

INHALTSVERZEICHNIS

I	EINLEITUNG	1
II	LITERATURÜBERSICHT	5
1	Entstehung von Blutgefäßen - Angiogenese und Vaskulogenese	5
1.1	Morphologische Aspekte der Angiogenese	6
2	Tumorangiogenese	7
2.1	Steuerung der Angiogenese	8
3	Ionisierende Bestrahlung	10
3.1	^{60}Co -Bestrahlung - Physikalische Grundlagen	10
3.2	Radiobiologie	12
4	Strategien der Angiogeneseinhibition	15
4.1	Hemmung zentraler Wachstumsfaktoren	17
4.2	Endostatin	20
4.3	Hemmung von Integrinen	21
5	Kombinierte Therapiekonzepte - Derzeitiger Stand und Fragestellungen	23
5.1	Kombination verschiedener Angiogenese-Inhibitoren	23
5.2	Kombination von Angiogenese-Inhibition und Bestrahlung	24
5.3	Fragestellungen	26
III	MATERIAL UND METHODEN	27
1	Tumormodelle	27
1.1	Langzeitlagerung und Kultivierung der Zellen	28
1.2	Vorbereitung der Zellsuspensionen für die Tumorzellinokulation	29
2	Tierversuche	30
2.1	Genehmigung der Tierversuche	30
2.2	Tiere und Tierhaltung	30
2.3	Tumorzellinokulation	31
2.4	Messung der Tumorgröße	32
2.5	Behandlung mit Angiogenese-Inhibitoren	33
2.6	Bestrahlung mit ^{60}Co -Gammastrahlen	37
2.7	Versuchsgruppen	39
2.8	Sektion und Probengewinnung	40

3	Gewebeaufarbeitung	40
3.1	Paraffinhistologie	40
3.2	Kryostat-Mikrotomie	42
3.3	Histologische Färbemethoden	43
3.4	Immunhistochemische Färbemethoden	45
3.5	TUNEL (terminale deoxynucleotidyl transferase nick end labeling)	49
4	Mikroskopische Beurteilung	50
4.1	HE- und PAS-Präparate	51
4.2	Phosphorylierte Akt (pAkt) und TUNEL	51
4.3	CD31-Gefäßdarstellung	52
4.4	Tumorzellproliferation	52
5	Photodokumentation	53
5.1	Makroskopie	53
5.2	Histologie und Immunhistochemie	53
6	Statistische Bearbeitung und Darstellung der Ergebnisse	53
IV	ERGEBNISSE	55
1	Kombinierte Therapie mit dem VEGF-Rezeptortyrosinkinase-Inhibitor SU416 und Endostatin (Versuchsreihe A)	55
1.1	Tumorstadium	55
1.2	Wachstumsverzögerung	56
1.3	Vergleichende Tumorstadium	58
1.4	Tumorzellproliferation	61
2	Therapie mit VEGFR-2- und PDGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren und ⁶⁰Co-Bestrahlung (Versuchsreihe B)	63
2.1	Tumorstadium	63
2.2	Wachstumsverzögerung	67
2.3	Tumormakroskopie	69
2.4	Vergleichende Tumorstadium	70
2.5	Tumorzellproliferation	73
2.6	Darstellung der Tumorgefäße	75
3	Therapie mit dem $\alpha_v\beta_3$-Integrin-Inhibitor S247 und die Kombination mit ⁶⁰Co-Bestrahlung (Versuchsreihe C)	77
3.1	Tumorstadium	77
3.2	Wachstumsverzögerung	78
3.3	Vergleichende Tumorstadium	79
3.4	Tumorzellproliferation	80

3.5	Darstellung der Tumorgefäße	81
4	Therapie mit dem $\alpha_v\beta_3$-Integrin-Inhibitor S247 und die Kombination mit ^{60}Co-Bestrahlung am A431-Tumormodell (Versuchsreihe D)	83
4.1	Tumorstadium	83
4.2	Wachstumsverzögerung	84
4.3	Detektion phosphorylierter Akt (p-Akt)	85
4.4	TUNEL	86
5	Auftreten spontaner Metastasierung der PC3-Tumoren	87
V	DISKUSSION	89
1	Diskussion der Methodik	89
1.1	Tier- und Tumormodelle	89
1.2	Behandlung der Tiere	91
1.3	Ermittlung der Tumorstadien	92
1.4	Untersuchung von Tumorgewebe im Versuchszeitraum	93
2	Diskussion der Ergebnisse	96
2.1	Das Konzept des kombinierten Einsatzes eines direkten und eines indirekten Angiogenese-Inhibitors	96
2.2	Das Konzept des kombinierten Einsatzes von Bestrahlung und Rezeptortyrosinkinase-Inhibition	103
2.3	Das Konzept des kombinierten Einsatzes von Bestrahlung und einer $\alpha_v\beta_3$ -Integrin-Blockade	110
2.4	Auftreten spontaner Metastasen der PC3-Tumoren	116
2.5	Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Angiogenese-Inhibitoren	118
3	Klinische Relevanz und Ausblick	120
VI	ZUSAMMENFASSUNG	123
VII	SUMMARY	126
VIII	ABKÜRZUNGEN	129
IX	LITERATURVERZEICHNIS	132
	VERÖFFENTLICHTE TEILASPEKTE	155