

**Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin  
aus der Abteilung für Allgemein - Gefäß- und Thoraxchirurgie  
Direktor Prof. Dr. med. H.J. Buhr**

---

**Drug Carrier in der systemischen und lokoregionären Therapie  
Eine Studie zum Anreicherungsverhalten von Taxol® in der  
systemischen und lokoregionären Therapie des CC 531- Lebertumors  
der Ratte**

**Inaugural- Dissertation  
zur  
Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
Der Charité- Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin**

**Vorgelegt von  
ÜLKER GÜLTAN  
Ärztin aus Berlin**

**Berlin 2005**

**Gedruckt mit Genehmigung der  
Charité - Universitätsmedizin  
Campus Benjamin Franklin**

**Referent : Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. L. C. Tung**

**Korreferent : Prof. Dr. med. J. Konradt**

**Promoviert am : 15.12.2006**

*Mit besonderem Dank an meinem Mann*

*Cengiz Ülker*

*und unserem Sohn*

*Jean Ediz*

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>Seite</b>
<b>0 Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung und Problemstellung.....</b>	<b>2</b>
<b>2 Grundlagen.....</b>	<b>6</b>
2.1 Epidemiologie und Pathogenese.....	6
2.2 Spontanverlauf und Prognose unter Therapie des HCC.....	7
2.3 Anatomisch- funktionelle Grundlagen der Leber.....	7
<b>3 Therapiekonzepte des HCC.....</b>	<b>9</b>
3.1 Chirurgische Therapie des HCC.....	9
3.2 Systemische Chemotherapie.....	10
3.3 Lebertransplantation.....	10
3.4 Regionale Chemotherapie.....	11
3.4.1 Drug Targeting.....	12
3.4.2 Pharmakokinetik der regionalen Chemotherapie.....	12
3.4.3 Intraarterielle Chemotherapie, Technik und Methode.....	13
3.4.4 Transarterielle Chemoembolisation.....	13
3.4.5 Einteilung der Liposomen und Pharmakokinetik.....	15
3.4.6 Wahl des Liposomentypen.....	17
3.4.7 Herkunft und Herstellung der Paclitaxel- SUV-Liposomen.....	17
3.5 Die Rolle von Taxanen bei der Behandlung des HCC.....	18
3.5.1 Paclitaxel.....	18
<b>4 Material und Methoden.....</b>	<b>24</b>
4.1 Tiermodell.....	24
4.1.1 Herkunft und Haltung.....	24
4.1.2 Narkose.....	24
4.2 CC-531 Tumormodell.....	24
4.2.1 Tumormodell, Charakterisierung und Herkunft der Tumorzellen.....	24
4.2.2 Aufarbeitung der Tumorzellsuspension.....	25
4.2.3 Tumorimplantation.....	26
4.3 Auswahl und Randomisierung der Versuchstiere.....	26
4.3.1 Versuchsgruppen.....	26
4.3.2 Intravenöse Applikation, Gewinnung von Blut.....	26
4.3.3 Intraarterielle Applikation.....	27
4.3.4 Entnahme und Aufbereitung der Gewebeprobe.....	28
4.3.5 Analytik.....	28

<b>5 Ergebnisse.....</b>	<b>29</b>
5.1 Systemische Therapie.....	29
5.1.1 Taxol® i.v.....	29
5.1.2 Taxol® + DSM i.v.....	31
5.1.3 SUV-Taxol i.v.....	33
5.1.4 Vergleich der i.v.-Gruppen.....	35
5.2 Arterielle Therapie.....	37
5.2.1 Taxol® i.a.....	37
5.2.2 Taxol® + DSM i.a.....	39
5.2.3 SUV-Taxol i.a.....	41
5.2.4 SUV-Taxol + DSM i.a.....	43
5.2.5 Vergleich der i.a.-Gruppen.....	45
<b>6 Diskussion.....</b>	<b>50</b>
<b>7 Zusammenfassung.....</b>	<b>58</b>
<b>8 Literatur.....</b>	<b>60</b>
<b>9 Anhang.....</b>	<b>72</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>89</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>91</b>
<b>Erklärung.....</b>	<b>92</b>

