

1. Einleitung

1.1 Kolorektalkarzinom des Menschen

Das kolorektale Karzinom ist in Deutschland mit einer Inzidenz von 25 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern und Jahr das häufigste Karzinom des Gastrointestinaltraktes des Menschen (1). Absolut gesehen ist es das zweithäufigste Karzinom sowohl des Mannes als auch der Frau. 12,4% bzw. 16,2% der Krebstodesfälle bei Männern bzw. Frauen sind auf ein Kolorektalkarzinom zurückzuführen, in der Statistik nach dem Bronchial- und Mammakarzinom liegend (1).

Ein häufiges und schwerwiegendes Problem stellt die hämatogene Fernmetastasierung der Primärtumoren in die Leber dar. Der Verlauf und die Prognose der Erkrankung werden wesentlich durch das Vorhandensein bzw. das Neuauftreten von Lebermetastasen bestimmt. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines kolorektalen Karzinoms liegen bei 10 bis 30% der Patienten synchron Lebermetastasen vor, und über 50% der Patienten entwickeln im weiteren Verlauf der Erkrankung Lebermetastasen (2, 3, 4). Aus Autopsiestatistiken ist zu entnehmen, dass 60 bis 90% der Patienten, die an einem kolorektalen Karzinom versterben, Lebermetastasen aufweisen (4, 5) und dass ein Viertel der Patienten mit Lebermetastasen an einem Leberausfall versterben (6).

1.2 Kolorektale Lebermetastasen

Den Hauptweg der hämatogenen Metastasierung kolorektaler Karzinome in die Leber stellt die Pfortader dar (5). Die Feststellung, dass die Leber ein erstes Filterorgan für zirkulierende gastrointestinale Tumorzellen und somit ein Erstmanifestationsort für Metastasen darstellt, wurde bereits 1948 von WALTHER et al. postuliert (7). Der „Kaskadentheorie“ zu Folge findet zunächst keine weitere Metastasierungen in andere Organe statt, und die Metastasen bleiben für längere Zeit lokal auf die Leber beschränkt (8).

NANKO et al. konnten bei intrahepatischen Makrometastasen ein invasives Wachstum in angrenzende Gefäße einschließlich der Gallengänge nachweisen, das als Entstehung intrahepatischer Satellitenmetastasen anzusehen ist. Die Autoren definieren Rezidivmetastasen mit einem Durchmesser von bis zu einem Millimeter, die mindestens einen Millimeter von den intrahepatischen Makrometastasen entfernt sind, als Mikrometastasen (9). Die Häufigkeit an Mikrometastasen sowie deren Abstand zu der Makrometastase korrelierten dabei mit dem Volumen der Makrometastase (9). Klinisch sind diese okkulten Mikrometastasen mit Hilfe moderner bildgebender Verfahren (Sonographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie) nicht darstellbar, da der Nachweis fokaler Leberläsionen beim Menschen erst ab einem Durchmesser von etwa einem Zentimeter gelingt (10).

Die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit unbehandelten kolorektalen Lebermetastasen beträgt 3 bis 24 Monate (3, 11, 12, 13, 14) und die 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 1 bis 3% angegeben (15, 13). Dabei sind prognoserelevante Faktoren für den Spontanverlauf von Lebermetastasen der prozentuale Anteil des Tumors am Lebergesamtvolumen (<25% oder >25%), der Differenzierungsgrad des Primärtumors (GI oder GIII), das Vorliegen extrahepatischer Metastasen und die Tumormanifestation mesenterialer Lymphknoten (13).

Therapeutische Konzepte zur Behandlung von Lebermetastasen, wie die systemische oder lokoregionäre Chemotherapie (16, 17), die lokoregionäre Chemoembolisation (18) in Verbindung mit der SIR Therapie (selective internal radiation) (19), die externe und interne Strahlentherapie (20, 21), die Desarterialisation der Leber (22), die Cryotherapie (23), die Alkoholinstillation (24, 25) und die Tumorperfusion mit erhitztem Blut (26) konnten jedoch die Prognose der Patienten nur unzureichend verbessern.

