

Strahlentherapie

Richard Bauer, JLU Gießen

Wirkung ionisierender Strahlung

direkte Strahlenwirkung:

Ionisierung eines Biomoleküls (DNA)

indirekte Strahlenwirkung:

(1) Ionisierung von Wasser =>
Radikalbildung

(2) Radikale schädigen Biomoleküle (DNA)

locker ionisierende Strahlung schädigt ca.

1/3 direkt, 2/3 indirekt

dicht ionisierende Strahlung schädigt mehr direkt

Wirkung ionisierender Strahlung

die **Radiolyse** von Wasser ist für die meisten Schäden an Biomolekülen verantwortlich:

durch Radiolyse entstehen

- (1) **Ionen** (H^+ , O^- , H_2O^+ , e^-) und ungeladene, aber chemisch sehr aktive Bruchstücke:
- (2) **Radikale** (H , OH) und
- (3) **Peroxide** (H_2O_2)

Peroxidbildung wird durch molekularen Sauerstoff begünstigt (**Sauerstoffeffekt**)

Sauerstoffeffekt, LET

die schädigende Wirksamkeit locker ionisierender Strahlung (niedriger LET) wird durch Sauerstoff um Faktor 2 - 3 erhöht

bei dicht ionisierender Strahlung (hoher LET) können Radikale miteinander reagieren,
=> Peroxide entstehen unabhängig vom Sauerstoffgehalt,
„Sauerstoffeffekt“ nimmt ab

Strahlenschäden an der DNA

Einzelstrangbrüche (dosisproportional)

Doppelstrangbrüche (dosisproportional)

Basenschäden (Modifikation, Verlust)

