

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die photodynamische Therapie (PDT) stellt ein neues vielversprechendes Behandlungskonzept in der Tumorbehandlung dar. Dabei wird ein Photosensibilisator intravenös appliziert, der sich verstärkt in Tumorzellen anreichert und durch Licht spezifischer Wellenlängen (Laserlicht) aktiviert wird. Unter Sauerstoffeinfluss entstehen Singulett-Sauerstoff und freie Radikale, die verschiedene Zellbestandteile schädigen und zum Tod der Zellen führen. Diese Behandlung wird bereits in verschiedenen Bereichen der Onkologie erfolgreich eingesetzt. So lassen sich beispielsweise Plattenepithelkarzinome der Haut oder oralen Schleimhäute, Adenokarzinome des Brustgewebes und Tumoren im Urogenitaltrakt zerstören. Durch den intraoperativen Einsatz der photodynamischen Therapie ergänzend zur chirurgischen Tumorresektion sollen verbleibende mikroskopische Tumorreste zerstört und die Gefahr lokoregionärer Rezidive minimiert werden.

Besonders im Kopf-Hals-Bereich mit seiner komplexen anatomischen Situation besteht hierbei jedoch die Gefahr, Vitalstrukturen wie große Blutgefäße und Nerven anzugreifen und funktionelle Schäden hervorzurufen. mTHPC ist der am häufigsten verwendete Photosensibilisator für Tumore im Kopf-Hals-Bereich, bisher gibt es jedoch keine detaillierten histologischen Untersuchungen über die Auswirkungen der intraoperativen PDT auf nichtneoplastische Vitalstrukturen.

In dieser Arbeit wurden dazu die Effekte der intraoperativen PDT mit dem Photosensibilisator mTHPC auf große Blutgefäße und Nerven sowie die umliegenden Gewebe und die kleineren darin befindlichen Gefäße in der Hals- und Femoralregion klinisch gesunder Kaninchen untersucht. Um die Behandlungsparameter zu finden, die maximale Gewebeerstörungen hervorrufen, wurden Lichtintensitäten (10 bzw. 20 J/cm²) und Behandlungsintervalle (3 Minuten, 6, 24, 48, 72 und 96 Stunden) variiert. Die mTHPC-Dosis betrug kontinuierlich 0,3 mg/kg. Die Gefäße (A. carotis V. jugularis int. resp. A. und V. femoralis) und Nerven (N. vagus resp. N. femoralis) wurden chirurgisch freigelegt und die Bestrahlung erfolgte direkt im offenen Operationssitus. Die Auswirkungen der photodynamischen Therapie auf diese Gefäße, Nerven, die Mikrozirkulation sowie die umliegenden Gewebe wurden histologisch untersucht und bewertet. Zusätzlich wurden fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen durchgeführt, um die Lokalisation des Photosensibilisators im Gewebe 6 Minuten sowie 24 und 72 Stunden nach der Injektion darzustellen.

Wir konnten mit der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Vitalstrukturen im Bestrahlungsbereich der photodynamischen Therapie parameterabhängig teilweise erheblichen histopathologischen Veränderungen unterliegen. Wie es für andere Strukturen bereits in der Literatur beschrieben

wurde, rufen höhere Lichtintensitäten (20 J/cm²) und kürzere Behandlungsintervalle (24 Stunden gegenüber 96 Stunden) die stärkeren Reaktionen hervor. Das sehr kurze Behandlungsintervall (3 Minuten) hatte dagegen nur minimale Schädigungen zur Folge.

Die photodynamischen Effekte auf die untersuchten Arterien (Aa. carotis resp. femoralis) waren Hyperplasie der Endothelzellen bis zur Obliteration des Gefäßes, Bildung von Kopfsteinpflasterendothel, Ablösung des Endothels bei den venösen Gefäßen (Vv. jugularis resp. femoralis) sowie Thrombenbildung. Ein Verschluss der großen Gefäße durch Thrombosierung oder Zellproliferation wurde in sieben Fällen von 148 gefunden, jedoch zeigte keines dieser Tiere entsprechende Krankheitssymptome. Die photodynamische Therapie führte weiterhin zu einer Demyelinisierung der Nv. vagi resp. femoralis. Auch hier waren selbst in Fällen fast kompletter Demyelinisierung keine Lahmheiten zu diagnostizieren. Die bestrahlte Skelettmuskulatur sowie das umliegende Binde- und Fettgewebe unterlagen einer ausgeprägten Nekrose. Es wurden keine allein auf die PDT zurückzuführenden systemischen Nebenwirkungen beobachtet. Vier der insgesamt 42 Tiere litten postoperativ teilweise perakut unter starken respiratorischen Symptomen, die sich trotz Behandlung nicht besserten. Eines dieser Tiere musste deshalb vor Abschluß der Untersuchungen euthanasiert werden, die anderen 3 Tiere verstarben. Diese vier Tiere unterlagen alle der PDT mit den stärksten Behandlungsbedingungen, jedoch sind die Todesfälle nicht in direktem Zusammenhang damit zu sehen. Die vermutlich schon vorher latent vorliegende Erkrankung ist anscheinend durch Operationsstress und/oder die PDT in ein akutes Stadium übergegangen. In mehreren Fällen traten Wundheilungsstörungen z.T. unter Abszedierung auf, diese sind jedoch vermutlich nicht direkte Folge der PDT sondern gehören zu den normalen postoperativen Komplikationen beim Kaninchen.

Die Ergebnisse aus den histologischen Untersuchungen standen im Gegensatz zu der Fluoreszenz des Photosensibilisators im Gewebe. Die stärkste Fluoreszenz lag unabhängig von der Zeit im Lumen der Gefäße, z.T. auf Höhe der Endothelzellen, perivaskulär und perimysial vor. Kurz nach der Injektion (6 Minuten) war die absolute Fluoreszenz am größten. Bereits 24 Stunden nach der Injektion war sie insgesamt deutlich geringer und nach 72 Stunden konnte kaum noch Fluoreszenz wahrgenommen werden.

Gemäß der Zielsetzung der vorliegenden Arbeit wurde spezielles Augenmerk auf die Auswirkungen der intraoperativen PDT auf die Vitalstrukturen Hauptgefäße und Nerven gelegt. Aus den Ergebnissen dieser Arbeit lässt sich resümieren, dass die intraoperative PDT mit mTHPC behandlungsparameter-abhängig zu teilweise massiven lokalen histologischen Schädigungen der großen Gefäße sowie der Nerven führt. Schwere klinische oder vitale

Komplikationen, speziell bezogen auf die Gefäße (Ruptur) und Nerven (Lahmheiten) traten jedoch nicht auf.

Die photodynamische Therapie mit dem Photosensibilisator mTHPC scheint dementsprechend eine vielversprechende und sichere Therapieform zu sein, die die Überlebensrate von Tumorpatienten deutlich erhöhen könnte.