

# Effektivitätssteigerung von Chemotherapien durch statische Magnetfelder *in vivo*

D. Strelczyk<sup>1,2</sup>, M.E. Eichhorn<sup>2,3</sup>, G. Brix<sup>4</sup>, S. Strieth<sup>5</sup>

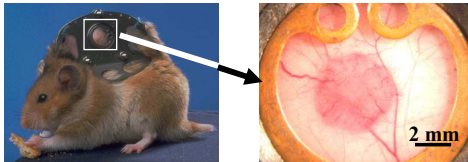
<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der LMU München <sup>2</sup> Walter-Brendel-Zentrum für Experimentelle Medizin (WBex) <sup>3</sup> Chirurgische Klinik der LMU München <sup>4</sup> Bundesamt für Strahlenschutz, Abt. für Strahlensicherheit, Neuherberg <sup>5</sup> Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main

## EINLEITUNG

Lokoregionäre Rezidivtumore der Kopf-Hals-Region können häufig nur noch unzureichend operativ oder radiotherapeutisch behandelt werden, so dass neuartige Therapiekonzepte erforderlich sind. Statische Magnetfelder (SMF) beeinflussen Tumorwachstum und -angiogenese signifikant und führen zu einem intratumoralen Ödem [Strelczyk D et al. *Cancer Biol Ther.* 2009;8(18)]. Das Ziel der vorliegenden Studie war die Evaluation des Effektes von SMF auf die Permeabilität von Tumorblutgefäßen und die therapeutische Nutzbarkeit in Kombination mit einer konventionellen Chemotherapie.

## MATERIAL UND METHODEN

■ **Tiermodell:** transparente Rückenhautkammer in syr. Goldhamstern (Körpergewicht 65±5g), mit implantiertem syngenem amelanotischen Melanom (A-Mel-3):



■ **statisches Magnetfeld (SMF):** generiert durch NdFeB-Stabmagneten mit maximaler magnetische Flussdichte von 0,58 T, bei der Permeabilitätsmessung akut über 15min, in der Therapiestudie für 120 min alle 2 Tage

■ **Permeabilitätsmessung: Modulation der Tumorgefäßpermeabilität durch SMF-Exposition?**

Protokoll: 7 Tage nach Tumorinokulation i.v.-Injektion von Rhodamin-markiertem bovines Serumalbumin und intravitalkroskop. Messung der Extravasation  
2 Gruppen (je n=6): SMF-Akutexposition 0,58 T, Kontrolle außerhalb des SMF

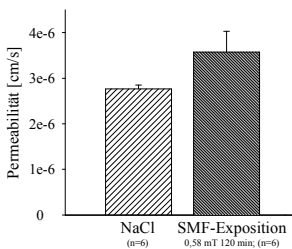
■ **Therapiestudie: Erhöhung des Drug-Uptake von kleinmolekularen Substanzen und Effektivitätssteigerung eines Zytostatikums?**

Protokoll: Therapie je nach Gruppe (s.u.) an den Tagen 5,7,9 nach Tumorinokulation  
Messparameter: Tumorgröße mittels Tumorplanimetrie an den Tagen 5,7,9,11  
Intravitalkroskopie an den Tagen 8,11 zur Erfassung von Leukozytenflux, -rolling, -adhärenz mittels i.v.-Injektion von Rhodamin 6G  
Erythrozytenfließgeschwindigkeit, Gefäßdurchmesser, funktionelle Gefäßdichte mittels i.v.-Injektion von FITC-Dextran (500 000 kDa)

6 Gruppen (je n=6): NaCl i.v., Paclitaxel 5mg/kg KG i.v., SMF-Exposition von 0,58T über 120 min  
Paclitaxel 5 mg/kg KG i.v.+ SMF-Exposition von 0,58 T über 120 min

