

4.2.2 Versuch II

Im Versuch II wurde die Verteilung der i.v. applizierten ^{14}C -PMMA-Nanopartikel an Mammakarzinom (MaTu) tragenden Ncr-Mäusen untersucht. 21Tage nach Inokulation der Tumorzellen wurden die Mäuse (5 je Präparation und Zeitpunkt) mit den Partikelzubereitungen (A, B, C, D) behandelt und nach dem vorgegebenen Zeitplan (0,5 h; 1 h; 2 h; 4 h; 8 h, 24 h; 72 h; 168 h) getötet, um die Partikelverteilungen im Tumor und den Organen bestimmen zu können. Das Gewicht der Tumoren betrug bei Tieren die 3 Wochen nach der Tumorzellinokulation getötet wurden im Mittel 259 mg (SD \pm 186 mg). Da im I.Versuch nach 30 min nur noch sehr geringe Konzentrationen im Blut (siehe Tab. 42) für die Präparationen A und B bestimmt werden konnten, wurde im II.Versuch zusätzlich Blut, 5 min und 15 min nach der Applikation für alle 4 Zubereitungen entnommen. Bei 3 Tieren der Gruppe A/168h kam es zu keinem Tumorwachstum, diese Tiere wurden nicht für den Versuch verwendet, da es bei tumorfreien Tieren zu einer anderen Körperverteilung kommen kann. Aus diesem Grund konnten die A/168h-Daten (zu kleiner Stichprobenumfang) nicht für die statistische Auswertung verwendet werden.

4.2.2.1 Konzentrationsverläufe im Tumor (ng PMMA/mg Tumor)

A: PMMA-Partikel

B: Polysorbat 80 beschichtete PMMA-Partikel

C: Poloxamer 407 beschichtete PMMA-Partikel

D: Poloxamin 908 beschichtete PMMA-Partikel

Tab. 50: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Tumorgewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation A			B		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	0,923	0,466	1,654	1,273	0,812	1,469
1	0,624	0,5	0,648	0,683	0,492	0,928
2	0,946	0,931	1,302	0,673	0,568	0,752
4	0,608	0,535	1,239	0,498	0,193	0,507
8	1,115	0,718	1,489	0,56	0,511	1,615
24	0,487	0,396	0,809	0,756	0,349	0,945
72	0,544	0,465	0,739	0,202	0,155	0,245
168	0,249	0,196	0,303	0,254	0,200	0,815

Tab. 51: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen C und D im Tumorgewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation C			D		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	2,132	1,855	3,058	2,780	2,647	2,958
1	1,824	1,608	2,368	2,369	2,311	2,56
2	2,337	2,155	2,499	3,148	2,875	3,462
4	3,129	2,576	3,947	4,287	3,081	6,82
8	3,406	3,101	3,744	3,114	2,967	4,391
24	4,244	3,962	4,300	3,364	2,536	4,637
72	2,339	1,826	2,479	5,242	4,478	5,600
168	2,631	1,821	3,734	4,115	3,4645	4,889

Tab. 52: Statistische Auswertung (Mann-Whitney-Test) der Präparationen A, B, C, D zu den einzelnen Zeitpunkten gegeneinander

Zeit/h	Präparation					
	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
0,5			x	x	x	
1		x	x	x	x	
2		x	x	x	x	
4	x	x	x	x	x	
8		x	x	x	x	
24		x	x	x	x	
72	x	x	x	x	x	x
168	#	#	#	x	x	

x: $p < 0,05$

#: keine statistische Berechnung möglich

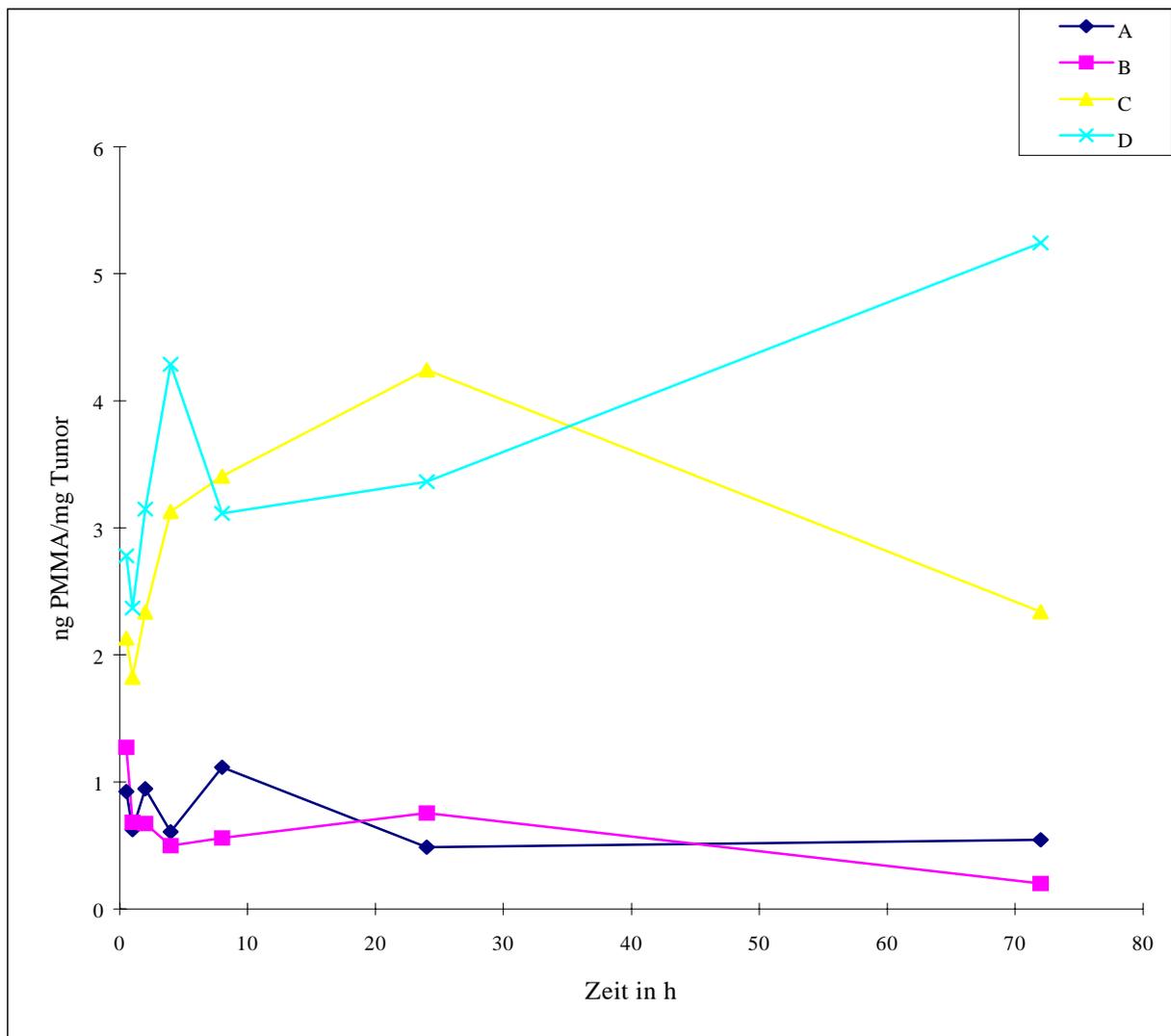


Abb. 24: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) im Tumor (ng PMMA/mg Tumorgewicht)

Die Tumorkonzentrationen der Nanopartikelzubereitungen C und D zeigen nach einem langsamen Anstieg in den ersten 4 Stunden einen plateauartigen Verlauf, der bis zum letzten Zeitmeßpunkt bestehen bleibt. Während der gesamten Untersuchungszeit sind die Werte von C und D gegenüber A und B erhöht, was durch die Ergebnisse der statistischen Auswertung untermauert wird. Die unbeschichteten (A) und die mit Polysorbat 80 beschichteten PMMA-Partikel (B) führen zu keinem Zeitpunkt zu einer Konzentration über 1,3ng PMMA pro mg Tumorgewicht, wobei die Partikelzubereitung B sich in der Tumoranreicherung nicht von den Werten der Kontrolle (A) unterschied.