1.3 Chirurgische Leberresektion

Das einzige Therapieverfahren zur Behandlung von Lebermetastasen mit potentiell kurativer Zielsetzung stellt derzeit die chirurgische Leberresektion dar. Nach potentiell kurativer Resektion von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome des

Menschen muss in 40 bis 50% der Fälle mit einem intrahepatischen Rezidiv gerechnet werden. Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass das Trauma der Resektion und eine damit verbundene temporäre Immunsuppression einen möglichen Promotor für das Wachstum von okkulten Mikrometastasen darstellt und damit zu einer Rezidiventstehung in der Restleber führt. Die Morbidität der Leberresektion liegt bei 23 bis 37%, wobei das Ausmaß der Resektion sowie die Dauer des Eingriffs mit der Komplikationsrate korrelieren (27, 28, 29, 30, 31). Scheele et al. fand, dass das anatomiegerechte Vorgehen auf der Kenntnis der intrahepatischen Segmentaufteilung entsprechend der Aufzweigung der portalen Strukturen und dem Verlauf der großen Lebervenen beruht. Da die meisten malignen Tumoren die entsprechenden intrahepatischen Grenzflächen respektieren, bietet dieses Vorgehen eine überlegene Radikalität der Tumorentfernung und bessere Langzeitergebnisse (32). Die Operationsletalität der Leberresektion wird zwischen 2 und 6% angegeben (30, 33). Die 5-Jahres-Überlebensrate nach chirurgischer Resektion der Metastasen beträgt 20 bis 40%, die mittlere Überlebenszeit und die mittlere tumorfreie Überlebenszeit werden zwischen 25 und 40 Monaten, respektive zwischen 17 und 25 Monaten angegeben (34, 11, 28, 15, 35, 33, 36). Die 10-Jahres-Überlebensrate nach chirurgischer Resektion der Metastasen beträgt bei Scheele et al. ca. 27% (37).

Prognosefaktoren für einen rezidivfreien Verlauf nach chirurgischer Resektion von Lebermetastasen sind die Radikalität der chirurgischen Resektion mit Sicherstellung eines tumorfreien Resektionsrandes (R0-Resektion), die Art der Resektion (anatomische versus atypische), das Tumorstadium sowie der Differenzierungsgrad des Primärtumors, die Anzahl und die Größe der Metastasen, das Vorliegen von Satellitenmetastasen zum Zeitpunkt der Operation, der präoperative Serum-CEA-Wert (carcinom-embryonales Antigen) und der metastatische mesenteriale Lymphknotenbefall (38, 39, 40, 12, 3, 41, 42, 43, 33, 13, 17). Unter Berücksichtigung dieser prognoserelevanten Faktoren kommen jedoch lediglich unter 30% der Patienten mit Lebermetastasen für eine chirurgische Resektion in Frage (22, 44, 15, 33, 13).

Trotz unbestrittener Erfolge der chirurgischen Therapie erleiden 65 bis 80% der Patienten nach potentiell kurativer Leberresektion ein Rezidiv ihrer Grunderkrankung

(15, 30, 31). Dabei entwickeln 40 bis 50% der betroffenen Patienten erneut Lebermetastasen (30, 36). In 30% sind diese einzige Manifestation des Rezidivs (30, 36). Die Tatsache, dass annähernd 80% der intrahepatischen Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach Operation auftreten, spricht für eine deutliche Verkürzung der angenommenen Tumorverdopplungszeit für kolorektale Lebermetastasen nach chirurgischer Resektion (45, 46, 4). NANKO et al. fanden histologisch bei 56% der Patienten, die einer chirurgischen Leberresektion unterzogen wurden, intrahepatische Mikrometastasen in den Gallengängen, Zentralvenen, Portalvenen und Sinusoiden (9). DE JONG et al. und andere Autoren sehen den Ursprung des auftretenden Tumorwachstums nach potentiell kurativer Leberresektion in diesen Mikrometastasen, die zeitlich schon während der Resektion vorgelegen haben (47, 48).

