

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
0	Abkürzungsverzeichnis	
1	Einleitung	1
2	Literaturübersicht	2
2.1	Krebserkrankungen, allgemein	2
2.1.1	Geschwulst-Definition	2
2.1.2	Genetische Grundlagen der Tumorentstehung	3
2.1.3	Ursachen der Krebsentstehung	3
2.1.4	Tumoreigenschaften	4
2.1.4.1	Fähigkeit zur Angiogenese	5
2.2	Krebserkrankungen, speziell	8
2.2.1	Hirntumore	8
2.2.1.1	Therapieformen der Glioblastome	10
2.2.2	Mammakarzinome	11
2.2.2.1	Therapieformen der Mammakarzinome	11
2.2.3	Maligne Melanome	12
2.2.3.1	Therapieformen der malignen Melanome	13
2.3	Neue Behandlungsstrategien auf der Grundlage der Drug-Targeting-Prinzipien	14
2.3.1	Lokoregionäre Therapie	15
2.3.2	Kopplung an Antikörper	15
2.3.3	Einsatz kolloidaler Partikel als Trägersysteme für Arzneistoffe	16
2.3.3.1	Nanopartikel	16
2.3.3.1.1	Partikelarten und deren Herstellung	17

2.3.3.1.2	Charakterisierung nanopartikulärer Systeme	19
2.3.3.1.2.1	Partikelgröße	19
2.3.3.1.2.2	Oberflächenladung	21
2.3.3.1.2.3	Toxizität und Degradation nanopartikulärer Systeme	22
2.3.3.1.2.4	Proteinadsorptionsvermögen	23
2.3.3.2	Körperverteilung	27
2.3.3.2.1	Suppression des RES	28
2.3.3.2.2	Magnetische Steuerung von Partikeln	28
2.3.3.2.3	Steuerung durch den Einsatz monoklonaler Antikörper	29
2.3.3.3	Modifikation der Oberflächeneigenschaften durch Polymere (Tenside)	29
2.3.3.3.1	Prinzipien der Proteinadsorptionsreduktion durch PEO	32
2.3.3.3.2	Toxizität der eingesetzten Tenside	33
2.3.4	Einsatzmöglichkeiten einfacher und oberflächenmodifizierter Nanopartikel	34
2.3.4.1	Drug Targeting zum Tumor	34
2.3.4.2	Drug Targeting ins Gehirn	38
2.3.4.3	Weitere Einsatzgebiete	39
3	Eigene Untersuchungen	40
3.1	Zielstellung	40
3.2	Material und Methoden	41
3.2.1	<i>in vitro</i>-Untersuchungen	41
3.2.1.1	Herstellung nichtradioaktiver Nanopartikel	41
3.2.1.2	Tenside	42
3.2.1.3	Herstellung der Partikelpräparationen	42
3.2.1.4	Charakterisierung der PMMA-Partikel	43
3.2.1.4.1	Größenmessungen in destilliertem Wasser	43
3.2.1.4.2	Größenmessungen im Plasma	43
3.2.1.4.3	Zeta-Potential	44
3.2.1.4.4	2-D-Elektrophorese	45
3.2.1.4.5	Elektronenmikroskopische Untersuchung	48

3.2.1.5	Herstellung radioaktiver Nanopartikel	48
3.2.1.5.1	Herstellung der Partikelpräparationen	49
3.2.1.5.2	Aktivität der Injektionssuspension	49
3.2.2	<i>in vivo</i>-Untersuchungen	50
3.2.2.1	Versuchstiere	50
3.2.2.2	Pharmakokinetischen Untersuchung der PMMA-Partikel an 3 Tumormodellen	50
3.2.2.2.1	Aufbereitung der Tumorzellen für die Tierversuche	51
3.2.2.2.1.1	Präparation der B16-Melanomzellen	52
3.2.2.2.1.2	Präparation der MaTu-Zellen	52
3.2.2.2.1.3	Präparation der Glioblastomzellen	52
3.2.2.3	Vorversuche zum Glioblastommodell, einschließlich der Ergebnisse	53
3.2.2.4	Anfertigung der Gefrierschnitte	56
3.2.2.5	Auswertung der Gefrierschnitte	56
3.2.2.6	Injektion der radioaktiven Nanopartikel	56
3.2.2.7	Organpräparation	57
3.2.2.8	Aufarbeitung der Organproben	58
3.2.2.9	Berechnung der Organaktivitäten	58
3.2.3	Statistische Bearbeitung der Daten	58
3.2.4	Charakterisierung der Blutwerte	59
3.2.5	Untersuchung der Neoangiogenese der Tumormodelle	59
4	Ergebnisse	62
4.1	<i>in vitro</i>-Ergebnisse	62
4.1.1	Größenmessungen	62
4.1.2	Zeta-Potential	66
4.1.3	2-D-Elektrophorese	67
4.1.4	Elektronenmikroskopische Untersuchungen	73

4.2	<i>in vivo</i>-Ergebnisse	74
4.2.1	Versuch I	74
4.2.1.1	Konzentrationsverläufe im Tumor	75
4.2.1.2	Konzentrationsverläufe in der Leber	77
4.2.1.3	Konzentrationsverläufe in der Milz	79
4.2.1.4	Konzentrationsverläufe in der Niere	81
4.2.1.5	Konzentrationsverläufe in der Lunge	83
4.2.1.6	Konzentrationsverläufe im Herz	85
4.2.1.7	Konzentrationsverläufe im Gehirn	87
4.2.1.8	Konzentrationsverläufe im linken Os femoris	89
4.2.1.9	Konzentrationsverläufe im Blut	91
4.2.2	Versuch II	96
4.2.2.1	Konzentrationsverläufe im Tumor	97
4.2.2.2	Konzentrationsverläufe in der Leber	99
4.2.2.3	Konzentrationsverläufe in der Milz	101
4.2.2.4	Konzentrationsverläufe in der Niere	103
4.2.2.5	Konzentrationsverläufe in der Lunge	105
4.2.2.6	Konzentrationsverläufe im Herz	107
4.2.2.7	Konzentrationsverläufe im Gehirn	109
4.2.2.8	Konzentrationsverläufe im linken Os femoris	111
4.2.2.9	Konzentrationsverläufe im Blut	113
4.2.3	Versuch III	116
4.2.3.1	Konzentrationsverläufe in der <i>tumortrag.</i> u. <i>tumorfrei.</i> Gehirnhemisphäre	117
4.2.3.2	Konzentrationsverläufe in der Leber	118
4.2.3.3	Konzentrationsverläufe in der Milz	120
4.2.3.4	Konzentrationsverläufe in der Niere	122
4.2.3.5	Konzentrationsverläufe in der Lunge	124
4.2.3.6	Konzentrationsverläufe im Herz	126
4.2.3.7	Konzentrationsverläufe im linken Os femoris	128
4.2.3.8	Konzentrationsverläufe im Blut	130
4.2.4	Auswertung der Körpergewichtsveränderungen während der Versuche	132

4.3	Bewertung der Neoangiogenese	134
5	Diskussion	137
6	Zusammenfassung	152
7	Summary	154
8	Literaturverzeichnis	156
9	Anhang	176