4.2.2.1 Konzentrationsverläufe in der Leber (ng PMMA/mg Leber)

A: PMMA-Partikel

B: Polysorbat 80 beschichtete PMMA-Partikel

C: Poloxamer 407 beschichtete PMMA-Partikel

D: Poloxamin 908 beschichtete PMMA-Partikel

Tab. 53: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Lebergewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation A			B		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	147,639	137,343	200,593	112,634	101,283	113,125
1	120,206	117,777	130,163	114,182	112,878	114,619
2	164,353	125,888	168,637	100,532	97,823	110,372
4	96,552	95,445	99,027	78,188	68,857	84,730
8	224,013	183,645	261,772	93,787	93,351	97,703
24	183,582	165,616	192,780	106,962	98,237	107,61
72	204,757	180,228	205,357	99,488	98,336	102,831
168	212,71	201,648	223,772	103,884	99,206	114,666

Tab. 54: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Lebergewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation C			D		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	16,378	14,979	17,708	17,146	14,007	19,980
1	21,353	20,115	21,502	24,548	20,76	25,403
2	16,019	14,947	20,235	16,541	14,609	21,000
4	20,098	19,618	28,879	23,093	22,144	25,101
8	34,804	25,972	38,790	37,654	31,314	46,249
24	30,532	26,922	33,928	30,028	27,540	31,893
72	26,726	26,315	28,884	31,012	28,281	32,013
168	37,916	30,027	45,943	54,018	37,858	64,371

Tab. 55: Statistische Auswertung (Mann-Whitney-Test) der Präparationen A, B, C, D zu den einzelnen Zeitpunkten gegeneinander

Zeit/h	Präparation					
	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
0,5	x	x	x	x	x	
1		x	x	x	x	
2	x	x	x	x	x	
4	x	x	x	x	x	
8	x	x	x	x	x	
24	x	x	x	x	x	
72	x	x	x	x	x	
168	#	#	#	x	x	

x: $p < 0,05$

#: keine statistische Berechnung möglich

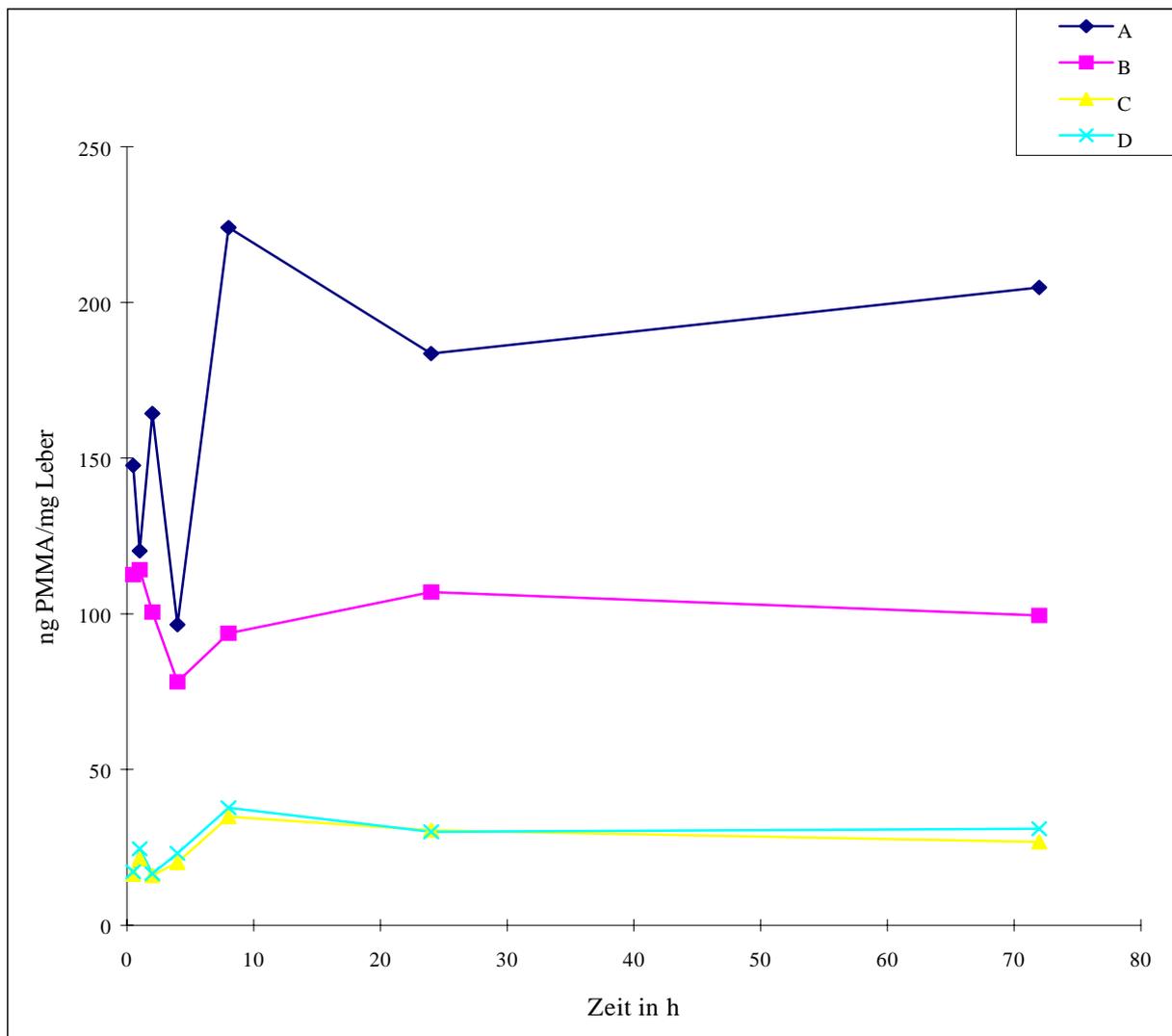


Abb. 25: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) in der Leber (ng PMMA/mg Organmasse)

Die in der Leber gefundenen Konzentrationswerte der Kontrolle A zeigen nach 8 Stunden einen sprunghaften Anstieg auf das Doppelte ihrer Konzentration, während die Werte der Gruppe B zwar auch in der Leber hoch, aber im Vergleich zur Kontrolle erniedrigt sind. Die zeitabhängigen Konzentrationskurven der beschichteten Partikel verlaufen über den gesamten Untersuchungszeitraum ohne starken Anstieg.

