

Strahlenbiologie

Herr Prof. Dr. F. Kamprad, Zentrum für Radiologie, Leipzig

Fällt Strahlung auf eine Substanz, so kann im Normalfall nur der transmittierte Anteil, also diejenige Strahlungskomponente nachgewiesen werden, welche die Substanz durchdringt. Um nun aber umgekehrt das Absorptionsverhalten einer Substanz messen, also deren Eigenschaft messen zu können, Strahlung zurückzuhalten, geht man üblicherweise von einer homogenen Strahlungsart aus und betrachtet die Inhomogenitäten, welche die Substanz in dieser Strahlung nach der Transmission erzeugt. Dieses Absorptionsverhalten ist eine Grundsäule der Strahlenbiologie, denn es gilt das ...

Grotthus-Droper-Gesetz:

Von einer auf ein biologisches Objekt treffenden ionisierenden Strahlung wird nur der absorbierte Anteil wirksam.

1. Biologische Wirkung ionisierender Strahlung

Die biologische Wirkung der ionisierenden Strahlung kann gemäß ihrer Wichtigkeit in folgende Stufen eingeteilt werden:

- Nahezu keine Wirkung im *extrazellulären Bereich*
- Keine Letalveränderungen an der *Zellmembran*
(Die Veränderungen der Zellmembran aufgrund der Wirkung ionisierender Strahlung machen 1% gegenüber 99% des Zellplasmas aus)
- Bedeutungslos ist auch die *Denaturierung der Enzyme des Zellplasmas*
- Gravierende Auswirkungen haben jedoch *Veränderungen an der DNA*, und zwar anteilig
 - 80% indirekte Wirkung durch radiotoxische Substanzen
(Ionenpaare mit Lebensdauern von 10^{-12} s, freie Radikale mit Lebensdauern von $10^{-8} - 10^{-6}$ s und damit einer maximalen Reichweite von 20Å und das Ion H_2O^+ aus dem Prozeß $H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^-$ mit Reichweite 30Å , die allesamt unspezifisch auf die DNA wirken)
 - 20% direkte Wirkung durch Bestrahlung der DNA selbst

Zu erkennen ist, daß die Wichtigkeit vom Extrazellulärraum bis hin zum Zellkern immer mehr zunimmt, wohingegen die Wahrscheinlichkeit der Wirkung im selben Maße abnimmt. Die unmittelbare Energieübertragung auf das sensible Biomolekül DNA scheint damit die wichtigste und zugleich unwahrscheinlichste

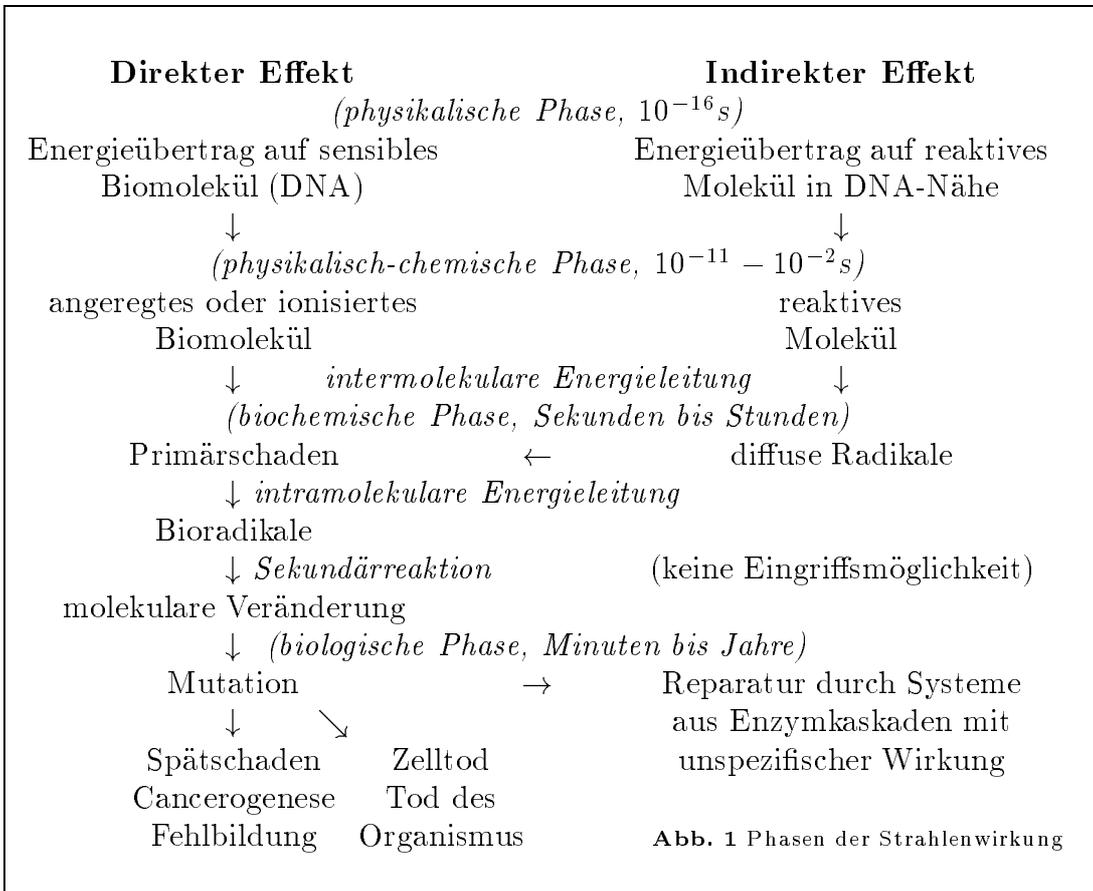
Wirkung der ionisierenden Strahlung zu sein. Ihre Unwahrscheinlichkeit ergibt sich aus der ...

Treffertheorie: (Dessauer, Lea, Timofeeff-Resowsky)

Ein Maß für die Wirkung ionisierender Strahlung ist die Anzahl der in einem strahlensensiblen Volumen erfolgten Ionisierungen („Treffer“).

Die Anzahl dieser Treffer kann abgeschätzt werden. Die Äquivalentdosis von $1\text{Sv} = 1\text{J/kg}$ (1 Sievert) entspricht 10^{14} Treffern pro Gramm Gewebe. Setzt man an, daß sich in einem Gramm Gewebe rund 10^9 Zellen befinden, so ergeben sich 10^5 Treffer pro Zelle. Der DNA-Anteil einer Zelle ist mit 0.1 bis 1% verschwindend gering. Es ergibt sich eine Zahl von 10^2 bis 10^3 Treffern für die DNA. Vergleicht man dies mit der Anzahl der Zellen eines Tumors, so stellt sich heraus, daß eine Energiedosis von 50 – 60 Gy nötig wäre, um einen Tumor zu vernichten. Im Vergleich mit der letalen Ganzkörperdosis LD50 von 3 – 5 Gy (d.h. der Dosis, bei welcher der Strahlentod mit 50%iger Wahrscheinlichkeit eintritt) erkennt man die Gefährlichkeit der anzuwendenden Strahlungsdosen.

1.1 Wirkungsphasen



Die Wirkung der ionisierenden Strahlung auf sensible Biomoleküle hat einen längeren Vorlauf. Sie teilt sich in verschiedene Phasen ein, die sich neben der Art der Vorgänge insbesondere durch ihre stark unterschiedliche Dauer unterscheiden. Unterschieden wird zusätzlich zwischen direktem und indirektem Effekt. Einen Überblick über beides liefert Abbildung 1.

1.2 Strahlendosis

Die biologische Wirkung ionisierender Strahlung ist von einer Reihe von Parametern abhängig, die in den folgenden Abschnitten erläutert werden sollen. Die wichtigsten sind sicherlich die Begriffe der Aktivität und der Dosis. Die *Aktivität* wird in *Becquerel* angegeben, 1Bq bedeutet dabei einen Zerfall pro Sekunde. Bei der *Dosis* unterscheidet man ...

... die *Ionen- oder Expositions-dosis* $x = dQ/dm$.

Dabei ist Q die durch Ionisation freigesetzte Ladung und m die Masse der durchstrahlten Substanz. Die Einheit dieser Größe ist das *Röntgen*, $1R = 2.58 \cdot 10^{-4} C kg^{-1}$.

... die *Energiedosis* $D = dE/dm$.

Dabei ist E die auf die Masse m übertragene Energie. Einheit ist hier das *Gray*, $1Gy = 1J kg^{-1}$.

... die *Äquivalentdosis* $H = N \cdot Q \cdot D$.

Bei dieser handelt es sich um eine Energiedosis, in welche die von der Substanz gegebenen Modifikationen der Strahlwirkung durch den Modifikationsfaktor N wie auch der biologische Wirksamkeit der Strahlung über den Qualitätsfaktor Q einbezogen sind. Einheit ist das *Sievert*. Für ein lockeres Gewebe gilt $1Gy = 1Sv$.

Wichtig für den Modifikationsfaktor N in der Äquivalentdosis ist die Verteilung der Ladungsträger. Die nebenstehende Abbildung 2 zeigt die Wirkungsweise ionisierender Strahlung in unterschiedlich locker zusammengesetztem Gewebe. Der Qualitätsfaktor ist, wie bereits bemerkt, mit der *relativen biologischen Wirksamkeit (RBW)* (vgl. weiter unten) korreliert. Dieser Faktor steigt von $Q = 1$ für Röntgenstrahlung bis zu $Q = 20$ für Rückstoßkerne.

