

Feng Pan

Dr. med.

Enhancement of irreversible electroporation by transarterial injection of lidocaine as a cell sensitizer – an experimental in vivo liver study

Fach: Radiologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Christof-Matthias Sommer

Die irreversible Elektroporation (IRE) ist eine nichtthermische Ablationstechnik, die auf der Anwendung kurzer Hochspannungsimpulse, appliziert über Nadelelektroden, beruht. Indem irreversible Nanoporen in der Zellmembran induziert werden erfolgt die nachhaltige Störung der Zellhomöostase, und in der weiteren Folge kommt es zum kontrollierten Zelltod. Es ist besonders nützlich, die bösartigen Lebertumoren zu behandeln, die an die empfindlichen Strukturen angrenzen, wie die Pfortader, die Lebervene und die Gallenwege.

Eine entscheidende klinische Einschränkung der IRE ist die Größe der effektiven Behandlungszone, und somit der Grösse des behandelbaren maximalen Tumolvolumens, aufgrund einer Gradientenverringerng der elektrischen Feldstärke in Abhängigkeit vom Abstand zu den Elektroden. Um den Nachteil kleiner IRE-Behandlungszonen aufgrund heterogener elektrischer Feldstärken zu überwinden wurden verschiedene Ansätze zur Optimierung der IRE evaluiert. Ein vielversprechender Ansatz ist die Verwendung eines Zellsensibilisators, der die kritische elektrische Schwelle der Zellmembran zur Induktion irreversibler Schädigungen senkt. In einem in vitro Experiment konnten Grys et al nachweisen, dass die lokale Applikation kationischer Anästhetika wie beispielsweise Lidocain die Elektroporation von Prostatakarzinomzellen von Ratten und menschlichen Hautfibroblasten

erheblich erleichtert, weil dadurch die erforderliche elektrische Feldstärke für eine wirksame IRE um ungefähr 40% gesenkt werden kann.

Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob die intraarterielle Injektion von Lidocain (100 mg) als Zellsensibilisator zu einer Verstärkung der IRE in einem Schweinelebermodell führen kann.

In dieser Studie wurden konventionelle IRE (C-IRE) und Lidocain-verstärkte IRE (L-IRE) in acht Schweinen durchgeführt. Zwei unterschiedliche IRE-Protokolle wurden verwendet: Protokoll-1 mit einer Nadelspitzenexposition und einem Elektrodenabstand von jeweils 2,0 cm; Protokoll-2 mit vergrößerter Nadelspitzenexposition und vergrößerter Elektrodenabstand von jeweils 2,5 cm. Die übrigen IRE-Parameter waren für C-IRE und L-IRE identisch. Die Studienziele umfassten die Analyse der elektrischen Gewebeeigenschaften während IRE unter Anwendung der IRE-Generator-Protokolle, die Quantifizierung der Geometrie der IRE-Zonen unter Verwendung der Kontrastmittel-gestützten Computertomographie (CE-CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) sowie die Bestimmung des Grades der fortgeschrittenen akuten Leberschädigung (Hämatoxylin und Eosin-Färbung, HE) und des irreversiblen Zelltodes (terminale Desoxynucleotidyltransferase-dUTP-Nick-End-Markierung, TUNEL) unter Verwendung der Mikroskopie.

Alle Behandlungen konnten gemäß prospektivem Behandlungsplan und ohne unerwünschte Ereignisse erfolgreich durchgeführt werden. Die elektrischen Gewebeeigenschaften waren für beide Protokolle zwischen C-IRE und L-IRE vergleichbar. Bei Protokoll-1 waren die IRE-Zonen bei L-IRE tendenziell größer [z.B. kürzeste Achse: $28,1 \pm 7,4$ mm gegenüber $18,5 \pm 3,3$ mm ($p = 0,052$) und Durchmesser der größten Sphäre innerhalb der IRE-Zone: $25,0 \pm 4,7$ mm gegenüber $18,4 \pm 3,1$ mm ($p = 0,013$)]. Für Protokoll-2 waren die IRE-Zonen tendenziell runder und für L-IRE signifikant größer [z.B. Sphärizitätsindex: $1,51 \pm 0,19$ gegenüber $2,06 \pm 0,56$ ($p = 0,133$), kürzeste Achse: $28,5 \pm 4,6$ mm gegenüber $19,3 \pm 5,1$ mm ($p = 0,039$) und Volumen: $46,0 \pm 5,4$ cm³ gegenüber $22,6 \pm 6,4$ cm³ ($p = 0,018$)]. Histopathologisch wurde für L-IRE ein höherer Grad an fortgeschrittener akuter Leberschädigung sowie ein höherer Grad an irreversiblen Zelltod festgestellt, während die semiquantitativen TUNEL-Scores lediglich für Protokoll-1 statistisch signifikante Unterschiede aufwiesen [$1,8 \pm 1,0$ vs. $0,8 \pm 1,0$ ($p = 0,046$)].

Zusammenfassend lässt sich entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Studie feststellen, dass die gleichzeitige und kontinuierliche intraarterielle Injektion von Lidocain das Potential aufweist die IRE zu verstärken im Sinne von größeren IRE-Zonen sowie stärkerem irreversiblen Zelltod. Es wird postuliert, dass die lokale Applikation von Lidocain die letale elektrische Schwelle der Zellmembran während der IRE senken kann im Sinne eines sicheren und effektiven Zellsensibilisators, und deshalb die L-IRE auch bei der klinischen Anwendung effektiver als die C-IRE sein könnte.