Störung von Wasserstoffbrücken

Vernetzung innerhalb der DNA

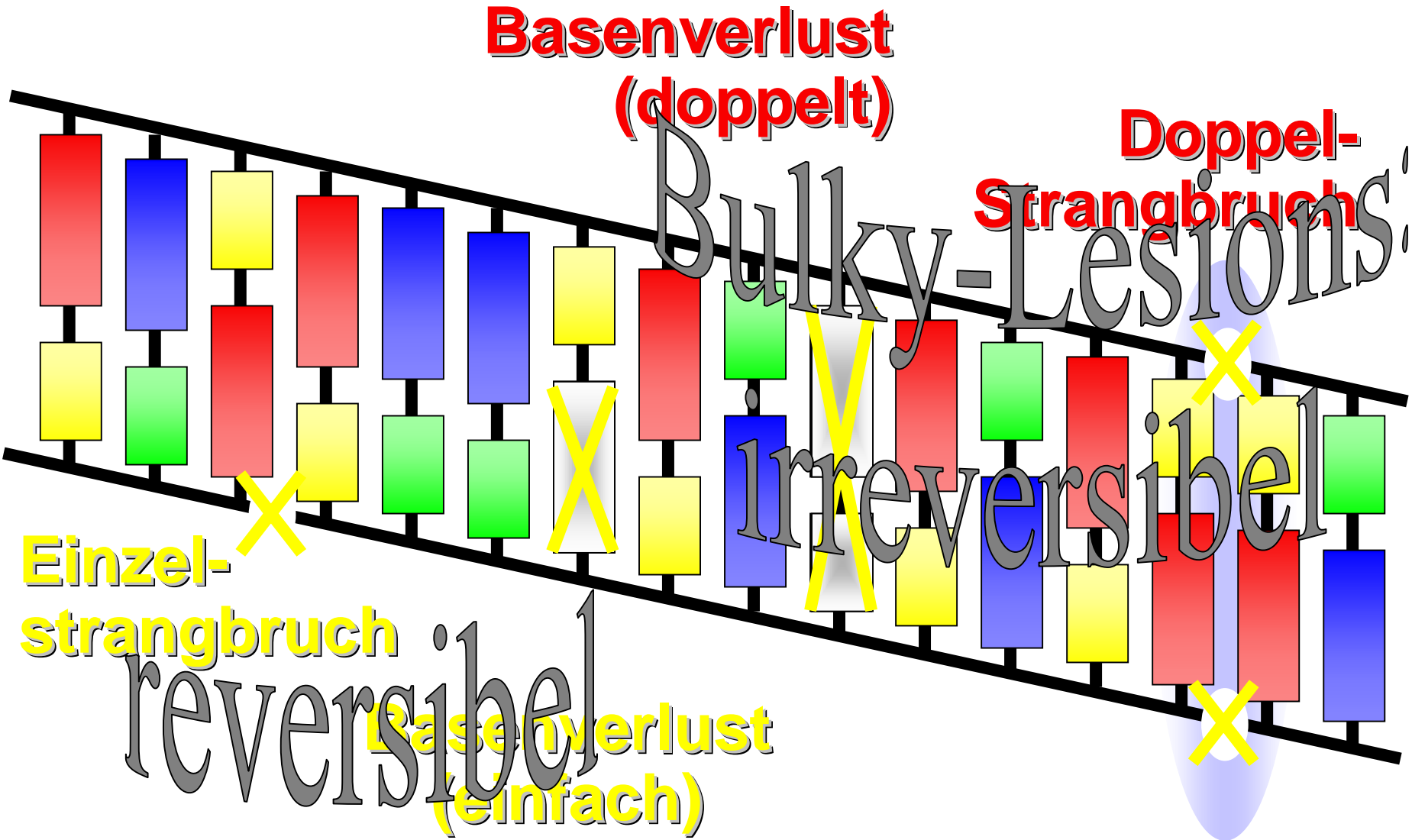
DNA-Protein-Vernetzungen

„Bulky-Lesions“ (Mehrfachschäden)

viele Schäden (außer Bulky-Lesions) können
innerhalb von 2 h repariert werden

Reparatur nach 6 - 8 h abgeschlossen

Strahlenschäden an der DNS



Strahlenschäden an der DNA

ionisierende Strahlung, durch die 63% einer Zellpopulation absterben (Überlebenswahrscheinlichkeit = $1/e$), verursacht pro Zelle:

| | |
|--------------------------|------|
| Einzelstrangbrüche | 1000 |
| Doppelstrangbrüche | 50 |
| Basenschäden | 200 |
| Protein-DNA-Vernetzungen | 150 |
| Bulky-Lesions | 450 |

durch **ionisierende Strahlung** wird
die **DNA-Replikation stark beeinträchtigt**,
die Proteinsynthese kaum

Mutationen

Mutationen sind bleibende Schäden an der DNA,
dem genetischen Code

somatische Mutationen:

- bleiben unentdeckt
- verändern den Phänotyp
- stören den Zellstoffwechsel
- können karzinogen sein
- können Letalfaktor darstellen
(für Zelle oder Individuum)

Keimzellmutationen

- beeinträchtigen Population

Wirkung ionisierender Strahlung

physikalische Primärprozesse: Ionisierung

direkte
Wirkung

indirekte
Wirkung

chemische Sekundärprozesse:
Radiolyse, Radikal- und Peroxidbildung

biochemische Veränderungen: Membrane, Enzyme, **DNS**

biologische Folgen (zelluläre Veränderungen):
Chromosomenanomalie, Proliferationsstörung, Zelltod

Körperzellen

akute oder
Frühschäden

nicht bösartige
Spätschäden

deterministische Strahlenschäden

Keimzellen

Tumor-
induktion

Erbschäden

stochastische Strahlenschäden

Mutationen

Genommutation:

- Änderung des Chromosomensatzes:
(Aneuploidie, Polyploidie)
- Änderung der Chromosomenzahl
(Mongolismus, Turner, Klinefelter)

Chromosomenmutationen

Strukturänderungen:

Deletion, Dislokation, Ringbildung, dizentrische Chromosomen

Punktmutationen

Mutationsverdoppelungsdosis

Dosis von 0.2 bis 2 Gy (Mittel 0.6 Gy) bewirkt etwa gleich viel Mutationen, wie natürlicherweise entstehen

Grenzwert der zusätzlichen Dosis 50 mSv / a
Generationszeit zwischen 18. und 30. LJ