4.2.2.3 Konzentrationsverläufe in der Milz (ng PMMA/mg Milz)

A: PMMA-Partikel

B: Polysorbat 80 beschichtete PMMA-Partikel

C: Poloxamer 407 beschichtete PMMA-Partikel

D: Poloxamin 908 beschichtete PMMA-Partikel

Tab. 56: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Milzgewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation A			B		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	40,416	34,424	180,786	119,549	96,158	152,001
1	65,944	61,404	75,039	150,526	106,381	159,210
2	102,739	83,372	109,573	96,018	69,021	102,654
4	75,098	64,148	76,111	71,084	53,459	106,656
8	174,563	162,855	184,003	141,781	120,855	145,881
24	122,772	110,655	176,491	138,927	78,466	150,387
72	99,057	81,468	148,949	51,359	47,416	63,255
168	105,943	55,916	155,970	79,354	73,065	89,998

Tab. 57: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Milzgewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation C			D		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	161,788	157,558	171,794	143,607	128,113	223,170
1	308,933	266,123	331,409	423,564	416,253	450,501
2	478,639	446,961	553,336	702,048	647,958	765,364
4	736,538	538,504	792,385	480,608	444,831	513,049
8	968,726	941,176	969,894	869,662	710,654	911,827
24	1101,218	973,317	1348,825	1010,595	647,615	1158,363
72	554,224	530,173	700,173	654,776	581,881	726,964
168	974,778	687,251	1163,669	846,372	642,113	966,566

Tab. 58: Statistische Auswertung (Mann-Whitney-Test) der Präparationen A, B, C, D zu den einzelnen Zeitpunkten gegeneinander

Zeit/h	Präparation					
	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
0,5						
1	x	x	x	x	x	x
2		x	x	x	x	x
4		x	x	x	x	x
8		x	x	x	x	
24		x		x		
72	x	x	x	x	x	
168	#	#	#	x	x	

x: $p < 0,05$

#: keine statistische Berechnung möglich

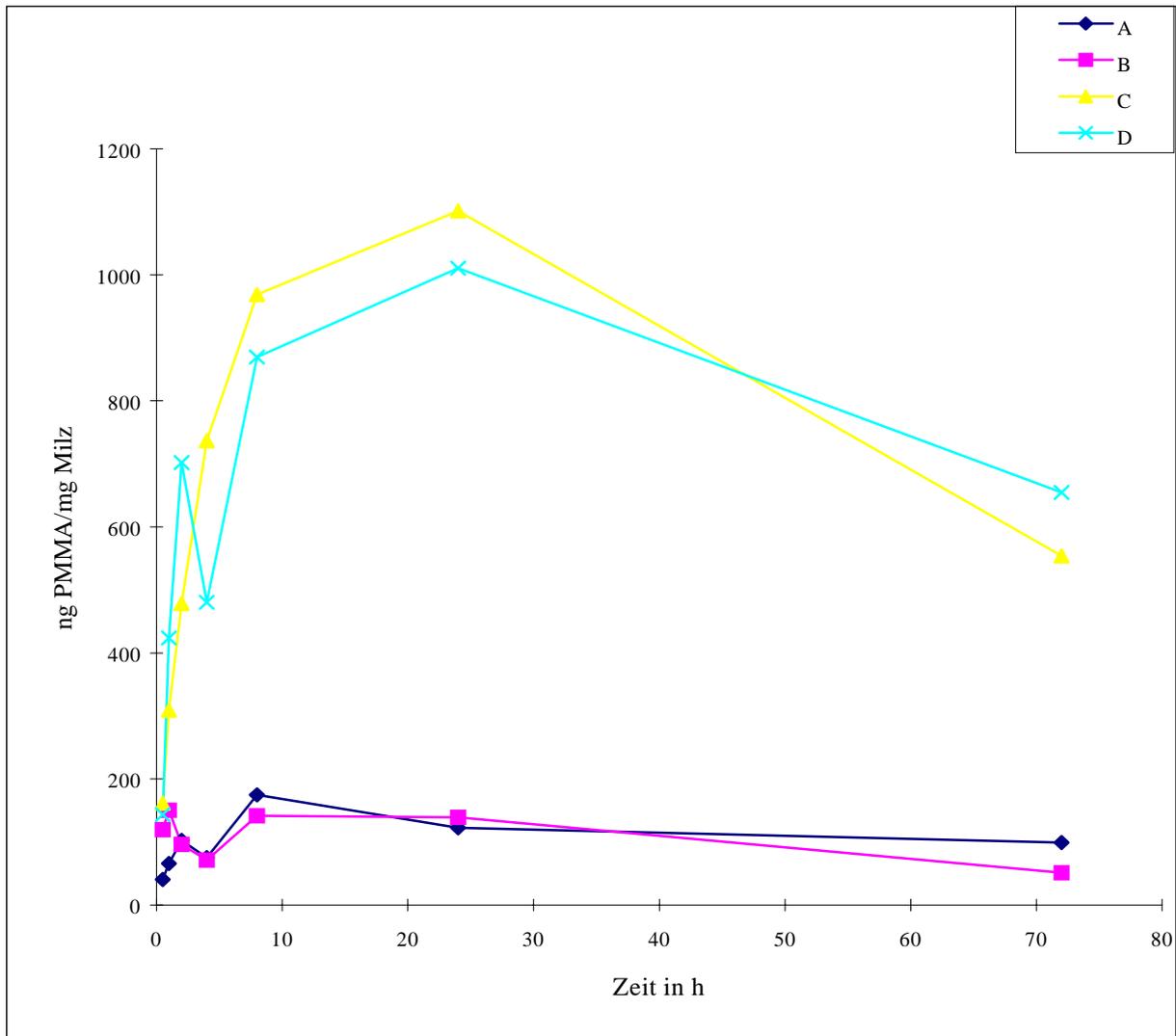


Abb. 26: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) in der Milz (ng PMMA/mg Organmasse)

In der Milz kommt es nach fast gleichen Konzentrationen am ersten Meßzeitpunkt für die beschichteten Partikelzubereitungen im weiteren Zeitverlauf zu deutlichen Unterschieden. Während die Gruppen C und D sich in der Milz bis zu Konzentrationen von über 1000 ng PMMA pro mg Organmasse anreichern, zeigen A und B nach 2 Stunden einen Konzentrationsverlauf auf gleich niedrigem Konzentrationsniveau.

4.2.2.4 Konzentrationsverläufe in der Niere (ng PMMA/mg Niere)

A: PMMA-Partikel

B: Polysorbat 80 beschichtete PMMA-Partikel

C: Poloxamer 407 beschichtete PMMA-Partikel

D: Poloxamin 908 beschichtete PMMA-Partikel

Tab. 59: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Nierengewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation A			B		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	2,725	2,242	3,058	12,964	10,291	16,004
1	0,847	0,812	0,895	8,173	6,816	16,078
2	0,857	0,836	0,952	6,853	5,123	7,309
4	0,474	0,467	1,098	5,141	2,537	5,229
8	0,908	0,847	0,921	3,036	2,819	3,867
24	0,619	0,568	0,967	1,502	1,203	2,272
72	0,595	0,556	0,651	1,566	0,972	1,707
168	0,634	0,538	0,730	1,400	1,332	1,805

Tab. 60: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Nierengewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation C			D		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	11,343	10,062	12,417	15,546	11,802	15,547
1	10,943	8,743	15,18	16,285	15,844	16,959
2	8,943	8,476	9,405	10,843	9,796	11,214
4	6,852	5,874	8,085	6,864	6,719	7,795
8	6,261	6,026	6,536	5,171	4,008	6,144
24	3,082	2,894	3,189	3,165	2,576	3,26
72	1,36	1,169	1,446	1,929	1,651	2,126
168	1,736	1,404	2,135	1,404	1,265	1,48

Tab. 61: Statistische Auswertung (Mann-Whitney-Test) der Präparationen A, B, C, D zu den einzelnen Zeitpunkten gegeneinander

