieser Studie die Machbarkeit der hPIPAC als einfache, effektive und kostengünstige Technologie erfolgreich gezeigt werden konnte, bleiben vor dem klinischen Einsatz der hPIPAC noch einige Herausforderungen zu meistern. Zuerst muss die pharmakologische Überlegenheit der hPIPAC gegenüber der normothermen PIPAC untersucht werden. Außerdem werden *in vivo* Studien benötigt, um die biologischen Vorteile der hPIPAC gegenüber anderen Medikamentenverabreichungssystemen zu sichern. Zusätzlich müssen vor den ersten Anwendungen am Menschen noch industrielle und regulatorische Herausforderungen überwunden werden. Zuletzt müssen noch kontrollierte klinische Studien durchgeführt werden, welche die Sicherheit und Wirksamkeit der hPIPAC an menschlichen Patienten zeigen.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Medikamentenverabreichungssystem vorgestellt, das es ermöglicht, therapeutische Hyperthermie (zwischen 41 und 43 °C) im peritonealen Zielgewebe während einer PIPAC zu generieren und für die benötigte Zeit von 30 Minuten aufrecht zu halten. Die vorgestellte Technologie ist simpel sowie effizient. Die entwickelte hPIPAC-Technologie hat

gute Chancen, in dieser oder ähnlicher Form Anwendung in der klinischen Praxis zu finden. Die nächsten Entwicklungsschritte sind die Evaluation einer möglichen pharmakologischen und biologischen Überlegenheit der hPIPAC Technologie gegenüber der PIPAC. Im Einzelnen muss in präklinischen Modellen untersucht werden, ob durch Hyperthermie eine höhere Medikamentenkonzentration im Gewebe, eine tiefere Gewebepenetration, eine höhere selektive Zytotoxizität, eine stärkere immunologische Antwort auf Krebszellen und/oder ein größerer Effekt der Chemotherapie erzielt werden kann. Das ebenfalls weiterentwickelte hIBUB-Modell wird voraussichtlich einen wichtigen Stellenwert bei diesen Untersuchungen haben. Sind diese Untersuchungen erfolgreich, so könnte die hPIPAC innerhalb von 18 - 24 Monaten im Rahmen einer klinischen Studie zum ersten Mal beim Menschen eingesetzt werden.

## 5 Zusammenfassung

Peritoneale Metastasen treten infolge von fortgeschrittenen gynäkologischen und gastrointestinalen Krebserkrankungen häufig auf und bedeuten für die betroffenen Patienten eine schlechte Prognose. Aufgrund von mangelhaften Therapieoptionen wird nach neuen, innovativen Therapien gesucht. Ein Beispiel ist die intraperitoneale Verabreichung von Chemotherapie unter hyperthermen Bedingungen (HIPEC). Ein weiteres Beispiel ist die intraperitoneale Druck-Aerosolchemotherapie (PIPAC), die zunehmend klinische Anwendung in spezialisierten Therapiezentren weltweit findet. Die PIPAC nutzt physikalische Prinzipien, wie Druckanwendung und die Vernebelung von Chemotherapielösung, um die zytotoxische Wirkung im Zielgewebe zu optimieren.

Die Weiterentwicklung der PIPAC durch die Ergänzung von therapeutischer Hyperthermie wird derzeit auf ihre Machbarkeit untersucht. Die Bemühungen zur Entwicklung der hyperthermen PIPAC (hPIPAC) scheiterten bisher an den technologischen Herausforderungen, die diese Methode bietet. In der vorliegenden Arbeit sollte die Machbarkeit der hPIPAC mittels Verabreichung von feuchtem, warmem CO<sub>2</sub> untersucht werden. Zu diesem Zweck musste ein Medikamentenverabreichungssystem entwickelt und die Machbarkeit der hPIPAC anhand eines geeigneten Modells demonstriert werden.

### **Entwicklung des hyperthermen invertierten Rinderharnblasenmodells**

Im ersten Schritt wurde das im Labor etablierte invertierte Rinderharnblasenmodell (IBUB) weiterentwickelt, um die Anforderungen von hyperthermen Experimenten zu erfüllen. Zur Simulation der klinischen Situation, insbesondere des Wärmeaustausches zwischen der Peritonealhöhle und dem menschlichen Körper, wurde die IBUB in ein thermoreguliertes Wasserbad bei 37 °C eingetaucht. Ein innovatives Halterungssystem wurde entwickelt, um die mechanische Stabilität der mit CO<sub>2</sub> gefüllten IBUB unter Wasser zu gewährleisten. Da die Temperatur- und Zeitmessung während der Versuche besonders entscheidend für die Aussagekraft dieser Studie sind, wurden an

wichtigen Messpunkten die Temperaturen zu kritischen Zeitpunkten ermittelt, insbesondere im Zielgewebe. Das hIBUB-Modell wurde weiter optimiert, bis eine homogene Temperaturverteilung verzeichnet werden konnte.