Generationsdauer 12 Jahre:

$$600 \text{ mGy} / 12 = 50 \text{ mGy}$$

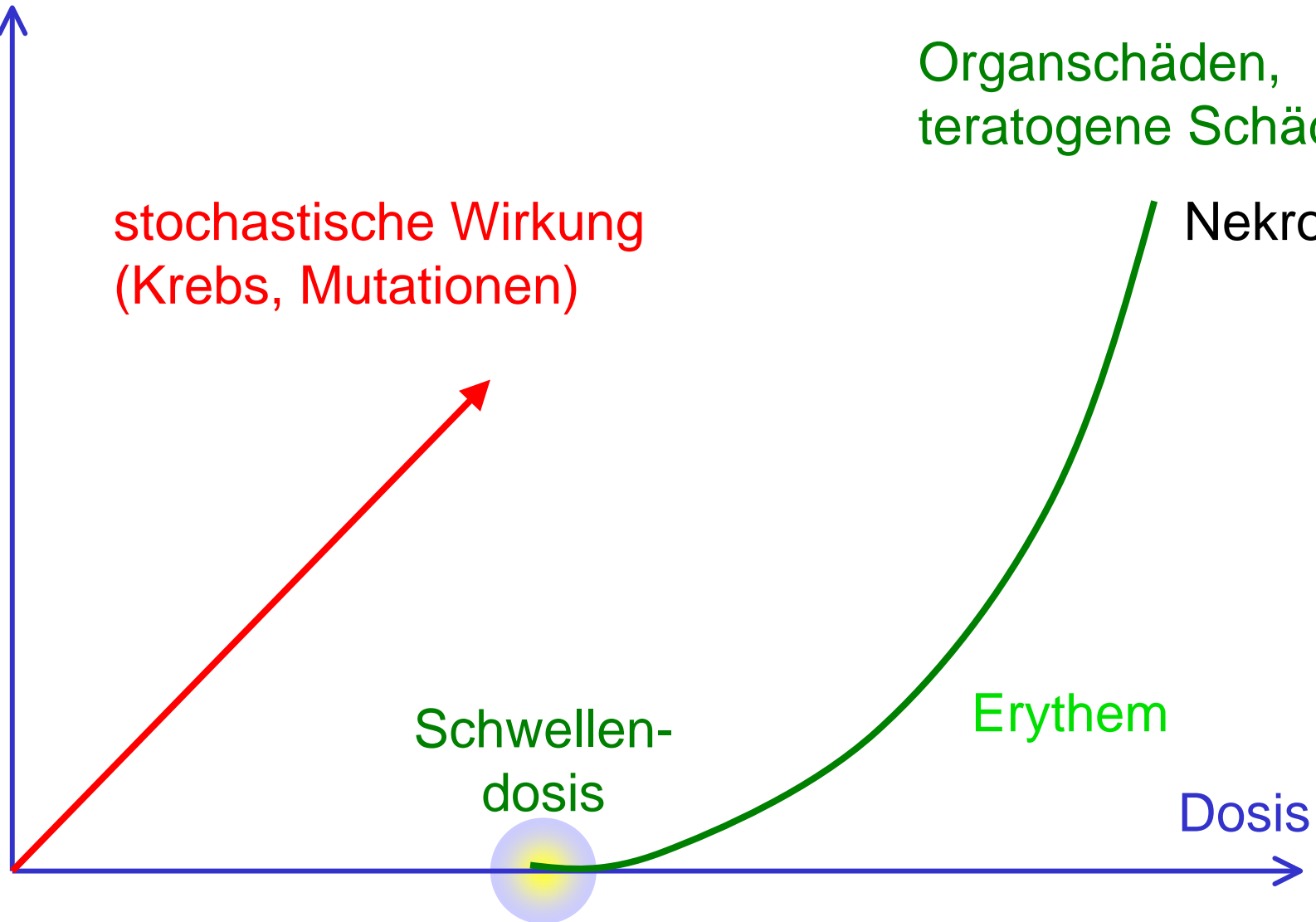
Hormesis

ionisierende Strahlung im sehr niedrigen Dosisbereich kann Zellfunktionen anregen („Reizbestrahlung“)