Zeit/h	Präparation					
	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
0,5	x	x	x			
1	x	x	x			x
2	x	x	x	x	x	x
4	x	x	x			
8	x	x	x	x	x	
24	x	x	x	x		
72						x
168	#	#	#			

x: $p < 0,05$

#: keine statistische Berechnung möglich

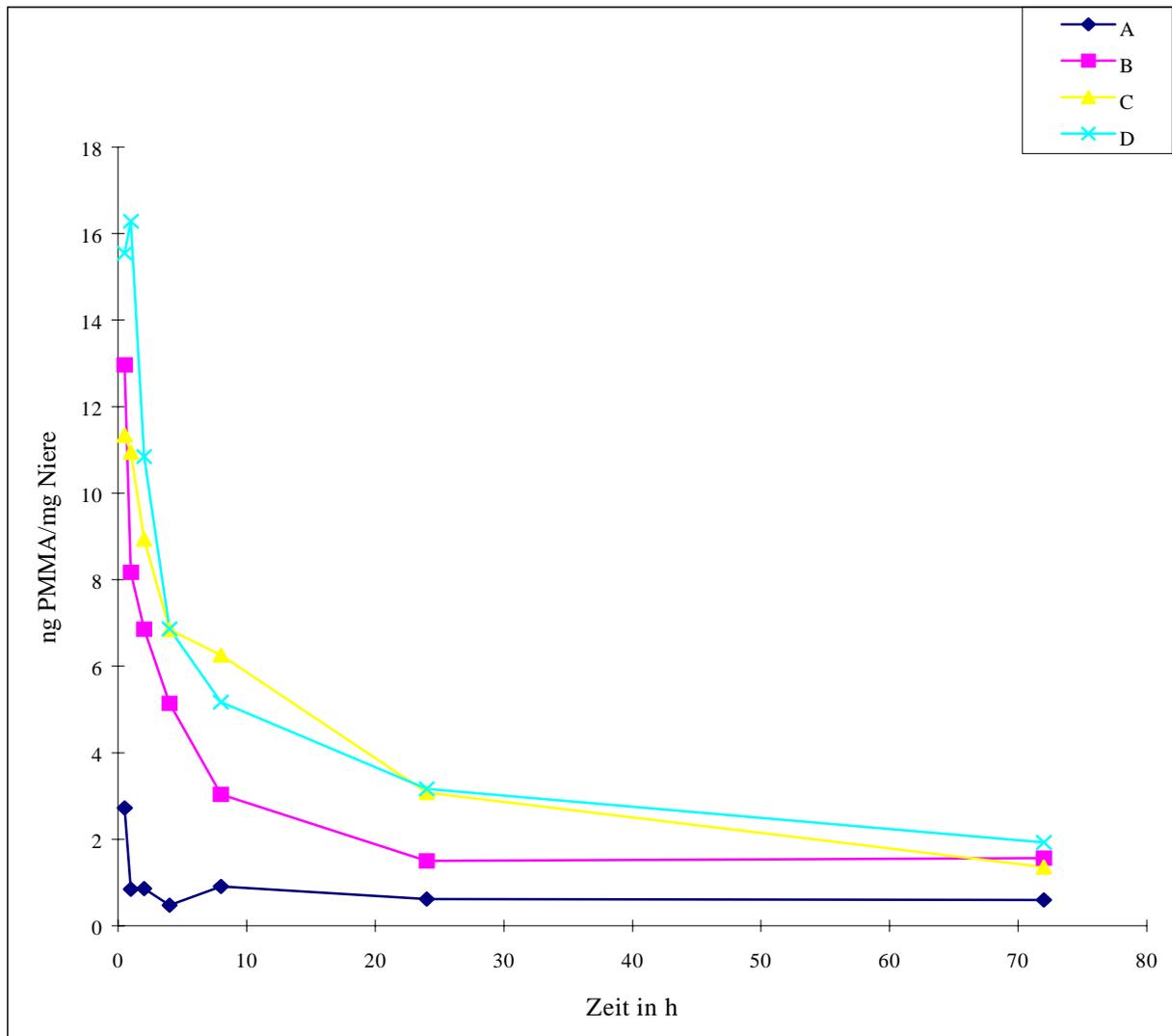


Abb. 27: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) in der Niere (ng PMMA/mg Organmasse)

Die Nierenwerte aller Präparationen zeigen im Diagramm einen Parallelverlauf, mit unterschiedlichen Anfangswerten. Bei B kommt es zu einem schnelleren Abfall der Konzentration im Vergleich zu C und D. Nach 72 Stunden nähern sich die Werte für B, C und D an. Nur die Werte von A liegen schon nach 30 Minuten unter 1 ng PMMA pro mg Organmasse.

4.2.2.5 Konzentrationsverläufe in der Lunge (ng PMMA/mg Lunge)

A: PMMA-Partikel

B: Polysorbat 80 beschichtete PMMA-Partikel

C: Poloxamer 407 beschichtete PMMA-Partikel

D: Poloxamin 908 beschichtete PMMA-Partikel

Tab. 62: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Lungengewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation A			B		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	22,297	12,407	618,928	26,802	15,414	45,03
1	16,839	16,106	46,878	29,446	17,663	47,996
2	7,692	6,787	9,792	23,197	20,457	28,089
4	4,768	4,475	7,457	25,125	21,399	31,348
8	7,993	6,25	10,04	5,664	5,349	7,662
24	5,129	5,009	7,623	7,131	6,508	9,561
72	8,414	5,847	9,111	4,227	3,639	9,609
168	9,941	8,035	11,846	2,553	1,827	3,762

Tab. 63: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen C und D im Lungengewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation C			D		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	34,01	33,99	37,817	34,277	30,544	42,093
1	25,898	23,464	26,144	35,892	35,218	36,189
2	29,043	28,27	35,279	27,143	26,036	27,276
4	15,965	15,335	19,426	16,016	14,927	17,662
8	15,302	12,671	17,983	12,299	7,097	13,093
24	6,179	5,726	6,259	3,154	2,727	3,559
72	1,419	1,209	1,534	1,211	0,954	1,383
168	1,05	0,921	1,122	0,83	0,671	0,947

Tab. 64: Statistische Auswertung (Mann-Whitney-Test) der Präparationen A, B, C, D zu den einzelnen Zeitpunkten gegeneinander

Zeit/h	Präparation					
	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
0,5						
1						
2	x	x	x			
4	x	x	x			
8		x		x		
24			x		x	x
72		x	x	x	x	
168	#	#	#	x	x	

