



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Einfluss von Leberresektion auf Metastasenwachstum und
Regeneration der Leber im Mausmodell**

Autor: Kay Schwenke
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. J. Sturm

Metastasen des kolorektalen Karzinoms bilden die Hauptindikation für operative Eingriffe an der Leber. Resektion der Metastasen ist Voraussetzung und einzige Möglichkeit einer kurativen Behandlung. Von Vorteil ist, dass sich die Leber nach bis zu 80%iger Resektion nahezu bis zu ihrem Ausgangsgewicht regeneriert.

Es wurden unterschiedliche Kleintiermodelle entwickelt um Leberregeneration und Tumorwachstum am Modell untersuchen zu können. Jedoch wird die Leberresektion bei der Maus nicht nach einer standardisierten Methode durchgeführt. Die Auswirkungen des unterschiedlichen Resektionsumfanges auf Leberregeneration und Tumorwachstum wurden in der Literatur bisher nur wenig beachtet.

Die Hauptzielsetzung der Arbeit bestand in der Etablierung eines standardisierten Verfahrens der 70% Leberresektion im Mausmodell. Es erfolgte ein Vergleich dieses mit Verfahrens mit der Linkshemihepatektomie etabliert von Higgins und Anderson, welche verbreitet Anwendung in der experimentellen Chirurgie findet. Der Vergleich konzentrierte sich dabei auf Unterschiede im Resektatgewicht, Leberschaden, Cholestase, Syntheseleistung und Regenerationsfähigkeit der Leber bei den verschiedenen Methoden.

Die Etablierung einer standardisierten 70% Leberresektion gelang problemlos. Es zeigt sich, dass die von Higgins und Anderson für die Ratte etablierte Hemihpatektomie, auf das Mausmodell übertragen, lediglich eine 50% Resektion darstellt. Zwischen den Operationsmethoden besteht hinsichtlich Vitalität, Leberschaden, Syntheseleistung und Cholestase kein Unterschied.

Die Wachstumsfaktoren FGF und VEGF werden nur durch einen suffizienten Regenerationsstimulus überexprimiert, welcher nur durch die 70%- nicht aber durch die 50% Leberresektion gewährleistet wird. Es konnte bestätigt werden, dass die ausgedehntere Resektion zu höheren Spiegeln an VEGF und FGF führt. Dies ist entscheidend, da belegt wird, dass eine Vergleichbarkeit unterschiedlicher Resektionsverfahren in Hinsicht auf Leberregeneration nicht möglich ist. Ein standardisiertes Verfahren wie die 70% Leberresektion sollte zur Untersuchung der Leberregeneration Anwendung finden.

In der experimentellen Onkologie sind quantitative Aussagen wichtig, um die Wirksamkeit von neuen Substanzen auf die Metastasierung exakt zu bestimmen. Hierfür werden neue Methoden benötigt, um eine exakte und schnelle Quantifizierung des Metastasengehalts zu ermöglichen und frühzeitig Aussagen über eventuelle Behandlungserfolge treffen zu können.

In dieser Arbeit wurde eine exakte und quantitative Nachweismethode für Lebermetastasen von EGFP transfizierten murinen C-26-Zellen mit Hilfe des Light Cyler Systems etabliert.

Es sollten jedoch, um genaue Aussagen über Tumorlast und Verlauf treffen zu können, entweder höhere Fallzahlen verwendet, oder eine Homogenisierung der kompletten Leber zur cDNA Gewinnung vor dem Einsatz des Light Cyler Systems durchgeführt werden.

Wie Folgearbeiten der Arbeitsgruppe zeigen, kann mit diesem Modell zukünftig auf einfache, zeitsparende und leicht reproduzierbare Weise, ein chemotherapeutischer Behandlungserfolg, nach Tumorinduktion und ausreichender Regenerationsstimulation gemessen werden.