Ursache kann Stimulation von Abwehr- und Reparaturmechanismen sein

Strahlenwirkung

Effekt



Zelluläre Strahleneffekte

Erholung

Mutation (Krebs, Erbschäden)

reproduktiver Tod (Absterben nach wenigen
Zellteilungen)

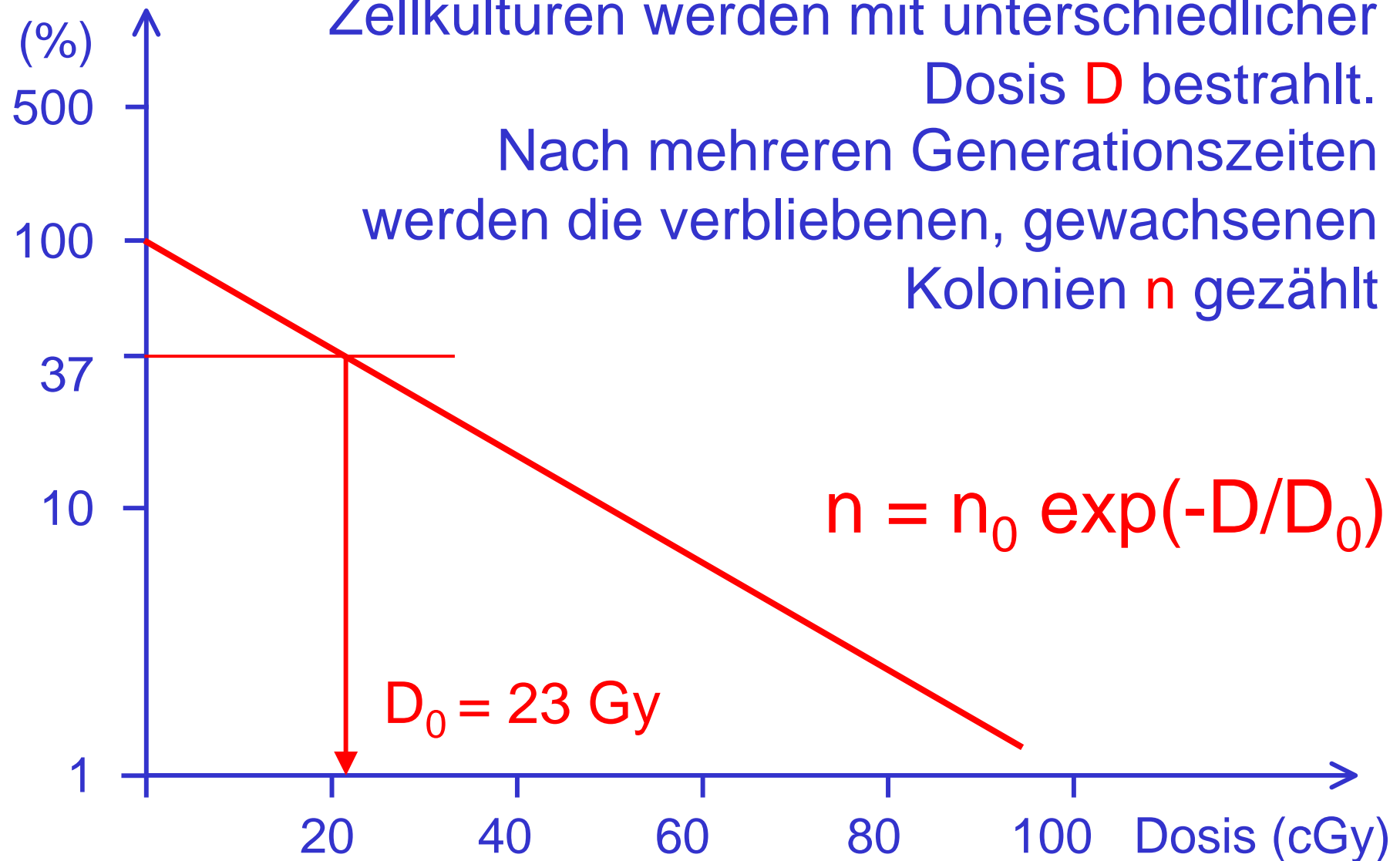
Interphasetod

unveränderte Teilung

(Bestrahlung in strahlenresistenter Phase)

