

**Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und
Radiologische Onkologie
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)**

Prognostische Bedeutung von Tumoroxygenierung und
Hämoglobinkonzentration
bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen
der Kopf-Hals Region

Carolin Krenz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation:
1. Univ.-Prof. Dr. M. Molls
2. apl. Prof. Dr. J. J. O. Kiefer

Die Dissertation wurde am 21.03.2007 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.09.2007 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG.....	7
1.1.	BEDEUTUNG DES SAUERSTOFFS IN DER STRAHLENTHERAPIE.....	7
1.2.	ENTSTEHUNG DER TUMORHYPOXIE	11
1.3.	KLINISCHE BEDEUTUNG HYPOXISCHER TUMORZELLEN.....	14
2.	ZIELSETZUNG DER ARBEIT	15
3.	PATIENTEN, MATERIAL UND METHODE	16
3.1.	PATIENTENKOLLEKTIV	16
3.1.1.	<i>Patientencharakteristika</i>	<i>16</i>
3.1.2.	<i>Therapie.....</i>	<i>19</i>
3.1.2.1.	Strahlentherapie.....	20
3.1.2.2.	Chemotherapie.....	21
3.1.2.3.	Therapieablauf	22
3.1.3.	<i>Hämoglobinwertbestimmung</i>	<i>24</i>
3.1.4.	<i>Lokalisation der pO₂-Messung am Patienten</i>	<i>24</i>
3.2.	DAS PO ₂ -MESSVERFAHREN MIT DEM EPPENDORF- HISTOGRAPHEN	25
3.2.1.	<i>Der pO₂-Sondenaufbau</i>	<i>28</i>
3.2.2.	<i>Kalibrierung.....</i>	<i>30</i>
3.2.3.	<i>Referenzelektrode</i>	<i>30</i>
3.2.4.	<i>Durchführung der pO₂-Messung am Patienten.....</i>	<i>31</i>
3.2.5.	<i>Messwertdarstellung im Histogramm, Datenverarbeitung und Hypoxische Fraktion.....</i>	<i>32</i>
3.3.	UNTERSCHIED DER PO ₂ -VERTEILUNG ZWISCHEN PERIPHERIE UND ZENTRUM	35
3.4.	ENDPUNKTE, EINFLUSSGRÖßEN UND STATISTISCHE AUSWERTUNG	36
4.	ERGEBNISSE.....	37
4.1.	VERTEILUNG DER PO ₂ -WERTE FÜR DAS GESAMTKOLLEKTIV	37
4.2.	EINFLUSS DER TUMORANATOMIE: REGIONALE UNTERSCHIEDE IN DER SAUERSTOFFVERTEILUNG ZWISCHEN PERIPHERIE UND ZENTRUM IN LYMPHKNOTENMETASTASEN	38
4.3.	BEZIEHUNG VON HÄMOGLOBINWERT UND HYPOXISCHER FRAKTION (<5,0 mmHg und <2,5 mmHg)	39
4.4.	ENDPUNKT PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN	41
4.4.1.	<i>Bedeutung des Hämoglobinwertes für das progressionsfreie Überleben</i>	<i>41</i>
4.4.2.	<i>Bedeutung der hypoxischen Fraktion (<5,0 mmHg und <2,5 mmHg) für das progressionsfreie Überleben</i>	<i>42</i>
4.5.	ENDPUNKT GESAMTÜBERLEBEN.....	44
4.5.1.	<i>Bedeutung des Hämoglobinwertes für das Gesamtüberleben</i>	<i>44</i>
4.5.2.	<i>Bedeutung der hypoxischen Fraktion (<5,0 mmHg und <2,5 mmHg) auf das Gesamtüberleben</i>	<i>45</i>
5.	DISKUSSION	47

5.1.	VERTEILUNG DER PO ₂ -WERTE FÜR DAS GESAMTKOLLEKTIV UND EINFLUSS DER MESSLOKALISATION.....	47
5.2.	EINFLUSS DER TUMORANATOMIE: REGIONALE UNTERSCHIEDE IN DER SAUERSTOFFVERTEILUNG ZWISCHEN PERIPHERIE UND ZENTRUM IN LYMPHKNOTENMETASTASEN	48
5.3.	BEZIEHUNG VON HÄMOGLOBINWERT UND HYPOXISCHER FRAKTION.....	50
5.4.	PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN	51
5.4.1.	<i>Einfluss des Hämoglobinwertes auf das progressionsfreie Überleben</i>	<i>51</i>
5.4.2.	<i>Einfluss der hypoxischen Fraktion (<5,0 mmHg und <2,5 mmHg) auf das progressionsfreie Überleben</i>	<i>53</i>
5.5.	GESAMTÜBERLEBEN	54
5.5.1.	<i>Einfluss des Hämoglobinwertes auf das Gesamtüberleben.....</i>	<i>54</i>
5.5.2.	<i>Einfluss der hypoxischen Fraktion (<2,5 mmHg und <5,0 mmHg) auf das Gesamtüberleben</i>	<i>56</i>
5.6.	KLINISCHE SCHLUSSFOLGERUNGEN	57
6.	ZUSAMMENFASSUNG	59
7.	LITERATURVERZEICHNIS.....	61
8.	ANHANG - EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG	67

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Übersicht der Ursachen für die Entstehung einer Tumorhypoxie</i>	<i>13</i>
<i>Tabelle 2: Verteilung der TN-Kategorien der Patienten</i>	<i>18</i>
<i>Tabelle 3: Verteilung des Grading der Tumore</i>	<i>18</i>
<i>Tabelle 4: Verteilung der prätherapeutisch bestimmten Hämoglobinwerte (\geq/$<$ 12 g/dl).</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 5: Verteilung der Messlokalisationen (Lymphknoten, Primärtumor).....</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 6: Verteilung des Hämoglobinwertes bei hypoxischen und nicht-hypoxischen Tumoren (HF $<$2,5 mmHg)</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 7: Verteilung des Hämoglobinwertes bei hypoxischen und nicht-hypoxischen Tumoren (HF $<$5,0 mmHg)</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 8: Bivariate Analyse (Spearman Korrelation) für die hypoxische Fraktion (2,5 mmHg in % und 5,0 mmHg in %) und Hämoglobinwert für $n = 51$ Patienten.....</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 9: Log-rank Test für das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom prätherapeutischen Hämoglobin für $n = 51$ Patienten</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 10: Log-rank Test für das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von der hypoxischen Fraktion $<$5,0 mmHg für $n = 51$ Patienten</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 11: Log-Rank Test für das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von der hypoxischen Fraktion $<$2,5 mmHg für $n = 51$ Patienten</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 12: Log-rank Test für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Hämoglobinwert für $n = 51$ Patienten.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 13: Log-rank Test für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der hypoxischen Fraktion $<$5,0 mmHg für $n = 51$ Patienten.....</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 14: Log-rank Test für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der hypoxischen Fraktion $<$2,5 mmHg für $n = 51$ Patienten.....</i>	<i>46</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten	17
Abbildung 2: Häufigkeiten der verschiedenen Primärtumorlokalisationen	19
Abbildung 3: Verteilung der Therapieschemata	20
Abbildung 4: Erreichte Dosis am makroskopischen Tumor	21
Abbildung 5: Darstellung des Therapieablaufs der kontinuierlichen RTx, bzw. RCTx.....	22
Abbildung 6: Darstellung des Therapieablaufs der Split-Course RCTx	23
Abbildung 7: Foto des verwendeten Eppendorf-Histographen	25
Abbildung 8: Polarographisches Messprinzip	26
Abbildung 9: Aufbau der Messkathode	28
Abbildung 10: pO ₂ -Messung bei einem Patienten mit zervikaler Lymphknotenmetastase (Sonde weiß hervorgehoben)	31
Abbildung 11: Schematische Darstellung einer pO ₂ -Messung	32
Abbildung 12: Ausdruck eines Messdiagramms und Histogramms	34
Abbildung 13: Regionale Sauerstoffverteilung im Tumorgewebe einer Lymphknotenmetastase.....	35
Abbildung 14: Box und Whisker Diagramm für die Sauerstoffverteilung zwischen Peripherie (Messwerte 1-10) und Zentrum (Messwerte 11-20)	38
Abbildung 15: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit der Oxygenierung (HF <2,5 mmHg in %) vom Hämoglobinwert	39
Abbildung 16: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit der Oxygenierung (HF <5,0 mmHg in %) vom Hämoglobinwert	40
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Hämoglobin.....	41
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von der hypoxischen Fraktion <5,0 mmHg.....	42
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von der hypoxischen Fraktion <2,5 mmHg.....	43
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Hämoglobinwert	44
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der hypoxischen Fraktion <5,0 mmHg	45
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der hypoxischen Fraktion <2,5 mmHg	46

Abkürzungsverzeichnis:

Ag.....	Silber
Ag/Cl.....	Silber/Chlorid
Ca.	Karzinom
CT.....	Computertomographie
DNS.....	Desoxyribonukleinsäure
5-FU.....	5-Fluoro-Uracil
G.....	Grading
g/dl.....	Gramm pro Deziliter
Gy.....	Gray
h.....	Stunde
HF.....	Hypoxische Fraktion
KO.....	Körperoberfläche
MeV.....	Megaelektronenvolt
mmHg.....	mm Wassersäule
µm.....	Mikrometer
n.....	Anzahl
N ₂	Stickstoff
nA.....	Nano Ampere
O ₂	Sauerstoff
OER.....	Oxygen Enhancement Ratio = Sauerstoff Verstärkungsfaktor
p.....	p- Wert (Signifikanzniveau)
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
TNM.....	Tumorgröße/ Nodalstatus/ Metastasierung
χ ²	Chi-Quadrat

1. Einleitung

1.1. Bedeutung des Sauerstoffs in der Strahlentherapie

Bereits 1909 beobachtete Schwarz in einem Selbstversuch einen Zusammenhang zwischen Sauerstoffangebot bzw. Durchblutung und Strahlensensibilität. Bei Druck eines Radium-Applikators auf die Haut zeigte sich eine geringere radiogene Dermatitis als ohne Kompression [29](S.1218). Der aufgewendete Druck führte über eine von Schwarz bezeichnete „Kompressionsanämie“ zur Minderung der Sauerstoffversorgung im bestrahlten Areal und konsekutiv zur Radioprotektion.

Die Beziehung zwischen der Radiosensitivität und dem Gehalt von Sauerstoff wurde 1921 von Holthusen an bestrahlten Askarideneiern (Pferdespulwurm) beschrieben [17](S.15). Er beobachtete, dass aus den unter anoxischen Bedingungen bestrahlten Askarideneiern deutlich mehr Larven schlüpften als aus den Eiern, die unter normoxischen Bedingungen bestrahlt worden waren. Da diese Ergebnisse nur auf Deutsch veröffentlicht waren, war der Bekanntheitsgrad dieses Phänomens im englischen Sprachraum sehr gering.

So machte Mottram mit seinen Kollegen Gray und Read 1936 ebenfalls Versuche, um den Sauerstoffeffekt zu beschreiben. Sie wiesen in histologischen Präparaten von Tumorgewebe einen ungleichmäßig verteilten Strahlenschaden nach. Da dieser Schaden bevorzugt in der Nähe von Kapillaren auftrat, führten sie dies auf die bessere Sauerstoffversorgung und damit erhöhte Strahlensensibilität der kapillarnahen Tumorzellen zurück [23](S.610).

Dieser radiosensibilisierende Effekt des Sauerstoffs wird heute als Sauerstoffverstärkungsfaktor (englisch: OER; Oxygen Enhancement Ratio) bezeichnet. Bei locker ionisierender Strahlung (z. B. Photonen oder Röntgenstrahlung), wie sie auch in der Medizin benutzt wird, entspricht die OER etwa 2 bis 3, d.h. man braucht bei hypoxischen Zellen eine um den Faktor 2 bis 3 höhere Strahlendosis, um diese abzutöten, als unter normoxischen Bedingungen.

Um eine Erklärung für die strahlensensibilisierende Wirkung des Sauerstoffes zu finden, muss man sich zunächst die Frage stellen, welche Zellstruktur durch die Bestrahlung geschädigt werden muss, damit es zu einem letalen Strahlenschaden der Zelle kommt. Die Zelltod-Mechanismen sind bis heute nicht in allen Details geklärt. Es gibt jedoch starke Hinweise darauf, dass die DNS (Desoxyribonukleinsäure) in den Chromosomen das kritische Zielobjekt darstellt.

Ein tödlicher Strahlenschaden an der Zelle kann durch direkte oder indirekte Wirkung der Strahlung entstehen. Ein direkter Schaden kann die Folge einer Wechselwirkung der DNS mit geladenen Teilchen sein. Insbesondere Neutronen und Alpha-Teilchen führen zu solchen für die Zellen irreparablen DNS-Schäden.

Durch die Strahleneinwirkung auf die Zelle können sich freie Radikale bilden. Diese entstehen als Folge einer Wechselwirkung von ionisierender Strahlung mit intrazellulär vorkommenden Atomen oder Molekülen. Die chemische Reaktion und damit Schädigung der DNS durch diese hoch reaktiven freien Radikale wird als indirekter Strahlenschaden bezeichnet.

Freie Radikale sind Atome oder Moleküle, die ein unpaares Elektron in ihrer äußeren Schale besitzen. Das wahrscheinlich wichtigste dieser Radikale ist das Hydroxyl-Radikal ($\text{OH}\cdot$), das aus einem Sauerstoff- und einem Wasserstoffatom besteht. Die Lebenszeit eines solchen Radikals beträgt nur einen Bruchteil einer Sekunde (10^{-5} sec), was jedoch im Vergleich zur etwa 10^{-15} Sekunden andauernden initialen Interaktion der Strahlung mit den Atomen oder Molekülen sehr lange ist.

Es wird vermutet, dass etwa 2/3 des Strahlenschadens in einer Zelle durch die Bildung freier Radikale verursacht wird. Dieser Anteil am Strahlenschaden kann durch das Vorhandensein oder Fehlen von Sauerstoff oder anderen chemischen Verbindungen verändert werden.

Die Bedeutung des Sauerstoffangebotes in vivo wurde erstmals 1953 von Gray et al. [12](S.642) bei Versuchen mit Ehrlich Maus-Aszites-Tumorzellen beschrieben. Diese Zellen kann man sowohl in vitro als auch in vivo kultivieren. So wurden im Zellversuch die Zellen mit unterschiedlichem Sauerstoffangebot bestrahlt, im Tierversuch atmeten Mäuse während der Bestrahlung verschiedene Konzentrationen an Sauerstoff bei unterschiedlichem Luftdruck. Somit gelang es, in vitro und auch in vivo einen Sauerstoff-Verstärkungsfaktor (OER) nachzuweisen.

Auch für die Chemotherapie mit einer Reihe von Standardtherapeutika (z.B. Bleomycin, Platin-Komplexe, Cyclophosphamid, Doxorubicin, 5-Fluorouracil) ist das Vorhandensein von Sauerstoff für die Zytotoxizität von Bedeutung [30](S.142).

Wie bei der Bestrahlung spielt auch bei der Chemotherapie die durch Sauerstoffmangel bewirkte Hemmung des malignen Zellwachstums eine wichtige Rolle. Hypoxische Tumorzellen proliferieren langsamer und sprechen deshalb schlechter auf Zytostatika an. Weiterhin benötigen manche Chemotherapeutika Sauerstoff, um den maximalen zytotoxischen Effekt zu erreichen. Zusätzlich kann aufgrund der Hypoxie eine genetische Instabilität der Zellen forciert werden, die eine schnellere Entwicklung einer Chemoresistenz ermöglicht [30](S.140). Folglich spielen hypoxische Zellen eine Schlüsselrolle bei der Strahlen- bzw. Chemotherapieresistenz.