### **Entwicklung der hPIPAC Technologie**

Das Lastenheft für die hPIPAC Technologie beinhaltet verfügbare, mobile Medizingeräte mit einfacher Handhabung, geringen Kosten und vorhandener CE-Zertifizierung. Um das Peritonealgewebe auf die Zieltemperatur zwischen 41 und 43 °C zu erwärmen und während der verschiedenen Phasen der PIPAC im Equilibrium zu halten, mussten drei Wärmequellen kombiniert werden: a) ein Befeuchtungsheizgerät (Humigard®, Fisher&Paykel Healthcare, Auckland); b) eine Infrarotquelle mit endoskopischem Saphir-Applikator (Infrarotlicht-Koagulator, NK-Optik, München) und c) ein Angioinjektor mit Wärmemanschetten für die Chemotherapielösung (Accutron HP-D, Medtron, Saarbrücken). Die Temperatur- und Zeitmessungen zeigen, dass Gewebetemperaturen zwischen 41 °C und 43 °C erreicht und über die gesamte Laufzeit einer PIPAC gehalten werden können. Während der Aufwärmphase konnten im Zielgewebe innerhalb weniger Minuten Temperaturen bis zu 44,8 °C mithilfe eines handlichen, mobilen, zertifizierten Befeuchtungssystems erreicht werden. Durch das vorherige Erwärmen der Chemotherapie sank die peritoneale Temperatur während der Sprühphase nur kurzzeitig auf Werte unterhalb der Hyperthermiegrenze ab. Während der Expositionsphase konnte die therapeutische Hyperthermie (41 - 43 °C) für die benötigten 30 Minuten durch den Einsatz des Infrarot-Koagulators aufrechterhalten werden.

### **Fazit**

In dieser Arbeit konnte die Machbarkeit der hPIPAC mit dem zum ersten Mal beschriebenen medizintechnischen System gezeigt werden. Allerdings besteht ein Bedarf nach weiteren Entwicklungen, wie zum Beispiel die Einstellung einer höheren Temperatur der Manschetten des Angio-Injektors und die Integration eines Thermostats zur besseren Steuerung des Infrarot-Koagulators während der Equilibriumphase der PIPAC. Im Kontrast zu vorausgegangenem

Technologien (wie das koreanische H-PAC System von Jung et al. oder das deutsche HINAT System von Göhler et al., die nicht weiterverfolgt wurden) hat dieser Ansatz reale Chancen, einen Weg in die klinische Anwendung zu finden.

### **Ausblick**

In der nächsten Entwicklungsstufe der hPIPAC sollten präklinische Studien zur möglichen biologischen und pharmakologischen Überlegenheit der hPIPAC gegenüber der PIPAC durchgeführt werden. Parallel dazu sollten alle drei obigen Medizingeräte für den geplanten klinischen Einsatz neu zertifiziert werden.

## IV. Literaturverzeichnis

- ALBANESE, A. M., ALBANESE, E. F., MINO, J. H., GOMEZ, E., GOMEZ, M., ZANDOMENI, M. & MERLO, A. B. 2009. Peritoneal surface area: measurements of 40 structures covered by peritoneum: correlation between total peritoneal surface area and the surface calculated by formulas. *Surg Radiol Anat*, 31, 369-77.
- ALIJANI, A., HANNA, G. B. & CUSCHIERI, A. 2004. Abdominal wall lift versus positive-pressure capnoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy: randomized controlled trial. *Ann Surg*, 239, 388-94.
- ALYAMI, M., HÜBNER, M., GRASS, F., BAKRIN, N., VILLENEUVE, L., LAPLACE, N., PASSOT, G., GLEHEN, O. & KEPENEKIAN, V. 2019. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol*, 20, e368-e377.
- ANLAGENBAU, F. U. B. 2020. *Wärmeübergang* [Online]. Available: [https://www.schweizer-fn.de/waerme/waermeuebergang/waerme\\_uebergang.php](https://www.schweizer-fn.de/waerme/waermeuebergang/waerme_uebergang.php) [Accessed 16 July 2020].
- ARMSTRONG, D. K., BUNDY, B., WENZEL, L., HUANG, H. Q., BAERGEN, R., LELE, S., COPELAND, L. J., WALKER, J. L. & BURGER, R. A. 2006. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 354, 34-43.
- AUER, R. C., SIVAJOHANATHAN, D., BIAGI, J., CONNER, J., KENNEDY, E. & MAY, T. 2020. Indications for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*, 27, 146-154.
- AUNE, S. 1970. Transperitoneal exchange. II. Peritoneal blood flow estimated by hydrogen gas clearance. *Scand J Gastroenterol*, 5, 99-104.
- BRAY, F., FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., SIEGEL, R. L., TORRE, L. A. & JEMAL, A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68, 394-424.
- BUSCH, W. 1866. Über den Einfluss welchen heftigere Erysipelen zuweilen auf organisierte Neubildungen ausuben. *Verhandlungen des Naturh. Verein Preuss. Rheinl.*
- CARVALHO, C., SANTOS, R. X., CARDOSO, S., CORREIA, S., OLIVEIRA, P. J., SANTOS, M. S. & MOREIRA, P. I. 2009. Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. *Current medicinal chemistry*, 16, 3267-3285.
- CECCHIN, D., NEGRI, A., FRIGO, A. C., BUI, F., ZUCCHETTA, P., BODANZA, V., GREGIANIN, M., CAMPANA, L. G., ROSSI, C. R. & RASTRELLI, M. 2016. Calculating regional tissue volume for hyperthermic isolated limb perfusion: Four methods compared. *Eur J Surg Oncol*, 42, 1898-1905.
- CEELEN, W., BRAET, H., VAN RAMSHORST, G., WILLAERT, W. & REMAUT, K. 2020. Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastases: an expert opinion. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 17, 511-522.

