

Hartwig Rainer Paulo
Dr. med.

Charakterisierung der Mikrozirkulation und Leukozyten-Endothel-Interaktion im Hepatozellulären Karzinom: in-vivo Analyse am Rattenmodell

Geboren am 07.09.1975 in Mannheim

Reifeprüfung am 31.05.1994 in Lengerich/Westfalen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/96 bis WS 2001/02

Physikum am 19.09.1997 an der Universität Gießen

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Großbritannien (Dudley, Dundee), Südafrika (Johannesburg) und Schwäbisch Hall

Staatsexamen am 14.05.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Jan Schmidt

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) stellt aufgrund seiner hohen Inzidenz und frühzeitigen Metastasierung eine stetig größer werdende Herausforderung der heutigen Onkologie dar.

Im Rahmen von zahlreichen Untersuchungen konnte der Einfluß des Gefäßsystems auf die Tumorentwicklung und das Tumorwachstum aufgezeigt werden. Darüber hinaus kommt der Leukozyten-Endothel-Interaktion am Endothel von Tumorgefäßen hinsichtlich der immunologischen Tumorthherapie eine besondere Bedeutung zu.

Entscheidende Untersuchungen zur in-vivo Tumormikrozirkulation des HCC existierten bislang nicht. Aus diesem Grunde ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit gewesen, ein bewährtes Tiermodell zu verifizieren, welches eine höchstmögliche Vergleichbarkeit mit der zu Grunde liegenden klinischen Situation gestattet. Dabei ging es um die Ergänzung und Anwendung eines in-vivo-Modells, welches quantitative Aussagen zur Gefäßmorphologie, zur Mikrozirkulation und zur Leukozyten-Endothel-Interaktion im nativen Gewebe, in der peritumoralen Übergangszone und im Tumorgewebe zuläßt.

Unter minimaler Traumatisierung wurde bei ACI-Ratten nach Narcoren-/Ketanest-Narkose ein Morris-Hepatom (3924A) in den linken Leberlappen implantiert. Nach exakter Einhaltung der Anwachszeit wurde eine in-vivo Auflichtfluoreszenzmikroskopie des subkapsulär gewachsenen Tumor durchgeführt und nach Applikation von fluoreszierend markierten Erythrozyten und einer selektiven Leukozyten-Färbung auf Videoband aufgezeichnet. In der anschließenden off-line Auswertung wurden die Tumorgefäße hinsichtlich des Durchmessers untersucht wobei sich die Gefäßarchitektur als sehr heterogen mit einer konsekutiv variablen Blutflußgeschwindigkeit darstellten. Die Leukozyten-Endothel-Interaktion im Sinne des Leukozyten-Stickings war im Tumorgewebe gegenüber gesundem Lebergewebe hochsignifikant reduziert. Als Mechanismus ist anhand der immunhistochemischen Analysen eine verminderte Expression von Adhäsionsmolekülen zu postulieren.

Eine Evaluierung immunologischer Therapieansätze des HCC im Sinne einer Modulation der Leukozyten-Endothel-Interaktion mit Chemoattraktantien, mit einer perkutanen Bestrahlungstherapie und Strategien der Antiangiogenese scheint mit diesem Modell möglich.