

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité, Campus Mitte
der Humboldt Universität Berlin

DISSERTATION

Einfluss von konventioneller versus konjugierter Linolsäure auf die
Lebermetastasierung und die hepatische Lipidperoxidation im BOP-
induzierten duktalem Adenokarzinom des Pankreas des Syrischen
Goldhamsters

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité,
der Humboldt Universität Berlin

von

Georg Philipp Stahlknecht

aus Stuttgart

Gutachter: 1. Priv.- Doz. Dr. med. F.A. Wenger
2. Prof. Dr. med. G. Kristiansen
3. Priv.-Doz. Dr. med. B. Ablaßmaier

Datum der Promotion: 01.06.2008

Gewidmet meinen Eltern

Drs. med. Margarete und Ulrich Stahlknecht

Inhaltsverzeichnis:

I	Einleitung	1
1.	Das humane duktales Adenokarzinom des Pankreas	1
1.1	Epidemiologie	1
1.2	Pathologie	2
1.2.1	Makroskopie	2
1.2.2	Molekularbiologie und Histologie	3
1.3	Klinisches Bild und Diagnostik	3
1.3.1	Klinisches Krankheitsbild	3
1.3.2	Diagnostik	4
1.4	Therapie	5
1.4.1	Allgemeines	5
1.4.2	Chirurgische Intervention	5
1.4.3	Adjuvante Therapieregimes	6
1.4.4	Prognose	7
1.5	Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren Linolsäure und konjugierte Linolsäure und ihr Einfluss auf die Karzinogenese und Metastasierung	7
1.5.1	Linolsäure	7
1.5.1.1	Struktur und Vorkommen	7
1.5.1.2	Metabolismus von LA	8
1.5.1.3	Einfluss von LA auf die Karzinogenese	8
1.5.2	Konjugierte Linolsäure	8
1.5.2.1	Struktur und Vorkommen	8
1.5.2.2	Metabolismus von CLA	9
1.5.2.3	Einfluss von CLA auf die Karzinogenese	9
1.6	Oxidativer Stress und Lipidperoxidation	10
1.6.1	Allgemeines	10
1.6.2	Lipidperoxidation	10
1.6.2.1	Initiation und Propagation	10
1.6.2.2	Schutzmechanismen	11
1.6.2.2.1	Enzymatische Schutzmechanismen	11
1.6.2.2.2	Nicht-enzymatische Schutzmechanismen	12
1.6.3	Stellenwert der LPO in Karzinogenese und Metastasierung	12
1.7	Das Hamstermodell	13
1.7.1	Tumorinduktion mit N-Nitrosobis(2-oxopropyl)amin (BOP)	13
1.7.2	Bezug zum humanen Pankreaskarzinom	13
1.8	Begründung und Herleitung des Versuchs	14

II	Material und Methoden	16
1.	Das Tiermodell	16
1.1	Haltung der Versuchstiere	16
1.2	Versuchsgruppen	16
1.3	Ernährung der Versuchstiere	17
1.4	Tumorinduktion	20
1.5	Tumorpromotion	20
2.	Histologische Aufarbeitung	20
2.1	Obduktion	20
2.2	Histologie	21
3.	Biochemische Analysen	23
3.1	Chemikalien	23
3.1.1	Bestimmung der Glutathion-Peroxidase-Aktivitäten (GSHPX)	23
3.1.2	Bestimmung der SOD-Aktivitäten	23
3.1.3	Proteinbestimmung	24
3.1.4	Bestimmung der Konzentrationen der Thiobarbitursäure-reaktiven Sustanzen (TBARS)	24
4.	Geräte	25
5.	Homogenatherstellung	25
6.	Proteinbestimmung nach Lowry	26
6.1	Prinzip	26
6.2	Durchführung und Auswertung	26
7.	Messung der Enzymaktivitäten	27
7.1	Messung der GSHPX-Aktivität	27
7.1.1	Prinzip	27
7.1.2	Durchführung	27
7.1.3	Berechnung der Ergebnisse	28
7.2	Messung der SOD-Aktivität	28
7.2.1	Prinzip	28
7.2.2	Durchführung	28
7.2.3	Berechnung der Ergebnisse	29
7.3	Messung der Lipidperoxidationsprodukte	29
7.3.1	Prinzip	29
7.3.2	Durchführung und Auswertung	30
8.	Statistische Berechnungen	31

III	Ergebnisse	32
1.	Letalität	32
2.	Allgemeine Charakteristika	32
3.	Inzidenzen von Pankreaskarzinomen und Lebermetastasen	33
4.	Histologie	33
5.	Anzahl und Größe der Lebermetastasen	36
6.	Biochemische Ergebnisse	36
6.1	3Enzymaktivitäten	36
6.1.1	GSH-PX – Aktivitäten	36
6.1.2	SOD-Aktivitäten	37
6.1.3	TBARS-Konzentrationen	38
IV	Diskussion	40
V	Schlussfolgerungen und Ausblick	50
VI	Literaturverzeichnis	51
VII	Danksagung	65
	Erklärung	66
	Lebenslauf	67
	Zusammenfassung	69

VII Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei all denen bedanken, ohne die diese Arbeit wohl nicht zustande gekommen wäre.

Herrn PD Dr. med. F. Wenger gilt mein Dank für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, die Vergabe des Promotionsthemas, Ratschlag bei der Fertigstellung der Arbeit und die richtige Mischung zwischen lockeren und angezogenen Zügeln.

Den Professoren Schimke und Guski danke ich ebenfalls für die fachliche Unterstützung bei biochemischen und histopathologischen Untersuchungen.

Frau Dr. med. Ina Heukamp danke ich für Ihre konstruktive Kritik bei der Erstellung der Dissertationsschrift.

Herrn Dr. med. M. Kilian sei für fachkundige Unterstützung in der Tumorinduktionsphase und bei der Erstellung der histologischen Schnittpräparate sowie Weitergabe biochemischen und technischen Fachwissens gedankt.

Ohne Herrn Dr. med. D. Heinichens freundschaftlichen Beistand und nimmer müde moralische Unterstützung wäre die Vielzahl an Höhen und Tiefen, die im Verlauf einer Promotion zu durchlaufen sind, wohl nicht zu bewältigen gewesen.

Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mir das Medizinstudium ermöglichten, mir mit sachkundigem Rat und liebevollem Verständnis bei Seite standen und stehen.

Und schließlich gilt mein heißer Dank meiner geliebten Frau Cornelia, der es gelang, mir neben eigener Promotionsmühen Freiräume zu schaffen und ein ums andere Mal Verständnis für die Sache zu haben.

Erklärung

„Ich, Philipp Stahlknecht, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Einfluss von konventioneller versus konjugierter Linolsäure auf die Lebermetastasierung und die hepatische Lipidperoxidation im BOP-induzierten duktalem Adenokarzinom des Pankreas des syrischen Goldhamsters“ 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.“

Philipp Stahlknecht

Lebenslauf

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

Neustrelitz, den 17.04.2008