- CHU, D. Z., LANG, N. P., THOMPSON, C., OSTEEN, P. K. & WESTBROOK, K. C. 1989. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer*, 63, 364-7.
- COLEY, W. B. 1893. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. 1. *The American Journal of the Medical Sciences (1827-1924)*, 105, 487.
- COTTE, E., GLEHEN, O., MOHAMED, F., LAMY, F., FALANDRY, C., GOLFIER, F. & GILLY, F. N. 2007. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg*, 31, 1813-20.
- D. A. KARNOFSKY & BURCHENAL, J. H. 1949. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer *C.M. MacLeod (Ed.), Evaluation of chemotherapeutic agents, Columbia Univ Press* 196.
- DAHDALEH, F. S. & TURAGA, K. K. 2018. Evolving treatment strategies and outcomes in advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Surgical Oncology Clinics*, 27, 519-537.
- DATTA, N. R., BOSE, A. K., KAPOOR, H. K. & GUPTA, S. 1990. Head and neck cancers: Results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. *International Journal of Hyperthermia*, 6, 479-486.
- DAVIES, J. M. & O'NEIL, B. 2009. Peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal origin: natural history and treatment options. *Expert Opin Investig Drugs*, 18, 913-9.
- DAVIGO, A., PASSOT, G., VASSAL, O., BOST, M., TAVERNIER, C., DECULLIER, E., BAKRIN, N., ALYAMI, M., BONNET, J.-M., LOUZIER, V., PAQUET, C., ALLAOUCHICHE, B., GLEHEN, O. & KEPENEKIAN, V. 2020. PIPAC versus HIPEC: cisplatin spatial distribution and diffusion in a swine model. *International Journal of Hyperthermia*, 37, 144-150.
- DEDRICK, R. L. & FLESSNER, M. F. 1997. Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: tissue penetration and surface exposure. *J Natl Cancer Inst*, 89, 480-7.
- DEWEY, W. C. 1994. Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic. *International Journal of Hyperthermia*, 10, 457-483.
- DI GIORGIO, A. & ENRICO, P. 2015. Treatment of Peritoneal Surface Malignancies State of the Art and Perspectives. *Springer-Verlag Italia*.
- DICTIONARY.COM. 2020a. *Absorptivity* [Online]. Available: <https://www.dictionary.com/browse/absorptivity> [Accessed 26 May 2020].
- DICTIONARY.COM. 2020b. *Thermal conductivity* [Online]. 2020 Dictionary.com, LLC. Available: <https://www.dictionary.com/browse/thermal-conductivity> [Accessed 26 May 2020].
- DOS SANTOS, N. A. G., RODRIGUES, M. A. C., MARTINS, N. M. & DOS SANTOS, A. C. 2012. Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update. *Archives of toxicology*, 86, 1233-1250.
- ELIAS, D., SIDERIS, L., POCARD, M., EDE, C., BEN HASSOUNA, D., DUCREUX, M., BOIGE, V., COTE, J. F. & LASSER, P. 2004. Efficacy of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin in colorectal

