

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS ..... V

TABELLENVERZEICHNIS ..... VII

1 EINLEITUNG..... 1

2 LITERATUR..... 4

2.1 Lebertumore.....4

2.1.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC) .....4

2.1.1.1 Epidemiologie .....4

2.1.1.2 Ätiologie.....5

2.1.1.3 Risikofaktoren für das HCC .....6

2.1.1.3.1 Hepatitis-B-Virus (HBV) .....6

2.1.1.3.2 Hepatitis-C-Virus (HCV) .....7

2.1.1.3.3 Alkoholtoxische Leberzirrhose.....7

2.1.1.3.4 Nicht alkoholische Fettleberhepatitis (NASH) .....8

2.1.1.3.5 Aflatoxine.....9

2.1.1.3.6 Diabetes mellitus .....9

2.1.1.3.7 Hämochromatose (genetisch bedingte Eisenspeichererkrankung) .....10

2.1.2 Kolorektales Karzinom .....10

2.1.3 Lebermetastasen .....11

2.2 Bildgebende Diagnostik der Lebertumore .....11

2.2.1 Kurze Einführung in die Computertomographie .....11

2.2.2 Verwendung von Kontrastmittel im CT: Ultravist 370® .....12

2.2.3 Größe und Stadieneinteilung der Tumore .....13

2.3 Behandlungsmöglichkeiten von Lebertumoren oder -metastasen.....14

2.3.1 Systemische Chemotherapien.....15

2.3.1.1 Chimäre Antikörper gekoppelt mit Radionukliden .....15

2.3.1.2 Virotherapie .....15

2.3.1.3 Drug Targeting.....15

2.3.2 Lokale Chemotherapien .....16

2.3.2.1 Perkutane Ethanolinjektion (PEI) oder Essigsäure (PAI).....16

2.3.2.2 Transarterielle Chemoembolisation (TACE) .....17

2.3.3 Lokale Thermotherapien .....17

2.3.3.1 Kryotherapie .....18

2.3.3.2 Radiofrequenzablation (RFA) .....18

2.3.3.3 Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LiTT) .....18

2.3.3.4 Hochfrequenzinduzierte Thermotherapie (HiTT) .....19

2.3.3.5 Mikrowellenkoagulation (MWK).....19

2.3.3.6 Magnetfeld-induzierte Thermotherapie mit magnetischen Flüssigkeiten.....19

|   |           |
|---|-----------|
| 2.3.3.7 Brachytherapie.....   | 19        |
| <b>2.4 Wirkstoffzubereitungen und Applikationsformen .....</b>  | <b>20</b> |
| 2.4.1 Zugangswege .....   | 20        |
| 2.4.2 Applikationssysteme und pharmazeutische Zubereitungen für die lokale Tumorthherapie .....                     | 21        |
| 2.4.3 Ballonkatheter.....   | 21        |
| <b>2.5 Testsubstanzen.....</b>  | <b>22</b> |
| 2.5.1 Zytostatikum Paclitaxel (Taxol®) .....  | 23        |
| 2.5.2 Zytostatikum Mitoxantron .....  | 25        |
| 2.5.3 Zytostatikum Doxorubicin .....  | 26        |
| 2.5.4 Zytostatikum Fantolon.....  | 27        |
| 2.5.5 Zytostatikum Bortezomib (Velcade®) .....  | 28        |
| 2.5.6 Zytostatikum 5-Fluorouracil (5-FU) .....  | 29        |
| 2.5.7 Antineoplastischer Wirkstoff Arsentrioxid.....  | 30        |
| <b>2.6 Das Kaninchen als Versuchstier in der Onkologie .....</b>  | <b>32</b> |
| 2.6.1 Anatomie der Kaninchenleber .....   | 32        |
| 2.6.2 VX2-Tumormodell .....   | 32        |
| <b>3 MATERIAL UND METHODEN.....</b>   | <b>34</b> |
| <b>3.1 In vitro Untersuchungen .....</b>  | <b>34</b> |
| 3.1.1 Tumorzellen; Kultivierung, Inkubation .....   | 34        |
| 3.1.2 Populationszählung und Portionierung .....  | 34        |
| 3.1.3 Getestete antineoplastisch wirkende Substanzen .....  | 35        |
| 3.1.4 Versuchsaufbau.....   | 36        |
| 3.1.5 Bestimmung der intramitochondrialen Dehydrogenase-Aktivität nach Inkubation mit<br>verschiedenen Medien ..... | 37        |
| 3.1.6 Auswahl der Zubereitungen für die Wirkstoffe.....   | 38        |
| 3.1.7 Beschichtung der Ballone und Bestimmung der Dosis .....   | 38        |
| 3.1.7.1 Beschreibung des Beschichtungsablaufs .....   | 38        |
| 3.1.7.2 Herstellung der Beschichtungslösungen.....  | 38        |
| 3.1.7.3 Auswahl der für die in vivo Versuche geeigneten Testsubstanzen .....  | 39        |
| 3.1.7.3.1 Herstellung der Beschichtungslösung Paclitaxel.....   | 39        |
| 3.1.7.3.2 Herstellung der Beschichtungslösung Fantolon .....  | 39        |
| 3.1.7.3.3 Herstellung des Doxorubicin-Gels .....  | 39        |
| 3.1.7.3.4 Herstellung des Arsentrioxid-Gels .....   | 39        |
| 3.1.8 Bestimmung der applizierten Dosis .....   | 40        |
| <b>3.2 In vivo Untersuchungen.....</b>  | <b>40</b> |
| 3.2.1 Versuchstiere und deren Haltung .....   | 40        |
| 3.2.2 Gruppeneinteilung und Versuchsplan.....   | 41        |
| 3.2.3 Operationsvorbereitung.....   | 41        |
| 3.2.4 Operative Durchführung .....  | 42        |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.2.4.1 Tumorimplantation .....  | 42        |