In den 80er Jahren wurde von der Firma Eppendorf der so genannte Eppendorf- Histogramm entwickelt, mit dem es erstmals möglich war, den Sauerstoffgehalt im menschlichen Tumorgewebe systematisch zu messen (siehe Punkt 3.2.). Dass eine pO_2 -Messung keine negativen Auswirkungen (z.B. verstärktes Tumorwachstum) für die Patienten hat, konnte von Lartigau et al. [20](S.950) nachgewiesen werden. Mit dieser Methode ließ sich ein Zusammenhang zwischen Sauerstoffpartialdruck und Strahlenempfindlichkeit von menschlichen Tumoren in der klinischen Situation beobachten. Es zeigte sich, dass die Strahlenempfindlichkeit im Bereich von 0 – 10 mm Hg Sauerstoffpartialdruck steil ansteigt. Etwa ab 20 mm Hg erreicht sie eine Plateauphase und oberhalb von 30 mm Hg gibt es so gut wie keine Verstärkung mehr. Für gesundes Gewebe betragen die gemessenen Sauerstoffpartialdrücke etwa 25 - 65 mm Hg.

1.2. Entstehung der Tumorhypoxie

Im Normalgewebe wird die Sauerstoffversorgung über die Gefäßregulation dem jeweiligen Sauerstoffbedarf angepasst. Dies bedeutet, dass sich bei einem erhöhten Bedarf die Gefäße erweitern. Unter euoxischen Bedingungen lassen sich in gesunden menschlichen Geweben Sauerstoffpartialdrucke von ca. 25- 65 mmHg messen (= Normoxie) [32] (S.383). Im Kontrast dazu fehlen in bösartigen Tumoren diese gefäßregulatorischen Mechanismen. Zusätzlich gehorcht die Gefäßarchitektur keinem regelmäßigen Muster mehr (z.B. blinde Gefäßenden). Vielmehr existiert in Tumoren eine chaotische Gefäß-Architektur, so dass trotz einer hohen Gefäßdichte oft keine adäquate Sauerstoffversorgung des Gewebes mehr möglich ist [18] (S.14). Diese ineffiziente Gefäßversorgung stellt eine Ursache für den Sauerstoffmangel in Tumoren dar.

Ein weiterer Grund für ein Sauerstoffdefizit von Tumorzellen liegt in der Zunahme der Diffusionsstrecke, die der Sauerstoff von der Kapillare in das rasch wachsende umliegende Tumorgewebe zurücklegen muss. Das Sauerstoffangebot oder die Sauerstoffverfügbarkeit ist demzufolge die Menge an Sauerstoff, die vom Blut über eine bestimmte Zeit hinweg an ein definiertes Volumen von Gewebe abgegeben wird. Vaupel beschreibt das Sauerstoffangebot der Zellen mit folgender Gleichung [32](S. 378):

$$O_2 \text{ - Angebot} = \text{BFR} \times \text{ca } O_2 \text{ (ml } O_2/\text{min)}$$

Das Sauerstoffangebot (= O_2 -Angebot) ist das Produkt aus der Blut-Fluss- Rate (= Perfusion, BFR) und dem arteriellen Sauerstoff-Gehalt (ca O_2).

Bei einem im Normbereich liegenden Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes ist die Oxygenierung der (Tumor-) Zellen von der Perfusion und der Sauerstoffdiffusion im Gewebe abhängig. Demnach steht in Regionen mit einem kritischen Gefäßabstand (ca. 100-180 µm Abstand zur Kapillare) Sauerstoff nicht mehr zur Verfügung, und es entwickeln sich ab dieser Distanz regelmäßig Tumorzellnekrosen. In der Zone bis etwa 150 µm befinden sich häufig hypoxische Zellen.

Unabhängig von der diffusionsbedingten Hypoxie kann es durch Veränderungen des Tumorblutflusses auch zu einer akuten Hypoxie kommen, die das gesamte Gewebe betrifft. Mögliche Ursachen dafür sind Gefäßverschlüsse durch Erythrozyten, Thrombozyten oder Tumorzellen ebenso wie Gefäßkompressionen durch einen erhöhten interstitiellen Druck oder spontane Konstriktion von Normalgefäßen, die in das Kapillarnetz des Tumors integriert sind [7](S.134).

Ebenfalls kann eine Tumorphypoxie durch chronische O₂-Mangelzustände als Konsequenz einer Tumoranämie entstehen. Hier resultiert die Sauerstoff-Minderversorgung der Tumorzellen aus einer reduzierten Transportkapazität des Blutes (Erythrozyten-Mangel) [3](S. 462).

Des Weiteren kann das Hämoglobin, das Sauerstoff-bindende Molekül in den Erythrozyten, durch Kohlenmonoxyd (CO) abgesättigt sein (HbCO). Somit entsteht eine funktionelle Hypoxie bei normaler Blut-Hämoglobinkonzentration. Dieses Phänomen kann z.B. durch Rauchen entstehen, da im inhalierten Rauch Kohlenmonoxyd enthalten ist. Folglich wird bei Rauchern auch bei normalen Hämoglobin-Konzentration weniger Sauerstoff zu den Zellen transportiert, wodurch eine Tumorphypoxie verstärkt werden kann [3](S. 463).

Eine Übersicht über mögliche Ursachen für die Entstehung einer Tumorphypoxie zeigt Tabelle 1 [34](S.7).

Pulmonal bedingte Hypoxie:

- primäre Lungentumoren
- Lungenmetastasen

Diffusionsbedingte Hypoxie:

- erhöhte intervaskuläre Abstände
- chaotische Mikrozirkulation

Zirkulationsbedingte Hypoxie:

- Ischämie
- stagnierter Blutfluss
- alleinige Zirkulation des Blutplasmas

Anämiebedingte Hypoxie:

- funktionell (Met-Hb, HbCO)
 - hämatologisch
-

Tabelle 1: Übersicht der Ursachen für die Entstehung einer Tumorhypoxie

1.3. Klinische Bedeutung hypoxischer Tumorzellen

Hypoxische Tumorzellen sind von besonderem Interesse bei der Tumorthherapie, da diese Zellen kaum Proliferation zeigen, jedoch weiterhin vitale Tumorzellen sind [33](S. 6454). Das bedeutet, dass trotz der Hypoxie zumindest ein Teil dieser Zellen seine Klonogenität erhält und potentiell zur Ursache eines Rezidives werden kann. Da zur Abtötung von hypoxischen Zellen im Vergleich zu normal oxygenierten Zellen eine 2-3-fach höhere Strahlendosis nötig ist (siehe Punkt 1.1.), wird die Ansprechrate auf eine radioonkologische Therapie durch die Ausprägung dieser Tumorphypoxie entscheidend beeinflusst [12](S.642). Darüber hinaus konnte in vitro gezeigt werden, dass Hypoxie einen aggressiveren Phänotyp von Tumor erzeugt.

Zellen mit einem funktionierenden p53-Tumorsuppressorgen (Wildtyp) und Zellen mit einem mutierten, also unwirksamen p53-Gen wurden hypoxischen Bedingungen ausgesetzt. Während die Zellen mit einem normalen p53-Gen auf Hypoxie mit dem programmierten Zelltod (Apoptose) reagierten, konnten die Zellen mit mutiertem p53-Gen überleben [11](S.89). Ähnliche Mechanismen werden auch für humane Tumoren angenommen. Dafür sprechen Ergebnisse einer amerikanischen Studie, in der gezeigt wurde, dass Hypoxie bei Weichgewebssarkomen mit einer gesteigerten Tumoraggressivität einhergeht, die sich in Form einer erhöhten Fernmetastasenrate äußert [5](S.941).

2. Zielsetzung der Arbeit

In der klassischen Strahlentherapie wird die Tumorhypoxie durch eine fraktionierte Bestrahlung, das heißt durch Aufteilung der Gesamtdosis auf viele kleinere Einzeldosen, berücksichtigt. Während einer fraktionierten Strahlenbehandlung kommt es zu einer Verkleinerung des Tumors. Dadurch wird im theoretischen Konzept der Diffusionsweg des Sauerstoffs von den Kapillaren zu den Zellen verkürzt und sukzessive kann ein Teil der ursprünglich hypoxischen Zellen Sauerstoff aufnehmen. So werden sie empfindlicher gegenüber radioonkologischer Behandlung bzw. Strahlentherapie. Dieser Vorgang wird als Reoxygenierung bezeichnet [13](S.146). Das Ausmaß der Reoxygenierung ist jedoch bei den einzelnen Tumoren sehr unterschiedlich und nicht immer ausreichend. Deshalb wurden und werden weitere Möglichkeiten geprüft, die Tumorhypoxie zu beseitigen oder sie gezielt für eine Therapie auszunutzen, um die Prognose der Tumorpatienten zu verbessern. Dabei ist es notwendig, möglichst genaue Angaben über den Oxygenierungsstatus eines Tumors zu gewinnen.

Aus diesen Überlegungen heraus ergeben sich folgende Fragen zur Oxygenierung von menschlichen Tumoren:

- Gibt es Unterschiede in der regionalen Sauerstoffverteilung innerhalb eines Tumors (Peripherie vs. Zentrum)?
- Welche Zusammenhänge bestehen zwischen Anämie und Tumoroxygenierung?
- Welchen Einfluss haben Anämie und Tumoroxygenierung auf das progressionsfreie Überleben von Tumorpatienten?
- Welchen Einfluss haben Anämie und Tumoroxygenierung auf das Gesamtüberleben von Tumorpatienten?

3. Patienten, Material und Methode

3.1. Patientenkollektiv

3.1.1. Patientencharakteristika

Von Dezember 1994 bis Mai 2000 wurden 51 Patienten (13 Frauen und 38 Männer) mit einem inoperablen, histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich untersucht. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte aus den Abteilungen für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

Alle Patienten wurden zu einer definitiven Radiotherapie oder Radiochemotherapie in die Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar überwiesen. Alle Patienten wurden in mindestens einer der drei Kliniken regelmäßig nachuntersucht. Die letzte Aktualisierung der Daten erfolgte im April 2003.

Die Ausdehnung der Tumorerkrankung wurde auf der Basis sämtlicher verfügbarer klinischer Informationen einschließlich einer körperlichen Untersuchung, Endoskopie, Computertomographie und/oder Magnetresonanztomographie, cervikale Lymphknotenultraschalluntersuchung, Oberbauchsonographie, Röntgen-Thorax, Skelettszintigraphie ermittelt und nach dem aktuellen TNM-System (3. Aufl., 1993 bzw. 4. Aufl. 1998) für Tumorerkrankungen klassifiziert.

Bei allen Patienten wurden folgende, für diese Arbeit relevante Untersuchungen vor Beginn der Behandlung durchgeführt:

- 1) Messung der Oxygenierung (pO_2) im Primärtumor oder einer cervikalen Lymphknotenmetastase
- 2) Bestimmung des Hämoglobinspiegels im Serum

Folgende Einschlusskriterien für die Sauerstoffmessung mussten erfüllt sein:

1. Die Patienten mussten an einem inoperablen und durch eine Probeexzision histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region erkrankt sein.
2. Es durfte kein Hinweis auf eine Fernmetastasierung vorliegen (M0).
3. Die geplante Therapie musste eine alleinige Strahlenbehandlung oder eine Radiochemotherapie mit Mitomycin C und 5-FU (5-Fluoro-Uracil) in kurativer Intention sein.
4. Die Patienten mussten volljährig und geschäftsfähig sein.

Für die Sauerstoffmessung lag ein positives Votum der Ethik-Kommission der Technischen Universität München vor. Alle Patienten haben eine Einwilligung für die Sauerstoffmessung unterschrieben (siehe Anhang).

Das Alter der Patienten wurde zum Zeitpunkt des Beginns der Strahlentherapie erfasst. Bei einem Minimum von 39 Jahren und einem Maximum von 91 Jahren lag der Median bei 57 Jahren. Das arithmetische Mittel betrug 59 Jahre (siehe Abb.1).

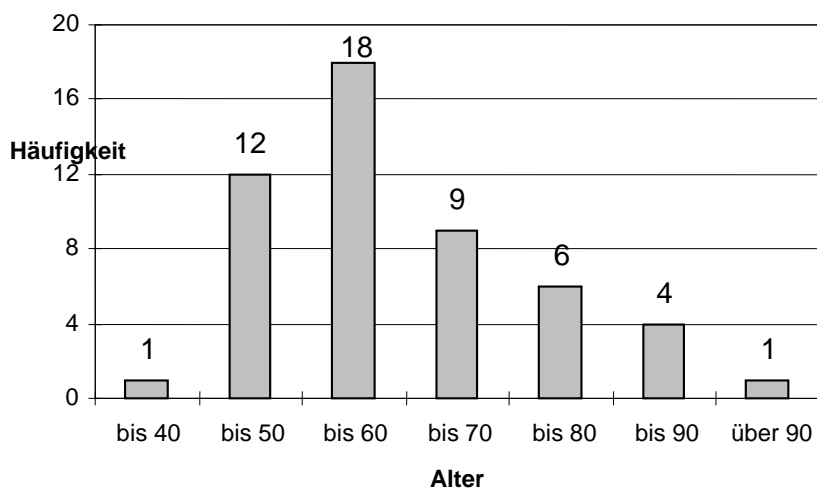


Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten

33 Patienten hatten ein T4, 15 Patienten ein T3, zwei ein T2 und ein Patient ein T1 Karzinom. Für den Lymphknotenstatus ergab sich folgende Verteilung: für N0 und N1 jeweils zwei Patienten, N2 36 und N3 11 Patienten (siehe Tab. 2).

	<i>N0</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N3</i>	<i>Total</i>
T1	1				1
T2		1		1	2
T3			9	6	15
T4	1	1	27	4	33
Total	2	2	36	11	51

Tabelle 2: Verteilung der TN-Kategorien der Patienten

Zur histologischen Sicherung der Tumorerkrankung wurden in den zuweisenden Kliniken Probebiopsien aus den Primärtumoren der Patienten gewonnen. Nach histopathologischer Aufarbeitung der Biopsien wurden die Tumoren von zwei Patienten als G1 eingestuft, bei 26 Patienten G2, 22 als G3 und in einem Fall als G4 (siehe Tab.3).

<i>Grading</i>	<i>Total</i>
G1	2
G2	26
G3	22
G4	1

Tabelle 3: Verteilung des Grading der Tumore

Folgende Primärtumorlokalisationen kamen vor: 14 Patienten hatten ein Mundhöhlen-Karzinom (vier Mundboden- und 10 Zungen-Karzinome), 21 Patienten ein Oropharynx-Karzinom, davon zwei Patienten mit einem

Tonsillen-Karzinom, 14 Patienten mit einem Hypopharynx-Karzinom und zwei Patienten mit einem Larynx-Karzinom (siehe Abb. 2).

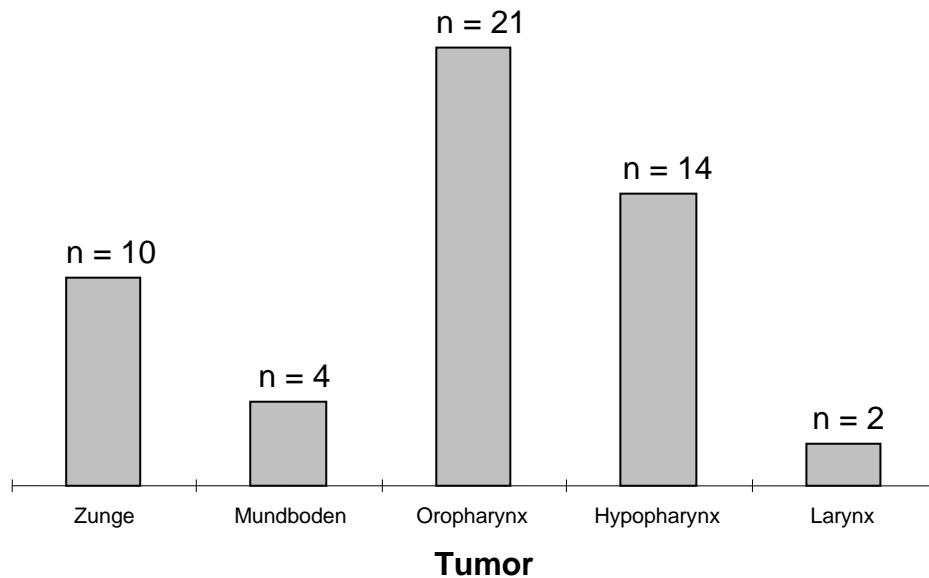


Abbildung 2: Häufigkeiten der verschiedenen Primärtumorlokalisationen

3.1.2. Therapie

Die Therapiewahl war vom Alter, Begleiterkrankungen (insbesondere Chemofähigkeit) und dem Allgemeinzustand des jeweiligen Patienten abhängig. Bei einem guten Allgemeinzustand erhielten die Patienten eine Radiochemotherapie, bis 1997 üblicherweise als Split-Course Radiochemotherapie (15 Patienten, 30%) und nach 1997 üblicherweise als kontinuierliche Behandlung ohne geplante Pause (20 Patienten, 39%). Die Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand wurden mit einer alleinigen Strahlentherapie (16 Patienten, 31%) behandelt (siehe Abb. 3).