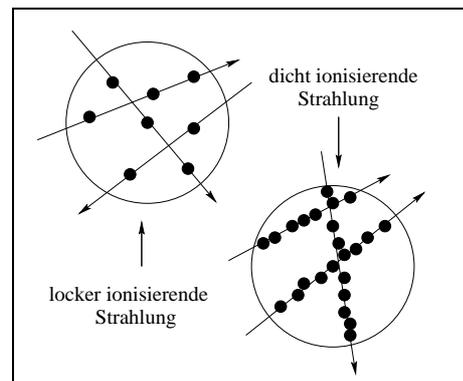


Abb. 2 locker und dicht ionisierende Strahlung

1.3 Die relative biologische Wirksamkeit (RBW)

Als charakteristisch für die spezielle Strahlungsart sei hier die *relative biologische Wirksamkeit (RBW)* (im englischsprachigen Raum auch als relative biological effectivity (RBE) bezeichnet) genannt. In ihr wird die Energiedosis der verwendeten Strahlung mit derjenigen des Kobalt-60 verglichen,

$$RBW = \frac{\text{Energiedosis der Vergleichsstrahlung } {}^{60}\text{Co}}{\text{Energiedosis der verwendeten Strahlung}}$$

Da Kobalt-60 die höchste Energiedosis unter allen verwendeten Strahlungsarten besitzt, ist diese Verhältnis nicht kleiner als Eins. Es ist ferner stark abhängig vom Zelltyp.

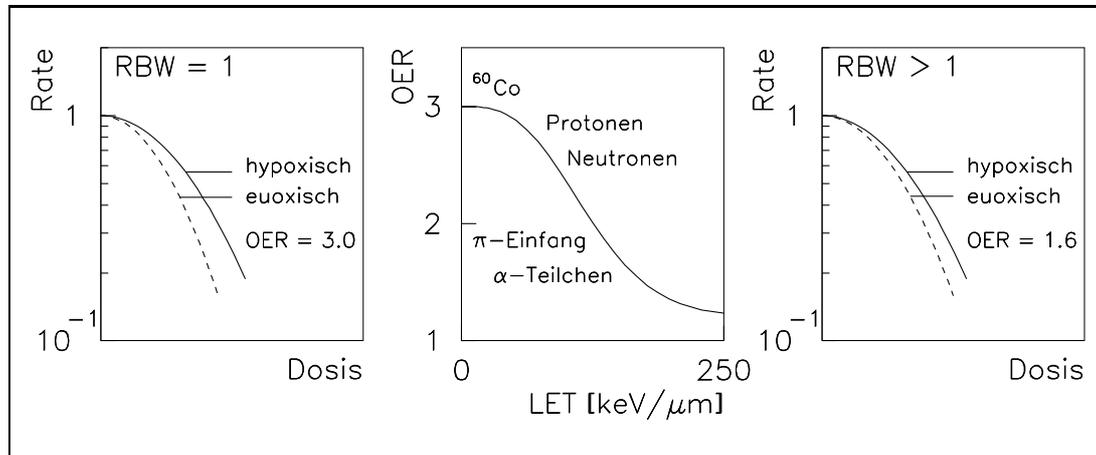


Abb. 3 Abhängigkeit des Sauerstoffverstärkungsverhältnisses (OER) vom linearen Energieübertrag (LET) (mitte). Seitlich davon sind die Abhängigkeiten der Überlebensrate von der Dosis unter hypoxischer (durchgezogen) und euoxischer Bedingung (gestrichelt) dargestellt, dabei zeigt die linke Teilabbildung die Verhältnisse für RBW=1, die rechte Teilabbildung diejenigen für RBW>1.

1.4 Der lineare Energieübertrag (LET)

Unter dem *linearen Energieübertrag* (linear energy transfer (LET)) versteht man die pro Strecke an die durchstrahlte Substanz abgegebene Energie. Sie ist ein weiteres Charakteristikum der jeweiligen Strahlung und mit der relativen biologischen Wirksamkeit eng verbunden, wie die Angaben an der mittleren Kurve in Abbildung 3 zeigen. Diese Kurve zeigt aber noch eine weitere Abhängigkeit, nämlich diejenige des Sauerstoffverstärkungsverhältnisses (OER), auf das im nächsten Abschnitt noch eingegangen werden soll. Ohne auf die Einzelheiten genauer einzugehen (die meisten werden erst im folgenden verständlich), sollen hier die Eigenschaften von Strahlungsarten mit niedrigem LET ($< 10 \text{ keV}/\mu\text{m}$, Photonen- und Elektronenstrahlung) und solche mit hohen LET miteinander verglichen werden.

niedriger LET

- eine intra- und extrazelluläre Erholung ist möglich
- die Überlebenskurve besitzt eine „Schulter“, also einen Dosisbereich, in dem eine Resistenz gegenüber der Strahlung vorliegt
- starker Sauerstoffeffekt (OER 3 – 5 und mehr)
- die Strahlenwirkung ist abhängig vom Entwicklungsstand der Zelle und von den Zellzyklusphasen
- Wirkungseinbußen sind durch Fraktionierung und Protrahierung möglich. Dies kann verwendet werden, um das Normalgewebe zu schützen
- singuläre Reaktion

hoher LET

- schlechte Erholung
- exponentieller Verlauf der Überlebenskurve
- schwacher Sauerstoffeffekt (OER 1 – 1.6)
- die Strahlungswirkung ist unabhängig vom Entwicklungsstand der Zelle und von den Zellzyklusphasen
- der RBW-Faktor ist hoch und nimmt mit der Eindringtiefe ins Gewebe weiter zu
- die Strahlenresistenz spielt eine geringere Rolle

1.5 Einflußmöglichkeiten

Neben der Dosis ist für die biologische Wirkung die Reaktion des Körpers auf die Strahlung zu berücksichtigen, vor allem die Wirkungsweise von Reparaturmechanismen. Dient die Bestrahlung zur Bekämpfung eines Karzinoms, so können unterschiedliche Reparaturzeiten in karzinoidem und normalem Gewebe durch die im folgenden aufgeführten Parameter unterstützt und damit die Wirkungsweise der Bestrahlung verstärkt werden. Die Wirkungsweise der verschiedenen Modifikationen wird erst an späterer Stelle erläutert.

1.5.1 Protrahierung

Eine Einflußmöglichkeit ist die Verlängerung der Bestrahlung bei gleichzeitiger Absenkung der Dosisleistung, wobei die Gesamtdosis konstant gehalten wird. Parameter ist der

$$\text{Protrahierungsfaktor} = \frac{\text{Dosis bei protrahierter Bestrahlung}}{\text{Dosis bei einmaliger Kurzzeitbestrahlung}}$$

1.5.2 Fraktionierung

Die Bestrahlung braucht nicht in einer Behandlungseinheit zu erfolgen, sondern kann in eine Vielzahl von Bestrahlungseinheiten zerlegt werden. Erneut wird die Gesamtdosis konstant gehalten. Parameter ist der

$$\text{Fraktionierungsfaktor} = \frac{\text{Dosis mehrzeitiger Bestrahlung}}{\text{Dosis einzeitiger Bestrahlung}}$$

1.5.3 Hyperthermierung

Wie Abbildung 4 links zeigt, besteht eine Abhängigkeit der Überlebensrate von Zellen von der Temperatur. Es ist daher eine Kombination von Strahlentherapie und Hyperthermie denkbar. Parameter ist hier das thermale Verstärkungsverhältnis (thermal enhancement ratio, TER).

1.5.4 Oxygenisierung

Aus Abbildung 4 rechts geht hervor, daß bei steigendem Partialdruck des Sauerstoffs im Gewebe das oxigenale Verstärkungsverhältnis (Oxigenal enhancement ratio, OER) rasch von einem Startwert von 1 in die Sättigung läuft. Diese Verstärkung gegenüber sauerstofffreiem Gewebe wird durch die Bildung von Peroxiden hervorgerufen.

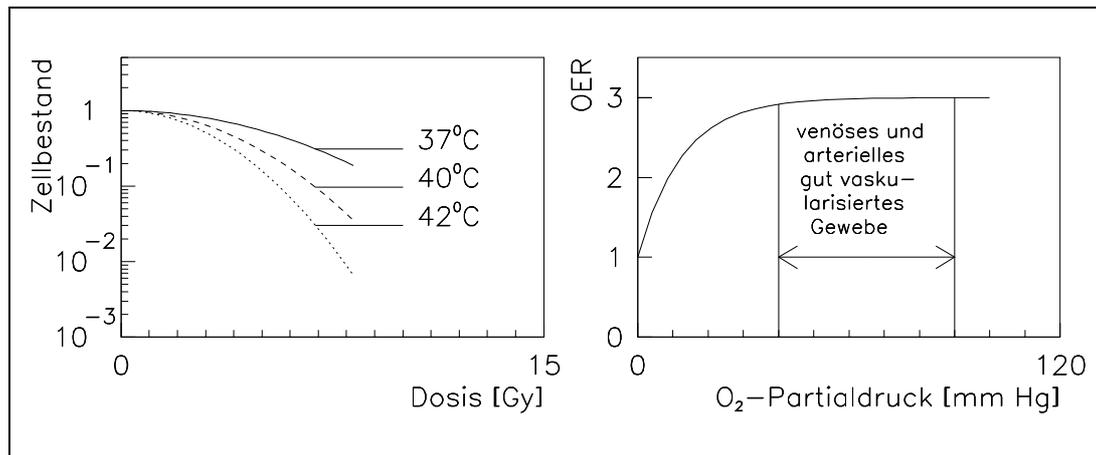


Abb. 4 thermale (links) und oxigenale (rechts) Einflußmöglichkeiten auf die Strahlenwirkung

1.5.5 Sensibilisierung

Eine Reihe von pharmazeutischen Substanzen kann die Empfindlichkeit der bestrahlten Substanz auf die Strahlung erhöhen (*Radiosensitizer*). Dies geschieht durch Synchronisation der Zellteilungszyklen (vgl. weiter unten) und die Beeinflussung der Reparaturmechanismen. Man unterscheidet ...

