



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Einfluss von akustischer Energie auf das Metastasierungsverhalten
und die DNA-Morphologie beim Prostatakarzinom: in vitro und in
vivo Untersuchungen**

Autor: Jiri Blazek
Institut / Klinik: Urologische Universitätsklinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. M. S. Michel

Das Prostatakarzinom gehört zu den häufigsten urologischen Erkrankungen. Die etablierten Behandlungsmethoden sind mit zahlreichen Nebenwirkungen behaftet. Aus diesem Sachverhalt ergibt sich der Bedarf an neuen, minimalinvasiven Behandlungsmethoden wie dem hochenergetischen fokussierten Ultraschall. Hauptproblem dieser Methode ist die derzeit noch unzureichende Erforschung der genauen Wirkmechanismen von Ultraschall im Gewebe, des Nebenwirkungsspektrums und der geeigneten Behandlungsparameter. Somit ergab sich in dieser Arbeit folgende Fragestellung:

Welche Wirkungen hat der von einem neu entwickelten Generator produzierte fokussierte Ultraschall auf lebende Zellen, insbesondere deren DNA-Morphologie? Wie ist dabei das Verhältnis zwischen Einflüssen der Hyperthermie und nichtthermischen Faktoren? Wird im Tumortiermodell insbesondere die Metastasierung durch die Applikation von Fokussiertem Ultraschall beeinflusst?

Die komplexe Fragestellung wurde in 2 Untersuchungen bearbeitet. Die in vitro Studie widmete sich den ersten beiden Fragen. Eine Zellsuspension von Prostatakarzinomzellen wurde unter standardisierten Bedingungen mit fokussiertem Ultraschall behandelt und die überlebenden Zellen anschließend dem Comet Assay unterzogen, einem Verfahren zur Darstellung von morphologischen DNA-Schädigungen. Um den Einfluss von Kavitation zu erfassen, wurde eine zweite Versuchsgruppe unter gleichen Bedingungen mit Stoßwellen behandelt. Die Auswertung der Ergebnisse mittels Kruskal-Wallis-Test zeigte signifikante Unterschiede zwischen beiden Versuchsgruppen und der Negativkontrolle. Es gelang uns zu beweisen, dass durch fokussierten Ultraschall und akustische Stoßwellen DNA-Strangbrüche induziert werden können und dass dabei die Kavitation eine erhebliche Rolle spielt. Im Hinblick auf bisherige klinische Erfahrungen und die Ergebnisse anderer Studien kommen wir zu dem Schluss, dass die induzierten DNA-Strangbrüche zwar wahrscheinlich nur temporär sind und von den zelleigenen Mechanismen zu einem großen Teil repariert werden, dass sie aber trotzdem bei der Therapie von Malignomen therapeutisch nutzbar gemacht werden könnten durch adjuvanten Einsatz eines Reparaturhemmstoffes wie beispielsweise Etoposid.

In der in vivo Untersuchung wurde zunächst jungen männlichen Copenhagen-Ratten ein Tumorpellet subkutan am Oberschenkel des Hinterlaufs implantiert. Nachdem der Tumor eine definierte Größe erreicht hatte, wurde er bei 50% der Versuchstiere mit fokussiertem Ultraschall behandelt, während die andere Hälfte der Tiere einer Scheinbehandlung unterzogen wurde. 24 Stunden später wurde bei allen Tieren der Primärtumor explantiert. Am 14. Tag nach Behandlung wurden alle Versuchstiere getötet und sezziert, die Lungen sowie stichprobenartig die Nieren und Leber entnommen. Die entnommenen Organe wurden anschließend histologisch aufgearbeitet und auf mögliche Metastasen hin untersucht. Dabei wurden die Anzahl der Metastasen und deren Fläche im gegebenen Schnitt erfasst. Bei der statistischen Auswertung mittels U-Test nach Whitney-Wilcoxon zeigten sich bis auf eine Ausnahme keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Lediglich beim Vergleich der Metastasenzahl in der linken Lunge unterscheiden sich beide Gruppen signifikant, wobei dies wahrscheinlich durch einen statistischen Fehler 2. Ordnung bedingt ist und die Metastasenzahl in der Behandlungsgruppe außerdem niedriger ist als in der Kontrollgruppe. Es ist uns damit gelungen zu beweisen, dass der fokussierte Ultraschall, der durch den von uns getesteten neuen Generator erzeugt wird, keinen signifikanten Einfluss auf das Metastasierungsverhalten des behandelten Prostatakarzinoms hat, sodass der von uns getestete Generator zur Behandlung von Prostatakarzinomen mittels Thermoablation geeignet ist.