

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde  
Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens -

In-vitro-Toxizität der Anthrazykline Daunorubicin und Doxorubicin auf vier  
verschiedenen Ewing-Sarkom-Zelllinien

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Julia Sandkötter

aus

Münster

2008

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. V. Arolt  
1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. J. Boos  
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. H. U. Spiegel  
Tag der mündlichen Prüfung: 13.10.2008

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde  
Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens -

Referent: Univ.-Prof. Dr. J. Boos  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. H. U. Spiegel  
Tag der mündlichen Prüfung: 13.10.2008  
Sandkötter, Julia Katharina

### **Zusammenfassung**

#### **In-vitro-Toxizität der Anthrazykline Daunorubicin und Doxorubicin auf vier verschiedenen Ewing-Sarkom-Zelllinien**

Mit Einführung der systemischen Polychemotherapie konnte die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Ewing-Tumoren von weniger als 10% auf 50-65% angehoben werden.

Zur Evaluierung neuer Substanzen für die Therapie wurde hier eine systematische In-vitro-Beurteilung der Wirksamkeit der Anthrazykline Daunorubicin und Doxorubicin auf gut charakterisierten Ewingsarkom-Zelllinien durchgeführt. Doxorubicin hat sich in der First Line Therapie des Ewingsarkoms bewährt.

Doxorubicin erreichte in vitro auf allen Zelllinien gute Zytotoxizität, Daunorubicin zeigte auf allen Zelllinien eine bessere Zytotoxizität, wobei der Unterschied zeitweise nach langen Inkubationszeiten mit dem Zytostatikum geringer wurde. Bei Zelllinien, auf denen PGP-Expression (PGP = P-Glykoprotein) nachgewiesen wurde, zeigten beide Zytostatika eine schlechtere Wirksamkeit.

Die Untersuchung bestätigt die klinische Erfahrung von einer guten Wirksamkeit des Doxorubicins in der Therapie des Ewingsarkoms. Daunorubicin könnte bei gleicher Wirksamkeit in einer geringeren Dosis die Myokardschädigung reduzieren.

Die Untersuchungsmethode kommt für die präklinische Untersuchung neuer zytostatischer Medikamente zur Erweiterung der bestehenden Therapien in Frage, was auch in parallel durchgeführten Arbeiten mit anderen bewährten Zytostatika bestätigt werden konnte.

Schlagwörter: Ewing-Sarkom, Anthrazykline, Multidrug Resistance, P-Glykoprotein, zytostatische Therapie

<b>1</b>	<b><i>Einleitung</i></b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Das Ewing Sarkom</b>	<b>1</b>
1.1.1	Einführung	1
1.1.2	Histogenese	1
1.1.3	Molekulargenetik	2
1.1.4	Morphologie	2
1.1.5	Epidemiologie	3
1.1.6	Therapie und Prognose	4
<b>1.2</b>	<b>Die Anthrazykline</b>	<b>4</b>
1.2.1	Chemie und Wirkungsmechanismus	5
1.2.2	Nebenwirkungen	6
1.2.3	Indikationen	6
1.2.4	Resistenzmechanismen gegen Anthrazykline	7
<b>2</b>	<b><i>Fragestellung und Zielsetzung</i></b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b><i>Material und Methoden</i></b>	<b>9</b>
<b>3.1</b>	<b>Materialien</b>	<b>9</b>
3.1.1	Für die Zellkultur	9
<b>3.2</b>	<b>Verwendete Zelllinien</b>	<b>16</b>
3.2.1	Charakteristika der Zelllinien	16
<b>3.3</b>	<b>Zellkulturpflege</b>	<b>19</b>
3.3.1	Auftauen der Zellen	19
3.3.2	Einfrieren der Zellen	19
3.3.3	Passagieren der Zellen	19
3.3.4	Vorbereiten der Platten	20
3.3.5	Aussiedeln der Zellen auf 96-Well-Platten	20
<b>3.4</b>	<b>Versuchsaufbau</b>	<b>22</b>
3.4.1	Größe des Inkubationsansatzes	22
3.4.2	Inkubation der Zellen mit den Zytostatika	23
3.4.3	MTT-Test zur Messung der Anzahl stoffwechselaktiver Zellen	26

<b>3.5</b>	<b>Durchflusszytometrie zur Überprüfung der P-Glykoprotein Expression auf den verwendeten Zelllinien</b>	<b>27</b>
3.5.1	Das Durchflusszytometer	27
3.5.2	Darstellung der Messergebnisse	27
3.5.3	Analyse von Immunfluoreszenzmessungen	28
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>29</b>
<b>4.1</b>	<b>Langzeitinkubationen</b>	<b>29</b>
4.1.1	Cado ES-1	29
4.1.2	VH-64	36
4.1.3	STA-ET-1	43
4.1.4	STA- ET-2.1	51
<b>4.2</b>	<b>Vergleichende Darstellung des Ansprechen der 4 Zelllinien auf unterschiedliche Daunorubicin - Konzentrationen bei den Langzeitinkubationen</b>	<b>58</b>
<b>4.3</b>	<b>Vergleichende Darstellung des Ansprechen der 4 Zelllinien auf unterschiedliche Doxorubicin - Konzentrationen bei den Langzeitinkubationen</b>	<b>59</b>
<b>4.4</b>	<b>Kurzexpositionen</b>	<b>60</b>
4.4.1	Cado ES-1	60
<b>4.5</b>	<b>P-Glykoproteinexpression auf den Zelllinien</b>	<b>75</b>
4.5.1	P-Glykoproteinexpression auf Cado ES-1	75
4.5.2	P-Glykoproteinexpression auf VH-64	76
4.5.3	P-Glykoproteinexpression auf STA-ET-1	76
4.5.4	P-Glykoproteinexpression auf STA-ET-2.1	77
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>78</b>
<b>5.1</b>	<b>Zusammenfassende Ergebnisse</b>	<b>78</b>
<b>5.2</b>	<b>Zur Methodik</b>	<b>78</b>
5.2.1	Zellkulturversuche	78
<b>5.3</b>	<b>Einfluss der In-vitro-Stabilität der Anthrazykline auf die Zytotoxizität</b>	<b>79</b>

<b>5.4</b>	<b>Vergleichende Langzeitinkubationen der Anthrazykline Doxorubicin und Daunorubicin</b>	<b>80</b>
<b>5.5</b>	<b>Einfluss der Multidrug Resistance (MDR) auf die Überlebensrate der Zellen</b>	<b>86</b>
<b>5.6</b>	<b>Vergleichende Kurzzeitinkubationen von Dauno- und Doxorubicin</b>	<b>87</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>92</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>94</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>102</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>I-LXIX</b>

## **1 Einleitung**

### **1.1 Das Ewing Sarkom**

#### **1.1.1 Einführung**

Die Erstbeschreibung des Ewing-Sarkoms geht auf das Jahr 1920 zurück. James Ewing konnte damals einen malignen Knochentumor beschreiben, dessen Histologie sich vom Osteosarkom und vom Myelom unterschied. Er klassifizierte diesen Tumor als diffuses Endotheliom (18).

#### **1.1.2 Histogenese**

Die eigentliche Herkunft des Sarkoms ist bis heute nicht endgültig geklärt, zahlreiche unterschiedliche Zellen wurden als Stammzellen angenommen (14, 28).

Eine vollständige Neubewertung hat die Histogenese des Ewing-Sarkoms erfahren, seit entdeckt wurde, dass es zyto-genetische Gemeinsamkeiten mit dem peripheren malignen neuroektodermalen Tumor (PNET) und dem damit eng verwandten kleinzelligen Tumor der Brustwand, dem sogenannten Askin Tumor aufweist.

Bei der Untersuchung von Ewing-Sarkomzellen in Kultur kann man spontane oder induzierte neurale Differenzierungsmuster beobachten. Elektronenmikroskopisch entwickeln die Zellen typische Merkmale neuronaler Zellen wie Zytoplasmaausläufer mit Mikrofilamenten und neurosekretorische Granula (5). Außerdem exprimieren sie neurale Marker wie z.B. die neuronenspezifische Enolase (40, 51).

In neueren Untersuchungen konnten auch Strukturen mesenchymalen Ursprungs wie das Kollagen Typ I, III oder IV (28), Laminin und Fibronectin (12,42) in beiden Tumorentitäten nachgewiesen werden, welche einen Ursprung in der embryonalen Neuralleiste vermuten lassen (13).



### 1.1.3 Molekulargenetik

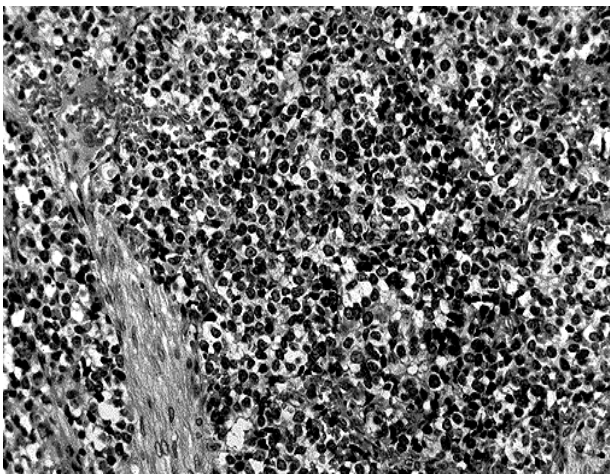
Für das Ewing-Sarkom ist eine charakteristische chromosomale Aberration beschrieben, die bereits seit den 80er Jahren bekannt ist. Es handelt sich dabei um ein Rearrangement des Chromosoms 22, am bekanntesten ist eine Translokation zwischen den langen Armen der Chromosomen 11 und 22 (15, 50). Konventionelle zytogenetische Untersuchungen zeigten, dass Ewing-Tumoren in etwa 85% eine reziproke Translokation  $t(11;22)(q24;q12)$  aufweisen. Gleiche Translokationen können für den peripheren neuroektodermalen Tumor beschrieben werden. Weitere Translokationen konnten identifiziert werden ( $t(21;22)(q24;q12)$ ) (43).

In letzter Zeit stehen auch strukturelle oder numerische Aberrationen als Prognosefaktoren zur Diskussion. Hierbei handelt es sich vor allem um Veränderungen der Chromosomen 8 und 12 sowie um die unbalancierte Translokation  $t(1;16)$  und die Deletion am kurzen Arm des Chromosom 1 (55, 2, 3).

### 1.1.4 Morphologie

Makroskopisch kann der Tumor als grauweißlich, feucht-glänzend und teilweise fast transparent erscheinend beschrieben werden. Es finden sich ausgedehnte Nekrosen, Einblutungen und zystische Veränderungen (40, 51). Das histologische Bild ist monomorph. Es können zahlreiche kleine Rundzellen mit mäßigem Chromatingerüst der Zellkerne mit PAS-positiven Glykogensubstanzen im Zytoplasma beschrieben werden (49).

**Abb. 1.1.1.** Histologie des Ewing-Sarkoms



Je nach Expression der neuronalen Marker können die Tumoren in die Gruppe der Ewing-Sarkome (gering differenziert, klein-, blau- und rundzellig, kein neuronaler Marker), in die der „atypischen Ewing-Sarkome“ (Expression eines neuronalen Markers oder großzellige Morphologie) und in die der „peripheren neuroektodermalen Tumoren (PNET)“ (mindestens zwei neuronale Marker und/oder Homer-Wright-Rosetten) eingeteilt werden (40, 51).

### 1.1.5 Epidemiologie

Bei Kindern sind ca. 5% aller bösartigen Neubildungen Knochentumoren. Nach dem Osteosarkom sind Tumoren der Ewing-Familie (EFT) die zweithäufigsten Knochenmalignome im Kindes- und Jugendalter, insgesamt machen sie etwa 2% der kindlichen Malignome aus (40).

Nach epidemiologischen Analysen der deutschen Patienten von (E)CESS 1980-1997, in der die Daten von 945 Patienten berücksichtigt wurden, waren 60% der Patienten männlich, 57,1% erkrankten im Alter zwischen 10 und 19 Jahren, während 20% in jüngerem Alter und knapp ein Viertel nach dem 20. Lebensjahr einen Ewing-Tumor entwickelten (26).



**Abb. 1.1.2.** Ewing-Sarkom der rechten Beckenschaufel (23)

MRT-Aufnahme

### 1.1.6 Therapie und Prognose

Mit alleiniger Lokaltherapie liegt die 5-Jahres-Überlebensrate unter 10%, da rasch Metastasen auftreten. Die Prognose der lokalisierten Erkrankungen konnte durch die Einführung der systemischen Polychemotherapie auf 50-75% angehoben werden. Das **EURO-E.W.I.N.G. 99** Chemotherapie-Protokoll sieht für alle Patienten zunächst eine Induktion aus 6 Blöcken VIDE (Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin, Etoposid) vor. Nach der Induktionstherapie folgt die Lokaltherapie. Je nach Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Therapie werden die Patienten in drei Risikogruppen eingeteilt: Standardrisiko (R1) mit gutem histologischem Ansprechen und kleinem Tumolvolumen, mittleres Risiko (R2) mit schlechtem histologischem Ansprechen, großem Tumolvolumen oder pulmonalen Metastasen und hohes Risiko (R3) mit Metastasen außerhalb der Lunge oder Pleura (20, 38). Nach der Lokaltherapie wird die Therapie in der R2 Gruppe mit acht Blöcken VAI (Vincristin, Actinomycin D, Ifosfamid) fortgesetzt. Die R1 Gruppe erhält einen VAI-Block und sieben VAC (Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid). Die R3 Gruppe wird mit einer Hochdosistherapie mit Busulfan und Melphalan weiter therapiert (15, 24). Bestrahlt wird in Abhängigkeit von der Resizierbarkeit des Tumors und dem Ansprechen auf Chemotherapie mit 44,8 – 54,4 Gy (17).

## 1.2 Die Anthrazykline

Das Anthrazyklin Doxorubicin (Adriablastin®) ist ein wichtiger Bestandteil der zytostatischen Therapie bei Ewing-Sarkomen. Ebenfalls Gegenstand dieser Arbeit ist das Daunorubicin.

### 1.2.1 Chemie und Wirkungsmechanismus

Die aus Streptomyces-Arten gewonnenen, z.T. abgewandelten Antibiotika fasst man als Anthrazykline zusammen.

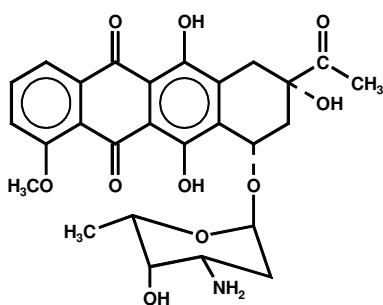
Wirkmechanismus:

- DNS – Interkalation
- Hemmung der DNS – Synthese
- Interaktion mit RNS – Polymerasen
- Hemmung der DNS–Topoisomerase II, die bei der Gestaltung superhelikaler Windungen in der DNS Hydrolyse und Wiederverknüpfung durchführt
- Biotransformation zu freien Radikalen, welche Doppelstrangbrüche hervorrufen
- Chelatbildung (34).

Charakteristisch für die Struktur der Anthrazykline ist das vom Naphthacen abgeleitete Ringsystem sowie der am gesättigten Ring A  $\alpha$ -glykosidisch verknüpfte Aminozucker. Strukturelle Wirkungsvoraussetzung ist die Verknüpfung einer koplanaren hydrophoben Region (Anthrachinon) mit einer gewinkelten hydrophilen Struktur (OH-Gruppen, Aminozucker in protoniertem Zustand) (41, 34).

Während beim Daunorubicin am C-Atom 13 eine Methylgruppe gebunden ist, ist es beim Doxorubicin eine Hydroxymethylgruppe, wodurch ersteres seinen lipophileren Charakter erhält.

**Abb. 1.2.1.** Strukturformeln der Anthrazykline Daunorubicin und Doxorubicin

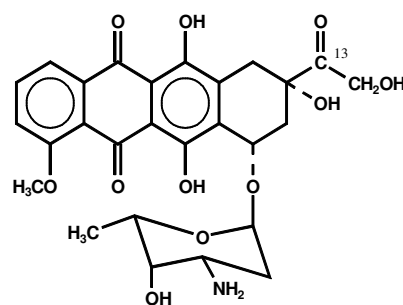


**Daunorubicin**

aus *Streptomyces coeruleorubidus*

var. *peucetius*

Molekulargewicht = 564



**Doxorubicin**

aus *Streptomyces caesius*

var. *peucetius*

Molekulargewicht = 580

### 1.2.2 Nebenwirkungen

Die wichtigste unerwünschte Wirkung der Anthrazykline ist ihre Kardiotoxizität. Dosisabhängig kommt es zu einer Myokardschädigung, die mit einer Lipid-Peroxidation erklärt wird. Dabei auftretende reaktive Sauerstoffverbindungen sind zytotoxisch und führen zu einer Membranschädigung (34). Weitere allgemeine Nebenwirkungen der zytostatischen Therapie sind Übelkeit, Immunsuppression, Knochenmarksdepression, Diarrhoe, Erbrechen, Gastroenteritiden und Alopezie. Die Substanzen selbst wirken kanzerogen und mutagen. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend auf biliärem Weg (34).

### 1.2.3 Indikationen

Zum ersten Mal wurde 1963 die zytostatische Aktivität von Daunorubicin gegen leukämische Zellen in Mailand und Paris untersucht. 1967 begann man mit präklinischen Versuchsreihen. Diese konnten die Wirksamkeit von Doxorubicin gegen zahlreiche solide Tumoren nachweisen. Zu dieser Zeit bestätigten schon vielversprechende klinische Studien die Wirksamkeit von Daunorubicin bei akuter myeloischer Leukämie (46, 52).

Heute sind die beiden Wirkstoffe für die folgenden Tumorentitäten zugelassen:

**Daunorubicin:** Remissionsinduktion bei akuten lymphoblastischen bzw. lymphatischen (ALL) und akuten myeloischen (AML) Leukämien im Kindes- und Erwachsenenalter.

**Doxorubicin:** Kleinzelliges Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, fortgeschrittenes Ovarialkarzinom, intravesikuläre Rezidivprophylaxe oberflächlicher Harnblasenkarzinome, neoadjuvante und adjuvante Therapie des Osteosarkoms, fortgeschrittenes Weichteilsarkom, Ewing-Sarkom, Hodgkin-Lymphom, hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom, fortgeschrittenes Multiples Myelom, fortgeschrittenes oder rezidiviertes Endometriumkarzinom, Wilms-Tumor, fortgeschrittenes papilläres/follikuläres Schilddrüsenkarzinom, fortgeschrittenes Neuroblastom und fortgeschrittenes Magenkarzinom.

#### 1.2.4 Resistenzmechanismen gegen Anthrazykline

Resistenz kann entweder intrinsisch mit primär fehlendem Ansprechen auf die Therapie oder erworben sein, wobei nach zunächst gutem Ansprechen auf die Therapie eine Resistenzentwicklung erfolgt.

Den besterforschten und -charakterisierten Mechanismus dieser Resistenz (MDR = Multidrug Resistance) stellt dabei das Produkt des *MDR1* Gens, das sogenannte P-Glykoprotein (PGP), dar, ein 170-kd großes kanalbildendes Tunnelprotein, das als energieabhängige Effluxpumpe der äußeren Zellmembran die Zytostatika aus der Zelle herauspumpen kann und so deren Anreicherung im Zytoplasma verhindert (22).

Verschiedene andere molekulare Mechanismen werden mit der MDR in Verbindung gebracht, die in ihrer Gesamtheit vermutlich multifaktoriell sind (22, 30).

Als weiterer Mechanismus wird das Multidrug Resistance associated Protein (MRP) diskutiert. Wie beim P-Glykoprotein handelt es sich hierbei um ein Membranprotein, das zur ABC-Familie der Transportproteine gehört (ABC = ATP Binding Cassette).

Ihre Primärstrukturen sind unterschiedlich, sie ähneln sich aber sehr in ihrer Funktion und in ihrer Affinität zu bestimmten Chemotherapeutika (32).

## 2 Fragestellung und Zielsetzung

Mit alleiniger Lokaltherapie liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Ewingtumoren unter 10%, da rasch Metastasen auftreten. Die Prognose der lokalisierten Erkrankungen konnte durch die Einführung der systemischen Polychemotherapie auf 50-75% angehoben werden (29). Beim Einsatz der Chemotherapie als Kombinationstherapie für das Ewing-Sarkom spielen die Anthrazykline neben den alkylierenden Substanzen eine übergeordnete Rolle (siehe 1.1.8. und 1.2.).

Die WHO hat im Rahmen des NCP (National Cancer Programme) Richtlinien zur Prävention, zu Vorsorgeuntersuchungen, zu Screeningprogrammen und zur optimalen Behandlung von malignen Erkrankungen erarbeitet. Ein wichtiges Kriterium war dabei die Beurteilung des Ansprechens auf die Chemotherapie. Die Familie der Ewingtumoren fällt wie oben bereits erwähnt unter diejenigen Entitäten, die beim Einsatz adjuvanter und neoadjuvanter Chemotherapie durch eine verlängerte durchschnittliche Überlebenszeit charakterisiert sind, wenn die Behandlung frühzeitig erfolgt (46).

Trotz dieser Erkenntnisse und der klinischen Erfahrungen werden weder im Screening-Programm des NCI (National Cancer Institute) noch von der pharmazeutischen Industrie neu entwickelte Substanzen systematisch auf ihre Wirksamkeit beim Ewing-Sarkom in präklinischen In-vitro-Versuchen getestet. Die Verwendung dieser Medikamente beruht auf den in zentralen klinischen Studien gewonnenen Erfahrungen. Die Patienten mit Ewing-Sarkomen werden nach dem Euro-E.w.i.n.g. 99 Protokoll behandelt.

Ziel war hier die systematische In-vitro-Beurteilung der Wirksamkeit der bewährten Anthrazykline Daunorubicin und Doxorubicin an 4 verschiedenen Ewing-Sarkom-Zelllinien.

Für das In-vitro-Modell wurden Zelllinien gewählt, die sich bezüglich ihres biologischen Wachstumsverhaltens, ihrer Empfindlichkeit auf verschiedene Einflüsse und der Resistenz gegenüber den Zytostatika unterschieden.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Materialien

##### 3.1.1 Für die Zellkultur

###### Medium

RPMI 1640 mit L – Glutamine;  
GibcoBRL Life Technologies LTD  
Paisley, Scotland  
LOT No. 3041044

ANTIBIOTIC-ANTIMYCOTIC;  
GibcoBRL Life Technologies LTD  
Penicillin G sodium 10000 Units/ml,  
Streptomycin sulfate 10000 µg/ml,  
Amphotericin B als FUNGIZONE® 25µg/ml  
In 0,85% NaCl ( 5ml auf 500 ml )  
LOT No. 1081201

FCS (FOETAL BOVINE SERUM) 50 ml;  
Gibco BRL Life Technologies LTD  
PBS-Dulbecco  
LOT No. 40G9102X

###### Trypsin

0,5 g Trypsin (1:250) per Ltr.,  
0,2 g EDTA in PBS (1x)  
PAA Laboratories GmbH  
A 4020 Linz  
Cat No. L 11-004



Elektrolytlösung

ISOTON<sup>®</sup> II

Azide-Free Balanced Electrolyte Solution

BCED Art.-Nr.8417-011 Rev D 3/99

Beckman Coulter GmbH, Krefeld

Platten

Microtest Zellkulturplatte,

96 Vertiefungen, Flachboden mit Deckel für geringe Verd., steril

Becton Dickinson Labware Europe,

38241 Meylan Cedex, France

Art. Nr.: Z-17C02-B

Collagen

1 Typ R (Rattenschwanz)

10ml (4mg/ml) in 0,1% ATOH,

pH 3,2-4,0 ungepuffert, steril

CELL CONCEPTS GmbH

D 79224 Umkirch

Charge MN#c1703004

Collagen-Essigsäure

3ml Collagen wurden in 61ml Essigsäure (99%, Fa. Roth, angesetzt 0,1 molar mit Aqua dest.) gelöst.

Kulturflaschen

Falcon Tissue, Culture Flasks, Canted Neck,

50ml, Polystyrene; STERILE

Gewebekultur Petrischalen

Easy Grip™

35 x 10mm

FALCON

Becton Dickinson and Company

Plymouth PC 67BP, England

### Pipettierhilfe

pipetus®-akku

Hirschmann Laborgeräte, Germany

### Pipetten

1-25ml sterile Einmalpipetten

FALCON

Becton Dickinson Labware

Franklin Lakes, N.J., U.S.A.

Multipipette® plus

Eppendorf

Netheler Hinz GmbH

22331 Hamburg

Combitips plus 5ml

1=100µl

steril

Eppendorf

Netheler Hinz GmbH

22331 Hamburg

LOT No. 0246,32246

Standartips

20µl, 100µl, 1000µl

Eppendorf

Netheler Hinz GmbH

22331 Hamburg

Pasteurpipetten aus Glas

BRAND GmbH & Co

PF 1155, D 97861 Wertheim

Cat.No. 747720

Sterilfilter

Millex<sup>®</sup>

Syringe Driven Filter Unit

0,2µm, 25mm

Millipore Corporation

Bedford, MA 01730 USA

PR 00915REV6/98

Brutschrank

Heraeus Instruments GmbH

40470 Düsseldorf

Sterile Werkbank

Cleanbench der Fa. Flow Laboratories GmbH, Meckenheim

Vakuumpumpe

KNF Vakubox mit 1000mbar

Zellzähler

Coulter Counter ZM

Counter Electronics Ltd.

Northwell Drive, Luton, BEDS., England

Assay Reader

Dynatech MR7000 mit Dynatech Revelation

Software Version G 2.0

Reagenzien

Zytostatika

Daunorubicin (Daunoblastin<sup>®</sup>)

Pharmacia GmbH

91051 Erlangen

Hersteller: Pharmacia und Upjohn b.p.A.

Via Pasteur 10, 20014 Nerviano, Italien

Doxorubicin (Adriablastin<sup>®</sup>)

Pharmacia GmbH

91051 Erlangen

Hersteller: Pharmacia und Upjohn b.p.A.

Via Pasteur 10, 20014 Nerviano, Italien

MTT-Reagenzlösung

MTT Sigma

Sigma Chemical Co.

14508 St. Louis, USA

M 2128

250mg wurden in 50ml PBS-Dulbecco (1x) von Seromed gelöst

SDS/DMF Lysepuffer zur Auflösung des Formazans

SDS

Sodium Dodecylsulfat;

Sigma –Aldrich-Chemie GmbH, 89552 Steinheim

L-5750

DMF

N,N-Dimethylformamid;

Merck KGaA, 64271 Darmstadt

200g SDS wurden in 1000ml einer Mischung aus gleichen Teilen DMF und Wasser gelöst und filtriert.

Cholesterol

(5-Cholesten –3 $\beta$ -ol; 3 $\beta$ -Hydroxy-5-Cholestene)

99%

Sigma Chemical Co.

14508 St. Louis

LOT 84H84585

L- $\alpha$ -Phosphatidylcholine

Distearoyl (C18:0)

Synthetic: Approx. 99%

Sigma Chemical Co.

14508 St. Louis

LOT 15H8395

Sucrose

( $\alpha$ -D-Glucopyranosyl  $\beta$ -D-Fructofuranoside)

Sigma Chemical Co.

14508 St. Louis

LOT 59 H 03921

Glycine

Sigma Ultra

>99% (titration)

Sigma Chemical Co.

14508 St. Louis

LOT 119H2501

Ethanol

UN1170

Merck KgaA, 64271 Darmstadt

K 28465927 047

Salzsäure

1 mol/l-1N Lösung

Art.-Nr: 1041.3

Chargen-Nr.:13.08.97

Bernd Kraft GmbH

47167 Duisburg

### 3.2 Verwendete Zelllinien

#### 3.2.1 Charakteristika der Zelllinien

Für die Untersuchungen wurden 4 gut charakterisierte Zelllinien der Ewing-Familie gewählt, die sich bezüglich ihres biologischen Wachstumsverhaltens, ihrer Empfindlichkeit auf verschiedene Einflüsse und der Resistenz gegenüber den Zytostatika unterscheiden (51).

**Tab. 3.2.1. Die Zelllinien und ihre Charakteristika**

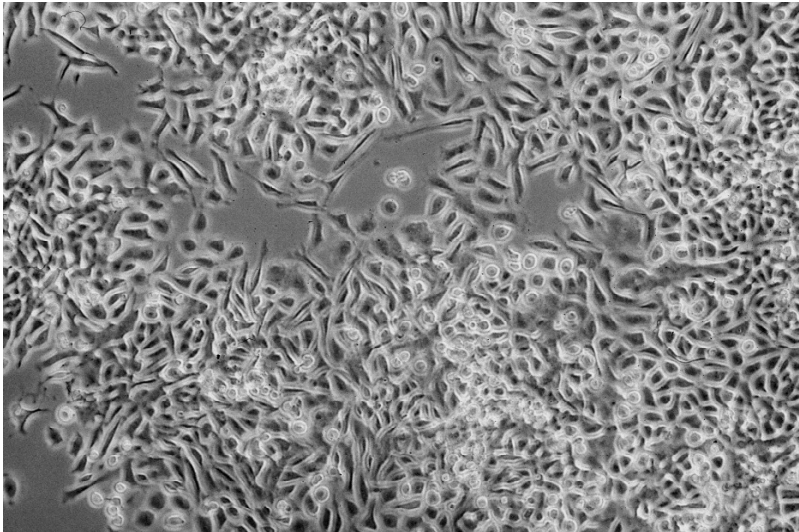
Zelllinie	Cado ES-1	VH-64	STA-ET-1	STA-ET-2.1
<b>Klassifikation</b>	typisches ES	typisches ES	pNET	pNET
<b>Primärtumor</b>	unbekannt	Metatarsus	Humerus	Fibula
<b>Isolation aus</b>	Lungenmetastase	Lungenmetastase	Primärtumor	Primärtumor
<b>Zytogenetik<sup>1</sup>:</b> Umlagerungen Chromosom 22	t21;22	t11;22	t11;22	del(22)(q12)
<b>Molekulargenetik<sup>1</sup>:</b> Fusion des EWS-Gen mit FLI-1 oder ERG	EWS EX7/ ERG EX 6	EWS EX7/ FLI-1 EX6	EWS EX 7/ FLI-1 EX6	EWS EX9/ FLI-1 EX4
<b>PGP-Expression<sup>2</sup></b>	60,3%	1,96%	2,13%	20,31%

<sup>1</sup> untersucht mit Hilfe der RT-PCR und Southern Blot in der Molekularpathologie des Gerhard Domagk Instituts für PathologieMünster.

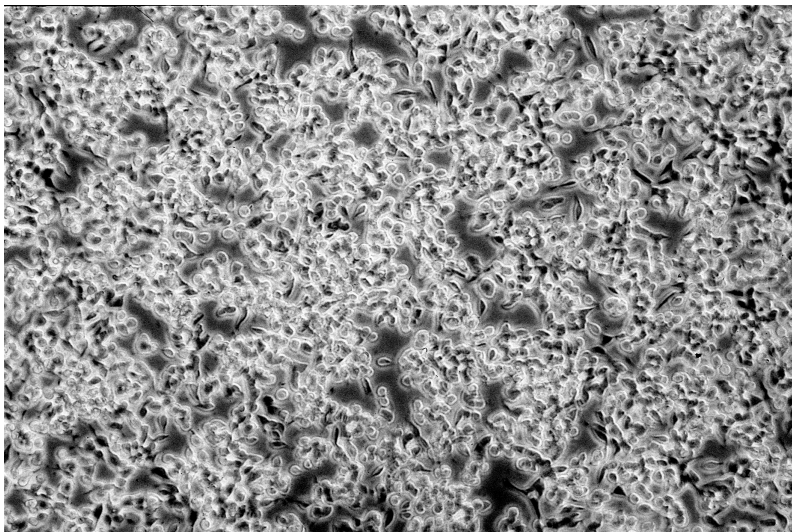
<sup>2</sup> untersucht mit Hilfe der Durchflusszytometrie.

Die Zellen stammten aus dem Labor für experimentelle Orthopädie in Münster und wurden von Dr. rer. nat. F. van Valen zur Verfügung gestellt.

**Abb. 3.2.1.** Lichtmikroskopische Aufnahmen der vier Zelllinien

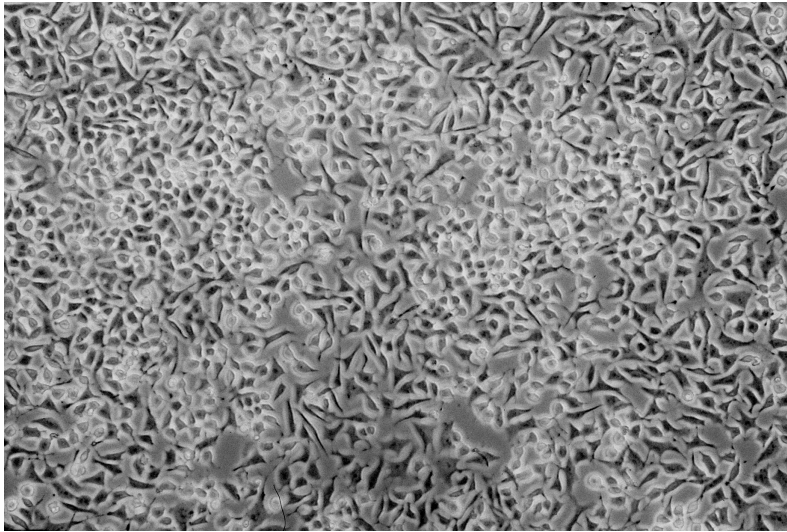


**a) Cado ES-1**

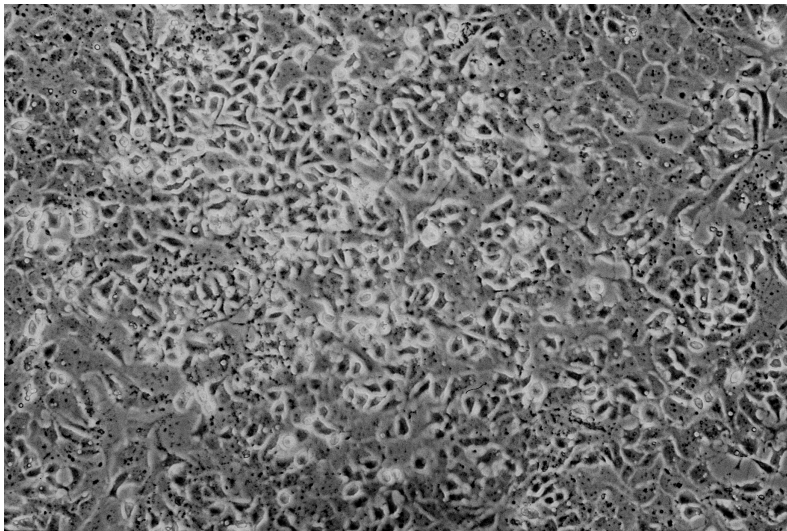


**b) VH-64**





**c) STA-ET-1**



**d) STA-ET-2.1**

### **3.3 Zellkulturpflege**

#### **3.3.1 Auftauen der Zellen**

Die Zellen wurden im Einfrier-Röhrchen bei 37°C im Wasserbad aufgetaut, anschließend in 5ml RPMI – Medium überführt und bei 1200 rpm für 5 min bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen, das Zellpellet in 8ml RPMI-Medium mit 10% FCS aufgenommen und anschließend in kollagenbeschichtete 25T-Fläschchen überführt.

#### **3.3.2 Einfrieren der Zellen**

Die Zellen wurden in einem Gemisch aus 10% DMSO, 10% FCS, 80% RPMI – Medium resuspendiert und zunächst von Raumtemperatur um 1°C pro Minute auf – 80°C abgekühlt und dann in flüssigem Stickstoff bei –198°C eingefroren.

#### **3.3.3 Passagieren der Zellen**

Die Zellen wurden vor dem Passagieren vom Boden der Zellkulturflasche gelöst. Dazu wurde zunächst das Medium abgesaugt und anschließend der Zellrasen gleichmäßig mit 1ml Trypsin-EDTA Lösung (1x konzentriert) bedeckt. Nach ein bis zwei Minuten wurde die überstehende Lösung bis auf wenige µl abgesaugt und die Zellkulturflasche für einige Minuten in den Inkubator gestellt. Danach wurden die abgelösten Zellen in 5ml Medium resuspendiert.

Entsprechend ihres Wachstumsverhaltens wurden die Zellen 2 mal pro Woche passagiert:

**VH-64:** montags Zellsuspension : Medium = 1:25, freitags Zellsuspension:  
Medium = 1:15

**Cado ES-1:** montags und freitags je nach Wachstumsverhalten Zellsuspension:  
Medium = 1:6 oder 1:8

**STA-ET-1:** montags und freitags Zellsuspension : Medium = 1:10

**STA-ET-2.1:** montags und freitags Zellsuspension : Medium = 1:4

### 3.3.4 Vorbereiten der Platten

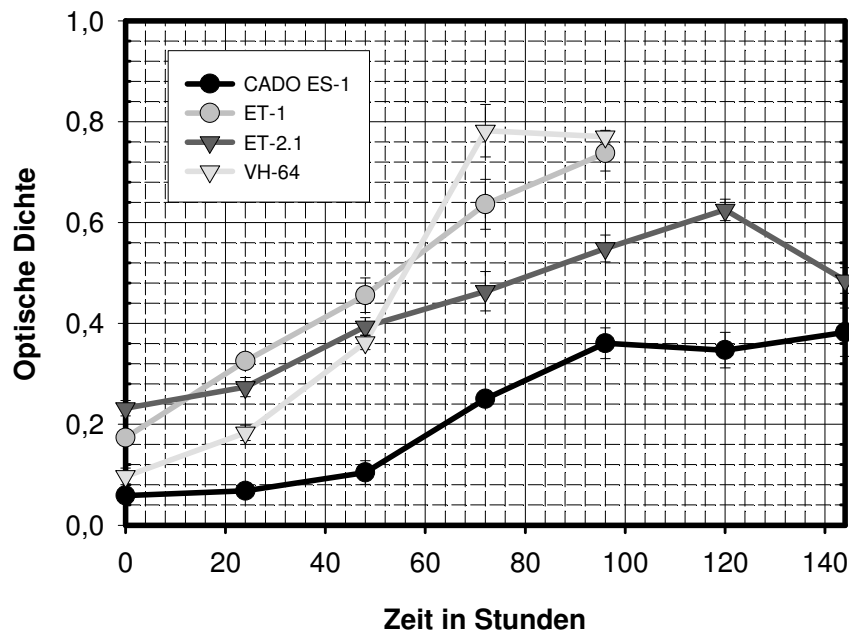
Bevor die Zellen ausgesiedelt werden konnten, mussten die 96-Loch-Platten mit Kollagen beschichtet werden. Dazu wurden 50µl einer aus Collagen 1TypR (4mg/ml) und 0,1M Essigsäure bestehenden Lösung in jede Vertiefung pipettiert und unter laufender Sterilbank getrocknet.

### 3.3.5 Aussiedeln der Zellen auf 96-Well-Platten

Nach Trypsinisierung und Resuspensierung in 5ml RPMI - Medium wurden 100µl des Fläschcheninhalts abgenommen, in 10ml isotone Elektrolyt-Lösung gegeben und im Zellzähler gezählt. Für die Versuche wurden entsprechend der Wachstumscharakteristik Zellsuspensionen mit 2500 - 5000 Zellen/100µl für **Cado ES-1**, 1500 – 4000 Zellen/100µl für **STA-ET-1**, 5000 Zellen/100µl für **STA-ET-2.1** und 1500 – 2000 Zellen/100µl für **VH-64** hergestellt. In jede Vertiefung wurden 100µl dieser Suspensionen pipettiert.

**Abb. 3.3.1. Wachstumskurven**

Stunde 0 = 72 Stunden nach Aussiedlung der Zellen



Die Zellen wurden vor Zugabe der Substanzen einer Präinkubation von 72 Stunden ausgesetzt um Adhärenz und Übergang in exponentielles Wachstum zu erreichen. Vor Versuchsbeginn wurden Wachstumskurven erstellt, um die Wachstumscharakteristika der Zellen zu erfassen und optimale Voraussetzungen für die Versuchsreihen zu erhalten. Die Zellen sollten sich zu Beginn des Beobachtungszeitraums in der exponentiellen Wachstumsphase befinden, um die toxischen Effekte sicher erfassen zu können. Bei Aussiedlung zu vieler Zellen hätten selbstlimitierende Effekte wie zum Beispiel Konkurrenz bezüglich der im Medium enthaltenen Nährstoffe die Ergebnisse der Versuche beeinflussen können.

In **Abb. 3.3.1.** zeigt sich, dass sich die Zellen bei den gewählten ausgesiedelten Zellzahlen über den Inkubationszeitraum von 24 bis 96 Stunden ab Stunde 0 in der exponentiellen Wachstumsphase befanden.

So war die optische Dichte ausreichend hoch und eine sichere Erfassung bei der anschließenden Messung war gewährleistet. Anhand der Wachstumskurven konnten die Verdopplungszeiten der Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase unter optimalen Bedingungen auf den Platten ermittelt werden (siehe Tab. 3.3.1.).

**Tab. 3.3.1.** Proliferationsrate der Zelllinien

<b>Zelllinie</b>	<b>Verdopplungszeit in der exponentiellen Wachstumsphase</b>
Cado ES-1	ca. 32 Stunden
STA-ET-1	ca. 48 Stunden
STA-ET-2.1	ca. 76 Stunden
VH-64	ca. 20 Stunden

### **3.4 Versuchsaufbau**

#### **3.4.1 Größe des Inkubationsansatzes**

Die Größe des Inkubationsansatzes wurde mit  $n = 4$  auf 96-Loch-Platten festgelegt. Dargestellt ist im Ergebnisteil jeweils eine Versuchsreihe. Zur Sicherstellung der Reproduzierbarkeit der Daten wurde bei den Langzeitinkubationen jeder Versuch mindestens 2 mal wiederholt. Dabei wurden jeweils vergleichbare Ergebnisse erzielt. Die Kurzzeitexpositionen und anschließende Nachinkubation mit RPMI-Medium wurden nur jeweils einmal mit  $n = 4$  auf den 96-Well-Platten durchgeführt.