- peritoneal carcinomatosis. Preliminary results in 24 patients. *Ann Oncol*, 15, 781-5.
- EMOTO, S., ISHIGAMI, H., HIDEMURA, A., YAMAGUCHI, H., YAMASHITA, H., KITAYAMA, J. & WATANABE, T. 2012. Complications and management of an implanted intraperitoneal access port system for intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Japanese journal of clinical oncology*, 42, 1013-1019.
- ENCYCLOPEDIA.COM. 2020. *thermal inertia* [Online]. A Dictionary of Earth Sciences Available: <https://www.encyclopedia.com> [Accessed 23 May 2020].
- ENGIN, K., TUPCHONG, L., MOYLAN, D. J., ALEXANDER, G. A., WATERMAN, F. M., KOMARNICKY, L., NERLINGER, R. E. & LEEPER, D. B. 1993. Randomized trial of one versus two adjuvant hyperthermia treatments per week in patients with superficial tumours. *International Journal of Hyperthermia*, 9, 327-340.
- EVENO, C., HAIDARA, A., ALI, I., PIMPIE, C., MIRSHAHI, M. & POCARD, M. 2017. Experimental pharmacokinetics evaluation of chemotherapy delivery by PIPAC for colon cancer: first evidence for efficacy. *Pleura Peritoneum*, 2, 103-109.
- FLANAGAN, M., SOLON, J., CHANG, K. H., DEADY, S., MORAN, B., CAHILL, R., SHIELDS, C. & MULSOW, J. 2018. Peritoneal metastases from extra-abdominal cancer - A population-based study. *Eur J Surg Oncol*, 44, 1811-1817.
- FRANKO, J., SHI, Q., MEYERS, J. P., MAUGHAN, T. S., ADAMS, R. A., SEYMOUR, M. T., SALTZ, L., PUNT, C. J. A., KOOPMAN, M., TOURNIGAND, C., TEBBUTT, N. C., DIAZ-RUBIO, E., SOUGLAKOS, J., FALCONE, A., CHIBAUDEL, B., HEINEMANN, V., MOEN, J., DE GRAMONT, A., SARGENT, D. J. & GROTHEY, A. 2016. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol*, 17, 1709-1719.
- FROYSNES, I. S., LARSEN, S. G., SPASOJEVIC, M., DUELAND, S. & FLATMARK, K. 2016. Complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastasis in Norway: Prognostic factors and oncologic outcome in a national patient cohort. *J Surg Oncol*, 114, 222-7.
- GIGER-PABST, U., BUCUR, P., ROGER, S., FALKENSTEIN, T. A., TABCHOURI, N., LE PAPE, A., LERONDEL, S., DEMTRODER, C., SALAME, E. & OUAISSI, M. 2019. Comparison of Tissue and Blood Concentrations of Oxaliplatin Administrated by Different Modalities of Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, 26, 4445-4451.
- GILL, R. S., AL-ADRA, D. P., NAGENDRAN, J., CAMPBELL, S., SHI, X., HAASE, E. & SCHILLER, D. 2011. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol*, 104, 692-8.

- GOCKEL, I., JANSEN-WINKELN, B., HAASE, L., RHODE, P., MEHDORN, M., NIEBISCH, S., MOULLA, Y., LYROS, O., LORDICK, F., SCHIERLE, K., WITTEKIND, C. & THIEME, R. 2018. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis (PM): Results of a Single-Center Experience and Register Study. *Journal of gastric cancer*, 18, 379-391.
- GOERE, D., GLEHEN, O., QUENET, F., DUCREUX, M., GUILLOIT, J.-M., TEXIER, M., BENHAMOU, E., ELIAS, D., BIG-RENAPE & PRODIGE 2018. Results of a randomized phase 3 study evaluating the potential benefit of a second-look surgery plus HIPEC in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-NTC01226394). American Society of Clinical Oncology.
- GOHLER, D., GROSSE, S., BELLENDORF, A., FALKENSTEIN, T. A., OUAISSI, M., ZIEREN, J., STINTZ, M. & GIGER-PABST, U. 2017. Hyperthermic intracavitary nanoaerosol therapy (HINAT) as an improved approach for pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): Technical description, experimental validation and first proof of concept. *Beilstein J Nanotechnol*, 8, 2729-2740.
- GÖHLER, D., KHOSRAWIPOUR, V., KHOSRAWIPOUR, T., DIAZ-CARBALLO, D., FALKENSTEIN, T. A., ZIEREN, J., STINTZ, M. & GIGER-PABST, U. 2017. Technical description of the microinjection pump (MIP®) and granulometric characterization of the aerosol applied for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Surgical Endoscopy*, 31, 1778-1784.
- GRASS, F., VUAGNIAUX, A., TEIXEIRA-FARINHA, H., LEHMANN, K., DEMARTINES, N. & HUBNER, M. 2017. Systematic review of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for the treatment of advanced peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg*, 104, 669-678.
- GRAVERSEN, M., PEDERSEN, P. B. & MORTENSEN, M. B. 2016. Environmental safety during the administration of Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Pleura Peritoneum*, 1, 203-208.
- GREENE, F. L. Pneumoperitoneum in the cancer patient: advantages and pitfalls. *Seminars in surgical oncology*, 1998. Wiley Online Library, 151-154.
- HALKIA, E., GAVRIEL, S. & SPILLOTIS, J. 2014. Management of peritoneal surface malignancy: a review of the recent literature. *J buon*, 19, 618-26.
- HARMON, R. L. & SUGARBAKER, P. H. 2005. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol*, 2, 3.
- HELDIN, C. H., RUBIN, K., PIETRAS, K. & OSTMAN, A. 2004. High interstitial fluid pressure - an obstacle in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 4, 806-13.
- HILDEBRANDT, B., WUST, P., AHLERS, O., DIEING, A., SREENIVASA, G., KERNER, T., FELIX, R. & RIESS, H. 2002. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol*, 43, 33-56.
- HOMPES, D., D'HOORE, A., VAN CUTSEM, E., FIEUWS, S., CEELLEN, W., PEETERS, M., VAN DER SPEETEN, K., BERTRAND, C., LEGENDRE,