- ... Imidazol-Derivative (Misonidazol, Metronidazol) und ...
- ... Zytostatika (Oncovin (VCR), Cisplatin, Carboplatin, MTX).

1.5.6 Desensibilisierung

Umgekehrt gibt es Substanzen, welche das umgebende Normalgewebe im gewissen Maße unempfindlich gegen die Strahlung machen. Diese Substanzen werden als *Radioprotektiva* bezeichnet. Es handelt sich dabei um Verbindungen mit Sulfitrylgruppen, die in ihrer Empfindlichkeit auf die Strahlung in Konkurrenz mit der DNA treten. Ihnen können unterschiedliche *Dosisreduktionsfaktoren* (*DRF*) zugewiesen werden. Tabelle 1 liefert einen Überblick.

Substanz	DRF
Cystein	1.7
Cystamin (MEA)	1.6 – 2.0
Serotonin (5-HT)	1.5 – 1.8
Mexamin	1.4

Tab. 1 Ausstellung verschiedener Radioprotektiva

2. Strahlensensibilität

Einen ersten Zugang zur Erklärung und Klassifizierung der Strahlensensibilität bestrahlten Gewebes unternahm 1906 Bergonie und Tribondeau in dem folgenden, nach ihnen benannten Gesetz:

Die Strahlenempfindlichkeit einer Zelle und damit des aus ihr aufgebauten Gewebes ist proportional zur reproduktiven Aktivität und umgekehrt proportional zum morphologischen Differenzierungsgrad.

Dieses Gesetz erscheint auf den ersten Blick schon deshalb einleuchtend, weil die beiden zuletzt genannten Parameter häufig korreliert auftreten. Stark differenzierte Zellen wachsen kaum (die Nervenzellen beispielsweise nur bis zum vierten Lebensjahr). Nach diesem Gesetz dürften sie relativ unsensibel sein. Die in hoher Zahl produzierten Knochenmarkszellen dagegen sind hochsensibel. Es gibt aber auch Ausnahmen, wie beispielsweise die Tumorzelle, die sich trotz hoher Teilungsrate als relativ unsensibel herausstellt, sehr zum Leidwesen der Strahlentherapie. In Tabelle 2 sind die Produktionsraten verschiedener Zelltypen einander gegenübergestellt.

Zelltyp	Produktion pro Tag	Masse in 70 Jahren
Hautzellen	$0.7 \cdot 10^9$ Zellen	86kg
Darmzellen	$56 \cdot 10^9$ Zellen	6850kg
Lymphozyten	$20 \cdot 10^9$ Zellen	275kg
Erythrozyten	$200 \cdot 10^9$ Zellen	460kg
Granulozyten	$120 \cdot 10^9$ Zellen	5400kg
Thrombozyten	$150 \cdot 10^9$ Zellen	40kg

Tab. 2 Erneuerungssysteme im menschlichen Körper

Die Untergliederung in hohe, mittlere und geringe Strahlensensibilität bestätigt in groben Zügen die aus dem Gesetz abgeleiteten Erwartungen.

Hohe Strahlensensibilität besitzen:

- lymphatisches Gewebe (Lymphozyt (teilt sich nie!))
- Knochenmarksgewebe (Myeloblast, Erythroblast, Megakaryozyt)
- Hoden, Ovar (Spermatogenie, Eizelle (Primärfolikel, teilt sich nie!))
- Dünndarm (Krypten)

Mittlere Strahlensensibilität besitzen:

- Oberhaut (Erythem, wird nach der Bestrahlung allerdings hypersensibel)
- Linse, Haarfollikel
- Gefäßintima (ein Endothelschaden führt zur Gefäßverengung. Der Körper repariert diese durch Teleektesie, also die Beschränkung auf wenige, weite Gefäße. Dies führt zu langen Diffusionswegen)

Geringe Strahlensensibilität besitzen:

- Binde- und Stützgewebe
(Myozyt, Reticulumzelle, Histiocyt, Chondrozyt, Osteozyt)
- Nervengewebe
- Drüsenparenchym (Leber, Pankreas, Nebenniere, Schilddrüse)
- Unterhaut (seröse Häute. Nach der Bestrahlung werden diese durch Abbau von Erythroblasten und Aufbau von Stützgewebe hart, man spricht von einem *indurativen Ödem*)

2.1 Entwicklungsabhängigkeit

Die Strahlensensibilität ist vom Entwicklungsstand des bestrahlten Gewebes abhängig. Im Vergleich zwischen reifem und wachsendem Gewebe beispielsweise ergeben sich unterschiedliche Schwelldosen und Schädigungsarten.

Gewebe	Schwelldosis	Schädigungsart
Bindegewebe	60 Gy	Fibrose
Knorpel reif	60 Gy	Nekrose
Knorpel wachsend	10 Gy	Wachstumsstillstand
Knochen reif	60 Gy	Osteoradionekrose
Knochen wachsend	20 Gy	Wachstumsstillstand

Tab. 3 Altersabhängigkeit strahleninduzierter Schädigungen

Anhand einiger Beispiele wird uns vor Augen geführt, welche Sekundärschäden beispielsweise durch einen Wachstumsstillstand bei der Bestrahlung nicht ausgewachsener Patienten hervorgerufen werden. Wird beispielsweise eine der Nieren bestrahlt und trifft ein Teil der Dosis nur einseitig auf die Wirbelsäule auf, so führt dies zur Skoliose. Verstärkend wirkt, daß auch die entsprechende Muskulatur und das Fettgewebe in Mitleidenschaft gezogen werden. Solche Folgeerscheinungen müssen stets mit erwogen werden. Im besprochenen Beispiel wäre eine vollständige Mitbestrahlung auch der anderen Wirbelsäulenhälfte wesentlich komplikationsfreier gewesen. In jedem Fall müssen aber die Alternativen zu einer Strahlentherapie in Betracht gezogen werden.

2.2 Zellen im peripheren Blut

Die Anhängigkeit der Strahlensensibilität vom Entwicklungsstadium ist besonders gut sichtbar bei den Blutzellen wie Erythrozyten, Lymphozyten, Granulozyten und Thrombozyten. Während die pluripotenten *Stammzellen* nahezu resistent gegen Strahlung sind, setzt mit der Festlegung der Stammzellen auf ihre spezifische Ausprägung eine sprunghafte Sensibilitätssteigerung ein, die auf dem Entwicklungsverlauf über die Reifung mit und später ohne Teilung bis hin zu den ausgereiften Blutzellen langsam wieder bis zur Resistenz abfällt.

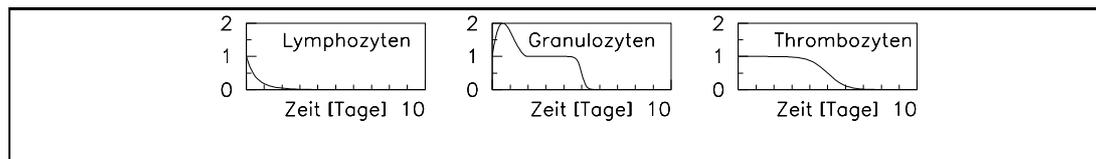


Abb. 5 Auftreten von peripheren Blutzellen nach einer letalen Ganzkörperbestrahlung (schematisch), dargestellt für Lymphozyten (links), Granulozyten (mitte) und Thrombozyten (rechts)

Da die Erzeugung und Vernichtung von Blutzellen ein fließender Vorgang ist, hängt die Reaktion des Körpers für eine bestimmte Blutzelle stark von deren Lebensdauer ab. Abbildung 5 zeigt schematisch das Auftreten von peripheren Blutzellen. Während die Zahl der Lymphozyten nach der Bestrahlung rasch abnimmt, ergibt sich für die Granulozyten aufgrund der Anforderung durch die Immunabwehr zunächst eine verstärkte Ausschüttung unreifer Zellen ins Blut („Streßreaktion“), ehe nach einer ausgeprägten Schulter die Zellen absterben, da der Nachschub abgeschnitten ist. Die Kurve für die Thrombozyten schließlich besitzt ebenfalls die Schulter, nicht aber das verstärkte Ausschüttungsverhalten der Granulozyten.