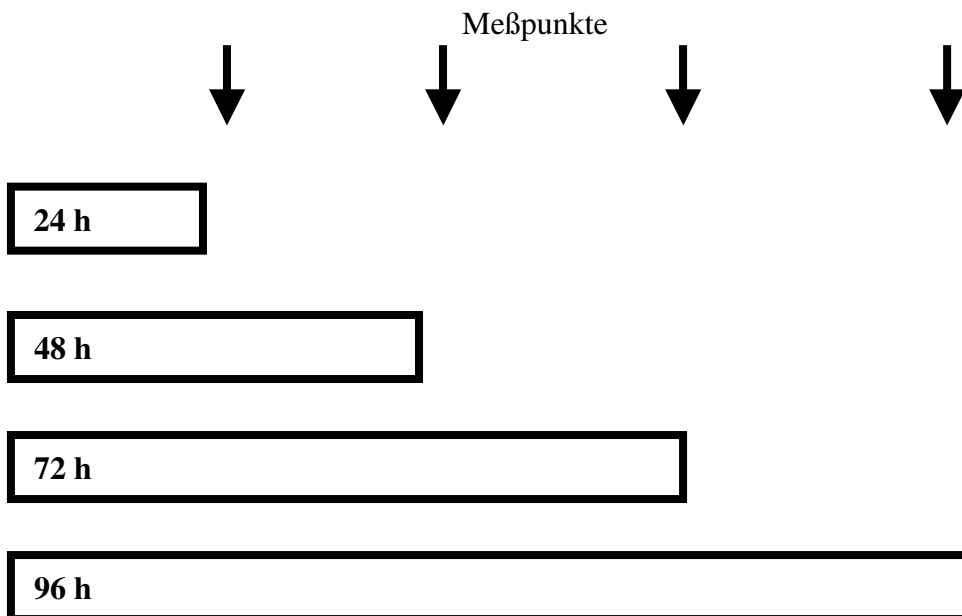
### 3.4.2 Inkubation der Zellen mit den Zytostatika

72 Stunden nach Aussiedeln der Zellen wurde das RPMI – Medium aus den Vertiefungen mit Pasteurpipette und Vakuumpumpe vorsichtig abgesaugt, ohne den Zellrasen zu beschädigen, und anschließend durch 100µl neues Medium mit der entsprechenden Daunorubicin oder Doxorubicin - Konzentration ersetzt. Die Verdünnungsreihen wurden vor jedem Experiment neu angesetzt. Dazu wurden die für die Versuchsreihe benötigte Menge an mit Zytostatikum versetztem Medium und das Mischungsverhältnis für jede Konzentration errechnet. Anschließend wurde Medium mit der entsprechenden Menge an Zytostatikum für jede Konzentration in einem sterilen Einmal-Röhrchen versetzt.

Die Zelllinien VH-64, STA-ET-1 und STA-ET-2.1 zeigten schon eine deutliche Verringerung der Zellzahl bei niedrigeren Konzentrationen der Zytostatika als Cado ES-1, so dass die Verdünnungsreihen hier zugunsten niedrigerer Konzentrationen verändert wurden.

Auf einer 96-Loch-Platte hatten jeweils eine Verdünnungsreihe für Daunorubicin und Doxorubicin mit  $n = 4$  Ansätzen pro Konzentration Platz.

Außerdem wurden pro Platte 8 Wells mit Medium als Kontrolle mitgeführt.

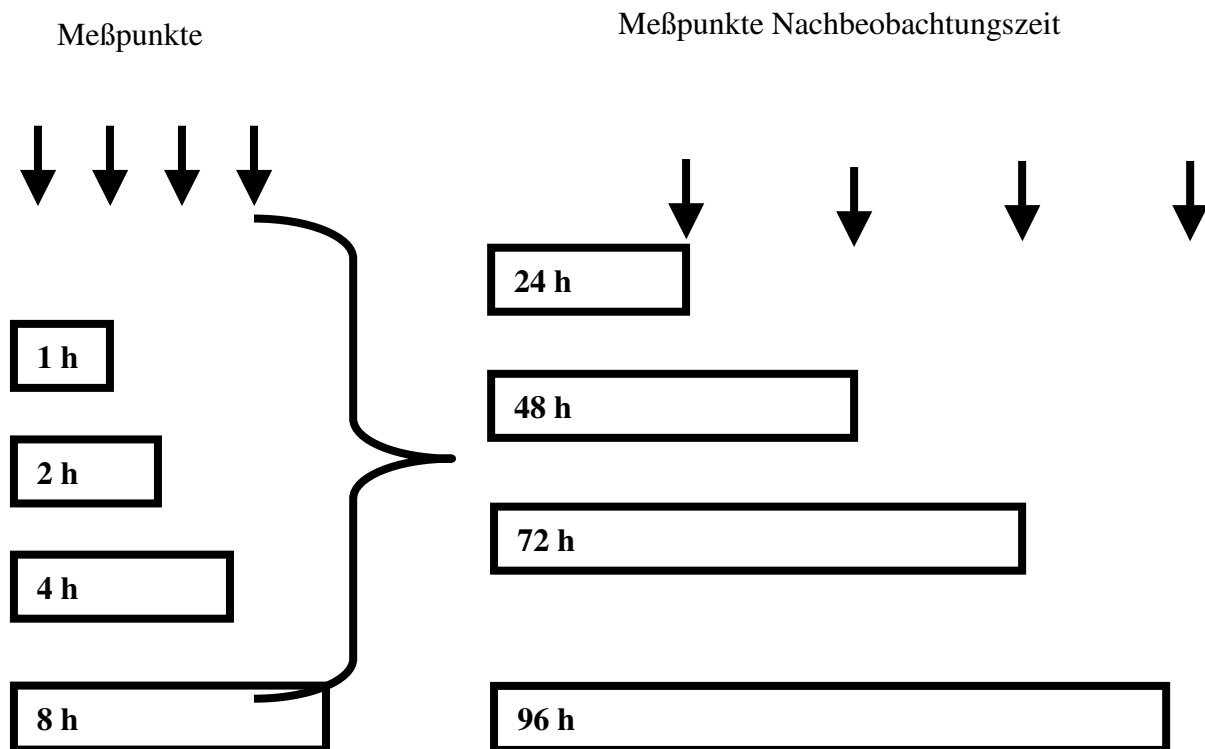
**Inkubationsschemata für die Dauerinkubation und die Kurzzeitexposition****Abb. 3.4.1.**Dauerinkubation mit Anthracyclinen

Zu Abb. 3.4.1.:

Je eine Platte mit den entsprechenden Verdünnungsreihen der Zytostatika wurde für 24, 48, 72 oder 96 Stunden inkubiert, und nach Ende dieser Zeitspanne wurde die Anzahl vitaler Zellen bestimmt.

**Abb. 3.4.2.**

## Kurzinkubation mit Anthracyclinen



Zu Abb. 3.4.2.:

Für diese Versuchsreihen wurden 20 Platten pro Zelllinie mit den gleichen Verdünnungsreihen angesetzt.

Nach einer Kurzexposition von einer, zwei, vier und acht Stunden wurde auf jeweils 4 Platten das Zytostatikum enthaltende Medium von den Zellen abgesaugt und durch RPMI – Medium + FCS 10% ersetzt. Eine zusätzliche Platte wurde umgehend gemessen, die vier anderen je für 24, 48, 72 oder 96 Stunden wieder inkubiert. Nach Ablauf dieser Zeitspanne wurde die Anzahl vitaler Zellen bestimmt. Diese Versuche wurden mit den Zelllinien Cado ES-1 und VH-64 durchgeführt. VH-64 reagierte sehr empfindlich auf das im Abstand weniger Stunden stattfindende Absaugen, das für den ursprünglichen Versuchsaufbau bei den Kurzexpositionen notwendig war. Der Zellrasen wurde dabei sehr stark ausgedünnt, dieses führte zu einer sehr niedrigen



Zellzahl in den einzelnen Vertiefungen, zu gestörtem Wachstumsverhalten und entsprechend niedrigen Extinktionswerten.

Deshalb wurde das Medium, in dem die Zellen ausgesiedelt worden waren nicht abgesaugt um es durch die Zytostatika-Verdünnungsreihe zu ersetzen, sondern zu den 100µl Medium wurden 100µl des nun in doppelter Konzentration mit Zytostatikum versetzten Mediums gegeben.

### **3.4.3 MTT-Test zur Messung der Anzahl stoffwechselaktiver Zellen**

Der Test misst die Aktivität der mitochondrialen Dehydrogenasen lebender Zellen.

Das schwach gelbe 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazoliumbromid (MTT) dringt in die Zellen ein, sein Tetrazoliumring wird durch Dehydrogenasen aktiver Mitochondrien oxidiert, es entsteht das alkohollösliche, dunkelblaue Formazan. Das im Lysepuffer enthaltene Detergenz SDS lysiert die Zellen und setzt das Formazan frei. Die Intensität der Formazanlösung wird photometrisch bestimmt (31).

Dazu wurden zunächst nach Ende der Inkubationszeit in jede zu messende Vertiefung auf 100µl Medium 10µl MTT-Lösung pipettiert, und die Platte wurde für 4 Stunden inkubiert. Nach Beendigung dieser Inkubationszeit wurde das MTT-haltige Medium mit einer Pasteurpipette abgesaugt und durch 100µl Lysepuffer ersetzt.

Unter vorsichtigem Schütteln wurden die Kristalle gelöst und die Lösung färbte sich gleichmäßig violett bis dunkelblau. Mit dem Elisa – Reader wurden die Extinktionen bei einer Wellenlänge von 550nm als Testfilter und 630nm als Referenzfilter bestimmt.

### **3.5 Durchflusszytometrie zur Überprüfung der P-Glykoprotein Expression auf den verwendeten Zelllinien**

#### **3.5.1 Das Durchflusszytometer**

Das Durchflusszytometer ist ein optisches Messsystem, das Streulicht- und Fluoreszenzsignale einzelner in einem Flüssigkeitsstrom fokussierter Partikel analysiert. Im Gegensatz zu einem statischen Fluorimeter beruhen die Ergebnisse auf einer gleichzeitigen Messung mehrerer physikalischer und biochemischer Parameter jeweils einer einzelnen Zelle. Im wesentlichen werden optische Signale unterschiedlicher Qualität, wie Fluoreszenz und Lichtstreuung, gemessen. Diese Signale entstehen beim Kontakt eines Partikels mit einem Lichtstrahl. Dazu werden die Zellen, die sich in einer Suspension befinden, hintereinander zu einem Analysepunkt geleitet, an dem sie vom fokussierten Lichtstrahl einer Lichtquelle beleuchtet werden. Das optische Detektionssystem und die Elektronik quantifizieren die Fluoreszenz- und Streulichtemissionen jeder einzelnen Zelle. Eine Analyse besteht demnach aus der Summe vieler schnell aufeinanderfolgender Einzelmessungen.

#### **3.5.2 Darstellung der Messergebnisse**

In der Einfarbenimmunfluoreszenzmessung, wie sie hier durchgeführt wurde, findet die einparametrische Histogrammanalyse Anwendung. Die digitalisierten Werte einer Messung können bei einer Auflösung von 1024 Klassen Werte von 0 bis 1023 einnehmen. Die einzelnen Messwerte fallen in das jeweils ihnen entsprechende Register. Im Histogramm sind also die Anzahl der Zellen (Ordinate) gegen die Klassen (Abszisse) aufgetragen. Der Unterschied zwischen zwei benachbarten Klassen entspricht einem definierten Unterschied der jeweiligen Eigenschaftsexpression einer Zelle.

### 3.5.3 Analyse von Immunfluoreszenzmessungen

Zur Bestimmung antigenpositiver Zellen ist die Orientierung an der Verteilung einer geeigneten Negativkontrolle notwendig. Die negativen Zellen umfassen den Bereich bis zu jener Klasse, in der die Fluoreszenz (Autofluoreszenz und unspezifische Bindung) einer negativen Zelle noch fallen kann. Dieser Klassenwert wird dann für die folgenden Messungen beibehalten. Jede Zelle mit einem höheren Klassenwert gilt dann als „positiv“. Hier wurden die Zelllinien Cado ES-1, VH-64, STA-ET-1 und STA-ET-2.1 mit der Einfarbenimmunfluoreszenzmessung auf ihre jeweilige P-Glykoproteinexpression untersucht.

Die Negativkontrolle wurde mit Antikörpern gegen Glykophorin durchgeführt, welches nur auf hämatopoetischen Stammzellen nachzuweisen ist.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Langzeitinkubationen

#### 4.1.1 Cado ES-1

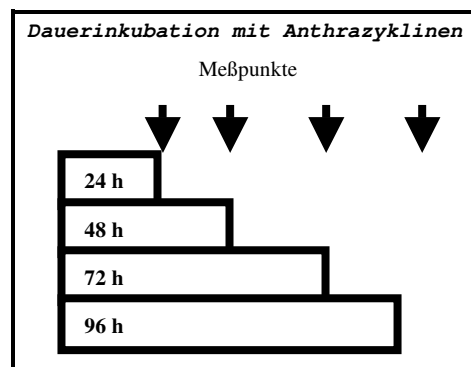
A) Langzeitinkubation von 24 bis 96 Stunden mit Daunorubicin auf Cado ES-1

**Tab. 4.1.1.**

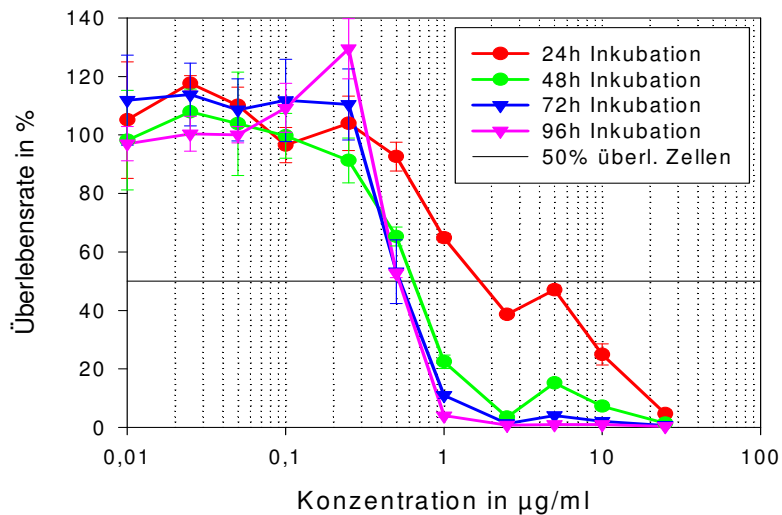
Konzentrationsreihen von Daunorubicin bei Langzeitversuchen

[ $\mu\text{g/ml}$ ]	[ $\mu\text{M}$ ]
0,000	0,000
0,010	0,018
0,025	0,044
0,050	0,089
0,100	0,177
0,250	0,443
0,500	0,887
1,000	1,773
2,500	4,433
5,000	8,865
10,000	17,730
25,000	44,326

**Abb. 4.1.1.** Schematische Darstellung  
des Versuchsaufbaus (entspricht Abb.  
3.4.1.)



**Abb. 4.1.2.** Einfluss unterschiedlicher Konzentrationen und Inkubationszeiten von Daunorubicin auf die Überlebensrate von Cado ES-1. 100% entsprechen der Extinktion der mitgeführten Kontrolle mit RPMI-Medium.



Die horizontale Markierung bei 50% stellt die Prozentmarke dar, die der  $GI_{50}$  (GI = Growth-Inhibition) entspricht.

Die  $GI_{50}$  ist diejenige Konzentration des Zytostatikums bei der die Anzahl der vitalen Zellen im Vergleich zur mitgeführten Kontrolle auf 50% reduziert wurde.

Hier wurde die  $GI_{50}$  graphisch ermittelt:

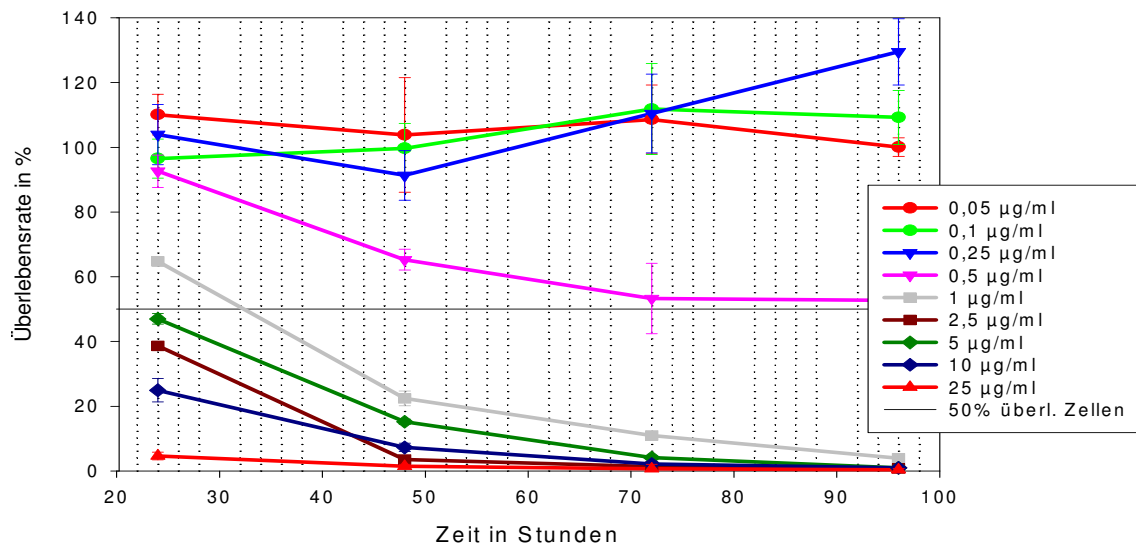
**Tab. 4.1.2.**

Inkubationszeit in Stunden	$GI_{50}$	
	[µg/ml]	[µM]
24	1,8	3,2
48	0,6	1,06
72	0,5	0,89
96	0,5	0,89

Toxizität in Abhängigkeit von der Inkubationszeit

**Abb. 4.1.3.** Einfluss von Daunorubicin in unterschiedlichen Konzentrationen auf die Überlebensrate von Cado ES-1 in Abhängigkeit von der Inkubationszeit.

100% entsprechen der Extinktion der mitgeführten Kontrolle.



Ab einer Konzentration von  $1\mu\text{g/ml} = 1,773\mu\text{M}$  fiel die Überlebensrate rasch unter 50%. Zwischen  $0,5\mu\text{g/ml}$  und  $1\mu\text{g/ml}$  gibt es einen deutlichen Einschnitt in der Wirkung auf das Überleben der Tumorzellen.

Unter Konzentrationen kleiner als  $0,5\mu\text{g/ml}$  konnte sogar noch ein Zellwachstum beobachtet werden.

**Tab. 4.1.3.**

Konzentration		$t_{GI50}$ in h
[ $\mu\text{g/ml}$ ]	[ $\mu\text{M}$ ]	
0,010	0,018	-
0,025	0,044	-
0,050	0,089	-
0,100	0,177	-
0,250	0,443	
0,500	0,887	
1,000	1,773	ca.32
2,500	4,433	ca.24
5,000	8,865	< 24
10,000	17,730	< 24
25,000	44,326	< 24

$t_{GI50}$  = Zeitpunkt zu dem die Anzahl der vitalen Zellen im Vergleich zur mitgeführten Kontrolle auf 50% reduziert wurde.

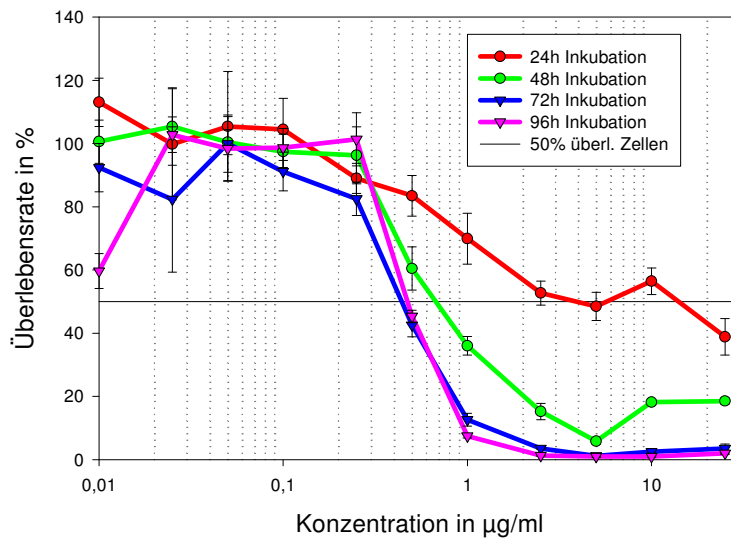
B) Langzeitinkubation von 24 bis 96 Stunden mit Doxorubicin auf Cado ES-1

**Tab. 4.1.4.**

Konzentrationsreihe von Doxorubicin bei Langzeitversuchen

[ $\mu\text{g/ml}$ ]	[ $\mu\text{M}$ ]
0,000	0,000
0,010	0,017
0,025	0,043
0,050	0,086
0,100	0,172
0,250	0,431
0,500	0,862
1,000	1,724
2,500	4,310
5,000	8,621
10,000	17,241
25,000	43,103

**Abb. 4.1.4.** Einfluss unterschiedlicher Konzentrationen und Inkubationszeiten von Doxorubicin auf die Überlebensrate von Cado ES – 1. 100% entsprechen der Extinktion der mitgeführten Kontrolle mit RPMI-Medium.



In Abhängigkeit von der Inkubationszeit wurden  $GI_{50}$ -Konzentrationen von  $6\mu\text{g/ml}$  bis  $0,45\ \mu\text{g/ml}$  beobachtet (siehe Tabelle 4.1.5.). Nach 48h lag die erforderliche Konzentration, um die Zahl der Tumorzellen um die Hälfte zu reduzieren um den Faktor 7,5 niedriger als nach 24h. Die  $GI_{50}$ -Konzentration nach 72h reduziert sich nochmals um ca. die Hälfte. Kein Unterschied zeigte sich hingegen zwischen 72 und 96h.

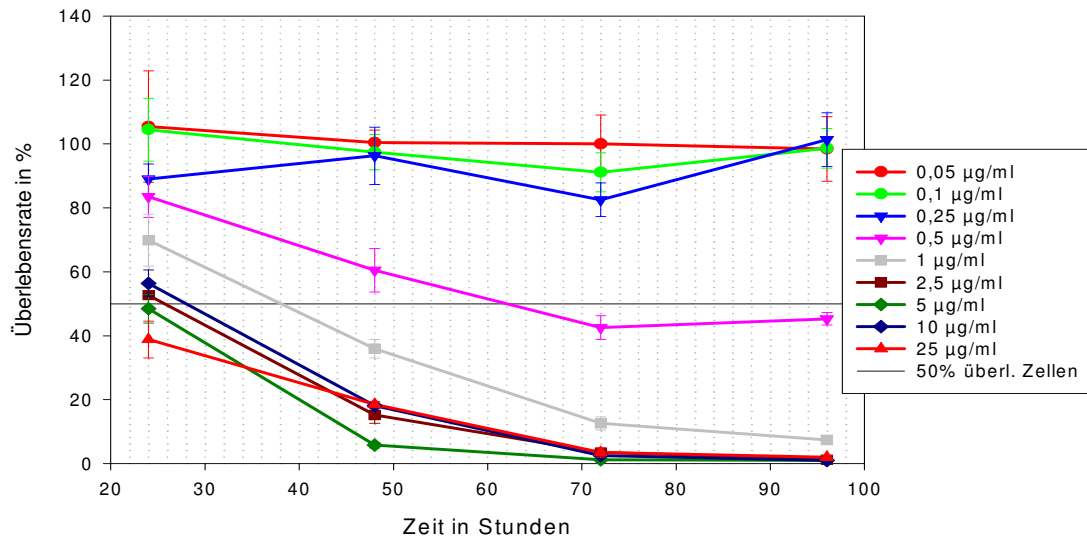
**Tab. 4.1.5.**

Inkubationszeit in Stunden	$GI_{50}$	
	[ $\mu\text{g/ml}$ ]	[ $\mu\text{M}$ ]
24	6,0	10,62
48	0,8	1,41
72	0,45	0,80
96	0,45	0,80



Toxizität in Abhängigkeit von der Inkubationszeit

**Abb. 4.1.5.** Einfluss von Doxorubicin in unterschiedlichen Konzentrationen auf die Überlebensrate von Cado ES-1 in Abhängigkeit von der Inkubationszeit.



Ab einer Konzentration von 0,5 µg/ml überlebten nur 50% der Zellen. Allerdings wurde die 50%-Marke bei dieser Konzentration erst nach ca. 62h unterschritten, während bei höheren Konzentrationen eine deutlich niedrigere Inkubationszeit erforderlich war (siehe Tabelle 4.1.6.).

Tab. 4.1.6.

Konzentration		$t_{G150}$ in h
[ $\mu\text{g/ml}$ ]	[ $\mu\text{M}$ ]	
0,050	0,086	-
0,100	0,172	-
0,250	0,431	
0,500	0,861	ca.62
1,000	1,774	ca.38
2,500	4,310	ca.26
5,000	8,621	ca.28
10,000	17,241	ca.24
25,000	43,103	<20

$t_{G150}$  = Zeitpunkt zu dem die Anzahl der vitalen Zellen im Vergleich zur mitgeführten Kontrolle auf 50% reduziert wurde.

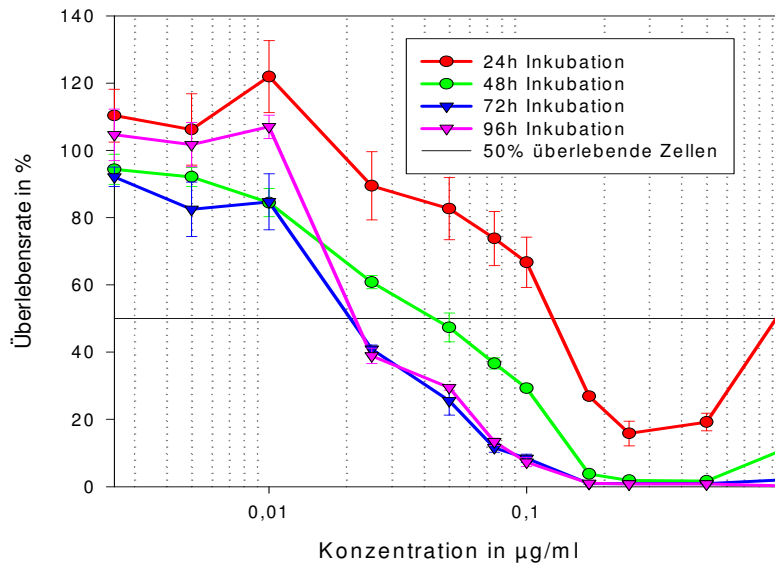
**4.1.2 VH-64****A) Langzeitinkubation von 24 bis 96 Stunden mit Daunorubicin auf VH-64**

Da diese Zelllinie wesentlich empfindlicher reagierte als die Zelllinie Cado ES-1, wurde die Konzentration des Zytostatikums reduziert.

**Tab. 4.1.7.** Konzentrationsreihen von Daunorubicin bei Langzeitversuchen

[ $\mu\text{g/ml}$ ]	[ $\mu\text{M}$ ]
0,0025	0,004
0,0050	0,009
0,0100	0,018
0,0250	0,044
0,0500	0,089
0,0750	0,133
0,1000	0,177
0,1750	0,310
0,2500	0,443
0,5000	0,887
1,0000	1,773

**Abb. 4.1.6.** Einfluss unterschiedlicher Konzentrationen und Inkubationszeiten von Daunorubicin auf die Überlebensrate von VH-64. 100% entsprechen der Extinktion der mitgeführten Kontrolle mit RPMI-Medium.



In Abhängigkeit von der Inkubationszeit wurden  $GI_{50}$ -Konzentrationen von 0,15 µg/ml bis 0,02 µg/ml beobachtet (siehe Tabelle 4.1.8.).

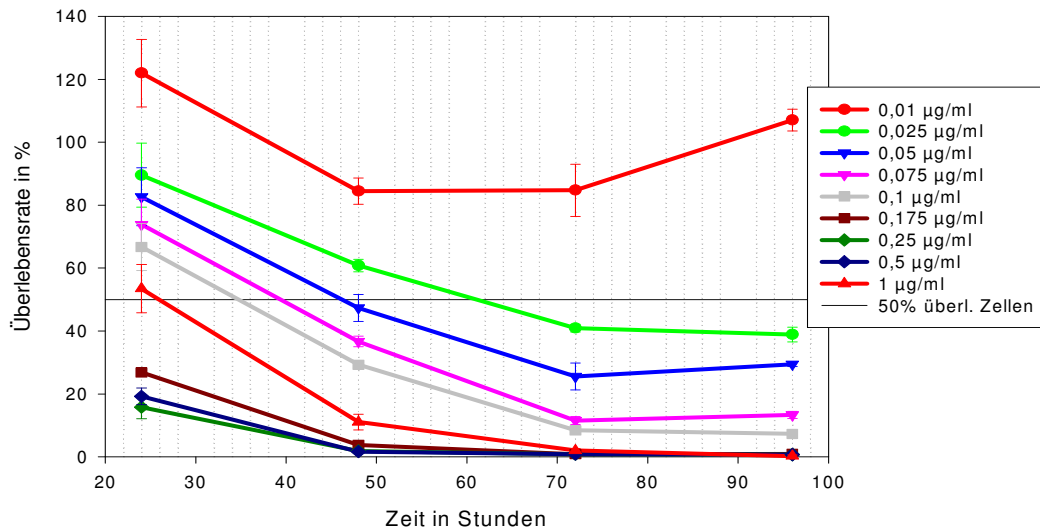
Mit zunehmender Konzentration und zunehmender Inkubationszeit fand sich bei gleicher Konzentration eine stärkere Reduktion vitaler Zellen. Wie schon bei der Zelllinie Cado ES-1 zeigte sich keine Steigerung der Toxizität zwischen 72 und 96 Stunden.

**Tab. 4.1.8.**

Inkubationszeit in Stunden	$GI_{50}$	
	[µg/ml]	[µM]
24	0,15	0,27
48	0,04	0,07
72	0,02	0,04
96	0,02	0,04

Toxizität in Abhängigkeit von der Inkubationszeit

**Abb. 4.1.7.** Einfluss von Daunorubicin in unterschiedlichen Konzentrationen auf die Überlebensrate von VH-64 in Abhängigkeit von der Inkubationszeit. 100% entsprechen der Extinktion der mitgeführten Kontrolle.



Ab einer Konzentration von 0,025µg/ml über einen Zeitraum von 24-96 Stunden sank die Überlebensrate der Zellen unter 50% (siehe Tab. 4.1.9.). Je länger die Inkubationszeit desto niedriger war die erforderliche Konzentration, um die vitalen Zellen um 50% zu reduzieren.

Tab. 4.1.9.

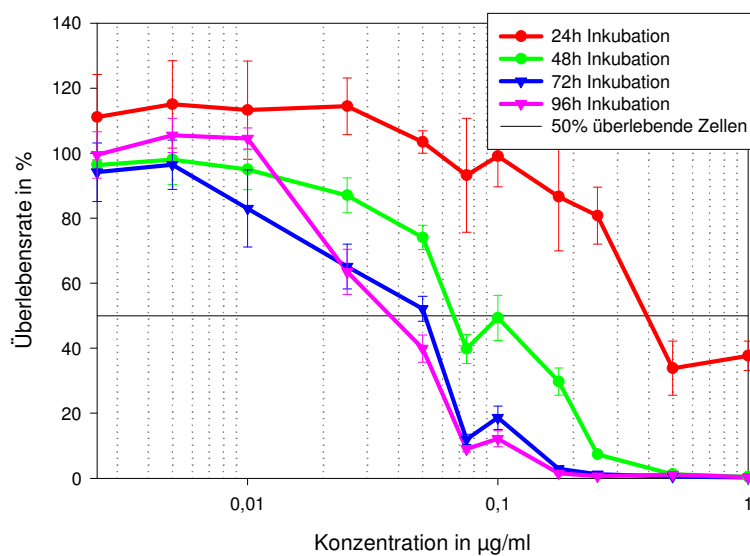
Konzentration		$t_{GI50}$ in h
[ $\mu\text{g/ml}$ ]	[ $\mu\text{M}$ ]	
0,0025	0,000	-
0,0050	0,018	-
0,0100	0,044	-
0,0250	0,089	ca.62
0,0500	0,177	ca.48
0,0750	0,443	ca.40
0,1000	0,887	ca.34
0,1750	1,773	<24
0,2500	4,433	<24
0,5000	8,865	<24
1,0000	17,730	<24

$t_{GI50}$  = Zeitpunkt zu dem die Anzahl der vitalen Zellen im Vergleich zur mitgeführten Kontrolle auf 50% reduziert wurde.

B) Langzeitinkubation von 24 bis 96 Stunden mit **Doxorubicin** auf VH-64**Tab. 4.1.10.**

Konzentrationsreihe von Doxorubicin bei Langzeitversuchen

[µg/ml]	[µM]
0,0025	0,004
0,0050	0,009
0,0100	0,018
0,0250	0,044
0,0500	0,089
0,0750	0,133
0,1000	0,177
0,1750	0,310
0,2500	0,443
0,5000	0,887
1,0000	1,773

**Abb. 4.1.8.** Einfluss unterschiedlicher Konzentrationen und Inkubationszeiten von **Doxorubicin** auf die Überlebensrate von VH-64. 100% entsprechen der Extinktion der mitgeführten Kontrolle.

In Abhängigkeit von der Inkubationszeit wurden  $GI_{50}$ -Konzentrationen von 0,4  $\mu\text{g/ml}$  bis 0,038  $\mu\text{g/ml}$  beobachtet (siehe Tabelle 4.1.11.).

Mit zunehmender Konzentration und zunehmender Inkubationszeit fand sich eine vermehrte Reduktion vitaler Zellen. Eine höhere Inkubationszeit senkt die erforderliche  $GI_{50}$ -Konzentration.

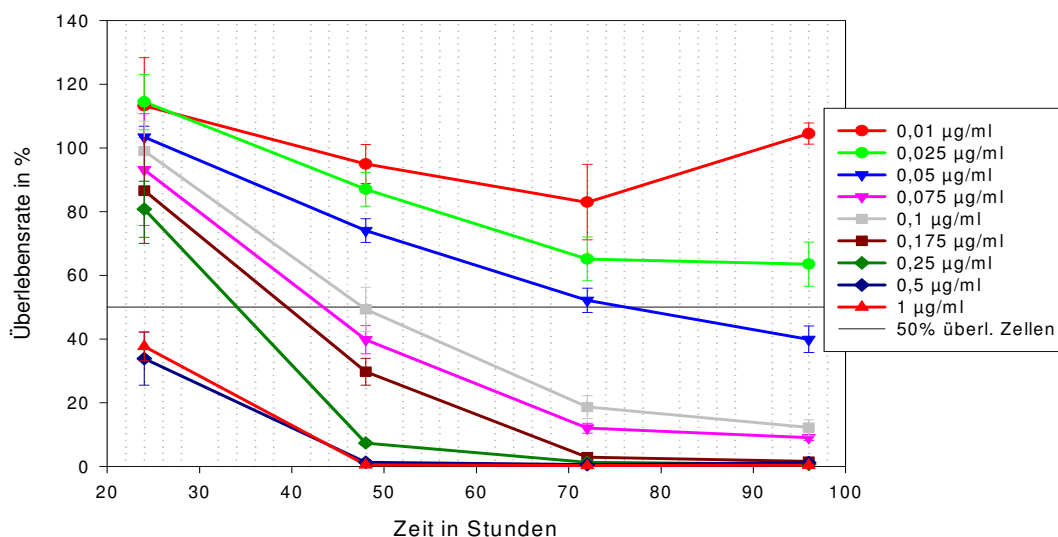
**Tab. 4.1.11.**

Inkubationszeit in Stunden	$GI_{50}$	
	[ $\mu\text{g/ml}$ ]	[ $\mu\text{M}$ ]
24	0,40	0,71
48	0,07	0,12
72	0,05	0,09
96	0,04	0,07

#### Toxizität in Abhängigkeit von der Inkubationszeit

**Abb. 4.1.9.**

Einfluss von **Doxorubicin** in unterschiedlichen Konzentrationen auf die Überlebensrate von VH-64 in Abhängigkeit von der Inkubationszeit. 100% entsprechen der Extinktion der mitgeführten Kontrolle.





Ab einer Konzentration von 0,05 µg/ml über einen Zeitraum von 24-96 Stunden sank die Überlebensrate der Zellen unter 50% (siehe Tab. 4.1.12.). Auch hier zeigt sich, dass die GI<sub>50</sub>-Konzentration durch eine entsprechend längere Inkubationszeit verringert werden kann.

**Tab. 4.1.12**

<b>Konzentration</b>		<b>t<sub>GI50</sub></b>
[µg/ml]	[µM]	in h
0,0025	0,004	-
0,0050	0,009	-
0,0100	0,018	-
0,0250	0,044	-
0,0500	0,089	ca.72
0,0750	0,133	ca.44
0,1000	0,177	ca.48
0,1750	0,310	ca.40
0,2500	0,443	ca.34
0,5000	0,887	<24
1,0000	1,773	<24

**t<sub>GI50</sub>** = Zeitpunkt zu dem die Anzahl der vitalen Zellen im Vergleich zur mitgeführten Kontrolle auf 50% reduziert wurde.

### 4.1.3 STA-ET-1

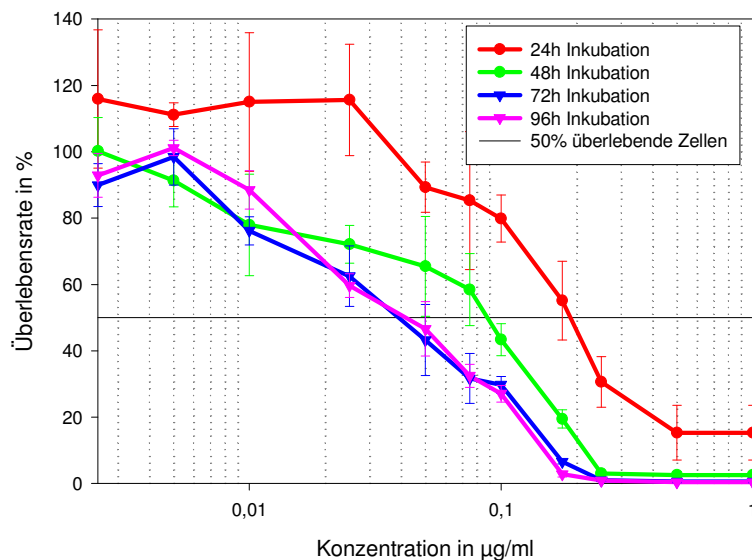
A) Langzeitinkubation von 24 bis 96 Stunden mit **Daunorubicin** auf STA-ET-1

**Tab. 4.1.13.**

Konzentrationsreihen von Daunorubicin bei Langzeitversuchen

[ $\mu\text{g/ml}$ ]	[ $\mu\text{M}$ ]
0,0025	0,004
0,0050	0,009
0,0100	0,018
0,0250	0,044
0,0500	0,089
0,0750	0,133
0,1000	0,177
0,1750	0,310
0,2500	0,443
0,5000	0,887
1,0000	1,773

**Abb. 4.1.10.** Einfluss unterschiedlicher Konzentrationen und Inkubationszeiten von Daunorubicin auf die Überlebensrate von STA-ET-1. 100% entsprechen der Extinktion der mitgeführten Kontrolle mit RPMI-Medium.



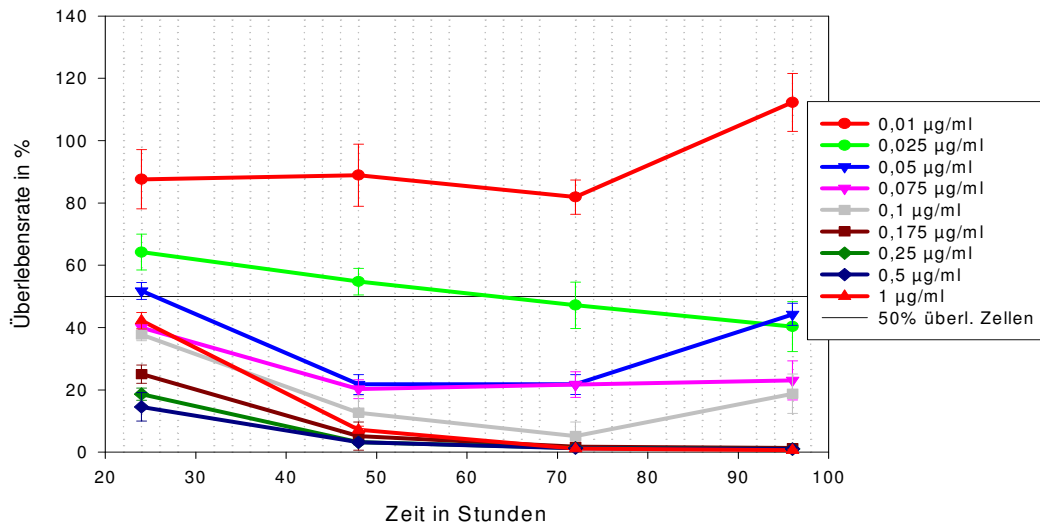
In Abhängigkeit von der Inkubationszeit wurden  $GI_{50}$ -Konzentrationen von 0,18 µg/ml bis 0,04 µg/ml beobachtet (siehe Tabelle 4.1.14.). Mit zunehmender Konzentration und zunehmender Inkubationszeit fand sich eine vermehrte Reduktion vitaler Zellen. Auch hier zeigte sich, wie bei der Zelllinie VH-64, keine Steigerung der Toxizität zwischen 72 und 96 Stunden.

**Tab. 4.1.14.**

Inkubationszeit in Stunden	$GI_{50}$	
	[µg/ml]	[µM]
24	0,18	0,32
48	0,1	0,18
72	0,04	0,07
96	0,04	0,07

Toxizität in Abhängigkeit von der Inkubationszeit

**Abb. 4.1.11.** Einfluss von Daunorubicin in unterschiedlichen Konzentrationen auf die Überlebensrate von STA-ET-1 in Abhängigkeit von der Inkubationszeit. 100% entsprechen der Extinktion der mitgeführten Kontrolle.