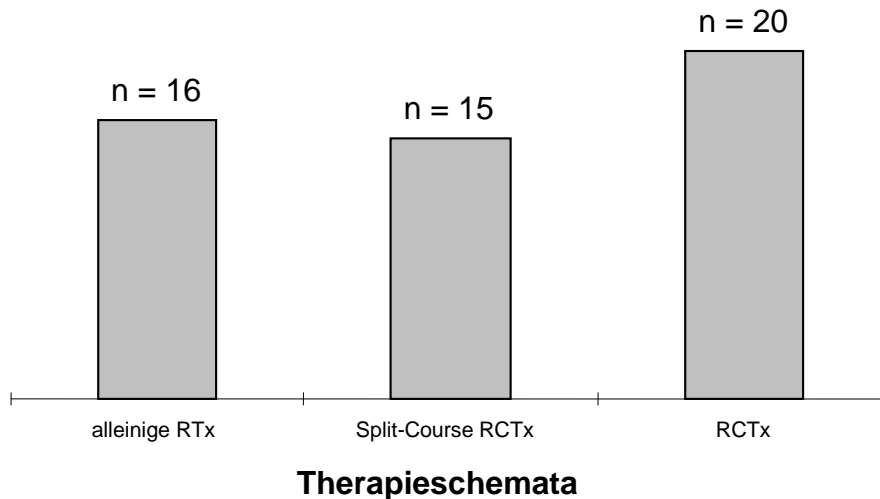


Abbildung 3: Verteilung der Therapieschemata

3.1.2.1. Strahlentherapie

Alle Patienten wurden mit einem Linearbeschleuniger mit 6-MeV-Photonen und Elektronen (9-15 MeV je nach Halsdurchmesser) über eine Mehrfeldertechnik bestrahlt. Das arithmetische Mittel betrug 64 Gy (8Gy bis 70 Gy) bei einer Einzeldosis von 2 Gy, 5x /Woche am Primärtumor und an den makroskopisch befallenen Lymphknoten. Im Median wurden 70 Gy erreicht. Der nicht befallene regionäre Lymphabfluss wurde mit dem Linearbeschleuniger (6- MeV-Photonen) bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy bei einer Einzeldosis von 2 Gy, 5x/Woche bestrahlt. Vier Patienten sind während der Therapie am Tumorleiden und eine Patientin an einer Komplikation einer interventionellen Therapie verstorben. Bei sieben Patienten musste die Therapie vorzeitig aufgrund hoher Therapienebenwirkungen oder mangelnder Compliance abgebrochen werden (siehe Abb. 4).

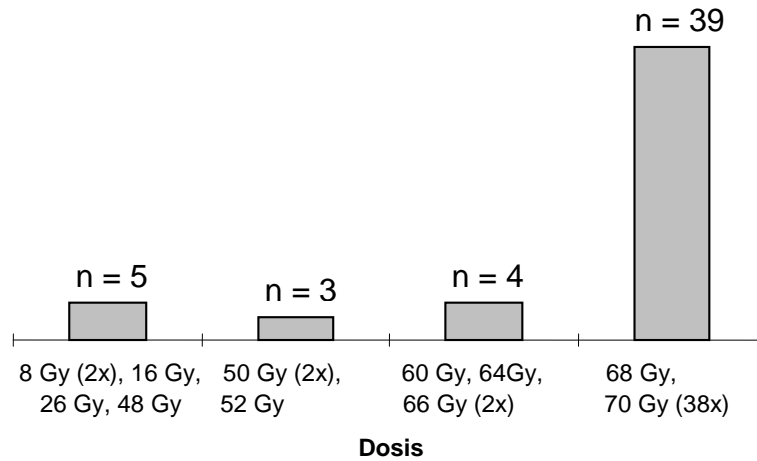


Abbildung 4: Erreichte Dosis am makroskopischen Tumor

3.1.2.2. Chemotherapie

Die Chemotherapie bestand aus 5-FU an fünf aufeinander folgenden Tagen und Mitomycin C am ersten Tag der jeweiligen Chemotherapie-Woche. Über die Höhe der 5-FU- und Mitomycin C- Dosierung (im allgemeinen: 5-FU: 500-1000mg/m² KO und Mitomycin C: 10mg/m² KO) und die Gabe des zweiten Zyklus wurde individuell in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten entschieden.

3.1.2.3. Therapieablauf

Bei der alleinigen Strahlentherapie (RTx) wurden die Patienten jeweils an fünf aufeinander folgenden Werktagen über einen Zeitraum von sieben Wochen einmal täglich bestrahlt.

Für die kontinuierliche Radiochemotherapie (RCTx) galt das gleiche Fraktionierungsschema der Strahlentherapie. Zusätzlich zur Strahlenbehandlung wurde in der ersten und, falls möglich, in der fünften Woche eine Chemotherapie mit den unter 3.1.2.2. genannten Substanzen verabreicht (siehe Abb. 5). Im Unterschied dazu wurde bei der Split-Course Radiochemotherapie nach einer Behandlungszeit von drei Wochen eine planmäßige Pause von zwei Wochen eingelegt. Dadurch erhielten die Patienten, falls möglich, in der sechsten Woche den zweiten Kurs Chemotherapie zur Strahlentherapie (siehe Abb. 6).

5-FU	↓ ↓ ↓ ↓ ↓				↓ ↓ ↓ ↓ ↓		
Mitomycin C	↓				↓		
RTx	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Woche	1	2	3	4	5	6	7

Abbildung 5: Darstellung des Therapieablaufs der kontinuierlichen RTx, bzw. RCTx

5-FU	↓ ↓ ↓ ↓ ↓				↓ ↓ ↓ ↓ ↓			
Mitomycin C	↓				↓			
RTx	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	Pause	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Woche	1	2	3	4/5	6	7	8	9

Abbildung 6: Darstellung des Therapieablaufs der Split-Course RCTx

3.1.3. Hämoglobinwertbestimmung

Der Hämoglobinwert wurde bei allen Patienten vor Therapiebeginn durch das Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar bestimmt. Das arithmetische Mittel für die gesamte Patientengruppe lag bei 13 g/dl (7 bis 16 g/dl). Als Grenzwert für das Vorliegen einer Anämie wurde der von der World Health Organization (WHO) definierte normale Hämoglobinwert verwendet (Frauen ≥ 12 g/dl; Männer ≥ 13 g/dl). Da eine weitere Unterscheidung zwischen männlichen und weiblichen Patienten bzgl. der Hämoglobinwerte aufgrund der kleinen Fallzahl an weiblichen Patienten (n= 13) nicht sinnvoll erschien, wurde für beide Geschlechter ein Hämoglobinwert < 12 g/dl als Anämie definiert (siehe Tab. 4).

<i>Prätherapeutischer Hämoglobinwert</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>< 12 g/dl</i>	12	24%
<i>≥ 12 g/dl</i>	39	76%

Tabelle 4: Verteilung der prätherapeutisch bestimmten Hämoglobinwerte (\geq / $<$ 12 g/dl).

3.1.4. Lokalisation der pO₂-Messung am Patienten

Je nach Tumorlokalisierung und Ausdehnung der Erkrankung erfolgte die Sauerstoffmessung im Primärtumor (n= 9) bei Tumoren im vorderen Mundboden oder am Zungenrand sowie in Lymphknotenmetastasen (n= 42) der Patienten (siehe Tab. 5). Es wurde die am besten zugängliche und in den meisten Fällen auch gleichzeitig größte cervikale Lymphknotenmetastase zur pO₂-Bestimmung herangezogen.

Lokalisation der pO₂-Messung	n	%
Lymphknoten	42	82%
Primärtumor	9	18%

Tabelle 5: Verteilung der Messlokalisationen (Lymphknoten, Primärtumor)

3.2. Das pO₂-Messverfahren mit dem Eppendorf-Histographen

Zur Messung und Verarbeitung der intratumoralen pO₂-Werte diente ein pO₂-Histograph der Firma Eppendorf (siehe Abb. 7).

Der Eppendorf-Histograph besteht aus einem Sondenstromverstärker, einer Vorrichtung zur Kalibrierung der Messsonden mit einem Sterilfilter und einem Schrittmotor (Manipulator) zum automatisierten Vorschub der Sonde im Gewebe. Das Gerät verfügt über einen Messcomputer zur Steuerung der Sondenkalibrierung und des Messvorganges, sowie einem Diskettenlaufwerk zur Speicherung der gemessenen Gewebe-pO₂-Werte und der pO₂-Histogramme.



Abbildung 7: Foto des verwendeten Eppendorf-Histographen

Der Mikromanipulator, an dem die Feinnadelsonde angebracht ist, ist in allen Ebenen des Raumes frei beweglich, so dass der Tumor in beliebiger Richtung punktiert werden kann.

Der Strommesskreis besteht aus einer pO_2 -Feinnadelsonde, einer indifferenten Gegenelektrode, einem Sondenstromverstärker und einem Strommessgerät (siehe Abb. 8).

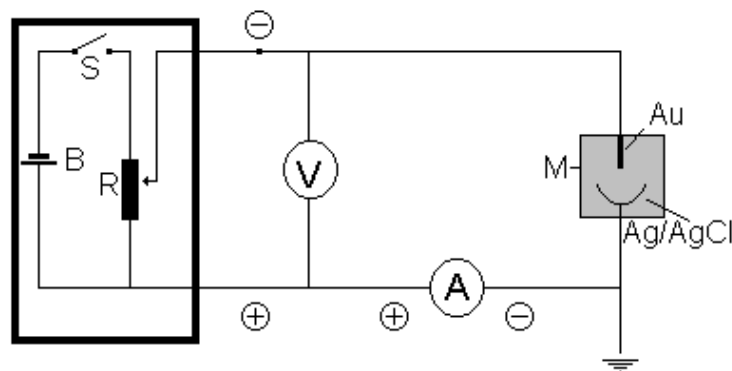


Abbildung 8: Polarographisches Messprinzip

(S = Schalter, B = Batterie/Stromquelle, R = Widerstand,
M = Messkammer (Kalibrier-Lösung), Au = Gold oder Platin-Kathode,
Ag/AgCl = Anode, V = Polarisationsspannung, A = Reduktionsstrom)

Damit der Gewebe- pO_2 unabhängig von den Auswirkungen der Gewebeerdrängung an der Sondenspitze erfasst werden kann, wird die Sonde mit Hilfe des mikroprozessorgesteuerten Manipulators weitestgehend automatisch im so genannten „Pilgerschritt-Verfahren“ durch das Gewebe geführt.

Der „Pilgerschritt“ besteht aus einem schnellen Vorschub der Sauerstoffsonde um 1 mm in unberührtes Gewebe und einem ebenso raschen Rückzug um 0,3 mm, so dass sich pro Schritt ein effektiver Vorschub von 0,7 mm ergibt. Die Rückwärtsbewegung entlastet das Gewebe von der vorherigen Kompression durch den Nadelvorschub. Somit wird nicht in der Zone der maximalen Kompression gemessen.

Während eines kurzen Stillstands (1,4 sec) wird die gemessene Stromstärke registriert, als Korrelat des interstitiellen Sauerstoffpartialdruckes in einen pO_2 -Wert umgerechnet und auf dem Bildschirm des Eppendorf-Histogrammen angezeigt. Anschließend wird der nächste Pilgerschritt ausgeführt. Die Anzeige ermöglicht einen Überblick über die erfassten Messdaten, so dass sich Artefakte, die einen Abbruch der Messung erfordern, erkennen lassen. Artefakte können beispielsweise entstehen, wenn die Sondenspitze auf zu hohen Druck durch Vorschub auf Knochen oder Verkalkungen stößt. Ebenso kann über die Anzeigentastatur zu jedem Zeitpunkt auf Wunsch des Patienten die Messung unter- bzw. abgebrochen werden.

Die maximale Eindringtiefe der Sonde ist im Bereich von 0 bis 50 mm einstellbar. Beim Erreichen der vorgewählten Eindringtiefe zieht sich die Sonde automatisch zum Startpunkt zurück. Dabei lassen sich etwa 20 - 50 Werte pro Stichkanal aufnehmen. Durch manuelle Verstellung der Punktionsrichtung können fächerförmig mehrere Stichkanäle sondiert werden. So erhält man in ca. 10 Minuten 100 bis 300 pO_2 -Einzelwerte. Im allgemeinen werden Messungen mit mehr als 65 Messwerten als repräsentativ für die Oxygenierung des Tumors angesehen.

3.2.1. Der pO₂-Sondenaufbau

Zur Messung der intratumoralen pO₂-Werte wird eine Feinnadel-O₂-Elektrode verwendet.

Diese Sonde besteht aus einer Glas-/ Epoxidharz-isolierten Gold- (oder Platin) Mikrokathode (Ø 12 µm). Die notwendige mechanische Stabilität für Messungen in tierischem oder menschlichem Gewebe wird durch ein Mantelrohr aus Edelstahl (Ø 0,35 mm) erreicht, das die Mikrokathode umgibt. Das Mantelrohr besitzt einen schrägen Spitzenschliff, um die Punktion des Gewebes zu erleichtern. Durch Wegätzen der Mikrokathodenspitze aus der Schliffebene des Mantelrohres entsteht eine Aussparung, die durch eine Teflon-Membran (FEP[®]) ausgefüllt wird. Diese Membran ist durchlässig für O₂⁻, H₂O- und OH⁻-Ionen. Das Messvolumen liegt in der Größenordnung von 4-10 µl (4-10 x 10⁶ Zellen) (siehe Abb. 9).

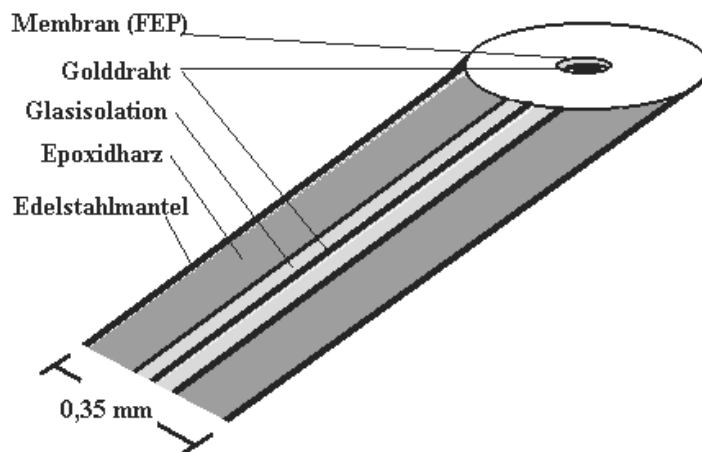
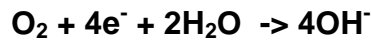


Abbildung 9: Aufbau der Messkathode

Der pO₂ des Gewebes wird mit der beschriebenen Feinnadelsonde nach dem Prinzip der Polarographie ermittelt. Dabei wird die Feinnadelelektrode (Kathode) typischerweise mit 700 mV negativ gegen eine Ag/AgCl-Gegenelektrode (Anode) vorgespannt.

