

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX
Formelverzeichnis.....	X
1 Einleitung und Zielsetzung	1
Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit.....	2
2 Theoretische Grundlagen	5
2.1 Vom Wirkstoff zum Arzneimittel.....	5
2.2 <i>In vitro</i> Systeme.....	8
2.2.1 Ansätze für <i>in vitro</i> Modelle	9
2.2.2 Stufen der Entwicklung einer <i>in vitro</i> Methode.....	13
2.2.3 Anforderungen an <i>in vitro</i> Modelle.....	13
2.3 Zellzyklus und Zellzyklussynchronisation.....	15
2.4 Radiopharmazeutika für <i>in vivo</i> Untersuchungen.....	17
2.4.1 [¹⁸ F]-2-Fluor-2-Deoxyglukose	21
2.4.2 L-2-[¹⁸ F]Fluortyrosin und [¹⁸ F]-4-Fluorprolin.....	28
3 Material und Methoden.....	31
3.1 Zellen.....	31
3.1.1 Humane Glioblastomzelllinie U-87 MG.....	31
3.1.2 Humane Glioblastomzelllinie U-373 MG.....	31
3.1.3 Humane Glioblastomzelllinie 86HG39.....	31
3.2 Kulturmedien	32
3.3 Stammhaltung	33
3.4 Einfrieren und Auftauen von Zellen	33
3.5 Der Wirbelschichtreaktor als Kultursystem.....	34
3.6 Analytische Methoden	36
3.6.1 Zellzahl und Vitalität.....	36
3.6.2 Osmolalität.....	37

3.6.3	Glukose.....	38
3.6.4	Aminosäuren.....	38
3.6.5	Leitfähigkeit.....	38
3.6.6	Flowzytometrische Analysen.....	39
3.7	Radioaktivmessungen	40
3.7.1	Messung in Leighton-Tubes und Gewebekulturflaschen	41
3.7.2	Messung intrazellulärer Radiotracerakkumulation im Mikroträger.....	41
4	Ergebnisse	43
4.1	Der Wirbelschichtreaktor als <i>in vitro</i> Modell	43
4.1.1	Dosierprofile.....	46
4.1.2	Einfluß der Wirbelbetthöhe auf die Porosität im Wirbelbett.....	54
4.2	Auswahl der geeigneten Zelllinie	55
4.2.1	U-87 MG	56
4.2.2	U-373 MG	58
4.2.3	86HG39	61
4.3	Untersuchungen zur enzymatischen Ablösung immobilisierter Zellen vom Träger	65
4.4	Untersuchungen zur Zellzyklussynchronisation von 86HG39	67
4.5	Einfluß des Trägerspülens auf die immobilisierte Zellzahl	69
4.6	Bestimmung des Flüssigkeitsanteils im Wirbelbett mit immobilisierten Zellen.....	70
4.7	Untersuchungen zur Aufnahme von 2-[¹⁸F]Fluor-2-Deoxyglukose (FDG) im Wirbelschichtreaktor mit on-line Datenerfassung	74
4.7.1	Transportuntersuchung an immobilisierten Gliomzellen	75
4.7.2	Einfluß der Glukosekonzentration im Medium auf die FDG-Aufnahme	84
4.7.3	Zusammenfassung.....	89
4.8	Untersuchung zur Aufnahme der Diastereomere von 4-[¹⁸F]Fluorprolin.....	91
5	Diskussion	99
6	Zusammenfassung	103
7	Ausblick	107

8 Anhang	109
8.1 Untersuchungen zur Zellzyklussynchronisation von 86HG39	109
8.1.1 Versuche mit Hydroxyharnstoff	109
8.1.2 Versuche mit Aphidicolin	116
8.2 Lösungsweg der verwendeten Differentialgleichungen	125
8.3 Zusammensetzung der verwendeten Lösungen	127
8.4 Liste der verwendeten Geräte	131
8.5 Literatur.....	133