Ab einer Konzentration von 0,025 µg/ml über einen Zeitraum von 24-96 Stunden die Überlebensrate der Zellen unter 50% sank (siehe Tab. 4.1.15.). In einigen Fällen kommt es nach 72 Stunden zu einem erneuten Zellwachstum.

Tab. 4.1.15.

Konzentration		$t_{GI50}$ in h
[ $\mu\text{g/ml}$ ]	[ $\mu\text{M}$ ]	
0,0025	0,000	-
0,0050	0,018	-
0,0100	0,044	-
0,0250	0,089	ca.62
0,0500	0,177	ca.28
0,0750	0,443	<24
0,1000	0,887	<24
0,1750	1,773	<24
0,2500	4,433	<24
0,5000	8,865	<24
1,0000	17,730	<24

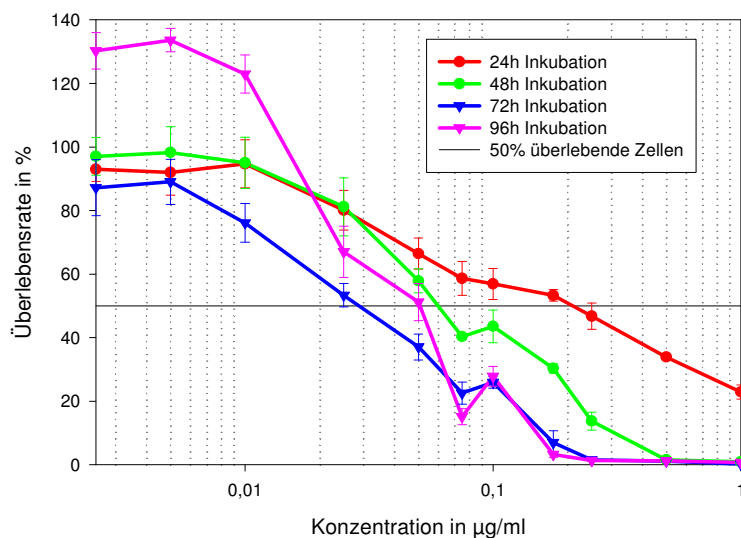
$t_{GI50}$  = Zeitpunkt zu dem die Anzahl der vitalen Zellen im Vergleich zur mitgeführten Kontrolle auf 50% reduziert wurde.

B) Langzeitinkubation von 24 bis 96 Stunden mit Doxorubicin auf STA-ET-1**Tab. 4.1.16.**

Konzentrationsreihe von Doxorubicin bei Langzeitversuchen

[ $\mu\text{g/ml}$ ]	[ $\mu\text{M}$ ]
0,0025	0,004
0,0050	0,009
0,0100	0,018
0,0250	0,044
0,0500	0,089
0,0750	0,133
0,1000	0,177
0,1750	0,310
0,2500	0,443
0,5000	0,887
1,0000	1,773

**Abb. 4.1.12.** Einfluss unterschiedlicher Konzentrationen und Inkubationszeiten von Doxorubicin auf die Überlebensrate von STA-ET-1. 100% entsprechen der Extinktion der mitgeführten Kontrolle.



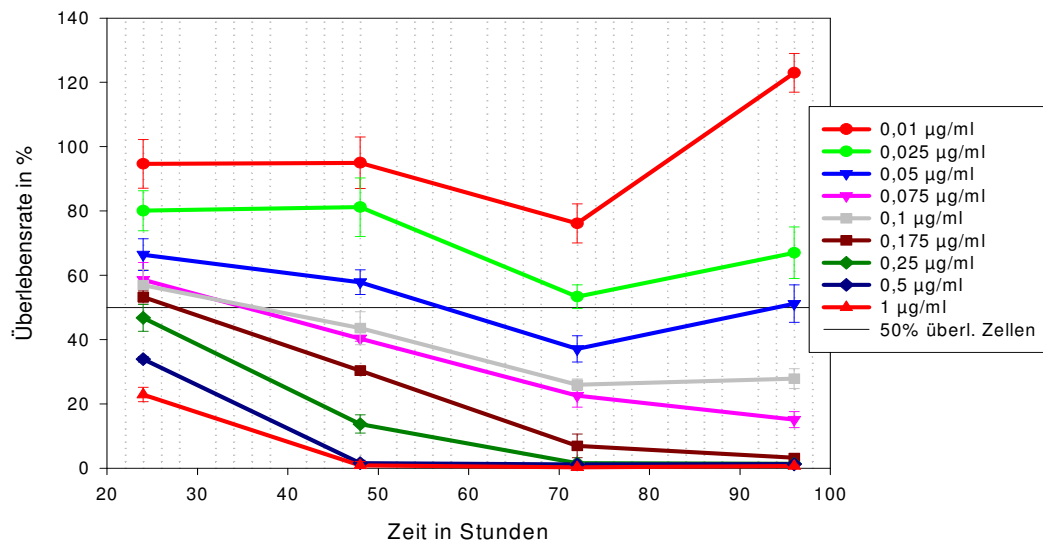
In Abhängigkeit von der Inkubationszeit wurden  $GI_{50}$ -Konzentrationen von 0,2  $\mu\text{g/ml}$  bis 0,02  $\mu\text{g/ml}$  beobachtet (siehe Tabelle 4.1.17.). Mit zunehmender Konzentration und zunehmender Inkubationszeit fand sich eine vermehrte Reduktion vitaler Zellen.

**Tab. 4.1.17.**

<b>Inkubationszeit in Stunden</b>	<b><math>GI_{50}</math></b>	
	<b>[<math>\mu\text{g/ml}</math>]</b>	<b>[<math>\mu\text{M}</math>]</b>
<b>24</b>	0,2	0,35
<b>48</b>	0,06	0,11
<b>72</b>	0,03	0,05
<b>96</b>	0,05	0,09

Toxizität in Abhängigkeit von der Inkubationszeit**Abb. 4.1.13.**

Einfluss von Doxorubicin in unterschiedlichen Konzentrationen auf die Überlebensrate von STA-ET-1 in Abhängigkeit von der Inkubationszeit. 100% entsprechen der Extinktion der mitgeführten Kontrolle.



Hier wird deutlich, dass ab einer Konzentration von 0,05µg/ml über einen Zeitraum von 24-96 Stunden die Überlebensrate der Zellen unter 50% sank. Bei den niedrigen Konzentrationen (bis 0,1 µg/ml) kommt es jedoch nach etwa 72 Stunden erneut zum Zellwachstum.

(siehe Tab. 4.1.18).



Tab. 4.1.18.

Konzentration		$t_{GI50}$ in h
[ $\mu\text{g/ml}$ ]	[ $\mu\text{M}$ ]	
0,0025	0,004	-
0,0050	0,009	-
0,0100	0,018	-
0,0250	0,044	-
0,0500	0,089	ca.56
0,0750	0,133	ca.38
0,1000	0,177	ca.38
0,1750	0,310	ca.28
0,2500	0,443	<24
0,5000	0,887	<24
1,0000	1,773	<24

$t_{GI50}$  = Zeitpunkt zu dem die Anzahl der vitalen Zellen im Vergleich zur mitgeführten Kontrolle auf 50% reduziert wurde.

**4.1.4 STA- ET-2.1**

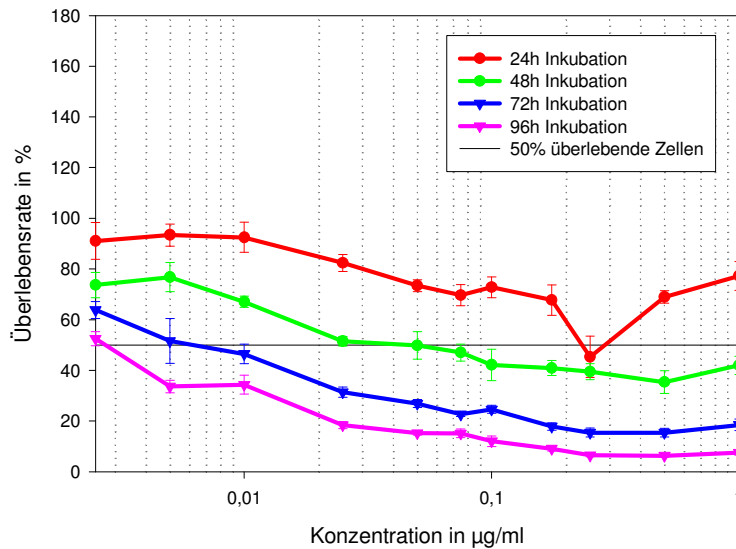
A) Langzeitinkubation von 24 bis 96 Stunden mit **Daunorubicin** auf STA-ET-2.1

**Tab. 4.1.19.**

Konzentrationsreihen von Daunorubicin bei Langzeitversuchen

[ $\mu\text{g/ml}$ ]	[ $\mu\text{M}$ ]
0,0025	0,004
0,0050	0,009
0,0100	0,018
0,0250	0,044
0,0500	0,089
0,0750	0,133
0,1000	0,177
0,1750	0,310
0,2500	0,443
0,5000	0,887
1,0000	1,773

**Abb. 4.1.14.** Einfluss unterschiedlicher Konzentrationen und Inkubationszeiten von Daunorubicin auf die Überlebensrate von STA-ET-2.1. 100% entsprechen der Extinktion der mitgeführten Kontrolle mit RPMI-Medium.



Ab einer Inkubationszeit von 24 Stunden wurden  $GI_{50}$ -Konzentrationen von 0,25 µg/ml bis 0,003 µg/ml beobachtet (siehe Tabelle 4.1.20.). Jedoch zeigte die Zelllinie in diesem Versuch kein hohes Zellwachstum.

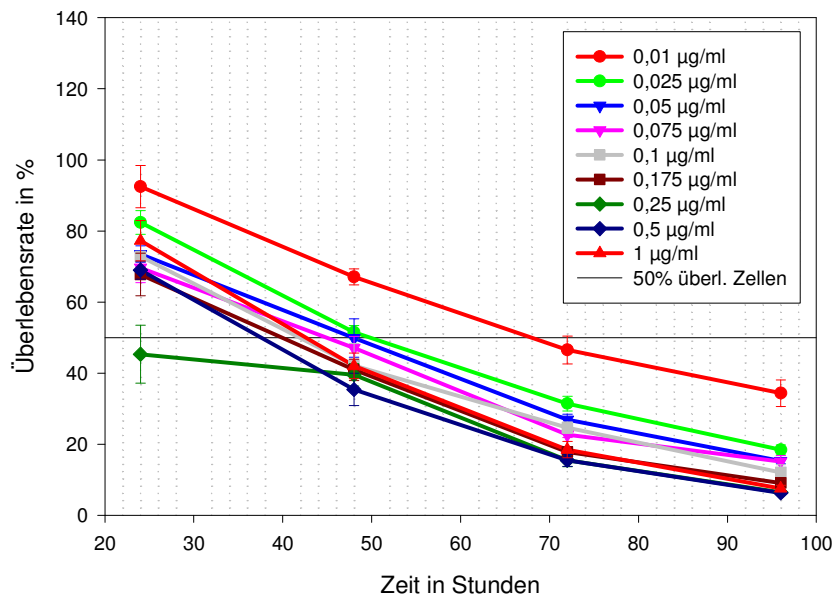
Mit zunehmender Konzentration und zunehmender Inkubationszeit fand sich eine vermehrte Reduktion vitaler Zellen.

**Tab. 4.1.20.**

Inkubationszeit in Stunden	$GI_{50}$	
	[µg/ml]	[µM]
24	0,25	0,44
48	0,05	0,09
72	0,01	0,02
96	0,003	0,005

Toxizität in Abhängigkeit von der Inkubationszeit

**Abb. 4.1.15.** Einfluss von Daunorubicin in unterschiedlichen Konzentrationen auf die Überlebensrate von STA-ET-2.1 in Abhängigkeit von der Inkubationszeit. 100% entsprechen der Extinktion der mitgeführten Kontrolle.



Hier sank ab einer Konzentration von 0,01µg/ml über einen Zeitraum von 24-96 Stunden die Überlebensrate der Zellen unter 50%. Je höher die Konzentration desto geringer war die erforderliche Inkubationszeit, um die Tumorzellen um 50% zu reduzieren. (siehe Tab. 4.1.21.).

Tab. 4.1.21.

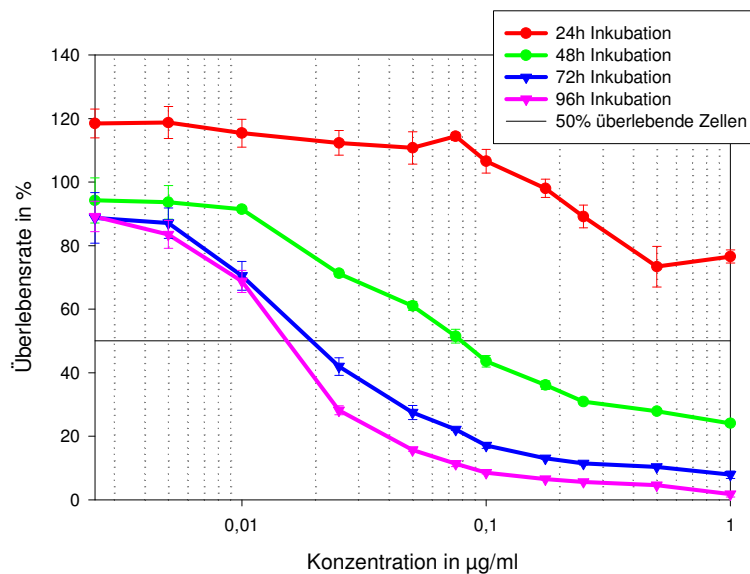
Konzentration		$t_{GI50}$ in h
[ $\mu\text{g/ml}$ ]	[ $\mu\text{M}$ ]	
0,0025	0,000	ca.68
0,0050	0,018	ca.50
0,0100	0,044	ca.50
0,0250	0,089	ca.48
0,0500	0,177	ca.44
0,0750	0,443	ca.42
0,1000	0,887	ca.42
0,1750	1,773	ca.42
0,2500	4,433	< 24
0,5000	8,865	ca.38
1,0000	17,730	ca.42

$t_{GI50}$  = Zeitpunkt zu dem die Anzahl der vitalen Zellen im Vergleich zur mitgeführten Kontrolle auf 50% reduziert wurde.

B) Langzeitinkubation von 24 bis 96 Stunden mit **Doxorubicin** auf STA-ET-2.1**Tab. 4.1.22.**

Konzentrationsreihe von Doxorubicin bei Langzeitversuchen

[ $\mu\text{g/ml}$ ]	[ $\mu\text{M}$ ]
0,0025	0,004
0,0050	0,009
0,0100	0,018
0,0250	0,044
0,0500	0,089
0,0750	0,133
0,1000	0,177
0,1750	0,310
0,2500	0,443
0,5000	0,887
1,0000	1,773

**Abb. 4.1.16.** Einfluss unterschiedlicher Konzentrationen und Inkubationszeiten von Doxorubicin auf die Überlebensrate von STA-ET-2.1. 100% entsprechen der Extinktion der mitgeführten Kontrolle.

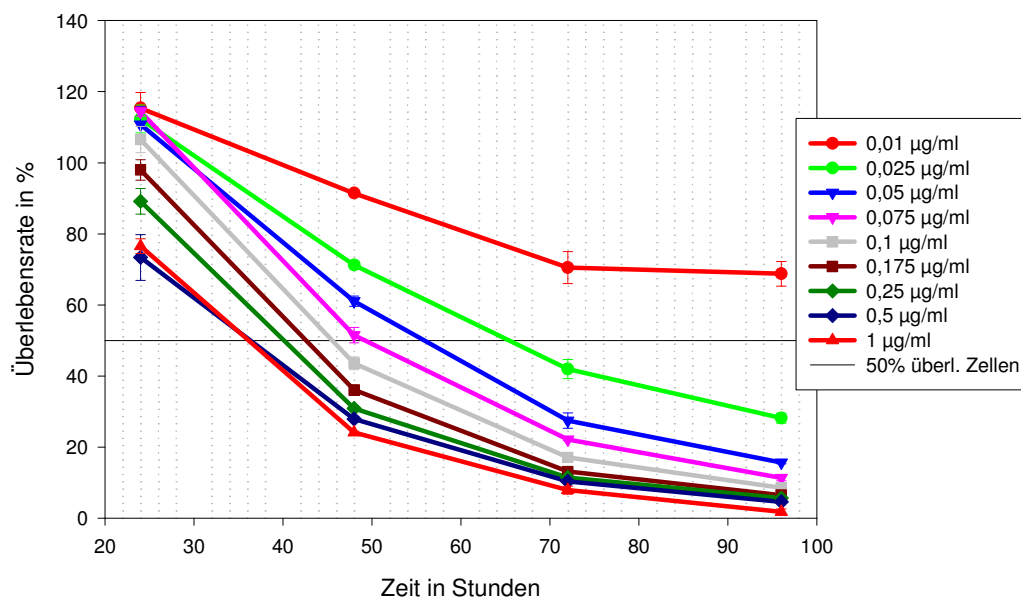
Bei dieser Versuchsreihe wurde die  $GI_{50}$  nach 24 Stunden nicht erreicht. Ab einer Inkubationszeit von 48 Stunden wurden  $GI_{50}$  –Konzentrationen von 0,08  $\mu\text{g/ml}$  bis 0,018  $\mu\text{g/ml}$  beobachtet. Die  $GI_{50}$  reduzierte sich mit steigender Inkubationszeit, wie schon zuvor beobachtet zeigte sich zwischen 72 und 96 Stunden kein deutlicher Unterschied mehr. (siehe Tabelle 4.1.23.).

**Tab. 4.1.23.**

Inkubationszeit in Stunden	$GI_{50}$	
	[ $\mu\text{g/ml}$ ]	[ $\mu\text{M}$ ]
24	-	-
48	0,08	0,14
72	0,02	0,04
96	0,018	0,03

#### Toxizität in Abhängigkeit von der Inkubationszeit

**Abb. 4.1.17.** Einfluss von Doxorubicin in unterschiedlichen Konzentrationen auf die Überlebensrate von STA-ET-2.1 in Abhängigkeit von der Inkubationszeit. 100% entsprechen der Extinktion der mitgeführten Kontrolle.



Ab einer Konzentration von 0,025  $\mu\text{g/ml}$  über einen Zeitraum von 24-96 Stunden sank die Überlebensrate der Zellen unter 50%. Je höher die Konzentration, desto niedriger die erforderliche Inkubationszeit, um die Tumorzellen um 50% zu reduzieren. (siehe Tab. 4.1.24).

**Tab. 4.1.24.**

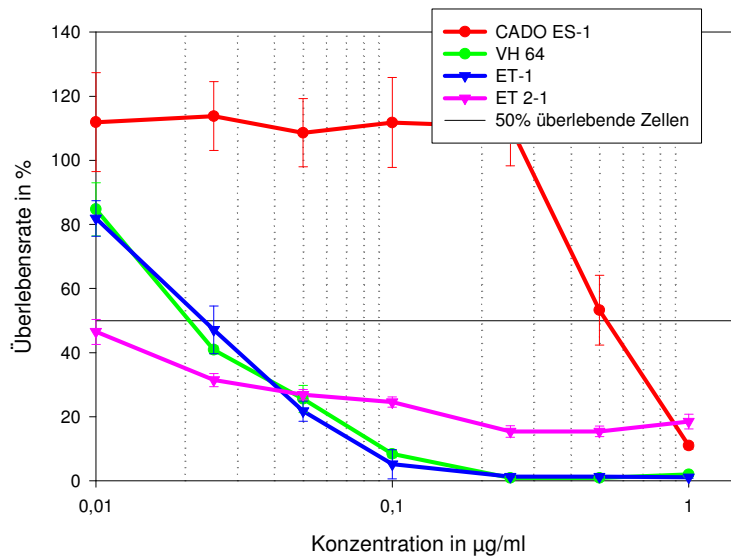
<b>Konzentration</b>		<b>t<sub>GI50</sub></b>
[ $\mu\text{g/ml}$ ]	[ $\mu\text{M}$ ]	in h
0,0025	0,004	-
0,0050	0,009	-
0,0100	0,018	-
0,0250	0,044	ca.72
0,0500	0,089	ca.56
0,0750	0,133	ca.48
0,1000	0,177	ca.46
0,1750	0,310	ca.42
0,2500	0,443	ca.41
0,5000	0,887	ca.36
1,0000	1,773	ca.36

t<sub>GI50</sub> = Zeitpunkt zu dem die Anzahl der vitalen Zellen im Vergleich zur mitgeführten Kontrolle auf 50% reduziert wurde.



## 4.2 Vergleichende Darstellung des Ansprechens der 4 Zelllinien auf unterschiedliche Daunorubicin - Konzentrationen bei den Langzeitinkubationen

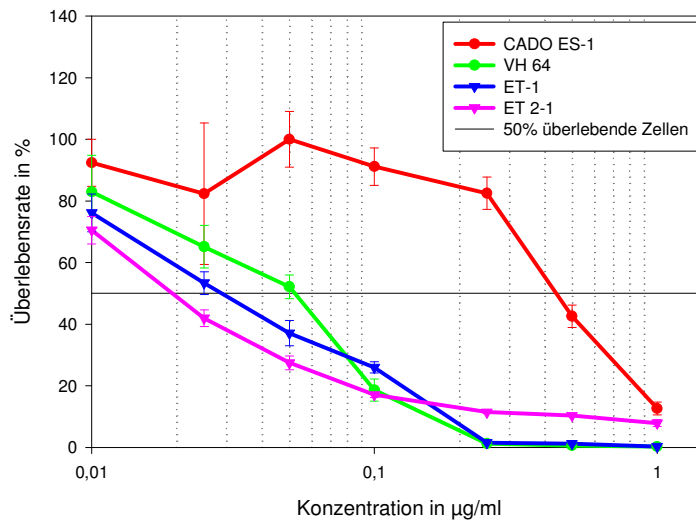
Abb. 4.2.1 72 stündige Inkubation



Bei Cado ES-1 wurden jeweils größere Konzentrationen des Zytostatikums benötigt, um die  $GI_{50}$  zu erreichen, als bei den übrigen 3 Zelllinien. STA-ET-1 und VH-64 ließen ein sehr ähnliches Ansprechen auf das Zytostatikum erkennen. STA-ET-2.1 zeigte nach 24 Stunden zunächst ein resistenteres Verhalten als die übrigen Zelllinien. Jedoch hatte auch die Inkubationszeit einen großen Einfluss auf die Wirksamkeit gegen die Tumorzellen. Ein großer Unterschied fand sich zwischen 24 und 48 bzw. 72 Stunden. Der Unterschied zwischen 72 und 96 Stunden war nur noch sehr gering.

### 4.3 Vergleichende Darstellung des Ansprechens der 4 Zelllinien auf unterschiedliche Doxorubicin - Konzentrationen bei den Langzeitinkubationen

Abb. 4.3.1. 72 stündige Inkubation



Auch hier zeigte Cado-ES-1 das resistanteste Verhalten, die GI<sub>50</sub> wurde bei den gewählten Konzentrationen erst nach 72 Stunden erreicht.

STA-ET-1 und VH-64 sprachen auch hier sehr ähnlich auf das Zytostatikum an, nach der 72 stündigen Inkubation zeigte auch STA-ET 2-1 eine GI<sub>50</sub>, die in dem Bereich der GI<sub>50</sub> von VH-64 und STA ET-1 lag. Im Vergleich der beiden Zytostatika zeigte Daunorubicin vor allem nach der 24-stündigen Inkubation eine höhere Wirksamkeit bei allen Zelllinien. Nach 72 Stunden wird dieser Unterschied jedoch geringer.

#### 4.4 Kurzexpositionen

Die Kurzexpositionen und anschließende Nachinkubationen mit RPMI-Medium wurden mit den Zelllinien Cado ES-1 und VH-64 durchgeführt.

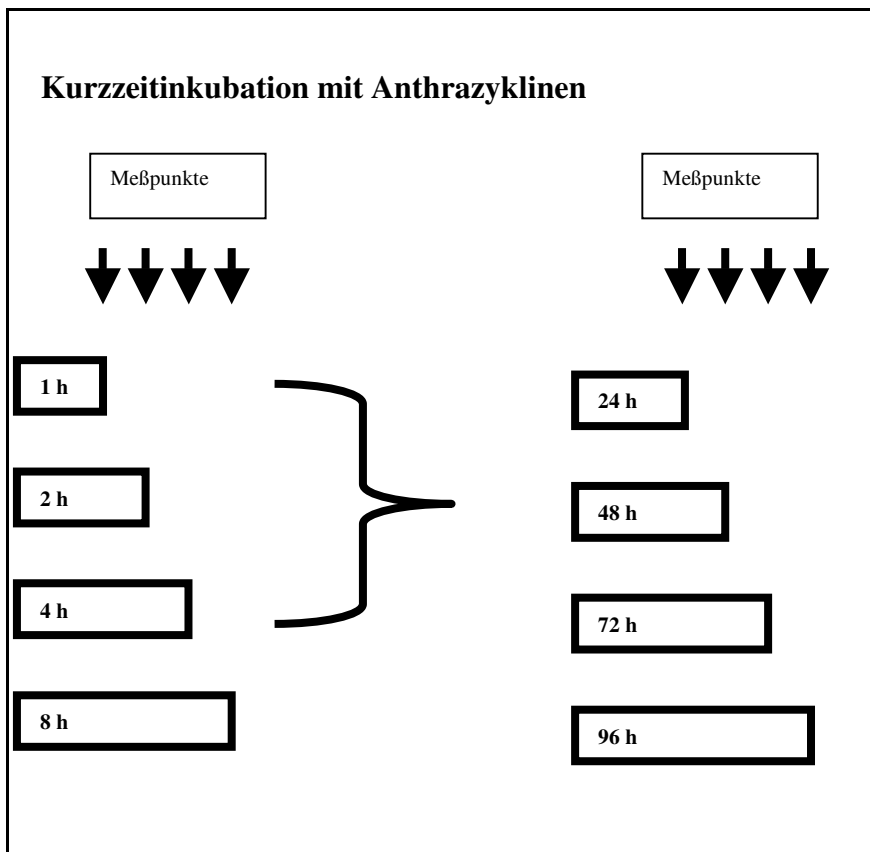
##### 4.4.1 Cado ES-1

###### A) Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1

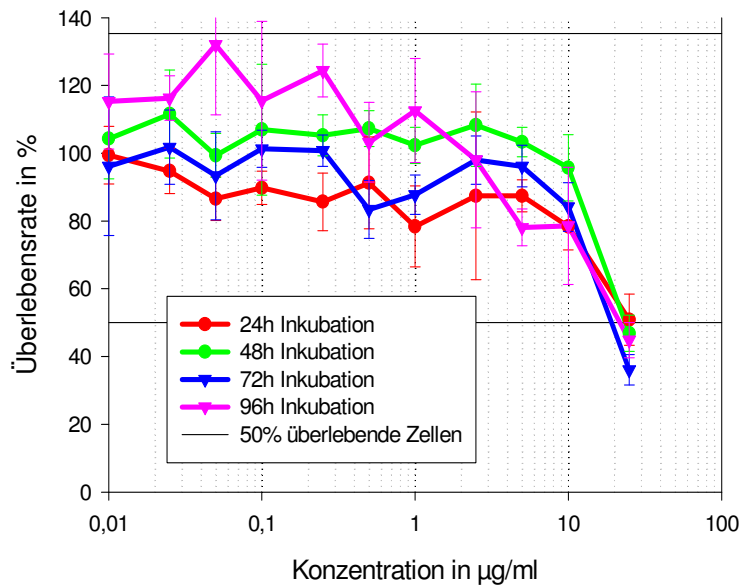
Die Konzentrationen des Zytostatikums bei den Kurzexpositionen entsprachen denen der Langzeitexpositionen von 0,01 bis 25 µg/ml.

##### Abb. 4.4.1.

Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus  
(entspricht Abb. 3.4.2.)



**Abb. 4.4.2.** Einfluss unterschiedlicher Konzentrationen und Inkubationszeiten von Daunorubicin auf die Überlebensrate von Cado ES-1. 100% entsprechen der Extinktion der mitgeführten Kontrolle mit RPMI-Medium.

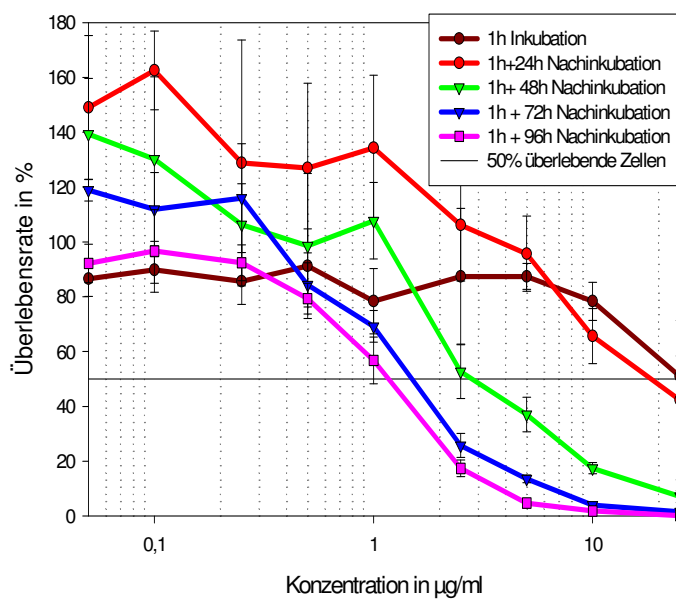


Eine Expositionszeit von 1-8 Stunden hatte kaum Einfluss auf die Überlebensrate. Erst bei sehr hohen Konzentrationen werden 50% der Zellen vernichtet.

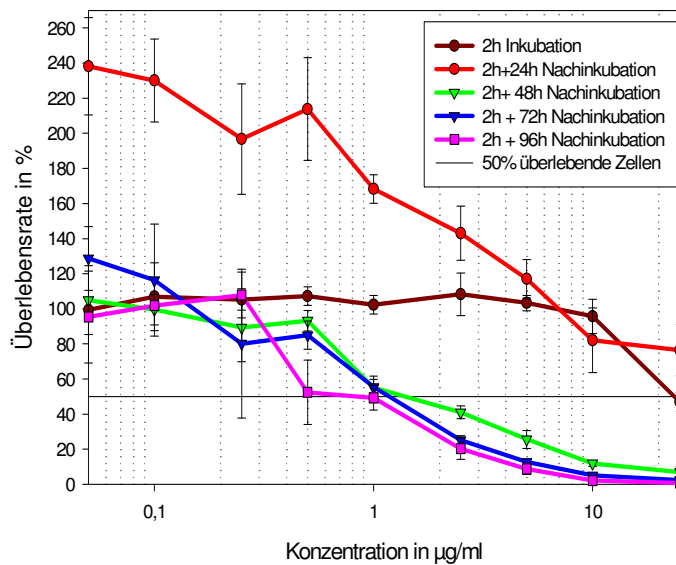
Nachinkubationen mit RPMI-Medium für 24-96 Stunden

**Abb. 4.4.3.** Einfluss auf die Überlebensrate der Zellen in Abhängigkeit von der Konzentration des Zytostatikums nach den unterschiedlichen Kurzinkubationszeiten und Nachinkubation mit Medium.

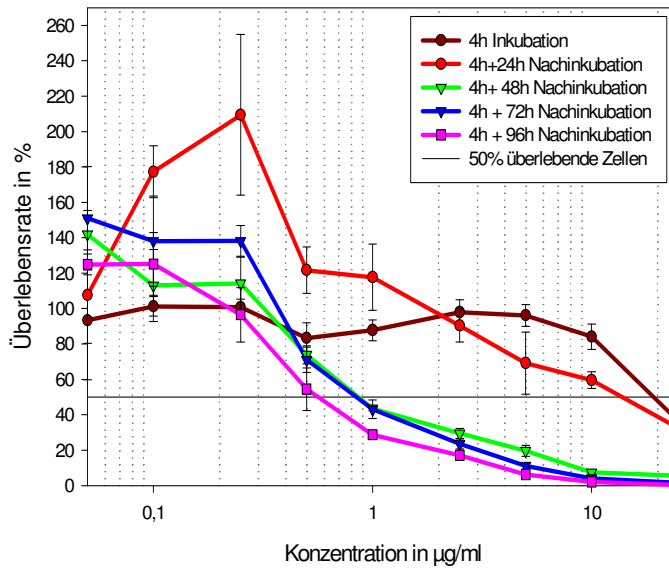
a) 1 Stunde Kurzexposition mit Daunorubicin und anschließende Nachinkubation



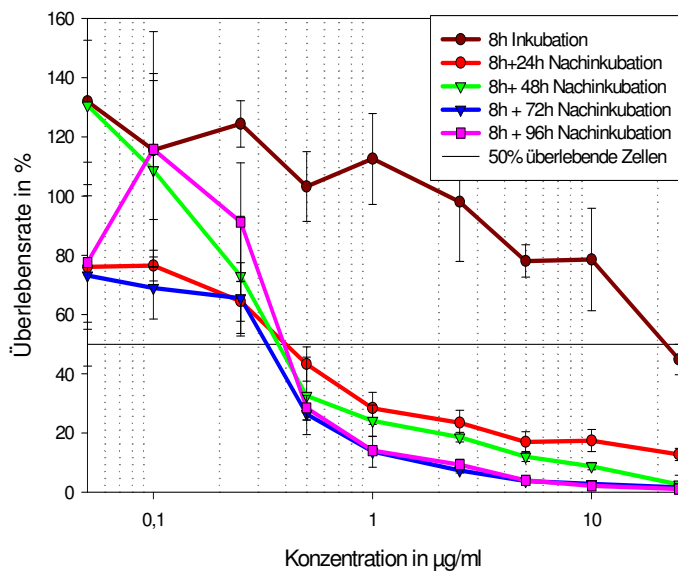
b) 2 Stunden Kurzexposition mit Daunorubicin und anschließende Nachinkubation



c) 4 Stunden Kurzexposition mit Daunorubicin und anschließende Nachinkubation



d) 8 Stunden Kurzexposition mit Daunorubicin und anschließende Nachinkubation



**Tab. 4.4.1.** Daunorubicin - Konzentrationen, die zum Senken der Überlebensrate auf 50% notwendig waren, in Abhängigkeit von den Kurzexpositionszeiten und den Nachinkubationszeiten.

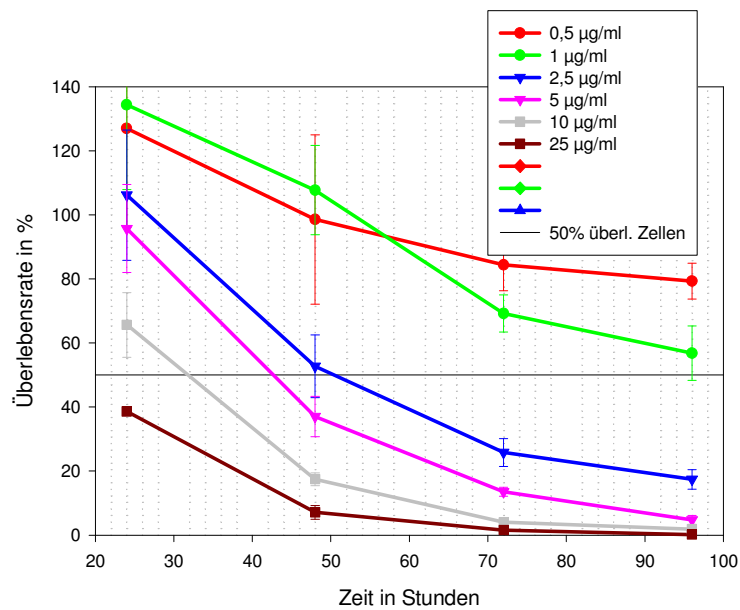
	1 Stunde		2 Stunden		4 Stunden		8 Stunden	
Nachinku- bationszeit in Stunden	GI <sub>50</sub>							
	[µg/ml]	[µM]	[µg/ml]	[µM]	[µg/ml]	[µM]	[µg/ml]	[µM]
<b>24</b>	20	35	-	-	15	27	0,4	0,7
<b>48</b>	2,5	4,4	1,0	1,8	0,9	1,6	0,4	0,7
<b>72</b>	1,5	2,7	1,0	1,8	0,9	1,6	0,35	0,6
<b>96</b>	1,2	2,1	0,9	1,6	0,5	0,9	0,9	1,6

Der Effekt auf die Überlebensrate der Zellen veränderte sich ab 48 Stunden Nachinkubationszeit nicht mehr wesentlich, die GI<sub>50</sub> für 48 bis 96 Stunden lagen in allen 4 Versuchsabschnitten sehr eng beieinander. Die größten Unterschiede waren bei 24 Stunden Nachinkubationszeit festzustellen. Auch die Dauer der Kurzinkubation hat jedoch Einfluss auf die erforderliche Konzentration des Zytostatikums. Je länger die Zellen mit dem Zytostatikum inkubiert werden, desto geringer ist die erforderliche Nachinkubationszeit. Bei der zweistündigen Kurzinkubation und 24-stündiger Nachinkubation kommt es zunächst zu einer Reduktion der Tumorzellen, dann steigt die Zellkonzentration jedoch erneut an. Hierbei handelt es sich um ein in-vitro-Artefakt, der im Folgenden nicht weiter interpretiert wird.

Toxizität in Abhängigkeit von der Inkubationszeit

**Abb. 4.4.4.** Einfluss von Daunorubicin unterschiedlichen Konzentrationen auf die Überlebensrate von Cado ES-1 in Abhängigkeit von der Nachinkubationszeit. 100% entsprechen der Extinktion der mitgeführten Kontrolle.

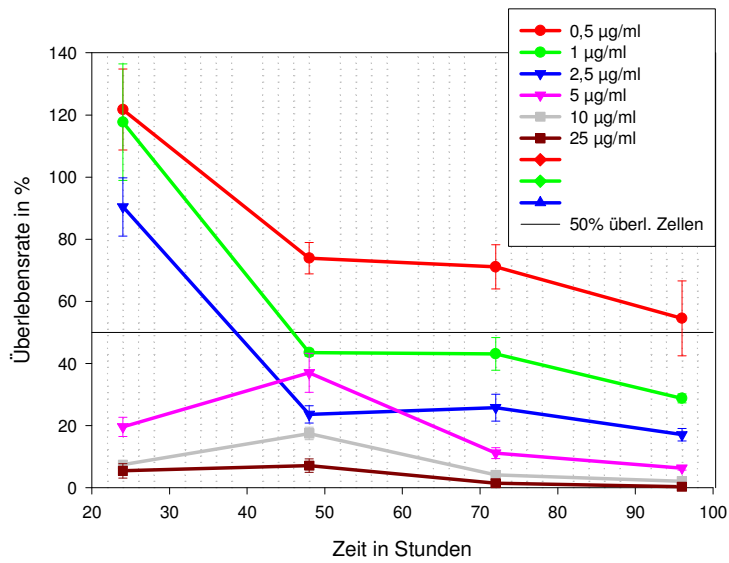
a) vorangegangene Inkubation mit Daunorubicin über **eine Stunde**



Um die Überlebensrate während der Nachinkubationszeit von 24 bis 96 Stunden auf unter 50% zu senken musste die vorangegangene Daunorubicin - Exposition von einer Stunde mindestens mit einer Konzentration von **2,5 µg/ml** stattfinden. Bei dieser Konzentration war die 50 %-Marke nach ca. **48 Stunden** Nachinkubation erreicht.



## b) vorangegangene Inkubation mit Daunorubicin über vier Stunden



Bei vorangegangener Daunorubicin - Exposition von 4 Stunden wurde ab einer Konzentration von **1 µg/ml** die Überlebensrate der Zellen in der Nachinkubationszeit um über 50% gesenkt. Bei dieser Konzentration wurde die  $GI_{50}$  nach ca. **46 Stunden** Nachinkubation erreicht.

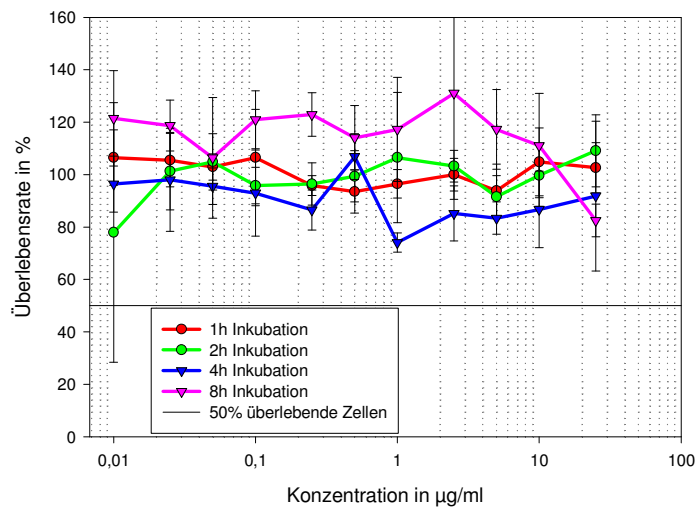
**Tab. 4.4.2.** Nachinkubationszeiten, die zum Erreichen der GI<sub>50</sub> notwendig waren, in Abhängigkeit von der vorangegangenen Kurzexpositionsdauer und der Konzentration

<b>Konzentration</b>		<b>Zeit</b>	
[ $\mu$ M]	[ $\mu$ g/ml]	<b>1 Stunde</b>	<b>4 Stunden</b>
0,018	0,010	-	-
0,044	0,025	-	-
0,089	0,050	-	-
0,177	0,100	-	-
0,443	0,250	-	-
0,887	0,500	-	-
1,773	1,000	-	46
4,433	2,500	48	38
8,865	5,000	42	< 24
17,730	10,000	32	< 24
44,326	25,000	< 24	< 24

$t_{GI50}$  = Zeitpunkt zu dem die Anzahl der vitalen Zellen im Vergleich zur mitgeführten Kontrolle auf 50% reduziert wurde.

B) Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado Es-1

**Abb. 4.4.5.** Einfluss unterschiedlicher Konzentrationen und Inkubationszeiten von Doxorubicin auf die Überlebensrate von Cado ES-1. 100% entsprechen der Extinktion der mitgeführten Kontrolle mit RPMI-Medium.