Sauerstoff, der durch die Teflonmembran diffundiert, wird an der Kathodenoberfläche reduziert. Sauerstoff, Wasser und amperometrisch bestimmbare Elektronen werden in neutralem bis alkalischem Milieu über H_2O_2 zu Hydroxylionen umgesetzt:



Wird hingegen in Gewebe mit saurem pH-Wert der Sauerstoffpartialdruck ermittelt, läuft an der Sondenspitze eine Umsetzung von Sauerstoff, Wasserstoff und amperometrisch bestimmbaren Elektronen zu Wassermolekülen ab:



Der pO_2 an der Oberfläche des Kathodenedelmetalles einer ausreichend polarisierten Sonde ist daher gleich null.

In der Teflonmembran bildet sich so ein Sauerstoffkonzentrationsgefälle zwischen Außenmedium und Edelmetallspitze. Die Steilheit dieses Gradienten ist vom pO_2 des Außenmediums, hier das Tumorgewebe der Patienten, und der Dicke der Membran abhängig. Proportional zum Druckgradienten an der Membran diffundiert Sauerstoff zur Kathodenspitze und verändert dort aufgrund der elektrochemischen Reaktion (Reduktion des Sauerstoffes) den fließenden Strom im Messkreis. Der fließende Strom ist in seiner Stärke (0.1 bis 0.3 nA) proportional zum Sauerstoffpartialdruck im Tumorgewebe des Patienten. Für die Ermittlung realistischer Gewebe- pO_2 -Werte kommt es auf eine rasche Einstellzeit der pO_2 -Sonde an. Die Sonde muss in der Lage sein, innerhalb einer Sekunde auf Sauerstoffpartialänderungen zu reagieren. Nur so können Werte bestimmt werden, die unabhängig von den Auswirkungen der Sonde auf das Tumorgewebe sind.

3.2.2. Kalibrierung

Um Messergebnisse von Tag zu Tag, von Patient zu Patient und von einer Sonde zur anderen vergleichen zu können, muss die Feinnadelsonde vor und nach jeder Messung durch eine Kalibrierung geeicht werden. Dazu wird die Sonde in eine sterile, mit Kalibrierlösung gefüllte Kammer eingeführt, die für jeweils 3 Minuten mit reinem Stickstoff (sauerstofffrei, 0% Sauerstoffpartialdruck) und steril gefilterter Raumluft (100% Sauerstoffpartialdruck) durchperlt wird. Als Kalibrierlösung dient eine sterile physiologische Kochsalzlösung (NaCl-Lösung) mit Tris(hydroxymethyl)aminomethan, die mit Salzsäure auf pH 8,4 eingestellt wurde. Dieser Kalibriervorgang wird vor und nach jeder Messung wiederholt.

Bei der Kalibrierung werden der Luftdruck, die Temperatur der Kalibrierkammer und des Tumorgewebes, der Sondenstrom in O₂-freier, N₂-gesättigter Kalibrierlösung sowie die differentielle Abhängigkeit des Sondenstromes vom Luftdruck in der Kalibrierkammer (Sättigungsdampfdruck) berücksichtigt.

Nach der Untersuchung werden die Sonden nachkalibriert, dabei werden zeitabhängige Veränderungen (das Driften) des sauerstoffabhängigen und des nicht sauerstoffabhängigen Sondenstromes durch lineare Interpolation berücksichtigt und damit die Messgenauigkeit erhöht.

3.2.3. Referenzelektrode

Bei der Sauerstoffmessung wurde eine handelsübliche EKG-Elektrode als indifferente Referenzelektrode verwendet.

3.2.4. Durchführung der pO₂-Messung am Patienten

Bei der pO₂-Messung in Lymphknotenmetastasen wurde die Haut mit einem Lokal-Anästhetikum infiltriert (Scandicain s.c., ohne Vasokonstriktion) (siehe Abb. 10). Zur Messung in Primärtumoren wurde eine Leitungsanästhesie durch einen Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen vorgenommen. Die Sauerstoffmesssonde wurde nach jedem Gebrauch sterilisiert.

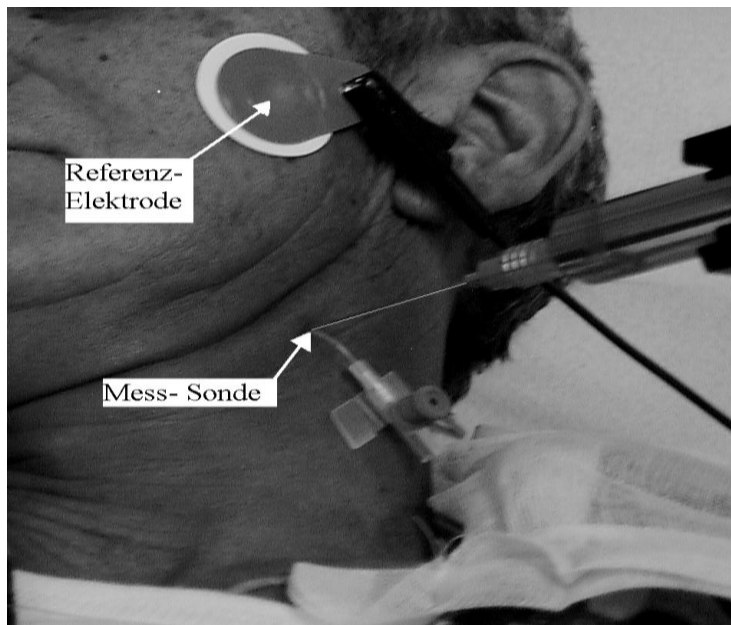


Abbildung 10: pO₂-Messung bei einem Patienten mit zervikaler Lymphknotenmetastase (Sonde weiß hervorgehoben)

Um mechanische Schäden an der sehr empfindlichen Sondenspitze zu vermeiden, wurde eine Venenverweilkanüle als Einstichhilfe benutzt. Über einen Trokar wurde die Kanüle am Tumorrand platziert. Nach Entfernen des Trokars wurde die Messsonde über diese Plastikkanüle durch die oberen Hautschichten in die peripheren Tumoranteile eingeführt (siehe Abb. 11).

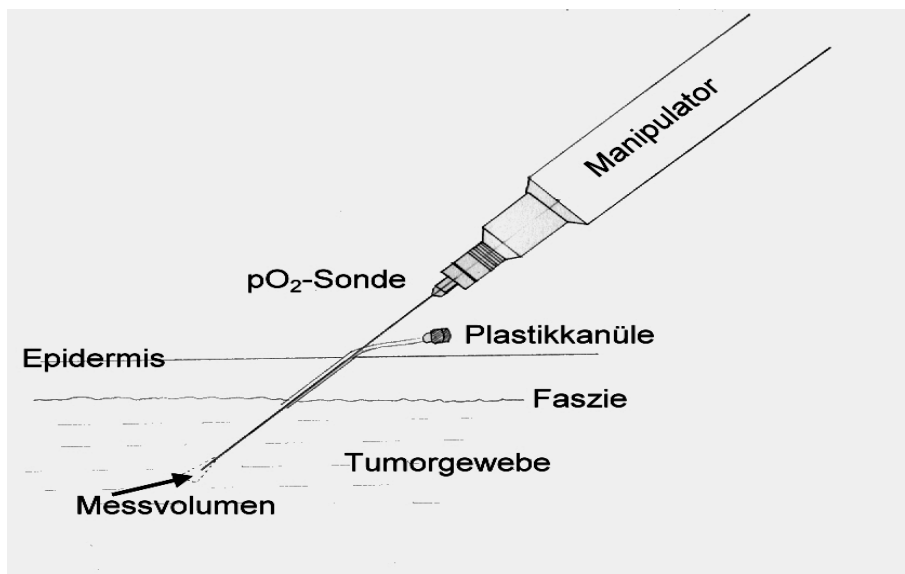


Abbildung 11: Schematische Darstellung einer pO₂-Messung

3.2.5. Messwertdarstellung im Histogramm, Datenverarbeitung und Hypoxische Fraktion

Während des Messvorganges werden die von der pO₂-Sonde registrierten Stromänderungen von der Messapparatur verstärkt und auf der Festplatte des Eppendorf-Histographen gespeichert. Daraufhin werden die Daten wie folgt im Gerät weiterverarbeitet. Die einzelnen gemessenen Stromwerte [0,1-0,3 nA] werden in die entsprechenden Sauerstoffdruckwerte [mmHg] umgerechnet und auf dem Bildschirm des Eppendorf-Histographen als Messdiagramm und Histogramm angezeigt (siehe Abb.12). Das pO₂-Histogramm enthält die relativen Häufigkeiten der klassifizierten pO₂-Einzelwerte als Säulendiagramm.

Weiterhin wird die gefundene Messwertverteilung durch Mittelwert, 10-, 50- und 90-%-Perzentile statistisch beschrieben. Eine 10-%-Perzentile von 8.5 mmHg bedeutet, dass 10 % der gemessenen Werte unter 8.5 mmHg liegen.

Für die Beschreibung der Hypoxie wird die hypoxische Fraktion verwendet. Die hypoxische Fraktion entspricht dem Prozentsatz an

gemessenen pO_2 -Werten, die unter 5,0 mmHg bzw. 2,5 mmHg liegen. Eine hypoxische Fraktion ($<5,0$ mmHg) von 40% bedeutet, dass 40% aller gemessenen pO_2 -Werte unter 5,0 mmHg lagen.

Die Messdaten und Messwertverteilungen wurden nach der Nachkalibrierung auf Diskette gespeichert und konnten problemlos am PC mit der entsprechenden pO_2 -Software (pO_2 -Pool, Version 1.2) weiterverarbeitet werden.

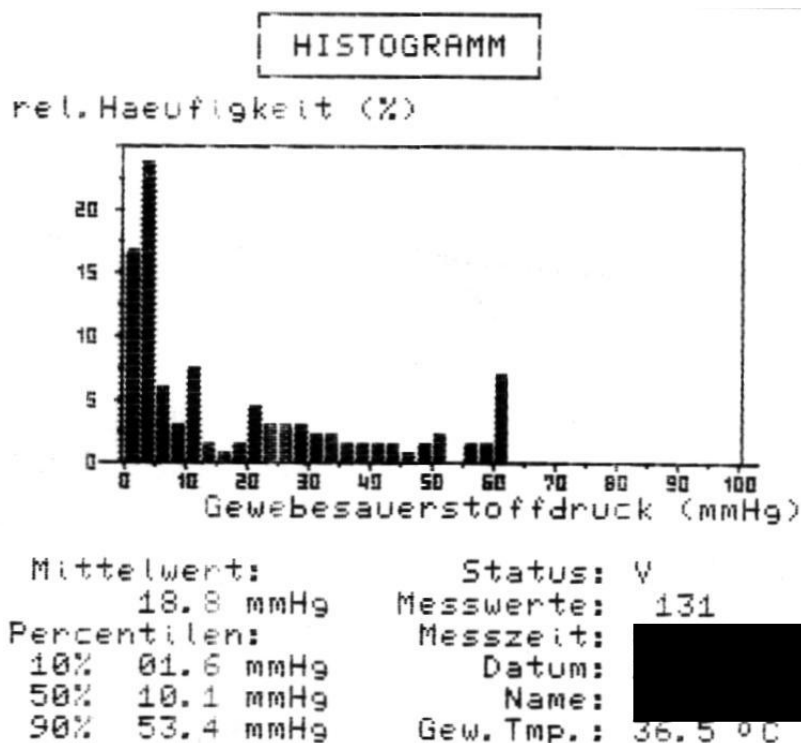
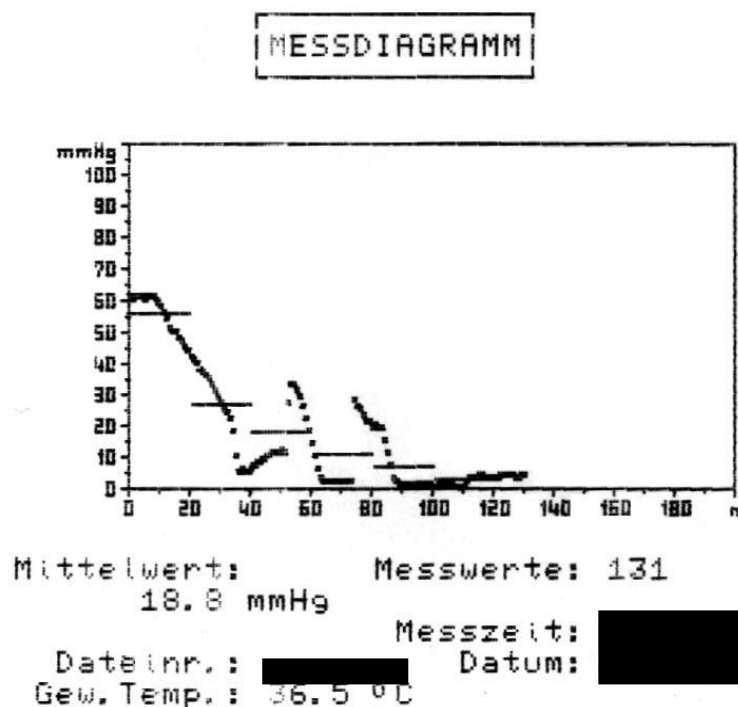


Abbildung 12: Ausdruck eines Messdiagramms und Histogramms

3.3. Unterschied der pO_2 -Verteilung zwischen Peripherie und Zentrum

Zur Untersuchung der Frage, ob es messbare Unterschiede in der regionalen Sauerstoffverteilung innerhalb eines tumorbehafteten Lymphknoten gibt, wurden bei den Sauerstoffmessungen die ersten zehn Messpunkte (1 bis 10), bzw. Messwerte als Peripherie definiert und die darauf folgenden zehn Messpunkte (11 bis 20) als Zentrum (siehe Abb.13). Zur Auswertung wurde immer der erste Stichkanal (Messtrack) verwendet, da dieser immer senkrecht zum Hautniveau angesetzt wurde.

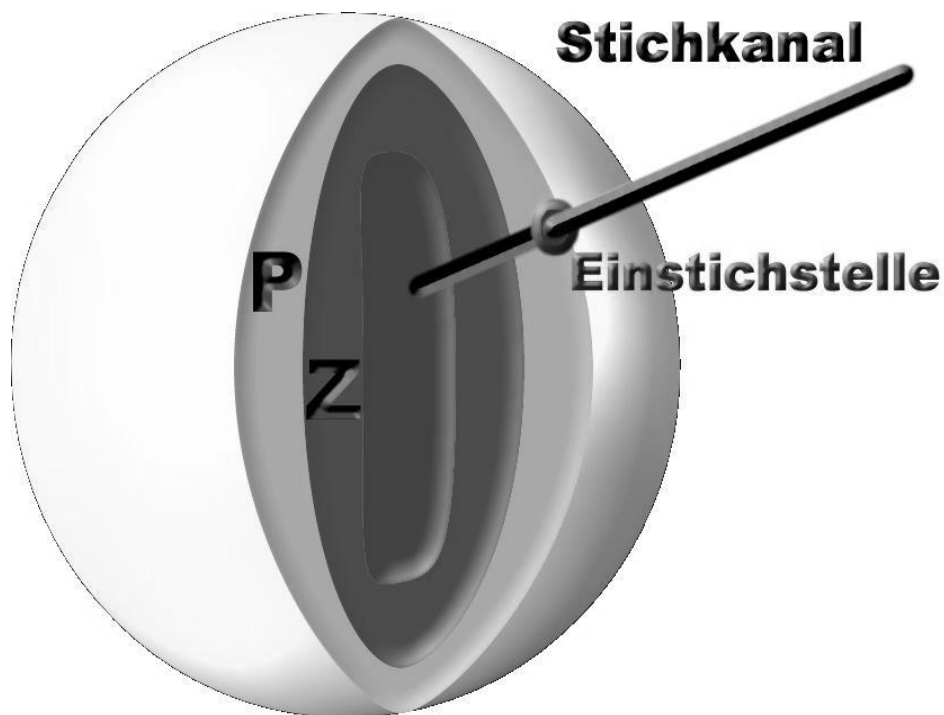


Abbildung 13: Regionale Sauerstoffverteilung im Tumorgewebe einer Lymphknotenmetastase

(P= Peripherie (Messpunkt 1-10), Z= Zentrum (Messpunkt 11-20), erster Stichkanal senkrecht zum Hautniveau)

3.4. Endpunkte, Einflussgrößen und statistische Auswertung

Die gesammelten Daten wurden in einer EXCEL[®]-Datei der Firma Microsoft (EXCEL 2002[®]) erfasst und anschließend mit Hilfe von EXCEL[®] und WinSTAT (Version 2001.1) für EXCEL[®] ausgewertet.