2.3 Strahlenkrankheit

Unter dem *akuten Strahlensyndrom*, besser bekannt noch als *Strahlenkrankheit*, versteht man die pathologischen Veränderungen, die sich aus der Bestrahlung mit verschiedenen Äquivalenzdosen im Körper ergeben. Man unterscheidet verschiedene *klinische Erscheinungsformen*:

- Hämatologische Form (1–10 Sv) Veränderung des Knochenmarks
- Intestinale Form ((4)19–50 Sv) Zerstörung der Dünndarmbarriere
- Toxische Form (50–100 Sv) Keimüberschwemmung
- Zerebrale Form (mehr als 100 Sv) Zusammenbruch des gesamten Regulationssystems (zentrale Dysregulation)

Paradox erscheint zunächst die Feststellung, daß Personen, die aufgrund hoher Strahlendosen ums Leben kamen, keine körperlichen Veränderungen aufwiesen. Dies liegt daran, daß die Person bereits vor dem Ende der Latenzperiode (vgl. die „Schulter“ bei Granulozyten und Thrombozyten), die ihr zunächst eine beschwerdefreie Phase bescherte, an der zentralen Dysregulation verstarb, so daß es gar nicht zu tiefgreifenden körperlichen Veränderungen hatte kommen können. Entsprechend sind auch die Rettungsmöglichkeiten für eine solche Person einzuschätzen. Eine lebensrettende Operation muß demnach erfolgen, *bevor* die Regulationssysteme zusammenbrechen. Tabelle 4 teilt die akute Strahlenkrankheit nach der Äquivalenzdosis in verschiedene Schweregrade ein.

Grad	Dosis	Kennzeichnung
I	1 – 2.5Sv	niedrige Mortalität
II	2.5 – 4.5Sv	therapeutisch stark beeinflussbare Mortalität
III	4.5 – 6Sv	hohe Mortalität, geringer therapeutischer Effekt
IV	> 6Sv	100%ige Letalität (Strahlentherapie: 12Sv!)

Tab. 4 Strahlenkrankheit: Schweregrade

2.4 Deterministischer und Stochastischer Effekt

Die Strahlung kann auf das bestrahlte Gewebe zwei grundsätzlich verschiedene Effekte ausüben: Einen stochastischen und einen nichtstochastischen (oder deterministischen) Effekt. Dabei wird unter dem *Effekt* die Beziehung zwischen Ursache, also in diesem Fall der Strahlendosis, und der Wirkung verstanden. Bezieht man sich auf die Wirkung, die sich innerhalb von fünf Jahren ergibt, so liefert diese Beziehung umgekehrt die Toleranzdosen TD 5/5 für eine Wirkung von 5% bzw. TD 50/5 für eine Wirkung von 50% in diesen fünf Jahren. Entscheidend für die Dosis ist dabei diejenige, welche tatsächlich am betreffenden Organ ankommt. Hierbei sind auch Toleranzdosen des umgebenden, durchstrahlten Gewebes zu berücksichtigen.

Die beiden verschiedenen Effekte zeichnen sich durch die folgenden Charakteristika aus:

deterministischer Effekt:

- komplette Reparatur von Läsionen unterhalb einer Schwellendosis möglich
- Exponentielle Zunahme des Läsionsgrades oberhalb der Schwellendosis

Nur wenige Gray entscheiden also beim deterministischen Effekt über die Schwere der Wirkung.

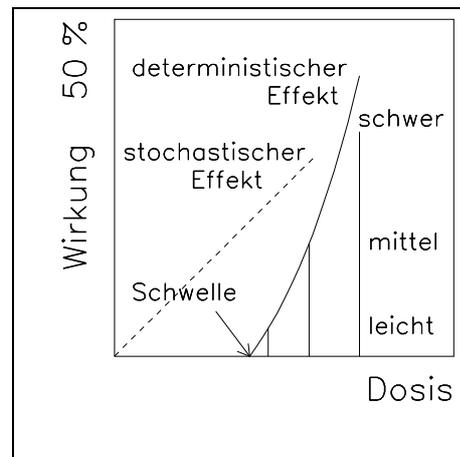


Abb. 6 Strahlungseffekte

stochastischer Effekt:

- keine Schwellendosis
- linearer Anstieg der Häufigkeit von Läsionen mit steigender Dosis

Die Schwere der Wirkung ist beim stochastischen Effekt abhängig von der Zeit.

3. Veränderung der Erbsubstanz

Wie bereits zu Beginn des ersten Kapitels erwähnt, macht die Veränderung der Erbsubstanz den bei weitem wichtigsten Beitrag in der Wirkung ionisierender Strahlung auf lebendes Gewebe aus. Während im vorangegangenen Kapitel also das Hauptgewicht auf einer qualitativen, makroskopischen Beschreibung der Strahlenwirkung gelegen hatte, soll in diesem Kapitel genauer auf die mikroskopischen, molekularen Vorgänge eingegangen werden, welche den makroskopisch beobachtbaren Erscheinungen zugrunde liegen.

3.1 Natürliche Reparaturmechanismen

Die Erbsubstanz ist die *DNA* (*Desoxyribonuklease* (im Deutschen auch unter dem Namen *Desoxyribonukleinsäure* (*DNS*) bekannt). Die in einer Doppelhelix abgelegte Information aus Basenpaaren gewährleistet in ihrer streng räumlichen Anordnung bereits einen ersten Schutz gegen Beschädigungen. Ist eine Seite

beschädigt worden, so kann sie als Spiegelbild der anderen ohne Probleme wieder nachgebildet werden. Die dafür notwendigen Reparaturmechanismen besitzt die Zelle selbst. Da die DNA auch ohne die künstliche Strahleneinwirkung immer wieder Angriffen durch chemische Substanzen wie auch kosmische Strahlung ausgesetzt ist, sind solche Reparaturmechanismen lebensnotwendig.

Im einzelnen existieren folgende Reparaturmechanismen:

- *Wiederverknüpfung (Rejoining-Repair)*
Ligasen verbinden gebrochene DNA-Stränge wieder miteinander.
- *Ausschneidung (Excision-Repair)*
 DNA-Abschnitte um eine Fehlstelle herum werden durch *Exonukleasen* aus dem fehlerhaften Strang herausgeschnitten, neue Nukleinsäuren mittels *Endonukleasen (Polymerasen)* angepaßt und von *Ligasen* eingebunden.
- *Mitotische Reparatur (Post-Replication-Repair)*
 Bei der Replikation im Zuge der Mitose ist der Reparaturmechanismus besonders aufwendig. In diesen Fall wird der Abschnitt, der dem Defekt gegenüber erzeugt würde, zunächst ausgespart. Diese Lücke wird durch Verschiebung der entsprechenden Sequenz aus dem korrekt replizierten Strang geschlossen. Die so neu entstandene Lücke wird unter Zuhilfenahme von *Endonuklease* und *Ligase* geschlossen. Abschließend wird der ursprüngliche Defekt durch Ausschneidung beseitigt.

Ein Reparaturmechanismus des Gesamtorganismus besteht in der Abstoßung der geschädigten Zelle. Diese kann aber nur erfolgen, wenn der Schaden als solcher erkannt wird oder wenn die Abstoßung routinemäßig erfolgt. Die Mitbestrahlung des Hodens beispielsweise muß nicht unbedingt bleibende Schäden bewirken, da die Spermien als nicht teilende Zellen mit nur einem Chromosomensatz nach einiger Zeit wieder abgebaut werden.

3.2 Strahleninduzierte DNA-Veränderungen

Welchen möglichen Schädigungen der DNA stehen die aufgeführten Reparaturmechanismen gegenüber? Abbildung 7 zeigt links eine Reihe von Beispielen.

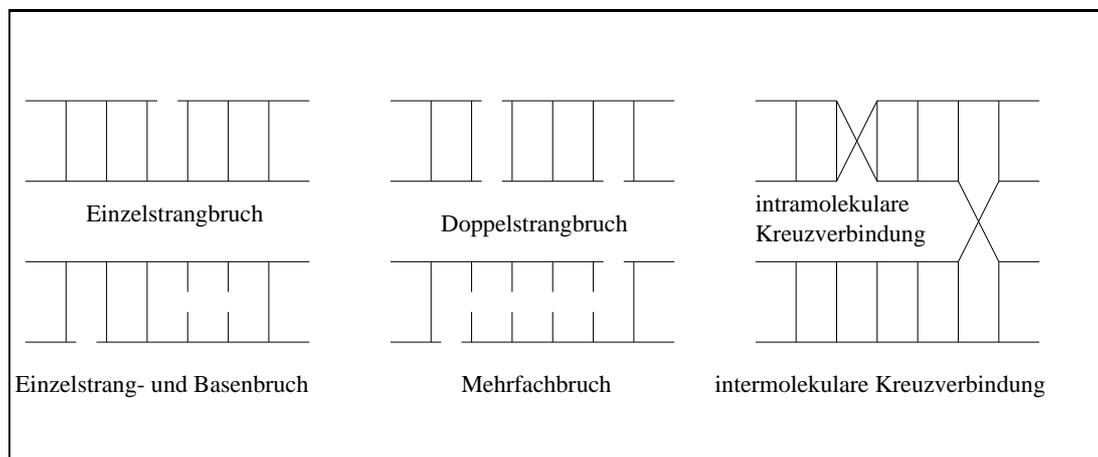


Abb. 7 Beispiele für Einzel- und Doppelstrangbrüche (links) und fehlerhafte Reparaturen (rechts)

Mögliche strahleninduzierte DNA-Veränderungen sind:

- Einzelstrangbruch
- Doppelstrangbruch
- Basenschädigung
- Molekülvernetzung
- Wasserstoffbrückendefekte
- Eiweißdenaturierung

Ein Doppelstrangbruch in gleicher Höhe wird in der Regel durch ein einzelnes energiereiches Teilchen verursacht, Doppelstrangbrüche in unterschiedlicher Höhe dagegen von zwei energieärmeren Teilchen. Solche Schäden, ebenso Einzelstrangbrüche und Basenschädigungen (die zwei Beispiele in Abbildung 7 links) sind ohne Probleme zu reparieren, während Doppelstrangbrüche in gleicher Höhe wie überhaupt jeder durchgehende Bruch des Doppelstrangs (mittlerer Abbildungsteil) schwierig zu beheben sind. Sie können zu Fehlreparaturen führen, wie der *intra-* und *intermolekularen Kreuzverbindung (crosslinking)*, die in Abbildung 7 rechts oben bzw. unten dargestellt sind. Festzuhalten bleibt, daß dieselben Mechanismen, welche für die Reparatur sorgen, ebenso gut latente Schäden in bleibende Schäden überführen können.