In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass die chirurgische Leberresektion zu einer höheren Angehrate und zu einem schnelleren Wachstum von Tumorzellen in der Leber führt (49, 50). Weitere tierexperimentell erhobene Daten machen es wahrscheinlich, dass im Rahmen der Leberregeneration nach ausgedehnten Parenchymresektionen vermehrt synthetisierte Wachstumsfaktoren (HGF- SF: hepatocyt growth factor- scatter factor, EGF: epidermal growth factor, TGF- β : transforming growth factor- β , FGF: fibroblast growth factor) für beschleunigtes Tumorzellwachstum und Rezidivmetastasierung von Bedeutung sein könnten (51, 52, 53). Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass das chirurgische Trauma der Resektion einen möglichen Promotor für das Wachstum von Mikrometastasen und Rezidivbildungen in der Restleber darstellen könnte.

Aus diesen epidemiologischen Daten ergibt sich die Forderung nach neuen Behandlungskonzepten und Strategien bei der Behandlung kolorektaler Lebermetastasen.

1.4 Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)

Die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) ist eine Form der so genannten „in-situ Ablationstechniken“, die ebenfalls zur Behandlung von Lebermetastasen eingesetzt wird (54, 55, 56, 57, 58, 59). Das Grundprinzip der Methode besteht darin, im

Tumorgewebe über flexible Lichtwellenleiter mittels Laserenergie eine uniforme, reproduzierbare Koagulationsnekrose im Sinne einer letalen Zellschädigung zu erzeugen (60, 61, 58). Dabei wird das Phänomen genutzt, dass Tumorzellen aufgrund ihrer relativen Hypoxie und ihres niedrigen pH-Wertes gegenüber Hitzeexposition empfindlicher reagieren als nicht maligne Zellen (62, 63). Nach der lokalen Zerstörung des Tumorgewebes wird auf die eigentliche Entfernung des Tumors verzichtet und dieser in-situ belassen. Eine ausgedehnte Leberresektion ist somit nicht notwendig und gleichzeitig wird eine maximale Schonung des gesunden Lebergewebes erreicht (64, 65, 66, 57).

In klinischen Pilotstudien ist die technische Durchführbarkeit der LITT zur Therapie von Lebermetastasen gezeigt worden (64, 55, 66, 58). Über den prognostischen Gewinn der laserinduzierten Thermotherapie für die behandelten Patienten sind aufgrund der Datenlage nur eingeschränkt Aussagen möglich, da mehrheitlich die Therapie in palliativer Intention erfolgte. VOGL et al., die weltweit über die größten klinischen Erfahrungen mit der laserinduzierten Thermotherapie verfügen, berichteten 1999 über insgesamt 251 Patienten im Alter von 28 bis 84 Jahren mit insgesamt 733 malignen Lebertumoren. Bei 159 Patienten war ein kolorektales Karzinom der Primärtumor. Die kumulative Überlebenszeit der letztgenannten Gruppe lag bei 38,1 Monaten. Dabei muss berücksichtigt werden, dass in dieser Studie nur Patienten behandelt wurden, bei denen eine chirurgische Resektion der Lebermetastasen nicht mehr möglich war. Über die Hälfte der Patienten wurden wegen Rezidivmetastasen nach vorausgegangener chirurgischer Leberresektion der laserinduzierten Thermotherapie zugeführt. Es handelt sich somit um ein prognostisch relativ ungünstiges Kollektiv (67). Dennoch ist die mittlere Überlebenszeit von 36 bis 41 Monaten nach LITT durchaus mit der nachchirurgischen Resektion, die im Durchschnitt mit 25 bis 40 Monaten angegeben wird, vergleichbar (35, 33, 68, 59, 67). Derzeit existieren jedoch keine prospektiv- randomisierten Studien, die die Methode der laserinduzierten Thermotherapie und der chirurgischen Resektion hinsichtlich Morbidität, Letalität und prognostischem Gewinn vergleichen. Im Gegensatz zur chirurgischen Resektion ist bei der laserinduzierten Thermotherapie eine ausgedehnte Parenchymresektion unnötig. Zusätzlich ist durch die Möglichkeit eines minimal- invasiven Zugangs (perkutan, laparoskopisch) das

Operationstrauma bei der LITT verringert. Es ist somit hypothetisch vorstellbar, dass immunsuppressive Effekte sowie die Freisetzung von Wachstumsfaktoren nach einer LITT von Lebermetastasen geringer ausgeprägt sind als nach chirurgischer Resektion. Damit unmittelbar verbunden wäre ein verminderter Effekt auf das Wachstum residualen Tumorgewebes. Darüber hinaus ist vorstellbar, dass das in-situ belassene zerstörte Tumorgewebe nach Hitzeokoagulation eine gegen residuales Tumorgewebe gerichtete zelluläre Immunreaktion mit der Folge einer Immunstimulation auslösen könnte (69). In diesem Zusammenhang führten MÖLLER et al. die verminderte Häufigkeit und Ausdehnung intraperitonealer Metastasenstreuung nach laserinduzierten Thermotherapie im Vergleich zur Leberresektion auf eine Induktion immunologischer Mechanismen zurück (65).