Die klinischen Daten der Patienten wurden in Prozenten oder als Median mit Minimum und Maximum angegeben. Die graphische Analyse hinsichtlich Mortalität und dem Auftreten eines Rezidives oder Progresses erfolgte mit Überlebenskurven nach Kaplan-Meier. Zur Prüfung auf statistische Signifikanz für die unterschiedlichen Oxygenierungsparameter (hypoxische Fraktion <5,0 mmHg und <2,5 mmHg, Anämie) wurde der Log-rank Test verwendet. Zur Prüfung der Signifikanz wurde ein Log-rank Test nach Cox-Mantel, der über einen X^2 -Wert Signifikanzunterschiede zwischen den Gruppen angibt, verwendet. Als Signifikanzniveau wurde 95% gewählt.

Die bivariate Analyse (Spearman Korrelation) der Parameter „hypoxische Fraktion“ (<5,0 mmHg und <2,5 mmHg) und Hämoglobinwert wurde mit dem Programm SAS[®] (Statistical Application Software, Version 8e) durchgeführt.

In einem Gruppenvergleich wurde untersucht, ob zwischen Peripherie und Zentrum (Definition siehe Punkt 3.3.) signifikante Unterschiede in der Tumoroxygenierung bestehen. Zur Prüfung des statistischen Signifikanzniveaus wurde der Wilcoxon-Test für den nicht-parametrischen Vergleich zweier unabhängiger Stichproben verwendet.

4. Ergebnisse

4.1. Verteilung der pO₂-Werte für das Gesamtkollektiv

In der Untersuchung lag für das Gesamtkollektiv der Mittelwert für alle erhobenen pO₂-Mittelwerte einer jeweiligen einzelnen Messung bei 18 mmHg (Spannbreite von 0,5 – 58 mmHg) und der Median aller jeweils erhobenen pO₂-Mediane einer Messung bei 14 mmHg (Spannbreite von 0 – 63 mmHg).

Die hypoxische Fraktion, definiert als Prozentzahl der Messungen <2,5 mmHg, variierte bei den Patienten zwischen 0% und 94%, und betrug im Median für die gesamte Patientengruppe 33%. Für die Betrachtung der hypoxischen Fraktion ab einem Grenzwert von <5,0 mmHg lag der Median bei 42% (Spannbreite von 0% bis 98%).

4.2. Einfluss der Tumoranatomie: Regionale Unterschiede in der Sauerstoffverteilung zwischen Peripherie und Zentrum in Lymphknotenmetastasen

In die Untersuchung etwaiger regionaler Unterschiede zwischen Peripherie und Zentrum wurden ausschließlich Messungen in Lymphknoten von 35 Patienten eingeschlossen.

Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Sauerstoffversorgung zwischen Peripherie (Messwerte 1 bis 10) und Zentrum (Messwerte 11 bis 20) gefunden werden ($p = 0,10$) (siehe Abb. 14).

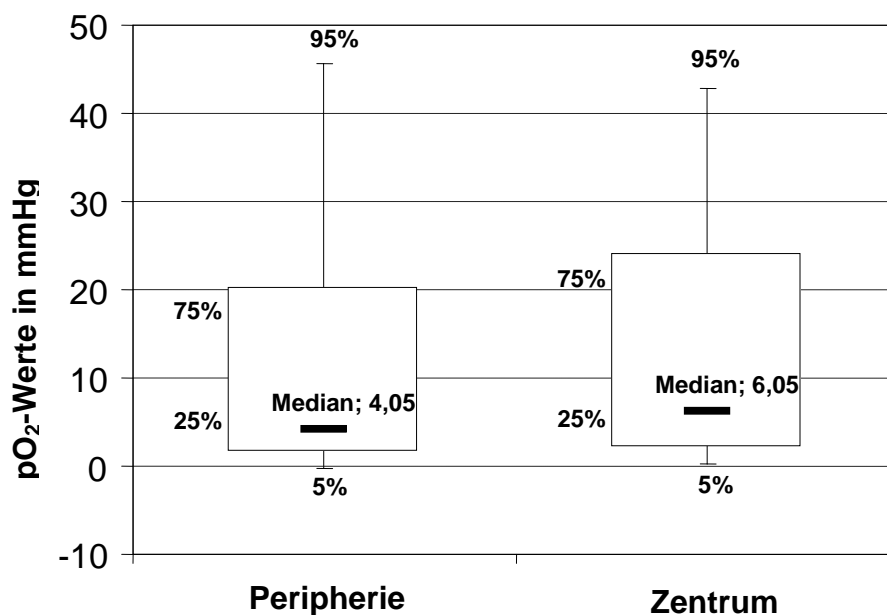


Abbildung 14: Box und Whisker Diagramm für die Sauerstoffverteilung zwischen Peripherie (Messwerte 1-10) und Zentrum (Messwerte 11-20)

4.3. Beziehung von Hämoglobinwert und hypoxischer Fraktion (<5,0 mmHg und <2,5 mmHg)

Bei einem Hämoglobinwert unter 12 g/dl (n=12) zeigte sich häufiger eine höhere hypoxische Fraktion (HF <2,5 mmHg bzw. HF <5,0 mmHg) - am Median (33% bzw. 42%) diskriminiert -, als bei einem Hämoglobinwert im Normbereich (>12 g/dl, n=39) (siehe Abb. 15 und Tab. 6 bzw. Abb. 16 und Tab. 7).

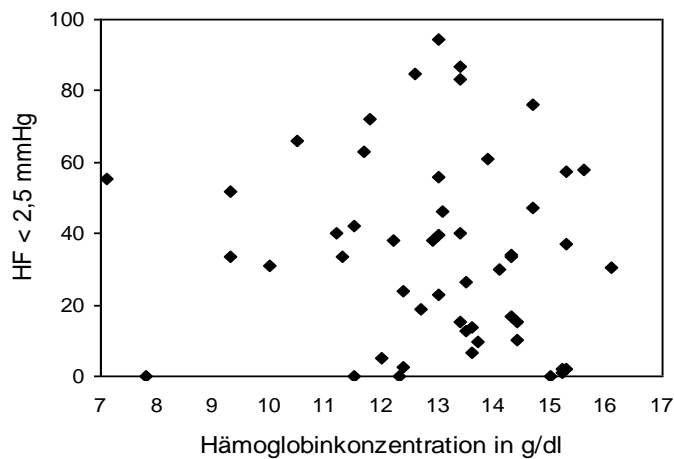


Abbildung 15: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit der Oxygenierung (HF <2,5 mmHg in %) vom Hämoglobinwert.

Hämoglobin-Wert	HF (<2,5 mmHg) < 33%	HF (<2,5 mmHg) > 33%
<12 g/dl	3	9
≥12 g/dl	21	18

Tabelle 6: Verteilung des Hämoglobinwertes bei hypoxischen und nicht-hypoxischen Tumoren (HF <2,5 mmHg)

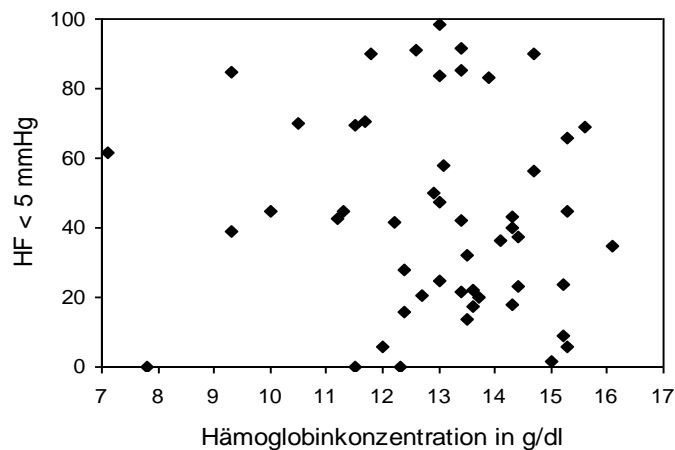


Abbildung 16: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit der Oxygenierung (HF <5,0 mmHg in %) vom Hämoglobinwert.

Hämoglobin- Wert	HF (<5 mmHg) < 42%	HF (<5 mmHg) > 42%
<12 g/dl	3	9
≥12 g/dl	23	16

Tabelle 7: Verteilung des Hämoglobinwertes bei hypoxischen und nicht-hypoxischen Tumoren (HF <5,0 mmHg)

In der bivariaten Analyse (Spearman Korrelation) zeigt sich, dass die beiden Parameter hypoxische Fraktion (<2,5 mmHg sowie <5,0 mmHg in %) jeweils von der prognostischen Bedeutung des Hämoglobin-Werts unabhängig sind (siehe Tab.8).

		HF 50	HF 25
Hb	Korrelationskoeffizient:	- 0,132	- 0,138
	p-Wert:	0,357	0,333

Tabelle 8: Bivariate Analyse (Spearman Korrelation) für die hypoxische Fraktion (2,5 mmHg in % und 5,0 mmHg in %) und Hämoglobinwert für n = 51 Patienten

4.4. Endpunkt progressionsfreies Überleben

4.4.1. Bedeutung des Hämoglobinwertes für das progressionsfreie Überleben

Der prätherapeutisch bestimmte Hämoglobinwert hatte keinen Vorhersagewert für das progressionsfreie Überleben ($p= 0,79$) (siehe Abb. 17, Tab. 9).

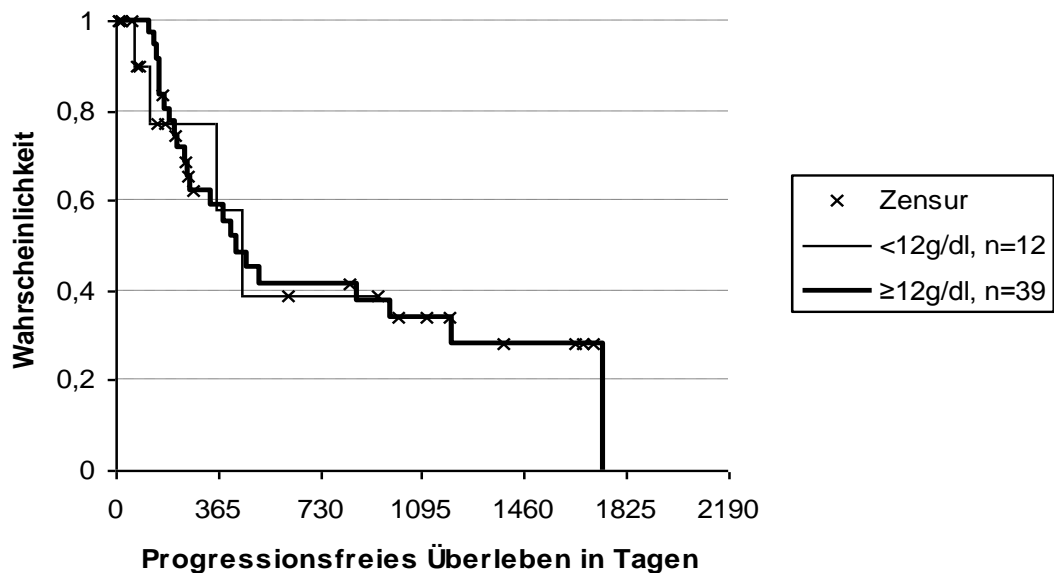


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Hämoglobin

Hämoglobin- Wert	Ereignisse beobachtet (Progress)	Ereignisse erwartet (Progress)
$<12\text{ g/dl}$	4	3,5
$\geq 12\text{ g/dl}$	20	20,5

Tabelle 9: Log-rank Test für das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom prätherapeutischen Hämoglobin für $n = 51$ Patienten

4.4.2. Bedeutung der hypoxischen Fraktion (<5,0 mmHg und <2,5 mmHg) für das progressionsfreie Überleben

Die hypoxische Fraktion <5,0 mmHg zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben ($p=0,15$) (siehe Abb. 18, Tab. 10). Die Kaplan-Meier-Kurven legen jedoch einen Trend nahe mit einem kürzeren medianen progressionsfreien Überleben von 172 Tagen für Patienten mit hypoxischen Tumoren im Vergleich zu 441 Tagen für Patienten mit besser oxygenierten Tumoren.

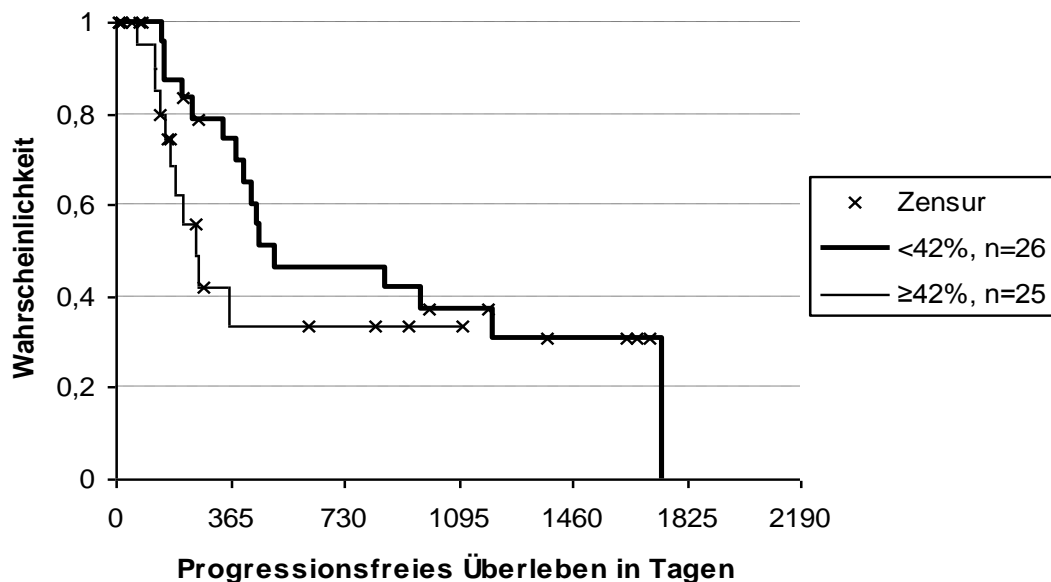


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von der hypoxischen Fraktion <5,0 mmHg

Hypoxische Fraktion (<5,0 mmHg)	Ereignisse beobachtet (Rezidiv/Metastase)	Ereignisse erwartet (Rezidiv/Metastase)
<42%	14	17,3
≥42%	11	7,7

Tabelle 10: Log-rank Test für das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von der hypoxischen Fraktion <5,0 mmHg für n = 51 Patienten

Die hypoxische Fraktion <2,5mmHg ist für das progressionsfreie Überleben nicht signifikant ($p=0,12$) (siehe Abb.19, Tab. 11).

Auch hier weist die Graphik auf einen Trend zu einem kürzeren progressionsfreien Überleben bei Vorliegen eines hypoxischen Tumors hin (medianes progressionsfreie Überleben für Patienten mit hypoxischen Tumoren 172 Tage versus 457 Tage für Patienten mit besser oxygenierten Tumoren).