- H. & KERGER, J. 2012. The treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer with complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) with oxaliplatin: a Belgian multicentre prospective phase II clinical study. *Ann Surg Oncol*, 19, 2186-94.
- HORNBACK, N. B. 1989. Historical aspects of hyperthermia in cancer therapy. *Radiologic clinics of North America*, 27, 481-488.
- HÜBNER, M., GRASS, F., TEIXEIRA-FARINHA, H., PACHE, B., MATHEVET, P. & DEMARTINES, N. 2017. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy—practical aspects. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 43, 1102-1109.
- HUBNER, M., TEIXEIRA FARINHA, H., GRASS, F., WOLFER, A., MATHEVET, P., HAHNLOSER, D. & DEMARTINES, N. 2017. Feasibility and Safety of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis: A Retrospective Cohort Study. *Gastroenterol Res Pract*, 2017, 6852749.
- JAYNE, D. G., FOOK, S., LOI, C. & SEOW-CHOEN, F. 2002. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg*, 89, 1545-50.
- JORDHOY, M. S., FAYERS, P., LOGE, J. H., SALTNES, T., AHLNER-ELMQVIST, M. & KAASA, S. 2001. Quality of life in advanced cancer patients: the impact of sociodemographic and medical characteristics. *Br J Cancer*, 85, 1478-85.
- JUNG DO, H., SON, S. Y., OO, A. M., PARK, Y. S., SHIN, D. J., AHN, S. H., PARK DO, J. & KIM, H. H. 2016. Feasibility of hyperthermic pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in a porcine model. *Surg Endosc*, 30, 4258-64.
- KHOSRAWIPOUR, V., KHOSRAWIPOUR, T., DIAZ-CARBALLO, D., FORSTER, E., ZIEREN, J. & GIGER-PABST, U. 2016a. Exploring the Spatial Drug Distribution Pattern of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Ann Surg Oncol*, 23, 1220-4.
- KHOSRAWIPOUR, V., KHOSRAWIPOUR, T., FALKENSTEIN, T. A., DIAZ-CARBALLO, D., FORSTER, E., OSMA, A., ADAMIETZ, I. A., ZIEREN, J. & FAKHRIAN, K. 2016b. Evaluating the Effect of Micropump(c) Position, Internal Pressure and Doxorubicin Dosage on Efficacy of Pressurized Intra-peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in an Ex Vivo Model. *Anticancer Res*, 36, 4595-600.
- KHOSRAWIPOUR, V., KHOSRAWIPOUR, T., KERN, A. J., OSMA, A., KABAKCI, B., DIAZ-CARBALLO, D., FORSTER, E., ZIEREN, J. & FAKHRIAN, K. 2016c. Distribution pattern and penetration depth of doxorubicin after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in a postmortem swine model. *J Cancer Res Clin Oncol*, 142, 2275-80.
- KLAVER, C. E. L., WISSELINK, D. D., PUNT, C. J. A., SNAEBJORNSSON, P., CREZEE, J., AALBERS, A., BEMELMAN, W. A., BRANDT, A., BREMERS, A., BURGER, J. W. A., GREVENSTEIN, W. M. U. V., HEMMER, P. H. J., HINGH, I. H. J. T. D., KOK, N., TUYNMAN, J., WIEZER, M. J., WILT, J. H. W. D., DIJKGRAAF, M. G., TANIS, P. J. & GROUP, D. C. C. 2019. Adjuvant HIPEC in patients with colon cancer at