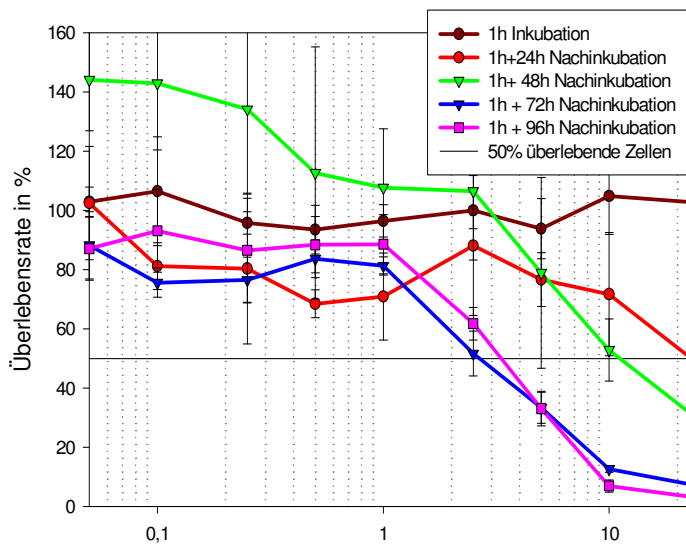


Eine Kurzexposition von 1-8 Stunden hatte hier keinen Einfluss auf die Überlebensrate der Zellen.

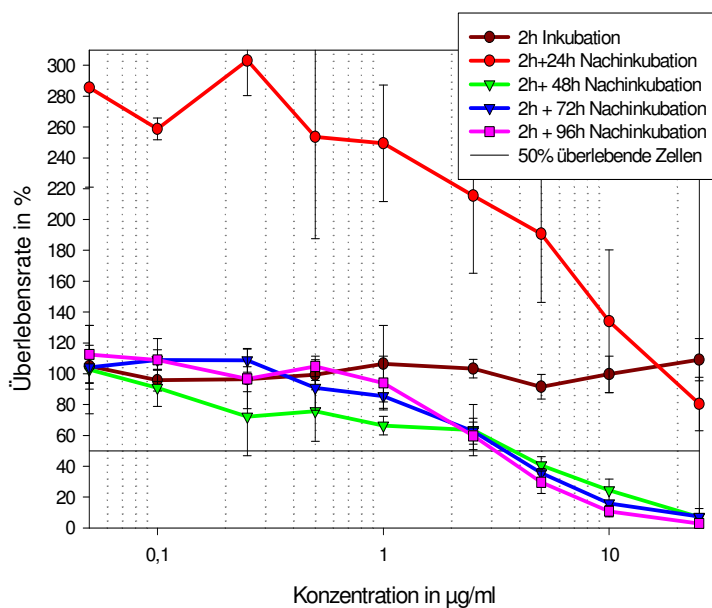
### Nachinkubationen mit RPMI-Medium für 24-96 Stunden

**Abb. 4.4.6.** Einfluss auf die Überlebensrate der Zellen in Abhängigkeit von der Konzentration des Zytostatikums nach den unterschiedlichen Kurzinkubationszeiten und Nachinkubation mit Medium.

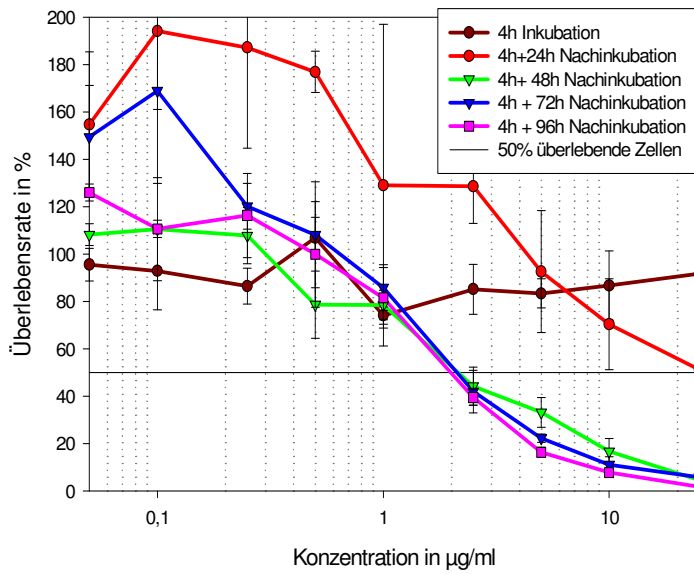
a) 1 Stunde Kurzexposition mit Doxorubicin und anschließende Nachinkubation



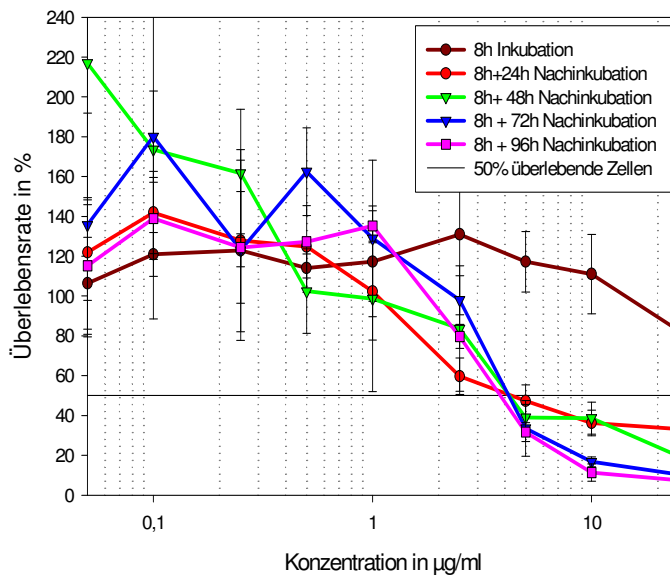
b) 2 Stunden Kurzexposition mit Doxorubicin und anschließende Nachinkubation



c) 4 Stunden Kurzexposition mit Doxorubicin und anschließende Nachinkubation



d) 8 Stunden Kurzexposition mit Doxorubicin und anschließende Nachinkubation



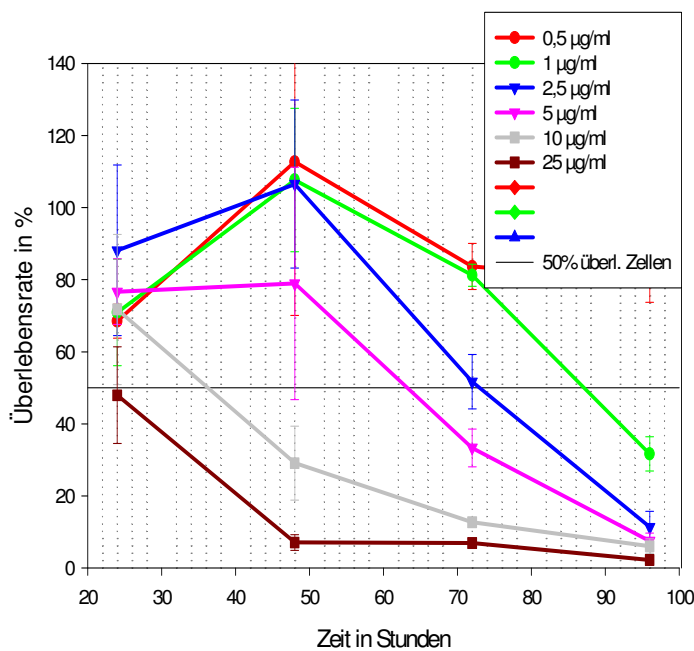
	1 Stunde		2 Stunden		4 Stunden		8 Stunden	
Nachinku- bationszeit in Stunden	GI <sub>50</sub>							
	[µg/ml]	[µM]	[µg/ml]	[µM]	[µg/ml]	[µM]	[µg/ml]	[µM]
<b>24</b>	20	35	-	-	-	-	4,0	7,1
<b>48</b>	11	19	3,1	5,5	2,0	3,5	4,0	7,1
<b>72</b>	2,5	4.4	3,1	5,5	2,0	3,5	4,0	7,1
<b>96</b>	3,1	5,5	3,1	5,5	2,0	3,5	4,0	7,1

Ähnlich Daunorubicin zeigt sich der größte Unterschied in der GI<sub>50</sub> zwischen 24 und 48 Stunden, während sich zwischen 48, 72 und 96 Stunden kaum noch Unterschiede zeigen. Ebenso ist die GI<sub>50</sub> nach 1 Stunde Kurzinkubation und bis zu 48 Stunden Nachinkubation noch deutlich höher als bei den längeren Kurzinkubationen. Dieser Unterschied ist jedoch nach 72 und 96 Stunden Nachinkubation nicht mehr nachweisbar. Bei dem Wachstum der Zellen nach zwei Stunden Kurzinkubation und 24 Stunden Nachinkubation handelt es wie beim Daunorubicin um ein Artefakt, da es sich um denselben Versuch handelt.

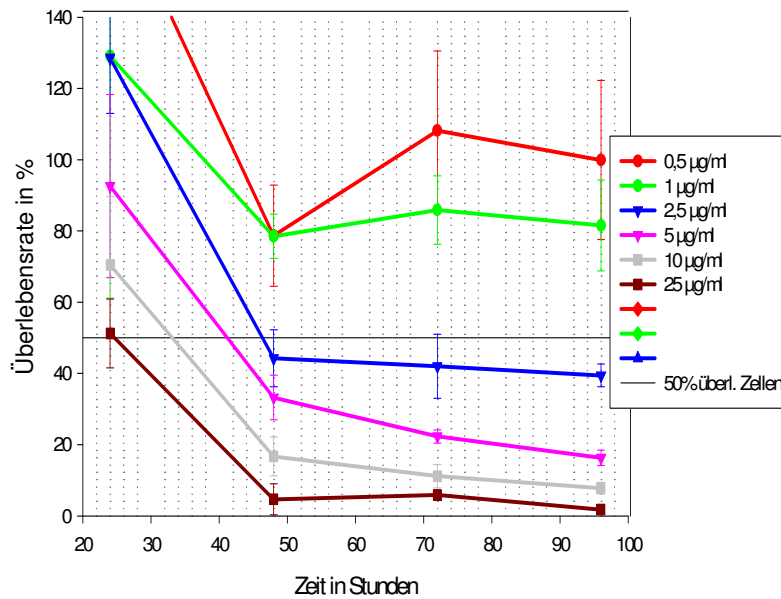
Toxizität in Abhängigkeit von der Inkubationszeit

**Abb. 4.4.7.** Einfluss von Doxorubicin unterschiedlichen Konzentrationen auf die Überlebensrate von Cado ES-1 in Abhängigkeit von der Nachinkubationszeit. 100% entsprechen der Extinktion der mitgeführten Kontrolle.

a) vorangegangene Inkubation mit Doxorubicin über **einer Stunde**



Um die Überlebensrate während der Nachinkubationszeit von 24 bis 96 Stunden auf unter 50% zu senken musste die vorangegangene Doxorubicin - Exposition von einer Stunde mindestens mit einer Konzentration von **2,5µg/ml** stattfinden. Bei dieser Konzentration war die 50 %-Marke nach ca. **88 Stunden** Nachinkubation erreicht, also deutlich länger als bei Daunorubicin.

**b) vorangegangene Inkubation mit Doxorubicin über vier Stunden**

Bei vorangegangener Doxorubicin - Exposition von 4 Stunden wurde ab einer Konzentration von **2,5 µg/ml** die Überlebensrate der Zellen in der Nachinkubationszeit um über 50% gesenkt. Bei dieser Konzentration wurde die 50%-Marke nach ca. **48 Stunden** Nachinkubation erreicht.



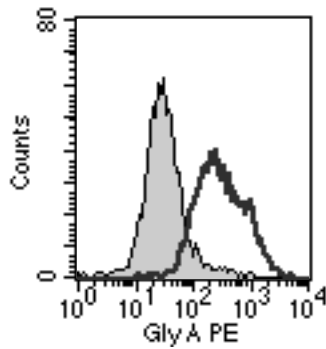
Konzentration		Zeit	
[ $\mu$ M]	[ $\mu$ g/ml]	1 Stunde	4 Stunden
0,018	0,010	-	-
0,044	0,025	-	-
0,089	0,050	-	-
0,177	0,100	-	-
0,443	0,250	-	-
0,887	0,500	-	-
1,773	1,000	88	-
4,433	2,500	72	48
8,865	5,000	62	42
17,730	10,000	36	34
44,326	25,000	24	24

$t_{GI50}$  = Zeitpunkt zu dem die Anzahl der vitalen Zellen im Vergleich zur mitgeführten Kontrolle auf 50% reduziert wurde.

## 4.5 P-Glykoproteinexpression auf den Zelllinien

### 4.5.1 P-Glykoproteinexpression auf Cado ES-1

Abb. 4.5.1.

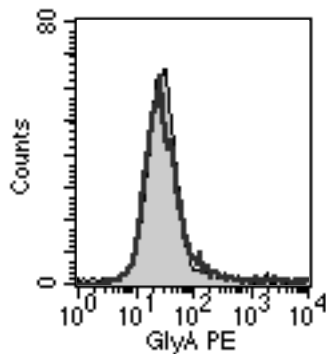


Die dunkelgraue Kurve, welche die Bindung des Fluoreszenz-markierten Antikörpers gegen PGP darstellt, ist gegenüber der Negativkontrolle, die als hellgrau unterlegtes Histogramm dargestellt ist, nach rechts verschoben.

Die Messungen ergaben, dass die PGP-Expression auf dieser Zelllinie 60,3% der Zellpopulation betrug.

#### 4.5.2 P-Glykoproteinexpression auf VH-64

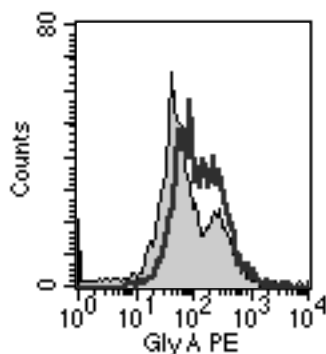
Abb. 4.5.2.



Hier fallen die dunkelgraue Kurve für die PGP-Bindung und die Negativkontrolle aufeinander. Die Messungen ergaben, dass die PGP-Expression der Zelllinie VH-64 nur 1,96% der Zellpopulation ausmachte.

#### 4.5.3 P-Glykoproteinexpression auf STA-ET-1

Abb. 4.5.3.

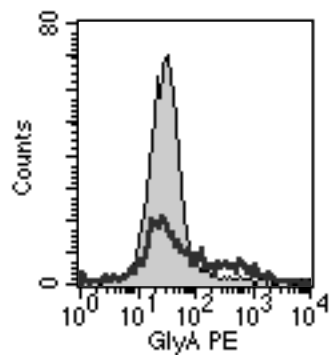


Auch hier fallen die dunkelgraue Kurve für die PGP-Bindung und die Negativkontrolle aufeinander.

Die Messungen ergaben, dass 2,13% der STA-ET-1 Population eine PGP-Expression aufwies.

#### 4.5.4 P-Glykoproteinexpression auf STA-ET-2.1

Abb. 4.5.4.



Die Messungen ergaben, dass die PGP-Expression auf STA-ET-2.1 20,31 % der Zellpopulation betrug.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Zusammenfassende Ergebnisse**

Sowohl Daunorubicin als auch Doxorubicin zeigten auf allen 4 Zelllinien sowohl bei den Langzeit- als auch bei den Kurzzeitinkubationen und Nachinkubationen mit Medium eine gute zytotoxische Wirkung. Dabei handelte es sich bei Daunorubicin in der Regel um das wirksamere der beiden Zytostatika.

Die Zelllinien zeigten jedoch deutliche Unterschiede in der Resistenz gegenüber Anthrazyklinen. Zum Erreichen der  $GI_{50}$  waren bei der Zelllinie Cado ES-1 mehr als 10x höhere Zytostatikakonzentrationen notwendig als bei den übrigen Zelllinien.

Bei der Untersuchung der P-Glykoproteinexpression mittels Durchflusszytometrie ergab sich, dass Cado ES-1 mit 60,3% gegenüber 2,0% bei VH-64, 2,1% bei STA-ET-1 und 20,3% bei STA-ET-2.1 die höchste Expression an der Zelloberfläche aufwies.

### **5.2 Zur Methodik**

#### **5.2.1 Zellkulturversuche**

Zellkulturversuche sind technisch einfach durchzuführen und mit standardisierten Methoden lässt sich Zellmaterial kostengünstig in kurzer Zeit vervielfältigen.

Für die präklinische Erprobung neuer Chemotherapeutika sind in-vitro-Versuche ohne Zweifel eine der wichtigsten Methoden. Allerdings laufen sie im Labor unter optimierten Bedingungen ab, so dass die Übertragung auf den einer komplexen Pharmokinetik unterliegenden Organismus nur sehr eingeschränkt möglich ist. Für zahlreiche Zytostatika wurde eine in-vitro-Instabilität nachgewiesen, so dass man nicht unbedingt von der einmalig zu Inkubationsbeginn auf die Zellen gegebenen Konzentration auf die Konzentration nach 96 Stunden Inkubationszeit schließen kann (49). Die Anthrazykline sind nachgewiesenermaßen besonders licht- und

temperaturempfindlich und können in Produkte zerfallen, die andere zytotoxische Eigenschaften haben (49). Einige Arbeiten konnten nachweisen, dass sich Verluste der zytotoxischen Aktivität zeigen (Haskill et al. 1981, zit. n: 54). Unter diesem Aspekt müssen auch die Ergebnisse dieser Arbeit kritisch betrachtet werden.

Dennoch lässt sich durch diese Methode zunächst einmal die Wirksamkeit gegen bestimmte Tumorentitäten erheben. Gerade in der Pädiatrie haben wir es im Vergleich zu den großen Tumorentitäten im Erwachsenenalter mit geringen Prävalenzen zu tun.

Ziel dieser und einiger parallel durchgeführter Arbeiten war die Untersuchung der in-vitro-Toxizität einzelner bereits seit längerem in der Therapie kindlicher maligner Erkrankungen etablierter Zytostatika. Die klinische Wirksamkeit z. B. der Anthrazykline auf Ewing-Tumore ist unbestritten, dennoch wurde die in-vitro-Toxizität bisher kaum untersucht. Weiterhin ist es durch die Untersuchung der bereits etablierten Zytostatika auf gut charakterisierten Zelllinien möglich die beschriebene Methodik so zu optimieren, dass zukünftige neue Chemotherapien rasch auf ihre Wirksamkeit gegen bestimmte Tumorentitäten zur Optimierung bestehender Therapieprotokolle untersucht werden können.

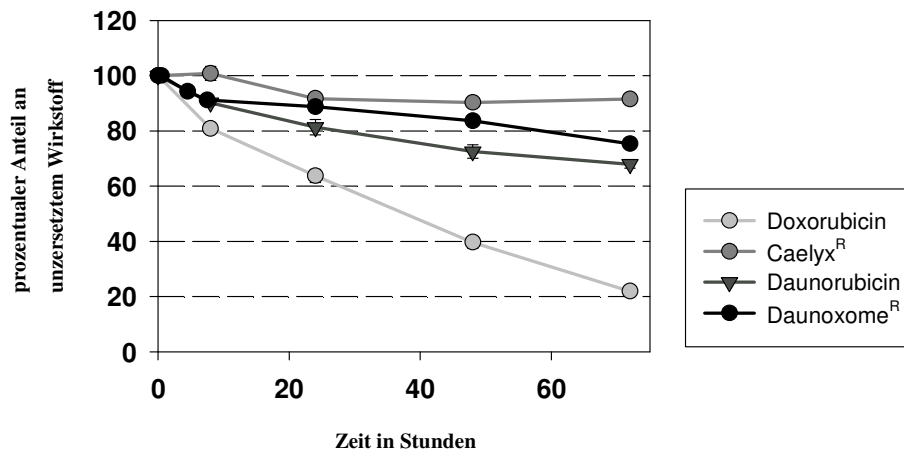
### **5.3 Einfluss der In-vitro-Stabilität der Anthrazykline auf die Zytotoxizität**

Im Rahmen einer parallel durchgeführten Doktorarbeit wurde die In-vitro- Stabilität der Anthrazykline und ihrer liposomalen Formen untersucht (24).

Abb. 5.3.1. stellt den mittels Kapillarelektrophorese (CE) gemessenen prozentualen Anteil an unzersetztem Wirkstoff in Abhängigkeit von der Inkubationszeit dar.

Freie und liposomale Wirkstoffe wurden in RPMI 1640 Medium (mit 10% FCS) inkubiert, nach 4, 8, 24, 48, 72 und 96 Stunden wurden Proben gezogen.

In den Proben wurde der freie Wirkstoff direkt mit der CE gemessen.

**Abb. 5.3.1.** In-vitro-Stabilität der Anthrazykline im Vergleich (24)

Das freie Doxorubicin ist im Gegensatz zu den liposomalen Formen und freiem Daunorubicin sehr instabil, schon nach 8 Stunden waren nur noch ca. 80% der ursprünglichen Wirkstoffform im Medium vorhanden. Nach 72 Stunden waren es nur noch ca. 20%.

Anders verhielt es sich bei der liposomalen Form des Doxorubicins: Hier waren nach 72 Stunden noch über 90% des ursprünglichen Wirkstoffes nachweisbar.

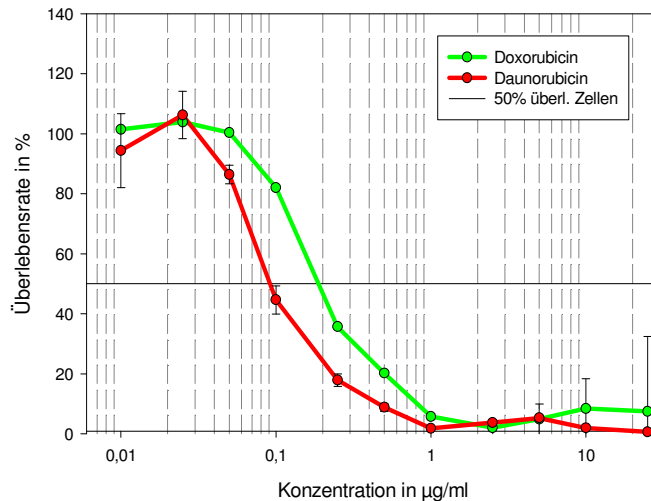
Nach 72stündiger Inkubation lagen vom ursprünglichen freien Daunorubicin noch ca. 70% vor. Der liposomale Wirkstoff lag nach 72 Stunden noch zu ca. 75% unverändert vor.

#### 5.4 Vergleichende Langzeitinkubationen der Anthrazykline Doxorubicin und Daunorubicin

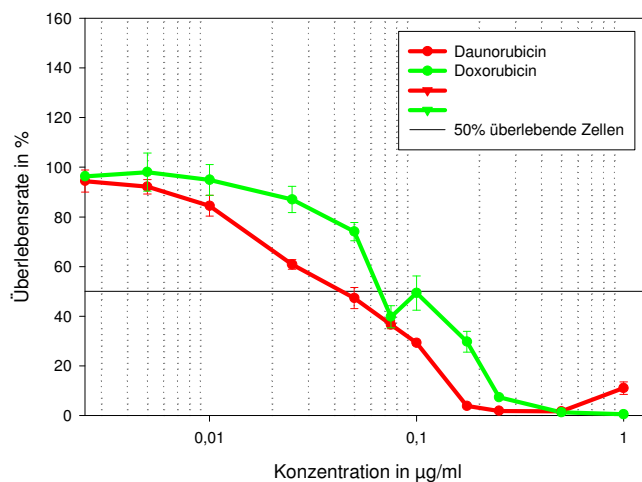
In den Abbildungen 5.4.1. und 5.4.2. sind die vergleichenden Ergebnisse der 72stündigen Langzeitinkubationen beispielhaft auf den Zelllinien Cado ES-1 und VH-64 dargestellt.

Deutlich wird, dass sowohl Unterschiede bezüglich des Ansprechens der verschiedenen Zelllinien auf die Anthrazykline, als auch der Zytotoxizität der verschiedenen Anthrazykline auf einer Zelllinie bestehen.

**Abb. 5.4.1.** 72stündige Langzeitinkubation der Zelllinie **Cado ES-1** mit Daunorubicin und Doxorubicin



**Abb. 5.4.2.** 72stündige Langzeitinkubation der Zelllinie **VH-64** mit den Anthrazyklinen Doxorubicin und Daunorubicin



Auf beiden Zelllinien war Daunorubicin wirksamer als Doxorubicin, dieser Unterschied wurde jedoch mit zunehmender Inkubationszeit deutlich geringer (Tabelle 4.1.2 und 4.1.5). Das könnte damit zu erklären sein, dass das instabile Doxorubicin in toxischere Produkte zerfällt. Mit zunehmender Konzentration der Zerfallsprodukte sinkt die Überlebensrate der Tumorzellen. Bei der Zelllinie VH-64 blieb der Unterschied auch bei den hohen Inkubationszeiten deutlicher.



Auf den Zelllinien **VH-64** und **STA-ET-1** kam es zu vergleichbaren zytotoxischen Effekten der freien Wirkstoffe Dauno- und Doxorubicin. Dabei lag die  $GI_{50}$  für Daunorubicin immer unterhalb der  $GI_{50}$  für Doxorubicin (siehe Tabelle. 4.1.14 und 4.1.17).

Um die Wirksamkeit von Daunorubicin und Doxorubicin direkt zu vergleichen sind im Folgenden die Langzeitinkubationen von 24 und 72 Stunden mit beiden Wirkstoffen auf je einer Zelllinie dargestellt.

**Abb. 5.4.3.** Vergleich von Daunorubicin und Doxorubicin auf **Cado ES-1**

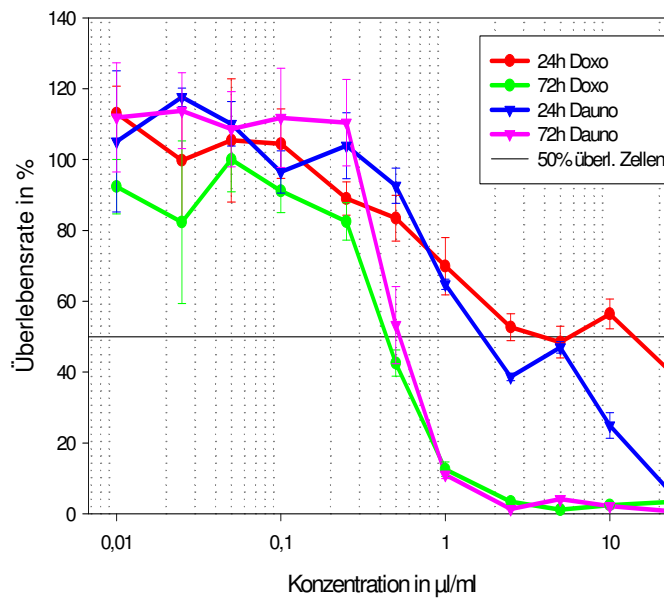


Abb. 5.4.4. Vergleich von Daunorubicin und Doxorubicin auf VH-64

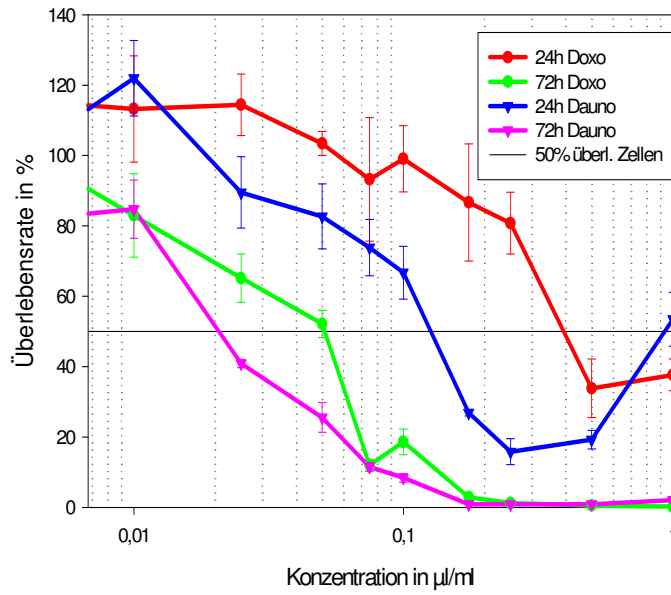
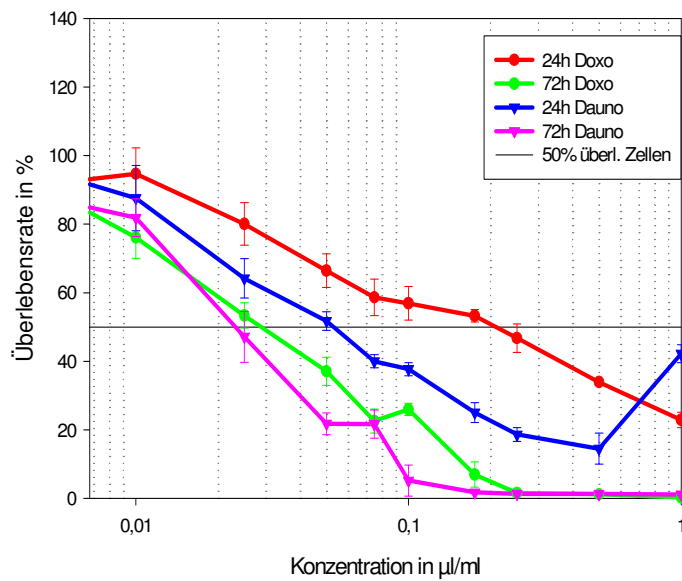
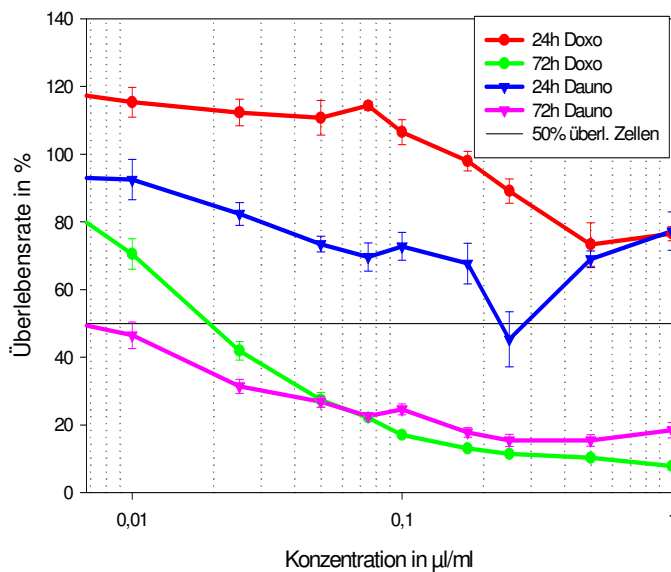


Abb. 5.4.5. Vergleich von Daunorubicin und Daunorubicin auf STA-ET-1



**Abb. 5.4.6.** Vergleich von Daunorubicin und Doxorubicin auf STA-ET-2.1

Der Unterschied in der Zytotoxizität von Daunorubicin und Doxorubicin ist abhängig von der Zelllinie und auch von der Dauer der Inkubation mit dem jeweiligen Zytostatikum.

Bei **Cado ES-1** zeigt sich der größte Unterschied nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden. Nach längerer Inkubation zeigt sich nur noch ein sehr geringer Unterschied in der  $GI_{50}$ . Nach 24 Stunden ist Daunorubicin etwa um den Faktor 3 (siehe Tabellen 4.1.2 und 4.1.5) wirksamer als Doxorubicin. Nach 72 Stunden zeigen sich beide Anthrazykline etwa gleich wirksam.

Einen möglichen Erklärungsansatz für dieses Phänomen bietet, wie oben bereits erwähnt, der Zerfall des instabilen Doxorubicin in toxischere Produkte, aber auch die durch die erhöhte Lipophilie des Daunorubicins bessere Gewebegängigkeit. So werden in der Tumorzelle schneller toxische Konzentrationen erreicht (siehe auch 5.5.).

Bei **VH-64** bleibt der Unterschied bei allen Inkubationszeiten deutlicher. Auch hier ist Daunorubicin wirksamer als Doxorubicin, die  $GI_{50}$  ist bei Daunorubicin zwischen zwei und dreimal niedriger als Doxorubicin (siehe Tabellen 4.1.8 und 4.1.11). Dies könnte darauf hinweisen, dass die unterschiedliche Lipophilie der beiden Medikamente für die Wirksamkeit eine größere Rolle spielt.

**STA-ET-1** zeigt ein der Zelllinie **VH-64** vergleichbares Resistenzprofil. Hier ist der Unterschied zwischen Dauno- und Doxorubicin jedoch nicht so deutlich wie bei **VH-64**, auch hier ist Daunorubicin wirksamer als Doxorubicin (siehe Tabellen 4.1.14 und 4.1.17). Dennoch fällt auch hier nach längerer Inkubationszeit ein geringerer Unterschied in der Zytotoxizität der beiden Zytostatika auf.

Nach der Zelllinie Cado ES-1 zeigt **STA-ET-2.1** parallel zur vermehrten PGP-Expression auf der Zelloberfläche (Abb. 5.5.) eine stärkere Resistenz gegenüber den Zytostatika. Auch hier zeigt Daunorubicin eine höhere Wirksamkeit gegen die Tumorzellen als Doxorubicin (Tabellen 4.1.20 und 4.1.23). Zur besseren Übersicht sind in **Tabelle 5.4.1.** die Quotienten der  $GI_{50}$  von Daunorubicin und Doxorubicin dargestellt.

**Tab. 5.4.1.**

	<b>Daunorubicin</b>	<b>Doxorubicin</b>	
	<b><math>GI_{50}</math> [<math>\mu\text{g/ml}</math>]</b>	<b><math>GI_{50}</math> [<math>\mu\text{g/ml}</math>]</b>	<b><math>GI_{50}\text{Dau/Dox}</math></b>
<b>Cado ES-1</b>			
<b>24h</b>	1,8	6	0,3
<b>48h</b>	0,6	0,8	0,8
<b>72h</b>	0,5	0,45	1,1
<b>96h</b>	0,5	0,45	1,1
<b>VH-64</b>			
<b>24h</b>	0,15	0,4	0,4
<b>48h</b>	0,04	0,07	0,6
<b>72h</b>	0,02	0,05	0,4
<b>96h</b>	0,02	0,04	0,5

<b>STA-ET-1</b>	<b>GI<sub>50</sub> [µg/ml]</b>	<b>GI<sub>50</sub> [µg/ml]</b>	<b>GI<sub>50</sub>Dau/Dox</b>
<b>24h</b>	0,18	0,2	0,9
<b>48h</b>	0,1	0,06	1,7
<b>72h</b>	0,04	0,03	1,3
<b>96h</b>	0,04	0,05	0,8
<b>STA-ET-2.1</b>			
<b>24h</b>	0,25	----	----
<b>48h</b>	0,05	0,08	0,6
<b>72h</b>	0,01	0,02	0,5
<b>96h</b>	0,003	0,018	0,2

### **5.5 Einfluss der Multidrug Resistance (MDR) auf die Überlebensrate der Zellen**

Um die unterschiedliche Zytotoxizität auf den verschiedenen Zelllinien zu beurteilen, wurde in einer parallelen Arbeit die PGP- vermittelte MDR bestimmt.

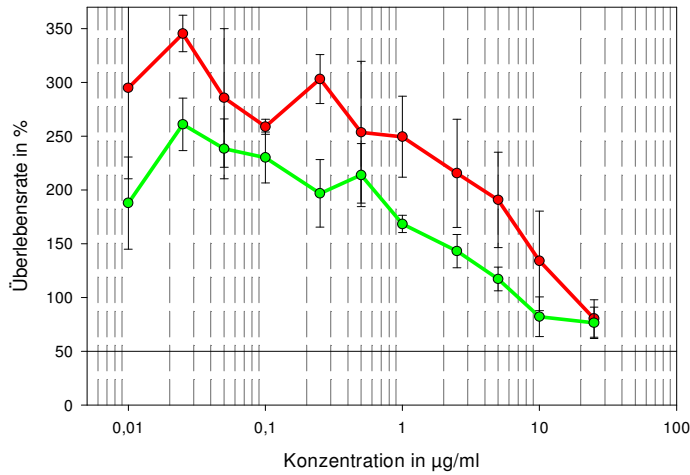
Die hier verwendeten Zelllinien unterschieden sich in ihrer PGP - Expression (siehe 4.7.) und in ihrem Ansprechen gegenüber der Anthrazykline (siehe 4.2. und 4.3.).

Die Zelllinie Cado ES-1 zeigte mit 60,3% gegenüber 2,0% bei VH-64, 2,1% bei STA-ET-1 und 20,3% bei STA-ET-2.1 die höchste PGP- Expression.

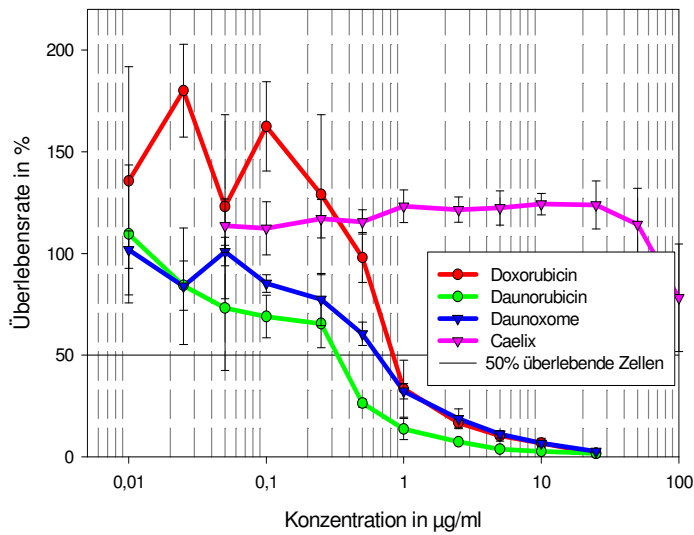
Diese Ergebnisse unterstützen die der Zytotoxizitätstestung (siehe oben) (7).

**5.6 Vergleichende Kurzzeitinkubationen von Dauno- und Doxorubicin**

**Abb. 5.6.1.** Daunorubicin und Doxorubicin im Vergleich nach 2 Stunden Kurzexposition und 24 Stunden Nachinkubation auf **Cado ES-1**



**Abb. 5.6.2.** Daunoxome<sup>®</sup>, Daunorubicin und Doxorubicin und Caelix<sup>®</sup> im Vergleich nach 8 Stunden Kurzexposition und 72 Stunden Nachinkubation auf **Cado ES-1**



Die Kurzinkubationen allein haben bei beiden Zytostatika kaum Einfluss auf die Überlebensrate der Tumorzellen. Nur bei sehr hohen Konzentrationen wird die  $GI_{50}$  erreicht (siehe Kapitel 4.4).

Ähnlich den Langzeitinkubationen zeigt sich Daunorubicin wirksamer als Doxorubicin. Die  $GI_{50}$  von Doxorubicin bei der Zelllinie Cado ES-1 liegt um den Faktor 3 bis 4 höher als bei Daunorubicin. Anders als bei der Langzeitinkubation bleibt dieser Unterschied auch bei den längeren Nachinkubationen erhalten. Eine mögliche Erklärung ist erneut die Instabilität des Doxorubicins. Zwischen einer und acht Stunden ist die Konzentration der toxischeren Zerfallsprodukte noch geringer (siehe Kapitel 5.3). Aber auch die höhere Lipophilie des Daunorubicins kommt als Ursache für den nach kürzeren Inkubationszeiten deutlicheren Unterschied in der Zytotoxizität von Dauno- und Doxorubicin in Frage. Durch die lipophilen Bestandteile des Daunorubicins diffundiert das Zytostatikum leichter in die Zelle und erreicht somit schneller einen toxischen Wirkspiegel als weniger lipophile Medikamente.

**Tab. 5.6.1.** zeigt zur besseren Übersicht die Quotienten der  $GI_{50}$  von Daunorubicin und Doxorubicin auf der Zelllinie **Cado ES-1** in Abhängigkeit von der Kurzinkubationszeit und der anschließenden Nachinkubation im Vergleich. Die  $GI_{50}$  wurde jeweils graphisch ermittelt.

Hier wird besonders deutlich, dass Daunorubicin bei allen Inkubationszeiten wirksamer war als Doxorubicin. Der Unterschied bleibt auch bei hohen Inkubationszeiten erhalten. Das spricht auch für eine bessere Aufnahme von Daunorubicin in die Zelle, nach zehn Stunden immerhin noch ca. 80% des Doxorubicins im Medium vorliegen.

**Tab. 5.6.1.**

	<b>Daunorubicin</b>	<b>Doxorubicin</b>	
	<b><math>GI_{50}</math> [<math>\mu\text{g/ml}</math>]</b>	<b><math>GI_{50}</math> [<math>\mu\text{g/ml}</math>]</b>	<b><math>GI_{50}\text{Dau/Dox}</math></b>
<b>1h+24h</b>	20	20	1,0
<b>1h+48h</b>	2,5	11	0,20
<b>1h+72h</b>	1,5	2,5	0,6
<b>1h+96h</b>	1,2	3,1	0,4
<b>4h+24h</b>	15	-----	----

<b>4h+48h</b>	0,9	2,0	0,5
<b>4h+72h</b>	0,9	2,0	0,5
<b>4h+96h</b>	0,5	2,0	0,3
<b>8h+24h</b>	0,4	4,0	0,1
<b>8h+48h</b>	0,4	4,0	0,1
<b>8h+72h</b>	0,35	4,0	0,1
<b>8h+96h</b>	0,9	4,0	0,2

Zusammenfassend war also Daunorubicin in allen in-vitro-Versuchen das wirksamere Medikament von den beiden untersuchten Zytostatika. Beide zeigen jedoch eine gute zytotoxische Wirkung auf die untersuchten Zelllinien, welche abhängig von ihrer PGP-Expression ein unterschiedliches Resistenzverhalten zeigten.

Doxorubicin ist seit vielen Jahren in der Chemotherapie maligner Tumore etabliert. Auch im Therapieprotokoll des Ewingsarkoms wird Doxorubicin eingesetzt. Nach den Ergebnissen der in-vitro-Versuche wäre es nun zunächst einmal eine Option, das Doxorubicin im Therapieprotokoll des Ewing-Sarkoms durch Daunorubicin zu ersetzen.

