

Klinik und Poliklinik für HNO-Krankheiten der Martin-Luther-Universität Halle ¹⁾;
 Physikalisches Institut ²⁾ und Tierexperimentelles Zentrum ³⁾
 der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Löbe, L.-P. ¹⁾; Krause, U. ¹⁾; Lotz, P. ¹⁾; Dietel, W. ²⁾;
 König, K. ³⁾; Schubert, H. ³⁾.

Photodynamische Tumortherapie im HNO-Gebiet - Prinzip und erste experimentelle Ergebnisse

Bei der photodynamischen Therapie (PDT) wird eine photosensibilisierende Substanz appliziert, die sich im Tumorgewebe anreichert. Anschließende Lichtapplikation löst einen photochemischen Prozeß mit zytotoxischer, tumorzerstörender Wirkung aus :



An den Sensibilisator sind folgende Forderungen zu stellen :

- Spezifische Anreicherung im Tumorgewebe
- Rasche Elimination aus anderen Geweben
- Atoxisch im Grundzustand
- Zytotoxisch im angeregten Zustand

Wir verwenden aus Rinderblut selbst hergestelltes Haematoporphyrinderivat (HPD), das diesen Anforderungen gerecht wird und z.Zt. auf seine Anwendbarkeit in der Humanmedizin durch den Zentralen Gutachterausschuß geprüft wird. Da bisher nur eine lokale Applikation erlaubt ist, beschränken wir uns auf die Darstellung unserer Tierversuche am soliden Ehrlich-Aszites-Karzinom der Maus. Den Versuchsaufbau zeigt Abb. 1

Die Wirksamkeit des HPD wird bereits deutlich, wenn die Tiere bei Tageslicht gehalten, also weißem Licht ausgesetzt werden. Im Vergleich zur Dunkelhaltung vermindert sich das Tumorwachstum um 33 %. Erfolgt 24 Stunden nach der s.c. HPD-Applikation die Zuführung des Lichtes einer Wellenlänge von 630 nm, kommt es zu folgender Reaktion :

1. Tag : Ausgeprägtes Ödem. Die Haut über dem Tumor wird blaß-grau; beginnende Nekrotisierung
- 3.-5. Tag : Fortschreitende Nekrotisierung, Schorfbildung an der Tumoroberfläche, leichte peritumorale Entzündung
- 10.-15. Tag : Hochgradige Nekrose, kaum noch vitales Tumorgewebe
- ab 20. Tag : Totale Nekrose oder erneutes Tumorwachstum

Das Ausmaß der Tumornekrose hängt sowohl von der Konzentration des HPD als auch den Dosis-Zeit-Relationen der Lichtapplikation ab. Durchschnittlich verabfolgten wir 80 mW in verschiedenen Intervallen. Die Abbildung 2 faßt die an 200 Tieren gewonnenen Ergebnisse zusammen.

Abb. 2

An der Wirksamkeit der PDT besteht also kein Zweifel. In Kenntnis inzwischen aus dem Ausland kommender ermutigender Ergebnisse der Anwendung im HNO-Gebiet sowie nach Klärung der arzneimittelrechtlichen Fragen könnte der Schritt zur klinischen Studie vollzogen werden.

Welche Vorteile sind von der PDT dann zu erwarten ? :

1. Die Patienten werden durch die PDT nur gering belastet
2. Die Behandlung ist mehrfach wiederholbar

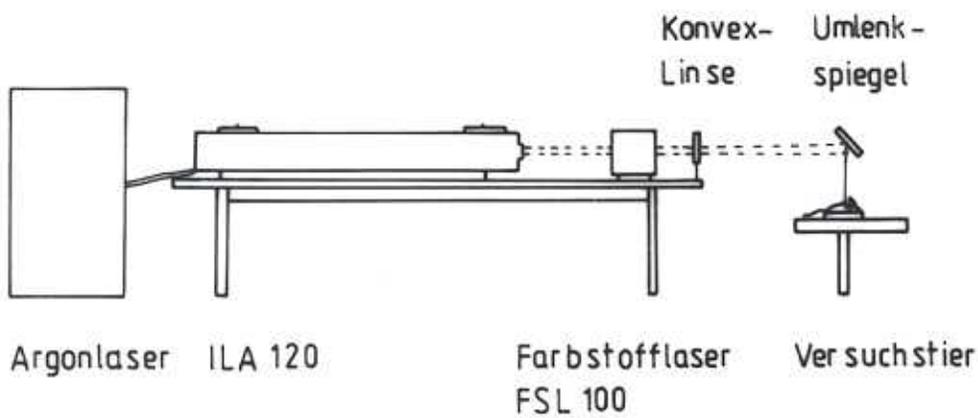
3. Sie ist unabhängig von anderen Therapieformen durchführbar, so z.B.
 - nach Ausschöpfung chirurgischer, radiologischer und zytostatischer Therapie
 - bei Inoperabilität
 - bei Ablehnung der chirurgischen und/oder radiologischen Behandlung
 - bei multiplen oder großflächigen Schleimhauttumoren
4. Durch Verwendung flexibler Lichtleitkabel ist sie sehr gut in schwer zugänglichen Bereichen durchführbar.
- (5. Zu diskutieren wäre auch eine Initialtherapie bei begrenzten Geschwülsten)