- high risk of peritoneal metastases: Primary outcome of the COLOPEC multicenter randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 37, 482-482.
- KOOLE, S., VAN STEIN, R., SIKORSKA, K., BARTON, D., PERRIN, L., BRENNAN, D., ZIVANOVIC, O., MOSGAARD, B. J., FAGOTTI, A., COLOMBO, P.-E., SONKE, G. & DRIEL, W. J. V. 2020. Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial. *International Journal of Gynecologic Cancer*, ijgc-2020-001231.
- KURTZ, F., STRULLER, F., HORVATH, P., SOLASS, W., BÖSMÜLLER, H., KÖNIGSRAINER, A. & REYMOND, M. A. 2018. Feasibility, Safety, and Efficacy of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) for Peritoneal Metastasis: A Registry Study. *Gastroenterology Research and Practice*, 2018, 2743985.
- LAVIANO, A., MEGUID, M. M., INUI, A., MUSCARITOLI, M. & ROSSI-FANELLI, F. 2005. Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol*, 2, 158-65.
- LEEBMANN, H. & PISO, P. 2019. [Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy]. *Chirurg*, 90, 593-604.
- LENGYEL, E. 2010. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol*, 177, 1053-64.
- LOS, G., SMINIA, P., WONDERGEM, J., MUTSAERS, P. H., HAVEMEN, J., TEN BOKKEL HUININK, D., SMALS, O., GONZALEZ-GONZALEZ, D. & MCVIE, J. G. 1991. Optimisation of intraperitoneal cisplatin therapy with regional hyperthermia in rats. *Eur J Cancer*, 27, 472-7.
- LOS, G., VAN VUGT, M. J., DEN ENGELSE, L. & PINEDO, H. M. 1993. Effects of temperature on the interaction of cisplatin and carboplatin with cellular DNA. *Biochem Pharmacol*, 46, 1229-37.
- LOS, G., VAN VUGT, M. J. & PINEDO, H. M. 1994. Response of peritoneal solid tumours after intraperitoneal chemohyperthermia treatment with cisplatin or carboplatin. *Br J Cancer*, 69, 235-41.
- LOSA, F., BARRIOS, P., SALAZAR, R., TORRES-MELERO, J., BENAVIDES, M., MASSUTI, T., RAMOS, I. & ARANDA, E. 2014. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal origin. *Clin Transl Oncol*, 16, 128-40.
- MINCHINTON, A. I. & TANNOCK, I. F. 2006. Drug penetration in solid tumours. *Nat Rev Cancer*, 6, 583-92.
- MORRIS, J. N., SUISSA, S., SHERWOOD, S., WRIGHT, S. M. & GREER, D. 1986. Last days: a study of the quality of life of terminally ill cancer patients. *J Chronic Dis*, 39, 47-62.
- NADIRADZE, G., HORVATH, P., SAUTKIN, Y., ARCHID, R., WEINREICH, F.-J., KÖNIGSRAINER, A. & REYMOND, M. A. 2020. Overcoming Drug Resistance by Taking Advantage of Physical Principles: Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Cancers*, 12, 34.
- NADIRADZE, G., HORVATH, P., SAUTKIN, Y., ARCHID, R., WEINREICH, F. J., KONIGSRAINER, A. & REYMOND, M. A. 2019. Overcoming Drug

- Resistance by Taking Advantage of Physical Principles: Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Cancers (Basel)*, 12.
- NEUWIRTH, M. G., ALEXANDER, H. R. & KARAKOUSIS, G. C. 2015. Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 7, 18-28.
- NOWACKI, M., ALYAMI, M., VILLENEUVE, L., MERCIER, F., HUBNER, M., WILLAERT, W., CEELEN, W., REYMOND, M., PEZET, D. & ARVIEUX, C. 2018. Multicenter comprehensive methodological and technical analysis of 832 pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) interventions performed in 349 patients for peritoneal carcinomatosis treatment: an international survey study. *European Journal of Surgical Oncology*, 44, 991-996.
- ODENDAHL, K., SOLASS, W., DEMTRODER, C., GIGER-PABST, U., ZIEREN, J., TEMPFER, C. & REYMOND, M. A. 2015. Quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Eur J Surg Oncol*, 41, 1379-85.
- OVERGAARD, J., GONZALEZ, D. G., HULSHOF, M. C. C. H., ARCANGELI, G., DAHL, O., MELLA, O. & BENTZEN, S. M. 1996. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. *International Journal of Hyperthermia*, 12, 3-20.
- PARLAMENT, E. & RAT, E. 2017. Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates (MPV). *Symbole 8D-Bericht*, 316, 510.
- PASSOT, G., BAKRIN, N., ROUX, A. S., VAUDOYER, D., GILLY, F. N., GLEHEN, O. & COTTE, E. 2014. Quality of life after cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a prospective study of 216 patients. *Eur J Surg Oncol*, 40, 529-535.
- PASSOT, G., VAUDOYER, D., VILLENEUVE, L., WALLET, F., BEAUJARD, A. C., BOSCHETTI, G., ROUSSET, P., BAKRIN, N., COTTE, E. & GLEHEN, O. 2017. A Perioperative Clinical Pathway Can Dramatically Reduce Failure-to-rescue Rates After Cytoreductive Surgery for Peritoneal Carcinomatosis: A Retrospective Study of 666 Consecutive Cytoreductions. *Ann Surg*, 265, 806-813.
- PELZ, J. 2018. Scoring-Systeme für CRS und HIPEC. *Peritoneale Tumoren und Metastasen*. Springer.
- PEREZ, C. A., PAJAK, T., EMAMI, B., HORNBACK, N. B., TUPCHONG, L. & RUBIN, P. 1991. Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. *American journal of clinical oncology*, 14, 133-141.
- PRETORIUS, R. G., PETRILLI, E. S., KEAN, C. K., FORD, L. C., HOESCHELE, J. D. & LAGASSE, L. D. 1981. Comparison of the iv and