Etwa 60% aller kindlicher Tumore werden unter anderem mit Anthrazyklinen (in der Regel Doxorubicin oder Daunorubicin) behandelt. Die kumulativen Dosen von Doxorubicin und Daunorubicin sind in den unterschiedlichen Therapieprotokollen sehr ähnlich (8), beispielsweise wird und wurde die akute myeloische Leukämie (AML BFM 93 und 98 Protokoll) mit Daunorubicin bzw. Idarubicin behandelt, die Dosen liegen bei  $60 \text{ mg/m}^2$  Daunorubicin als Einzeldosis oder  $12 \text{ mg/m}^2$  Idarubicin. Im gesamten Protokoll werden kumulative Anthrazyklin-Dosen von 300 bis  $450 \text{ mg/m}^2$ , je nach Risikogruppe, erreicht (die kumulative Dosis des Idarubicins wurde als Äquivalenzdosis des Daunorubicins berechnet), was der kumulativen Doxorubicin Dosis im Ewing-Protokoll entspricht (8). Für die Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie wird die Anthrazyklin-Gesamtdosis um  $300 \text{ mg/m}^2$  angegeben. (53).

Die Kardiotoxizität ist eines der größten Probleme der Behandlung mit Anthrazyklinen und gilt für beide Medikamente gleichermaßen. Hierbei unterscheidet man die akute Kardiotoxizität von den durch die gesamte Therapiedosis hervorgerufenen kardiotoxischen Langzeiteffekten.



Neuere Studien haben das Auftreten einer Kardiomyopathie im Rahmen einer Anthrazyklintherapie und Möglichkeiten ihrer Prävention untersucht. Die LESS-Studie (Late Effects Surveillance System) hat über einen Zeitraum von 6 ½ Jahren Patienten mit Osteosarkomen, Ewingsarkomen und Weichteilsarkomen bezüglich des Auftretens einer Doxorubicin-induzierten Kardiomyopathie (DICM) beobachtet. In dieser Studie wird eine kumulative Inzidenz einer Kardiomyopathie (subklinisch und symptomatisch) von 7,5% angegeben, wovon allerdings nur 1,5% klinisch auffällig waren (37). Eine andere Studie hat die Inzidenz der anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie bei pädiatrischen Patienten mit AML evaluiert (8). 4,3% der Patienten erlitten eine akute klinische oder subklinische Kardiomyopathie, im Gegensatz zur zuvor zitierten Studie wurde in dieser auch das späte Auftreten einer DICM beobachtet (4%). Auch hier verliefen die meisten Fälle asymptomatisch. Das Auftreten einer Myokardschädigung hängt sehr stark von der kumulativen Dosis ab. Die Inzidenz einer DICM bei einer Gesamtdosis von 200 mg/m<sup>2</sup> liegt bei 0,3%, bei einer Dosis von 400 mg/m<sup>2</sup> liegt sie dagegen bei 5,2% (8). Dies führt dazu, dass manche Autoren eine maximale Anthrazyklin-Dosis von 300 mg/m<sup>2</sup> fordern (36). Hohe Plasmaspitzenpiegel während der Therapie fördern ebenfalls das Auftreten einer Myokardschädigung, so dass Anthrazykline in jedem Fall nicht als Bolus, sondern über einen langen Zeitraum infundiert werden sollten (10).

Bezieht man nun in diese Diskussion die in-vitro-Ergebnisse dieser Arbeit mit ein, wäre es vielleicht möglich, die kumulative Anthrazyklin-Dosis zu reduzieren, wenn man auf das, wie in dieser Arbeit gezeigte, auf Ewingsarkomzellen wirksamere Daunorubicin zurückgreift. Für die gleiche Wirkung war in den durchgeführten Versuchen eine geringere Konzentration erforderlich. Allerdings gelten die in-vitro-Ergebnisse nur mit den unter 5.2.1. genannten Einschränkungen. Um das bewährte Protokoll zu verändern, wäre es erforderlich, ausführliche klinische Studien durchzuführen. Die Inzidenz der Kardiomyopathie beider Zytostatika ist in den beiden oben genannten Studien (37, 8) ähnlich hoch, so dass diese Nebenwirkung nur mit einer Dosisreduktion minimiert werden könnte. Andererseits sind die meisten Fälle einer Myokardschädigung subklinisch und häufig spontan oder unter einer kongestiven Therapie regredient (37). In vielen Studien werden präventive Medikamente evaluiert, die das Auftreten einer Myokardschädigung unter der Therapie verhindern sollen, z. B. Dexrazoxan, welches als Radikalfänger die die Schädigung verursachenden Sauerstoffradikale reduziert (33, 48).

Für die Rezidivtherapie kommen Anthrazykline in der Regel nicht mehr in Frage, da, wie bereits oben beschrieben, in der Second-Line-Therapie mit steigender Anthrazyklindosis das Risiko einer myokardialen Schädigung überproportional steigt. Bei Patienten die beispielsweise eine sekundäre AML erlitten haben, steigt das Risiko einer Myokardschädigung durch die erneute Anthrazyklintherapie auf bis zu 60% (8). Weiterhin scheinen die Ewing-Tumore, die auf die primäre Therapie nur sehr schlecht ansprechen, über Resistenzmechanismen zu verfügen, wie z. B. das bereits erwähnte P-Glykoprotein, das auf der Zelloberfläche exprimiert wird (siehe Kapitel 4.5) (30), so dass auch deswegen eine erneute Therapie mit Anthrazyklinen nicht sinnvoll erscheint. Nicht zuletzt zeigt diese Arbeit auch, dass weiterhin durch den Vergleich der in-vitro-Toxizität bewährter Zytostatika auf gut charakterisierten Zelllinien die Wirksamkeit neuer zytostatischer Medikamente abgeschätzt werden kann.

## 6 Zusammenfassung

Es wurde eine systematische In-vitro-Beurteilung der Wirksamkeit der bewährten Zytostatika Daunorubicin und Doxorubicin aus der Gruppe der Anthrazykline auf Ewingsarkom-Zelllinien durchgeführt.

Die Wirkstoffe wurden auf den vier gut charakterisierten Zelllinien Cado-ES-1, VH-64, STA-ET-1 und STA-ET-2.1 in unterschiedlichen Konzentrationen für unterschiedlich lange Zeiträume inkubiert.

Nach der Inkubation mit unterschiedlichen Konzentrationen wurde mittels MTT-Assay die Überlebensrate bestimmt. Dabei stellte sich heraus, dass Cado-ES-1 die gegenüber den Anthrazyklinen resistenste Zelllinie war und zum Erreichen der  $GI_{50}$  deutlich höhere Zytostatikakonzentrationen notwendig waren als bei den übrigen Zelllinien.

Bei der Untersuchung der P-Glykoprotein-Expression mittels Durchflusszytometrie ergab sich, dass Cado-ES-1 mit 60,3% gegenüber 2,0% bei VH-64, 2,1% bei STA-ET-1 und 20,3% bei STA-ET-2.1 die höchste Expression aufwies.

Bei allen Ansätzen zeigten beide Zytostatika eine gute Wirksamkeit auf die Tumorzellen. In den meisten Versuchen zeigte Daunorubicin eine bessere Wirksamkeit auf die Ewing-Sarkom-Zellen, zeitweise wurde der Unterschied in der  $GI_{50}$  nach längeren Inkubationszeiten ausgeglichen, was möglicherweise durch den Zerfall des instabilen Doxorubicins in toxischere Metabolite hervorgerufen wird.

Die Untersuchungen bestätigen, dass Anthrazykline in der Therapie der Ewing-Sarkome ihre Berechtigung haben.

Über die Langzeitinkubation hinaus wurden die Tumorzellen nur für wenige Stunden mit dem Zytostatikum behandelt und mit Medium nachinkubiert. Der zellbiologische Effekt wurde so erst in der Nachinkubationsphase sichtbar. In vivo entspricht dies der Nachbeobachtungszeit nach zytostatischer Therapie.

Möglichweise könnte für die Therapie der Ewing-Tumore eine im Vergleich zur aktuell verwendeten Doxorubicin Dosis eine geringere Dosis Daunorubicin angestrebt werden, da sich das letztere in-vitro wirksamer gezeigt hat. Diese Dosisminderung könnte die Kardiotoxizität reduzieren. Nach neueren Studien verläuft die Myokardschädigung am häufigsten subklinisch. Mit steigender kumulativer Dosis steigt das Risiko einer Myokardschädigung erheblich. (37, 8)

Die Prognose der Ewing-Tumoren ist mit Einführung der systemischen Polychemotherapie deutlich günstiger geworden. Die 5-Jahres-Überlebensrate konnte auf 50-75% angehoben werden.

Die WHO hat im Rahmen des NCP die Familie der Ewingtumoren in eine Kategorie eingeteilt, die durch eine verlängerte durchschnittliche Überlebenszeit charakterisiert ist, wenn die Behandlung frühzeitig erfolgt.

Trotzdem fehlen bisher systematische In-vitro-Versuche zur Evaluierung sowohl klinisch bereits etablierter Substanzen als auch neuer Substanzen, die neue Möglichkeiten für eine erfolgreiche Chemotherapie bieten könnten.

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Anthrazykline berechtigt in der Therapie der Ewing-Tumore eingesetzt werden. Weiterhin kann dieses Modell zur Abschätzung der Wirksamkeit neuer Medikamente in der Tumorthherapie herangezogen werden.

## 7 Literaturverzeichnis

- (1) Ambros IM, Ambros PF, Strehl S, Kovar H, Salzer-Kuntschik  
**MIC 2 IS a Specific Marker for Ewing's Sarcoma and Peripheral Neuroectdermal Tumors**  
Cancer 67: 1886-1893, 1991
- (2) Aurias A, Rimbaut C, Buffe D, Dubouset J, Mazabraud A  
**Chromosomal Translocations in Ewing's Sarcoma**  
N Engl J Med 309: 496-497, 1983
- (3) Bailly RA, Bosselut R, Zucmann J, Cormier F, Delattre O, Roussel M, Thomas G, Ghysdael J  
**DNA-binding and Transcriptional Activation Properties of the EWS-FLI-1 Fusion Protein Resulting from the t(11;22) Translocation in Ewing Sarcoma**  
Verh Dtsch Ges Pathol 78: 214-219, 1994
- (4) Batist G, Harris L, Azarnia N, Lee LW, Daza-Ramirez P  
**Improved Anti-Tumor Response with Decreased Cardiotoxicity of Non-pegylated Liposomal Doxorubicin Compared with Conventional Doxorubicin in First-Line Treatment of Metastasc Breast Cancer in Patients who Receeived Prior Adjuvant Doxorubicin: Results of a Retrospective Analysis**  
Anti-Cancer Drugs 17: 587-595, 2006
- (5) Beijnen JH, van der Nat JM, Lbadie RP, Underberg WJM  
**Decomposition of Mitomycin and Anthracycline Cytostatics in Cell Culture Medium**  
Anticancer Research 6:39-44, 1986
- (6) Cavazzana AO, Miser JS, Jefferson J, Triche TJ  
**Experimental Evidence for a Neural Origin of Ewing's Sarcoma of Bone**  
Am J Pathol 127: 507 -518, 1987

- (7) Chan HSL, Haddad G, Thorner PS, De Boer G, Ping Lin Y, Ondrusek N, Yeger H, Ling V  
**P-Glycoprotein Expression as a Predictor of the Outcome of Therapy for Neuroblastoma**  
N Engl J Med 23: 1608-1614, 1991
- (8) Creutzig U, Diekamp S, Zimmermann M, Reinhardt D,  
**Longitudenal Evaluation of Early and Late Anthracycline Cardiotoxicity in Children With AML**  
Pediatr Blood Cancer 48: 651-662, 2007
- (9) Cusack BJ, Gambliel H, Musser B, Hadjokas S, Shadle SE Charlier H, et al  
**Prevention of Chronic Anthracycline Cardiotoxicity in the Adult Fischer 344 Rat by Dexrazoxane and Effects on Iron Metabolism**  
Cancer Chemother Pharmacol 58: 517-526, 2006
- (10) Danesi R, Fogli S, Gennari A et al  
**Pharmacokinetic-pharmacodynamic Relationship of the Anthracycline Anticancer Drugs**  
Clin Pharmacokinet 41: 431-444, 2002
- (11) De Alava E, Pardo J  
**Ewing Tumor: Tumor Biology and Clinical Application**  
Int J Surg Pathol: 9 (1): 7-17, 1989
- (12) Dehner LP  
**Peripheral and Central Primitive Neuroectodermal Tumors. A Nosologic Concept Seeking a Consensus**  
Pathol Lab Med 110: 997-1005, 1986
- (13) Delattre OJ, Zucmann T, Melot et al  
**The Ewing family of tumors – a Subgroup of Small-Round-Cell Tumors Defined by Specific Chimeric Transcripts**  
N Engl J Med 331: 919-930, 1994

- (14) Dickman PS, Liotta LA, Triche TJ  
**Ewing's Sarcoma. Characterization in Established Cultures and Evidence of its Histogenesis**  
LAB Invest 47:375-382, 1982
- (15) Dockhorn-Dworniczak B, Schäfer KL, Valen F et al  
**Molekulargenetischer Nachweis der t(11;22)(q24;q12)-Translokation in Ewing-Sarkomen und malignen peripheren neuroektodermalen Tumoren (MPNT)**  
Pathologie 15: 103-112,1994
- (16) **EICESS 92**
- (17) **EURO-E.W.I.N.G. 99**
- (18) Ewing J  
**Diffuse Endothelioma of Bone**  
Proc NY Pathol Soc 21:17, 1962 (zit.n. 56)
- (19) Fachinformation **Daunobalstin** und **Adriablastin**
- (20) Fröhlich B, Ahrens S, Burdach S, Klingbiel T, Ladenstein R, Paulussen M, Zoubek A, Jürgens H  
**Hochdosistherapie bei primär metastasiertem und rezidiviertem Ewing-Sarkom**  
Klinische Pädiatrie 211: 284-290, 1999
- (21) Gill PS, Wernz J, Scadden DT, Cohen P, Mukwaya GM, Hayden von Roenn J et al  
**Randomized Phase III Trial of Liposomal Daunorubicin Versus Doxorubicin, Bleomycin and Vincristine in AIDS-Related Kaposi's Sarcoma**  
Journal of Clinical Oncology, Vol 14, No 8:2353-2364, 1996
- (22) Gottesmann MM  
**How Cancer Cells Evade Chemotherapy: Sixteenth Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture**  
Cancer Research 53: 747-754, 1993
- (23) **GPOH Frankfurt 30./31.05.1997**

- (24) Griese N  
**Liposomales Daunorubicin. Pharmakokinetik, Metabolisierung, in-vitro-Stabilität**  
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie, 2003
- (25) Henk CB, Grampp S, Wiesbauer P, Zoubek A, Kainberger F, Breitensteiner M, Mostbeck GH, Imhof H  
**Das Ewing-Sarkom - Bildgebende Diagnostik**  
Radiologe 38:509-522, 1998
- (26) Hense HW, Ahrens S, Paulussen M, Lehnert M, Jürgens H  
**Descriptive Epidemiologie der Ewing-Tumoren – Analysen der deutschen Patienten von (EI)CESS 1980-1997**  
Klinische Pädiatrie 211: 271-275, 1999
- (27) Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, Ranft A, Liebscher C, Jürgens H  
**Topotecan and Cyclophosphamide in Patients with Refractory or Relapsed Ewing Tumors**  
Pediatr Blood Cancer 47: 795-800, 2006
- (28) Kadin ME, Bensch KG  
**On the Origin of Ewing's Tumor**  
Cancer 27:257-272, 1971
- (29) Langer T, Stöhr W, Bielack S, Paulussen M, Treuner J, Beck JD for the German Late Effects Working Group in the German Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH)  
**Late Effects Surveillance System for Sarcoma Patients**  
Pediatr Blood Cancer 42: 373-379, 2004
- (30) Lehnert M  
**Clinical Multidrug Resistance in Cancer: A Multifactorial Problem**  
European Journal of Cancer 6: 912-920, 1996
- (31) Lindl T  
**12.2.4 MTT-Test zur Messung von Lebensfähigkeit und Wachstum**  
Zell- und Gewebekultur, Spektrum Akademischer Verlag 1998: 215-216



- (32) Loe DW, Deeley RG, Cole SPC  
**Biology of the Multidrug Resistance – associated Proteine, MRP**  
European Journal of Cancer 6: 945-957, 1996
- (33) Minotti G, Menna P, Salvatorelli E et al  
**Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumoractivity and Cardiotoxicity**  
Pharmacol Rev 56: 185-229, 2004
- (34) Mutschler E  
**10.4 Zytostatisch wirksame Antibiotika**  
Arzneimittelwirkungen  
Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 6. Auflage 1991  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: 674-676
- (35) Noguera R, Triche TJ, Navarro S, Tsokos M, Llombart-Bosch A  
**Dynamic Model of Differentiation in Ewing's Sarcoma Cells. Comparative Analysis of Morphologic, Immunocytochemical and Oncogene Expression parameters**  
LAB Invest 62: 142-151, 1992
- (36) Nysom K, Holm K, Lipsitz SR et al  
**Relationship between Cumulative Anthracycline Dose and Late Cardiotoxicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia**  
J Clin Oncol 16: 545-550, 1998
- (37) Paulides M, Kremers A., Stöhr W, Bielack S, Jürgens H, Treuner J  
Beck Jd, Langer T, German Late Effects Working Group in the Society of Pediatric Oncology and Hematology  
**Prospective Longitudinal Evaluation of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Sarcoma Patients: A Report of the Late Effects Surveillance System (LESS)**  
Pediatr Blood Cancer 46: 489-495, 2006

- (38) Paulussen M, Ahrens S, Braun-Munzinger G, Craft AW, Dockhorn-Dworniczak B, Dörffel W, Dunst J, Fröhlich B, Göbel U, Jürgens H et al  
**EICESS 92 (European Intergroup Cooperative Ewing`s Sarcoma Study) – Erste Ergebnisse**  
Klinische Pädiatrie 211: 276-283, 1999
- (39) Paulussen M, Jürgens H  
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften  
**Ewingsarkome und PNET**  
Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie  
AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/006, 2000
- (40) Roessner A, Mittler U, Röse I, Radig K, Grote H  
**Pathologie des Ewingsarkoms**  
Pathologie 17: 6-17, 1996
- (41) Roth J, Fenner H  
**8.2 Interkalierende Antibiotika und abgeleitete synthetische Verbindungen**  
Arzneistoffe  
Struktur – Bioreaktivität – Wirkungsbezogene Eigenschaften, 3. Auflage  
2000, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart 172-176
- (42) Scarpa S, D`Orazi G, Modesti M, Modesti A  
**Ewing`s Sarcoma Lines Synthesize Laminin and Fibronectin**  
Virchow`s Archiv 410: 375-381
- (43) Schlemmer M, Nathrath M, Burdach S  
**Ewing-Tumor**  
Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome, Tumorzentrum  
München, 2004, W. Zuckerschwerdt Verlag München

- (44) Schmidt D, Herrmann C, Jürgens H, Harms D  
**Malignant Peripheral Neuroectodermal Tumor and Its Necessary Distinction from Ewing's Sarcoma. A Report from the Kiel Pediatric Tumor Registry**  
Cancer 68: 2251-2259, 1991
- (45) Schröder, Anke  
**In-vitro-Toxizität der liposomal verkapselten Anthrazykline Daunorubicin (Daunoxome<sup>®</sup>) und Doxorubicin (Caelyx<sup>®</sup>) auf vier verschiedenen Ewing-Sarkom-Zelllinien**  
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, 2004
- (46) Sikora K, Advani S, Korolchouk V, Magrath I, Levy L, Pinedo H, Schwartzmann G, Tattersall M, Yan S  
**Essential Drugs for Cancer Therapy: A World Health Organization Consultation**  
Annals of Oncology 10: 385-390, 1999
- (47) Sorensen PH, Lessnick SL, Lopez-Terrada D, Liu XF, Triche TJ, Denny CT  
**A Second Ewing's Sarcoma Translocation, t(21;22), Fuses the EWS gene to another ETS-family Transcription Factor ERG**  
Nat Genet 6 (2): 146-151, 1994
- (48) Stathopoulos GP, Malamos NA, Dontas I et al  
**Inhibition of Adriamycin Cardiotoxicity by 5-Fluorouracil: A Potential Free Oxygen Radical Scavenger**  
Anticancer Research 18: 4387-4392
- (49) Triche T, Cavazzana A  
**Round Cell Tumors of Bone**  
In: Unni KK(ed) Bone Tumors  
Churchill Livingstone, New York: 199-224, 1987

- (50) Turc-Carel C, Philipp I, Berger MP, Philipp T, Lenoir CM  
**Chromosome Study of Ewing`s Sarcoma (ES) Cell Lines.  
Consistency of a Reciprokal Translocation t(11;22)(q24;q12)**  
Cancer Genet Cytogenet 12: 1-19, 1984
- (51) Van Valen F  
**Ewing`s Sarcoma Family of Tumors**  
Human Cell Culture 1:55-85, 1999
- (52) Wagner A., Hempel G, Gumbinger HG, Jürgens H, Boos J  
**Pharmacokinetics of Anticancer Drugs in Vitro**  
Drug Resistance in Leukaemia and Lymphoma III: 397-406  
Edited by Kaspers et al  
Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 1999
- (53) Van Dalen EC, Caron HN, Kremer LCM  
**Review: Prevention of Anthracycline-induced Cardiotoxicity in  
Children: The Evidence**  
European Journal of Cancer 43:1134-1140, 2007
- (54) Whang-Peng J, Triche TJ, Knutsen T, Miser J, Kao-Shan S,  
Tsai S, Israel M  
**Cytogenetic Characteristics of Selected Small Round Cell Tumors of  
Childhood**  
Cancer Genet Cytogenet 21: 185-208, 1986
- (55) Zielenska M, Zong MZ, Kwang NG, Marrano P, Bayani J,  
Ramirez OC, Sorensen P, Thorner P, Greenberg M, Squire JA  
**Acquisition of Secondary Chromosomal Changes in Pediatric Ewing  
Sarcoma is a Probable Prognostic Factor for Tumor Response and  
Clinical Outcome**  
Cancer 11:2156-2164, 2001

**Lebenslauf**

Lebenslauf

Lebenslauf

## 8. Anhang

8.1. Ergebnistabellen für die Langzeitexposition von **Cado ES-1** mit Daunorubicin  
 Versuchsreihe vom 09.-12.08.2000 und vom 15.-18.08.2000  
 Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

Tab.8.1.1.

24h – Inkubation mit Daunorubicin auf Cado ES-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µMol	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,188	0,062	33,204	100	33,2
0,017	0,01	0,229	0,018	7,901	121,97	9,64
0,043	0,025	0,213	0,01	4,487	113,45	
0,086	0,05	0,235	0,018	7,715	125,17	9,66
0,172	0,1	0,204	0,016	7,785	108,39	8,44
0,431	0,25	0,184	0,013	7,3	98,14	7,16
0,862	0,5	0,148	0,018	12,418	78,96	9,81
1,724	1	0,123	0,005	3,8	65,11	2,47
4,31	2,5	0,14	0,034	24,02	74,7	17,94
<b>8,621</b>	<b>5</b>	<b>0,01</b>	<b>0,008</b>	<b>7,588</b>	<b>53</b>	<b>4,02</b>
<b>17,241</b>	<b>10</b>	<b>0,074</b>	<b>0,015</b>	<b>20,871</b>	<b>39,28</b>	<b>8,2</b>
43,103	25	0,009	0,007	71,37	4,93	3,52

**Fett:** Konzentrationsbereich, in dem die  $GI_{50}$  liegt

Tab.8.1.2.

48h – Inkubation mit Daunorubicin auf Cado ES-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µMol	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,208	0,027	13,23	100	13,23
0,017	0,01	0,18	0,005	2,886	86,63	2,5
0,043	0,025	0,178	0,014	8	85,78	6,76
0,086	0,05	0,197	0,027	13,944	94,94	13,24
<b>0,172</b>	<b>0,1</b>	<b>0,139</b>	<b>0,02</b>	<b>14,467</b>	<b>66,87</b>	<b>9,67</b>
<b>0,431</b>	<b>0,25</b>	<b>0,096</b>	<b>0,011</b>	<b>11,55</b>	<b>46,02</b>	<b>5,32</b>
0,862	0,5	0,055	0,005	8,87	26,39	2,34
1,724	1	0,017	0,001	4,802	8,19	0,39
4,31	2,5	0,049	0,009	19	23,61	4,49
8,621	5	0,045	0,017	38,635	21,57	8,33
17,241	10	0,021	0,006	30,064	10	3,01
43,103	25	0,004	0,001	36,886	1,69	



## 8. Anhang

Tab. 8.1.3.

72h – Inkubation mit Daunorubicin auf Cado ES-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µMol	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,481	0,046	9,62	100	9,62
0,017	0,01	0,454	0,059	12,998	94,34	12,26
0,043	0,025	0,512	0,038	7	106,23	7,93
<b>0,086</b>	<b>0,05</b>	<b>0,416</b>	<b>0,015</b>	<b>3,576</b>	<b>86,4</b>	<b>3,09</b>
<b>0,172</b>	<b>0,1</b>	<b>0,215</b>	<b>0,023</b>	<b>10,539</b>	<b>44,6</b>	<b>4,7</b>
0,431	0,25	0,086	0,01	11,353	17,86	2,03
0,862	0,5	0,042	0,006	14,943	8,83	1,32
1,724	1	0,009	0,001	15,188	1,77	0,27
4,31	2,5	0,018	0,002	10,664	3,69	0,39
8,621	5	0,025	0,002	8,165	5,24	0,43
17,241	10	0,009	0,001	10,351	1,92	0,2
43,103	25	0,003	0,001	38,49	0,62	0,24

Tab.8.1.4.

24h Inkubation mit Daunorubicin auf Cado ES-1 (15.08.2000)

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µMol	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,236	0,021	8,744	100	8,74
0,017	0,01	0,248	0,047	18,959	105,09	19,92
0,043	0,025	0,277	0,006	2,231	117,6	2,62
0,086	0,05	0,26	0,015	5,685	110,07	6,26
0,172	0,1	0,228	0,014	6,221	96,5	6
0,431	0,25	0,245	0,022	8,961	103,92	9,31
0,862	0,5	0,218	0,012	5,361	92,58	4,96
<b>1,724</b>	<b>1</b>	<b>0,153</b>	<b>0,004</b>	<b>2,291</b>	<b>64,79</b>	<b>1,48</b>
<b>4,31</b>	<b>2,5</b>					
<b>8,621</b>	<b>5</b>	<b>0,111</b>	<b>0,004</b>	<b>3,409</b>	<b>46,98</b>	<b>1,6</b>
17,241	10	0,059	0,009	14,535	24,92	3,62
43,103	25	0,011	0,003	25,713	4,67	1,19

## 8. Anhang

Tab.8.1.5.  
48h Inkubation mit Daunorubicin auf Cado ES-1

		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{Mol}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,359	0,03	8,329	100	8,33
0,017	0,01	0,352	0,061	17,344	98,19	17,03
0,043	0,025	0,387	0,028	7,238	107,88	7,81
0,086	0,05	0,372	0,063	17,027	103,84	17,68
0,172	0,1	0,357	0,027	7,686	99,67	7,66
0,431	0,25	0,327	0,028	8,429	91,28	7,69
<b>0,862</b>	<b>0,5</b>	<b>0,234</b>	<b>0,012</b>	<b>4,922</b>	<b>65,27</b>	<b>3,21</b>
<b>1,724</b>	<b>1</b>	<b>0,081</b>	<b>0,008</b>	<b>10,168</b>	<b>22,45</b>	<b>2,28</b>
4,31	2,5	0,013	0,001	8	3,49	0,28
8,621	5	0,055	0,003	5,505	15,2	0,84
17,241	10	0,026	0,005	17,485	7,25	1,27
43,103	25	0,002	0,002	42,235	1,46	0,62

Tab.8.1.6.  
72h Inkubation mit Daunorubicin auf Cado ES-1

		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{Mol}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,446	0,06	13,563	100	13,56
0,017	0,01	0,499	0,069	13,792	111,88	15,43
0,043	0,025	0,508	0,048	9,416	113,79	10,71
0,086	0,05	0,484	0,048	9,719	108,58	10,64
0,172	0,1	0,499	0,063	12,57	111,27	14,05
0,431	0,25	0,493	0,054	11	110,43	12,15
<b>0,862</b>	<b>0,5</b>	<b>0,238</b>	<b>0,049</b>	<b>20,424</b>	<b>53,25</b>	<b>10,88</b>
<b>1,724</b>	<b>1</b>	<b>0,049</b>	<b>0,005</b>	<b>9,572</b>	<b>10,99</b>	<b>1,05</b>
4,31	2,5	0,006	0,001	13,608	1,35	0,18
8,621	5	0,018	0,002	12,15	4,09	0,5
17,241	10	0,01	0,004	38,914	2,13	0,83
43,103	25	0,003	0,006	201,84	0,67	1,36

## 8. Anhang

Tab.8.1.7.  
96h Inkubation von Daunorubicin auf Cado ES-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{Mol}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,514	0,056	10,827	100	10,83
0,017	0,01	0,498	0,03	6,031	96,98	5,85
0,043	0,025	0,516	0,03	5,902	100,39	5,92
0,086	0,05	0,514	0,015	2,831	100,05	2,83
0,172	0,1	0,561	0,043	7,653	109,2	8,36
0,431	0,25	0,665	0,053	7,95	129,45	10,29
<b>0,862</b>	<b>0,5</b>	<b>0,271</b>	<b>0,008</b>	<b>2,856</b>	<b>52,68</b>	<b>1,5</b>
<b>1,724</b>	<b>1</b>	<b>0,021</b>	<b>0,004</b>	<b>17,131</b>	<b>3,99</b>	<b>0,68</b>
4,31	2,5	0,004	0,001	20,412	0,78	0,16
8,621	5	0,005	0,001	28,284	0,97	0,28
17,241	10	0,005	0,001	16,33	0,97	0,16
43,103	25	0,002	0,002	126,706	0,34	0,43

8.2. Ergebnistabellen für die Langzeitexposition von **Cado ES-1** mit Doxorubicin  
Versuchsreihe a vom 09.-12.08.2000 und vom 15.-18.08.2000  
Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

Tab.8.2.1.  
24h – Inkubation mit Doxorubicin auf Cado ES-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{Mol}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,188	0,062	33,203	100	33,2
0,017	0,01	0,276	0,027	9,642	146,87	14,16
0,043	0,025	0,257	0,021	8	136,75	10,93
0,086	0,05	0,258	0,013	5,171	137,42	7,11
0,172	0,1	0,224	0,018	7,972	119,44	9,52
0,431	0,25	0,224	0,01	4,475	119,44	5,33
0,862	0,5	0,216	0,012	5,713	115,31	6,59
1,724	1	0,178	0,008	4,76	94,67	4,51
4,31	2,5	0,184	0,005	2,892	97,87	2,83
8,621	5	0,156	0,029	18,814	83,22	15,66
17,241	10	0,148	0,006	4,186	78,69	3,29
43,103	25	0,109	0,011	10,244	58,06	5,95

## 8. Anhang

Tab.8.2.2.

48h – Inkubation mit Doxorubicin auf Cado ES-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µMol	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,232	0.063	27,209	100	27,2
0,017	0,01	0,158	0,024	15,11	67,96	10
0,043	0,025	0,25	0.052	20.688	107,66	22
0,086	0,05	0,254	0.032	12,747	109,49	14
0,172	0,1	0,224	0.039	17,238	96,87	16,7
<b>0,431</b>	<b>0,25</b>	<b>0,138</b>	<b>0.030</b>	<b>21,545</b>	<b>59,33</b>	<b>12,8</b>
<b>0,862</b>	<b>0,5</b>	<b>0,101</b>	<b>0.021</b>	<b>21,287</b>	<b>43,37</b>	<b>9,2</b>
1,724	1	0,053	0.186	33,078	22,98	7,6
4,31	2,5	0,03	0.009	30,883	12,73	3,9
8,621	5	0,064	0.027	41,905	27,72	11,6
17,241	10	0,086	0.021	24,801	36,89	9,2
43,103	25	0,066	0.029	44,011	28,26	12,4

Tab.8.2.3.

72h – Inkubation mit Doxorubicin auf Cado ES-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µMol	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,462	0,041	8,903	100	8,9
0,017	0,01	0,469	0,019	4,16	101,41	4,2
0,043	0,025	0,48	0,019	4	103,84	4,1
0,086	0,05	0,46	0,011	2,38	100,32	2,4
<b>0,172</b>	<b>0,1</b>	<b>0,379</b>	<b>0,046</b>	<b>12,181</b>	<b>82,03</b>	<b>10</b>
<b>0,431</b>	<b>0,25</b>	<b>0,165</b>	<b>0,005</b>	<b>3,188</b>	<b>35,66</b>	<b>1,1</b>
0,862	0,5	0,093	0,009	10,112	20,18	2
1,724	1	0,026	0,003	12,587	5,68	0,7
4,31	2,5	0,009	0,001	5,405	2	0,1
8,621	5	0,023	0,001	5,378	4,87	0,3
17,241	10	0,039	0,002	5,32	8,39	0,4
43,103	25	0,034	0,002	4,38	7,41	0,3

## 8. Anhang

Tab.8.2.4.

24h – Inkubation mit Doxorubicin auf Cado ES-1 (15.08.2000)

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µMol	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,236	0,021	8,744	100	8,74
0,017	0,01	0,267	0,018	6,785	113,04	7,67
0,043	0,025	0,235	0,041	17,603	99,79	17,57
0,086	0,05	0,249	0,041	16,509	105,41	17,4
0,172	0,1	0,246	0,023	9,375	104,45	9,79
0,431	0,25	0,21	0,011	5,3	88,97	4,71
0,862	0,5	0,197	0,015	7,69	83,46	6,42
1,724	1	0,165	0,019	11,563	69,88	8,08
<b>4,31</b>	<b>2,5</b>	<b>0,124</b>	<b>0,009</b>	<b>7,24</b>	<b>52,7</b>	<b>3,82</b>
<b>8,621</b>	<b>5</b>	<b>0,114</b>	<b>0,011</b>	<b>9,246</b>	<b>48,46</b>	<b>4,48</b>
17,241	10	0,133	0,01	7,443	56,42	4,2
43,103	25	0,092	0,014	14,838	38,81	5,76

Tab.8.2.5.

48h Inkubation von Doxorubicin auf Cado ES-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µMol	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,35	0,03	8,595	100	8,59
0,017	0,01	0,352	0,024	6,831	100,57	6,87
0,043	0,025	0,369	0,043	11,646	105,35	12,27
0,086	0,05	0,352	0,014	3,921	100,43	3,94
0,172	0,1	0,341	0,019	5,659	97,43	5,51
0,431	0,25	0,337	0,031	9,331	96,29	8,98
<b>0,862</b>	<b>0,5</b>	<b>0,212</b>	<b>0,024</b>	<b>11,238</b>	<b>60,46</b>	<b>6,79</b>
<b>1,724</b>	<b>1</b>	<b>0,126</b>	<b>0,01</b>	<b>8,094</b>	<b>35,97</b>	<b>2,91</b>
4,31	2,5	0,053	0,009	16,893	15,2	2,57
8,621	5	0,02	0,003	15,287	5,78	0,88
17,241	10	0,063	0,003	4,167	18,13	0,76
43,103	25	0,064	0,003	5,103	18,49	0,95

## 8. Anhang

Tab.8.2.6.  
72h Inkubation von Doxorubicin auf Cado ES-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µMol	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,548	0,024	4,37	100	4,37
0,017	0,01	0,506	0,042	8,305	92,38	7,67
0,043	0,025	0,451	0,126	27,91	82,34	22,98
0,086	0,05	0,548	0,05	9,075	100	9,08
0,172	0,1	0,499	0,034	6,712	91,15	6,12
<b>0,431</b>	<b>0,25</b>	<b>0,452</b>	<b>0,029</b>	<b>6,394</b>	<b>82,52</b>	<b>5,28</b>
<b>0,862</b>	<b>0,5</b>	<b>0,233</b>	<b>0,02</b>	<b>8,612</b>	<b>42,54</b>	<b>3,66</b>
1,724	1	0,069	0,011	16,268	12,6	2,05
4,31	2,5	0,019	0,001	4,297	3,47	0,15
8,621	5	0,007	0,001	19,861	1,19	0,24
17,241	10	0,014	0,002	14,184	2,46	0,35
43,103	25	0,019	0,008	41,442	3,47	1,44

Tab.8.2.7.  
96h Inkubation von Doxorubicin auf Cado ES-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µMol	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,537	0,033	6,068	100	6,07
0,017	0,01	0,32	0,029	9,318	59,65	5,56
0,043	0,025	0,551	0,03	5,461	102,75	5,61
0,086	0,05	0,528	0,054	10,27	98,42	10,11
0,172	0,1	0,529	0,033	6,267	98,65	6,18
<b>0,431</b>	<b>0,25</b>	<b>0,543</b>	<b>0,045</b>	<b>8,285</b>	<b>101,3</b>	<b>8,39</b>
<b>0,862</b>	<b>0,5</b>	<b>0,243</b>	<b>0,01</b>	<b>4,29</b>	<b>45,29</b>	<b>1,94</b>
1,724	1	0,04	0,003	7,512	7,41	0,56
4,31	2,5	0,007	0,001	14,184	1,26	0,18
8,621	5	0,005	0,002	35,53	0,98	0,32
17,241	10	0,005	0,001	23,968	0,98	0,23
43,103	25	0,011	0,003	23,556	2	0,47

## 8. Anhang

8.3. Ergebnistabellen für die Langzeitexposition von **VH-64** mit Daunorubicin  
 Versuchsreihe vom 05.-08.09.2000, vom 12.-16.09.2000 und vom 26.-29.09.2000  
 Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

Tab.8.3.1.

24h – Inkubation mit Daunorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,091	0,011	12,27	100	12,27
0,017	0,01	0,087	0,014	16,282	95,6	15,57
<b>0,043</b>	<b>0,025</b>	<b>0,063</b>	<b>0,017</b>	<b>26,087</b>	<b>69,51</b>	<b>18,13</b>
<b>0,086</b>	<b>0,05</b>	<b>0,041</b>	<b>0,018</b>	<b>43,428</b>	<b>45,33</b>	<b>19,69</b>
0,172	0,1	0,035	0,006	16,342	38,19	6,24
0,431	0,25	0,01	0,003	32,728	10,44	3,42
0,862	0,5	0,005	0,001	16,33	5,49	0,9
1,724	1	0,028	0,006	21,626	30,77	6,65
4,31	2,5	0,025	0,008	30,811	27,47	8,46
8,621	5	0,009	0,004	37,838	10,16	3,85
17,241	10	0,005	0,001	10,526	5,22	0,55
43,103	25	0	0,001	200	0,27	0,55

Tab.8.3.2.

48h – Inkubation mit Daunorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,182	0,011	6,297	100	6,3
<b>0,017</b>	<b>0,01</b>	<b>0,158</b>	<b>0,048</b>	<b>30,319</b>	<b>86,86</b>	<b>26,28</b>
<b>0,043</b>	<b>0,025</b>	<b>0,077</b>	<b>0,01</b>	<b>13,004</b>	<b>42,45</b>	<b>5,52</b>
0,086	0,05	0,063	0,014	22,775	34,48	7,85
0,172	0,1	0,042	0,008	19,298	22,94	4,43
0,431	0,25	0,005	0,001	18,237	2,88	0,53
0,862	0,5	0,005	0,001	12,83	2,47	0,32
1,724	1	0,01	0,002	25,058	5,22	1,31
4,31	2,5	0,01	0,002	10,526	7,83	0,82
8,621	5	0,007	0,003	41,187	3,98	1,64
17,241	10	0,004	0,002	45,542	2,06	0,94
43,103	25	0,004	0,002	63,011	2,06	1,3

## 8. Anhang

Tab.8.3.3.

72h – Inkubation mit Daunorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,333	0,035	10,443	100	10,44
<b>0,017</b>	<b>0,01</b>	<b>0,266</b>	<b>0,072</b>	<b>27,21</b>	<b>79,85</b>	<b>21,73</b>
<b>0,043</b>	<b>0,025</b>	<b>0,112</b>	<b>0,023</b>	<b>20,503</b>	<b>33,68</b>	<b>6,91</b>
0,086	0,05	0,072	0,018	25,019	21,58	5,4
0,172	0,1	0,032	0,007	20,951	9,55	2
0,431	0,25	0,004	0,001	25,531	1,13	0,28
0,862	0,5	0,004	0,001	28,571	1,05	0,3
1,724	1					
4,31	2,5	0,007	0,002	26,082	2,11	0,55
8,621	5	0,004	0,001	33,555	1,13	0,38
17,241	10	0,003	0	0	0,9	0
43,103	25	0,002	0,002	108,12	0,6	0,65

Tab.8.3.4.