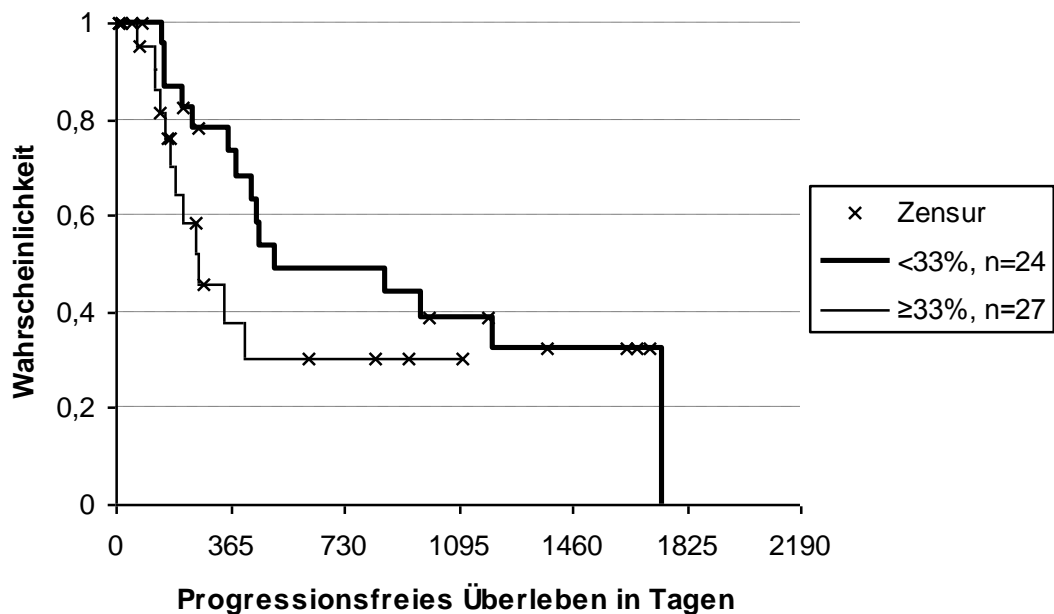


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von der hypoxischen Fraktion <2,5 mmHg

Hypoxische Fraktion (<2,5mmHg)	Ereignisse beobachtet (Rezidiv/Metastase)	Ereignisse erwartet (Rezidiv/Metastase)
<33 %	13	16,7
≥33 %	12	8,3

Tabelle 11: Log-Rank Test für das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von der hypoxischen Fraktion <2,5 mmHg für n = 51 Patienten

4.5. Endpunkt Gesamtüberleben

4.5.1. Bedeutung des Hämoglobinwertes für das Gesamtüberleben

Der im Serum prätherapeutisch bestimmte Hämoglobinwert war für das Gesamtüberleben der Patienten von prognostischer Bedeutung: Es zeigte sich, dass die Patienten mit einem Hämoglobin-Wert im Normbereich (12 bis 17 g/dl; n=39) länger überlebten, als die Patienten mit einem niedrigen Hämoglobin-Wert (<12 g/dl; n=12) ($p < 0,05$) (siehe Abb. 20, Tab. 12).

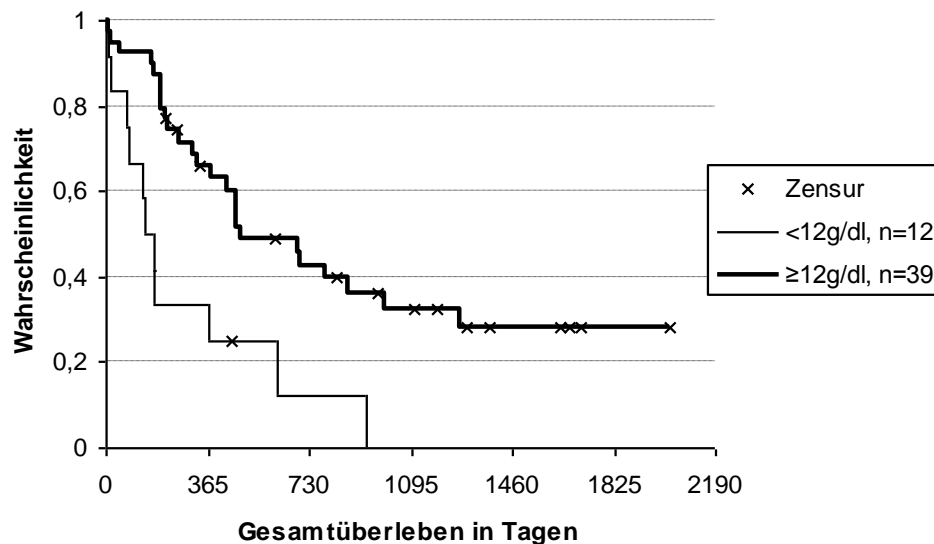


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Hämoglobinwert

Hämoglobin-Wert	Ereignisse beobachtet (Tod)	Ereignisse erwartet (Tod)
<12 g/dl	11	4,6
≥ 12 g/dl	23	29,4

Tabelle 12: Log-rank Test für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Hämoglobinwert für n = 51 Patienten

4.5.2. Bedeutung der hypoxischen Fraktion (<5,0 mmHg und <2,5 mmHg) auf das Gesamtüberleben

Die hypoxische Fraktion (<5,0 mmHg) zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p < 0,05$).

Der Median für die hypoxische Fraktion <5,0 mmHg betrug 42%. Bei den Patienten mit einer hypoxischen Fraktion (<5,0 mmHg) größer als 42%, zeigte sich ein negativer Einfluss der Hypoxie auf das Gesamtüberleben (siehe Abb.21, Tab. 13).

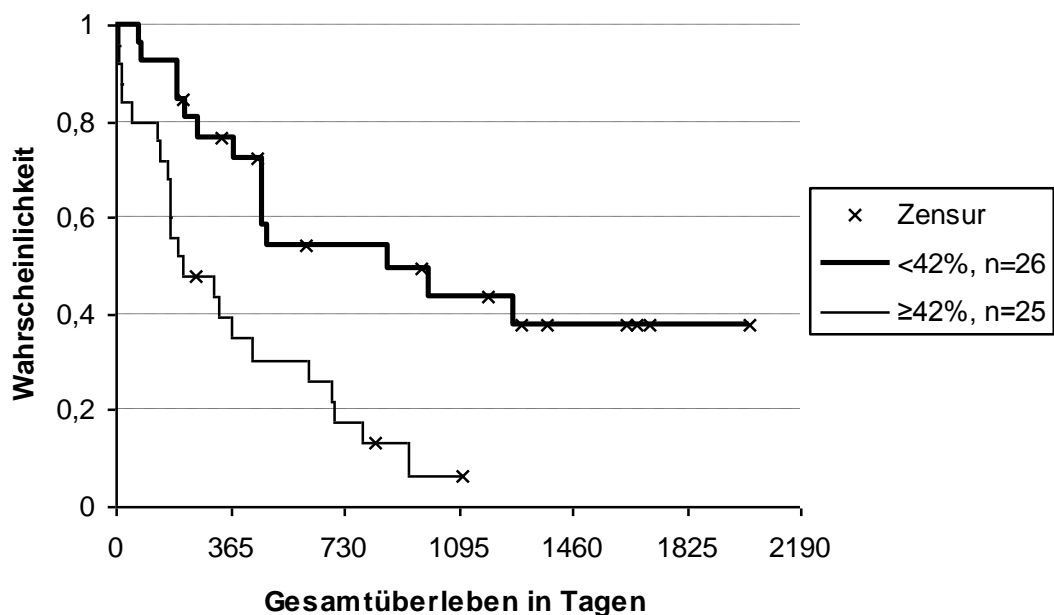


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der hypoxischen Fraktion <5,0 mmHg

Hypoxische Fraktion	Ereignisse beobachtet (Tod)	Ereignisse erwartet (Tod)
< 42 %	13	22,3
≥ 42 %	22	12,7

Tabelle 13: Log-rank Test für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der hypoxischen Fraktion <5,0 mmHg für n = 51 Patienten

Die hypoxische Fraktion (<2,5mmHg) zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p < 0,05$).

Der Median für die hypoxische Fraktion <2,5 mmHg betrug 33%. Bei den Patienten mit einer hypoxischen Fraktion (<2,5 mmHg) größer als 33% ($n=27$), zeigte sich ein negativer Einfluss auf das Gesamtüberleben (siehe Abb. 22, Tab. 14).

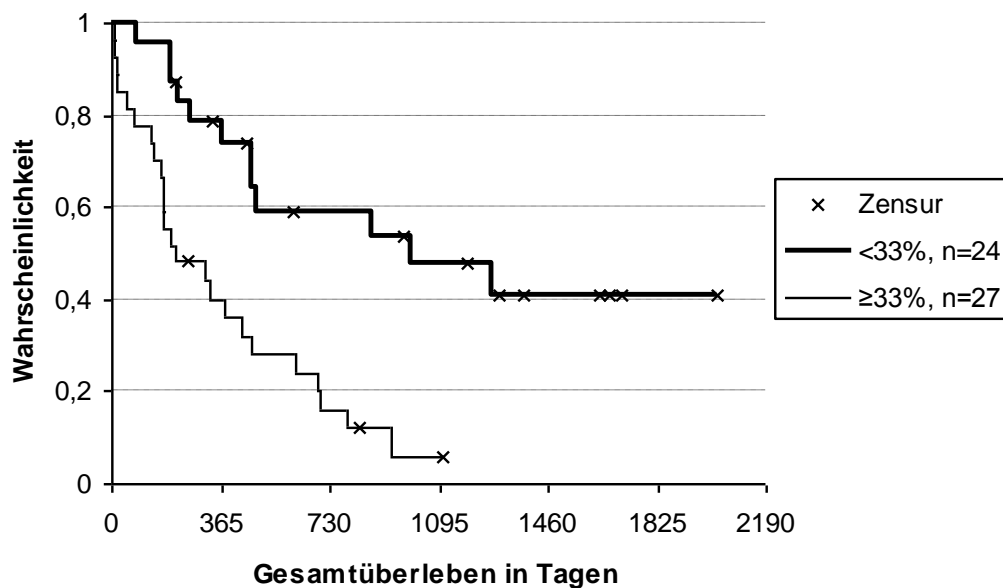


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der hypoxischen Fraktion <2,5 mmHg

Hypoxische Fraktion	Ereignisse beobachtet (Tod)	Ereignisse erwartet (Tod)
< 33 %	11	21,4
≥ 33 %	24	13,6

Tabelle 14: Log-rank Test für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der hypoxischen Fraktion <2,5 mmHg für $n = 51$ Patienten

5. Diskussion

5.1. Verteilung der pO₂-Werte für das Gesamtkollektiv und Einfluss der Messlokalisation

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich ein medianer pO₂-Wert von 14 mmHg und ein Mittelwert von 18 mmHg. Dies entspricht gut den für Tumoren gefundenen pO₂-Werten für Median und Mittelwert aus der Literatur. Für die hypoxische Fraktion haben sich die beiden Werte <2,5 mmHg und <5,0 mmHg etabliert. Ein Median von 33% bzw. 42% für die hypoxische Fraktion (<2,5 mmHg bzw. <5,0 mmHg) korreliert ebenfalls gut mit den Daten aus der Literatur [1](S.37) [19](S.2321) [24](S.385).

Bei 42 Patienten wurde in Lymphknotenmetastasen und bei 9 Patienten im Primärtumor der Sauerstoffgehalt bestimmt. In der Arbeit von Becker et al. [1](S.37) konnte gezeigt werden, dass die Oxygenierung des Tumorgewebes eines Patienten in dessen HNO-Primärtumor und zugehörigen Lymphknotenmetastasen nahezu identisch ist.

Demzufolge erscheint es als ausreichend, in nur einer Tumorlokalisation (Lymphknotenmetastase oder Primärtumor) den Sauerstoffgehalt zu bestimmen, um eine Aussage über den Oxygenierungsstatus des gesamten Tumorgewebes eines Patienten machen zu können.

5.2. Einfluss der Tumoranatomie: Regionale Unterschiede in der Sauerstoffverteilung zwischen Peripherie und Zentrum in Lymphknotenmetastasen

Ob es im Tumorgewebe regionäre Unterschiede in der Sauerstoffverteilung gibt, wurde bisher mit dem Eppendorf-Histographen hauptsächlich bei Mammakarzinomen untersucht. Runkel et al. [28](S.453) machten bei Messungen in Primärtumoren von Mammakarzinom-Patientinnen folgende Beobachtung: die medianen pO_2 -Werte waren in den zentralen Tumoranteilen niedriger als in der Peripherie des Tumors.

Eine Erklärungsmöglichkeit ist, dass bei Primärtumoren die Zellen per continuitatem in das umliegende Stroma infiltrieren und hier die vorhandene geordnete Gefäßarchitektur des Normalgewebes nutzen bzw. die durch Neoangiogenese vom Tumor selbst gebildeten Gefäße direkt anschließen. Dagegen sind zentrale Anteile des Tumors komplett auf die Versorgung durch tumoreigene Gefäße angewiesen, die sich sowohl in ihrer Architektur als auch in ihrer Funktion als chaotisch und ungeordnet mit regionaler Minderperfusion, Shunts, Pendeldurchblutung und blinden Gefäßendigungen erweisen [18] (S.14).

So ist für die Tumorperipherie mit ihrer Nähe zur Normalgewebsvaskularisation ein Vorteil für die Durchblutung gegenüber zentralen Tumoranteilen anzunehmen. Dieser konnte mit Durchblutungsmessungen an Tumoren des Abdomens und Beckens bestätigt werden [10] (S. 1004).

Im Vergleich zu den Arbeiten von Runkel et al. [28](S.453) und Feldmann et al. [10] (S. 1004) wurde in der hier vorliegenden Untersuchung diese Fragestellung (Peripherie versus Zentrum) nicht im Primärtumor, sondern in Lymphknotenmetastasen bearbeitet. Diese im Vergleich zu den oben zitierten Arbeiten abweichende „homogene“ Sauerstoffverteilung in den Lymphknotenmetastasen könnte dadurch erklärt sein, dass die

Lymphknotenkapsel relativ lange eine natürliche Barriere für die Ausbreitung der Tumorzellen in das umgebende Gewebe darstellt und so erst nach Durchbruch der Tumorzellen durch die Lymphknotenkapsel, d.h. bei extrakapsulärer Infiltration, ein Anschluss der Tumorgefäße an gesunde Gefäße des umgebenden Stromas erfolgen kann. Dagegen verlaufen die vorhandenen Lymphknotengefäße in den Lymphknotenhilus und somit bei ungestörter Lymphknotenarchitektur zunächst in das Zentrum, um von hier aus radiär alle peripheren Lymphknotenanteile zu erreichen. Theoretisch ist daher im Lymphknoten ein systematischer Vorteil in der Durchblutung für die Peripherie nicht zu erwarten.

Eine weitere Erklärung für den fehlenden Unterschied in der Sauerstoffverteilung von „Peripherie“ und „Zentrum“ könnte an der in dieser Arbeit verwendeten Begriffsdefinition liegen: als „Peripherie“ wurden nach Einstich durch die Lymphknotenkapsel die ersten 10 Messpunkte aufgefasst, also bei einer effektiven Pilgerschrittweite von 0,7 mm die ersten 7 mm Lymphknotengewebe, als „Zentrum“ die nächsten 7 mm. Es ist durchaus denkbar, dass auch bei extrakapsulärer Infiltration schon innerhalb der ersten 7 mm (=„Peripherie“) Lymphknotengewebe tumoröse Anteile erreicht wurden, die bei mikroskopischer Betrachtung alle morphologischen Kriterien zentraler Tumoranteile mit chaotischer Vaskularisation erfüllen und eine entsprechend unzureichende Sauerstoffversorgung aufweisen. Umgekehrt ist je nach Lymphknotendurchmesser bei senkrechter Stichrichtung in 7-14 mm (=„Zentrum“) Gewebetiefe sowohl die Anwesenheit von hilären Lymphknotengefäßen mit vergleichsweise geordneter Gefäßarchitektur, wie auch die Messung von davor- oder dahinterliegenden komplett tumorös umschlossenen „zentralen“ Tumoranteilen denkbar. Eine systematische Abweichung der Sauerstoffversorgung zwischen den ersten und zweiten 7 mm Mess-Strecke im Lymphknoten ist daher theoretisch nicht vorherzusagen und hat sich in der vorliegenden Untersuchung auch nicht gefunden.