x: $p < 0,05$

#: keine statistische Berechnung möglich

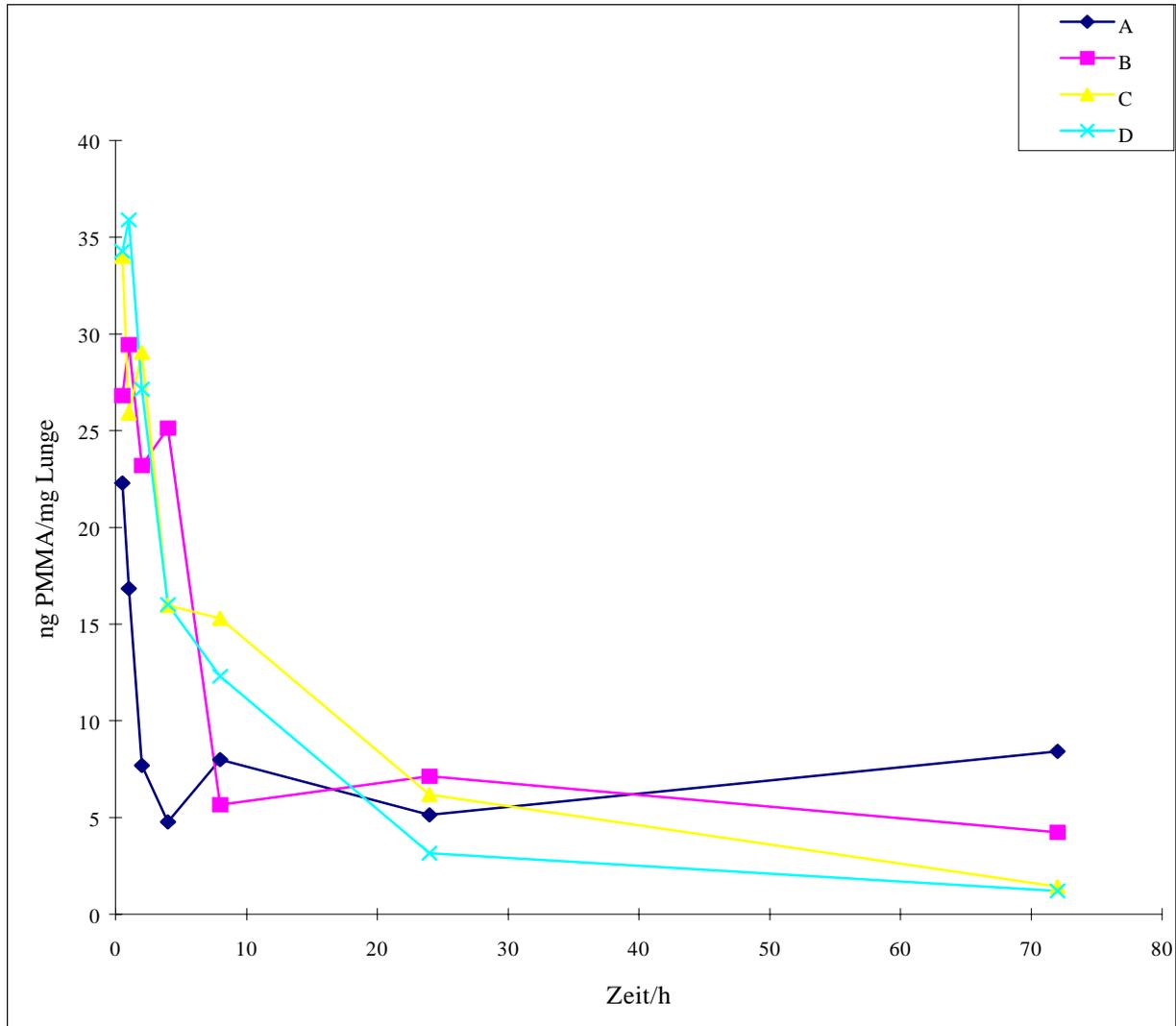


Abb. 28: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) in der Lunge (ng PMMA/mg Organmasse)

In der Lunge kommt es nach einer Maximalkonzentration am ersten Zeitmeßpunkt bei allen Präparaionen zu einem kontinuierlichem Abfall. Am 24-Stunden-Wert wird eine Annäherung aller Zubereitungen sichtbar. Während die Konzentrationen der beschichteten Gruppen danach weiter absinken bleiben die der Gruppe A relativ konstant und liegen nach 72 und 168 Stunden über den Werten aller anderen Zubereitungen. Die Unterschiede zwischen den Präparationen sind zu diesen Zeitpunkten aufgrund des geringen Stichprobenumfangs nur an wenigen Punkten signifikant.

4.2.2.6 Konzentrationsverläufe im Herz (ng PMMA/mg Herz)

A: PMMA-Partikel

B: Polysorbat 80 beschichtete PMMA-Partikel

C: Poloxamer 407 beschichtete PMMA-Partikel

D: Poloxamin 908 beschichtete PMMA-Partikel

Tab. 65: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Herzgewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation A			B		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	1	0,599	3,087	45,002	42,005	61,37
1	0,585	0,537	0,716	5,45	3,192	6,889
2	0,416	0,353	0,543	7,948	6,946	8,264
4	0,265	0,263	0,52	3,672	3,647	4,588
8	0,362	0,304	0,543	5,269	4,37	5,765
24	0,283	0,186	0,392	3,448	2,658	5,383
72	0,221	0,137	0,224	1,931	1,054	2,057
168	0,149	0,127	0,171	4,727	3,079	5,535

Tab. 66: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Herzgewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation C			D		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	9,64	9,084	10,464	12,765	10,98	15,781
1	10,22	7,548	10,334	12,122	11,288	12,75
2	6,446	6,206	6,892	7,673	7,072	7,85
4	5,424	5,364	6,326	5,211	4,108	5,899
8	4,462	4,301	5,423	3,382	2,505	3,67
24	1,202	1,107	1,206	1,021	0,996	1,272
72	0,439	0,386	0,451	0,495	0,469	0,563
168	0,52	0,415	0,691	0,371	0,298	0,758

Tab. 67: Statistische Auswertung (Mann-Whitney-Test) der Präparationen A, B, C, D zu den einzelnen Zeitpunkten gegeneinander

Zeit/h	Präparation					
	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
0,5	x	x	x	x	x	
1	x	x	x		x	x
2	x	x	x			x
4	x	x	x			
8	x	x	x		x	x
24	x	x		x	x	
72	x	x	x	x	x	
168	#	#	#	x	x	