3.3 Strahlensensibilität im Zellzyklus

Zwischen zwei Teilungen durchläuft eine Zelle immer wieder dieselben *Zellzyklusphasen*. Neben einer *Ruhephase* G_0 der sich nicht teilenden Zelle, die unterschiedlich lang sein kann, unterscheidet man folgende Phasen, die in der nebenstehenden Abbildung 8 dargestellt sind. Angegeben ist in Klammern auch die Sensibilität.

- Interphase (DNA-Synthese)
 - *Präsynthesephase* G_1 (gering, im Übergang zu S sehr hoch)
 - *Synthesephase* S (resistent)
 - *Postsynthesephase* G_2 (sehr hoch)
- *Mitose* M
 - Prophase (am höchsten)
 - Metaphase (sehr hoch)
 - Anaphase (sehr hoch)
 - Telophase (sehr hoch)

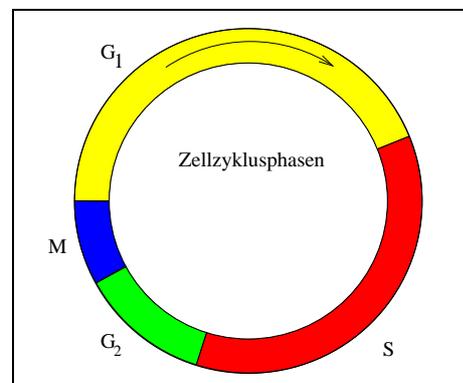


Abb. 8 Zellzyklusphasen

Es ist zu erkennen, daß die Sensibilität dann besonders hoch ist, wenn der Doppelstrang aufgetrennt wird. Hier kann es bereits durch Einzelstrangbrüche zu Schädigungen kommen. Abbildung 9 zeigt links Beispiele für einen letalen Strahlenschaden. Beim Strahlenschaden in der Interphase (oberes Beispiel) ist die Zelle selbst nicht mehr lebensfähig, sie stirbt ab. Anders beim Schaden während der Reproduktion. Dort können noch Tochterzellen gebildet werden, die aber alle nicht mehr lebensfähig sind. Die subletalen Strahlenschäden (rechter Teil der Abbildung) lassen die Zelle entweder unbeeinflusst (oben) oder erlauben ihr eine Erholung (unten). In diesem Fall setzt der Zellteilungszyklus für eine Weile aus, ehe eine beschleunigte Teilung erfolgt.

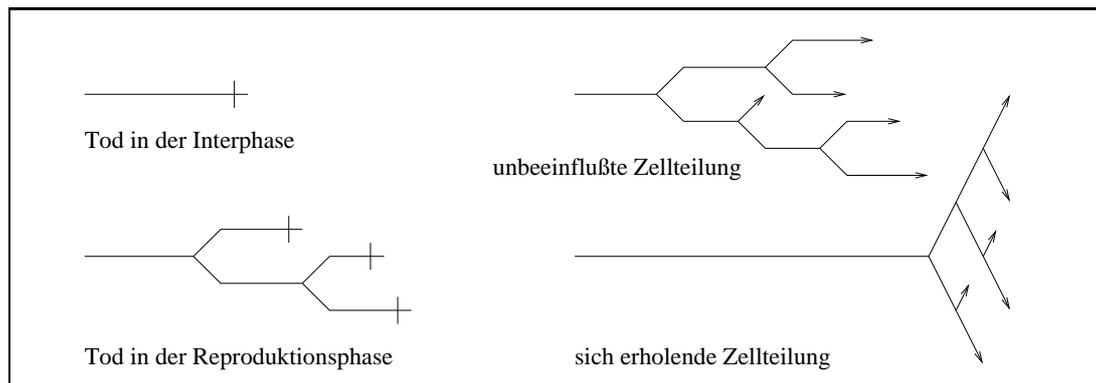


Abb. 9 Auswirkung letaler (links) und subletaler Strahlenschäden (rechts) auf die Zellteilung

Im Regelfall sind die Zellzyklen asynchron. Wie jedoch das letzte Beispiel zeigt, ließe sich durch Bestrahlung eine Synchronisation der Zellzyklen erreichen. Ein Vorschlag für eine effektive Strahlenbehandlung von Tumoren ist eine vorangeschickte Bestrahlung, welche die Zellzyklen in G_2 blockiert, so daß sie nach dem Ende dieser Blockade synchron laufen und gemeinsam in die hochsensible M -Phase eintreten. Dieser Vorschlag, an sich gut erdacht, hat nur ein Problem, welches die Methode undurchführbar macht: Die Zellen einer Tumorphpopulation haben auch nach der Synchronisation unterschiedlich lange Phasen. So kann es gut möglich sein, daß eine verlängerte S -Phase erwischt wird, in welcher der Zellteilungszyklus resistent gegen die Strahlung ist.

3.4 Chromosomenaberrationen

Unter *Chromosomenaberrationen*, bekannter unter dem Namen *Mutationen*, versteht man Veränderungen an der DNA, welche die dort lokalisierten Erbinformationen verändern. Neben dem Ausfall des ganzen Chromosoms können auch Stücke verändert werden. Bekannt sind Inversion (Verdrehung), Dublikation (Verdopplung), Stückausfall und Translokation (Verschiebung). Daneben kennt man verschiedene Formen von *Genmutationen*:

- *Punktmutation* (Austausch einer einzelnen Base)
- *Transitionsmutation* (Verschmelzung von Purinbasen zu einer Base)
- *Transversionsmutation* (Austausch von Pyrimidin- und Purinbase)
- *Defektionsmutation* (Verlust der Base)
- *Insertionsmutation* (Einbau überzähliger DNA-Stücke)
- *Rastermutation* (Einbau purinartiger Substanzen, z.B. Akridin)

Mutationen können unterschiedliche Folgen haben, je nachdem, ob die Mutation somatischer oder genetischer Natur ist, also auf einer Körper- oder eine Keimzelle stattfand.

somatische Mutation

- Tod der Zelle
- Funktionsverlust
- spätere Entartung (Tumor)
- keine Vererbung

genetische Mutation

- letale Faktoren (z.B. das Absterben von Keimen während der Schwangerschaft)
- Vitalität, Fertilität, Stoffwechsel gestört
- Veränderung des Phänotyps, Fehlbildung
- Vererbung der Mutation

4. Tumorentstehung

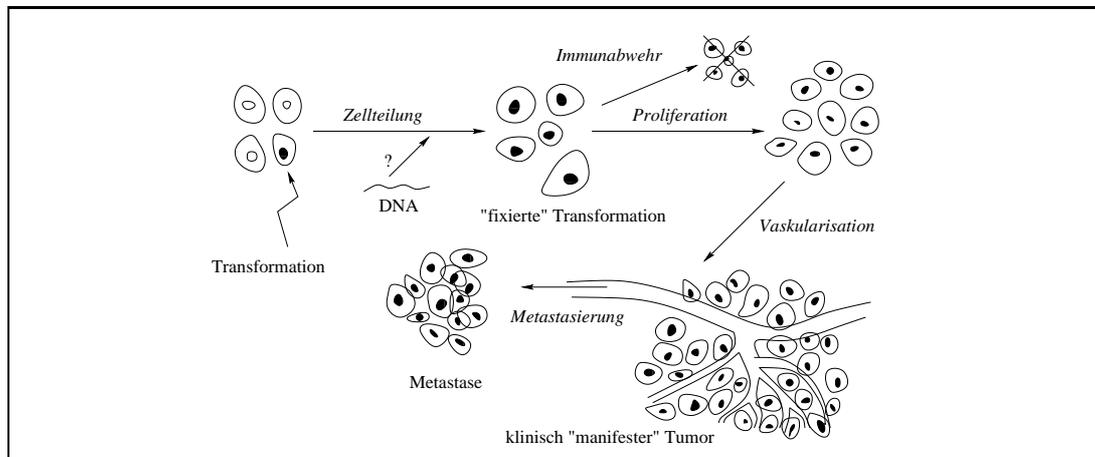


Abb. 10 Entstehungsphasen eines Tumors

Abbildung 10 zeigt die verschiedenen Phasen bei der Entstehung eines Tumors. Sie beginnt mit der Veränderung einer Zelle beispielsweise durch Strahlung, die in ihr eine Mutation bewirkt. Es kommt zur Zellteilung. Der unklare Zustand der DNA wird damit in den Tochterzellen fixiert. In dieser Phase hat das Immunsystem des Körpers noch Möglichkeiten, einzugreifen und die Proliferation eines Tumors zu verhindern. Im Zuge der Vaskularisation senden die Tumorzellen Angiogenesefaktoren aus, also Faktoren zur Ausbildung neuer Blutgefäße. Der Tumor ist in diesem Stadium „klinisch manifest“ und gibt an das Blutkreislaufsystem Metastasen ab, welche Tumoren auch an anderen Stellen entstehen lassen. Spätestens hier kontrolliert der Tumor sich selbst. Man unterscheidet folgende drei Phasen:

- 1. Phase: somatische, weniger genetische Veränderungen
- 2. Phase: eine defekte Zelle ist Promotor noch gesteuerter Geschwulste
- 3. Phase: autonome Geschwulste

Haupttrisikofaktor bei der Entstehung von Tumoren ist laut ICRP 26 der stochastische Strahlenschaden. Die Indikation eines genetischen Schadens (F_1 - und F_2 -Generation) liegt bei $4 \cdot 10^{-3} / Sv$, die Indikation für einen somatischen Schaden (Tumorindikation) für Erwachsene auf dem gleichen Wert, für Jugendliche bei $8(-12) \cdot 10^{-3} / Sv$ (UNSCEAR 1988). Diese Schäden werden allerdings erst spät sichtbar, was mit der hohen Latenzzeit des Tumors zusammenhängt. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die mittleren Latenzzeiten von Tumoren beim Menschen bei lokaler Bestrahlung. Die Latenzzeiten sind bei Ganzkörperbestrahlung natürlich entsprechend kürzer.