| 3.2.4.2 CT-Untersuchungen .....  | 44        |
| 3.2.4.3 Kontrolle des Tumorwachstums .....   | 44        |
| 3.2.4.4 Durchführung der Therapie .....  | 45        |
| 3.2.4.4.1 Therapie mit Paclitaxel, Fantolon und Kontrolle mit Ballonkatheter .....             | 45        |
| 3.2.4.4.2 Doxorubicin, Arsentrioxid und Kontrolle mit Injektion .....                          | 46        |
| 3.2.5 Tierschutz und Verträglichkeit .....   | 46        |
| 3.2.6 Euthanasie .....   | 47        |
| 3.2.7 Tumorentnahme .....  | 47        |
| 3.2.7.1 Aufarbeitung der Tumore zur Reimplantation .....                                       | 47        |
| 3.2.7.2 Aufarbeitung der Tumore zur Auswertung .....   | 48        |
| 3.2.7.2.1 TTC-Färbung .....  | 48        |
| 3.2.7.2.2 Histologie .....   | 49        |
| 3.2.7.2.3 Quantifizierung der Tumorgroße und -vitalität .....                                  | 49        |
| 3.2.8 Statistische Methoden/Statistische Auswertung der Ergebnisse .....                       | 50        |
| <b>4 ERGEBNISSE .....</b>  | <b>52</b> |
| <b>4.1 Ergebnisse der in vitro Versuche .....</b>  | <b>52</b> |
| 4.1.1 Paclitaxel .....   | 53        |
| 4.1.2 Arsentrioxid .....   | 56        |
| 4.1.3 5-Fluorouracil .....   | 58        |
| 4.1.4 Fantolon .....   | 61        |
| 4.1.5 Bortezomib .....   | 63        |
| 4.1.6 Doxorubicin .....  | 65        |
| 4.1.7 Mitoxanthron .....   | 68        |
| 4.1.8 Kontrolle/DMSO .....   | 71        |
| 4.1.9 Überblick über die Ergebnisse der Zellkulturversuche .....                               | 72        |
| 4.1.10 Begründung Auswahl verwendeter Wirkstoffe unter Berücksichtigung der Zellversuche ..... | 73        |
| <b>4.2 Ergebnisse der in vivo Versuche .....</b>   | <b>74</b> |
| 4.2.1 Beispiele der computertomographischen Untersuchungen .....                               | 75        |
| 4.2.2 Beispiele makroskopische Untersuchung der Tumore ohne/mit TTC-(Vital-)Färbung .....      | 76        |
| 4.2.2.1 Tumore nach der Präparation aus der Leber .....  | 76        |
| 4.2.2.2 Tumore nach der Vitalitätsfärbung mit TTC .....  | 77        |
| 4.2.3 Besonderheiten bei der Therapie mit Doxorubicin .....                                    | 79        |
| 4.2.4 Beispiele histologischer Untersuchungsergebnisse .....                                   | 79        |
| 4.2.5 Beobachtungen bei den Versuchstieren .....   | 84        |
| 4.2.5.1 Tierschutz und Verträglichkeit .....   | 85        |
| 4.2.6 Ergebnisse der Wirkstoff-Analysen .....  | 85        |
| 4.2.7 Ergebnisse der Auswertungen der Tumorumfänge .....                                       | 87        |
| 4.2.8 Vergleich Dosis VX2-Tumor mit systemischer Humandosis .....                              | 90        |

|   |            |
|---|------------|
| 4.2.9 Zusammenhang zwischen Tiergewichten und Art der Therapie .....          | 90         |
| <b>5 DISKUSSION .....</b>   | <b>93</b>  |
| 5.1 Tier- und Tumormodell sowie Wachstums- und Metastasierungsverhalten ..... | 93         |
| 5.2 Zellkultur/Zelllinie .....  | 96         |
| 5.3 Auswahl der Wirkstoffe .....  | 97         |
| 5.4 Therapie mit Ballonkathetern: Eignung und Anwendbarkeit .....             | 97         |
| 5.4.1 Anwendbarkeit in der Klinik .....                                       | 100        |
| 5.5 Vergleich Dosis VX2-Tumor mit systemischer Humandosis .....               | 101        |
| 5.6 Bildgebung CT .....   | 101        |
| 5.7 Histologie, Auswertung Nekrosen .....                                     | 102        |
| 5.8 Ausblick und Schlussfolgerung .....                                       | 103        |
| <b>6 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>  | <b>104</b> |
| <b>7 SUMMARY .....</b>  | <b>107</b> |
| <b>8 ANHANG .....</b>   | <b>110</b> |
| 8.1 In vitro Zellversuche: Einzelwerte der Extinktionsmessungen .....         | 110        |
| <b>9 ABKÜRZUNGEN .....</b>  | <b>118</b> |
| <b>10 MEDIKAMENTEN- UND CHEMIKALIENLISTE .....</b>                            | <b>120</b> |
| <b>11 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>  | <b>121</b> |
| <b>12 DANKSAGUNG .....</b>  | <b>129</b> |
| <b>13 SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG .....</b>                                     | <b>131</b> |