

Aus der
**Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
des Universitätsklinikums "Benjamin Franklin"
der Freien Universität Berlin**
vorgelegt über das
**Institut für Veterinär-Anatomie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin**

**Therapiemonitoring im Langzeitversuch am CC-531-
Adenokarzinom in der Leber von WAG/RIJ-Ratten mit Hilfe der
Magnetresonanztomographie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
JENS REGENSTEIN
Tierarzt aus Potsdam
Berlin 2000

Journal-Nr.: 2380

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. K. Hartung

Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. habil. R. Berg

Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. L.C. Tung

Tag der Promotion: 17. 07. 2000

Inhaltsverzeichnis		Seite
0	Abkürzungsverzeichnis	2
1	Einleitung und Problemstellung	3
2	Grundlagen	6
2.1	Kolorektale Karzinome	6
2.1.1	Epidemiologie und Pathogenese	6
2.1.2	Diagnostik	6
2.1.3	Prognose	7
2.1.4	Therapie des kolorektalen Karzinoms	8
2.2	Therapiekonzepte kolorektaler Lebermetastasen	9
2.2.1	Spontanverlauf von Lebermetastasen	9
2.2.2	Resektion von Lebermetastasen	9
2.2.3	Systemische Chemotherapie	10
2.2.4	Regionale Chemotherapie	11
2.2.4.1	Historie	11
2.2.4.2	Vorraussetzungen und Indikation	11
2.2.4.3	Angioarchitektur von Lebermetastasen	12
2.2.4.4	Anatomisch-funktionelle Grundlagen der Leber	13
2.2.4.5	Pharmakokinetik der regionalen Chemotherapie	13
2.2.4.6	Technik und Methode	15
2.2.4.7	Intraarterielle Chemotherapie, Bolusgabe und Kurzzeitinfusion	16
2.2.4.8	Kontinuierliche regionale Chemotherapie	16
2.2.4.9	Isolierte Leberperfusion	17
2.2.4.10	Ischämietherapie	17
2.2.4.11	Chemoembolisation	18
2.3	Tumormonitoring mit der Magnetresonanztomographie (MRT)	19
2.3.1	Historische Entwicklung der MRT	19
2.3.2	Grundlagen der MRT	19
2.3.3	MRT-Kontrastmittel	22
2.3.4	Tumolvolumetrie	22
2.3.5	Dynamische MRT von Tumoren	23
2.4	Liposomen	24

Inhalt

2.5	5-Fluorourazil	25
3	Material und Methoden	28
3.1	Tiermodell	28
3.1.1	Wahl des Tiermodells und Herkunft der Tiere	28
3.1.2	Haltung der Tiere	28
3.2.	CC-531-Tumormodell	28
3.2.1	Wahl und Charakterisierung des Modells	28
3.2.2	Herkunft und Haltung der Tumorzellen	29
3.2.3	Aufbereitung der Tumorsuspension	29
3.2.4	Tumorimplantation	29
3.3	SUV-PEG-Liposomen	30
3.3.1	Wahl des Liposomentyps	30
3.3.2	Herkunft und Herstellung der 5-FU-SUV-PEG-Liposomen	30
3.4	Therapiemonitoring im Langzeitversuch	31
3.4.1	Auswahl und Randomisierung der Versuchstiere	31
3.4.2	Versuchsgruppen	33
3.4.3	Intraarterielle Applikation	34
3.4.4	Intravenöse Applikation, Gewinnung von Blut	34
3.4.5	Analyse der Blutproben	35
3.4.6	Magnetresonanztomographische Untersuchungen	35
3.4.6.1	Vorbereitung der Versuchstiere	36
3.4.6.2	Durchführung der MRT, Auswertung und Dokumentation der Befunde	36
3.4.6.3	Bestimmung der Tumorgröße	36
3.4.6.4	Dynamische MRT-Untersuchung	37
3.4.7	Sektion und histologische Auswertung	37
4	Statistische Auswertung	39
5	Ergebnisse	40
5.1	Pharmakokinetische Vorversuche	40
5.2	MRT-Untersuchungen	41
5.2.1	Tumorvolumetrie	41