x: $p < 0,05$

#: keine statistische Berechnung möglich

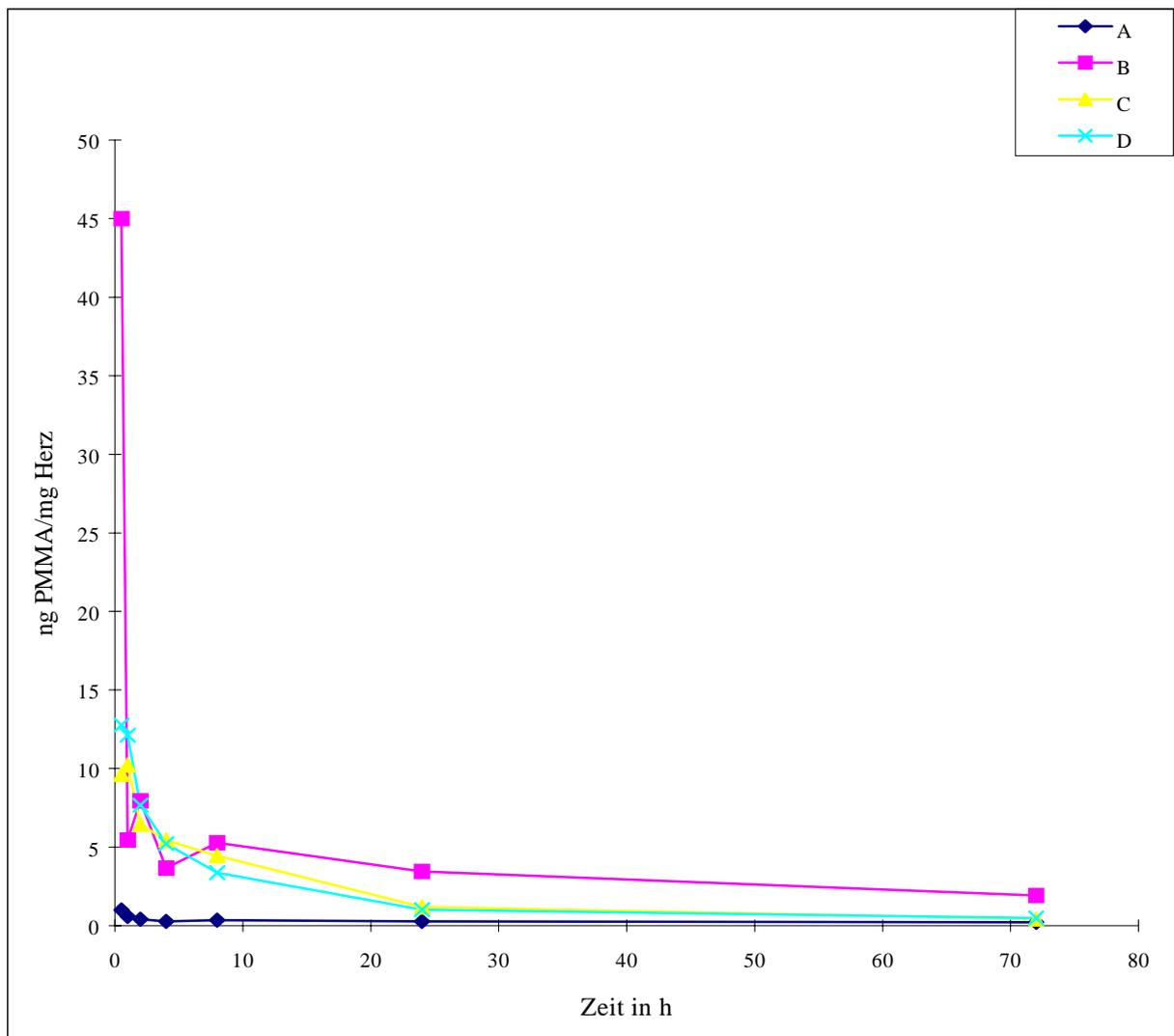


Abb. 29: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) im Herz (ng PMMA/mg Organmasse)

Mit einer Anfangskonzentration von 45 ng pro mg Herz liegt der Konzentrationswert von B viermal höher als die Werte der Gruppen C und D. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem starken Abfall der Herzkonzentration für die Gruppe B. Erst nach dem 8-Stunden-Wert liegen die Werte der mit Polysorbat 80 beschichteten Partikel wieder statistisch signifikant über denen der anderen Präparationen.

4.2.2.7 Konzentrationsverläufe im Gehirn (ng PMMA/mg Gehirn)

A: PMMA-Partikel

B: Polysorbat 80 beschichtete PMMA-Partikel

C: Poloxamer 407 beschichtete PMMA-Partikel

D: Poloxamin 908 beschichtete PMMA-Partikel

Tab. 68: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Gehirngewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation A			B		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	0,252	0,242	0,295	0,296	0,144	0,38
1	0,098	0,087	0,101	0,09	0,081	0,168
2	0,081	0,071	0,089	0,078	0,072	0,095
4	0,048	0,042	0,062	0,034	0,033	0,057
8	0,084	0,077	0,102	0,065	0,057	0,065
24	0,051	0,047	0,066	0,043	0,03	0,064
72	0,042	0,034	0,049	0,031	0,022	0,031
168	0,066	0,046	0,086	0,033	0,028	0,039

Tab. 69: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen C und D im Gehirngewebe (mg), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation C			D		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	2,481	2,262	2,622	2,445	2,436	2,719
1	3,047	1,825	3,369	2,835	2,795	2,896
2	2,596	2,072	2,781	1,741	1,586	1,94
4	1,399	1,373	1,46	0,957	0,93	1,311
8	0,851	0,749	0,932	0,65	0,575	0,771
24	0,193	0,192	0,209	0,144	0,1	0,199
72	0,023	0,019	0,024	0,03	0,025	0,036
168	0,052	0,039	0,064	0,058	0,036	0,075

Tab. 70: Statistische Auswertung (Mann-Whitney-Test) der Präparationen A, B, C, D zu den einzelnen Zeitpunkten gegeneinander

Zeit/h	Präparation					
	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
0,5		x	x	x	x	
1		x	x	x	x	
2		x	x	x	x	
4		x	x	x	x	
8		x	x	x	x	
24		x		x		
72	x	x				
168	#	#	#			

x: $p < 0,05$

#: keine statistische Berechnung möglich

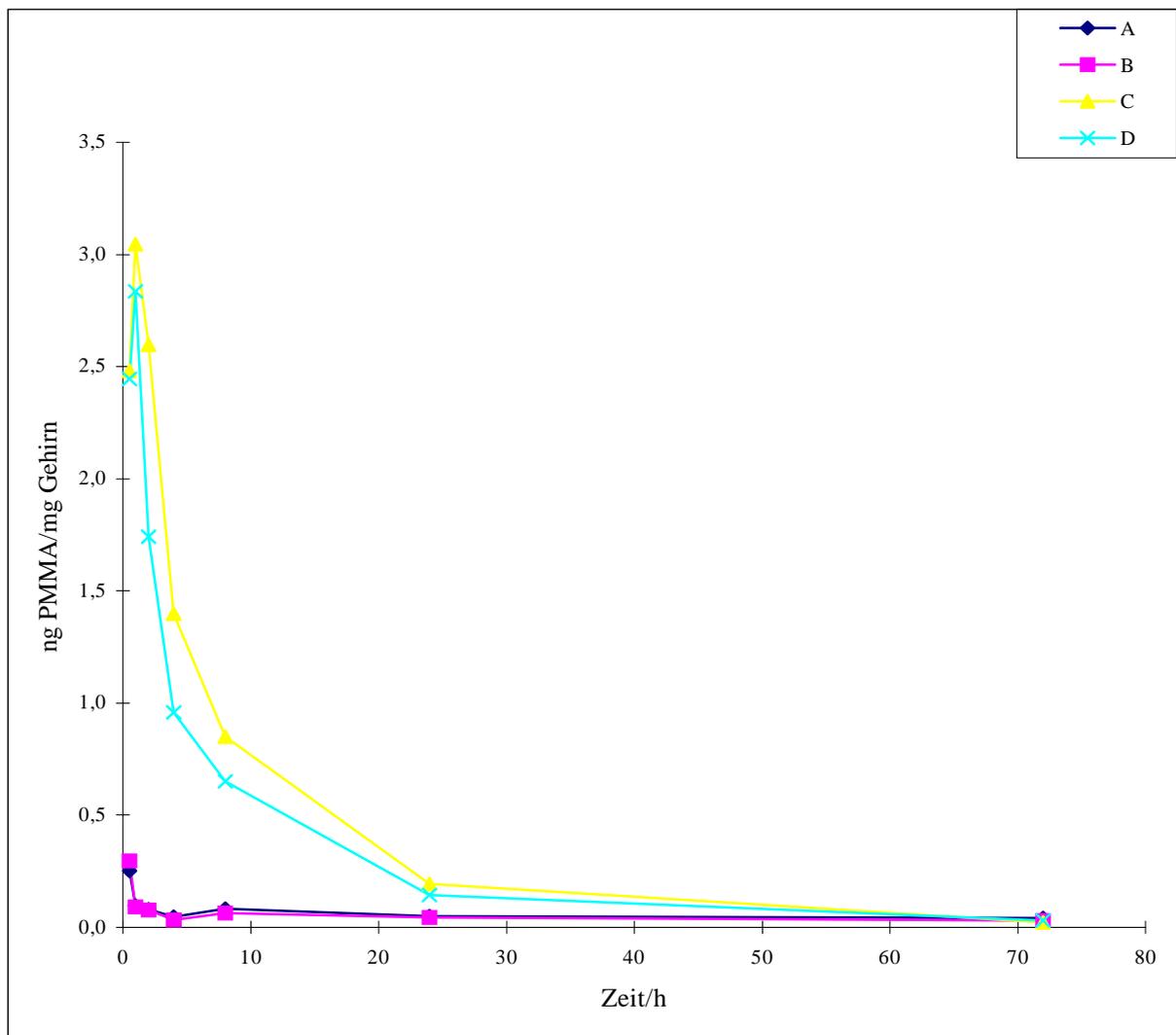


Abb. 30. Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) im Gehirn (ng PMMA/mg Organmasse)

Die im Gehirn gefundenen Konzentrationen zeigen deutliche Differenzen zwischen den Gruppen C u. D (mit hohen Anreicherungen) und A u. B, bei denen die Maximalwerte unter 0,3 ng PMMA pro mg Gehirnmasse liegen. Nach 72 Stunden liegen die Werte aller Zubereitungen auf gleichem Niveau. Insgesamt zeigen die Präparationen mit hohen Tumor- und Blutwerten auch hohe Konzentrationen im Gehirn, wobei die Maximalwerte im Gehirn weit unter denen in anderen Organen liegen.