Blut (Leukämie)	10 – 15	Hals und Nacken	22.8 – 24.1
Schilddrüse	20.3	Kehlkopf und Rachen	23.4 – 27.3
Blase	20.7	Haut	24.4 – 41.5
Brust	22.6		

Tab. 5 Mittlere Latenzzeit von Tumoren beim Menschen (in Jahren)

Unterschiedlich ist in den verschiedenen Organen auch das Risiko, daß sich dort ein Tumor festsetzt. Tabelle 6 gibt die Inzidenz pro Gray an.

Blut (Leukämie)	$20 - 50 \cdot 10^{-4}/\text{Gy}$
Schilddrüse	$100 \cdot 10^{-4}/\text{Gy}$
Brust	$100 \cdot 10^{-4}/\text{Gy}$
Lunge	$25 - 56 \cdot 10^{-4}/\text{Gy}$
Magen, Leber, Dickdarm	$10 - 15 \cdot 10^{-4}/\text{Gy}$
Knochen, Dünndarm, Pankreas, Rektum	$2 - 5 \cdot 10^{-4}/\text{Gy}$

Tab. 6 Risikorate für einen Tumor in verschiedenen Organen

4.1 Tumor-Kompartimentierung

Eine wichtige Frage ist, durch welche Eigenschaften sich Tumorzellen gegenüber Zellen des Normalgewebes auszeichnen. Sie bestimmt, durch welche Indikationen ein Tumor erst ausfindig gemacht werden kann. Doch bevor solche Indikationen im folgenden Abschnitt angegeben werden sollen, muß festgestellt werden, daß Tumorzellen selbst unterschiedlich beschaffen sein können. Man unterscheidet

- *benignes (gutartiges) und malignes (bösartiges) Stromagewebe*, wobei benignes Gewebe langsam wachsende, noch differenzierte Zellen besitzt, während malignes Gewebe schnelles, infiltrierendes Wachstum zeigt und zu Metastasenbildung neigt.
- *unterschiedliche Tumorzellklone*, die aufgrund unterschiedlicher Genomverluste verschieden sensibel sind.
- *Growth-fraction* und *Go-fraction*, also das Bestreben, zu wachsen oder sich fortzubewegen
- *differenzierte Zellzyklusphasen*
- *euoxische, hypoxische und anoxische Areale*

Gerade letzteres ist für die Strahlentherapie wichtig. Denn ein Tumor ist nicht einfach die Ansammlung von Tumorzellen, wie man gemeinhin annehmen könnte. Da Zellen ab $200\mu\text{m}$ vom Blutgefäß nicht mehr mit Sauerstoff versorgt werden können, nimmt der Sauerstoffgehalt zu den Außenbereichen hin ab, es kommt zur Ausbildung der drei Areale. Ein Tumor besteht oberflächlich aus Karzinomen, das Bindegewebe bilden mesenchymale Geschwülste.

4.2 Indikation

Charakteristisch für einen Tumor ist das ungehemmte Wachstum, auch als *Proliferation* bezeichnet. Besitzen Normalzellen die Eigenschaft, durch Nachbarzellen am weiteren Wachstum gehindert zu werden, so vermehren sich Tumorzellen nahezu ungehemmt, nur durch die oben genannten Versorgungsschwierigkeiten gebremst. Dies führt zu Beginn zu einem exponentiellen Anwachsen der Zellenzahl, das Zellwachstum folgt im weiteren Verlauf der *Gompertz-Funktion*.

Mögliche Indikationsmethoden für Tumore sind

- 3-H-Thymidin-Einbau (in der *S*-Phase)
- Durchfluß-Zytometrie (Messung des DNA-Anteils pro Zelle)
- BUdR-Markierungsindex (DNA-Markierung in der *S*-Phase) durch Färbung mit einem entsprechenden Antikörper (T pot-Bestimmung)
- KI-67 (Antikörper gegen das Wachstumsprotein)

4.3 Klinische Daten

Hier seien einmal einige klinische Daten genannt, um die Unterschiede zwischen den Tumoren sichtbar werden zu lassen. In der nebenstehenden Tabelle wird Wachstumsfraktion, Verdopplungszeit und Verlust für den Embryonal-Tumor (E) und das Adenokarzinom (A) miteinander verglichen.

Kriterium	(E)	(A)
Wachstumsfraktion	0.90	0.06
Verdopplungszeit	27s	83s
Verlust	0.94	0.71

Auch die Dosiswerte zur Bestrahlung eines Tumors können sehr unterschiedlich sein. So benötigt man für ein Semitom (Hoden) und Fälle von Leukämie etwa 20 – 30 Gy, für Knochen- und Weichteilsarkome sind Dosiswerte von mehr als 75 Gy erforderlich. Diese Dosis ist zudem noch abhängig vom Alter.

4.4 Tumorwachstum

1 μ g	1 000 Zellen	langes „unsichtbares“ Vorstadium
1 mg	1 000 000 Zellen	”
1 g	1 000 000 000 Zellen	”
10 g	10 000 000 000 Zellen	„frühes“ Karzinom
100 g	100 000 000 000 Zellen	”
1 kg	1 000 000 000 000 Zellen	„spätes“ Karzinom

Tab. 7 Stadien des Tumorwachstums

Tabelle 7 gibt einen Überblick über das Tumorwachstum, wobei die Zahlenangaben als Größenordnungen zu verstehen sind. Tumore aus tausend Zellen sind noch nicht diagnostizierbar. So durchläuft ein Tumor zunächst ein recht langes Vorstadium, ehe er nachweisbar wird. Doch ist er erst einmal nachweisbar, so greift bereits die körpereigene Immunabwehr nicht mehr. Diese kann nur Tumore bis zu einer Größe von einigen Gramm bewältigen. Hier muß die Strahlentherapie einsetzen. Abbildung 11 zeigt verschiedene Therapieverläufe, angegeben ist die zeitliche Entwicklung der Zellenzahl des Tumors, ausgehend von einem Tumor von 10^{12} Zellen, also der Masse von etwa einem Kilogramm. Das exponentielle Wachstum des Tumors ist aufgrund der logarithmischen Skala hier eine aufsteigende Gerade, der Abbau eine abfallende Gerade. Die erste Therapie, welche die Zahl der Zellen lediglich auf ein Zehntel herunterdrückte, wirkte nur für kurze Zeit und versagte auf längere Sicht. Nach den beiden als nächstes dargestellten Therapieverläufen benötigt der Tumor sehr viel länger, um wieder auf die anfängliche Größe anzuwachsen. Man

spricht vom *frühen* bzw. *späten Rezidiv*. Dabei kann beim späten Rezidiv der Zeitpunkt, an dem der Tumor die Ausgangsgröße wieder erreicht hat, auch weit hinter der durchschnittlichen Lebenserwartung des Patienten liegen. Ist der Tumor auf die Größenordnung von einigen Millionen Zellen zurückgefahren, so greift nun auch möglicherweise die körpereigene Immunabwehr in ihrer humoralen und zellulären Ausformung. Ihre Wirkung ist als Zickzackkurve in der Abbildung zu erkennen. Erst bei noch kleineren Tumoren führt sie aber letztendlich zur echten Heilung.