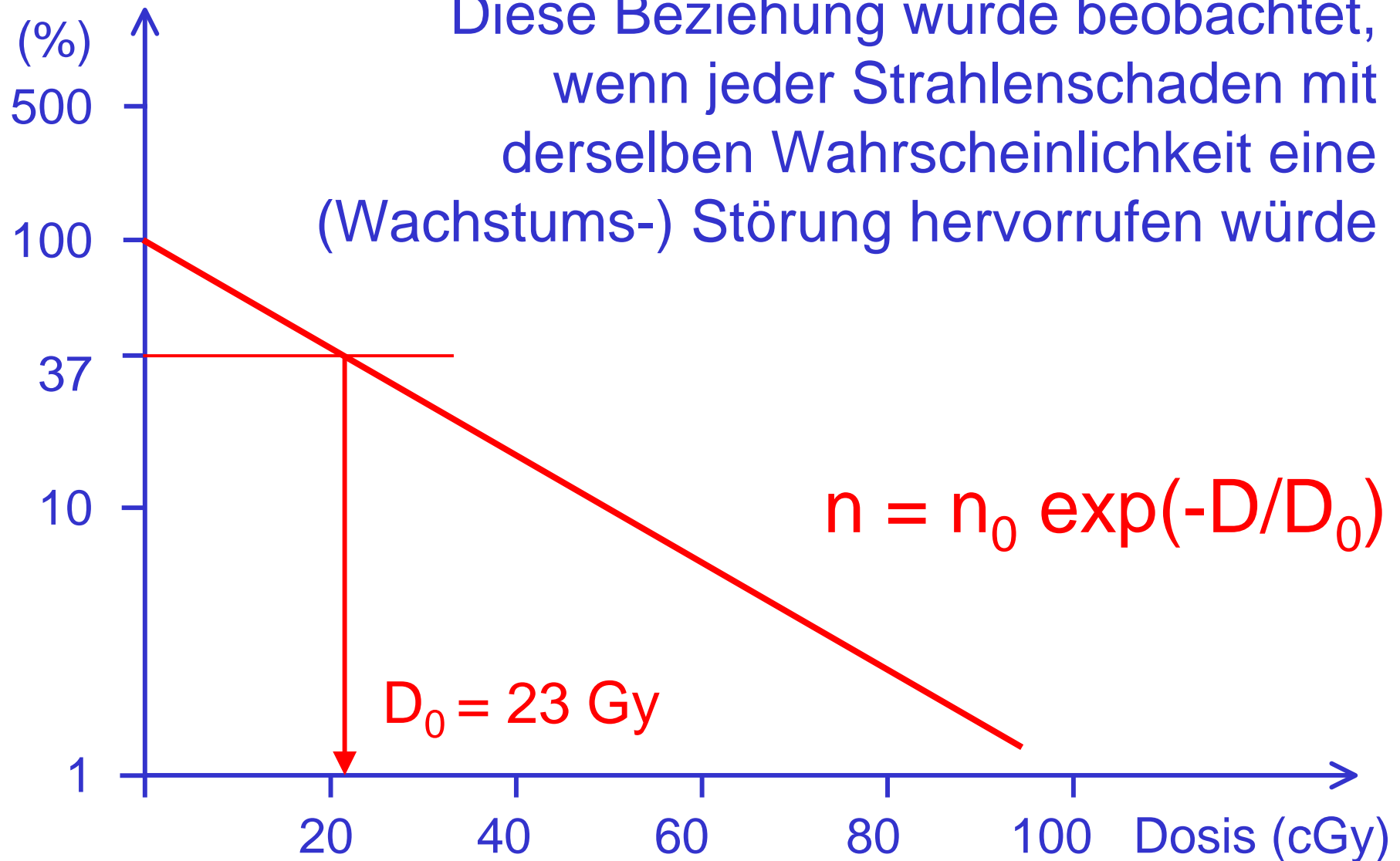
Dosis-Effekt-Kurven

Zellkulturen werden mit unterschiedlicher Dosis D bestrahlt.
Nach mehreren Generationszeiten werden die verbliebenen, gewachsenen Kolonien n gezählt



