

Thorsten Löffler

Dr. med.

## **Auswirkungen der Bestrahlung auf die Mikrozirkulation im gesunden Pankreas und im Pankreaskarzinom**

Geboren am 14.10.1971 in Karlsruhe

Reifeprüfung am 19.06.1991 in Rastatt

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bis SS 2000

Physikum am 28.03.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 12.04.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. E. Klar

Das Pankreaskarzinom ist aufgrund seines schlechten Ansprechens auf verschiedene Therapiestrategien Gegenstand intensiver Forschung zur Verbesserung der Therapieergebnisse. Es nimmt an Häufigkeit in den westlichen Industrieländern zu und spielt wegen seiner hohen Letalität eine wichtige Rolle bei den Todesursachen an malignen Erkrankungen.

Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkungen ionisierender Strahlen auf die Mikrozirkulation und Morphologie von gesundem Pankreas und Pankreaskarzinom zu untersuchen. Dabei standen einerseits die Folgen für das Gefäßsystem und insbesondere die mikrovaskuläre Versorgung von gesundem Gewebe und Tumor im Vordergrund, andererseits die Auswirkungen auf die Leukozyten-Endothel-Interaktion und Morphologie. Ausgangspunkt war die fehlende Leukozyten-Endothel-Interaktion im Tumorgewebe mit der Frage, wie die Immuntoleranz gegenüber dem Tumor durchbrochen werden kann. Dafür wurde ein Pankreaskarzinom-Modell entwickelt, welches intravitalmikroskopische Untersuchungen eines intraperitoneal gelegenen Tumors unabhängig vom Ursprungsorgan gestattet.

Die Wirkung der Bestrahlung auf das mikrovaskuläre System von Pankreas und Pankreaskarzinom war unterschiedlich: im Tumorgewebe kam es zu keiner Verschlechterung

der Perfusion durch die Bestrahlung mit 15 Gy, Blutfluss und funktionelle Gefäßdichte blieben unverändert. Die Bestrahlung zeigte sich also nicht als Werkzeug für den sog. „vascular attack“ (die Unterbindung der Blutzufuhr im Tumorgewebe). Trotzdem manifestierte sich eine ausgeprägte Tumorgewebsschädigung in Form von Reduktion der Tumorzelldichte und Steigerung der Apoptose. Hier steht die direkte Zytotoxizität der Strahlen (mitotischer und apoptotischer Zelltod durch DNA-Schaden) im Vordergrund. Das Schädigungsmuster war heterogen, was möglicherweise mit dem heterogenen Verteilungsmuster der Tumorgefäße (über den sog. Sauerstoffeffekt) in Zusammenhang steht. Durch die Bestrahlung mit 15 Gy war es möglich, die ansonsten im Tumorgewebe geringe Entzündungsaktivität durch eine Steigerung der Leukozytenadhäsion und -infiltration zu erhöhen und damit die Immunbarriere zu durchbrechen. Möglicherweise trägt dies zum Tumorzelltod zusätzlich zur zytotoxischen Wirkung der Bestrahlung im Sinne eines weiteren Schädigungsmechanismus bei.

Im Gegensatz zum Tumorgewebe führte die Bestrahlung mit 15 Gy im gesunden Pankreas zur Reduktion der funktionellen Gefäßdichte und des Blutflusses und somit zur Verschlechterung der Perfusion. Diese Schädigung der Gefäße kann für Spätschäden und Komplikationen in normalem Gewebe verantwortlich gemacht werden. Die intra- oder postoperative Bestrahlung kann über diesen Mechanismus zu Anastomoseninsuffizienz (der Pankreatiko-jejunostomie), Fistelbildung, Blutung oder Ulzerationen führen. Auch im gesunden Pankreas kam es durch die Bestrahlung zur gesteigerten Leukozyten-Endothel-Interaktion.

Diese Studie zeigte, daß Bestrahlung mit 15 Gy die Tumorgefäßversorgung nicht wesentlich beeinträchtigt, jedoch zur Minderperfusion von normalem Pankreasgewebe führt und daß sie über eine gesteigerte Leukozyten-Endothel-Interaktion zu einer Entzündungsaktivierung im experimentellen Pankreaskarzinom führt und damit zur Tumorgewebsschädigung beiträgt.

Ziel weiterer Studien wird sein, zu untersuchen, ob eine low-dose Radiatio mit 5 Gy bei geringerer Toxizität ebenfalls zum Durchbrechen der Immunbarriere im Tumorgewebe führen kann.