

Tobias Peter Merkle

Dr. med.

Entwicklung eines Knochenschädelfenstermodells zur quantitativen und qualitativen Analyse von Angiogenese, Mikrozirkulation, Leukozyten-Endothel-Interaktion und Wachstum primärer und sekundärer Knochtumoren mit Hilfe der Intravitalmikroskopie.

Eine experimentelle Studie an der Maus.

Geboren am 07. Oktober 1977 in ULM
Staatsexamen am 19.11.2004 an der Universität Heidelberg
Promotionsfach: Orthopädie
Doktorvater: Prof. Dr. med. V. Ewerbeck

In dieser Arbeit wird ein neues, in der Literatur noch nicht beschriebenes experimentelles Modell vorgestellt, bei dem mit Hilfe der Intravitalmikroskopie orthotop wachsende primäre und sekundäre maligne Knochtumoren in-vivo und in-vitro untersucht werden können.

Obwohl 85% der am häufigsten auftretenden malignen, soliden Tumoren, wie z.B. Lungen-, Prostata- oder Brusttumoren, in den Knochen metastasieren, gibt es bisher noch kein geeignetes Modell, welches die Untersuchung an orthotop gewachsenen Knochtumoren in vivo erlaubt.

Es ist bekannt, daß das umliegende „Gastgewebe“ entscheidenden Einfluß auf die Tumorentwicklung hat. Deshalb soll die Tumorentwicklung an „organotypischer“ Stelle analysiert werden können, d.h. der Tumor soll orthotop gewachsen sein.

Die Intravitalmikroskopie ist bereits eine international akzeptierte und häufig benutzte Methode, welche bei verschiedenen akuten und chronischen Tiermodellen angewendet wird, um qualitativ und quantitativ Angiogenese, Mikrozirkulation und Tumorwachstum in verschiedenen benignen und malignen Geweben zu untersuchen.

An dem hier vorgestellten Modell sind nicht-invasive Untersuchungen über mehrere Wochen hinweg möglich.

Die in-vivo Untersuchungen können nach ihrem Abschluß und nach Gewebentnahme durch ex-vivo Untersuchungen ergänzt und untermauert werden, z.B. durch Histologie, Immunhistochemie, in-situ Hybridisierung, real-time PCR und andere molekularpathologische Methoden.

SCID-Mäuse werden in dieser Arbeit mit einem Schädelfenster versehen, bei welchem der Schädel als Ort für orthotope Implantation von soliden, humanen Tumoren dient:

1. SAOS-2-Osteosarkom (primär)
2. A-549 Lungenkarzinom (sekundär)
3. PC-3 Prostatakarzinom (sekundär)

Bei allen Präparationen ist die „take-Rate“ 100%. Die histologischen und immunhistochemischen Untersuchungen bestätigen die in vivo Daten bezüglich des typischen Tumorwachstums. Die humanen Tumoren infiltrieren das umgebende knöcherne und weiche Gewebe. Angiogenese- und Mikrozirkulationsparameter können gemessen und analysiert werden.

Dieses neue Modell trägt dazu bei, die Biologie primärer und sekundärer Knochentumoren unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen zu untersuchen und zu verstehen, da diese an „organotypischer“ Stelle gewachsen sind.

Mit Hilfe dieses neuen Modells sollen zukünftig u.a. die Möglichkeiten zur Tumorreduktion bei Chemotherapie, Radiotherapie und antiangiogener Therapie untersucht werden, um weitere Einsichten in die Mechanismen und Verläufe dieser Therapien zu erhalten.