Probleme und Nachteile der PDT sehen wir in folgenden Faktoren :

1. Die Eindringtiefe der Energie ist (abhängig von der Wellenlänge) gering. U.a. könnte dieses Problem durch eine interstitielle Applikation gelöst werden.
2. Es besteht für einige Wochen eine Lichtsensibilisierung der gesamten Körperoberfläche
3. Eine Reihe von Fragen bedürfen weiterer Klärung; z.B. :
 - die prinzipiellen Wirkmechanismen an der Zelle
 - die Applikationsformen - des Sensibilisators
 - des Lichtesdie weitere Suche nach noch effektiveren
 - Sensibilisatoren
 - Formen der Lichtapplikation.

(Literatur beim Verfasser)

Schema des Versuchsaufbaus

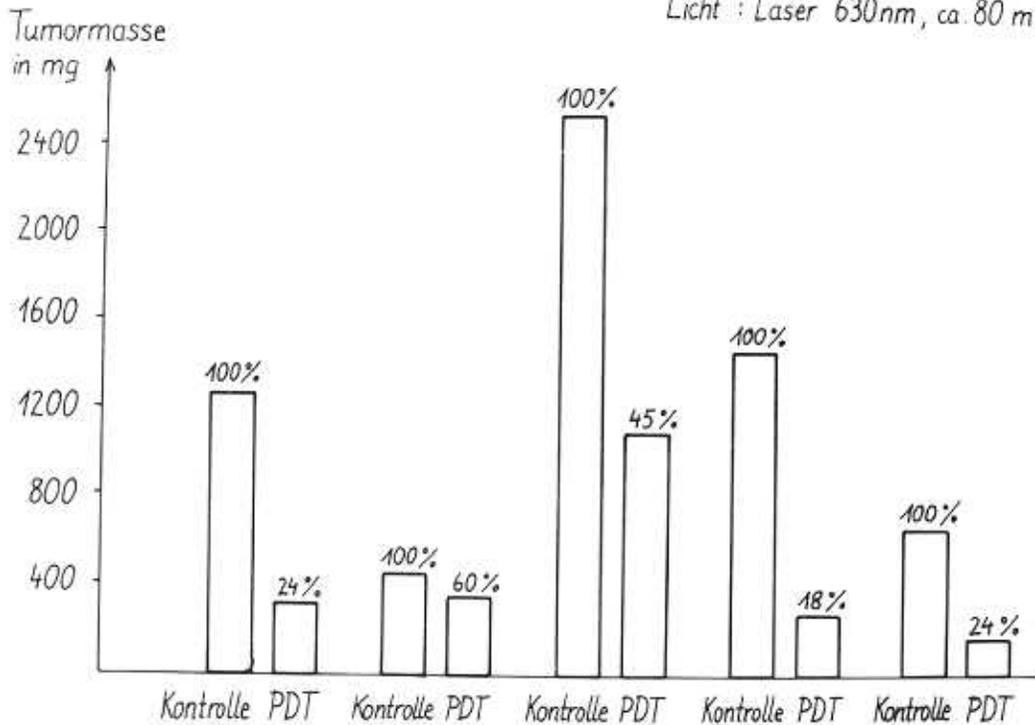


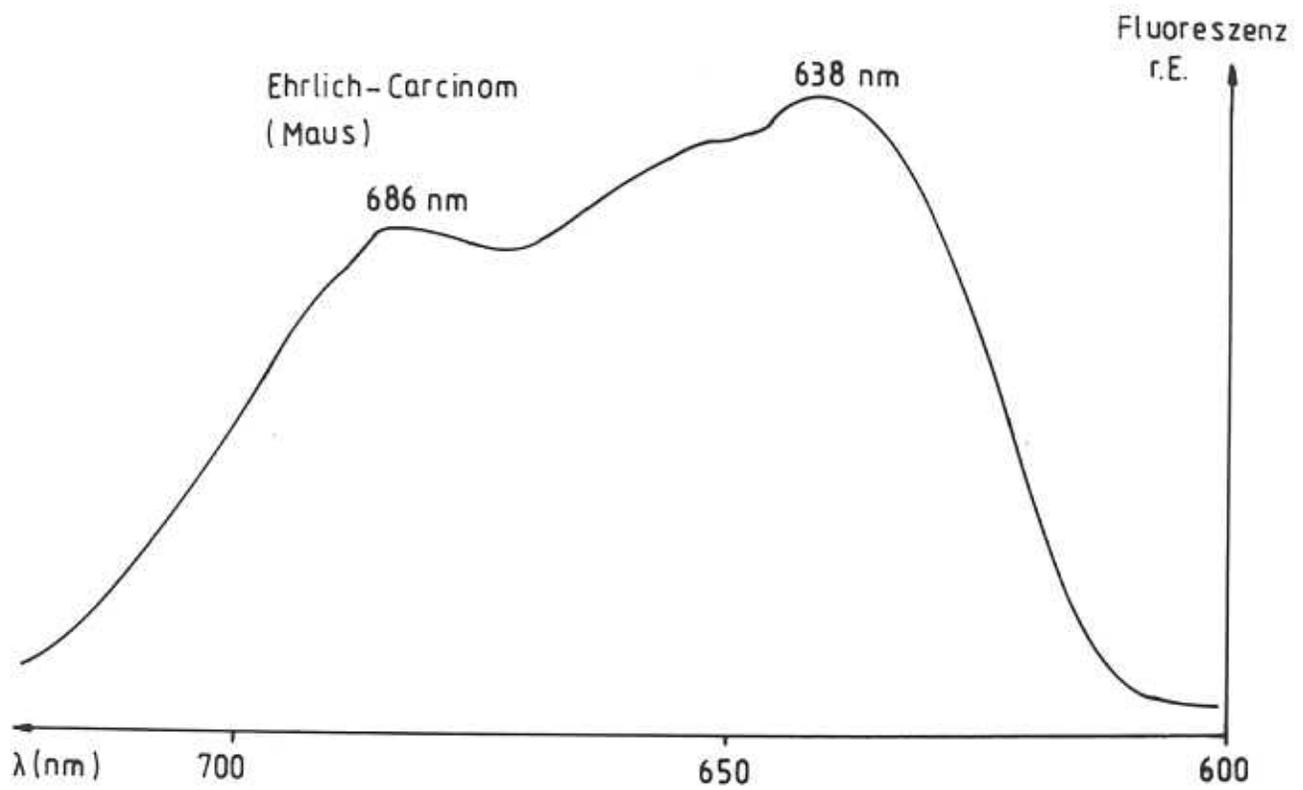
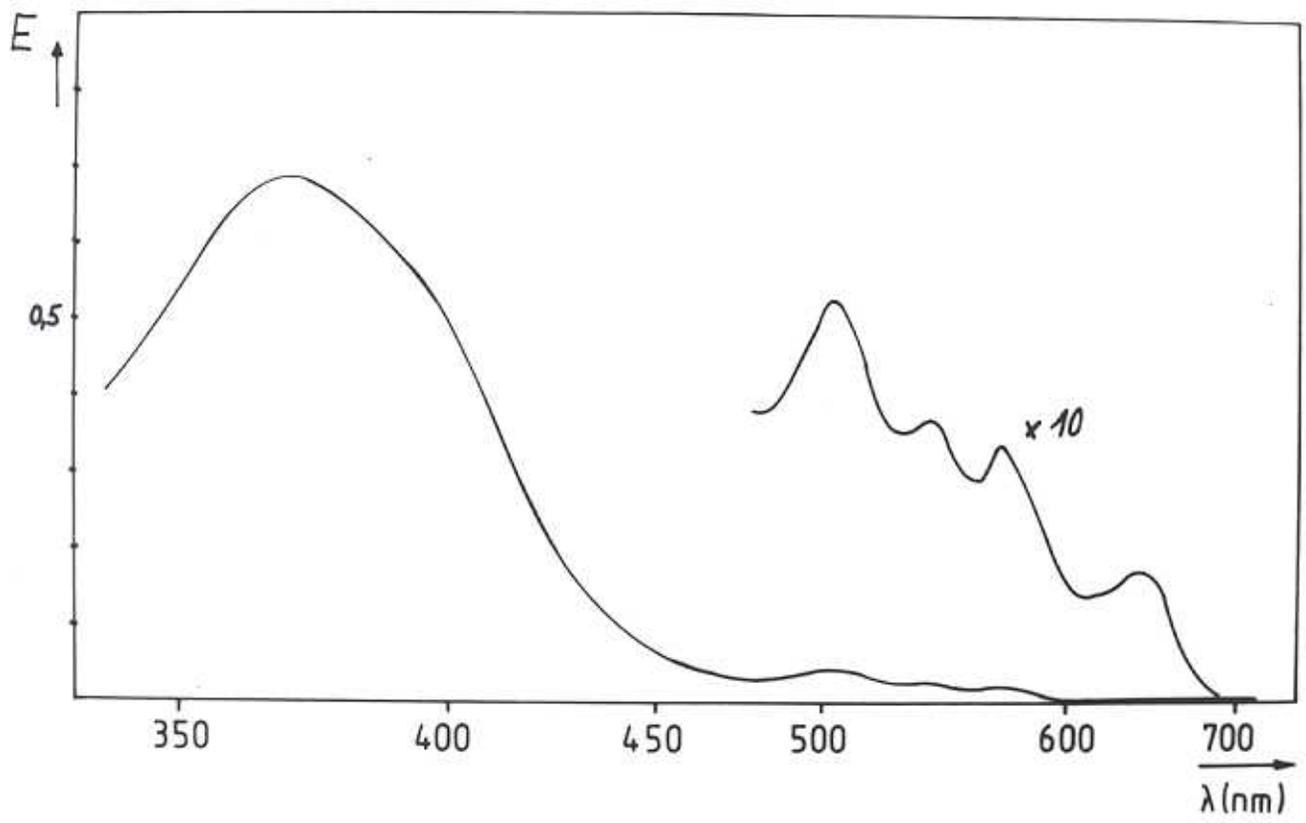
Photodynamische Therapie mit HPD