1.5 Zytokine und mesenchymal- epitheliale Interaktionen

Die Interaktion zwischen Zellen mesenchymalen und epithelialen Ursprungs ist für eine ganze Reihe von physiologischen und pathophysiologischen Vorgängen in der Leber lebenswichtig (70). Mesenchymale Zellen sind entscheidende Regulatoren des Wachstums, der Regeneration und des intermediären Stoffwechsels von Hepatozyten. Sie können sowohl proliferationsfördernde (z.B. den sauren Fibroblasten- Wachstumsfaktor, aFGF, und den Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor II, IGF-II) als auch profibrogene Substanzen (z.B. den transformierenden Wachstumsfaktor beta, TGF- β oder Interleukin- 1) synthetisieren (70). Umgekehrt beeinflussen epitheliale Zellen der Leber die Zusammensetzung und Funktion des mesenchymalen Kompartimentes ihrer Umgebung. Sie können beispielsweise die Migration und Proliferation von Endothelzellen durch die Bildung des vaskulären Endothelzell- Wachstumsfaktors VEGF (71) stimulieren oder die Basalmembran im Disséschen Raum durch Sekretion von Kollagen Typ XVIII komplettieren (72).

In den letzten Jahren ist deutlich geworden, dass die extrazelluläre Matrix Eigenschaften aufweist, die weit über einfache architekturelle Funktionen hinausgehen (73). So sind Rezeptoren für Matrixproteine an der Oberfläche von Zellen entdeckt worden, die sich der bekannten Wege der Signaltransduktion bedienen (74). Die Zelle kann auf diesem Wege u.a. Informationen über die

Zusammensetzung ihrer unmittelbaren Nachbarschaft erhalten. Eine sehr spezialisierte Antwort von Zellen auf Änderungen ihrer Umgebung ist z.B. die Anoikis (von griechisch „Heimatlos“) (75). Hierunter wird der programmierte Zelltod verstanden, der nach Ablösung von Zellen aus ihrem natürlichen Gewebeverband (z.B. die physiologische Abschilferung von Epithelzellen der Mundhöhle oder des Magen-Darm-Traktes) in Gang gesetzt wird. Des Weiteren können Komponenten der EZM eine Reihe von Enzymen und Botenstoffen binden und stellen damit einen Speicher für diese Stoffe dar (73). Veränderungen der Komposition der EZM, wie sie für die Leberzirrhose charakteristisch sind, können auf diese Weise die Bindungseigenschaften für Wachstumsfaktoren und somit deren biologische Verfügbarkeit entscheidend beeinflussen.

1.6 Der Hepatozyten- Wachstumsfaktor HGF

In der gesunden Leber befindet sich die Mehrheit der Hepatozyten in der G₀-Phase des Zellzyklus und zeigt somit keine replikative Aktivität. Kommt es aber zum Untergang von Teilen des Parenchyms, sei es z.B. durch chirurgische Eingriffe, virale Infektionen oder Hepatotoxine, gehen die verbliebenen Hepatozyten in eine Phase der beschleunigten Proliferation über und kompensieren so den Verlust (75). So ist zum Beispiel nach der experimentellen partiellen Hepatektomie der Ratte, bei der etwa zwei Drittel der Leber entfernt werden, die ursprüngliche Lebermasse nach 5 bis 7 Tagen wiederhergestellt (77). Hervorzuheben ist dabei, dass die metabolischen Funktionen des Organs in dieser Phase kaum einer Einschränkung unterliegen, die Leber kann ihre physiologischen Aufgaben voll erfüllen. Diese enorme Fähigkeit zur Regeneration kann sonst kein anderes parenchymatöses Organ vorweisen. Es erscheint daher verständlich, dass man seit Langem versucht, die Kontrollmechanismen der Leberregeneration aufzuklären.

