

Johannes Böhm  
Dr. med.

## **Lokale Applikation von 5-Aminolävulinsäure zur Laserinduzierten Fluoreszenzdiagnostik kolorektaler Karzinome und Dysplasien - Eine tierexperimentelle Studie**

Geburtsdatum: 20. Mai 1972  
Geburtsort: Heilbronn  
Abitur: 26. Mai 1992 in Heilbronn

Studiengang der Fachrichtung Medizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg vom WS 1993/94 bis SS 1999

Ärztliche Vorprüfung: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg am 07. September 1995  
Klinisches Studium: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Praktisches Jahr: Universitätsklinikum Heidelberg  
Texas Heart Institute, Texas Medical Center, Houston  
The University of Texas Medical School at Houston  
Staatsexamen: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg am 19. Oktober 1999

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. J. Stern

Die Prognose kolorektaler Karzinome ist stadienabhängig und kann durch eine effektive Frühdiagnostik verbessert werden. Goldstandard der Diagnostik ist gegenwärtig die konventionelle Weißlichtendoskopie, wobei mikroskopisch kleine Neoplasien dem Untersucher entgehen. Ziel dieser Studie war es, im Tiermodell ein optisches Verfahren zu entwickeln, das in der Lage ist, die konventionelle Weißlichtendoskopie kolorektaler Karzinome entscheidend zu verbessern: In mikroskopisch kleinen neoplastischen Läsionen kolorektaler Karzinome sollte selektiv Fluoreszenz erzeugt werden. Hypothetisch wurde davon ausgegangen, daß ein photodynamisches Verfahren mit 5-Aminolävulinsäure (ALA) in Bezug auf die Detektion mikroskopisch kleiner neoplastischer Läsionen im Dickdarm der konventionellen Weißlichtendoskopie überlegen ist.

In einem Vorversuch mit 5 Tieren wurde die lokale ALA Applikation etabliert. In einem etablierten Tumormodell wurde in Wistarratten multilokale kolorektaler Karzinome erzeugt und die Laserinduzierte Fluoreszenzdiagnostik (LIFD) nach lokaler ALA Applikation durchgeführt.

Im Hauptversuch wurden zwei Gruppen bezüglich einer topischen und einer systemischen ALA-Gabe verglichen. Nach einer definierten Tumorinduktionszeit erhielt eine erste Gruppe von

25 Tieren eine lokale ALA Applikation: Die Tiere wurden narkotisiert, laparotomiert, das Zökum kanüliert und mit einer sterilen, isotonen Kochsalzlösung gespült. Anschließend wurde das gesamte Kolon mit einer 3 % igen ALA - Lösung gefüllt; die Tiere wurden über eine Inkubationszeit von vier Stunden mit feuchten Kompressen abgedeckt und abgedunkelt. Anschließend wurde das Kolon in toto entnommen, längseröffnet und auf eine Korkplatte aufgespannt. Unter Weißlicht wurde das gesamte Kolon kurzzeitig auf makroskopisch auffällige Stellen hin abgesucht und diese gegebenenfalls protokolliert. Anschließend erfolgt die Laserapplikation mit einem Argonlaser der Wellenlänge 514 nm. Fluoreszierende Areale wurden farbmarkiert, protokolliert und histologisch aufgearbeitet.

In einer zweiten Gruppe wurde ALA 19 Tieren intravenös verabreicht. Nach vier Stunden Inkubationszeit wurde das Tier ebenfalls laparotomiert und die Laserinduzierte Fluoreszenzdiagnostik entsprechend durchgeführt.

Die statistische Auswertung ergab eine Normalverteilung der Tumore in beiden Gruppen. In der ersten Gruppe konnten bei 25 Tieren signifikant mehr Dysplasien und Mikrokarzinome entdeckt werden ( $p = 0,0001$ ), die mit dem bloßen Auge nicht erkennbar waren. Nach systemischer Applikation konnten in 19 Tieren keine neoplastischen Areale zusätzlich detektiert werden. Damit stellt sich die lokale Applikation als eindeutig überlegen heraus.

Die Laserlichtinduzierte Fluoreszenzdiagnostik mit lokaler ALA hat sich in dieser tierexperimentellen Studie als ein geeignetes Verfahren erwiesen, um eine selektive Fluoreszenz in neoplastischen Läsionen zu erzeugen und führt zu einer zusätzlichen Detektion mikroskopisch kleiner Neoplasien. Die lokale Anwendung von ALA in Form einer orthograden Lavage war hierbei einer systemischen Applikation von ALA deutlich überlegen. Als Lichtquelle kam ein Argonlaser der Wellenlänge 514 nm zum Einsatz. -Zusätzlich kann durch die lokale Anwendung die Gefahr einer systemische Photosensibilisierung minimiert werden.

Die vorliegende Studie bildet somit die Basis für eine weitere klinische Erprobung der Methode. An der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg wird jetzt aufgrund der vorliegenden Arbeit eine klinische Studie eingeleitet, die die Effizienz des aufgezeigten Verfahrens demonstrieren soll.