- ip routes of administration of cisplatin in dogs. *Cancer Treat Rep*, 65, 1055-62.
- PSOGI.COM. 2020. *www.psogi.com* [Online]. Available: <http://www.psogi.com/> [Accessed 29. May 2020].
- QUENET, F. 2018. Colorectal peritoneal carcinomatosis: What is the future of HIPEC? *Eur J Surg Oncol*, 44, 1847-1848.
- QUENET, F., ELIAS, D., ROCA, L., GOERE, D., GHOUTI, L., POCARD, M., FACY, O., ARVIEUX, C., LORIMIER, G. & PEZET, D. 2018. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. *J Clin Oncol*, 36, 3503.
- QUERE, P., FACY, O., MANFREDI, S., JOOSTE, V., FAIVRE, J., LEPAGE, C. & BOUVIER, A. M. 2015. Epidemiology, Management, and Survival of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: A Population-Based Study. *Dis Colon Rectum*, 58, 743-52.
- RAO, W., DENG, Z. S. & LIU, J. 2010. A review of hyperthermia combined with radiotherapy/chemotherapy on malignant tumors. *Crit Rev Biomed Eng*, 38, 101-16.
- REYMOND, M. A., HU, B., GARCIA, A., RECK, T., KOCKERLING, F., HESS, J. & MOREL, P. 2000. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. *Surg Endosc*, 14, 51-5.
- RIVERA, F., VEGA-VILLEGAS, M. E. & LOPEZ-BREA, M. F. 2007. Chemotherapy of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rev*, 33, 315-24.
- ROTH, J. V. & SEA, S. 2014. An assessment by calorimetric calculations of the potential thermal benefit of warming and humidification of insufflated carbon dioxide. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 24, e106-9.
- RUSSELL, W. M. S. & BURCH, R. L. 1959. *The principles of humane experimental technique*, Methuen.
- SADEGHI, B., ARVIEUX, C., GLEHEN, O., BEAUJARD, A. C., RIVOIRE, M., BAULIEUX, J., FONTAUMARD, E., BRACHET, A., CAILLOT, J. L., FAURE, J. L., PORCHERON, J., PEIX, J. L., FRANCOIS, Y., VIGNAL, J. & GILLY, F. N. 2000. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*, 88, 358-63.
- SAUTKIN, I., SOLASS, W., WEINREICH, F.-J., KÖNIGSRÄINER, A., SCHENK, M., THIEL, K. & REYMOND, M. A. 2019. A real-time ex vivo model (eIBUB) for optimizing intraperitoneal drug delivery as an alternative to living animal models. *Pleura and peritoneum*, 4.
- SCHNELLE, D., WEINREICH, F. J., KIBAT, J. & REYMOND, M. A. 2017. A new ex vivo model for optimizing distribution of therapeutic aerosols: the (inverted) bovine urinary bladder. *Pleura Peritoneum*, 2, 37-41.
- SHARIATI, M., ZHANG, H., VAN DE SANDE, L., DESCAMPS, B., VANHOVE, C., WILLAERT, W., CELEN, W., DE SMEDT, S. C. & REMAUT, K. 2019. High Pressure Nebulization (PIPAC) Versus Injection for the Intraperitoneal Administration of mRNA Complexes. *Pharm Res*, 36, 126.

- SOLASS, W., GIGER-PABST, U., ZIEREN, J. & REYMOND, M. A. 2013. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. *Ann Surg Oncol*, 20, 3504-11.
- SOLASS, W., HERBETTE, A., SCHWARZ, T., HETZEL, A., SUN, J.-S., DUTREIX, M. & REYMOND, M. A. 2012a. Therapeutic approach of human peritoneal carcinomatosis with Dbait in combination with capnoperitoneum: proof of concept. *Surgical Endoscopy*, 26, 847-852.
- SOLASS, W., HETZEL, A., NADIRADZE, G., SAGYNALIEV, E. & REYMOND, M. A. 2012b. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Surg Endosc*, 26, 1849-55.
- SOLASS, W., HORVATH, P., STRULLER, F., KÖNIGSRAINER, I., BECKERT, S., KÖNIGSRAINER, A., WEINREICH, F.-J. & SCHENK, M. 2016. Functional vascular anatomy of the peritoneum in health and disease. *DE GRUYTER*.
- SOLASS, W., KERB, R., MURDTER, T., GIGER-PABST, U., STRUMBERG, D., TEMPFER, C., ZIEREN, J., SCHWAB, M. & REYMOND, M. A. 2014. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol*, 21, 553-9.
- STICCA, R. P. & DACH, B. W. 2003. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am*, 12, 689-701.
- SUGARBAKER, P. H. 1999. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 43 Suppl, S15-25.
- SUGARBAKER, P. H., GIANOLA, F. J., SPEYER, J. C., WESLEY, R., BAROFSKY, I. & MEYERS, C. E. 1985. Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Surgery*, 98, 414-22.
- TEMPFER, C., GIGER-PABST, U., HILAL, Z., DOGAN, A. & REZNICZEK, G. A. 2018. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal carcinomatosis: systematic review of clinical and experimental evidence with special emphasis on ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*, 298, 243-257.
- TISCHOFF, I. & TANNAPFEL, A. 2007. Peritonealmetastasen in der pathologisch-anatomischen Befundung. *Der Chirurg*, 78, 1085-1090.
- TOUSSAINT, L., SAUTKIN, Y., ILLING, B., WEINREICH, F.-J., NADIRADZE, G., KÖNIGSRAINER, A. & WICHMANN, D. 2020. Comparison between microcatheter and nebulizer for generating Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Surgical Endoscopy*, 1-8.
- TSILIBARY, E. C. & WISSIG, S. L. 1983. Lymphatic absorption from the peritoneal cavity: regulation of patency of mesothelial stomata. *Microvascular research*, 25, 22-39.
- VALDAGNI, R. & AMICHETTI, M. 1994. Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymphnodes in stage IV head and neck patients. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, 28, 163-169.

