Patrick Morad Araib

Untersuchungen zur Beeinflussung der Leukozyten-Endothel-Interaktion im hepatozellulären Karzinom bei der Ratte.

Promotionsfach: Chirurgie Doktorvater: PD Dr. med. J. Schmidt

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) stellt aufgrund seiner hohen Inzidenz, frühen Filialisierung und bisher unbefriedigenden Therapieansätzen eine Herausforderung in der Onkologie dar.
Viele Studien konnten den maßgeblichen Einfluß des Gefäßsystems auf die Tumorgenese und die Tumorproliferation aufzeigen. Dabei kommt der Leukozyten-Endothel-Interaktion am Endothel von Tumorgefäßen bezüglich der immunologischen Tumortherapie eine besondere Bedeutung zu.
Ziel der vorliegenden Arbeit war es, festzustellen, ob die stark reduzierte basale Leukozyten-Endothel-Interaktion im HCC durch Gabe von Chemoattraktantien stimulierbar ist. Darüberhinaus sollten die sich daraus möglicherweise ergebenden Konsequenzen quantifiziert werden.
Den ACI-Ratten wurde nach Narcoren-/Ketanest-Narkose ein Morris-Hepatom in den linken Leberlappen implantiert. Nach exakter Einhaltung der Anwachszeit wurde eine in-vivo Auflichtfluoreszenzmikroskopie des nativen Lebergewebes und anschließend des subkapsulär gewachsenen Tumor durchgeführt. Desweiteren wurde die Leukozyten-Endothel-Interaktion nach Applikation von fluoreszenzmarkierten Erythrozyten und einer selektiven Leukozyten-Färbung vor und 10 Minuten nach Superfusion von Chemoattraktantien auf Videoband aufgezeichnet.
In der anschließenden off-line Auswertung wurden die Tumorgefäße hinsichtlich des Durchmessers (28 µm ± 2,75) untersucht, wobei sich die Gefäßarchitektur als sehr heterogen mit einer konsekutiv variablen Blutflussgeschwindigkeit (0,92 mm/sek ± 0,32) darstellten. Die Leukozyten-Endothel-Interaktion im Sinne des Leukozyten-Stickings war im Tumorgewebe (0,42 ± 0,19) gegenüber gesundem Lebergewebe (5,6 ± 1) nach Superfusion der Chemoattraktantien signifikant reduziert. Als Mechanismus lässt sich eine verminderte Expression von Adhäsionsmolekülen vermuten. Unsere Analysen haben gezeigt, das im Tumorgewebe ein signifikant reduzierter ICAM-Anteil von 7% gegenüber einem ICAM-Anteil von 64% im Lebergewebe besteht

($p<0,01$). Die Apoptose-Rate des Morris Hepatoms 3924A ist mit 4,78 ± 1,89% gegenüber nativem Lebergewebe mit 0,96 ± 0,26% erhöht, jedoch nicht signifikant ($p>0,05$), was sich durch die überproportional gesteigerte Zellproliferation in maligne veränderten Geweben erklären läßt.

Weiterführende immunologische Therapieansätze des HCC im Sinne einer strahleninduzierten Aktivierung des Tumorendothels als Mechanismus der Immuntoleranzaufhebung im experimentellen Leberkarzinom mittels einer perkutanen Bestrahlungstherapie und auch Strategien der Antiangiogenese scheinen mit diesem Versuchsmodell möglich.