96h – Inkubation mit Daunorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,733	0,043	5,822	100	5,82
<b>0,017</b>	<b>0,01</b>	<b>0,574</b>	<b>0,135</b>	<b>23,586</b>	<b>78,24</b>	<b>18,45</b>
<b>0,043</b>	<b>0,025</b>	<b>0,225</b>	<b>0,029</b>	<b>12,862</b>	<b>30,66</b>	<b>3,94</b>
0,086	0,05	0,147	0,024	16,081	19,97	3,21
0,172	0,1	0,046	0,016	33,927	6,24	2,12
0,431	0,25	0,004	0,002	40,184	0,58	0,23
0,862	0,5	0,003	0,001	15,384	0,44	0,07
1,724	1	0,004	0,001	20,412	0,55	0,11
4,31	2,5	0,005	0,001	10,526	0,65	0,01
8,621	5	0,003	0,001	27,217	0,41	0,11
17,241	10	0,003	0,001	15,385	0,44	0,07
43,103	25	0,003	0,001	34,816	0,38	0,13



## 8. Anhang

Tab.8.3.5.  
24h Inkubation von Daunorubicin auf VH-64 (12.09.2000)

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,117	0,016	13,905	100	13,9
0,0044	0,0025	0,107	0,009	8,598	91,24	7,85
0,0089	0,005	0,114	0,012	10,312	97,22	10,03
0,0177	0,01	0,107	0,011	10,243	91,03	9,32
0,0443	0,025	0,074	0,013	17,483	63,03	11,02
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,07</b>	<b>0,006</b>	<b>9,031</b>	<b>60,04</b>	<b>5,42</b>
<b>0,133</b>	<b>0,075</b>	<b>0,066</b>	<b>0,001</b>	<b>1,456</b>	<b>56,2</b>	<b>0,82</b>
0,1773	0,1	0,074	0,006	8,544	63,46	5,42
0,3103	0,175	0,051	0,004	7,536	43,8	3,3
0,4433	0,25	0,032	0,007	20,885	27,35	5,71
0,8865	0,5	0,006	0,001	8	5,34	0,43
1,773	1	0,031	0,005	17,285	26,28	4,54

Tab.8.3.6.  
48h Inkubation von Daunorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,207	0,02	9,516	100	9,52
0,0044	0,0025	0,19	0,024	12,462	91,55	11,41
0,0089	0,005	0,195	0,014	7,018	94,08	6,59
0,0177	0,01	0,196	0,03	15,159	94,44	14,32
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,14</b>	<b>0,003</b>	<b>2,151</b>	<b>67,39</b>	<b>1,45</b>
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,081</b>	<b>0,014</b>	<b>16,807</b>	<b>39,13</b>	<b>6,58</b>
0,133	0,075	0,075	0,016	20,854	36,35	7,58
0,1773	0,1	0,079	0,011	13,76	38,29	5,27
0,3103	0,175	0,039	0,006	14,318	18,96	2,71
0,4433	0,25	0,016	0,003	16,137	7,73	1,25
0,8865	0,5	0,004	0,001	11,765	2,05	0,24
1,773	1	0,005	0,001	18,237	2,54	0,46

## 8. Anhang

Tab.8.3.7.  
72h Inkubation von Daunorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,394	0,041	10,467	100	10,47
0,0044	0,0025	0,395	0,062	15,7	100,06	15,71
0,0089	0,005	0,381	0,066	17,427	96,64	16,84
<b>0,0177</b>	<b>0,01</b>	<b>0,318</b>	<b>0,037</b>	<b>11,503</b>	<b>80,66</b>	<b>9,28</b>
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,131</b>	<b>0,017</b>	<b>13,223</b>	<b>33,16</b>	<b>4,39</b>
0,0887	0,05	0,073	0,003	3,921	18,58	0,73
0,133	0,075	0,044	0,02	46,605	11,03	5,14
0,1773	0,1	0,064	0,021	32,514	16,23	5,2
0,3103	0,175	0,023	0,003	14,211	5,9	0,84
0,4433	0,25	0,01	0,002	15,385	2,47	0,38
0,8865	0,5	0,005	0,002	31,579	1,2	0,38
1,773	1	0,003	0,002	62,103	0,7	0,43

Tab.8.3.8.  
96h Inkubation von Daunorubicin auf VH 64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,693	0,047	6,77	100	6,77
0,0044	0,0025	0,664	0,088	13,289	95,88	12,74
0,0089	0,005	0,656	0,07	10,625	94,73	10,06
<b>0,0177</b>	<b>0,01</b>	<b>0,595</b>	<b>0,079</b>	<b>13,141</b>	<b>85,85</b>	<b>11,28</b>
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,162</b>	<b>0,013</b>	<b>7,969</b>	<b>23,39</b>	<b>1,86</b>
0,0887	0,05	0,111	0,02	18,257	16,03	2,93
0,133	0,075	0,067	0,012	17,742	9,64	1,71
0,1773	0,1	0,084	0,014	16,343	12,17	1,99
0,3103	0,175	0,025	0,002	6,764	3,65	0,25
0,4433	0,25	0,01	0,001	14,142	1,44	0,2
0,8865	0,5	0,004	0,001	29,607	0,61	0,18
1,773	1	0,001	0,002	200	0,14	0,29

## 8. Anhang

Tab.8.3.9.  
24h Inkubation von Daunorubicin auf VH 64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,183	0,015	8,268	100	8,27
0,0044	0,0025	0,202	0,014	7,135	110,37	7,87
0,0089	0,005	0,195	0,02	10,018	106,23	10,64
0,0177	0,01	0,224	0,02	8,802	121,96	10,74
0,0443	0,025	0,164	0,019	11,342	89,5	10,15
0,0887	0,05	0,152	0,017	11,182	82,67	9,24
<b>0,133</b>	<b>0,075</b>	<b>0,135</b>	<b>0,015</b>	<b>10,89</b>	<b>73,81</b>	<b>8,04</b>
<b>0,1773</b>	<b>0,1</b>	<b>0,122</b>	<b>0,014</b>	<b>11,223</b>	<b>66,71</b>	<b>7,49</b>
0,3103	0,175	0,049	0,002	3,468	26,88	0,93
0,4433	0,25	0,029	0,007	23,217	15,83	3,67
0,8865	0,5	0,035	0,005	13,777	19,24	2,65
1,773	1	0,098	0,014	14,286	53,48	7,64

Tab.8.3.10.  
48h Inkubation von Daunorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,362	0,015	4,023	100	4,02
0,0044	0,0025	0,342	0,016	4,751	94,41	4,49
0,0089	0,005	0,334	0,01	3,108	92,13	2,86
0,0177	0,01	0,306	0,015	4,935	84,47	4,17
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,22</b>	<b>0,007</b>	<b>3,187</b>	<b>60,8</b>	<b>1,94</b>
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,172</b>	<b>0,015</b>	<b>9,014</b>	<b>47,34</b>	<b>4,27</b>
0,133	0,075	0,133	0,006	4,577	36,65	1,68
0,1773	0,1	0,106	0,003	3,176	29,26	0,93
0,3103	0,175	0,014	0,001	6,963	3,8	0,26
0,4433	0,25	0,007	0,001	18,642	1,86	0,35
0,8865	0,5	0,006	0,001	13,608	1,66	0,23
1,773	1	0,04	0,009	22,73	11,04	2,51

## 8. Anhang

Tab.8.3.11.  
72h Inkubation von Daunorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,782	0,052	6,664	100	6,66
0,0044	0,0025	0,721	0,023	3,144	92,11	2,9
0,0089	0,005	0,645	0,064	9,828	82,45	8,1
<b>0,0177</b>	<b>0,01</b>	<b>0,633</b>	<b>0,065</b>	<b>9,795</b>	<b>84,72</b>	<b>8,3</b>
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,32</b>	<b>0,009</b>	<b>2,943</b>	<b>40,91</b>	<b>1,2</b>
0,0887	0,05	0,2	0,033	16,626	25,54	4,25
0,133	0,075	0,09	0,01	11,168	11,54	1,29
0,1773	0,1	0,066	0,01	14,661	8,41	1,23
0,3103	0,175	0,007	0,002	22,222	0,86	0,19
0,4433	0,25	0,007	0,001	18,642	0,86	0,16
0,8865	0,5	0,007	0,002	30,542	0,86	0,26
1,773	1	0,016	0,005	32,53	2,01	0,65

Tab.8.3.12.  
96h Inkubation von VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,782	0,025	3,243	100	3,24
0,0044	0,0025	0,818	0,06	7,332	104,64	7,67
0,0089	0,005	0,796	0,051	6,466	101,73	6,58
<b>0,0177</b>	<b>0,01</b>	<b>0,837</b>	<b>0,027</b>	<b>3,232</b>	<b>107,03</b>	<b>3,46</b>
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,304</b>	<b>0,018</b>	<b>5,891</b>	<b>38,87</b>	<b>2,29</b>
0,0887	0,05	0,23	0,006	2,686	29,44	0,79
0,133	0,075	0,104	0,009	8,152	13,34	1,09
0,1773	0,1	0,057	0,011	19,378	7,29	1,41
0,3103	0,175	0,008	0,002	26,601	0,99	0,26
0,4433	0,25	0,006	0,001	8,696	0,74	0,06
0,8865	0,5	0,006	0,002	26,087	0,74	0,19
1,773	1	0,002	0,003	141,421	0,26	0,36

## 8. Anhang

8.4. Ergebnistabellen für die Langzeitexposition von **VH-64** mit Doxorubicin  
 Versuchsreihe vom 05.-08.09.2000, vom 12.-16.09.2000 und vom 26.-29.09.2000  
 Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

Tab.8.4.1.  
 24h – Inkubation mit Doxorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,091	0,011	12,27	100	12,27
0,017	0,01	0,065	0,016	25,232	71,15	17,95
0,043	0,025	0,058	0,014	23,554	64,01	15,08
<b>0,086</b>	<b>0,05</b>	<b>0,061</b>	<b>0,018</b>	<b>29,538</b>	<b>67,03</b>	<b>19,8</b>
<b>0,172</b>	<b>0,1</b>	<b>0,04</b>	<b>0,009</b>	<b>23,717</b>	<b>43,96</b>	<b>10,43</b>
0,431	0,25	0,015	0,004	28,52	16,76	4,78
0,862	0,5	0,007	0,001	16,496	7,69	1,27
1,724	1	0,01	0,003	26,491	10,44	2,78
4,31	2,5	0,015	0,006	40,973	17,03	6,98
8,621	5	0,014	0,007	46,328	15,66	7,25
17,241	10	0,009	0,004	45,361	9,89	4,49
43,103	25	0,005	0,001	12,83	4,95	0,63

Tab.8.4.2.  
 48h – Inkubation mit Doxorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,187	0,009	4,876	100	4,88
0,017	0,01	0,136	0,039	28,755	72,96	20,98
0,043	0,025	0,108	0,033	30,174	57,97	17,49
<b>0,086</b>	<b>0,05</b>	<b>0,103</b>	<b>0,022</b>	<b>21,939</b>	<b>54,89</b>	<b>12,04</b>
<b>0,172</b>	<b>0,1</b>	<b>0,055</b>	<b>0,012</b>	<b>22,145</b>	<b>29,18</b>	<b>6,46</b>
0,431	0,25	0,006	0,002	36,004	3,21	1,16
0,862	0,5	0,004	0,001	29,607	2,28	0,67
1,724	1	0,005	0,001	20,156	2,54	0,51
4,31	2,5	0,006	0,001	10,497	2,95	0,31
8,621	5	0,008	0,002	19,355	4,15	0,8
17,241	10	0,006	0,003	45,957	3,35	1,54
43,103	25	0,001	0,001	81,65	0,54	0,44

## 8. Anhang

Tab.8.4.3.

72h – Inkubation mit Doxorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0,266</b>	<b>0,082</b>	<b>30,844</b>	<b>100</b>	<b>30,84</b>
<b>0,017</b>	<b>0,01</b>	<b>0,126</b>	<b>0,014</b>	<b>11,465</b>	<b>47,41</b>	<b>5,44</b>
0,043	0,025	0,138	0,022	16,146	52,02	8,4
0,086	0,05	0,067	0,018	27,332	25,21	6,89
0,172	0,1	0,032	0,013	39,74	12,14	4,82
0,431	0,25	0,003	0,001	29,459	1,22	0,36
0,862	0,5	0,004	0,001	25,531	1,41	0,36
1,724	1	0,003	0,001	27,217	1,13	0,31
4,31	2,5	0,003	0,001	23,094	0,94	0,22
8,621	5	0,004	0,001	22,528	1,6	0,36
17,241	10	0,002	0,002	117,803	0,66	0,78
43,103	25	0	0,001	200	0,09	0,19

Tab.8.4.4.

96h – Inkubation mit Doxorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,714	0,051	7,134	100	7,13
0,017	0,01	0,688	0,117	16,948	96,36	16,33
<b>0,043</b>	<b>0,025</b>	<b>0,376</b>	<b>0,064</b>	<b>17,151</b>	<b>52,66</b>	<b>9,03</b>
<b>0,086</b>	<b>0,05</b>	<b>0,159</b>	<b>0,046</b>	<b>29,198</b>	<b>22,21</b>	<b>6,49</b>
0,172	0,1	0,101	0,012	12,335	14,09	1,74
0,431	0,25	0,003	0,001	23,094	0,35	0,08
0,862	0,5	0,004	0,001	16,496	0,49	0,08
1,724	1	0,003	0,001	29,459	0,46	0,13
4,31	2,5	0,002	0,001	40,825	0,28	0,11
8,621	5	0,004	0,001	28,571	0,49	0,14
17,241	10	0,003	0,001	51,64	0,35	0,18
43,103	25	0,003	0,002	62,103	0,39	0,24

## 8. Anhang

Tab.8.4.5.

24h Inkubation von Doxorubicin auf VH-64 (12.09.2000)

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,117	0,016	13,905	100	13,9
0,0044	0,0025	0,1	0,016	16,297	85,26	13,89
0,0089	0,005	0,095	0,011	11,32	81,41	9,22
0,0177	0,01	0,097	0,03	31,46	82,48	25,95
0,0443	0,025	0,089	0,024	26,557	76,07	20,2
0,0887	0,05	0,091	0,015	16,673	77,35	12,9
0,133	0,075	0,087	0,015	16,971	74,36	12,62
<b>0,1773</b>	<b>0,1</b>	<b>0,091</b>	<b>0,019</b>	<b>21,327</b>	<b>77,78</b>	<b>16,59</b>
<b>0,3103</b>	<b>0,175</b>					
<b>0,4433</b>	<b>0,25</b>	<b>0,05</b>	<b>0,006</b>	<b>11,662</b>	<b>42,74</b>	<b>4,98</b>
0,8865	0,5	0,023	0,008	33,555	19,23	6,45
1,773	1	0,013	0,002	15,612	11,4	1,78

Tab.8.4.6.

48h Inkubation von Doxorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,185	0,02	10,881	100	10,88
0,0044	0,0025	0,17	0,045	24,195	92,14	24,19
0,0089	0,005	0,173	0,048	25,961	93,9	25,96
0,0177	0,01	0,161	0,014	7,517	86,99	7,52
0,0443	0,025	0,162	0,01	5,429	87,99	5,43
0,0887	0,05	0,172	0,039	21,175	93,41	21,18
<b>0,133</b>	<b>0,075</b>	<b>0,12</b>	<b>0,005</b>	<b>4,288</b>	<b>64,86</b>	<b>2,78</b>
<b>0,1773</b>	<b>0,1</b>	<b>0,066</b>	<b>0,012</b>	<b>18,224</b>	<b>35,77</b>	<b>6,52</b>
0,3103	0,175					
0,4433	0,25	0,01	0,002	18,468	5,56	1,03
0,8865	0,5	0,003	0,002	54,433	1,63	0,89
1,773	1	0,003	0,002	62,103	1,49	0,93

## 8. Anhang

Tab.8.4.7.  
72h Inkubation von Doxorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,271	0,056	20,677	100	20,68
0,0044	0,0025	0,304	0,062	20,491	112,27	23,01
0,0089	0,005	0,42	0,08	19,092	155,07	29,61
0,0177	0,01	0,267	0,018	6,916	98,62	6,82
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,246</b>	<b>0,068</b>	<b>27,58</b>	<b>90,59</b>	<b>24,98</b>
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,148</b>	<b>0,014</b>	<b>9,609</b>	<b>54,52</b>	<b>5,24</b>
0,133	0,075	0,12	0,037	31,248	44,19	13,81
0,1773	0,1	0,066	0,015	23,204	24,17	5,61
0,3103	0,175					
0,4433	0,25	0,005	0,001	28,689	1,66	0,48
0,8865	0,5	0,001	0,001	115,47	0,18	0,21
1,773	1	0,001	0,001	200	0,18	0,37

Tab.8.4.8.  
96h Inkubation von Doxorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,183	0,015	8,268	100	8,27
0,0044	0,0025	0,204	0,024	11,865	111,05	13,18
0,0089	0,005	0,211	0,025	11,67	115,01	13,42
0,0177	0,01	0,208	0,028	13,341	113,23	15,11
0,0443	0,025	0,21	0,016	7,606	114,42	8,7
0,0887	0,05	0,19	0,006	3,296	103,41	3,41
0,133	0,075	0,171	0,032	18,859	93,18	17,57
0,1773	0,1	0,182	0,017	9,495	99,05	9,4
0,3103	0,175	0,159	0,03	19,199	86,63	16,63
<b>0,4433</b>	<b>0,25</b>	<b>0,148</b>	<b>0,016</b>	<b>10,874</b>	<b>80,76</b>	<b>8,78</b>
<b>0,8865</b>	<b>0,5</b>	<b>0,062</b>	<b>0,015</b>	<b>24,532</b>	<b>33,83</b>	<b>8,3</b>
1,773	1	0,069	0,008	12,009	37,65	4,52



## 8. Anhang

Tab.8.4.9.

24h Inkubation von Doxorubicin auf VH-64 (26.09.2000)

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,183	0,015	8,268	100	8,27
0,0044	0,0025	0,204	0,024	11,865	111,05	13,18
0,0089	0,005	0,211	0,025	11,67	115,01	13,42
0,0177	0,01	0,208	0,028	13,341	113,23	15,11
0,0443	0,025	0,21	0,016	7,606	114,52	8,7
0,0887	0,05	0,19	0,006	3,296	103,41	3,41
0,133	0,075	0,171	0,032	18,859	93,18	17,57
0,1773	0,1	0,182	0,017	9,495	99,05	9,4
0,3103	0,175	0,159	0,03	19,199	86,63	16,63
<b>0,4433</b>	<b>0,25</b>	<b>0,148</b>	<b>0,016</b>	<b>10,874</b>	<b>80,76</b>	<b>8,78</b>
<b>0,8865</b>	<b>0,5</b>	<b>0,062</b>	<b>0,015</b>	<b>24,531</b>	<b>33,83</b>	<b>8,3</b>
1,773	1	0,069	0,008	12,009	37,65	4,52

Tab.8.4.10.

48h Inkubation von Doxorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,316	0,033	10,399	100	10,4
0,0044	0,0025	0,305	0,002	0,621	96,36	0,6
0,0089	0,005	0,31	0,024	7,866	98,02	7,71
0,0177	0,01	0,3	0,02	6,495	94,94	6,17
0,0443	0,025	0,275	0,017	6,132	87,04	5,34
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,234</b>	<b>0,012</b>	<b>5,007</b>	<b>74,07</b>	<b>3,71</b>
<b>0,133</b>	<b>0,075</b>	<b>0,126</b>	<b>0,014</b>	<b>11,178</b>	<b>39,76</b>	<b>4,44</b>
0,1773	0,1	0,156	0,022	14,015	49,33	6,91
0,3103	0,175	0,094	0,013	14,06	29,72	4,18
0,4433	0,25	0,023	0,002	10,163	7,35	0,75
0,8865	0,5	0,004	0,003	73,598	1,26	0,93
1,773	1	0,002	0,002	127,657	0,47	0,61

## 8. Anhang

Tab.8.4.11.  
72h Inkubation von Doxorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,681	0,045	6,595	100	6,59
0,0044	0,0025	0,641	0,061	9,563	94,12	9
0,0089	0,005	0,656	0,052	7,881	96,4	7,6
0,0177	0,01	0,565	0,081	14,276	82,96	11,84
0,0443	0,025	0,444	0,5708	10,544	65,15	6,88
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,355</b>	<b>0,026</b>	<b>7,374</b>	<b>52,15</b>	<b>3,85</b>
<b>0,133</b>	<b>0,075</b>	<b>0,082</b>	<b>0,011</b>	<b>12,978</b>	<b>12</b>	<b>1,56</b>
0,1773	0,1	0,127	0,025	19,404	18,62	3,61
0,3103	0,175	0,02	0,004	19,861	2,86	0,57
0,4433	0,25	0,008	0,002	18,182	1,21	0,22
0,8865	0,5	0,004	0,002	40	0,55	0,22
1,773	1	0,002	0,002	127,657	0,22	0,28

Tab.8.4.12.  
96h Inkubation von Doxorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,771	0,012	1,566	100	1,57
0,0044	0,0025	0,766	0,055	7,165	99,45	7,13
0,0089	0,005	0,813	0,041	5,011	105,45	5,28
0,0177	0,01	0,805	0,025	3,141	104,51	3,28
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,489</b>	<b>0,053</b>	<b>10,878</b>	<b>63,5</b>	<b>6,91</b>
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,307</b>	<b>0,032</b>	<b>10,495</b>	<b>39,89</b>	<b>4,19</b>
0,133	0,075	0,069	0,007	10,13	9	0,91
0,1773	0,1	0,094	0,019	20,469	12,17	2,49
0,3103	0,175	0,012	0,004	36,324	1,56	0,57
0,4433	0,25	0,005	0,002	31,579	0,62	0,19
0,8865	0,5	0,009	0,004	43,142	1,14	0,49
1,773	1	0,003	0,002	80,631	0,36	0,29

8.6. Ergebnistabellen für die Langzeitexposition von **STA-ET-1** mit Daunoubicin  
Versuchsreihe vom 05.-08.09.2000, vom 12.-15.09.2000 und vom 26.-29.09.2000  
Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

## 8. Anhang

Tab.8.5.1.

24h – Inkubation mit Daunorubicin auf STA-ET-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µM	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,062	0,003	5,554	100	5,55
<b>0,017</b>	<b>0,01</b>	<b>0,044</b>	<b>0,006</b>	<b>13,89</b>	<b>71,14</b>	<b>9,88</b>
<b>0,043</b>	<b>0,025</b>	<b>0,028</b>	<b>0,005</b>	<b>16,445</b>	<b>45,93</b>	<b>7,55</b>
0,086	0,05	0,024	0,003	13,202	39,43	5,21
0,172	0,1	0,02	0,005	22,785	32,11	7,32
0,431	0,25	0,01	0,002	16,667	16,67	2,78
0,862	0,5	0,007	0,002	32,591	11,79	3,84
1,724	1	0,013	0,004	30,423	21,54	6,55
4,31	2,5	0,013	0,005	35,063	21,54	7,55
8,621	5	0,01	0,003	30,39	15,45	4,69
17,241	10	0,005	0,001	20,156	7,72	1,56
43,103	25	0	0,001	200	0,41	0,81

Tab.8.5.2.

48h – Inkubation mit Daunorubicin auf STA-ET-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µM	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,072	0,004	5,189	100	5,19
<b>0,017</b>	<b>0,01</b>	<b>0,005</b>	<b>0,017</b>	<b>33,586</b>	<b>68,73</b>	<b>23,08</b>
<b>0,043</b>	<b>0,025</b>	<b>0,027</b>	<b>0,003</b>	<b>12,723</b>	<b>36,77</b>	<b>4,68</b>
0,086	0,05	0,019	0,002	10,526	26,12	2,75
0,172	0,1	0,015	0,002	13,206	19,93	2,63
0,431	0,25	0,007	0,001	13,206	9,97	1,32
0,862	0,5	0,006	0,001	23,57	8,25	1,94
1,724	1	0,006	0,001	23,57	8,25	1,94
4,31	2,5	0,008	0,002	25,531	10,31	2,63
8,621	5	0,007	0,001	13,206	9,97	1,32
17,241	10	0,005	0,001	12,83	6,19	0,79
43,103	25	0,003	0,002	68,835	3,78	2,6

## 8. Anhang

Tab.8.5.3.

72h – Inkubation mit Daunorubicin auf STA-ET-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µM	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,101	0,016	15,46	100	15,46
<b>0,017</b>	<b>0,01</b>	<b>0,069</b>	<b>0,011</b>	<b>15,501</b>	<b>67,9</b>	<b>10,53</b>
<b>0,043</b>	<b>0,025</b>	<b>0,033</b>	<b>0,013</b>	<b>37,993</b>	<b>32,84</b>	<b>12,48</b>
0,086	0,05	0,02	0,009	42,17	20	8,43
0,172	0,1	0,012	0,004	35,36	11,85	4,19
0,431	0,25	0,006	0,001	16,651	5,68	0,95
0,862	0,5	0,005	0,001	12,83	4,44	0,57
1,724	1	0,006	0,001	10,497	5,43	0,57
4,31	2,5	0,006	0,001	23,472	5,43	1,28
8,621	5	0,005	0,005	10,526	4,69	0,49
17,241	10	0,005	0,005	15,385	3,21	0,49
43,103	25	0,005	0,005	200	0,25	0,49

Tab.8.5.4.

96h – Inkubation mit Daunorubicin auf STA-ET-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µM	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,188	0,027	14,18	100	14,18
<b>0,017</b>	<b>0,01</b>	<b>0,113</b>	<b>0,014</b>	<b>12,039</b>	<b>59,97</b>	<b>7,22</b>
<b>0,043</b>	<b>0,025</b>	<b>0,048</b>	<b>0,015</b>	<b>31,391</b>	<b>25,27</b>	<b>7,93</b>
0,086	0,05	0,025	0,008	32,166	13,3	4,28
0,172	0,1	0,009	0,003	36,578	4,52	1,65
0,431	0,25	0,004	0,001	13,333	1,99	0,27
0,862	0,5	0,003	0,001	27,217	1,6	0,43
1,724	1	0,003	0,001	23,094	1,33	0,31
4,31	2,5	0,003	0	0	1,6	0
8,621	5	0,003	0,001	15,385	1,73	0,27
17,241	10	0,003	0,001	34,816	1,46	0,51
43,103	25	0,001	0,002	120	0,66	0,8

## 8. Anhang

Tab.8.4.5.

24h Inkubation von Daunorubicin auf STA-ET-1 (12.09.2000)

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,238	0,014	6,05	100	6,05
0,0044	0,0025	0,237	0,011	4,736	99,79	4,73
0,0089	0,005	0,22	0,056	25,045	92,64	23,2
0,0177	0,01	0,217	0,016	7,557	91,06	6,88
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,122</b>	<b>0,011</b>	<b>9,127</b>	<b>51,31</b>	<b>4,68</b>
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,096</b>	<b>0,018</b>	<b>19,183</b>	<b>40,48</b>	<b>7,77</b>
0,133	0,075	0,096	0,009	9,463	40,17	3,8
0,1773	0,1	0,099	0,01	10,562	41,64	4,4
0,3103	0,175	0,081	0,008	9,916	34,17	3,39
0,4433	0,25	0,06	0,012	19,247	25,13	4,84
0,8865	0,5	0,029	0,006	20,359	11,99	2,44
1,773	1	0,064	0,009	14,342	27,02	3,88

Tab.8.4.6.

48h Inkubation von Daunorubicin auf STA-ET-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,368	0,017	4,605	100	4,61
0,0044	0,0025	0,359	0,035	9,842	97,56	9,6
0,0089	0,005	0,367	0,045	12,349	99,8	12,32
0,0177	0,01	0,322	0,024	7,406	87,3	6,47
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,202</b>	<b>0,045</b>	<b>22,392</b>	<b>54,92</b>	<b>12,3</b>
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,143</b>	<b>0,028</b>	<b>19,458</b>	<b>38,9</b>	<b>7,57</b>
0,133	0,075	0,121	0,031	26,27	32,79	8,61
0,1773	0,1	0,127	0,012	9,351	34,56	3,23
0,3103	0,175	0,071	0,018	25,221	19,28	4,86
0,4433	0,25	0,041	0,008	20,805	11	2,29
0,8865	0,5	0,009	0,001	6,792	2,31	0,16
1,773	1	0,006	0,003	57,462	1,56	0,9

## 8. Anhang

Tab.8.5.7.  
72h Inkubation von Daunorubicin auf STA-ET-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,457	0,075	16,452	100	16,45
0,0044	0,0025	0,454	0,061	13,485	99,4	13,4
0,0089	0,005	0,418	0,057	13,737	91,64	12,59
<b>0,0177</b>	<b>0,01</b>	<b>0,395</b>	<b>0,076</b>	<b>19,208</b>	<b>86,6</b>	<b>16,63</b>
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,222</b>	<b>0,037</b>	<b>16,497</b>	<b>48,69</b>	<b>8,03</b>
0,0887	0,05	0,122	0,008	6,401	26,73	1,71
0,133	0,075	0,097	0,006	5,697	21,18	1,21
0,1773	0,1	0,127	0,035	27,56	27,82	7,67
0,3103	0,175	0,063	0,014	21,783	13,87	3,02
0,4433	0,25	0,019	0,004	19,146	4,22	0,81
0,8865	0,5	0,006	0,001	8,696	1,26	0,11
1,773	1	0,005	0,002	35,954	1,04	0,37

Tab.8.5.8.  
96h Inkubation von Daunorubicin auf STA-ET-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,541	0,02	3,694	100	3,69
0,0044	0,0025	0,541	0,036	6,662	100,09	6,67
0,0089	0,005	0,506	0,034	6,676	93,48	6,24
<b>0,0177</b>	<b>0,01</b>	<b>0,49</b>	<b>0,022</b>	<b>4,508</b>	<b>90,52</b>	<b>4,08</b>
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,23</b>	<b>0,055</b>	<b>23,801</b>	<b>42,53</b>	<b>10,12</b>
0,0887	0,05	0,111	0,024	21,846	20,53	4,48
0,133	0,075	0,058	0,005	8,628	10,79	0,93
0,1773	0,1	0,088	0,012	13,221	16,21	2,14
0,3103	0,175	0,023	0,001	4,348	4,25	0,18
0,4433	0,25	0,009	0,002	27,217	1,66	0,45
0,8865	0,5	0,005	0,001	16,33	0,92	0,15
1,773	1	0,001	0,001	127,657	0,14	0,18

## 8. Anhang

Tab.8.5.9.

24h Inkubation von Daunorubicin auf STA-ET-1 (26.09.2000)

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µM	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,257	0,028	10,828	100	10,83
0,0044	0,0025	0,263	0,007	2,825	102,27	2,89
0,0089	0,005	0,243	0,012	4,903	94,77	4,65
0,0177	0,01	0,225	0,024	10,871	87,56	9,52
0,0443	0,025	0,165	0,015	8,953	64,19	5,75
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,133</b>	<b>0,007</b>	<b>5,269</b>	<b>51,72</b>	<b>2,72</b>
<b>0,133</b>	<b>0,075</b>	<b>0,103</b>	<b>0,005</b>	<b>4,805</b>	<b>40</b>	<b>1,92</b>
0,1773	0,1	0,097	0,005	5,159	37,69	1,94
0,3103	0,175	0,064	0,007	11,534	25,03	2,89
0,4433	0,25	0,048	0,005	10,593	18,6	1,97
0,8865	0,5	0,037	0,012	31,412	14,51	4,56
1,773	1	0,108	0,007	6,191	42,18	2,61

Tab.8.5.10.

48h Inkubation von Daunorubicin auf STA-ET-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µM	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,348	0,031	8,857	100	8,86
0,0044	0,0025	0,366	0,047	12,889	105,1	13,55
0,0089	0,005	0,315	0,017	5,435	90,59	4,92
0,0177	0,01	0,309	0,035	11,2	88,86	9,95
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,191</b>	<b>0,015</b>	<b>7,827</b>	<b>54,74</b>	<b>4,28</b>
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,123</b>	<b>0,032</b>	<b>25,933</b>	<b>35,42</b>	<b>9,18</b>
0,133	0,075	0,07	0,011	14,935	20,21	3,02
0,1773	0,1	0,044	0,019	43,301	12,64	5,47
0,3103	0,175	0,014	0,004	27,702	3,93	1,09
0,4433	0,25	0,011	0,001	7,423	3,16	0,23
0,8865	0,5	0,011	0,003	24,618	3,16	0,78
1,773	1	0,025	0,004	16,33	7,18	1,17

## 8. Anhang

Tab.8.5.11.  
72h Inkubation von Daunorubicin auf STA-ET-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,743	0,016	2,191	100	2,19
0,0044	0,0025	0,682	0,053	7,81	91,75	7,17
0,0089	0,005	0,648	0,034	5,213	87,24	4,55
<b>0,0177</b>	<b>0,01</b>	<b>0,608</b>	<b>0,041</b>	<b>6,744</b>	<b>81,59</b>	<b>5,52</b>
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,35</b>	<b>0,055</b>	<b>15,777</b>	<b>47,12</b>	<b>7,43</b>
0,0887	0,05	0,161	0,024	14,698	21,72	3,19
0,133	0,075	0,161	0,03	18,911	21,68	4,1
0,1773	0,1	0,038	0,034	87,977	5,16	4,54
0,3103	0,175	0,013	0,003	19,861	1,75	0,35
0,4433	0,25	0,01	0,002	20	1,35	0,27
0,8865	0,5	0,009	0,003	28,432	1,25	0,35
1,773	1	0,008	0,002	24,989	1,11	0,28

Tab.8.5.12.  
96h Inkubation von Daunorubicin auf STA-ET-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,561	0,029	5,184	100	5,18
0,0044	0,0025	0,676	0,049	7,182	120,46	8,65
0,0089	0,005	0,607	0,026	4,359	108,16	4,71
<b>0,0177</b>	<b>0,01</b>	<b>0,63</b>	<b>0,052</b>	<b>8,289</b>	<b>112,26</b>	<b>9,31</b>
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,226</b>	<b>0,045</b>	<b>19,843</b>	<b>40,3</b>	<b>8</b>
0,0887	0,05	0,248	0,02	7,983	44,23	3,53
0,133	0,075	0,129	0,035	27,407	23	6,31
0,1773	0,1	0,105	0,035	33,672	18,72	6,31
0,3103	0,175	0,007	0,005	6,897	1,29	0,09
0,4433	0,25	0,006	0,001	10,497	0,98	0,1
0,8865	0,5	0,006	0,002	26,087	1,03	0,27
1,773	1	0,004	0,002	49,487	0,62	0,31

8.7. Ergebnistabellen für die Langzeitexposition von **STA-ET-1** mit Doxorubicin  
Versuchsreihe vom 05.-08.09.2000, vom 12.-15.09.2000 und vom 26.- 29.09.2000  
Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4



## 8. Anhang

Tab.8.6.1.  
24h – Inkubation mit Doxorubicin auf STA-ET-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,062	0,003	5,554	100	5,55
0,017	0,01	0,065	0,007	10,779	104,88	11,3
<b>0,043</b>	<b>0,025</b>	<b>0,04</b>	<b>0,01</b>	<b>24,163</b>	<b>64,63</b>	<b>15,62</b>
<b>0,086</b>	<b>0,05</b>	<b>0,028</b>	<b>0,009</b>	<b>33,12</b>	<b>45,53</b>	<b>15,08</b>
0,172	0,1	0,027	0,004	16,002	43,9	7,03
0,431	0,25	0,018	0,002	13,608	29,27	3,98
0,862	0,5	0,011	0,001	7,423	17,89	1,33
1,724	1	0,008	0,002	18,182	13,41	2,44
4,31	2,5	0,007	0,001	14,184	10,98	1,56
8,621	5	0,008	0,003	32,275	13,01	4,2
17,241	10	0,01	0,003	28,284	16,26	4,6
43,103	25	0,007	0,002	22,222	10,98	2,44

Tab.8.6.2.  
48h – Inkubation mit Doxorubicin auf STA-ET-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,062	0,007	11,003	100	11
0,017	0,01	0,072	0,009	12,399	116,06	14,39
<b>0,043</b>	<b>0,025</b>	<b>0,047</b>	<b>0,003</b>	<b>7,163</b>	<b>75,5</b>	<b>5,41</b>
<b>0,086</b>	<b>0,05</b>	<b>0,025</b>	<b>0,006</b>	<b>23,875</b>	<b>39,76</b>	<b>9,49</b>
0,172	0,1	0,023	0,004	17,719	36,55	6,48
0,431	0,25	0,01	0,002	21,602	16,06	3,47
0,862	0,5	0,006	0,001	13,608	9,64	1,31
1,724	1	0,005	0	0	8,03	0
4,31	2,5	0,006	0,001	16,651	9,24	1,54
8,621	5	0,007	0,002	30,861	11,24	3,47
17,241	10	0,003	0,003	76,923	5,22	4,02
43,103	25	0,002	0,002	158,698	2,41	3,82

## 8. Anhang

Tab.8.6.3.

72h – Inkubation mit Doxorubicin auf STA-ET-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,103	0,005	5,173	100	5,17
0,017	0,01	0,078	0,016	20,027	76,16	15,25
0,043	0,025	0,062	0,004	76,255	60,1	3,76
<b>0,086</b>	<b>0,05</b>	<b>0,119</b>	<b>0,181</b>	<b>151,955</b>	<b>115,82</b>	<b>175,99</b>
<b>0,172</b>	<b>0,1</b>	<b>0,024</b>	<b>0,006</b>	<b>24,133</b>	<b>23,6</b>	<b>5,7</b>
0,431	0,25	0,007	0,001	11,664	6,81	0,79
0,862	0,5	0,005	0,001	16,33	4,87	0,79
1,724	1	0,006	0,002	40,825	5,84	2,38
4,31	2,5	0,005	0,001	18,237	5,11	0,93
8,621	5	0,004	0,002	52,173	4,14	2,16
17,241	10	0,005	0,002	31,579	4,62	1,46
43,103	25	0,003	0,002	72,008	2,92	2,1

Tab.8.6.4.

96h – Inkubation mit Doxorubicin auf STA-ET-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,191	0,032	16,81	100	16,81
<b>0,017</b>	<b>0,01</b>	<b>0,157</b>	<b>0,021</b>	<b>13,474</b>	<b>82,44</b>	<b>11,12</b>
<b>0,043</b>	<b>0,025</b>	<b>0,081</b>	<b>0,012</b>	<b>14,61</b>	<b>42,6</b>	<b>6,22</b>
0,086	0,05	0,033	0,002	7,325	17,04	1,25
0,172	0,1	0,033	0,008	25,491	16,91	4,31
0,431	0,25	0,004	0,001	20,412	2,1	0,43
0,862	0,5	0,003	0,001	23,094	1,31	0,3
1,724	1	0,003	0,001	27,217	1,57	0,43
4,31	2,5	0,004	0,001	16,496	1,83	0,3
8,621	5	0,002	0,001	40,825	1,05	0,43
17,241	10	0,003	0,001	23,094	1,31	0,3
43,103	25	0,001	0,002	200	0,52	1,05

## 8. Anhang

Tab.8.6.5.

24h Inkubation von Doxorubicin auf STA-ET-1 (12.09.2000)

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,168	0,022	13,355	100	13,36
0,0044	0,0025	0,195	0,035	17,961	115,9	20,82
0,0089	0,005	0,187	0,006	3,209	111,14	3,57
0,0177	0,01	0,194	0,035	18,152	115,01	20,88
0,0443	0,025	0,195	0,028	14,521	115,6	16,79
0,0887	0,05	0,15	0,013	8,46	89,3	7,56
0,133	0,075	0,144	0,035	24,39	85,29	20,8
0,1773	0,1	0,134	0,012	8,881	79,84	7,09
0,3103	0,175					
<b>0,4433</b>	<b>0,25</b>	<b>0,093</b>	<b>0,02</b>	<b>21,462</b>	<b>55,13</b>	<b>11,83</b>
<b>0,8865</b>	<b>0,5</b>	<b>0,052</b>	<b>0,013</b>	<b>24,892</b>	<b>30,61</b>	<b>7,62</b>
1,773	1	0,026	0,014	53,846	15,3	8,24

Tab.8.6.6.

48h Inkubation von Doxorubicin auf STA-ET-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,368	0,017	4,605	100	4,61
0,0044	0,0025	0,369	0,037	10,128	100,2	10,15
0,0089	0,005	0,336	0,029	8,685	91,31	7,93
0,0177	0,01	0,287	0,056	19,626	77,94	15,3
0,0443	0,025	0,266	0,021	7,892	72,1	5,69
0,0887	0,05	0,241	0,055	22,968	65,44	15,03
<b>0,133</b>	<b>0,075</b>	<b>0,215</b>	<b>0,04</b>	<b>18,607</b>	<b>58,47</b>	<b>10,88</b>
<b>0,1773</b>	<b>0,1</b>	<b>0,16</b>	<b>0,018</b>	<b>11,144</b>	<b>43,38</b>	<b>4,83</b>
0,3103	0,175					
0,4433	0,25	0,072	0,01	14,155	19,46	2,75
0,8865	0,5	0,011	0,003	23,377	3,05	0,71
1,773	1	0,01	0,004	40,768	2,58	1,05

## 8. Anhang

Tab.8.6.7.  
72h Inkubation von Doxorubicin auf STA-ET-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,502	0,028	5,575	100	5,57
0,0044	0,0025	0,451	0,032	7,178	89,93	6,46
0,0089	0,005	0,494	0,042	8,642	98,45	8,51
0,0177	0,01	0,382	0,021	5,594	76,17	4,26
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,314</b>	<b>0,046</b>	<b>14,591</b>	<b>62,51</b>	<b>9,12</b>
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,217</b>	<b>0,054</b>	<b>24,748</b>	<b>43,27</b>	<b>10,71</b>
0,133	0,075	0,159	0,038	23,728	31,66	7,51
0,1773	0,1	0,149	0,012	8,357	29,76	2,49
0,3103	0,175					
0,4433	0,25	0,033	0,003	10,497	6,58	0,69
0,8865	0,5	0,005	0,002	43,205	1	0,43
1,773	1	0,003	0,002	72,008	0,6	0,43

Tab.8.6.8.  
96h Inkubation von Doxorubicin auf STA-ET-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,535	0,031	5,703	100	5,7
0,0044	0,0025	0,497	0,035	7,094	92,88	6,59
0,0089	0,005	0,541	0,012	2,272	101,12	2,3
0,0177	0,01	0,473	0,031	6,562	88,5	5,8
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,319</b>	<b>0,019</b>	<b>5,964</b>	<b>59,65</b>	<b>3,56</b>
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,249</b>	<b>0,044</b>	<b>17,684</b>	<b>46,61</b>	<b>8,24</b>
0,133	0,075	0,174	0,019	10,819	32,45	3,51
0,1773	0,1	0,145	0,013	9,206	27,07	2,49
0,3103	0,175					
0,4433	0,25	0,015	0,005	31,269	2,81	0,88
0,8865	0,5	0,005	0,002	42,552	0,84	0,36
1,773	1	0,002	0,003	168,325	0,37	0,63

## 8. Anhang

Tab.8.6.9.

24h Inkubation von Doxorubicin auf STA-ET-1 (26.09.2000)

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,256	0,028	10,828	100	10,83
0,0044	0,0025	0,239	0,01	4,072	92,92	3,78
0,0089	0,005	0,236	0,018	7,775	91,95	7,15
0,0177	0,01	0,243	0,019	7,987	94,68	7,56
0,0443	0,025	0,206	0,016	7,811	80,06	6,25
0,0887	0,05	0,171	0,013	7,365	66,43	4,89
0,133	0,075	0,151	0,014	9,119	58,64	5,35
0,1773	0,1	0,146	0,013	8,609	56,88	4,9
<b>0,3103</b>	<b>0,175</b>	<b>0,137</b>	<b>0,005</b>	<b>3,397</b>	<b>53,28</b>	<b>1,81</b>
<b>0,4433</b>	<b>0,25</b>	<b>0,12</b>	<b>0,011</b>	<b>8,898</b>	<b>46,75</b>	<b>4,16</b>
0,8865	0,5	0,087	0,002	2,483	33,9	0,84
1,773	1	0,059	0,006	9,766	22,89	2,24

Tab.8.6.10.