Dosis-Effekt-Kurven

Diese Beziehung würde beobachtet, wenn jeder Strahlenschaden mit derselben Wahrscheinlichkeit eine (Wachstums-) Störung hervorrufen würde

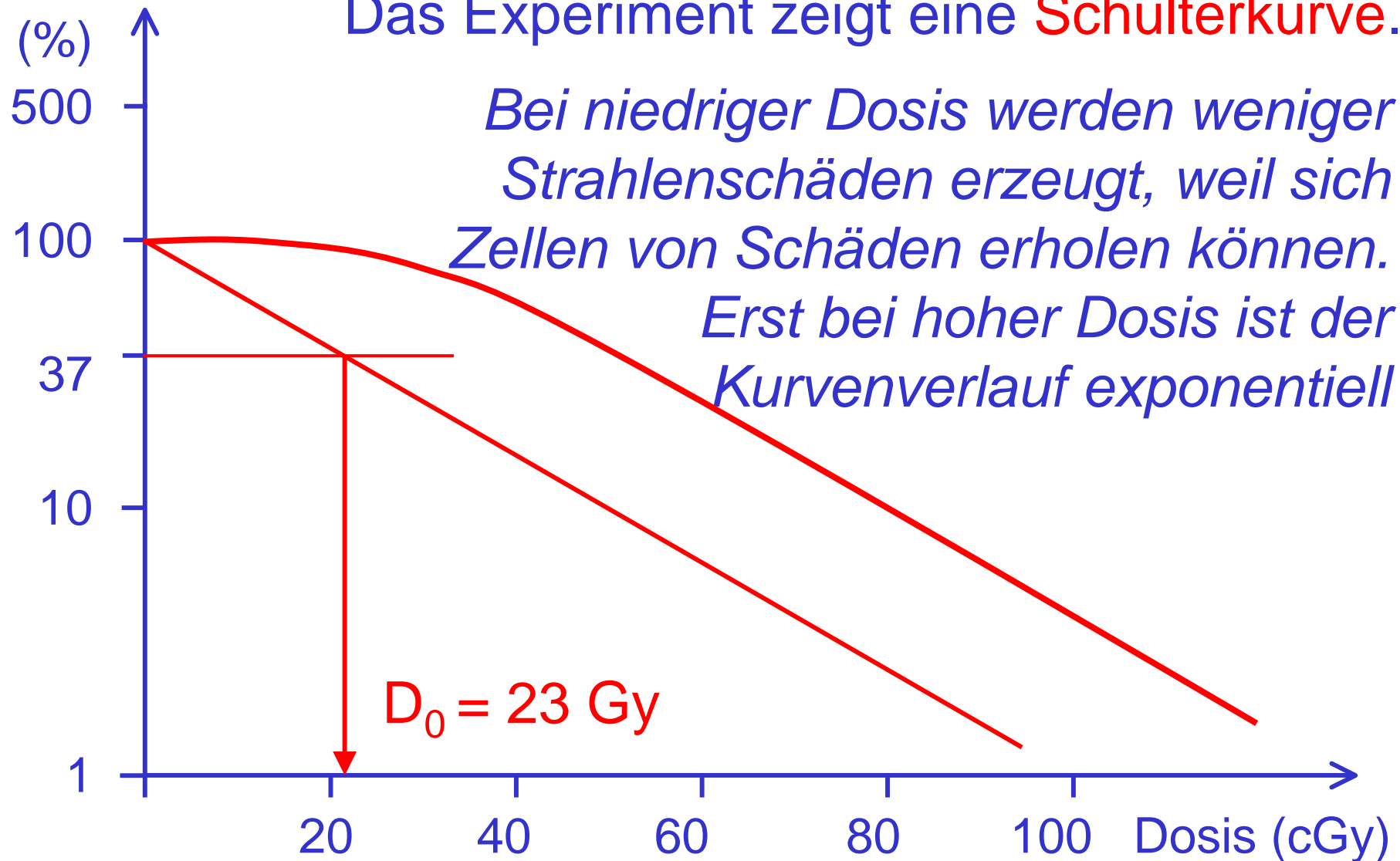