## ERGEBNISSE

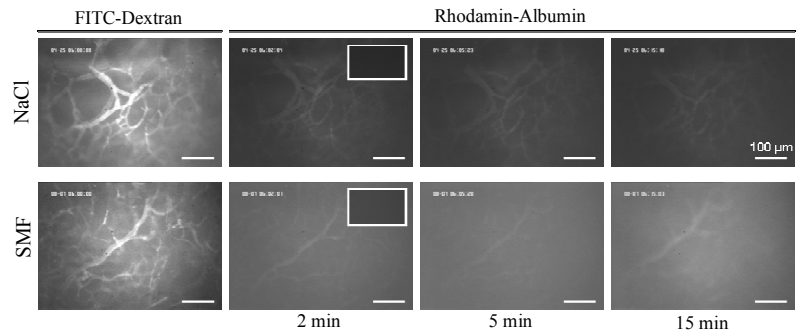
### Gefäßpermeabilität ↑



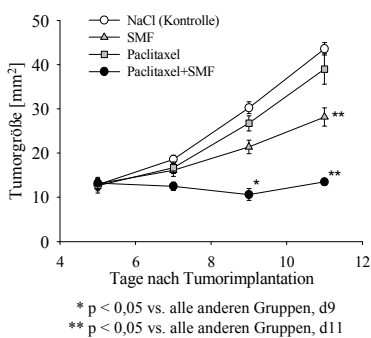
Intravitalkroskopisch wurde die Fluoreszenzintensität innerhalb und außerhalb des statischen Magnetfeldes gemessen und daraus die Permeabilität anhand der Formel nach Yuan et al. [*Microvasc. Res.* 1993; 45] berechnet:

$$P = (1 - Hkt) \times \frac{V}{S} \times \left( \frac{1}{I_0 - I_b} \times \frac{dI}{dt} + \frac{1}{\kappa} \right)$$

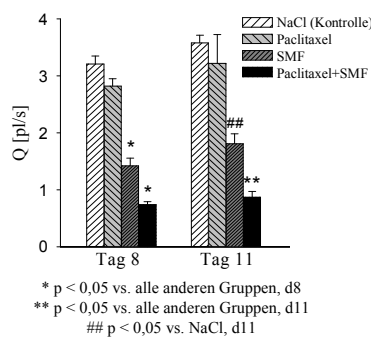
$I_b$ : background-Fluoreszenzintensität  
 $I_0$ : Fluoreszenzintensität nach max. intravaskulärer Verteilung von Rh-BSA  
Hkt: Mikrohämatokrit in A-Mel-3-Tumoren  
 $\kappa$ : Zeitkonstante der Albumin clearance



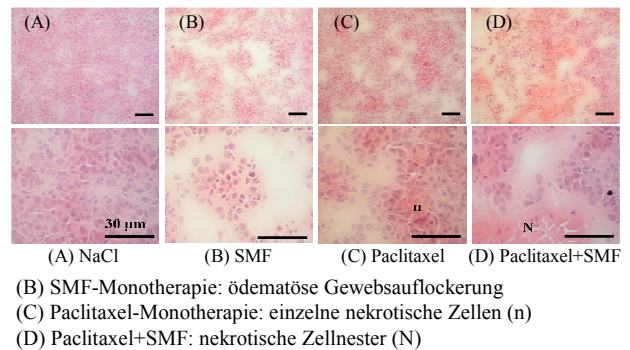
### Tumorwachstum ↓



### Segmentaler Blutvolumenfluss Q ↓



### Histologie: Nekrosen ↑



## ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE / SCHLUSSFOLGERUNG

Exposition eines Tumors gegenüber einem statischen Magnetfeld führt zu:

- Tumorgefäßpermeabilität ↑ bei unveränderten Leukozyten-Endothelzell-Interaktionen
- Tumorwachstum ↓, segmentaler Blutfluss ↓, funktionelle Gefäßdichte ↓, in der Histologie Nekrose ↑

Eine SMF-induzierte Steigerung der Gefäßpermeabilität kann das Drug-Uptake durch die Blut-Tumor-Schranke beeinflussen und somit die Effektivität einer Chemotherapie mit kleinmolekularen Substanzen wie Paclitaxel deutlich steigern. Bei Verwendung von Kopfspulen erscheint eine derartige adjuvante Kombinationstherapie für lokoregionäre Karzinomrezidive der Kopf-Hals-Region besonders geeignet.