

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 Therapie mit magnetischen Flüssigkeiten.....	19

2.3.3.7 Brachytherapie.....	19
2.4 Wirkstoffzubereitungen und Applikationsformen	20
2.4.1 Zugangswege	20
2.4.2 Applikationssysteme und pharmazeutische Zubereitungen für die lokale Tumortherapie	21
2.4.3 Ballonkatheter.....	21
2.5 Testsubstanzen.....	22
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
2.6 Das Kaninchen als Versuchstier in der Onkologie	32
2.6.1 Anatomie der Kaninchenleber	32
2.6.2 VX2-Tumormodell	32
3 MATERIAL UND METHODEN.....	34
3.1 In vitro Untersuchungen.....	34
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 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
3.2 In vivo Untersuchungen.....	40
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 Tumogröße und -vitalität.....	49
3.2.8 Statistische Methoden/Statistische Auswertung der Ergebnisse.....	50
4 ERGEBNISSE	52
4.1 Ergebnisse der <i>in vitro</i> Versuche.....	52
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
4.2 Ergebnisse der <i>in vivo</i> Versuche	74
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 Tumorvolumina	87
4.2.8 Vergleich Dosis VX2-Tumor mit systemischer Humandosis	90

4.2.9 Zusammenhang zwischen Tiergewichten und Art der Therapie	90
5 DISKUSSION	93
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
6 ZUSAMMENFASSUNG	104
7 SUMMARY	107
8 ANHANG	110
8.1 In vitro Zellversuche: Einzelwerte der Extinktionsmessungen	110
9 ABKÜRZUNGEN	118
10 MEDIKAMENTEN- UND CHEMIKALIENLISTE	120
11 LITERATURVERZEICHNIS	121
12 DANKSAGUNG	129
13 SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	131