1.7 Entdeckung des HGF

Schon Mitte der sechziger Jahre wurde vermutet, dass im Blut vorkommende humorale Faktoren die Leberregeneration maßgeblich beeinflussen (78). Erste Hinweise ergab die Beobachtung, dass Serum von partiell hepatektomierten Ratten das Wachstum von Hepatozyten in-vitro stark anregte (79). Dieser Effekt wurde später auch für Serum von Patienten mit fulminantem Leberversagen gezeigt (80). Im Laufe der Jahre wurden mehrere Stoffe isoliert, die Hepatozyten in-vitro zur Proliferation anregten, unter ihnen der epidermale Wachstumsfaktor (epidermal growth factor EGF) (81), der transformierende Wachstumsfaktor alpha (transforming growth factor alpha TGF- α) (82) und der saure Fibroblasten- Wachstumsfaktor (acidic fibroblast growth factor, aFGF) (83). Ende der achtziger Jahre wurde unabhängig von drei Arbeitsgruppen (84, 85, 86) ein weiterer Faktor gefunden, der alle bis dato bekannten auf molarer Basis an Wirksamkeit übertraf: Der Hepatozyten-Wachstumsfaktor (hepatocyte growth factor, HGF).

HGF wurde mehrfach aus verschiedenen Quellen (z.B. Menschen- bzw. Kaninchen-Serum, Ratten- Thrombozyten, humane Plazenta) isoliert, charakterisiert und kloniert (87, 88). Das Molekül weist eine für einen Wachstumsfaktor ungewöhnliche Struktur auf. Auffällig ist die starke Ähnlichkeit mit Plasminogen (39% Homologie der Aminosäure-Sequenz) (88), einem Enzym der Blutgerinnungs-Kaskade. HGF wird als Vorläufermolekül (prä-, pro- HGF) synthetisiert (87; 88), welches aus 728 Aminosäuren besteht. Im endoplasmatischen Retikulum wird daraus nach Abspaltung eines Signalpeptides von 31 Aminosäuren pro- HGF. Dieses kann proteolytisch in eine schwerere α (60 kDa) und eine leichte β Kette (30 kDa), die durch eine Disulfidbrücke verbunden sind und so ein Heterodimer bilden, gespalten werden. Biologisch aktiv ist nur das heterodimere Molekül (89), die Spaltung des pro-HGF findet zwischen Arginin (Position 494) und Valin (Position 495) statt. Bis heute ist nicht vollständig geklärt, welches Enzym für die Aktivierung von pro- HGF verantwortlich ist. Eine neu entdeckte Serin-Protease, der HGF- Aktivator, der hohe Homologie zum Gerinnungs-Faktor XII (Hagemann-Faktor) aufweist, kann pro- HGF in-vitro aktivieren (90). Dies vermögen auch die zwei bekannten Plasminogen-Aktivatoren (91), der vom Urokinase-Typ (uPA) sowie der vom Gewebs-Typ (tPA).

Letztere sind in-vitro allerdings nur in supraphysiologischen Konzentrationen wirksam, so dass ihre Relevanz für die HGF- Aktivierung in-vivo angezweifelt wird (92). Die α -Kette enthält vier so genannte Kringle- Domänen (93). Hierunter versteht man intramolekulare Doppelschleifen, die durch Disulfidbrücken gebildet werden und kennzeichnend für Mitglieder der Blutgerinnungs- und Fibrinolyse- Kaskade sind. Die β - Kette des HGF weist strukturelle Gemeinsamkeiten mit Enzymen aus der Familie der Serin- Proteasen auf. Zwei der drei Aminosäuren, die das katalytische Zentrum bilden sind allerdings mutiert, so dass keine proteolytische Aktivität für HGF nachweisbar ist.

1.8 Biologische Funktionen und Zielzellen

Das Spektrum der Zielzellen und Funktionen von HGF erweiterte sich im Laufe der Zeit ständig. Heute ist bekannt, dass HGF drei Hauptwirkungen bedingen kann: mitogene, motogene und morphogene Aktivität (94).

