

Tobias Pfeifer  
Dr. med. dent.

## **Mit elektrischen Wechselfeldern gegen Pankreaskrebs und Untersuchung der zugrundeliegenden Mechanismen**

Fach/Einrichtung: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Ingrid Herr

Die 5-Jahres-Überlebensrate ist für Pankreastumoren im Vergleich zu anderen Krebsleiden auch bei operativer Intervention extrem gering. Vor allem die Bildung von Metastasen mindert die Prognose dabei drastisch. Radio- und Chemotherapie stellen zwar gut untersuchte zusätzliche Therapieansätze dar, sind dabei jedoch häufig mit starken Nebenwirkungen verbunden. Daher werden neue, effektivere Therapieansätze mit wenig Nebenwirkungen dringend benötigt – als alleinige Therapien oder in Kombination mit der konventionellen Therapie. In den vergangenen Jahren häuften sich Veröffentlichungen zu der Behandlung von Tumorzellen mittels elektromagnetischer Wechselfelder mit niedrigen Feldstärken (ab 1 V/cm) und Frequenzen im Bereich von 100-300 kHz. Diese als Tumor Treating Fields (TTFields) bezeichneten Felder versprechen eine nebenwirkungsarme, gezielt auf Tumorzellen beschränkte Behandlung. Dabei sollen Tubulin-Dimere während der Mitose zum Oszillieren gebracht und so der Aufbau des Spindelapparates gestört werden. Es konnten bereits sowohl eine proliferationshemmende Wirkung als auch erhöhte Apoptoseraten bei ausgewählten Tumorarten in vitro und teilweise in vivo unter der Behandlung mit TTFields nachgewiesen werden. Dennoch ist der genaue Wirkmechanismus dieser Felder auf zellulärer Ebene noch nicht vollends erforscht, zumal es scheinbar eine Vielzahl unterschiedlicher Auswirkungen gibt. Das Behandlungsergebnis unterscheidet sich dabei je nach gewählten Behandlungsparametern wie der Ausrichtung der Felder zu den sich teilenden Zellen, der Elektrodenkonfiguration, der Feldstärke, der Dauer, der Frequenz und auch die untersuchte Zelllinie spielt eine Rolle. Dies scheint sehr vielversprechend, da sich dadurch eine große Bandbreite an Behandlungsoptionen ergeben könnte. Die Experimente dieser Arbeit dienten in erster Linie der Etablierung dieser Behandlungsmethode mit hauseigener Apparatur an der Universität Heidelberg und dem Vergleich bzw. der Optimierung der verschiedenen Behandlungsparameter bei der Behandlung ausgewählter PDA-Zelllinien.

An den von mir verwendeten PDA-Zelllinien AsPC-1, BxPC-3 und BxGem habe ich die Messung der Impedanz zur Detektion der Zellzahl über die Zeit und die Messung der Zellviabilität mittels MTT angewandt. Zur Präzisierung der Ergebnisse habe ich zudem mittels Immunhistochemie und Durchflusszytometrie auch die genauen Auswirkungen der Behand-

lung in Bezug auf verringerte Proliferationsraten bzw. erhöhte Apoptose- oder Nekrosezahlen getestet. Des Weiteren wurde die Wirkung dieser optimalen Behandlungsparameter an der Zelllinie CRL-4023 getestet, um so die Wirkung auf nicht-maligne Zellen zu untersuchen. Die optimale Behandlungsfrequenz erwies sich für die PDA-Zelllinien AsPC-1, BxPC-3 und BxGem als 150 kHz, während sich bei der Nicht-Krebszelllinie CRL-4023 unter Behandlung mit TTFields dieser Frequenz keine deutlichen Auswirkungen zeigten. Es konnte weiterhin bewiesen werden, dass es mit Zunahme der Behandlungsdauer zur Reduktion der Zellzahl kommt. Die größten Effekte wurden bei Behandlungsdauern ab 72 Stunden und mehr gemessen. Erhöhte Nekrose- oder Apoptoseraten durch die Behandlung mit TTFields konnte ich mit meiner Elektroden-Konfiguration nicht messen. Lediglich für BxPC-3 konnte eine leicht erhöhte Apoptoserate nachgewiesen werden.

Nach meinem Kenntnisstand habe ich erstmals die Erzeugung von TTFields mit Stabelektroden, welche ein horizontal zu den sich teilenden Zellen ausgerichtetes inhomogenes Wechselfeld erzeugen, beschrieben. Aufgrund der nicht horizontal zur Teilungsrichtung der Zellen ausgerichteten Plattenelektroden, war es mir nicht möglich die gewünschten Effekte der TTField-Behandlung mittels homogener Felder zu erzielen. Es zeigte sich, dass durch Stabelektroden erzeugte, inhomogene Felder in der Lage sind, auch bei geringerer Feldstärke die Proliferationsrate und die Zellviabilität der behandelten PDA-Zelllinien deutlich zu reduzieren. Jedoch zeigten sich hierbei keine, wie in der Literatur für homogene Felder beschriebenen, stark erhöhten Apoptoseraten. Gerade inhomogene Felder weisen die Besonderheit auf, dass Dimere-Moleküle mit Dipolmoment gezwungen werden sich entlang des Feldgradienten zu bewegen, während sie in homogenen Feldern nur in Schwingung versetzt werden. Daher könnten die Auswirkungen dieser inhomogenen Felder noch weitreichender sein und auch außerhalb der Mitose einen therapeutischen Effekt auf die Zellen zum Beispiel in Bezug auf die Zellmigration haben. Die inhomogenen Felder stellen damit eine alternative Konfiguration zu den bisher untersuchten homogenen Feldern dar. Aufgrund des breitgefächerten Wirkmechanismus der TTField-Behandlung ist bereits für homogene Felder eine Vielzahl an synergistischen Behandlungskonzepten bei verschiedenen Tumorarten untersucht worden. Daher könnte uns die weitere und eingehendere Untersuchung der Wirkweise inhomogener Wechselfelder auf Zellen ebenso zusätzliche und neue Ansätze für zukünftige Kombinationstherapien zur Behandlung von Pankreastumoren ermöglichen.