48h Inkubation von Doxorubicin auf STA-ET-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,335	0,012	3,571	100	3,57
0,0044	0,0025	0,325	0,02	6,099	97,01	5,92
0,0089	0,005	0,329	0,027	8,317	98,21	8,17
0,0177	0,01	0,318	0,027	8,426	95	8
0,0443	0,025	0,272	0,031	11,252	81,18	9,13
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,194</b>	<b>0,013</b>	<b>6,628</b>	<b>57,88</b>	<b>3,84</b>
<b>0,133</b>	<b>0,075</b>	<b>0,135</b>	<b>0,003</b>	<b>2,181</b>	<b>40,33</b>	<b>0,88</b>
0,1773	0,1	0,146	0,017	11,769	43,54	5,12
0,3103	0,175	0,102	0,005	4,877	30,32	1,48
0,4433	0,25	0,046	0,009	20,624	13,74	2,83
0,8865	0,5	0,005	0,003	58,966	1,57	0,92
1,773	1	0,003	0,004	136,083	0,9	1,22

## 8. Anhang

Tab.8.6.11.  
72h Inkubation von Doxorubicin auf STA-ET-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,748	0,034	4,505	100	4,51
0,0044	0,0025	0,652	0,066	10,124	87,17	8,82
0,0089	0,005	0,667	0,053	8,028	89,01	7,15
0,0177	0,01	0,57	0,045	8,004	76,11	6,09
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,399</b>	<b>0,028</b>	<b>6,903</b>	<b>53,32</b>	<b>3,68</b>
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,277</b>	<b>0,031</b>	<b>11,036</b>	<b>37,05</b>	<b>4,09</b>
0,133	0,075	0,169	0,026	15,645	22,54	3,53
0,1773	0,1	0,194	0,013	6,928	25,93	1,8
0,3103	0,175	0,052	0,028	53,386	6,95	3,71
0,4433	0,25	0,012	0,002	17,843	1,53	0,29
0,8865	0,5	0,009	0,001	14,381	1,17	0,17
1,773	1	0,002	0,003	135,401	0,27	0,36

Tab.8.6.12.  
96h Inkubation von Doxorubicin auf STA-ET-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,509	0,016	3,066	100	3,07
0,0044	0,0025	0,662	0,029	4,431	130,24	5,77
0,0089	0,005	0,679	0,019	2,742	133,58	3,66
0,0177	0,01	0,625	0,03	4,859	122,96	5,97
0,0443	0,025	0,341	0,041	11,983	66,99	8,03
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,26</b>	<b>0,03</b>	<b>11,387</b>	<b>51,18</b>	<b>5,83</b>
<b>0,133</b>	<b>0,075</b>	<b>0,077</b>	<b>0,013</b>	<b>16,273</b>	<b>15,14</b>	<b>2,46</b>
0,1773	0,1	0,142	0,016	11,152	27,83	3,1
0,3103	0,175	0,016	0,005	27,608	3,21	0,89
0,4433	0,25	0,007	0,001	14,184	1,33	0,19
0,8865	0,5	0,006	0,002	35,478	1,23	0,44
1,773	1	0,004	0,001	36,886	0,69	0,25

8.7. Ergebnistabellen für die Langzeitexposition von **STA-ET-2.1** mit Daunorubicin  
Versuchsreihe vom 10.-13.10.2000 und vom 17.-20.10. 2000  
Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

## 8. Anhang

Tab.8.7.1.  
24h – Inkubation mit Daunorubicin auf STA-ET-2.1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µM	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,196	0,006	3,241	100	3,24
0,0044	0,0025	0,178	0,014	7,939	91,06	7,23
0,0089	0,005	0,183	0,009	4,673	93,36	4,36
0,0177	0,01	0,181	0,012	6,427	92,46	5,94
0,0443	0,025	0,161	0,007	4,094	82,38	3,37
0,0887	0,05	0,144	0,005	3,182	72,44	2,34
0,133	0,075	0,136	0,008	6,004	69,6	4,18
0,1773	0,1	0,143	0,008	5,687	72,8	4,14
<b>0,3103</b>	<b>0,175</b>	<b>0,133</b>	<b>0,012</b>	<b>8,855</b>	<b>67,69</b>	<b>5,99</b>
<b>0,4433</b>	<b>0,25</b>	<b>0,089</b>	<b>0,016</b>	<b>17,986</b>	<b>45,3</b>	<b>8,15</b>
0,8865	0,5	0,135	0,005	3,629	68,97	2,5
1,773	1	0,151	0,011	7,35	77,27	5,68

Tab.8.7.2.  
48h – Inkubation mit Daunorubicin auf STA-ET-2.1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µM	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,26	0,023	8,803	100	8,8
0,0044	0,0025	0,192	0,013	6,729	73,65	4,96
0,0089	0,005	0,2	0,015	7,508	76,75	5,76
0,0177	0,01	0,175	0,006	3,325	67,05	2,23
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,134</b>	<b>0,005</b>	<b>3,706</b>	<b>51,49</b>	<b>1,91</b>
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,13</b>	<b>0,014</b>	<b>10,806</b>	<b>49,82</b>	<b>5,38</b>
0,133	0,075	0,122	0,009	7,048	47,01	3,31
0,1773	0,1	0,11	0,016	14,741	42,14	6,21
0,3103	0,175	0,107	0,008	7,374	40,92	3,02
0,4433	0,25	0,103	0,008	8,001	39,48	3,16
0,8865	0,5	0,097	0,012	12,815	35,35	4,53
1,773	1	0,109	0,009	8,534	41,98	3,58

## 8. Anhang

Tab.8.7.3.

72h – Inkubation mit Daunorubicin auf STA-ET-2.1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,43	0,023	5,287	100	5,29
0,0044	0,0025	0,274	0,014	5,262	63,82	3,36
<b>0,0089</b>	<b>0,005</b>	<b>0,222</b>	<b>0,038</b>	<b>17,174</b>	<b>51,58</b>	<b>8,86</b>
<b>0,0177</b>	<b>0,01</b>	<b>0,2</b>	<b>0,017</b>	<b>8,381</b>	<b>46,48</b>	<b>3,9</b>
0,0443	0,025	0,135	0,009	6,542	31,41	2,06
0,0887	0,05	0,116	0,007	5,893	26,87	1,58
0,133	0,075	0,097	0,003	3,5	22,63	0,79
0,1773	0,1	0,106	0,007	6,523	24,61	1,61
0,3103	0,175	0,077	0,006	7,879	17,8	1,4
0,4433	0,25	0,066	0,008	11,586	15,42	1,79
0,8865	0,5	0,066	0,007	10,841	15,42	1,67
1,773	1	0,079	0,01	12,422	18,44	2,29

Tab.8.7.4.

96h – Inkubation mit Daunorubicin auf STA-ET-2.1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,653	0,029	4,455	100	4,45
<b>0,0044</b>	<b>0,0025</b>	<b>0,343</b>	<b>0,018</b>	<b>5,323</b>	<b>52,47</b>	<b>2,79</b>
<b>0,0089</b>	<b>0,005</b>	<b>0,2</b>	<b>0,016</b>	<b>7,359</b>	<b>33,63</b>	<b>2,47</b>
0,0177	0,01	0,224	0,024	10,889	34,33	3,74
0,0443	0,025	0,12	0,009	7,668	18,37	1,41
0,0887	0,05	0,1	0,006	5,634	15,27	0,86
0,133	0,075	0,099	0,011	11,392	15,1	1,72
0,1773	0,1	0,079	0,014	17,352	12,04	2,09
0,3103	0,175	0,059	0,006	10,529	9,07	0,95
0,4433	0,25	0,042	0,004	9,735	6,47	0,63
0,8865	0,5	0,041	0,003	8,01	6,31	0,51
1,773	1	0,049	0,006	12,358	7,5	0,93



## 8. Anhang

Tab.8.7.5.

24h Inkubation mit Daunorubicin auf STA-ET-2.1 (17.10.2000)

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,796	0,005	0,652	100	0,65
0,0044	0,0025	0,73	0,041	5,553	91,68	5,09
0,0089	0,005	0,699	0,044	6,351	87,79	5,58
0,0177	0,01	0,668	0,053	7,982	83,89	6,7
0,0443	0,025	0,653	0,068	10,385	82,04	8,52
0,0887	0,05	0,674	0,025	3,69	84,58	3,12
0,133	0,075	0,598	0,031	5,223	75,13	3,92
0,1773	0,1	0,633	0,033	5,139	79,43	4,08
0,3103	0,175	0,595	0,028	4,737	74,69	3,54
0,4433	0,25	0,585	0,069	11,74	73,5	8,63
<b>0,8865</b>	<b>0,5</b>	<b>0,416</b>	<b>0,02</b>	<b>4,701</b>	<b>52,28</b>	<b>2,46</b>
<b>1,773</b>	<b>1</b>	<b>0,393</b>	<b>0,027</b>	<b>6,856</b>	<b>49,39</b>	<b>3,39</b>

Tab.8.7.6.

48h Inkubation mit Daunorubicin auf STA-ET-2.1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,803	0,032	3,934	100	3,93
0,0044	0,0025	0,798	0,066	8,16	99,32	8,1
0,0089	0,005	0,812	0,049	6,061	100,93	6,12
0,0177	0,01	0,826	0,034	4,076	102,83	4,19
0,0443	0,025	0,66	0,02	3,079	82,16	2,52
0,0887	0,05	0,711	0,069	9,642	88,55	8,54
0,133	0,075	0,744	0,041	5,474	92,59	5,07
0,1773	0,1	0,719	0,056	7,746	89,57	6,94
0,3103	0,175	0,7	0,04	5,789	86,99	5,04
<b>0,4433</b>	<b>0,25</b>	<b>0,583</b>	<b>0,031</b>	<b>5,291</b>	<b>72,6</b>	<b>3,84</b>
<b>0,8865</b>	<b>0,5</b>	<b>0,278</b>	<b>0,041</b>	<b>14,651</b>	<b>34,62</b>	<b>5,07</b>
1,773	1	0,172	0,004	2,389	21,45	0,51

## 8. Anhang

Tab.8.7.7.  
72h Inkubation mit Daunorubicin auf STA-ET-2.1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,429	0,07	16,365	100	16,36
0,0044	0,0025	0,416	0,049	11,85	97,03	11,5
0,0089	0,005	0,389	0,007	1,793	90,73	1,63
0,0177	0,01	0,442	0,045	10,23	103,15	10,55
0,0443	0,025	0,395	0,045	11,338	92,19	10,45
0,0887	0,05	0,398	0,067	16,726	92,75	15,51
0,133	0,075	0,598	0,037	6,266	139,42	8,74
0,1773	0,1	0,694	0,012	1,658	161,81	2,68
0,3103	0,175	0,652	0,048	7,361	152,19	11,2
<b>0,4433</b>	<b>0,25</b>	<b>0,532</b>	<b>0,016</b>	<b>3,057</b>	<b>124,2</b>	<b>3,8</b>
<b>0,8865</b>	<b>0,5</b>	<b>0,213</b>	<b>0,014</b>	<b>6,705</b>	<b>49,56</b>	<b>3,32</b>
1,773	1	0,113	0,003	2,141	27,23	0,58

Tab.8.7.8.

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,288	0,017	5,978	100	5,98
0,0044	0,0025	0,338	0,027	7,938	117,09	9,29
0,0089	0,005	0,354	0,019	5,388	122,9	6,62
0,0177	0,01	0,369	0,023	6,342	127,93	8,11
0,0443	0,025	0,406	0,026	6,439	140,85	9,07
0,0887	0,05	0,331	0,03	9,067	114,83	10,41
0,133	0,075	0,5	0,027	5,326	173,29	9,23
0,1773	0,1	0,48	0,068	14,218	166,52	23,67
0,3103	0,175	0,61	0,023	3,733	211,45	7,89
<b>0,4433</b>	<b>0,25</b>	<b>0,542</b>	<b>0,035</b>	<b>6,423</b>	<b>187,94</b>	<b>12,07</b>
<b>0,8865</b>	<b>0,5</b>	<b>0,139</b>	<b>0,03</b>	<b>21,619</b>	<b>48,22</b>	<b>10,42</b>
1,773	1	0,09	0,01	10,74	31,14	3,34

8.8. Ergebnistabellen für die Langzeitexposition von **STA-ET-2.1** mit Doxorubicin  
Versuchsreihe vom 10.-13.10.2000 und vom 17.-20.10.2000  
Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

## 8. Anhang

Tab.8.8.1.  
24h – Inkubation mit Doxorubicin auf STA-ET-2.1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µM	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,256	0,028	10,828	100	10,83
0,0044	0,0025	0,239	0,01	4,072	92,92	3,78
0,0089	0,005	0,236	0,018	7,775	91,95	7,15
0,0177	0,01	0,243	0,019	7,987	94,68	7,56
0,0443	0,025	0,206	0,016	7,811	80,06	6,25
0,0887	0,05	0,171	0,013	7,365	66,43	4,89
0,133	0,075	0,151	0,014	9,119	58,64	5,35
0,1773	0,1	0,146	0,013	8,609	56,88	4,9
<b>0,3103</b>	<b>0,175</b>	<b>0,137</b>	<b>0,005</b>	<b>3,397</b>	<b>53,28</b>	<b>1,81</b>
<b>0,4433</b>	<b>0,25</b>	<b>0,12</b>	<b>0,011</b>	<b>8,898</b>	<b>46,75</b>	<b>4,16</b>
0,8865	0,5	0,087	0,002	2,483	33,9	0,84
1,773	1	0,059	0,006	9,766	22,89	2,24

Tab.8.8.2.  
48h – Inkubation mit Doxorubicin auf STA-ET-2.1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µM	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,335	0,012	3,571	100	3,57
0,0044	0,0025	0,325	0,02	6,099	97,01	5,92
0,0089	0,005	0,329	0,027	8,317	98,21	8,17
0,0177	0,01	0,318	0,027	8,426	95	8
0,0443	0,025	0,272	0,031	11,252	81,18	9,13
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,194</b>	<b>0,013</b>	<b>6,628</b>	<b>57,88</b>	<b>3,84</b>
<b>0,133</b>	<b>0,075</b>	<b>0,135</b>	<b>0,003</b>	<b>2,181</b>	<b>40,33</b>	<b>0,88</b>
0,1773	0,1	0,146	0,017	11,769	43,54	5,12
0,3103	0,175	0,102	0,005	4,877	30,32	1,48
0,4433	0,25	0,046	0,009	20,624	13,74	2,83
0,8865	0,5	0,005	0,003	58,966	1,57	0,92
1,773	1	0,003	0,004	136,083	0,9	1,22

## 8. Anhang

Tab.8.8.3.

72h – Inkubation mit Doxorubicin auf STA-ET-2.1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,748	0,034	4,505	100	4,51
0,0044	0,0025	0,652	0,066	10,124	87,17	8,82
0,0089	0,005	0,667	0,053	8,028	89,01	7,15
0,0177	0,01	0,57	0,045	8,004	76,11	6,09
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,399</b>	<b>0,028</b>	<b>6,903</b>	<b>53,32</b>	<b>3,68</b>
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,277</b>	<b>0,031</b>	<b>11,036</b>	<b>37,05</b>	<b>4,09</b>
0,133	0,075	0,169	0,026	15,645	22,54	3,53
0,1773	0,1	0,194	0,013	6,928	25,93	1,8
0,3103	0,175	0,052	0,028	53,386	6,95	3,71
0,4433	0,25	0,012	0,002	17,843	1,53	0,29
0,8865	0,5	0,009	0,001	14,381	1,17	0,17
1,773	1	0,002	0,003	135,401	0,27	0,36

Tab.8.8.4.

96h – Inkubation mit Doxorubicin auf STA-ET-2.1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,509	0,016	3,066	100	3,07
0,0044	0,0025	0,662	0,029	4,431	130,24	5,77
0,0089	0,005	0,679	0,019	2,742	133,58	3,66
0,0177	0,01	0,625	0,03	4,859	122,96	5,97
0,0443	0,025	0,341	0,041	11,983	66,99	8,03
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,26</b>	<b>0,03</b>	<b>11,387</b>	<b>51,18</b>	<b>5,83</b>
<b>0,133</b>	<b>0,075</b>	<b>0,077</b>	<b>0,013</b>	<b>16,273</b>	<b>15,14</b>	<b>2,46</b>
0,1773	0,1	0,142	0,016	11,152	27,83	3,1
0,3103	0,175	0,016	0,005	27,608	3,21	0,89
0,4433	0,25	0,007	0,001	14,184	1,33	0,19
0,8865	0,5	0,006	0,002	35,478	1,23	0,44
1,773	1	0,004	0,001	36,886	0,69	0,25

## 8. Anhang

Tab.8.8.5.  
24h Inkubation mit Doxorubicin auf STA-ET-2.1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,633	2,54	3,241	100	2,54
0,0044	0,0025	0,641	42,071	7,939	101,3	42,62
0,0089	0,005	0,732	6,704	4,673	115,73	7,76
0,0177	0,01	0,72	2,508	6,427	113,71	2,85
0,0443	0,025	0,693	2,336	4,094	109,44	2,56
0,0887	0,05	0,696	7,353	3,182	109,96	8,08
0,133	0,075	0,613	23,737	6,004	96,8	22,98
0,1773	0,1	0,663	0,831	5,687	104,7	0,87
0,3103	0,175	0,635	4,189	8,855	100,32	4,2
0,4433	0,25	0,598	1,604	17,986	94,51	1,52
0,8865	0,5	0,505	6,738	3,629	79,73	5,37
1,773	1	0,502	2,295	7,35	79,38	1,82

Tab.8.8.6.  
48h Inkubation mit Doxorubicin auf STA-ET-2.1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,759	0,027	3,55	100	3,55
0,0044	0,0025	0,765	0,076	9,976	100,72	10,05
0,0089	0,005	0,825	0,123	14,922	108,73	16,22
0,0177	0,01	0,846	0,103	12,145	111,79	13,58
0,0443	0,025	0,796	0,053	6,656	104,81	6,98
0,0887	0,05	0,723	0,081	11,176	95,26	10,65
0,133	0,075	0,717	0,025	3,495	94,5	3,3
0,1773	0,1	0,681	0,02	2,961	89,72	2,66
0,3103	0,175	0,624	0,021	3,444	82,21	2,83
<b>0,4433</b>	<b>0,25</b>	<b>0,542</b>	<b>0,03</b>	<b>5,446</b>	<b>71,41</b>	<b>3,89</b>
<b>0,8865</b>	<b>0,5</b>	<b>0,239</b>	<b>0,014</b>	<b>5,745</b>	<b>31,52</b>	<b>1,81</b>
1,773	1	0,211	0,008	3,927	27,73	1,09

## 8. Anhang

Tab.8.8.7.  
72h Inkubation mit Doxorubicin auf STA-ET-2.1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,403	0,047	11,608	100	11,61
0,0044	0,0025	0,401	0,041	10,294	99,5	10,24
0,0089	0,005	0,392	0,214	54,719	97,39	53,291
0,0177	0,01	0,453	0,028	6,197	112,61	6,98
0,0443	0,025	0,502	0,031	6,212	124,66	7,74
0,0887	0,05	0,534	0,081	15,256	132,67	20,24
0,133	0,075	0,644	0,055	8,548	160,06	13,68
0,1773	0,1	0,651	0,05	7,682	161,68	12,42
0,3103	0,175	0,528	0,016	2,971	131,06	3,89
<b>0,4433</b>	<b>0,25</b>	<b>0,354</b>	<b>0,035</b>	<b>10,008</b>	<b>88,01</b>	<b>8,81</b>
<b>0,8865</b>	<b>0,5</b>	<b>0,15</b>	<b>0,011</b>	<b>7,378</b>	<b>37,14</b>	<b>2,74</b>
1,773	1	0,12	0,02	16,298	29,75	4,85

Tab.8.8.8.  
96h Inkubation mit Doxorubicin auf STA-ET-2.1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,313	0,058	18,473	100	18,47
0,0044	0,0025	0,399	0,083	20,755	127,48	26,46
0,0089	0,005	0,388	0,012	3,071	123,96	3,81
0,0177	0,01	0,432	0,066	15,22	138,1	21,02
0,0443	0,025	0,465	0,024	5,092	148,56	7,56
0,0887	0,05	0,421	0,05	11,776	134,5	15,84
0,133	0,075	0,54	0,07	12,879	172,44	22,21
0,1773	0,1	0,543	0,025	4,625	173,4	8,02
0,3103	0,175	0,465	0,056	12,11	148,96	18,04
<b>0,4433</b>	<b>0,25</b>	<b>0,279</b>	<b>0,118</b>	<b>42,473</b>	<b>89,06</b>	<b>37,83</b>
<b>0,8865</b>	<b>0,5</b>	<b>0,1</b>	<b>0,0048</b>	<b>4,775</b>	<b>32,03</b>	<b>1,53</b>
1,773	1	0,082	0,007	8,737	26,2	2,29

## 8. Anhang

8.9. Ergebnistabellen für die Kurzexposition von **Cado ES-1** mit Daunorubicin  
 Versuchsreihe vom 24.08.2000  
 Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

a) 1h Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{Mol}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,086	0,004	4,727	100,00	4,73
0,017	0,01	0,085	0,007	8,538	99,42	8,49
0,043	0,025	0,081	0,006	7,056	94,74	6,68
0,086	0,05	0,074	0,005	7,402	86,55	6,41
0,172	0,1	0,077	0,004	5,464	89,77	4,90
0,431	0,25	0,073	0,007	9,931	85,67	8,51
0,862	0,5	0,078	0,012	14,841	91,23	13,54
1,724	1	0,067	0,010	15,270	78,36	11,97
4,31	2,5	0,075	0,021	28,303	87,43	24,74
8,621	5	0,075	0,004	5,393	87,43	4,71
<b>17,241</b>	<b>10</b>	<b>0,067</b>	<b>0,006</b>	<b>8,872</b>	<b>78,36</b>	<b>6,95</b>
<b>43,103</b>	<b>25</b>	<b>0,044</b>	<b>0,006</b>	<b>14,839</b>	<b>50,88</b>	<b>7,55</b>

b) 2h Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{Mol}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,076	0,006	8,444	100,00	8,44
0,017	0,01	0,079	0,009	11,369	104,29	11,86
0,043	0,025	0,085	0,010	11,655	111,55	13,00
0,086	0,05	0,075	0,005	6,544	99,34	6,50
0,172	0,1	0,081	0,015	18,088	106,93	19,34
0,431	0,25	0,080	0,005	5,735	105,28	6,04
0,862	0,5	0,081	0,004	4,961	107,26	5,32
1,724	1	0,078	0,004	5,215	102,31	5,34
4,31	2,5	0,082	0,009	11,221	108,25	12,15
8,621	5	0,078	0,003	4,222	103,30	4,36
<b>17,241</b>	<b>10</b>	<b>0,073</b>	<b>0,007</b>	<b>10,229</b>	<b>95,71</b>	<b>9,79</b>
<b>43,103</b>	<b>25</b>	<b>0,036</b>	<b>0,004</b>	<b>11,384</b>	<b>46,86</b>	<b>5,34</b>

## 8. Anhang

c) 4h Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µMol	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,098	0,025	25,244	100,00	25,24
0,017	0,01	0,094	0,020	21,294	96,16	20,48
0,043	0,025	0,100	0,011	10,809	101,79	11,00
0,086	0,05	0,091	0,013	13,930	93,35	13,00
0,172	0,1	0,099	0,005	5,408	101,28	5,48
0,431	0,25	0,099	0,005	4,578	100,77	4,61
0,862	0,5	0,082	0,008	10,241	83,38	8,54
1,724	1	0,086	0,006	6,623	87,72	5,81
4,31	2,5	0,096	0,007	7,255	97,95	7,11
8,621	5	0,094	0,006	6,383	96,16	6,14
<b>17,241</b>	<b>10</b>	<b>0,082</b>	<b>0,007</b>	<b>8,503</b>	<b>84,14</b>	<b>7,16</b>
<b>43,103</b>	<b>25</b>	<b>0,035</b>	<b>0,004</b>	<b>12,339</b>	<b>36,06</b>	<b>4,45</b>

d) 8h Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µMol	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,102	0,009	8,456	100,00	8,46
0,017	0,01	0,117	0,014	12,188	115,27	14,05
0,043	0,025	0,118	0,007	5,664	116,26	6,58
0,086	0,05	0,134	0,021	15,630	132,02	20,63
0,172	0,1	0,117	0,024	20,295	115,52	23,44
0,431	0,25	0,126	0,008	6,283	124,38	7,81
0,862	0,5	0,105	0,012	11,413	103,20	11,78
1,724	1	0,114	0,016	13,623	112,56	15,33
4,31	2,5	0,100	0,020	20,474	98,03	20,07
8,621	5	0,079	0,005	6,940	78,08	5,42
<b>17,241</b>	<b>10</b>	<b>0,080</b>	<b>0,018</b>	<b>22,015</b>	<b>78,57</b>	<b>17,30</b>
<b>43,103</b>	<b>25</b>	<b>0,046</b>	<b>0,005</b>	<b>11,560</b>	<b>44,83</b>	<b>5,18</b>



## 8. Anhang

### 8.10. Ergebnistabellen für die Kurzexposition von **Cado ES-1** mit Daunorubicin und anschließender Nachinkubationszeit von 24 Stunden

Versuchsreihe vom 25.08.2000

Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

#### a) 1h Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1 und 24 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,041	0,011	27,281	100,00	27,28
0,017	0,01	0,048	0,013	26,883	118,40	31,83
0,043	0,025	0,062	0,016	26,159	151,53	39,64
0,086	0,05	0,061	0,011	17,595	149,08	26,23
0,172	0,1	0,066	0,006	8,834	162,58	14,36
0,431	0,25	0,053	0,018	34,828	128,83	44,87
0,862	0,5	0,052	0,013	24,360	126,99	30,94
1,724	1	0,055	0,011	19,693	134,36	26,46
4,31	2,5	0,043	0,008	19,194	106,13	20,37
8,621	5	0,039	0,006	14,353	95,71	13,74
<b>17,241</b>	<b>10</b>	<b>0,027</b>	<b>0,004</b>	<b>15,376</b>	<b>65,64</b>	<b>10,09</b>
<b>43,103</b>	<b>25</b>	<b>0,017</b>	<b>0,012</b>	<b>68,692</b>	<b>42,27</b>	<b>29,04</b>

#### b) 2h Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1 und 24 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,031	0,003	11,068	100,00	11,07
0,017	0,01	0,058	0,013	22,814	187,80	42,85
0,043	0,025	0,080	0,008	9,401	260,98	24,53
0,086	0,05	0,073	0,009	11,658	238,21	27,77
0,172	0,1	0,071	0,007	10,282	230,08	23,66
0,431	0,25	0,061	0,010	15,997	196,75	31,47
0,862	0,5	0,066	0,009	13,681	213,82	29,25
1,724	1	0,052	0,002	4,831	168,29	8,13
4,31	2,5	0,044	0,005	10,820	143,09	15,48
8,621	5	0,036	0,003	9,351	117,07	10,95
17,241	10	0,025	0,006	22,491	82,11	18,47
43,103	25	0,024	0,005	19,188	76,42	14,66

## 8. Anhang

c) 4h Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1 und 24 Stunden  
Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,050	0,005	9,404	100,00	9,40
0,017	0,01	0,127	0,009	7,358	256,57	18,88
0,043	0,025	0,086	0,017	19,982	173,23	34,61
0,086	0,05	0,053	0,024	44,476	107,58	47,85
0,172	0,1	0,088	0,007	8,290	177,27	14,70
0,431	0,25	0,104	0,022	21,685	209,43	45,41
0,862	0,5	0,060	0,006	10,703	121,72	13,03
1,724	1	0,058	0,009	15,943	117,68	18,76
4,31	2,5	0,045	0,005	10,382	90,40	9,39
8,621	5	0,034	0,009	25,384	69,19	17,56
<b>17,241</b>	<b>10</b>	<b>0,030</b>	<b>0,002</b>	<b>8,069</b>	<b>59,60</b>	<b>4,81</b>
<b>43,103</b>	<b>25</b>	<b>0,016</b>	<b>0,001</b>	<b>8,839</b>	<b>32,32</b>	<b>2,86</b>

d) 8h Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1 und 24 Stunden  
Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,108	0,026	23,783	100,00	23,78
0,017	0,01	0,093	0,013	13,827	86,74	11,99
0,043	0,025	0,081	0,005	6,612	74,88	4,95
0,086	0,05	0,082	0,003	3,513	76,05	2,67
0,172	0,1	0,082	0,006	6,833	76,51	5,23
<b>0,431</b>	<b>0,25</b>	<b>0,069</b>	<b>0,007</b>	<b>10,505</b>	<b>64,42</b>	<b>6,77</b>
<b>0,862</b>	<b>0,5</b>	<b>0,047</b>	<b>0,006</b>	<b>13,315</b>	<b>43,26</b>	<b>5,76</b>
1,724	1	0,031	0,006	19,024	28,37	5,40
4,31	2,5	0,025	0,004	17,822	23,49	4,19
8,621	5	0,018	0,004	20,195	16,98	3,43
17,241	10	0,019	0,004	21,499	17,44	3,75
43,103	25	0,014	0,002	16,126	12,79	2,06

## 8. Anhang

### 8.11. Ergebnistabellen für die Kurzexposition von **Cado ES-1** mit Daunorubicin und anschließender Nachinkubationszeit von 48 Stunden

Versuchsreihe vom 26.08.2000

Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

#### a) 1h Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1 und 48 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,085	0,023	27,270	100,00	27,27
0,017	0,01	0,072	0,022	30,849	85,21	26,29
0,043	0,025	0,099	0,023	22,919	116,86	26,78
0,086	0,05	0,118	0,017	14,535	139,35	20,25
0,172	0,1	0,110	0,025	23,034	130,18	29,99
0,431	0,25	0,090	0,013	14,134	106,21	15,01
0,862	0,5	0,083	0,022	26,866	98,52	26,47
1,724	1	0,091	0,012	12,971	107,69	13,97
<b>4,31</b>	<b>2,5</b>	<b>0,045</b>	<b>0,008</b>	<b>18,576</b>	<b>52,66</b>	<b>9,78</b>
<b>8,621</b>	<b>5</b>	<b>0,031</b>	<b>0,005</b>	<b>17,008</b>	<b>36,98</b>	<b>6,29</b>
17,241	10	0,015	0,002	11,578	17,46	2,02
43,103	25	0,006	0,002	30,429	7,10	2,16

#### b) 2h Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1 und 48 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,107	0,010	9,052	100,00	9,05
0,017	0,01	0,113	0,009	7,540	105,59	7,96
0,043	0,025	0,124	0,016	13,098	115,15	15,08
0,086	0,05	0,113	0,021	18,723	104,90	19,64
0,172	0,1	0,107	0,009	8,700	99,53	8,66
0,431	0,25	0,096	0,021	21,680	89,28	19,36
0,862	0,5	0,100	0,006	6,191	93,24	5,77
<b>1,724</b>	<b>1</b>	<b>0,059</b>	<b>0,007</b>	<b>12,144</b>	<b>55,01</b>	<b>6,68</b>
<b>4,31</b>	<b>2,5</b>	<b>0,044</b>	<b>0,004</b>	<b>8,900</b>	<b>41,03</b>	<b>3,65</b>
8,621	5	0,028	0,006	20,028	25,64	5,14
17,241	10	0,013	0,002	13,395	11,89	1,59
43,103	25	0,008	0,003	45,542	6,99	3,18

## 8. Anhang

c) 4h Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1 und 48 Stunden  
Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,111	0,014	12,613	100,00	12,61
0,017	0,01	0,127	0,048	38,119	114,41	43,61
0,043	0,025	0,138	0,039	28,400	124,55	35,37
0,086	0,05	0,158	0,010	6,145	141,89	8,72
0,172	0,1	0,126	0,023	17,989	113,06	20,34
0,431	0,25	0,127	0,016	12,906	114,19	14,74
<b>0,862</b>	<b>0,5</b>	<b>0,082</b>	<b>0,006</b>	<b>6,826</b>	<b>73,87</b>	<b>5,04</b>
<b>1,724</b>	<b>1</b>	<b>0,048</b>	<b>0,001</b>	<b>2,608</b>	<b>43,47</b>	<b>1,13</b>
4,31	2,5	0,033	0,003	9,453	29,50	2,79
8,621	5	0,022	0,003	15,648	19,59	3,07
17,241	10	0,008	0,000	6,061	7,43	0,45
43,103	25	0,006	0,003	43,033	5,41	2,33

d) 8h Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1 und 48 Stunden  
Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,077	0,032	41,166	100,00	41,17
0,017	0,01	0,101	0,019	18,958	130,94	24,82
0,043	0,025	0,062	0,016	26,336	80,13	21,10
0,086	0,05	0,100	0,056	56,029	130,62	73,18
0,172	0,1	0,084	0,025	29,988	108,79	32,63
<b>0,431</b>	<b>0,25</b>	<b>0,056</b>	<b>0,016</b>	<b>27,703</b>	<b>72,96</b>	<b>20,21</b>
<b>0,862</b>	<b>0,5</b>	<b>0,025</b>	<b>0,010</b>	<b>40,133</b>	<b>32,57</b>	<b>13,07</b>
1,724	1	0,019	0,004	21,846	24,10	5,27
4,31	2,5	0,014	0,001	8,830	18,57	1,64
8,621	5	0,009	0,001	13,603	12,05	1,64
17,241	10	0,007	0,001	14,184	8,79	1,25
43,103	25	0,002	0,002	122,474	2,61	3,19

## 8. Anhang

### 8.12. Ergebnistabellen für die Kurzexposition von **Cado ES-1** mit Daunorubicin und anschließender Nachinkubationszeit von 72 Stunden

Versuchsreihe vom 27.08.2000

Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

#### a) 1h Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1 und 72 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,188	0,053	27,902	100,00	27,90
0,017	0,01	0,258	0,029	11,402	137,05	15,63
0,043	0,025	0,197	0,062	31,296	104,52	32,71
0,086	0,05	0,224	0,007	3,312	118,86	3,94
0,172	0,1	0,211	0,025	11,937	111,95	13,36
0,431	0,25	0,218	0,037	17,129	115,94	19,86
0,862	0,5	0,159	0,015	9,572	84,33	8,07
<b>1,724</b>	<b>1</b>	<b>0,130</b>	<b>0,011</b>	<b>8,349</b>	<b>69,19</b>	<b>5,78</b>
<b>4,31</b>	<b>2,5</b>	<b>0,049</b>	<b>0,008</b>	<b>16,877</b>	<b>25,76</b>	<b>4,35</b>
8,621	5	0,026	0,003	10,375	13,55	1,41
17,241	10	0,008	0,002	23,094	3,98	0,92
43,103	25	0,003	0,002	54,433	1,59	0,87

#### b) 2h Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1 und 72 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,153	0,021	13,640	100,00	13,64
0,017	0,01	0,149	0,051	34,419	97,39	33,52
0,043	0,025	0,171	0,019	11,428	111,26	12,71
0,086	0,05	0,197	0,028	14,070	128,71	18,11
0,172	0,1	0,178	0,049	27,432	116,31	31,91
0,431	0,25	0,123	0,065	52,974	80,10	42,43
0,862	0,5	0,130	0,012	9,432	84,99	8,02
<b>1,724</b>	<b>1</b>	<b>0,085</b>	<b>0,007</b>	<b>7,979</b>	<b>55,46</b>	<b>4,43</b>
<b>4,31</b>	<b>2,5</b>	<b>0,039</b>	<b>0,004</b>	<b>10,709</b>	<b>25,12</b>	<b>2,69</b>
8,621	5	0,020	0,002	12,208	12,72	1,55
17,241	10	0,008	0,001	16,236	5,06	0,82
43,103	25	0,004	0,003	70,132	2,45	1,72

## 8. Anhang

c) 4h Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1 und 72 Stunden  
Nachinkubation mit

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,153	0,043	28,419	100,00	28,42
0,017	0,01	0,301	0,029	9,506	197,16	18,74
0,043	0,025	0,278	0,012	4,467	181,77	8,12
0,086	0,05	0,231	0,045	19,368	150,98	29,24
0,172	0,1	0,211	0,039	18,501	138,05	25,54
0,431	0,25	0,211	0,013	6,276	138,21	8,67
<b>0,862</b>	<b>0,5</b>	<b>0,109</b>	<b>0,011</b>	<b>9,998</b>	<b>71,07</b>	<b>7,11</b>
<b>1,724</b>	<b>1</b>	<b>0,066</b>	<b>0,008</b>	<b>12,191</b>	<b>43,07</b>	<b>5,25</b>
4,31	2,5	0,036	0,004	11,785	23,58	2,78
8,621	5	0,017	0,003	15,929	11,14	1,77
17,241	10	0,006	0,001	20,133	4,09	0,82
43,103	25	0,002	0,002	75,903	1,47	1,12

d) 8h Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1 und 72 Stunden  
Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,245	0,035	14,342	100,00	14,34
0,017	0,01	0,268	0,083	30,977	109,61	33,95
0,043	0,025	0,206	0,030	14,362	84,25	12,10
0,086	0,05	0,179	0,075	41,928	73,21	30,70
0,172	0,1	0,169	0,026	15,235	68,98	10,51
<b>0,431</b>	<b>0,25</b>	<b>0,160</b>	<b>0,029</b>	<b>18,224</b>	<b>65,54</b>	<b>11,94</b>
<b>0,862</b>	<b>0,5</b>	<b>0,065</b>	<b>0,005</b>	<b>7,435</b>	<b>26,38</b>	<b>1,96</b>
1,724	1	0,034	0,013	38,189	13,70	5,23
4,31	2,5	0,018	0,002	12,001	7,36	0,88
8,621	5	0,009	0,002	18,463	3,78	0,70
17,241	10	0,007	0,002	32,850	2,76	0,91
43,103	25	0,004	0,003	73,598	1,64	1,20

## 8. Anhang

### 8.13. Ergebnistabellen für die Kurzexposition von **Cado ES-1** mit Daunorubicin und anschließender Nachinkubationszeit von 96 Stunden

Versuchsreihe vom 28.08.2000

Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

#### a) 1h Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1 und 96 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,286	0,069	24,067	100,00	24,07
0,017	0,01	0,296	0,030	10,313	103,32	10,66
0,043	0,025	0,281	0,024	8,673	98,08	8,51
0,086	0,05	0,264	0,020	7,617	92,14	7,02
0,172	0,1	0,277	0,043	15,632	96,68	15,11
0,431	0,25	0,265	0,019	7,070	92,40	6,53
0,862	0,5	0,227	0,016	7,012	79,30	5,56
<b>1,724</b>	<b>1</b>	<b>0,163</b>	<b>0,024</b>	<b>14,960</b>	<b>56,77</b>	<b>8,49</b>
<b>4,31</b>	<b>2,5</b>	<b>0,050</b>	<b>0,009</b>	<b>17,629</b>	<b>17,38</b>	<b>3,06</b>
8,621	5	0,014	0,004	29,937	4,72	1,41
17,241	10	0,005	0,001	9,524	1,83	0,17
0	0	0,286	0,069	24,067	100,00	24,07

#### b) 2h Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1 und 96 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,191	0,033	17,426	100,00	17,43
0,017	0,01	0,203	0,007	3,198	106,55	3,41
0,043	0,025	0,213	0,024	11,176	111,66	12,48
0,086	0,05	0,182	0,050	27,427	95,28	26,13
0,172	0,1	0,194	0,004	1,897	101,83	1,93
0,431	0,25	0,206	0,025	12,065	107,86	13,01
<b>0,862</b>	<b>0,5</b>	<b>0,100</b>	<b>0,035</b>	<b>34,971</b>	<b>52,42</b>	<b>18,33</b>
<b>1,724</b>	<b>1</b>	<b>0,094</b>	<b>0,013</b>	<b>14,299</b>	<b>49,28</b>	<b>7,05</b>
4,31	2,5	0,039	0,012	30,049	20,31	6,10
8,621	5	0,017	0,006	36,274	8,78	3,19
17,241	10	0,004	0,001	20,412	2,10	0,43
43,103	25	0,001	0,001	40,000	0,66	0,26

## 8. Anhang

c) 4h Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1 und 96 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,251	0,069	27,388	100,00	27,39
0,017	0,01	0,269	0,067	24,839	107,39	26,67
0,043	0,025	0,315	0,023	7,256	125,65	9,12
0,086	0,05	0,313	0,015	4,688	124,95	5,86
0,172	0,1	0,314	0,044	14,164	125,15	17,73
0,431	0,25	0,242	0,038	15,832	96,51	15,28
<b>0,862</b>	<b>0,5</b>	<b>0,137</b>	<b>0,030</b>	<b>22,144</b>	<b>54,49</b>	<b>12,07</b>
<b>1,724</b>	<b>1</b>	<b>0,072</b>	<b>0,004</b>	<b>5,197</b>	<b>28,74</b>	<b>1,49</b>
4,31	2,5	0,043	0,005	11,832	17,07	2,02
8,621	5	0,016	0,002	10,843	6,29	0,68
17,241	10	0,005	0,002	28,571	2,10	0,60
43,103	25	0,001	0,002	200,000	0,30	0,60

d) 8h Kurzexposition mit Daunorubicin auf Cado ES-1 und 96 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,187	0,022	11,503	100,00	11,50
0,017	0,01	0,212	0,030	14,080	113,24	15,94
0,043	0,025	0,221	0,026	11,846	118,18	14,00
0,086	0,05	0,145	0,042	29,015	77,54	22,50
0,172	0,1	0,217	0,074	34,339	115,78	39,76
<b>0,431</b>	<b>0,25</b>	<b>0,171</b>	<b>0,038</b>	<b>22,010</b>	<b>91,18</b>	<b>20,07</b>
<b>0,862</b>	<b>0,5</b>	<b>0,053</b>	<b>0,008</b>	<b>14,496</b>	<b>28,48</b>	<b>4,13</b>
1,724	1	0,026	0,003	10,491	14,04	1,47
4,31	2,5	0,018	0,003	19,518	9,36	1,83
8,621	5	0,008	0,002	27,756	4,01	1,11
17,241	10	0,004	0,001	20,412	2,14	0,44
43,103	25	0,002	0,001	70,711	1,07	0,76