5.3. Beziehung von Hämoglobinwert und hypoxischer Fraktion

In dieser Studie war die überwiegende Anzahl an Patienten (39 von 51) definitionsgemäß nicht anämisch. Betrachtet man jedoch die Untergruppe der Patienten mit einem Hämoglobin-Wert $< 12\text{g/dl}$ ($n= 12$), so fällt auf, dass drei Viertel einen hypoxischen Tumor mit Werten der hypoxischen Fraktion oberhalb des Medians aufwiesen. Dieses Phänomen einer „anämiebedingten Hypoxie“ wurde bereits 1998 von Molls et al. [22](S.15) und Becker et al. [2](S.233), [3](S.462) beschrieben. Dem liegt die Überlegung zugrunde, dass nur eine verminderte Menge an Sauerstoffträgern zur Verfügung steht, was bereits für die Durchblutung des Normalgewebes eine Herausforderung darstellt – um wie viel stärker dann erst für die unzureichend hierarchisierte tumoröse Gefäßarchitektur. Daher ist es wahrscheinlich, dass bei Vorliegen einer (schweren) Anämie eine Hypoxie im Tumorgewebe besteht [34](S.7).

Der Umkehrschluss ist jedoch nicht möglich. Existiert eine hohe hypoxische Fraktion kann nicht automatisch auf das Vorliegen eines niedrigen Hämoglobinwertes geschlossen werden. Die Entstehung der Tumorphoxie ist eine komplexe Entwicklung aus vielen einzelnen Komponenten, weshalb nicht nur ein Parameter (z.B. Anämie) als Ursache in Frage kommt [4](S.116).

Dies spiegelt auch das Ergebnis der bivariaten Analyse wieder, mit der gezeigt werden konnte, dass die hypoxische Fraktion ($<2,5\text{ mmHg}$ und $<5,0\text{ mmHg}$) als eigenständiger prognostischer Parameter neben der Anämie als Prognosefaktor bestehen bleibt.

5.4. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben ist als die Zeit vom Therapiebeginn bis zum klinischen Auftreten eines Progresses oder Rezidivtumors definiert, bzw. bis zur Dokumentation dieses Ereignisses. Der Zeitpunkt, d.h. wann ein Rezidiv oder Progress aktenkundig wird, ist jedoch von vielen Faktoren abhängig, beispielsweise Zeitpunkt des Arztbesuches, Zeitpunkt der Diagnostik und damit trotz der engmaschigen Nachsorgeuntersuchung immer mit einer zeitlichen Verzögerung zum tatsächlichen Auftreten eines Progresses/ Rezidives verbunden. Da diese Zeitspanne einer gewissen Variationsbreite unterliegt, ist das progressionsfreie Überleben ein weicherer Endpunkt als das Gesamtüberleben.

5.4.1. Einfluss des Hämoglobinwertes auf das progressionsfreie Überleben

Auf das progressionsfreie Überleben hatte der prätherapeutisch bestimmte Hämoglobinwert keinen signifikanten Einfluss.

In einer Arbeit von Rudat et al. [27](S.124) zeigte sich bei 68 Patienten mit inoperablen HNO-Tumoren in der multivariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem prätherapeutisch bestimmten Hämoglobinspiegel und der lokalen Kontrolle.

Da der Endpunkt „lokale Kontrolle“ nicht exakt das gleiche darstellt wie der Endpunkt „progressionsfreies Überleben“, ist die o.g. Auswertung, obwohl fast gleich viele Patienten untersucht wurden, nicht 100-prozentig mit der Auswertung dieser Arbeit zu vergleichen. Aber da sich der Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ aus dem Überleben unter lokaler Kontrolle, regionärer Kontrolle und Metastasenfreiheit zusammensetzt, ist der Vergleich der Ergebnisse trotzdem wertvoll. Damit sind zwei Erklärungen für den Unterschied der Ergebnisse möglich: Erstens ist es möglich, dass die Schnittmenge beider Gruppen doch so klein ist, dass sich deshalb kein einheitliches Ergebnis für den Einfluss des prätherapeutischen

Hämoglobinwertes auf die lokale Kontrolle bzw. das progressionsfreie Überleben zeigt, oder zweitens, dass die Festlegung des Rezidiv-/Progress-Zeitpunktes, wie in Punkt 5.4. bereits erwähnt, so schwierig und damit ungenau ist, dass deshalb bei der hier vorliegenden Arbeit kein signifikanter Einfluss des Hämoglobinspiegels auf das progressionsfreie Überleben nachzuweisen ist.

Andererseits konnte Dubray et al. [8](S.555) bei 217 Patienten mit HNO-Tumoren aller Stadien nur eine borderline Signifikanz ($p < 0,06$) für den Einfluss des Hämoglobin-Wertes auf die lokale Kontrolle nachweisen. Ebenfalls konnte kein signifikanter Zusammenhang bei Patienten mit T1-2 Glottiskarzinomen festgestellt werden [31](S.231). Auch hier sind die Patientengruppen nicht exakt mit den Patienten zu vergleichen, die in der hier vorliegenden Arbeit bzw. von Rudat et al. (s.o.) untersucht wurden, da auch bzw. ausschließlich Patienten mit niedrigen Tumorstadien eingeschlossen wurden. Eventuell ist der Einfluss eines niedrigen Hämoglobinspiegels auf die lokale Kontrolle bei frühen Tumorstadien nicht so stark, wie er für höhere Tumorstadien in der Arbeit von Rudat et al. (s.o.) beschrieben ist.

Aufgrund dieser unterschiedlichen Ergebnisse ist anzunehmen, dass zusätzliche andere Faktoren existieren, die ebenfalls für die Tumorbiologie und damit für die lokale Kontrolle bzw. das progressionsfreie Überleben von Bedeutung sind.

5.4.2. Einfluss der hypoxischen Fraktion (<5,0 mmHg und <2,5 mmHg) auf das progressionsfreie Überleben

Die vorliegenden Daten zeigen keinen signifikanten Einfluss der hypoxischen Fraktion (<5,0 mmHg und <2,5 mmHg) auf das progressionsfreie Überleben.

Dies kann, wie bereits oben erwähnt, an der Problematik der exakten Bestimmung des Rezidiv-/ Progress-Zeitpunktes und/ oder an der relativ geringen Patientenzahl liegen.

In einer Untersuchung von Brizel et al. [6](S.287) zeigte der mediane pO_2 bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben. Diese Arbeit vergleicht den medianen pO_2 mit der Rezidivwahrscheinlichkeit. Hierbei wird ein Einfluss der Oxygenierung auf das progressionsfreie Überleben nachgewiesen, jedoch gilt dies nur für den hier ausgewählten Parameter (medianer pO_2) und lässt sich nicht ohne weiteres auf andere Oxygenierungsparameter wie die hypoxische Fraktion übertragen. In einer Arbeit von Nordmark et al. [25](S.34) konnte ein Einfluss der hypoxischen Fraktion (<2,5 mmHg) auf die lokoregionäre Kontrolle nach Strahlentherapie (plus Nimorazol) bei 35 Patienten mit einem Karzinom im HNO-Bereich nachgewiesen werden. Hiermit liegt eine im Grunde vergleichbare Studie vor, jedoch ist auch hier der Endpunkt „lokale Kontrolle“ nicht mit dem Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ gleichzusetzen.

Da die o.g. Daten von Nordmark et al. einen Einfluss auf die lokale Kontrolle zeigen konnten, muss man von einem gewissen Einfluss der hypoxischen Fraktion auf das progressionsfreie Überleben, das die lokale Kontrolle berücksichtigt, ausgehen.

An Abb. 17 und 18 fällt auf, dass die Kaplan-Meier-Kurven in ihrem mittleren Verlauf deutlich voneinander abweichen. Hier zeigt sich mehr als eine Verdopplung der medianen progressionsfreien Überlebenszeit für Patienten mit besser oxygenierten Tumoren. Dass dennoch kein

signifikanter Unterschied gefunden wurde, liegt neben der kleinen Fallzahl wohl auch daran, dass sich die Kurven in ihrem weiteren Verlauf wieder annähern und letztlich ein Großteil der Patienten beider Gruppen eine Tumorprogression erfährt.

Bekanntlich stellt ein weit fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich immer eine Tumorerkrankung mit einer schlechten Prognose dar, weshalb innerhalb der ersten 12 Monate mit einem Rezidiv oder einer Progression zu rechnen ist. Folglich wäre es möglich, dass die Tumorphoxie keinen nachweisbaren signifikanten Einfluss auf diese sehr kurze Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidives oder Progresses hat. Deshalb könnte es sein, dass die Patienten mit einem hypoxischen und damit aggressiveren Tumor bzw. schlechter therapierbaren Tumor tendenziell einen fulminanteren Verlauf erleben und auch früher am Progress oder Rezidiv versterben, als die Patienten mit einem gut oxygenierten Tumor. Damit würde man, entsprechend der hier in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse, keinen signifikanten Unterschied für das progressionsfreie Überleben, jedoch aber für das Gesamtüberleben erwarten.

5.5. Gesamtüberleben

5.5.1. Einfluss des Hämoglobinwertes auf das Gesamtüberleben

Der prätherapeutisch bestimmte Hämoglobin-Wert hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben aller untersuchten Patienten. Dieses Ergebnis steht damit in guter Übereinstimmung mit den Daten der Literatur [9](S. 2081), [27](S.124), [26](S.17).

Dies unterstreicht, dass ein Mangel an Sauerstoffträgern einen entscheidenden Einfluss auf den Erfolg einer radioonkologischen Therapie hat.

Als Ursache für einen erniedrigten Hämoglobinspiegel können viele verschiedene Faktoren zum Tragen kommen. Es konnte gezeigt werden, dass bei einer Tumorerkrankung durch eine Überexpression verschiedener Zytokine, wie zum Beispiel dem Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), die Erythropoietinsynthese reduziert wird und daraus eine Anämie resultiert [21](S.2). Bei HNO-Tumorpatienten kommen meist ein langjähriger Alkoholabusus und eine Fehlernährung mit reduziertem Körpergewicht erschwerend hinzu. Dies bedingt häufig einen Eisen-, Vitamin B12- und Folsäure- Mangel, was sich wiederum negativ auf die Hämatopoese auswirkt.

Somit kann die Anämie als Indikator für einen schlechten Allgemeinzustand, der ein bekannter Prognosefaktor bei HNO-Tumorpatienten ist, gesehen werden. In der Arbeit von Dubray et al. [8](S.556) hatten die anämischen Patienten häufiger einen größeren Gewichtsverlust und tendenziell weiter fortgeschrittene Tumoren als die nicht anämischen Patienten.

Ebenfalls müssen oft Kompromisse in Bezug auf eine optimale Durchführung der Therapie aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes gemacht werden (z.B. Reduktion der Strahlendosis oder Chemotherapiedosis, Auswahl der Substanzen für die Chemotherapie). Dies korreliert wiederum mit einer schlechteren Prognose, bzw. kürzerem Gesamtüberleben der Patienten nach Therapieabschluss.

Weiterhin ist es möglich, dass durch eine Sauerstoff-Mangelversorgung der Tumorzellen aufgrund der vorherrschenden Anämie die Entwicklung aggressiverer Tumorzellen gefördert wird, was sich in einer gesteigerten Invasivität und Metastasierungstendenz dieser Zellen zeigt [11](S.89), [14](S.867). Dies führt ebenfalls zu einer schlechteren Prognose, bzw. kürzerem Gesamtüberleben der Patienten.

5.5.2. Einfluss der hypoxischen Fraktion (<2,5 mmHg und <5,0 mmHg) auf das Gesamtüberleben

Die hypoxische Fraktion (<2,5 mmHg und <5,0 mmHg) zeigt einen signifikanten und vom prätherapeutischen Hämoglobinwert unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten. Mit diesem Ergebnis wird deutlich, dass die Tumorphoxie einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose der Patienten hat.

In einer Arbeit von Brizel et al. [4](S.115). konnte ebenfalls ein signifikanter Einfluss der Tumoroxygenierung auf das Überleben bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region nachgewiesen werden. In einer anderen Arbeit, bei der Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri untersucht wurden, war das kürzere Überleben der Patientinnen mit hypoxischen Tumoren hauptsächlich aufgrund lokaler Rezidive mit oder ohne Fernmetastasierung verursacht [16](S.4512). Dieser Zusammenhang galt auch für die ausschließlich operierte Subgruppe (47 Patientinnen).

Damit ist die Hypothese, dass Tumorphoxie mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist, klinisch mit Hilfe vieler Studien belegt. Dies kann sicherlich nicht auf den alleinigen Effekt einer Radioprotektion zurückgeführt werden.

Der Zusammenhang zwischen aggressiverem Tumorphänotyp und Tumorphoxie kann in zwei Richtungen erklärt werden:

Zum einen könnte ein sehr schnell wachsender Tumor Ursache für die in ihm vorherrschende Hypoxie sein, indem die Tumor-Neoangiogenese mit der raschen Expansion nicht Schritt halten kann und daher der Tumor unzureichend perfundiert wird. Zum anderen rückt zunehmend die Hypoxie als Ursache für die Entwicklung eines aggressiveren Tumorphänotyps in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses. Mit dem Nachweis hypoxie-induzierter Genprodukte konnten die biochemischen Grundlagen für eine kausale Kette von der Hypoxie bis zur gesteigerten Invasivität und Metastasierungstendenz aufgezeigt werden [11](S.89), [14](S.867).

5.6. Klinische Schlussfolgerungen

Diese hier vorliegende Arbeit und zahlreiche weitere Daten aus der Literatur zeigen, dass eine geringe Tumoroxygenierung mit einer ungünstigen Prognose der Patienten verknüpft ist.

Die pO_2 -Messung mit dem Eppendorf-Histographen stellt eine invasive Diagnostik dar und leider ist es nicht möglich, Tumoren beliebiger Lokalisation mit dieser Methode zu messen. Deshalb wird zurzeit in klinischen Studien versucht, mit Hilfe verschiedener „Hypoxie“-Marker für PET (Positronen Emissions Tomographie) oder MRT (Magnet Resonanz Tomographie) die bis heute als „Gold-Standard“ geltende pO_2 -Messung mit dem Eppendorf-Histographen durch eine nicht-invasive und für alle Tumorentitäten verwendbare Diagnostik zu ersetzen.

Weiterhin gibt es eine Anzahl verschiedener Ansätze, die bestehende Tumorhypoxie zu überwinden. Tumoren reagieren auf eine niedrige Hämoglobinkonzentration wesentlich empfindlicher als Normalgewebe, da die neu gebildeten Tumorgefäße und die Architektur dieser Gefäße einen Hämoglobinabfall schlechter kompensieren können, als es „gesunde“ Gefäße können. Deshalb stellt die Anhebung anämischer Hämoglobinwerte eine Therapieoption dar. Ob sich die Verabreichung von Erythropoietin diesbezüglich durchsetzen wird, ist nach der Studie von Henkel et al. [15](S.1257), die bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen HNO-Tumoren durchgeführt wurde und eine Verschlechterung des progressionsfreien Überlebens in der mit Erythropoietin behandelten Patientengruppe zeigte, fraglich.

Ein weiterer Ansatz zur therapeutischen Überwindung der Tumorhypoxie ist die Verabreichung von Pharmaka, die zytotoxische Eigenschaften aufweisen und sich selektiv nur unter Abwesenheit von Sauerstoff im Tumor anreichern. Dabei sind vor allem solche Substanzen interessant, die sowohl wasser-, als auch fettlösliche funktionelle Gruppen aufweisen (z.B. Misonidazol, Etanidazol, Nimorazol). Jedoch lassen sie sich hinsichtlich ihres therapeutischen Potenzials bisher noch nicht definitiv einschätzen. Mit Hilfe laufender klinischer Studien wird gegenwärtig

untersucht, ob onkologische Patienten von ihrer Anwendung in Form verbesserter Überlebensraten und/oder höherer Lebensqualität profitieren, ohne dass verstärkt Nebenwirkungen auftreten.