Inhalt

5.2.1.1.	Tumorgrößenänderung in der ersten Woche nach Behandlung	42
5.2.1.2.	Dauer der Therapiereaktion	43
5.2.2.	Dynamische MRT-Untersuchungen	52
5.3	Bestimmung der Überlebenszeit	58
5.4	Auswertung der Serumparameter	62
5.5	Entwicklung der Masse der Tiere nach der Behandlung	62
5.6	Histologische Untersuchungen	62
6	Diskussion	66
7	Zusammenfassung	75
8	Summary	77
9	Literaturverzeichnis	79
10	Anhang	103
	Danksagung	
	Lebenslauf	

Danksagung

Herrn Dr. med. G. Berger danke ich ganz herzlich für die Überlassung des interessanten Themas, seine fürsorgliche Betreuung sowie engagierte und kreative Unterstützung bei der Planung und Organisation dieser Arbeit und vor allem dafür, daß er mir bei Problemen als ein stets ansprechbarer und hilfreicher Berater zur Seite stand.

Ganz besonders möchte ich Herrn Prof. Dr. vet. med. R. Berg für die Übernahme der veterinär-medizinischen Betreuung und die hilfreiche Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Promotion danken.

Des weiteren danke ich Frau Dr. rer. nat. S. Päuser für die intensive Hilfe bei der Einarbeitung und Herrn Dr. med. U. Pohlen für die Anleitung bei der Erlernung der Tumorimplantation und der mikrochirurgischen Operationstechnik.

Frau Dr. vet. med. S. Wagner gilt mein Dank für wesentliche Anleitungen von tierexperimenteller Seite.

Besonderer Dank gilt Frau A. Pannhorst und ihren Mitarbeiterinnen des Chirurgischen Forschungslabors für ihre vielen kleinen und großen Dienste.

Ebenso möchte ich der Arbeitsgruppe "Drug Targeting" des Max Delbrück Centrums für Molekulare Medizin Berlin-Buch für die Anfertigung der Liposomen und die zuverlässige Lieferung der CC-531-Zellsuspension danken.

Bei Herrn Dr. J. Bernarding und Herrn Dr. J. Braun möchte ich mich für die Unterstützung bei der Durchführung und Organisation der Meßzeiten am Forschungstomographen der Radiologischen Abteilung des Klinikums Steglitz sowie für ihre Hilfe in allen Fragen der Magnetresonanztomographie bedanken.

Herrn Dr. U. Mannsmann und Frau Dr. G. Arndt danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Jautzke und A. Berndt für die Unterstützung bei der Anfertigung der histologischen Präparate bedanken.

Diese Arbeit wurde gefördert mit einem Promotionsstipendium nach dem Nachwuchsförderungsgesetz (NaFöG).

LEBENS LAUF

Name: Jens, Uwe Regenstein

Geburtsdatum: 11.12.1967

Eltern: Dr.. rer. nat. habil. Wolfgang Regenstein, Physiker
Gudrun Regenstein, physikalisch-technische Assistentin

1974-1984: Besuch der Allgemeinbildenden Polytechnischen Oberschule,
Potsdam

1984-1987 Berufsausbildung mit Abitur zum Zootechniker in der
Betriebsberufsschule des VEG Kaltenhausen,
Jüterbog

August 1987-
Oktober 1987 Tätigkeit als Schlosser im VEB Maschinenbau "Karl Marx",
Potsdam

November 1987-
Februar 1990 Wehrdienst

März 1990-
September 1990 Tätigkeit als Kraftfahrer bei Cleantex GmbH,
Potsdam

Oktober 1990-
September 1992 Studium der Veterinärmedizin an der Humboldt-Universität,
Berlin

Oktober 1992-
April 1996 Fortsetzung des Studiums an der Freien Universität,
Berlin

April 1996 Erteilung der Approbation als Tierarzt

Oktober 1999 Doktorand in der Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und
Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Steglitz "Benjamin
Franklin" der Freien Universität Berlin, gefördert durch ein
Promotionsstipendium nach dem Nachwuchsförderungsgesetz
(NaFöG)