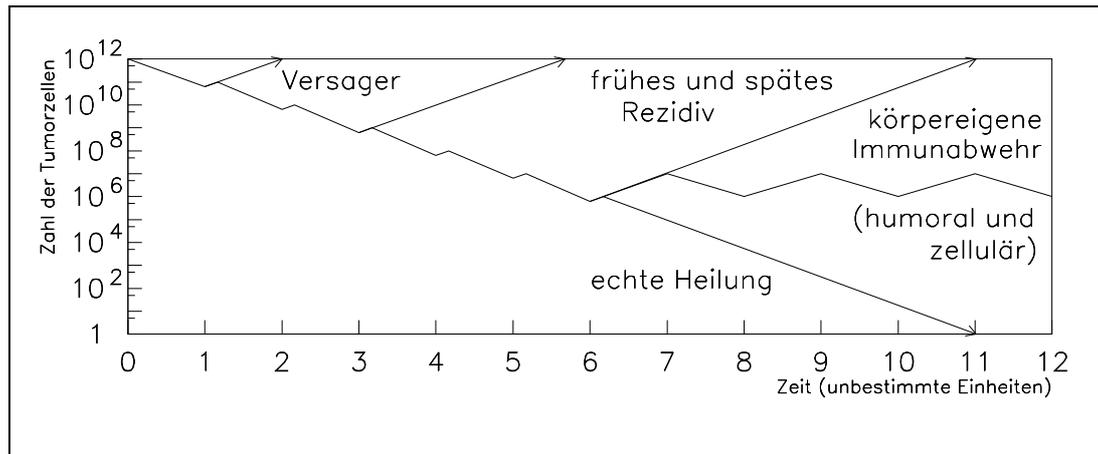


Abb. 11 Heilungsverlauf bei unterschiedlich starker Reduktion der TumorgroÙe

5. Tumorstrahlentherapie

Wie kann man sich all das in den vergangenen Kapiteln erworbene Wissen über die Eigenschaften sowohl der Strahlenwirkung wie auch der Tumore zunutze machen, um eine wirksame Therapie zu konzipieren? Grundvoraussetzung für eine wirkungsvolle Strahlentherapie ist zunächst einmal, daß der Tumor *strahlensensibel* ist. Damit ist nicht gemeint, daß er überhaupt durch Strahlung beeinflußt werden kann, sondern daß seine Empfindlichkeit gegenüber Strahlung *über* der des umgebenden Normalgewebes liegt. Man spricht hier von der *Elektivität*, also der Wählbarkeit einer geeigneten Dosis. Abbildung 12 zeigt im Vergleich die Strahlenwirkung einer bestimmten Dosis auf Tumor- und Normalgewebe. Liegt die Kurve für das Tumorgewebe links von diejenige des Normalgewebes, wie im dargestellten Beispiel, so ist die Elektivität gegeben.

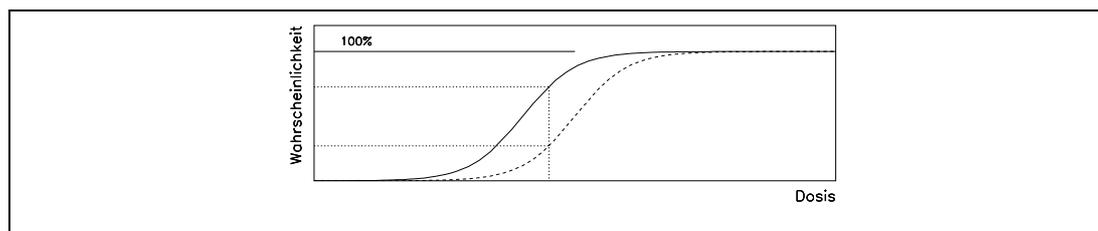


Abb. 12 Dosisabhängigkeit der Strahlenwirkung für Tumorgewebe (durchgezogene Linie) und Normalgewebe (gestrichelt). Die gewählte Dosis ist für die Strahlentherapie geeignet.

5.1 Verfahren zeitlicher Dosisverteilung

Um die Elektivität der Strahlendosis zu erhöhen, können verschiedene Verfahren verwendet werden, deren Prinzipien bereits in Abschnitt 1.5 erläutert wurden. Zu den Verfahren *zeitlicher Dosisverteilung*, auf welche in diesem Abschnitt eingegangen werden soll, zählen

- Protrahierung: eine Verlängerung der Bestrahlungszeit unter gleichzeitiger Herabsetzung der Dosisleistung
- Fraktionierung: eine Aufteilung der Gesamtdosis in kleine Einzeldosen unter Einschaltung von Erholungsintervallen.

Auf die Fraktionierung soll hier genauer eingegangen werden. Die einfachste (und zugleich unwirksamste) Art der Fraktionierung ist die tägliche Bestrahlung für die Dauer von beispielsweise 10 Minuten. In den verbleibenden 1430 Minuten kann sich das Gewebe dann wieder erholen. Das gilt jedoch für Normal- wie Tumorgewebe – womit der Effekt aufgehoben ist, sowohl derjenige der Protrahierung wie auch derjenige der Bestrahlung selbst. Eine erste Hyperfraktionierung wäre eine Teilung in 12 Stunden, die allerdings auch noch nicht viel effektiver ist. Eine entscheidende Verbesserung bietet die *akzellorative Fraktionierung*, bei welcher die zweite Dosis jeweils höher ist als die erste. Ihr Effekt wird in Abschnitt 5.3 betrachtet.

Zellzyklusphase	zeitliche Dauer
G_1	variabel
S	6–9 Stunden
G_2	1–2 Stunden
M	1 Stunde

Tab. 8 Realzeit der Zellzyklusphasen für ein Plattenepithelkarzinom

Wichtig sind bei der Fraktionierung die Bestrahlungspausen, die zur Erholung des Normalgewebes ausreichen müssen. Innerhalb von zwei Stunden sind etwa 50% des Gewebes repariert. Ist die Bestrahlungsabfolge zu schnell, so bleibt zu wenig Zeit für die Reparatur des Normalgewebes. In Tabelle 8 sind im Vergleich dazu die Zellzyklusphasen eines Plattenepithelkarzinoms angegeben.

Die nebenstehende Abbildung 13 zeigt die Überlebensrate bei verschiedenen Bestrahlungsplänen für Tumor- und Normalgewebe. Die glatte Kurve ist die Überlebensrate eines Tumorgewebes bei einmaliger Bestrahlung. Eine geeignete Fraktionierung läßt das Tumorgewebe Schritt für Schritt zugrunde gehen (gezackte absteigende Kurve), während das Normalgewebe sich während der Bestrahlungspausen weitestgehend erholen kann. Allerdings bleiben auch hier irreparable Schäden zurück.

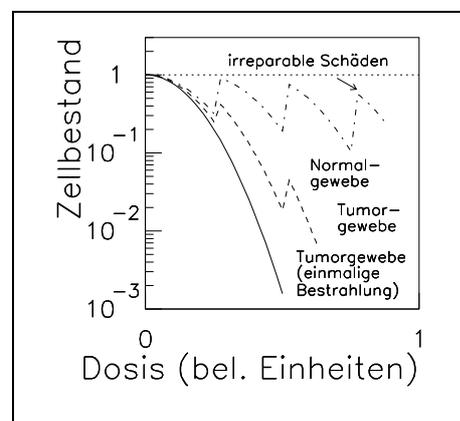


Abb. 13 Fraktionierung und Überlebensrate

5.2 Tumorvernichtungsdosis

Unter der *Tumorvernichtungsdosis* versteht man diejenige Dosis, die mit 95% Wahrscheinlichkeit zur lokalen Tumorkontrolle (also seiner Zerstörung) führt. Sie ist nicht nur von der Art, sondern auch von der Menge der Tumorzellen abhängig, also ein Volumenfaktor. Bei Tumoren unter 1ml Volumen braucht man 50 – 65Gy, bei solchen über 6ml bereits mehr als 80Gy. Als Faustregel gilt, daß für eine Verdopplung des Volumens ein Zusatz von 5Gy erforderlich ist. Eine obere Grenze für die Dosis ergibt sich klarerweise aus dem Regenerationsvermögen des Normalgewebes. Ist ein Tumor zu groß, so muß dieser zunächst teilweise chirurgisch entfernt werden, ehe eine Strahlentherapie anwendbar ist. Hier stellt sich natürlich die Frage, warum die Entfernung des Tumors nicht vollständig chirurgisch erfolgen kann. Der Grund in der Rezidiewahrscheinlichkeit, also der Wahrscheinlichkeit, daß der Tumor wieder auf seine bisherige Größe anwächst. Sie ist bei einer Operation mit nachfolgender Bestrahlung mit 10% erheblich geringer als bei einer rein operativen Methode (95%).

Eine weitere Erhöhung der Tumorvernichtungsdosis ergibt sich aus einer unliebsamen Eigenschaft der Tumorzellen, nämlich teilweise hypoxisch zu sein. Da von den Gefäßen nur eine begrenzte Schichtdicke des Tumorgewebes versorgt werden kann, schließt sich an diese weiter außen eine unterversorgte hypoxische Problemzone an, in der die Proliferation zur Ruhe gekommen ist. Ganz außen folgen dann die absterbenden Zellen (Nekrose).

Wie die nebenstehende Tabelle 9 zeigt, wird die Tumorvernichtungsdosis durch den Anteil hypoxischer Zellen stark beeinflusst, denn hypoxische Zellen sind, wie bereits in Abschnitt 1.5.4 angesprochen, unempfindlicher gegen ionisierende Strahlung als euoxische. Ein menschlicher Tumor besitzt 1 – 12% hypoxische Zellen.

Anteil hypoxisch	Tumorvernichtungsdosis
0%	40.0 Gy
0.1%	66.3 Gy
1.0%	76.0 – 73.3 Gy

Tab. 9 Tumorvernichtungsdosis

Das Vorhandensein einer hypoxischen Schicht macht aber auch die Vermeidung eines Rezidivs bei einseitiger Bestrahlung unmöglich. Denn die Bestrahlung trifft vorrangig die euoxische Schicht und zerstört diese. Dadurch wird aber die hypoxische Schicht wieder „zum Leben erweckt“, der Tumor kann wieder anwachsen. In Tabelle 10 ist eine treffertheoretische Modellrechnung für eine fraktionierte Bestrahlung gezeigt, aus der hervorgeht, daß die Effektivität im gleichen Sinne wie die Zellrestzahl abnimmt.

