

Mahmoudreza Fardanesh

Dr. med.

Intraoperative Fluoreszenzdiagnostik mit Aminofluoreszein-Albumin bei malignen Gehirntumoren

Geboren am 26.06.1978 in Teheran

Reifeprüfung am 25.06.1998 in Teheran

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1999/2000 bis WS 2006/2007

Physikum am 20.03.2002 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr am UniversitätsSpital Zürich (Schweiz), Groote Schuur Hospital Cape Town (Südafrika) und Universität Heidelberg.

Staatsexamen am 07.11.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurochirurgie

Doktorvater: Priv.- Doz. Dr. med. P. Kremer

Von Dezember 2002 bis Mai 2004 wurde im Rahmen dieser Phase I/II Studie 18 Patienten an der neurochirurgischen Universitätsklinik Heidelberg AFL-HSA zur intraoperativen Fluoreszenzdiagnostik bei malignen Gehirntumoren erprobt. Bei den Tumoren handelte es sich um Glioblastome WHO IV (10 Pat.), Oligodendrogliome WHO III (2 Pat.), desmoplastisches Medulloblastom (1 Pat.), atypisches Angioblastom (1 Pat.), klarzelliges Nierenzell-CA (1 Pat.), Mamma- CA (1 Pat.), Bronchial- CA (1 Pat.), CA –Metast. unklarer Primärtumor (1 Pat.). Aminofluoreszein ist in einem molaren Verhältnis von 1:1 an humanes Serumalbumin gebunden (AFL-HSA) und in einer Konzentration von 0,5-1,0 mg/kg KG in einem Zeitintervall von 0,5-4 Tage vor der Operation intravenös appliziert. Die Fluoreszenz wurde durch einen in der Kopfklinik installierten Argonlaser bei 488 nm (150-250 m Watt) aktiviert und mit einem Langpaßfilter über das Operationsmikroskop beobachtet. Das Ausmaß der Resektion unter Fluoreszenzbedingungen wurde verglichen mit der Tumorausdehnung dargestellt über die Neuronavigation und dem intra- oder frühen postoperativen MRT.

14 von 18 Patienten (77,8%) zeigten einen sehr guten bis guten intraoperativen Fluoreszenzbefund während der gesamten Dauer der Operation, ohne dass ein Ausbleichen des Farbstoffes oder eine Penetration ins umgebende Tuorödem zu beobachten war. Vor allem in der proliferationsaktiven

Tumorrandzone imponierte die Tumorfluoreszenz am deutlichsten. Die Tumoren der restlichen 4 Patienten [Anapl. Oligodendrogliom (1 Pat), klarzelliges Nierenzell-CA (1 Pat.), Mamma- CA (1 Pat.) desmoplastisches Medulloblastom (1 Pat.)] zeigten keine Fluoreszenz. Dies scheint in einem Fall mit der relativ kurzen Zeit zwischen Applikation von AFL-HSA und dem Zeitpunkt der Operation zusammen zu hängen. Die intraoperative Tumorfluoreszenz war am besten zu beobachten, wenn das Farbstoffkonjugat 2-3 Tage zuvor appliziert worden war.

Pharmakokinetische Berechnungen der über HPLC ermittelten AFL-HSA Serumkonzentrationen zeigten, dass dieses Intervall 2 bis 3 Halbwertszeiten der schnellen Verteilungsphase von 22 Stunden entspricht.

Die Detektionsgrenze des AFL-HSA's im Operationsmikroskop liegt laut HPLC-Analyse zwischen 130 (keine sichtbare Fluoreszenz) und 630 ng AFL-HSA pro Gramm Tumorgewebe. Die unterschiedlichen Fluoreszenzqualitäten verschiedener Hirntumorarten, könnten mit der unterschiedlichen Dignität und Malignität der hier untersuchten Hirntumoren begründet werden.

In 53 von 61 entnommenen fluoreszenzpositiven untersuchten Proben bestätigte sich histopathologisch die Diagnose Tumorgewebe. Insgesamt konnte eine 73.9% ige Übereinstimmungsrate der Fluoreszenzbefunde mit der Histopathologie beobachtet werden. Eine auf AFL-HSA bezogene klinische Toxizität oder Phototoxizität wurde nicht beobachtet.