Mitogene Effekte konnten für Parenchymzellen verschiedener Organe gezeigt werden, z.B. für Gallengangsepithelien (95), proximale Tubuluszellen der Niere (96), Hauptzellen des Magens (97), duktale Zellen des Pankreas (98) und Epithelzellen der Schilddrüse (99). Auch mesenchymale Zellen zeigten nach HGF- Gabe erhöhte Teilungsraten, unter Ihnen zum Beispiel Melanozyten (100), erythropoetische Stammzellen (101), Chondrozyten (102) und Schwann- Zellen (103).

Die Beobachtung, dass der so genannte Scatter Factor, ein von Fibroblasten sezerniertes Molekül, welches die Beweglichkeit von Epithelzellen in Kultur erhöhte, mit HGF identisch war (104, 105), ließ erstmalig vermuten, dass HGF nicht als reines Mitogen anzusehen war.

Die morphogene Wirkung von HGF wurde erstmals 1991 von Montesano et al. beschrieben (106) Diese Arbeitsgruppe beobachtete, dass Nierenepithelien, die auf einem Netzwerk aus diversen Kollagenen kultiviert wurden, nach Zugabe von HGF ein sich mehrfach verzweigendes Tubulus- System ausbildeten. Bald darauf wurde ersichtlich, dass epitheliale Zelllinien verschiedenster Herkunft unter diesen kulturellen Bedingungen die Stimulation mit HGF durch Ausbildung differenzierter Strukturen (u.a. Krypten, Alveolen und Ductuli mit Endknospen) beantworteten. Aus

den geschilderten Ergebnissen wurde geschlossen, dass HGF in Abhängigkeit vom Zelltyp und den Kulturbedingungen spezifische Programme der Zelldifferenzierung initiieren kann (107).

Vor fast 30 Jahren stellte Judah Folkman die Hypothese auf, dass das Wachstum solider Tumore abhängig von der Neubildung tumorassoziierter Blutgefäße (Angiogenese) ist (108). Zahlreiche Studien haben seitdem die zentrale Rolle der Angiogenese für die lokale Progression (109, 110) und Metastasierung (111) solider Malignome unterstrichen. Darüber hinaus spielen aussprossende Blutgefäße für die Entwicklung von Komplikationen nicht neoplastischer Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Rheumatoide Arthritis und Psoriasis) eine entscheidende Rolle (112). Vor diesem Hintergrund ist erwähnenswert, dass HGF ein sehr wirksames pro-angiogenes Molekül darstellt (113). Die proangiogene Wirkung wird vor allem durch direkte Beeinflussung der Endothelzellen erreicht. HGF stimuliert hierbei Zellmotilität, Proliferation, die Synthese von Matrixmetalloproteinasen und somit die Invasion des umgebenden Bindegewebes sowie die Ausbildung kapillärer Strukturen, demnach alle wichtigen Schritte der Gefäßneubildung (114).

Aufgrund seiner vielfältigen Funktionen kann HGF somit als multipotentes Zytokin bezeichnet werden.

1.9 Der connective tissue growth factor (CTGF)

Seit seiner Entdeckung 1991 galt der connective tissue growth factor (CTGF) hauptsächlich als ein Zielmolekül von TGF- β , welches für einen großen Teil dessen profibrotischer Wirkungen verantwortlich gemacht werden kann.

CTGF ist ein cysteinreiches Protein, das aus 349 Aminosäuren besteht. Es gehört zu einer Proteinfamilie von Wachstumsfaktoren, die untereinander starke strukturelle Homologien aufweisen, deren Funktionen jedoch sehr unterschiedlich sind. Diese CCN- Familie besteht aus Cyr 61 (cysteine rich 61), nov (nephroblastoma overexpressed) sowie CTGF- L (CTGF- like) und WISP- 3 (115). Die nicht ganz einheitliche Nomenklatur spiegelt Tab.1 wieder. In neuester Zeit wurde versucht, die Namensgebung der CCN- Familienmitglieder durch Einführung einer systematischen CCN- Nomenklatur zu vereinheitlichen (115).

