

ANALYSE UND REGELUNG DER MIKROBLASEN-KAVITATION BEI DER ULTRASCHALLTHERAPIE

Karin Hensel

Kurzfassung

Sonoporation ist die temporäre Permeabilisierung von Zellmembranen durch Ultraschall, die zur intrazellulären Medikamentengabe oder Gentherapie eingesetzt werden kann. Die Wirkung auf die Zellen wird durch die Kavitation injizierter Mikroblasen hervorgerufen. Während stabile Kavitation zur temporären Membranpermeabilisierung führen kann, verursacht inertielle Kavitation häufig irreparable Schäden. Für eine sichere *in vivo*-Anwendung ohne schwerwiegende Nebenwirkungen ist daher eine Kontrolle der Kavitation notwendig.

In dieser Arbeit wird das Mikroblasenverhalten während der Sonoporation analysiert und daraus ein System zur Regelung der Kavitation bei der Ultraschalltherapie abgeleitet. Als Mechanismus der Sonoporation wurde ein passiver Molekültransport durch Porenbildung in der Zellmembran identifiziert. Dieser Vorgang wurde nur bei direktem Kontakt zwischen Mikroblase und Zelle beobachtet und von der Zerstörung der Mikroblase begleitet. Daher wurde für eine akustische Beobachtung ein Doppelpulsverfahren entwickelt, mit dem eine Mikroblasenzerstörung robust detektiert werden kann. Zur *in vitro* Analyse der Sonoporation wurde nach systematischer Untersuchung ein geeigneter Aufbau für optimale Reproduzierbarkeit der Membranpermeabilisierung entwickelt. Unter Verwendung dieses Aufbaus konnte in einer Chemotherapie-Studie gezeigt werden, dass bei geeigneten Beschallungsparametern die Sonoporation die Wirkung der Zytostatika signifikant verstärken kann. Damit könnte die Dosis der Medikamente in der Chemotherapie reduziert werden, ohne die therapeutische Wirkung auf den Tumor zu vermindern.

Auf der Basis dieser Ergebnisse wurde ein System für die bildgestützte Kleintierultraschalltherapie entwickelt, mit dem die Fokusdruckamplitude geschätzt und so Einflüsse des Gewebes kompensiert werden können. Durch den Einsatz eines Verfahrens zur Dämpfungsschätzung und eines Regelungsalgorithmus ist es möglich, zusätzliche Störungen während der Therapie, z.B. durch Bewegung, zu kompensieren. In einer experimentell durchgeführten Evaluation wurde trotz unbekannter Gewebedämpfung das optimale Therapieergebnis erzielt, was zu einer um den Faktor 5,3 erhöhten therapeutischen Wirksamkeit (Anzahl sonoprierter Zellen bezogen auf sämtliche lebende Zellen) führte.

Damit wurde das Ziel erreicht, die Mikroblasen während der Therapie unabhängig von Versuchsobjekt und Umgebung so anzuregen, dass eine optimale therapeutische Wirkung in *in vitro* Experimenten erzielt wird. Durch die Analyse und Regelung der Kavitation kann die Ultraschalltherapie effektiv und ohne schwerwiegende Nebenwirkungen durchgeführt werden.