6. Zusammenfassung

Hypoxie ist charakterisiert durch die Diskrepanz zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung. Bei Tumoren besteht häufig ein im Vergleich zum Normalgewebe erhöhter Sauerstoffbedarf bei gleichzeitig eingeschränkter Sauerstoffversorgung, weshalb der Oxygenierungsstatus in aller Regel schlechter ist als der von Normalgewebe.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde neben der regionalen Verteilung von Hypoxie in tumorbefallenen Lymphknoten vor allem der Zusammenhang von Hypoxie, Anämie und Prognose untersucht:

51 Patienten mit einem inoperablem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region erhielten eine primäre Radiochemotherapie oder alleinige Strahlentherapie in kurativer Intention. Die Patienten mit einem Tumor, der einen hohen Anteil an hypoxischen Tumorzellen in der pO_2 -Messung mit Hilfe des Eppendorf-Histographen aufwies, ausgedrückt in einer hohen hypoxischen Fraktion (für $<2,5$ mmHg über dem Median von 33% bzw. für $<5,0$ mmHg über dem Median von 42%), überlebten weniger lange, als die Patienten mit einem gut oxygenierten Tumor. Bezüglich des progressionsfreien Überlebens fand sich ein Trend in die gleiche Richtung, aber kein signifikanter Zusammenhang zum prätherapeutischen pO_2 .

In Bezug auf die bei Kopf-Hals-Tumorpatienten häufig vorkommende Anämie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem prätherapeutischen Hämoglobinwert unter 12 g/dl und dem kürzeren Gesamtüberleben der Patienten gezeigt werden. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Einfluss eines niedrigen Hämoglobinwertes auf das progressionsfreie Überleben.

Wie auch theoretisch zu erwarten, war ein erniedrigter Hämoglobinspiegel überproportional häufig mit einer geringen Oxygenierung des Tumorgewebes assoziiert. In der bivariaten Analyse zeigte sich, dass beide Faktoren – Hypoxie und Anämie – unabhängig voneinander einen Einfluss auf die Prognose der Patienten haben. Damit ist auch klinisch nachvollziehbar, dass die Anämie allenfalls ein Baustein in der multifaktoriellen Entstehung einer Tumorphypoxie darstellt.

Ein weiterer Aspekt der Tumorphoxie, nämlich die regionäre Sauerstoffverteilung im Tumorgewebe, wurde ebenfalls in dieser Arbeit ausgewertet. Hierzu wurden ausschließlich Messungen an Lymphknotenmetastasen untersucht. Als „Tumorperipherie“ wurden die ersten zehn Messwerte (entsprechend 7 mm) eines Stichkanals definiert, als „Tumorzentrum“ die folgenden zehn Messwerte. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der pO_2 -Werte zwischen Tumorperipherie und Zentrum. In der Literatur wird beschrieben, dass bei Primärtumoren das Tumorzentrum hypoxischer als die Tumorperipherie ist. Da diese Untersuchungen im Vergleich zu dieser Arbeit jedoch in Primärtumoren erfolgten, kann es möglich sein, dass alleine die unterschiedlichen anatomischen Gegebenheiten der Gefäßversorgung von Lymphknotenmetastasen und Primärtumoren Ursache für diese verschiedenen Beobachtungen sind.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Becker,A., Hansgen,G., Bloching,M., Weigel,C., Lautenschlager,C., Dunst,J.,
Oxygenation of squamous cell carcinoma of the head and neck: Comparison
of primary tumors, neck node metastases, and normal tissue. In: Int. J. Radiat.
Oncol. Biol. Phys., 42 (1998), S. 35-41.

- [2] Becker,A., Stadler,P., Hänsgen,G., Feldmann,H.J., Molls,M., Dunst,J.
Hemoglobin level influences the oxygenation status of squamous cell
carcinoma of the head and neck (SCCHN). In: Int. J. Radiat. Oncol. Biol.
Phys., 42 (1998), S. 233.

- [3] Becker,A., Stadler,P., Lavey,R.S., Hänsgen,G., Kuhnt,T., Lautenschlager,C.,
Feldmann,H.J., Molls,M., Dunst,J., Severe anemia is associated with poor
tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. In: Int. J.
Radiat. Oncol. Biol. Phys., 46 (2000), S. 459-466.

- [4] Brizel,D.M., Dodge,R.K., Clough,R.W., Dewhirst,M.W., Oxygenation of head
and neck cancer: changes during radiotherapy and impact on treatment
outcome. In: Radiother. Oncol., 53 (1999), S. 113-117.

- [5] Brizel,D.M., Scully,S.P., Harrelson,J.M., Layfield,L.J., Bean,J.M.,
Prosnitz,L.R., Dewhirst,M.W., Tumor oxygenation predicts for the likelihood of
distant metastases in human soft tissue sarcoma. In: Cancer Res., 56 (1996),
S. 941-943.

- [6] Brizel,D.M., Sibley,G.S., Prosnitz,L.R., Scher,R.L., Dewhirst,M.W., Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 38 (1997), S. 285-289.
- [7] Chaplin,D.J., Horsman,M.R., Trotter,M.J., Siemann,D.W., Therapeutic Significance of Microenvironmental Factors. In: Molls,M, Vaupel,P (Eds.), *Blood Perfusion and Microenvironment of Human Tumors* Springer (1998), S. 133-143.
- [8] Dubray B., Mosseri V., Burnin F., Jaulerry C., Poncet P., Rodriguez J., Brugere J., Point D., Giraud P., Cosset J.-M., Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: a prospective study. In: *Radiology*, 201 (1996), S. 553-558.
- [9] Fein,D.A., Lee,W.R., Hanlon,A.L., Ridge,J.A., Langer,C.J., Curran,W.J., Jr., Coia,L.R., Pretreatment hemoglobin level influences local control and survival of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx. In: *J. Clin. Oncol.*, 13 (1995), S. 2077-2083.
- [10] Feldmann,H.J., Molls,M., Hoederath,A., Krumpelmann,S., Sack,H., Blood flow and steady state temperatures in deep-seated tumors and normal tissues. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 23 (1992), S. 1003-1008.
- [11] Graeber,T.G., Osmanian,C., Jacks,T., Housman,D.E., Koch,C.J., Lowe,S.W., Giaccia,A.J., Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours [see comments] . In: *Nature*, 379 (1996), S. 88-91.

- [12] Gray,L.H., Conger,A.D., Ebert,M., Hornsey,S., Scott,O.C.A., The Concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. In: Br. J. Radiol., 26 (312) (1953), S. 638-648.
- [13] Hall,E.J., The Oxygen Effect and Reoxygenation. In: Hall,EJ (Ed.), Radiobiology for the Radiologist Lippincott Company, Philadelphia (1994), S. 133-152.
- [14] Hänsgen,G., Krause,U., Becker,A., Stadler,P., Lautenschlager,C., Wohlrab,W., Rath,F.W., Molls,M., Dunst,J., Tumor hypoxia, p53, and prognosis in cervical cancers. In: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 50 (2001), S. 865-872.
- [15] Henke,M., Laszig,R., Rube,C., Schäfer,U., Haase,K.-D., Schilcher,B., Mose,S., Beer,K., Burger,U., Dougherty,C., Frommhold,H., Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. In: The Lancet, 362 (2003), S. 1255-1260.
- [16] Hockel,M., Schlenger,K., Aral,B., Mitze,M., Schaffer,U., Vaupel,P., Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. In: Cancer Res., 56 (1996), S. 4509-4515.
- [17] Holthusen,H., Beiträge zur Biologie der Strahlenwirkung. Untersuchungen an Askarideneiern. In: Pflueger Arch, 187 (1921), S. 1-24.

- [18] Konerding,M.A., Van Ackern,C.A., Fait,E., Steinberg,F., Streffer,C.,
Morphological Aspects of Tumor Angiogenesis and Microcirculation. In:
Molls,M, Vaupel,P (Eds.), Blood perfusion and microenvironment of human
tumors, Springer (1998), S. 5-18.
- [19] Lartigau,E., Le Ridant,A.M., Lambin,P., Weeger,P., Martin,L., Sigal,R.,
Lusinchi,A., Luboinski,B., Eschwege,F., Guichard,M., Oxygenation of head
and neck tumors. In: Cancer, 71 (1993), S. 2319-2325.
- [20] Lartigau,E., Lespinasse,F., Vitu,L., Guichard,M., Does the direct measurement
of oxygen tension in tumors have any adverse effects? In: Int. J. Radiat.
Oncol. Biol. Phys., 22 (1992), S. 949-951.
- [21] Ludwig,H., Fritz,E., Anemia in cancer patients. In: Semin. Oncol., 25 (1998),
S. 2-6.
- [22] Molls,M., Stadler,P., Becker,A., Feldmann,H.J., Dunst,J., Relevance of oxygen
in radiation oncology - Mechanisms of action, correlation to low hemoglobin
levels. In: Strahlenther. Onkol., 174 (1998), S. 13-16.
- [23] Mottram J.C., A factor of importance in the radiosensitivity of tumors. In: Br. J.
Radiol., 9 (1936), S. 606-614.
- [24] Nordmark,M., Bentzen,S.M., Overgaard,J., Measurement of human tumour
oxygenation status by a polarographic needle electrode. An analysis of inter-
and intratumour heterogeneity. In: Acta Oncol., 33 (1994), S. 383-389.

- [25] Nordsmark,M., Overgaard,M., Overgaard,J., Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. In: Radiother. Oncol., 41 (1996), S. 31-39.
- [26] Nordsmark,M., Rudat,V., Lartigau,E., Stadler,P., Adam,M., Molls,M., Dunst,J., Terris,D.J., Overgaard,J. Tumor hypoxia is prognostic of survival in patients with advanced head & neck carcinoma treated by radiotherapy. An international multicenter study. In: Radiotherapy and Oncology, 58[S1] (2001), S. 17.
- [27] Rudat,V., Dietz,A., Schramm,O., Conradt,C., Maier,H., Flentje,M., Wannemacher,M., Prognostic impact of total tumor volume and hemoglobin concentration on the outcome of patients with advanced head and neck cancer after concomitant boost radiochemotherapy. In: Radiother. Oncol., 53 (1999), S. 119-125.
- [28] Runkel,S., Wischnik,A., Teubner,J., Kaven,E., Gaa,J., Melchert,F., Oxygenation of mammary tumors as evaluated by ultrasound-guided computerized-pO₂-histography. In: Adv. Exp. Med. Biol., 345 (1994), S. 451-458.
- [29] Schwarz,G., Ueber Desensibilisierung gegen Röntgen- und Radiumstrahlen. In: München Med Wochen, 56 (1909), S. 1217-1218.
- [30] Teicher,B.A., Hypoxia and drug resistance. In: Cancer Metastasis Rev., 13 (1994), S. 139-168.

- [31] van Acht,M.J., Hermans,J., Boks,D.E., Leer,J.W., The prognostic value of hemoglobin and a decrease in hemoglobin during radiotherapy in laryngeal carcinoma. In: Radiother. Oncol., 23 (1992), S. 229-235.
- [32] Vaupel,P., Oxygenation of human tumors. In: Strahlenther. Onkol., 166 (1990), S. 377-386.
- [33] Vaupel,P., Kallinowski,F., Okunieff,P., Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. In: Cancer Res., 49 (1989), S. 6449-6465.
- [34] Vaupel,P., Thews,O., Kelleher,D.K., Hoeckel,M., Oxygenation of human tumors: the Mainz experience. In: Strahlenther. Onkol., 174 (1998), S. 6-12.

8. Anhang - Einwilligungserklärung

Messung der Sauerstoffversorgung in Tumoren Patienteninformation und Einverständniserklärung

Liebe Patientin, lieber Patient,

Ziel jeder onkologischen Behandlung ist es, dem Patienten mit möglichst geringen Nebenwirkungen einen möglichst großen gesundheitlichen Vorteil zu verschaffen. D.h. entweder Linderung von Beschwerden bzw. Verhüten von Komplikationen oder Heilung von der Tumorerkrankung. Zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen haben zu einer Verminderung von Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Verbesserung der Überlebens- und Heilungsraten beigetragen. Ein Aspekt, der in den letzten Jahren zunehmend Bedeutung gewinnt, ist die Individualisierung von Therapiekonzepten auf der Basis feingeweblicher, molekularer oder Stoffwechsel-abhängiger Faktoren (Sauerstoffgehalt, Glucoseumsatz). Langfristig ist es unser Ziel über ein besseres Verständnis dieser Faktoren zu einer besser auf den einzelnen Patienten zugeschnittenen Therapie zu kommen. Bereits jetzt lassen sich erste vorläufige Aussagen z.B. hinsichtlich der Strahlenempfindlichkeit von Tumoren anhand von Sauerstoff-Messungen machen. Dieses muss aber noch an einer größeren Anzahl von Patienten überprüft werden.

Die Sauerstoff-Messung wird in lokaler Betäubung vorgenommen, so dass Sie das Einführen der Messsonde nicht spüren werden. Die Messsonde ist eine sehr dünne Nadel (0,35 mm) an deren Spitze ein winziger Sauerstoff-Sensor sitzt. Die Sonde wird in Millimeterschritten durch den Tumor gefahren, was sich als „Ruckeln“ am Tumor bemerkbar macht. Im Randgebiet von Tumoren existieren bisweilen schmerzempfindliche Gebiete, die von der Betäubung nicht erreicht werden, so dass es zu einem stechenden Gefühl bei der Untersuchung kommen kann. Wir werden dann die Sonde sofort zurückziehen. Die Untersuchung wird mit einer sterilen Nadel unter lokaler Desinfektion durchgeführt. Die Risiken dieser Untersuchung sind einer Feinnadelbiopsie vergleichbar, dazu gehören in seltenen Fällen eine Infektion, Blutung oder Nervenläsion. Bei zerfallenden Tumoren kann es zu einer Entleerung flüssigen Materials kommen, dies führt meist zu einer Verkleinerung des Tumors und einer Erleichterung für den Patienten, es besteht also kein Anlass zu Besorgnis.

Wenn die Untersuchung beendet ist wird ein Profil der Sauerstoffverteilung von dem Messgerät ausgedruckt, das dem Arzt Rückschlüsse auf die Wahrscheinlichkeit einer Strahlenempfindlichkeit des Tumors vor der Therapie oder das Ausmaß der Tumorzerstörung unter Therapie erlaubt. Wenn es Sie interessiert, wird der Arzt die Ergebnisse für Sie erläutern. Einen unmittelbaren Nutzen haben Sie von dieser Untersuchung nicht.

Herr/Frau Dr. _____

Hat mir heute anhand dieses Merkblattes ein Aufklärungsgespräch geführt bei dem ich alle mich interessierenden Fragen stellen konnte.

Ich habe keine weiteren Fragen und benötige keine zusätzliche Überlegungsfrist.

München, den _____

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des Arztes

Danksagung

Diese Doktorarbeit wäre sicher nicht ohne die Unterstützung vieler hilfreicher Menschen zustande gekommen. Ganz besonders möchte ich an dieser Stelle danken:

Meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Michael Molls für die Überantwortung des Themas und seine Unterstützung bei meinen ersten wissenschaftlichen Schritten auf dem Gebiet der Strahlentherapie.

Herrn Dr. med. Peter Stadler für seine Unterstützung als Betreuer der Arbeit.

Ein sehr großes Dankeschön geht an Frau Dr. med. Barbara Röper, die die gesamte Arbeit Korrektur gelesen hat und mir aufzeigte, an welchen Stellen ich noch inhaltlich oder formal arbeiten musste, und mir einige gute Ideen und Vorschläge zur Verwirklichung gab.

Meinen Kolleginnen Frau Dr. med. Anabell Lück und Frau Dr. med. vet. Lisa Sprague, denen ich als Diskussionspartnerinnen wichtige Impulse verdanke.

Meinen Eltern Trudy und Peter Creighton, dass sie mir das Studium der Medizin ermöglicht haben und mich, wie meine Schwiegereltern Elvira und Rudolf Krenz, sowie mein Mann Wolfgang Krenz, die ganze Zeit unterstützt und er- bzw. getragen haben.