Tab. 10 Modellrechnung

Fraktion	Einzel-dosis (ED)	Gesamt-dosis (DD)	Mortal. quote	Zellzahl	-vernichtung	-rest
1	3.0 Gy	3.0 Gy	90%	100 000	90 000	10 000
2	3.0 Gy	6.0 Gy	99%	10 000	9 000	1 000
3	3.0 Gy	9.0 Gy	99.9%	1 000	900	100
4	3.0 Gy	12.0 Gy	99.99%	100	90	10
5	3.0 Gy	15.0 Gy	99.999%	10	9	1

5.3 Kriterien und Probleme

Kriterien der Strahlentherapie sind

- *Resistenz* gegen die Strahlungswirkung
- *Reparatur* der Strahlungsschäden
- *Reoxygenierung* des hypoxischen Bereiches
- *Repopulation* nekrierter Bereiche
- *Redistribution*, also die Aufhebung der Zellzyklussynchronisation
- *Rezyklisierung*, also die Wiederaufnahme des normalen Zellzyklus mit einem konstanten Verhältnis von G_0 und den anderen Phasen

Abbildung 14 zeigt noch einmal diejenigen Kriterien, die mit der Hypoxie des Tumorgewebes zusammenhängen. Links ist die Strahlenempfindlichkeit, bezogen auf die Empfindlichkeit sauerstofffreien Gewebes dargestellt. Die Empfindlichkeit ist also durch das OER gegeben. Die maximale Strahlenempfindlichkeit, die bei einem Sauerstoff-Partialdruck von 100 mm Hg gemessen wird, übersteigt die minimale um ein OER von etwa drei. Man erkennt die relative Strahlungsunempfindlichkeit des Tumorgewebes gegenüber derjenigen des Normalgewebes, die sich aus dem unterschiedlichen Partialdruck ergibt. Abbildung 14 rechts zeigt, wie durch die Hintereinanderfolge von zwei Bestrahlungen trotz der hypoxischen Schicht der Tumor dennoch reduziert werden kann. Die erste Bestrahlung vernichtet das euoxische Gewebe nahe der Gefäße, der Anteil hypoxischer Zellen steigt auf nahezu 100%. Durch eine zweite, stärkere Bestrahlung werden nun die hypoxischen Zellen selbst zerstört. Dies ist das Prinzip der akzellerativen Fraktionierung.

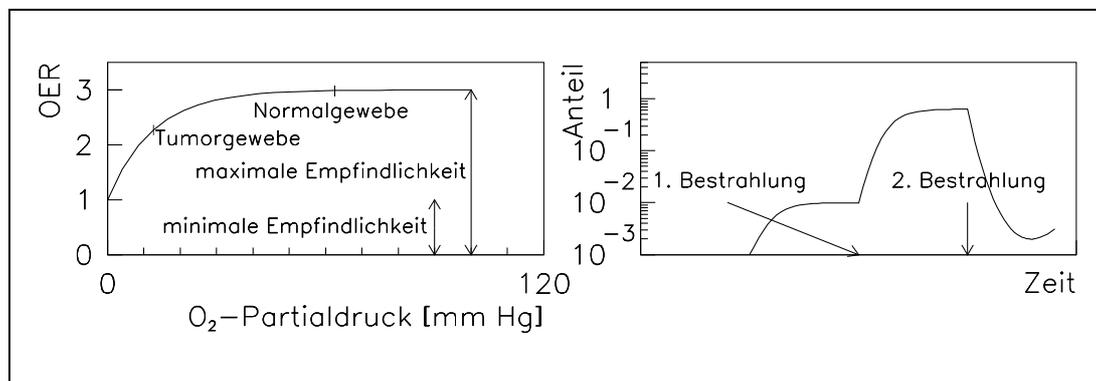


Abb. 14 Strahlenempfindlichkeit in Abhängigkeit vom Sauerstoff-Partialdruck (links) und das Prinzip der akzellerativ fraktionierten Bestrahlung (rechts)

Für die Bestrahlungsplanung werden verschiedene Verfahren der Dosismodifikation angewandt, die hier kurz vorgestellt werden sollen:

- *Feld-in-Feld-Boost* (Koronar- und Kernbestrahlung)
- *Shrinking-Field-Technik* (auf Kernbereich zusammenschrumpfendes Feld)
- *Feldscanning* (Bestrahlung mit Hilfe eines modulierten Nadelstrahls, problematisch sind die auftretenden Feldgradienten und die Verifizierung)
- *dynamische Therapie* (zeitlich sich wandelnde Feldformen)

Schwächstes Glied in der Bestrahlungsplanung ist die Definition des Targets. Dies liegt daran, daß es Bereiche hoher und niedriger Tumorzellenkonzentrationen geben kann, aber nie ein genau definiertes Tumolvolumen. Dieses muß in den meisten Fällen abgeschätzt werden.

5.4 Neue Ansätze

Neue Ansätze in der Strahlentherapie sind vor allem in der Radio-Chemotherapie zu finden, in der *Zytostatika* eingesetzt werden. Dies sind Stoffe, welche den Zellzyklus beeinflussen. In ihrer Wirkungsweise finden sich Zytostatika über einen weiten Bereich gestreut, von proliferationsabhängigen hin zu -unabhängigen und von phasenabhängigen bis zu -unabhängigen. Für die Radio-Chemotherapie sind solche von Nutzen, die gerade an den Stellen des Zellzyklus angreifen, an denen die Strahlentherapie nicht wirkt. Dies sind die Phasen G_1 und S . Verwendung finden Methotrexat, Mitomycin, S -Fluorourazil und Cisplatin. Sie wirken als

- Radiomimetika, also Stoffe, die den Strahleneffekt verstärken
- Hypoxische Sensibilisatoren
- Erholungshemmer

Entscheidend für ihre Wirksamkeit ist der *Elektivitätsfaktor*,

$$\text{Elektivitätsfaktor} = \frac{\text{Strahleneffekt im Tumorgewebe}}{\text{Strahleneffekt im Normalgewebe}}$$

5.5 Dosis-Zeit-Modelle

Den Abschluß dieser Vorlesungsreihe soll der Vergleich zweier Modelle zur Bestimmung der effektiven Dosis bei Fraktionierung bilden. Das *Standardmodell* stammt von Ellis (1968) und gibt die normale Standarddosis (normal standard dosis, NSD) an als

$$\text{NSD} = \frac{D}{N^{0.24} \times T^{0.11}} \text{ (ret)},$$

D = Gesamtdosis in Centigray (cGy)

N = Anzahl der Fraktionen

T = Gesamtbehandlungszeit in Tagen

ret = Röntgen-Äquivalenzzeit (Röntgen equivalent time)

In dieser Formel fehlen sämtliche Volumenfaktoren. Sie ist daher nur für dünnes, früh reagierendes Gewebe anwendbar, die angegebenen Exponenten gelten auch nur für Bindegewebe.

Das *linear-quadratische Modell* berücksichtigt unterschiedliches Reparaturverhalten. Sein qualitatives Verhalten ist in der nebenstehenden Abbildung 15 dargestellt. Man unterscheidet letale Strahlenschäden (Koeffizient α , früher Isoeffekt) und subletale Strahlenschäden (Koeffizient β , später Isoeffekt). Diese werden verbunden zu

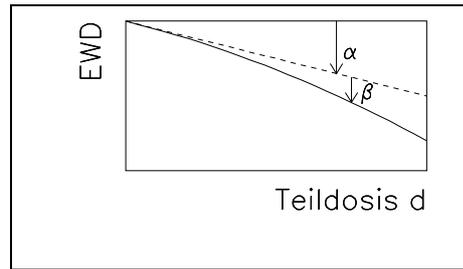


Abb. 15 linear-quadratisches Modell

$$EWD = N(\alpha d + \beta d^2)$$

wobei d die Einzeldosis angibt. Es besitzt aber seinerseits die Schwäche, daß die Gesamtbehandlungsdauer nicht mit eingeht. Sie muß konstant gehalten werden. Unter dieser Einschränkung kann man zwei verschiedene Fraktionierungen mit Einzeldosen d_1 und d_2 miteinander vergleichen, um die Veränderung der effektiven Wirkungsdosis von EWD_1 auf EWD_2 zu bestimmen. Die Anzahl der Fraktionen fällt dabei insgesamt heraus, man erhält

$$EWD_2 = EWD_1 \frac{\alpha/\beta + d_1}{\alpha/\beta + d_2}$$

Das hier angegebene Verhältnis wird als *Fraktionierungsfunktion* bezeichnet. Einziger gewebeabhängiger Parameter ist der *Gewebefaktor* α/β . Tabelle 11 zeigt, daß er für früh reagierendes Gewebe hoch, für spät reagierendes Gewebe dagegen niedrig und sehr breit gestreut ist.

Gewebe	α/β
Plattenepithelkarzinom	25 Gy
Dünndarmkarzinom	6 – 13 Gy
spät reagierendes Gewebe	1.5 – 5 Gy

Tab. 11 Gewebefaktoren für verschiedene Gewebe

Literatur

Thomas Herrmann, Michael Baumann:
 Klinische Strahlenbiologie – kurz und bündig
 3. überarbeitete Auflage 1997
 Gustav Fischer Verlag, Jena
 ISBN 3-437-31140-9