4.2.2.8. Konzentrationsverläufe im linken Os femoris (ng PMMA/Os femoris)

A: PMMA-Partikel

B: Polysorbat 80 beschichtete PMMA-Partikel

C: Poloxamer 407 beschichtete PMMA-Partikel

D: Poloxamin 908 beschichtete PMMA-Partikel

Tab. 71: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Knochenmark des li. Oberschenkels, dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation A			B		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	75,282	70,31	175,729	122,087	62,36	138,153
1	71,64	61,743	76,384	104,593	95,09	116,036
2	62,958	46,098	96,463	73,733	57,027	75,343
4	135,975	118,131	147,366	37,915	28,602	66,292
8	124,094	103,174	149,954	158,939	135,062	175,666
24	169,78	134,279	179,936	104,059	102,768	120,418
72	190,038	172,815	195,87	73,584	63,828	125,929
168	127,109	70,448	183,769	163,881	157,831	184,103

Tab. 72: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Knochenmark des li. Oberschenkels, dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation C			D		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,5	103,275	101,035	120,476	113,336	106,877	117,467
1	82,882	50,081	83,192	102,727	93,909	106,841
2	86,478	84,242	111,242	123,817	95,23	124,657
4	103,632	93,37	139,139	63,917	49,67	73,927
8	78,18	74,443	98,723	109,842	82,679	130,097
24	118,534	68,914	126,337	100,193	82,309	111,585
72	154,464	105,086	176,584	340,563	222,091	342,735
168	135,864	122,291	166,022	246,008	194,75	269

Tab. 73: Statistische Auswertung (Mann-Whitney-Test) der Präparationen A, B, C, D zu den einzelnen Zeitpunkten gegeneinander

Zeit/h	Präparation					
	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
0,5						
1				x		
2					x	
4	x			x		x
8				x		
24	x		x			
72	x		x		x	x
168	#	#	#			x

x: $p < 0,05$

#: keine statistische Berechnung möglich

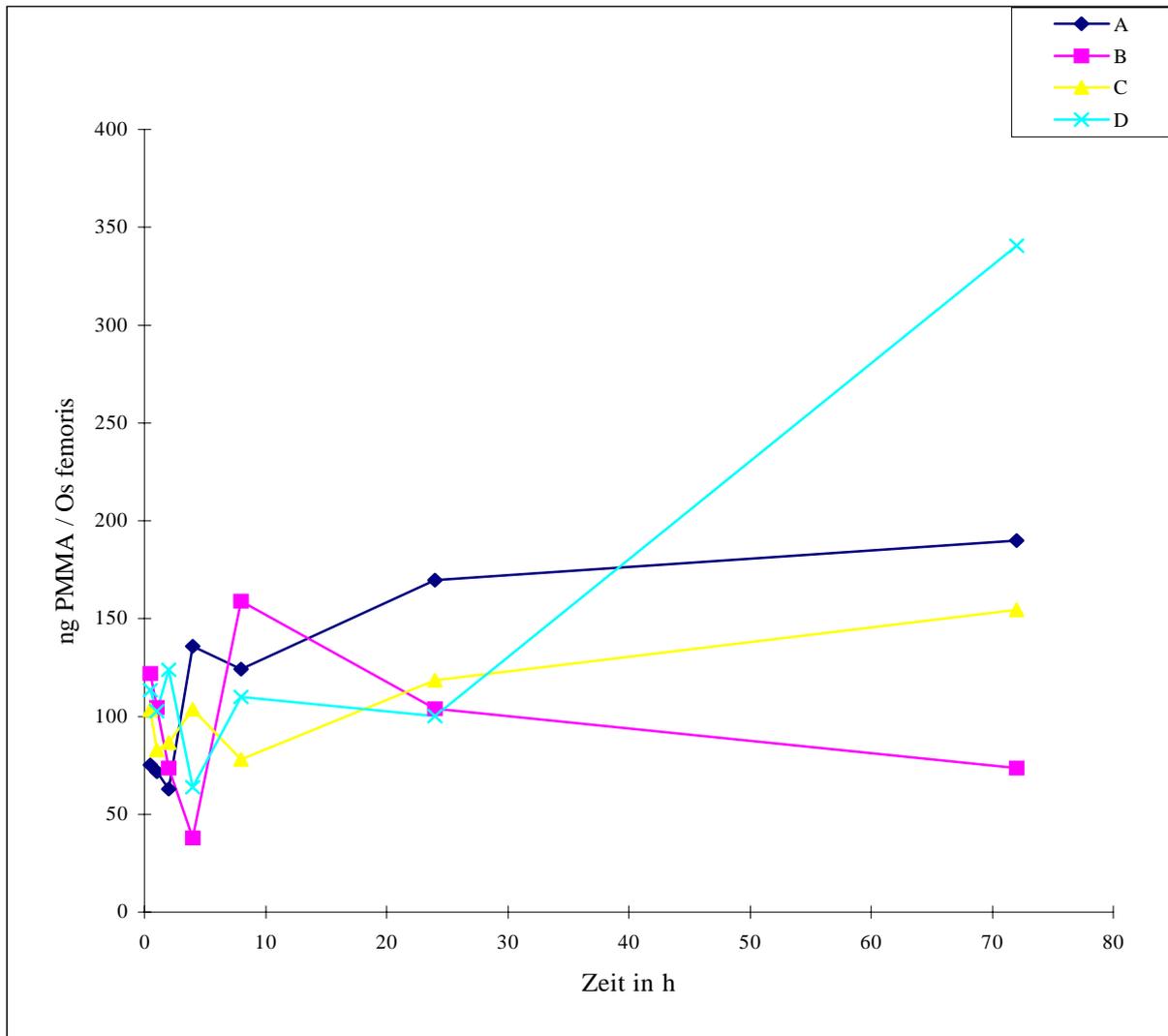


Abb. 31: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) im Knochenmark (ng PMMA pro Os femoris)

Die Knochenmarkwerte liegen alle dicht beieinander und auch die statistische Auswertung der Daten läßt aufgrund der nur vereinzelt auftretenden Signifikanzen keine Aussage über Unterschiede zwischen den Präparationen zu. Keine der vier Zubereitungen unterscheidet sich in ihrem zeitabhängigen Konzentrationsverlauf deutlich von den anderen.