(5 verschiedene Versuchsreihen a 20 Tiere)

HPD s.c. 24h vor Lichtapplikation

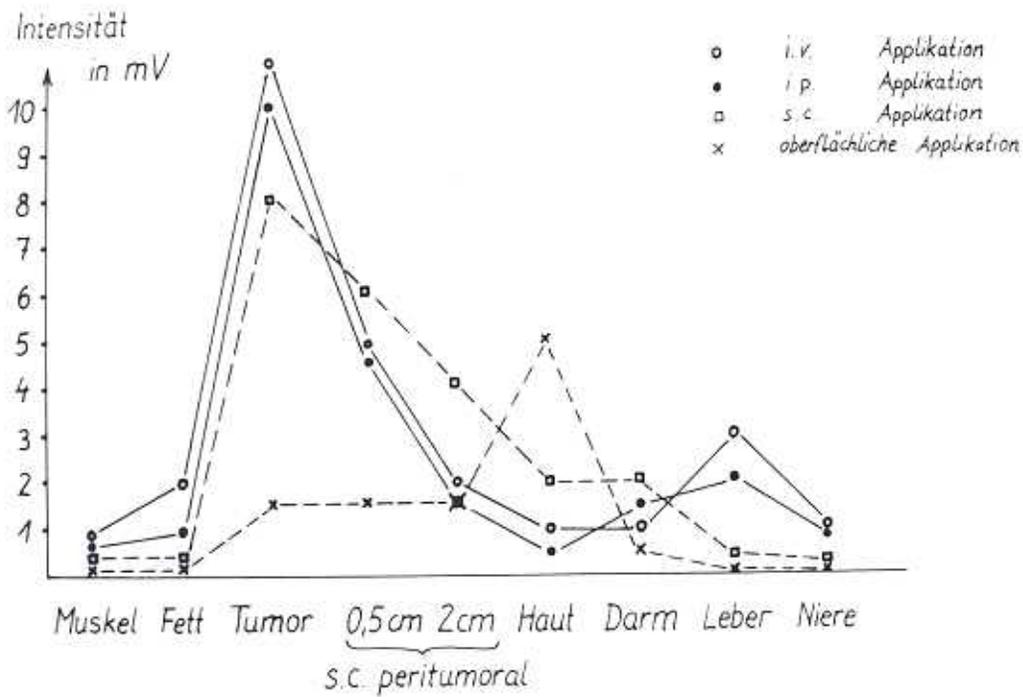
Licht : Laser 630nm, ca. 80 mW





HPD - Fluoreszenzintensität im Mäuseorganismus

24 h nach Applikation



Schema des Versuchsaufbaus