## 8. Anhang

8.14. Ergebnistabellen für die Kurzexposition von **Cado ES-1** mit Doxorubicin  
 Versuchsreihe vom 24.08.2000  
 Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

a) 1h Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado ES-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µMol	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,077	0,015	19,443	100,00	19,44
0,017	0,01	0,082	0,008	9,946	106,47	10,59
0,043	0,025	0,082	0,008	9,635	105,50	10,17
0,086	0,05	0,080	0,004	4,872	102,91	5,01
0,172	0,1	0,082	0,014	17,291	106,47	18,41
0,431	0,25	0,074	0,003	3,978	95,79	3,81
0,862	0,5	0,072	0,006	8,781	93,53	8,21
1,724	1	0,075	0,004	5,642	96,44	5,44
4,31	2,5	0,077	0,005	6,197	100,00	6,20
8,621	5	0,073	0,008	10,831	93,85	10,17
17,241	10	0,081	0,010	12,387	104,85	12,99
43,103	25	0,079	0,007	9,351	102,59	9,59

b) 2h Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado ES-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µMol	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,077	0,006	7,647	100,00	7,65
0,017	0,01	0,060	0,038	63,523	77,92	49,50
0,043	0,025	0,078	0,011	14,618	101,30	14,81
0,086	0,05	0,081	0,008	10,231	104,87	10,73
0,172	0,1	0,074	0,005	7,291	95,78	6,98
0,431	0,25	0,074	0,006	8,402	96,43	8,10
0,862	0,5	0,077	0,008	9,869	99,35	9,80
1,724	1	0,082	0,019	23,309	106,49	24,82
4,31	2,5	0,080	0,005	5,855	103,25	6,05
8,621	5	0,071	0,006	8,705	91,56	7,97
17,241	10	0,077	0,009	11,864	99,68	11,83
43,103	25	0,084	0,011	12,636	109,09	13,79

## 8. Anhang

c) 4h Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado ES-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{Mol}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,113	0,014	12,126	100,00	12,13
0,017	0,01	0,109	0,012	11,094	96,38	10,69
0,043	0,025	0,111	0,022	20,026	98,00	19,63
0,086	0,05	0,108	0,008	7,204	95,57	6,88
0,172	0,1	0,105	0,019	17,713	92,90	16,46
0,431	0,25	0,098	0,009	8,803	86,47	7,61
0,862	0,5	0,121	0,010	8,145	106,87	8,71
1,724	1	0,084	0,004	4,938	74,06	3,66
4,31	2,5	0,096	0,012	12,354	85,14	10,52
8,621	5	0,094	0,007	7,370	83,37	6,14
17,241	10	0,098	0,016	16,859	86,70	14,62
43,103	25	0,104	0,032	31,144	91,80	28,59

d) 8h Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado ES-1

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{Mol}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,102	0,009	8,456	100,00	8,46
0,017	0,01	0,123	0,018	14,937	121,43	18,14
0,043	0,025	0,121	0,010	8,145	118,72	9,67
0,086	0,05	0,108	0,023	21,609	106,40	22,99
0,172	0,1	0,123	0,011	9,129	120,94	11,04
0,431	0,25	0,125	0,008	6,750	122,91	8,30
0,862	0,5	0,116	0,012	10,730	114,04	12,24
1,724	1	0,119	0,020	16,974	117,24	19,90
4,31	2,5	0,133	0,041	30,879	131,03	40,46
8,621	5	0,119	0,015	12,964	117,24	15,20
17,241	10	0,113	0,020	17,964	111,08	19,96
43,103	25	0,084	0,006	7,512	82,51	6,20

## 8. Anhang

### 8.15. Ergebnistabellen für die Kurzexposition von **Cado ES-1** mit Doxorubicin und anschließender Nachinkubationszeit von 24 Stunden

Versuchsreihe vom 25.08.2000

Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

#### a) 1h Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado ES-1 und 24 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,061	0,026	43,352	100,00	43,35
0,017	0,01	0,061	0,011	18,349	99,59	18,27
0,043	0,025	0,051	0,013	24,802	83,61	20,74
0,086	0,05	0,063	0,012	18,682	102,46	19,14
0,172	0,1	0,050	0,005	9,689	81,15	7,86
0,431	0,25	0,049	0,016	31,660	80,33	25,43
0,862	0,5	0,042	0,003	6,880	68,44	4,71
1,724	1	0,043	0,009	20,799	70,90	14,75
4,31	2,5	0,054	0,014	26,848	88,11	23,66
8,621	5	0,047	0,006	11,894	76,64	9,12
<b>17,241</b>	<b>10</b>	<b>0,044</b>	<b>0,013</b>	<b>29,055</b>	<b>71,72</b>	<b>20,84</b>
<b>43,103</b>	<b>25</b>	<b>0,029</b>	<b>0,008</b>	<b>27,967</b>	<b>47,95</b>	<b>13,41</b>

#### b) 2h Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado ES-1 und 24 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,024	0,003	11,844	100,00	11,84
0,017	0,01	0,072	0,021	28,674	294,85	84,54
0,043	0,025	0,084	0,004	4,911	345,36	16,96
0,086	0,05	0,069	0,016	22,568	285,57	64,45
0,172	0,1	0,063	0,002	2,722	258,76	7,04
0,431	0,25	0,074	0,006	7,493	303,09	22,71
0,862	0,5	0,062	0,016	26,033	253,61	66,02
1,724	1	0,061	0,009	15,119	249,48	37,72
4,31	2,5	0,052	0,012	23,355	215,46	50,32
8,621	5	0,046	0,011	23,312	190,72	44,46
17,241	10	0,033	0,011	34,493	134,02	46,23
44,326	25,000	0,169	0,0091	5,358	100,446	5,382

## 8. Anhang

c) 4h Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado ES-1 und 24 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,051	0,004	8,570	100,00	8,57
0,017	0,01	0,088	0,021	23,528	173,40	40,80
0,043	0,025	0,089	0,026	28,586	175,86	50,27
0,086	0,05	0,079	0,016	19,858	154,68	30,72
0,172	0,1	0,099	0,017	17,039	194,09	33,07
0,431	0,25	0,095	0,022	22,691	187,19	42,48
0,862	0,5	0,090	0,004	4,931	176,85	8,72
1,724	1	0,066	0,034	52,600	129,06	67,89
4,31	2,5	0,065	0,008	12,092	128,57	15,55
8,621	5	0,047	0,013	27,741	92,61	25,69
17,241	10	0,036	0,010	27,252	70,44	19,20
43,103	25	0,026	0,005	18,842	51,23	9,65

d) 8h Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado ES-1 und 24 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,059	0,008	13,019	100,00	13,02
0,017	0,01	0,127	0,036	28,030	216,05	60,56
0,043	0,025	0,100	0,021	21,501	169,60	36,47
0,086	0,05	0,072	0,014	19,663	121,88	23,96
0,172	0,1	0,083	0,012	14,527	141,90	20,61
0,431	0,25	0,075	0,027	35,761	127,84	45,72
0,862	0,5	0,073	0,002	3,027	124,86	3,78
1,724	1	0,060	0,014	23,844	102,27	24,39
<b>4,31</b>	<b>2,5</b>	<b>0,035</b>	<b>0,005</b>	<b>15,298</b>	<b>59,66</b>	<b>9,13</b>
<b>8,621</b>	<b>5</b>	<b>0,028</b>	<b>0,005</b>	<b>16,998</b>	<b>47,30</b>	<b>8,04</b>
17,241	10	0,021	0,004	17,764	36,22	6,43
43,103	25	0,020	0,002	10,675	33,24	3,55

## 8. Anhang

### 8.16. Ergebnistabellen für die Kurzexposition von **Cado ES-1** mit Doxorubicin und anschließender Nachinkubationszeit von 48 Stunden

Versuchsreihe vom 26.08.2000

Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

#### a) 1h Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado ES-1 und 48 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,065	0,008	11,630	100,00	11,63
0,017	0,01	0,093	0,023	24,338	142,15	34,60
0,043	0,025	0,085	0,012	14,655	129,89	19,03
0,086	0,05	0,094	0,011	11,910	144,06	17,16
0,172	0,1	0,093	0,015	15,721	142,91	22,47
0,431	0,25	0,088	0,019	21,371	134,10	28,66
0,862	0,5	0,074	0,028	37,794	112,64	42,57
1,724	1	0,070	0,013	18,464	107,66	19,88
4,31	2,5	0,070	0,015	21,869	106,51	23,29
8,621	5	0,052	0,021	40,808	78,93	32,21
<b>17,241</b>	<b>10</b>	<b>0,035</b>	<b>0,007</b>	<b>19,871</b>	<b>52,87</b>	<b>10,51</b>
<b>43,103</b>	<b>25</b>	<b>0,019</b>	<b>0,007</b>	<b>35,175</b>	<b>29,12</b>	<b>10,24</b>

#### b) 2h Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado ES-1 und 48 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,112	0,026	23,267	100,00	23,27
0,017	0,01	0,097	0,011	11,325	87,00	9,85
0,043	0,025	0,091	0,010	11,031	81,17	8,95
0,086	0,05	0,115	0,032	27,916	102,69	28,67
0,172	0,1	0,101	0,013	13,112	90,81	11,91
0,431	0,25	0,081	0,028	35,260	72,20	25,46
0,862	0,5	0,085	0,022	26,009	75,78	19,71
1,724	1	0,074	0,007	9,032	66,37	5,99
<b>4,31</b>	<b>2,5</b>	<b>0,071</b>	<b>0,019</b>	<b>26,250</b>	<b>63,45</b>	<b>16,66</b>
<b>8,621</b>	<b>5</b>	<b>0,045</b>	<b>0,006</b>	<b>13,668</b>	<b>40,58</b>	<b>5,55</b>
17,241	10	0,027	0,008	29,262	24,44	7,15
43,103	25	0,008	0,006	82,837	6,88	5,70

## 8. Anhang

c) 4h Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado ES-1 und 48 Stunden  
Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,123	0,028	23,077	100,00	23,08
0,017	0,01	0,102	0,035	33,967	83,36	28,31
0,043	0,025	0,163	0,020	12,018	133,08	15,99
0,086	0,05	0,133	0,006	4,189	108,22	4,53
0,172	0,1	0,136	0,027	19,660	110,46	21,72
0,431	0,25	0,132	0,015	11,033	107,81	11,90
0,862	0,5	0,097	0,017	18,078	78,67	14,22
<b>1,724</b>	<b>1</b>	<b>0,096</b>	<b>0,008</b>	<b>7,884</b>	<b>78,46</b>	<b>6,19</b>
<b>4,31</b>	<b>2,5</b>	<b>0,054</b>	<b>0,010</b>	<b>18,147</b>	<b>44,23</b>	<b>8,03</b>
8,621	5	0,041	0,008	18,836	33,22	6,26
17,241	10	0,021	0,007	32,480	16,71	5,43
43,103	25	0,006	0,005	93,208	4,65	4,33

d) 8h Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado ES-1 und 48 Stunden  
Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,072	0,012	17,122	100,00	17,12
0,017	0,01	0,156	0,049	31,630	216,96	68,62
0,043	0,025	0,125	0,061	48,956	173,52	84,95
0,086	0,05	0,116	0,023	19,884	161,67	32,15
0,172	0,1	0,074	0,015	20,738	102,44	21,24
0,431	0,25	0,071	0,033	47,265	98,61	46,61
<b>0,862</b>	<b>0,5</b>	<b>0,060</b>	<b>0,023</b>	<b>37,639</b>	<b>83,62</b>	<b>31,47</b>
<b>1,724</b>	<b>1</b>	<b>0,028</b>	<b>0,005</b>	<b>16,751</b>	<b>39,02</b>	<b>6,54</b>
4,31	2,5	0,028	0,006	20,883	38,68	8,08
8,621	5	0,014	0,004	26,726	19,51	5,21
17,241	10	0,012	0,004	33,575	17,07	5,73
43,103	25	0,000	0,001	200,000	0,35	0,70

## 8. Anhang

### 8.17. Ergebnistabellen für die Kurzexposition von **Cado ES-1** mit Doxorubicin und anschließender Nachinkubationszeit von 72 Stunden

Versuchsreihe vom 27.08.2000

Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

#### a) 1h Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado ES-1 und 72 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,227	0,042	18,429	100,00	18,43
0,017	0,01	0,168	0,020	11,980	74,28	8,90
0,043	0,025	0,194	0,027	13,928	85,54	11,91
0,086	0,05	0,200	0,026	12,909	88,19	11,38
0,172	0,1	0,171	0,011	6,579	75,61	4,97
0,431	0,25	0,173	0,017	10,057	76,49	7,69
0,862	0,5	0,190	0,014	7,592	83,66	6,35
1,724	1	0,184	0,007	3,791	81,24	3,08
<b>4,31</b>	<b>2,5</b>	<b>0,117</b>	<b>0,017</b>	<b>14,605</b>	<b>51,66</b>	<b>7,54</b>
<b>8,621</b>	<b>5</b>	<b>0,076</b>	<b>0,012</b>	<b>15,765</b>	<b>33,33</b>	<b>5,25</b>
17,241	10	0,029	0,003	8,696	12,69	1,10
43,103	25	0,016	0,002	14,078	6,95	0,98

#### b) 2h Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado ES-1 und 72 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,155	0,037	24,025	100,00	24,02
0,017	0,01	0,152	0,026	17,265	98,38	16,99
0,043	0,025	0,173	0,011	6,190	111,79	6,92
0,086	0,05	0,161	0,022	13,638	104,20	14,21
0,172	0,1	0,169	0,022	12,871	108,89	14,01
0,431	0,25	0,168	0,012	6,988	108,72	7,60
0,862	0,5	0,141	0,023	16,091	90,95	14,64
1,724	1	0,132	0,012	9,330	85,46	7,97
<b>4,31</b>	<b>2,5</b>	<b>0,097</b>	<b>0,013</b>	<b>13,520</b>	<b>62,68</b>	<b>8,47</b>
<b>8,621</b>	<b>5</b>	<b>0,055</b>	<b>0,005</b>	<b>8,266</b>	<b>35,54</b>	<b>2,94</b>
17,241	10	0,025	0,002	8,330	15,99	1,33
43,103	25	0,011	0,003	23,377	7,27	1,70

## 8. Anhang

- c) 4h Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado ES-1 und 72 Stunden  
Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,175	0,052	29,586	100,00	29,59
0,017	0,01	0,289	0,033	11,428	165,00	18,86
0,043	0,025	0,297	0,038	12,860	169,57	21,81
0,086	0,05	0,262	0,038	14,500	149,43	21,67
0,172	0,1	0,296	0,068	23,086	168,86	38,98
0,431	0,25	0,210	0,017	8,028	120,14	9,65
0,862	0,5	0,189	0,039	20,711	108,14	22,40
1,724	1	0,150	0,017	11,247	85,86	9,66
4,31	2,5	0,074	0,016	21,383	42,00	8,98
8,621	5	0,039	0,003	8,108	22,29	1,81
17,241	10	0,020	0,006	29,459	11,14	3,28
43,103	25	0,010	0,003	24,390	5,86	1,43

- d) 8h Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado ES-1 und 72 Stunden  
Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,148	0,017	11,371	100,00	11,37
0,017	0,01	0,201	0,083	41,405	135,70	56,19
0,043	0,025	0,266	0,034	12,686	180,03	22,84
0,086	0,05	0,182	0,067	36,762	123,01	45,22
0,172	0,1	0,240	0,033	13,544	162,44	22,00
0,431	0,25	0,191	0,058	30,505	128,93	39,33
<b>0,862</b>	<b>0,5</b>	<b>0,145</b>	<b>0,018</b>	<b>12,542</b>	<b>97,97</b>	<b>12,29</b>
<b>1,724</b>	<b>1</b>	<b>0,050</b>	<b>0,021</b>	<b>41,680</b>	<b>33,50</b>	<b>13,96</b>
4,31	2,5	0,025	0,004	14,521	16,75	2,43
8,621	5	0,015	0,004	24,754	10,32	2,55
17,241	10	0,010	0,004	35,590	6,77	2,41
43,103	25	0,003	0,002	83,267	1,69	1,41



## 8. Anhang

### 8.18. Ergebnistabellen für die Kurzexposition von **Cado ES-1** mit Doxorubicin und anschließender Nachinkubationszeit von 96 Stunden

Versuchsreihe vom 28.08.2000

Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

#### a) 1h Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado ES-1 und 96 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,276	0,046	16,622	100,00	16,62
0,017	0,01	0,262	0,021	7,894	94,84	7,49
0,043	0,025	0,258	0,047	18,066	93,39	16,87
0,086	0,05	0,240	0,029	12,269	87,05	10,68
0,172	0,1	0,257	0,039	15,026	93,12	13,99
0,431	0,25	0,239	0,049	20,337	86,50	17,59
0,862	0,5	0,244	0,026	10,755	88,41	9,51
1,724	1	0,245	0,028	11,288	88,59	10,00
<b>4,31</b>	<b>2,5</b>	<b>0,171</b>	<b>0,015</b>	<b>8,914</b>	<b>61,78</b>	<b>5,51</b>
<b>8,621</b>	<b>5</b>	<b>0,091</b>	<b>0,016</b>	<b>17,702</b>	<b>33,06</b>	<b>5,85</b>
17,241	10	0,019	0,006	29,501	6,97	2,06
43,103	25	0,008	0,002	27,003	2,90	0,78

#### b) 2h Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado ES-1 und 96 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,184	0,036	19,769	100,00	19,77
0,017	0,01	0,214	0,018	8,390	116,33	9,76
0,043	0,025	0,215	0,019	8,635	117,01	10,10
0,086	0,05	0,207	0,035	16,706	112,52	18,80
0,172	0,1	0,200	0,012	6,108	108,98	6,66
0,431	0,25	0,178	0,036	19,982	96,69	19,32
0,862	0,5	0,193	0,012	6,313	104,76	6,61
1,724	1	0,173	0,032	18,514	94,01	17,41
<b>4,31</b>	<b>2,5</b>	<b>0,110</b>	<b>0,016</b>	<b>14,905</b>	<b>59,73</b>	<b>8,90</b>
<b>8,621</b>	<b>5</b>	<b>0,054</b>	<b>0,013</b>	<b>24,518</b>	<b>29,52</b>	<b>7,24</b>
17,241	10	0,020	0,007	33,934	10,75	3,65
43,103	25	0,005	0,002	42,235	2,86	1,21

## 8. Anhang

c) 4h Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado ES-1 und 96 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,238	0,017	7,304	100,00	7,30
0,017	0,01	0,294	0,066	22,560	123,66	27,90
0,043	0,025	0,305	0,015	5,007	128,39	6,43
0,086	0,05	0,300	0,009	2,866	125,97	3,61
0,172	0,1	0,263	0,009	3,286	110,62	3,63
0,431	0,25	0,277	0,042	15,300	116,30	17,79
0,862	0,5	0,238	0,053	22,334	99,89	22,31
<b>1,724</b>	<b>1</b>	<b>0,194</b>	<b>0,030</b>	<b>15,651</b>	<b>81,49</b>	<b>12,75</b>
<b>4,31</b>	<b>2,5</b>	<b>0,094</b>	<b>0,008</b>	<b>8,141</b>	<b>39,43</b>	<b>3,21</b>
8,621	5	0,039	0,005	13,389	16,30	2,18
17,241	10	0,019	0,004	20,935	7,78	1,63
43,103	25	0,004	0,003	77,742	1,79	1,39

d) 8h Kurzexposition mit Doxorubicin auf Cado ES-1 und 96 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,203	0,029	14,112	100,00	14,11
0,017	0,01	0,234	0,070	29,819	115,15	34,34
0,043	0,025	0,282	0,042	14,846	138,92	20,62
0,086	0,05	0,253	0,057	22,577	124,38	28,08
0,172	0,1	0,258	0,037	14,253	127,22	18,13
0,431	0,25	0,275	0,016	5,648	135,22	7,64
<b>0,862</b>	<b>0,5</b>	<b>0,162</b>	<b>0,012</b>	<b>7,477</b>	<b>79,68</b>	<b>5,96</b>
<b>1,724</b>	<b>1</b>	<b>0,064</b>	<b>0,010</b>	<b>14,895</b>	<b>31,65</b>	<b>4,71</b>
4,31	2,5	0,023	0,009	38,726	11,33	4,39
8,621	5	0,015	0,004	29,018	7,51	2,18
17,241	10	0,012	0,004	32,769	6,08	1,99
43,103	25	0,005	0,001	12,830	2,22	0,28

## 8. Anhang

8.19. Ergebnistabellen für die Kurzexposition von **VH-64** mit Daunorubicin  
 Versuchsreihe vom 09.010.2000  
 Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

a) 1h Kurzexposition mit Daunorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,055	0,008	14,845	100	14,85
0,0044	0,0025	0,065	0,007	10,039	117,73	11,82
0,0089	0,005	0,069	0,005	7,064	125	8,83
0,0177	0,01	0,07	0,015	21,571	127,28	27,45
0,0443	0,025	0,055	0,012	20,869	100,61	20,99
0,0887	0,05	0,043	0,005	10,659	78,79	8,4
0,133	0,075	0,064	0,013	19,578	116,37	22,78
0,1773	0,1	0,032	0,003	8,268	58,19	4,81
0,3103	0,175	0,039	0,014	34,518	71,52	24,69
0,4433	0,25	0,021	0,006	27,466	38,79	10,65
0,8865	0,5	0,043	0,013	30,118	78,79	23,73
1,773	1	0,044	0,012	26,763	80	21,41

b) 2h Kurzexposition mit Daunorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,059	0,009	14,531	100	14,53
0,0044	0,0025	0,058	0,004	7,261	97,33	7,07
0,0089	0,005	0,051	0,002	4,055	86,52	3,51
0,0177	0,01	0,065	0,002	3,398	109,97	3,74
0,0443	0,025	0,084	0,001	0,685	142,13	0,97
0,0887	0,05	0,057	0,007	12,722	95,22	12,11
0,133	0,075	0,08	0,008	9,682	134,83	13,06
0,1773	0,1	0,068	0,005	6,701	115,03	7,71
0,3103	0,175	0,08	0,013	15,695	134,27	21,07
0,4433	0,25	0,069	0,013	18,841	116,29	21,91
0,8865	0,5	0,055	0,008	14,919	92,7	13,83
1,773	1	0,049	0,003	5,399	82,58	4,46

## 8. Anhang

c) 4h Kurzexposition mit Daunorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,058	0,01	17,737	100	17,74
0,0044	0,0025	0,072	0,006	8,485	125,11	10,62
0,0089	0,005	0,072	0,005	6,898	124,68	8,6
0,0177	0,01	0,078	0,004	4,77	134,2	6,4
0,0443	0,025	0,062	0,011	17,221	107,36	18,49
0,0887	0,05	0,063	0,01	16,551	108,23	17,91
0,133	0,075	0,055	0,009	16,43	94,81	15,58
0,1773	0,1	0,077	0,004	5,63	133,77	7,53
0,3103	0,175	0,056	0,008	14,061	96,97	13,63
0,4433	0,25	0,063	0,005	8,694	109,09	9,48
0,8865	0,5	0,053	0,007	12,303	92,21	11,34
1,773	1	0,059	0,005	8,496	101,73	8,64

d) 8h Kurzexposition mit Daunorubicin auf VH-64

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,077	0,011	14,698	100	14,7
0,0044	0,0025	0,086	0,009	10,183	111	11,3
0,0089	0,005	0,086	0,007	8,674	110,68	9,6
0,0177	0,01	0,088	0,014	15,487	113,48	17,58
0,0443	0,025	0,093	0,015	16,057	120,39	19,33
0,0887	0,05	0,104	0,006	5,769	134,63	7,77
0,133	0,075	0,09	0,003	3,309	116,83	3,87
0,1773	0,1	0,09	0,009	9,729	116,5	11,33
0,3103	0,175	0,091	0,008	8,694	117,48	10,21
0,4433	0,25	0,086	0,006	6,509	111,33	7,25
0,8865	0,5	0,086	0,006	6,785	111,65	7,58
1,773	1	0,09	0,015	16,066	116,83	18,77

## 8. Anhang

### 8.20. Ergebnistabellen für die Kurzexposition von **VH-64** mit Daunorubicin und anschließender Nachinkubationszeit von 24 Stunden

Versuchsreihe vom 10.10.2000

Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

#### a) 1h Kurzexposition mit Daunorubicin auf VH-64 und 24 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,109	0,014	13,039	100,00	13,04
0,0044	0,0025	0,150	0,025	16,371	137,30	22,48
0,0089	0,005	0,147	0,014	9,467	134,10	12,69
0,0177	0,01	0,095	0,008	8,174	86,50	7,07
0,0443	0,025	0,130	0,003	2,293	119,22	2,73
0,0887	0,05	0,104	0,012	11,603	94,97	11,02
0,133	0,075	0,078	0,003	3,626	71,40	2,59
0,1773	0,1	0,060	0,011	18,559	54,92	10,19
0,3103	0,175	0,089	0,014	16,205	81,46	13,20
0,4433	0,25	0,087	0,020	23,166	79,94	18,52
<b>0,8865</b>	<b>0,5</b>	<b>0,075</b>	<b>0,009</b>	<b>11,470</b>	<b>68,65</b>	<b>7,87</b>
<b>1,773</b>	<b>1</b>	<b>0,031</b>	<b>0,006</b>	<b>19,924</b>	<b>28,07</b>	<b>5,59</b>

#### b) 2h Kurzexposition mit Daunorubicin auf VH-64 und 24 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,159	0,025	15,571	100,00	15,57
0,0044	0,0025	0,137	0,020	14,703	85,87	12,63
0,0089	0,005	0,145	0,019	13,425	91,21	12,24
0,0177	0,01	0,172	0,007	4,219	108,01	4,56
0,0443	0,025	0,146	0,020	13,415	91,84	12,32
0,0887	0,05	0,139	0,001	0,417	86,97	0,36
0,133	0,075	0,143	0,016	11,189	89,95	10,07
0,1773	0,1	0,117	0,012	9,882	73,63	7,28
0,3103	0,175	0,102	0,018	17,734	64,26	11,40
<b>0,4433</b>	<b>0,25</b>	<b>0,109</b>	<b>0,021</b>	<b>19,177</b>	<b>68,29</b>	<b>13,10</b>
<b>0,8865</b>	<b>0,5</b>	<b>0,063</b>	<b>0,012</b>	<b>18,455</b>	<b>39,72</b>	<b>7,33</b>
1,773	1	0,018	0,001	5,246	11,46	0,60

## 8. Anhang

c) 4h Kurzexposition mit Daunorubicin auf VH-64 und 24 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,157	0,017	11,067	100,00	11,07
0,0044	0,0025	0,127	0,006	4,980	81,02	4,03
0,0089	0,005	0,134	0,013	9,601	85,33	8,19
0,0177	0,01	0,117	0,019	16,639	74,64	12,42
0,0443	0,025	0,139	0,004	2,755	88,68	2,44
0,0887	0,05	0,122	0,017	13,543	77,83	10,54
0,133	0,075	0,138	0,003	2,412	87,72	2,12
0,1773	0,1	0,129	0,005	4,239	81,98	3,47
0,3103	0,175	0,130	0,012	8,896	83,09	7,39
<b>0,4433</b>	<b>0,25</b>	<b>0,105</b>	<b>0,007</b>	<b>6,644</b>	<b>66,99</b>	<b>4,45</b>
<b>0,8865</b>	<b>0,5</b>	<b>0,030</b>	<b>0,004</b>	<b>13,597</b>	<b>19,30</b>	<b>2,62</b>
1,773	1	0,015	0,001	8,251	9,73	0,80

d) 8h Kurzexposition mit Daunorubicin auf VH-64 und 24 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,153	0,026	16,842	100,00	16,84
0,0044	0,0025	0,129	0,021	16,530	84,43	13,96
0,0089	0,005	0,150	0,011	7,557	98,52	7,45
0,0177	0,01	0,098	0,016	16,218	64,48	10,46
0,0443	0,025	0,091	0,011	12,084	59,51	7,19
0,0887	0,05	0,109	0,022	19,868	71,48	14,20
0,133	0,075	0,086	0,013	15,039	56,56	8,51
0,1773	0,1	0,081	0,016	19,403	53,11	10,31
<b>0,3103</b>	<b>0,175</b>	<b>0,088</b>	<b>0,016</b>	<b>18,626</b>	<b>57,70</b>	<b>10,75</b>
<b>0,4433</b>	<b>0,25</b>	<b>0,061</b>	<b>0,010</b>	<b>16,772</b>	<b>40,00</b>	<b>6,71</b>
0,8865	0,5	0,018	0,003	15,514	11,64	1,81
1,773	1	0,031	0,006	18,658	20,16	3,76

## 8. Anhang

8.21. Ergebnistabellen für die Kurzexposition von **VH-64** mit Daunorubicin  
und anschließender Nachinkubationszeit von 48 Stunden

Versuchsreihe vom 11.10.2000

Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

a) 1h Kurzexposition mit Daunorubicin auf VH-64 und 48 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,230	0,017	7,368	100,00	7,37
0,0044	0,0025	0,268	0,030	11,355	116,69	13,25
0,0089	0,005	0,279	0,049	17,617	121,48	21,40
0,0177	0,01	0,233	0,027	11,548	101,45	11,72
0,0443	0,025	0,313	0,025	8,112	136,28	11,06
0,0887	0,05	0,171	0,013	7,407	74,56	5,52
0,133	0,075	0,140	0,010	6,947	61,07	4,24
<b>0,1773</b>	<b>0,1</b>	<b>0,158</b>	<b>0,028</b>	<b>17,483</b>	<b>68,80</b>	<b>12,03</b>
<b>0,3103</b>	<b>0,175</b>	<b>0,105</b>	<b>0,012</b>	<b>11,717</b>	<b>45,86</b>	<b>5,37</b>
0,4433	0,25	0,105	0,019	17,996	45,50	8,19
0,8865	0,5	0,071	0,013	18,668	31,02	5,79
1,773	1	0,005	0,003	50,094	2,29	1,15

b) 2h Kurzexposition mit Daunorubicin auf VH-64 und 48 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,271	0,034	12,532	100,00	12,53
0,0044	0,0025	0,242	0,036	14,965	89,12	13,34
0,0089	0,005	0,298	0,056	18,688	109,77	20,51
0,0177	0,01	0,323	0,056	17,274	118,99	20,55
0,0443	0,025	0,260	0,021	8,050	95,94	7,72
0,0887	0,05	0,188	0,019	10,143	69,12	7,01
0,133	0,075	0,100	0,023	23,180	36,87	8,55
<b>0,1773</b>	<b>0,1</b>	<b>0,160</b>	<b>0,019</b>	<b>11,676</b>	<b>58,99</b>	<b>6,89</b>
<b>0,3103</b>	<b>0,175</b>	<b>0,109</b>	<b>0,007</b>	<b>6,582</b>	<b>40,00</b>	<b>2,63</b>
0,4433	0,25	0,101	0,014	13,955	37,11	5,18
0,8865	0,5	0,070	0,016	22,991	25,81	5,93
1,773	1	0,005	0,001	18,237	1,94	0,35

## 8. Anhang

c) 4h Kurzexposition mit Daunorubicin auf VH-64 und 48 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,303	0,009	2,905	100,00	2,90
0,0044	0,0025	0,127	0,013	10,135	41,88	4,24
0,0089	0,005	0,261	0,015	5,715	85,90	4,91
<b>0,0177</b>	<b>0,01</b>	<b>0,248</b>	<b>0,027</b>	<b>11,003</b>	<b>81,78</b>	<b>9,00</b>
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,151</b>	<b>0,024</b>	<b>15,653</b>	<b>49,79</b>	<b>7,79</b>
0,0887	0,05	0,141	0,017	12,113	46,39	5,62
0,133	0,075	0,123	0,012	9,767	40,64	3,97
0,1773	0,1	0,120	0,012	10,238	39,41	4,03
0,3103	0,175	0,110	0,009	8,117	36,11	2,93
0,4433	0,25	0,067	0,006	9,644	21,98	2,12
0,8865	0,5	0,006	0,001	8,696	1,90	0,16
1,773	1	0,004	0,001	35,355	1,32	0,47

d) 8h Kurzexposition mit Daunorubicin auf VH-64 und 48 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,191	0,032	16,858	100,00	16,86
0,0044	0,0025	0,101	0,010	9,736	52,96	5,16
0,0089	0,005	0,178	0,014	7,649	92,77	7,10
0,0177	0,01	0,176	0,026	14,936	91,99	13,74
0,0443	0,025	0,125	0,016	12,782	65,20	8,33
0,0887	0,05	0,094	0,010	10,167	49,13	4,99
<b>0,133</b>	<b>0,075</b>	<b>0,101</b>	<b>0,011</b>	<b>10,495</b>	<b>52,92</b>	<b>5,55</b>
<b>0,1773</b>	<b>0,1</b>	<b>0,090</b>	<b>0,017</b>	<b>18,615</b>	<b>47,04</b>	<b>8,76</b>
0,3103	0,175	0,090	0,016	18,097	46,78	8,47
0,4433	0,25	0,041	0,005	13,359	21,43	2,86
0,8865	0,5	0,006	0,001	13,608	3,14	0,43
1,773	1	0,002	0,002	97,590	0,91	0,89



## 8. Anhang

### 8.22. Ergebnistabellen für die Kurzexposition von **VH-64** mit Daunorubicin und anschließender Nachinkubationszeit von 72 Stunden

Versuchsreihe vom 12.10.2000

Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

#### a) 1h Kurzexposition mit Daunorubicin auf VH-64 und 72 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,473	0,074	15,661	100,00	15,66
0,0044	0,0025	0,488	0,070	14,404	103,33	14,88
0,0089	0,005	0,583	0,037	6,407	123,28	7,90
0,0177	0,01	0,514	0,054	10,545	108,68	11,46
0,0443	0,025	0,422	0,056	13,157	89,37	11,76
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,285</b>	<b>0,033</b>	<b>11,469</b>	<b>60,37</b>	<b>6,92</b>
<b>0,133</b>	<b>0,075</b>	<b>0,199</b>	<b>0,026</b>	<b>13,142</b>	<b>42,12</b>	<b>5,54</b>
0,1773	0,1	0,237	0,037	15,639	50,11	7,84
0,3103	0,175	0,171	0,023	13,570	36,12	4,90
0,4433	0,25	0,153	0,023	14,799	32,38	4,79
0,8865	0,5	0,075	0,008	10,368	15,77	1,63
1,773	1	0,006	0,001	20,133	1,32	0,27

#### b) 2h Kurzexposition mit Daunorubicin auf VH-64 und 72 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,412	0,047	11,439	100,00	11,44
0,0044	0,0025	0,325	0,012	3,819	89,12	3,02
0,0089	0,005	0,244	0,060	24,694	109,77	14,64
0,0177	0,01	0,199	0,022	10,823	118,99	5,22
0,0443	0,025	0,320	0,033	10,470	95,94	8,12
0,0887	0,05	0,181	0,017	9,380	69,12	4,13
0,133	0,075	0,172	0,024	13,672	36,87	5,71
<b>0,1773</b>	<b>0,1</b>	<b>0,152</b>	<b>0,031</b>	<b>20,138</b>	<b>58,99</b>	<b>7,43</b>
<b>0,3103</b>	<b>0,175</b>	<b>0,052</b>	<b>0,005</b>	<b>8,826</b>	<b>40,00</b>	<b>1,12</b>
0,4433	0,25	0,016	0,004	26,517	37,11	1,03
0,8865	0,5	0,037	0,014	38,554	25,81	3,49
1,773	1	0,001	0,001	115,470	1,94	0,14

## 8. Anhang

c) 4h Kurzexposition mit Daunorubicin auf VH-64 und 72 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,515	0,037	7,089	100,00	7,09
0,0044	0,0025	0,572	0,063	10,971	111,07	12,19
0,0089	0,005	0,494	0,046	9,362	95,97	8,98
0,0177	0,01	0,519	0,027	5,129	100,78	5,17
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,315</b>	<b>0,044</b>	<b>13,859</b>	<b>61,21</b>	<b>8,48</b>
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,231</b>	<b>0,012</b>	<b>5,325</b>	<b>44,85</b>	<b>2,39</b>
0,133	0,075	0,186	0,027	14,455	36,05	5,21
0,1773	0,1	0,202	0,022	10,763	39,22	4,22
0,3103	0,175	0,162	0,013	7,921	31,46	2,49
0,4433	0,25	0,089	0,011	12,395	17,18	2,13
0,8865	0,5	0,006	0,000	8,696	1,12	0,10
1,773	1	0,006	0,001	18,182	1,07	0,19

d) 8h Kurzexposition mit Daunorubicin auf VH-64 und 72 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,355	0,066	18,729	100,00	18,73
0,0044	0,0025	0,223	0,015	6,610	62,73	4,15
0,0089	0,005	0,290	0,052	17,810	81,84	14,58
0,0177	0,01	0,323	0,049	15,029	91,14	13,70
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,203</b>	<b>0,024</b>	<b>11,747</b>	<b>57,24</b>	<b>6,72</b>
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,129</b>	<b>0,013</b>	<b>10,253</b>	<b>36,30</b>	<b>3,72</b>
0,133	0,075	0,122	0,013	10,518	34,40	3,62
0,1773	0,1	0,162	0,011	6,491	45,75	2,97
0,3103	0,175	0,094	0,024	25,691	26,36	6,77
0,4433	0,25	0,039	0,004	10,821	10,93	1,18
0,8865	0,5	0,006	0,001	21,884	1,62	0,35
1,773	1	0,001	0,002	200,000	0,28	0,56

## 8. Anhang

8.23. Ergebnistabellen für die Kurzexposition von **VH-64** mit Daunorubicin  
 und anschließender Nachinkubationszeit von 96 Stunden  
 Versuchsreihe vom 13.10.2000  
 Anzahl der Wells pro Konzentration n = 4

a) 1h Kurzexposition mit Daunorubicin auf VH-64 und 96 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,512	0,083	16,135	100,00	16,14
0,0044	0,0025	0,662	0,058	8,798	129,20	11,37
0,0089	0,005	0,724	0,065	8,970	141,31	12,68
0,0177	0,01	0,732	0,103	14,111	142,97	20,17
0,0443	0,025	0,636	0,066	10,398	124,27	12,92
0,0887	0,05	0,405	0,035	8,636	79,04	6,83
0,133	0,075	0,275	0,037	13,368	53,66	7,17
<b>0,1773</b>	<b>0,1</b>	<b>0,279</b>	<b>0,029</b>	<b>10,314</b>	<b>54,49</b>	<b>5,62</b>
<b>0,3103</b>	<b>0,175</b>	<b>0,204</b>	<b>0,018</b>	<b>8,725</b>	<b>39,89</b>	<b>3,48</b>
0,4433	0,25	0,145	0,021	14,586	28,32	4,13
0,8865	0,5	0,088	0,011	12,806	17,19	2,20
1,773	1	0,004	0,004	95,779	0,72	0,69

b) 2h Kurzexposition mit Daunorubicin auf VH-64 und 96 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,757	0,064	8,497	100,00	8,50
0,0044	0,0025	0,407	0,089	21,948	53,83	11,81
0,0089	0,005	0,593	0,076	12,773	78,33	10,00
0,0177	0,01	0,637	0,128	20,064	84,23	16,90
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,463</b>	<b>0,071</b>	<b>15,351</b>	<b>61,19</b>	<b>9,39</b>
<b>0,0887</b>	<b>0,05</b>	<b>0,304</b>	<b>0,042</b>	<b>13,946</b>	<b>40,21</b>	<b>5,61</b>
0,133	0,075	0,197	0,025	12,802	26,04	3,33
0,1773	0,1	0,181	0,029	16,069	23,95	3,85
0,3103	0,175	0,145	0,020	13,776	19,16	2,64
0,4433	0,25	0,087	0,008	9,243	11,50	1,06
0,8865	0,5	0,037	0,003	8,183	4,93	0,40
1,773	1	0,003	0,001	27,217	0,40	0,11

## 8. Anhang

c) 4h Kurzexposition mit Daunorubicin auf VH-64 und 96 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µM	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,815	0,103	12,615	100,00	12,62
0,0044	0,0025	0,851	0,055	6,521	104,43	6,81
0,0089	0,005	0,825	0,054	6,596	101,30	6,68
<b>0,0177</b>	<b>0,01</b>	<b>0,696</b>	<b>0,089</b>	<b>12,826</b>	<b>85,47</b>	<b>10,96</b>
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,393</b>	<b>0,041</b>	<b>10,510</b>	<b>48,24</b>	<b>5,07</b>
0,0887	0,05	0,268	0,020	7,658	32,84	2,51
0,133	0,075	0,236	0,012	5,131	29,00	1,49
0,1773	0,1	0,258	0,021	8,283	31,70	2,63
0,3103	0,175	0,184	0,023	12,463	22,52	2,81
0,4433	0,25	0,106	0,007	6,647	12,97	0,86
0,8865	0,5	0,005	0,000	10,526	0,58	0,06
1,773	1	0,004	0,000	0,000	0,49	0,00

8h Kurzexposition mit Daunorubicin auf VH-64 und 96 Stunden Nachinkubation

Konzentration		Optische Dichte			Überlebensrate in %	
µM	µg/ml	Mittelwert	Stab	VK	Mittelwert	Stab
0	0	0,821	0,145	17,645	100,00	17,65
0,0044	0,0025	0,395	0,030	7,712	48,10	3,71
0,0089	0,005	0,715	0,042	5,916	87,00	5,15
<b>0,0177</b>	<b>0,01</b>	<b>0,722</b>	<b>0,054</b>	<b>7,505</b>	<b>87,95</b>	<b>6,60</b>
<b>0,0443</b>	<b>0,025</b>	<b>0,406</b>	<b>0,026</b>	<b>6,445</b>	<b>49,44</b>	<b>3,19</b>
0,0887	0,05	0,265	0,023	8,543	32,24	2,75
0,133	0,075	0,242	0,004	1,672	29,43	0,49
0,1773	0,1	0,293	0,008	2,762	35,64	0,98
0,3103	0,175	0,143	0,013	9,158	17,38	1,59
0,4433	0,25	0,035	0,003	9,619	4,26	0,41
0,8865	0,5	0,005	0,002	32,530	0,64	0,21
1,773	1	0,001	0,001	141,421	0,12	0,17