Name	Synonym	CCN- Nomenklatur
CTGF	IGFBP- 8; IGFBP- rP2; FISP- 12; β ig-M2	CCN 2
Cyr61	IGFBP- 10; IGFBP- rP4; cef- 10; β ig-M1	CCN 1
nov	IGFBP- 9; IGFBP-RP3	CCN 3
WISP- 1	ELM- 1	CCN 4
CTGF- L	Cop- 1; WISP- 2	CCN 5
WISP- 3	-	

Tabelle 1: Nomenklatur der CCN- Familienmitglieder mit ihren gebräuchlichen Namen und Synonyme (115)

Alle CCN- Proteine lassen sich mit Hilfe von Serum induzieren, wohingegen die Regulation durch andere Cytokine wie PDGF, bFGF, EGF oder Insulin sehr individuell ausfällt.

Während CTGF und Cyr 61 early response Gene sind und hauptsächlich aktivierend auf Proliferation, Chemotaxis und Adhäsion zu wirken scheinen, gelten nov, CTGF- L, elm- 1 und WISP- 3 im allgemeinen eher als negative Wachstumsregulatoren, Bis auf CTGF- L besitzen alle CCN- Proteine 38 Cysteinreste, die vollständig konserviert sind und aufgrund ihrer Neigung zur Disulfidbrückenbildung starken Einfluss auf Struktur und Eigenschaften dieser Proteine ausüben dürften.

Das Gen für CTGF liegt beim Menschen auf Chromosom 6q23.1 und besitzt neben dem codierenden Bereich flankierende, untranslatierte Region (UTR). Die UTR im 3`Bereich beansprucht dabei etwa ebenso viel Raum wie die prozessierte CTGF- Gensequenz selbst.

In der 5`untranslatierten Region befindet sich eine Vielzahl von Regulationselementen, wie sie bereits für andere seruminduzierte Gene bekannt sind, sowie ein bisher einzigartiges TGF- β Response Element (116).

CTGF ist während der Geweberegeneration, fibrotischen Gewebeveränderungen und der Embryonalentwicklung nachweisbar (116). Unter Zellkulturbedingungen

stimuliert es die Proliferation von Fibroblasten und die Produktion von extrazellulären Matrixproteinen (117).

Die Expression und Induktion von CTGF wird durch TGF- β 1 reguliert, jedoch nicht durch andere Wachstumsfaktoren, wie beispielsweise EGF, PDGF und FGF. Es wurde postuliert, dass CTGF wesentliche Funktionen von TGF- β 1 vermittelt (118). Die biologische Funktion von CTGF ist in etlichen Bereichen noch nicht vollkommen erforscht. Das carboxyterminale Fragment von CTGF zeigt eine mitogene Aktivität in Fibroblastenzellkulturen (119). In zahlreichen fibrotischen Gewebeveränderungen, in Fibrosen der Leber (120), der Niere (121) und der Haut (122), konnte CTGF nachgewiesen werden.

Die Expression von CTGF im hepatozellulären Karzinom ist signifikant höher als im hepatozellulären Gewebe. Dieses deutet darauf hin, dass CTGF in Verbindung mit der Entwicklung von Tumoren in der Leber steht (123).

1.10 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, die mRNA- Expression von HGF und CTGF unter Einfluss einer in-situ Ablation intrahepatischer Tumoren mittels laserinduzierter Thermochemotherapie (LITT) sowie deren Wirkung auf residuales intrahepatisches Tumorgewebe am Lebermetastasenmodell der Ratte im Vergleich zur chirurgischen Leberresektion zu untersuchen. Außerdem sollte das Auftreten von Peritonealkarzinomen nach LITT und Resektion untersucht werden.

Nach Induktion von zwei soliden Tumoren sollte einer davon mittels LITT oder Resektion therapiert werden (Behandlungstumor). Die Auswirkung der Behandlung auf residuales Tumorgewebe wurde am zweiten Tumor untersucht (Referenz tumor).

Folgende Fragen sollten beantwortet werden.

1. Ist das Wachstum der Residualtumoren nach chirurgischer Resektion oder LITT erhöht oder erniedrigt?
2. Ist die Zahl von Peritonealkarzinomen nach chirurgischer Resektion oder LITT erhöht oder erniedrigt?
3. Ist die mRNA- Expression von HGF in oder um den Referenz tumor nach chirurgischer Resektion oder LITT erhöht oder erniedrigt?

4. Ist die mRNA- Expression von CTGF in oder um den Referenztumor nach chirurgischer Resektion oder LITT erhöht oder erniedrigt?