4.2.2.9 Konzentrationsverläufe im Blut (ng PMMA/ml Blut)

A: PMMA-Partikel

B: Polysorbat 80 beschichtete PMMA-Partikel

C: Poloxamer 407 beschichtete PMMA-Partikel

D: Poloxamin 908 beschichtete PMMA-Partikel

Tab. 74: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen A und B im Blut (ml), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation A			B		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,083h	8864,8	4323,4	9749,4	13338,2	3454,6	13994,2
0,25h	1940,4	1751	3149,4	1462,8	1145,8	2008,8
0,5h	2449,03	333,41	2799,7	1198,8	421,93	1229,6
1h	1105,9	776,47	1459,55	309,74	260,29	353,98
2h	1023,36	666,13	1175,09	193,59	178,44	199,57
4h	676,68	556,22	722,1	74,15	68,04	105,81
8h	620,66	572,29	629,93	86,3	75,54	97,47
24h	505,98	402,6	864,21	59,17	54,64	72,69
72h	327,72	161,65	393,34	17,76	12,25	21,18
168h	6,44	3,45	9,44	1,09	0	7,19

Tab. 75: PMMA-Konzentrationen (ng) der Zubereitungen C und D im Blut (ml), dargestellt als Medianwert mit 1. u. 3. Quartil (Q25, Q75) zu den einzelnen Zeitpunkten

Zeit/h	Präparation C			D		
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75
0,083h	102793,4	101133,4	111869,4	115091,6	104886	117598
0,25h	109580,5	96237,6	114298,5	105089,3	101742,3	115171,4
0,5h	71589,56	66508,6	72464,62	78485,61	71452,39	79148,67
1h	70068,93	59585,3	74846,68	78750,59	78244,63	83750,71
2h	62675,56	59500,39	62867,13	63583,77	55780,53	66651,46
4h	32942,24	32934,92	39292,78	30541,47	26020,67	31189,99
8h	22188,95	21554,47	24034,55	17458,49	10107,65	18562,33
24h	5853,55	4887,82	6661,36	4120,84	3082,37	6526,14
72h	42,94	41,91	47,49	117,91	76,02	128,67
168h	94	74,24	102,7	89,73	74,13	339,04

Tab. 76: Statistische Auswertung (Mann-Whitney-Test) der Präparationen A, B, C, D zu den einzelnen Zeitpunkten gegeneinander

Zeit/h	Präparation					
	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
0,083		x	x	x	x	
0,25		x	x	x	x	
0,5		x	x	x	x	
1	x	x	x	x	x	x
2	x	x	x	x	x	
4	x	x	x	x	x	
8	x	x	x	x	x	
24	x	x		x	x	
72	x	x	x	x	x	x
168	#	#	#	x	x	

x: $p < 0,05$

#: keine statistische Berechnung möglich

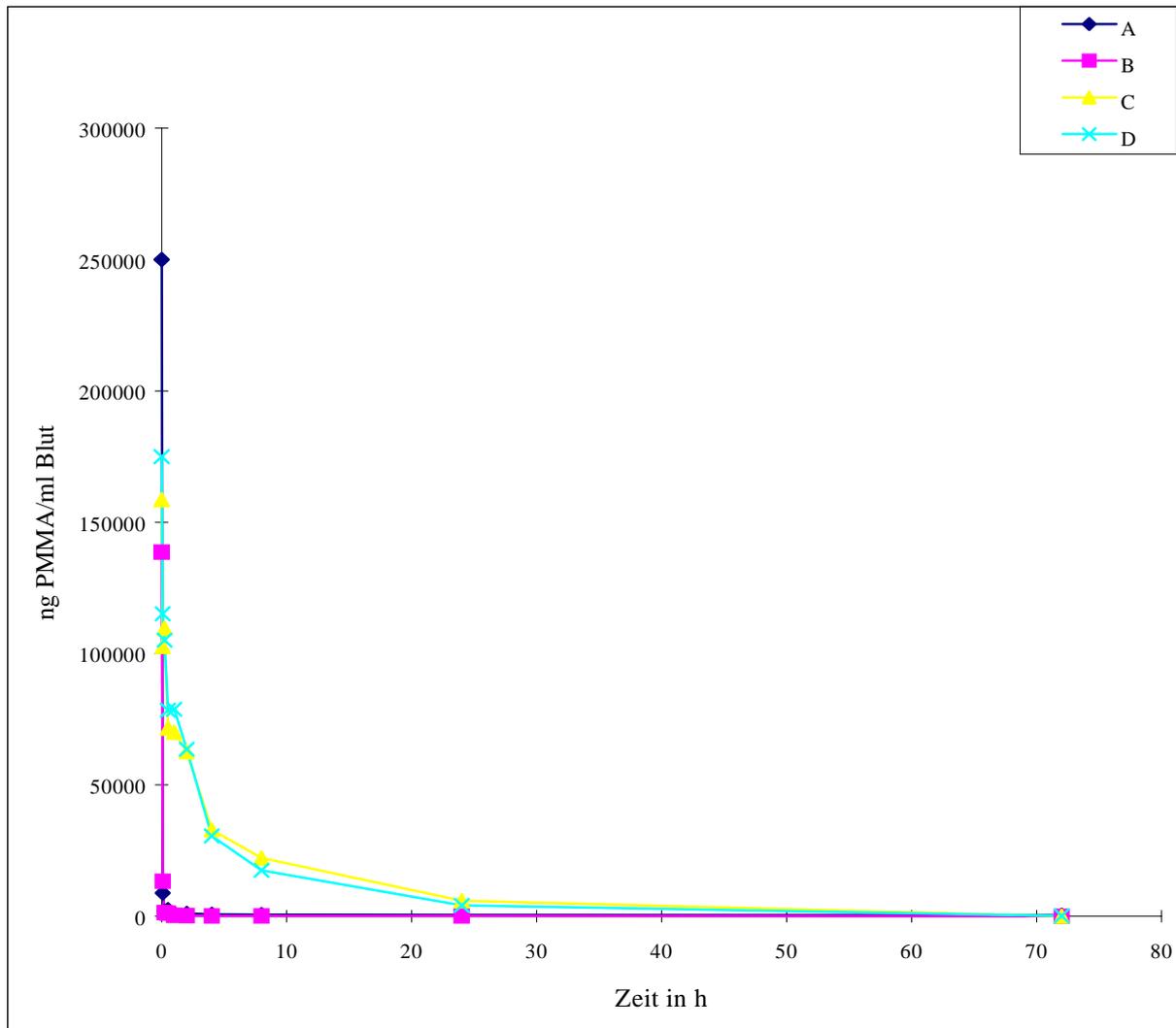


Abb. 32: Zeitlicher Verlauf der PMMA-Konzentrationen (A, B, C, D) im Blut (ng PMMA/ml Blut)

Die Anfangswerte der Blutkonzentrationen im Diagramm (nicht aufgeführt in Tabelle) entsprechen den eingesetzten PMMA-Konzentrationen, umgerechnet pro ml Blut. Die Gruppen C und D zeigen eine langsame Elimination aus dem Blut und nähern sich erst nach 72 Stunden den Werten der anderen beiden Präparationen an. Deutlich wird der Unterschied zwischen den Gruppen A und B nur am ersten Zeitmeßpunkt (5-Minutenwert), dort liegen die Werte von B ½-mal höher.

Um das Verhalten der Nanopartikelpräparationen im Blut besser vergleichen zu können, wurden die Blutwerte mit Hilfe des Pharmakokinetikprogramms TOPFIT 2.1 ausgewertet.

Tab. 77: Pharmakokinetische Parameter (Fläche unter der Kurve, Ausscheidungsgeschwindigkeit, Verteilungsvolumen) errechnet mit dem Drei-Kompartimentmodell aus den ermittelten PMMA-Konzentrationen im Blut

Präparation	AUC [ng/ml*h]	Cl [ml/min]	Vc [ml]
A	38500	0,00715	0,379
B	6910	0,0221	0,101
C	622000	0,000280	0,000352
D	734000	0,000262	0,0000670

Die AUC-Werte der Präparationen C und D liegen um den Faktor 16-19 gegenüber der Zubereitung A und um den Faktor 90-100 gegenüber der Zubereitung B höher. Die für die Gruppe A gefundenen AUC-Werte sind 5 mal größer als die Werte der Gruppe B, die Ursache dafür liegt in den konstant hohen Werten zu den letzten Zeitpunkten.

Auf eine Darstellung der Differenzen (graphisch und tabellarisch) zwischen den gemessenen und den kalkulierten Werten wird verzichtet.