- VAN DER SPEETEN, K., LEMOINE, L. & SUGARBAKER, P. 2017. Overview of the optimal perioperative intraperitoneal chemotherapy regimens used in current clinical practice. *Pleura and peritoneum*, 2, 63-72.
- VAN DRIEL, W. J., KOOLE, S. N., SIKORSKA, K., SCHAGEN VAN LEEUWEN, J. H., SCHREUDER, H. W. R., HERMANS, R. H. M., DE HINGH, I., VAN DER VELDEN, J., ARTS, H. J., MASSUGER, L., AALBERS, A. G. J., VERWAAL, V. J., KIEFFER, J. M., VAN DE VIJVER, K. K., VAN TINTEREN, H., AARONSON, N. K. & SONKE, G. S. 2018. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 378, 230-240.
- WEBER, T., ROITMAN, M. & LINK, K. H. 2012. Current status of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*, 11, 167-76.
- WEST, N. P., HOHENBERGER, W., WEBER, K., PERRAKIS, A., FINAN, P. J. & QUIRKE, P. 2010. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol*, 28, 272-8.
- WILLAERT, W., SESSINK, P. & CEELLEN, W. 2017. Occupational safety of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Pleura Peritoneum*, 2, 121-128.
- YURTTAS, C., HOFFMANN, G., TOLIOS, A., HAEN, S. P., SCHWAB, M., KÖNIGSRÄINER, I., KÖNIGSRÄINER, A., BECKERT, S. & LÖFFLER, M. W. 2018. Systematic review of variations in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal metastasis from colorectal cancer. *Journal of clinical medicine*, 7, 567.
- ZOLLIKOFER, R. 1924. Zur laparoskopie. *Schweiz Med Wochenschr*, 54, 8.

## V. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben. Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Alfred Königsrainer, für die Ermöglichung dieser Arbeit durch das Bereitstellen der Rahmenbedingungen und der Mittel, durch welche diese Forschung erst möglich waren.

Meinem Betreuer Herrn Professor Dr. med. Marc A. Reymond möchte ich besonders für die fachliche und persönliche Begleitung auf dem Weg in die Forschungswelt danken. Die zahlreichen konstruktiven und intensiven Gespräche haben mich sowohl fachlich als auch persönlich nachhaltig inspiriert und ermutigt. Auch möchte ich mich sehr für die Bemühungen zur Erstellung des Zweitgutachtens dieser Arbeit bedanken.

Sowohl die wissenschaftliche Betreuung als auch die Hilfsbereitschaft in meiner Forschungsgruppe waren für mich sehr wertvoll. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Frank-Jürgen Weinreich, Jaroslav Sautkin, Felicitas Held und Dr. Michaela Weiss-Klemm für die herzliche, unterstützende und kollegiale Zusammenarbeit im Labor.

Meinem Ehemann Daniel Bachmann danke ich von ganzem Herzen für seinen liebevollen Einsatz, seine unermüdliche Unterstützung und stetige Ermutigung während des Verfassens dieser Doktorarbeit. Meinen Eltern und meinen Schwestern möchte ich ganz besonders danken für die aufmerksame, liebevolle und vielseitige Unterstützung während dem Verfassen dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums. Darüber hinaus gilt mein Dank allen Freunden und Kommilitoninnen, die mich auch in anstrengenden Zeiten immer unterstützt haben. Dies war stets ein großer Rückhalt für mich, der als wichtiger Teil zum Erfolg meines Studiums beigetragen hat.

## VI. Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie unter der Betreuung von Herrn Professor Dr. med. Alfred Königsrainer sowie unter der wissenschaftlichen Anleitung durch Herrn Professor Dr. med. Marc A. Reymond durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Professor Dr. med. Marc A. Reymond, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen. Hiermit erkläre ich, Christine Jana Bachmann, geb. Kühfuß, dass ich die vorgelegte Dissertationsarbeit „Medizintechnische Entwicklung der hyperthermen Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (hPIPAC)“ selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe verfasst habe, keine anderen als die ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfsmittel verwendet habe und wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen von mir als solche gekennzeichnet wurden. Die Konzeption der apparativen Untersuchungen erfolgte durch mich. Bei der Durchführung unterstützen mich Herr Dr. hum. biol. Jürgen Weinreich, Herr Professor Dr. med. Marc A. Reymond, Herr Jaroslav Sautkin sowie Frau Felicitas Held. Die Datenauswertung lag in meiner Verantwortung, unterstützt wurde ich dabei durch Herrn Professor Dr. med. Marc A. Reymond.

Metzingen, den 19. Juni 2024

Ort, Datum

---

Christine Jana Bachmann