

Inhaltsverzeichnis

1	VERWENDETE ABKÜRZUNGEN	1
2	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	3
3	GRUNDLAGEN UND LITERATURÜBERSICHT	6
3.1	Solide Tumore	6
3.1.1	Der Aufbau solider Tumore.....	6
3.1.2	Das Colocarzinom CC531	7
3.1.3	Vaskuläre Strukturen solider Tumore.....	8
3.1.3.1	Bedeutung der Angiogenese.....	8
3.1.3.2	Makroskopische Organisation der Tumolvaskularisation.....	9
3.1.3.3	Mikroskopische Organisation der Tumolvaskularisation.....	9
3.1.3.4	Mikrovaskuläre Dichte in soliden Tumoren.....	12
3.1.3.5	Durchblutung solider Tumore.....	13
3.2	Transport von Molekülen innerhalb solider Tumore	16
3.2.1	Transvaskulärer Transport.....	17
3.2.2.	Transvaskuläre und intratumorale Druckgradienten.....	20
3.2.2.1	Blutdruck und onkotischer Druck im soliden Tumor.....	20
3.2.2.2	Interstitieller Gewebedruck.....	20
3.2.2.3	Veränderungen des interstitiellen Gewebedruckes unter Therapie.....	22
3.2.2.4	Messung des interstitiellen Gewebedruckes.....	22
3.2.3	Transport durch den interstitiellen Raum.....	26
3.3	Magnetresonanztomographie	27
3.3.1	Grundlagen der Signalentstehung und Bilderstellung.....	27
3.4	Kontrastmittel	29
3.4.1	Wirkungsmechanismus der Kontrastmittel für die MRT-Diagnostik.....	30
3.4.1.1	Paramagnetismus.....	30
3.4.1.2	Superparamagnetismus.....	31
3.4.2	Einteilung der Kontrastmittel für die MRT-Diagnostik.....	31
3.4.2.1	Unspezifische Kontrastmittel.....	31
3.4.2.2	Spezifische Kontrastmittel.....	33
3.4.3	Dynamische Untersuchungen in der MRT-Diagnostik.....	35
3.4.4	Peripheres Washout.....	36

4	MATERIAL UND METHODEN	40
4.1	Untersuchte Tiere	40
4.1.1	Haltung der Tiere	40
4.1.2	Implantation der Tumorzellen	40
4.1.3	Wachstumskontrolle der Tumore	41
4.2	Tumorzellen	41
4.3	Verwendete Kontrastmittel	41
4.3.1	Gadolinium-DTPA	41
4.3.2	VSOP-C184	42
4.4	Versuchsablauf	42
4.4.1	Dynamische magnetresonanztomographische kontrastmittelgestützte Messungen an Ratten	42
4.4.1.1	Vorbereitung der Tiere	42
4.4.1.2	Narkose	43
4.4.1.3	Untersuchungstechnik	43
4.4.1.4	Applikation der Kontrastmittel	44
4.4.1.5	Auswertung der MRT-Untersuchungen	44
4.4.2	Druckmessungen mit der Wick-in-needle (WIN) Technik	45
4.4.3	Vorbereitung der Tiere	45
4.4.3.1	Narkose	46
4.4.3.2	Untersuchungstechnik	46
4.4.4.	Tötung der Tiere und Tumorentnahme	49
4.5.	Histologische Aufarbeitung der Tumore	49
4.5.1	Fixation und Aufbereitung des Tumorgewebes	49
4.5.2	Färbung und Auswertung der histologischen Präparate	50
4.5.2.1	Hämatoxylin-Eosin (HE) – Färbung	50
4.5.2.2	Turnbull-Blau (TB) – Färbung	50
4.5.2.3	Glykohistochemische Färbung: Griffonia (Bandeiraea) simplicifolia Lektin I (BSL I)	51
4.5.2.4	Morphometrie	52
4.6.	Statistische Methoden, Darstellung und Berechnungen	53
4.6.1	MRT-Daten	53
4.6.2	Statistische Auswertung der Druckmessungen	54
5	ERGEBNISSE	55
5.1	Tumorwachstum und Körpergewichtsentwicklung	55

5.2	Magnetresonanztomographische Untersuchungen	55
5.2.1	Dynamische MRT-Untersuchung mit Gd-DTPA	56
5.2.1.1	Qualitative Analyse	56
5.2.1.2	Quantitative Analyse	58
5.2.2	Dynamische MRT-Untersuchung mit VSOP-C184	68
5.2.2.1	Qualitative Analyse	68
5.2.2.2	Quantitative Analyse	70
5.2.3	Vergleich der beiden dynamischen MRT-Untersuchungen	78
5.3	Druckmessung	79
5.4	Histologische Untersuchung	82
5.4.1	Auswertung der Hämatoxylin-Eosin (HE) – Färbung	82
5.4.2	Auswertung der Turnbull-Blau (TB) – Färbung	87
5.4.3	Ergebnisse der glykohistochemischen Färbung	88
5.4.3.1	Vermessung des Tumors und Bestimmung des Nekroseanteils im Tumorgewebe	88
5.4.3.2	Bestimmung der vaskulären Parameter	89
5.5.	Vergleich der magnetresonanztomographischen Untersuchung, Druckmessung und Histologie	97
6	DISKUSSION	99
6.1	Das Tumormodell	100
6.2	MRT	101
6.2.1	Kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchung mit Gadolinium-DTPA	102
6.2.2	Kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchung VSOP-C184	108
6.3	Druckmessung im Tumor	114
6.4	Histologische Auswertung der Präparate	119
6.4.1	Charakterisierung des Tumorgewebes	119
6.4.2	Eisenanreicherung im Tumor	120
6.4.3	Vaskuläre Parameter des Tumors CC531	121
6.5	Beurteilung von magnetresonanztomographischer Untersuchung, interstitieller Druckmessung und Histologie	123
7	ZUSAMMENFASSUNG	127
8	SUMMARY	129
9	LITERATURVERZEICHNIS	131

10	ANHANG	140
11	LEBENS LAUF	152
12	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	154
13	DANKSAGUNG	155