**0 Abkürzungsverzeichnis**

A.	Arteria
AUC	area under the curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)
DCES	Drug Carrier Embolization System
DSM	Degradable starch microspheres
HCC	Hepatocelluläres Karzinom
i.a.	intraarteriell
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
LITT	Laser- induzierte -Thermotherapie
LTx	Lebertransplantierte Patienten
Mdr	multi drug resistance
Min.	Minuten
MLV	multilamellar vesicles (mehrschichtiger Liposomentyp)
MPS	Mononukleares Phagozytäres System
NCI	National Cancer Institut
Proc.	Processus
RES	Retikoendotheliales System
SUV	small unilamellar vesicles (kleiner einschichtiger Liposomentyp)
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TV	Therapeutischer Vorteil
V.	Vena
vs	versus
WAG	Wistar Albino Glaxo

### Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle all denen mein Dank aussprechen, die zur Erstellung der Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt zunächst Prof. Dr. Dr. h.c.L.C. Tung. Ich bedanke mich für die Übernahme der medizinischen Betreuung und die hilfreiche Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Promotion.

Ganz besonders möchte ich Herrn Dr. med. G. Berger für seine fürsorgliche Betreuung sowie engagierte Unterstützung bei der Planung und Organisation dieser Arbeit danken. Insbesondere bin ich für seine Mühen, sich durch meine Texte zu kämpfen und seine kritischen Anmerkungen und Verbesserungsvorschläge äußerst dankbar. Vor allem danke ich für die hervorragende Zusammenarbeit in einem sehr angenehmen Arbeitsklima, seine stetige Ansprechbarkeit und Diskussionsbereitschaft, sowie das mir entgegengebrachte Vertrauen und seine unendliche Geduld während meiner Dissertationszeit.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. med. U. Pohlen für die Anleitung bei der Erlernung der Tumorimplantation und der mikrochirurgischen Operationstechnik. Er operierte viele Stunden mit Eleganz und viel Freude.

Ebenso möchte ich Herrn Franke aus dem Forschungslabor der Nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikum Steglitz für die Anfertigung des radioaktiv markierten H<sup>3</sup>-Taxols, die große Unterstützung bei der Aufbereitung der Gewebeproben und für die gemeinsame Auswertung der Ergebnisse danken. Er stand mir bei Problemen als ein stets ansprechbarer und hilfreicher Berater zur Seite.

Besonderer Dank gilt A. Pannhorst und ihren Mitarbeiterinnen des chirurgischen Forschungslabors für die zuverlässige Bereitstellung der CC- 531- Zellsuspension und ihre anderen netten Dienste.

Alice Sindermann danke ich für ihre liebevolle Unterstützung bei der Vorbereitung und Durchführung der chirurgischen Versuche. Ich danke ihr für ihre Freundschaft und Freundlichkeit, die den Laboralltag noch angenehmer werden ließ. Liebe Alice, vielen Dank für die große Unterstützung in der letzten Phase meiner Doktorarbeit.

Der Arbeitsgruppe „Drug Targeting“ des Max Delbrück Centrums für Molekulare Medizin Berlin-Buch danke ich für die Anfertigung der Liposomen.

**Zu großem Dank bin ich meiner Familie verpflichtet, die es überhaupt ermöglicht hat, diesen Weg zu gehen. Ganz besonders möchte ich meinen Eltern , Leyla und Nusrettin Ülker, sowie meinem Bruder, Erdal Ülker, für ihre wertvolle Unterstützung und Vertrauen, ihre Geduld und vor allem für ihr unbegrenztes Verständnis danken.**

**Mein herzlichster Dank gilt meinem Mann Cengiz und unserem Sohn Jean Ediz, die mir mit ihrer Liebe viel Kraft und Motivation für die Fertigstellung dieser Dissertation gegeben haben.**

**Ganz besonders möchte ich meinem Mann für seine kreative Unterstützung und großes Vertrauen danken. Er hat diese Doktorarbeit kritisch durchgelesen und mir wichtige Anregungen gegeben. Er hat mir stets die Geduld entgegengebracht und den Freiraum verschafft, welche ich zur Fertigstellung dieser Arbeit benötigte. Danke, mein Schatz!**

## **LEBENS LAUF**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

## Erklärung

„Ich, GÜLTAN ÜLKER, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

**„ Drug Carrier in der systemischen und lokoregionären Therapie.  
Eine Studie zum Anreicherungsverhalten von Taxol® in der systemischen und  
lokoregionären Therapie des CC 531-Lebertumors der Ratte “**

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

---

Datum

---

Unterschrift