Dosis-Effekt-Kurven

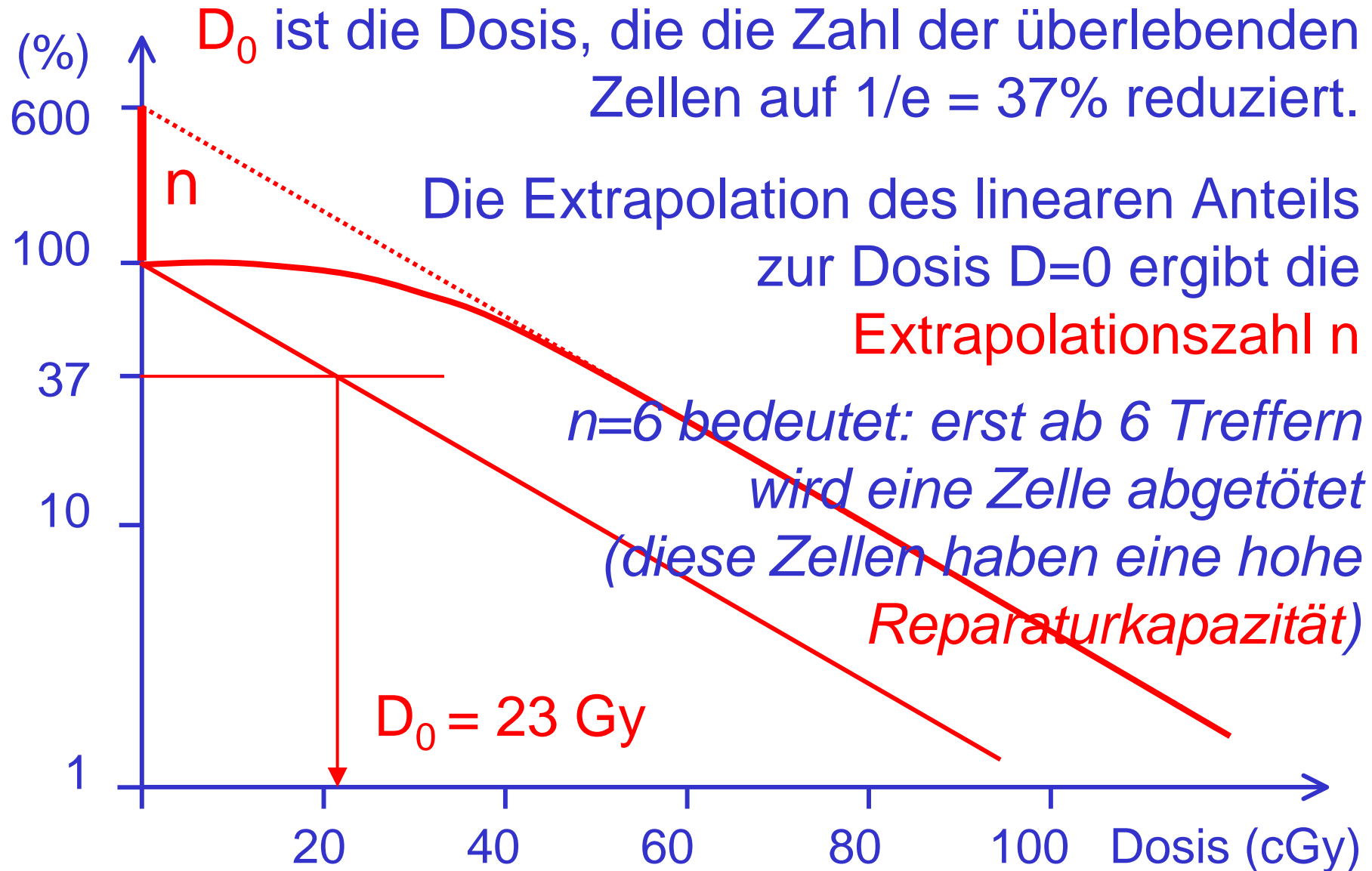
Das Experiment zeigt eine **Schulterkurve**.

Bei niedriger Dosis werden weniger Strahlenschäden erzeugt, weil sich Zellen von Schäden erholen können.

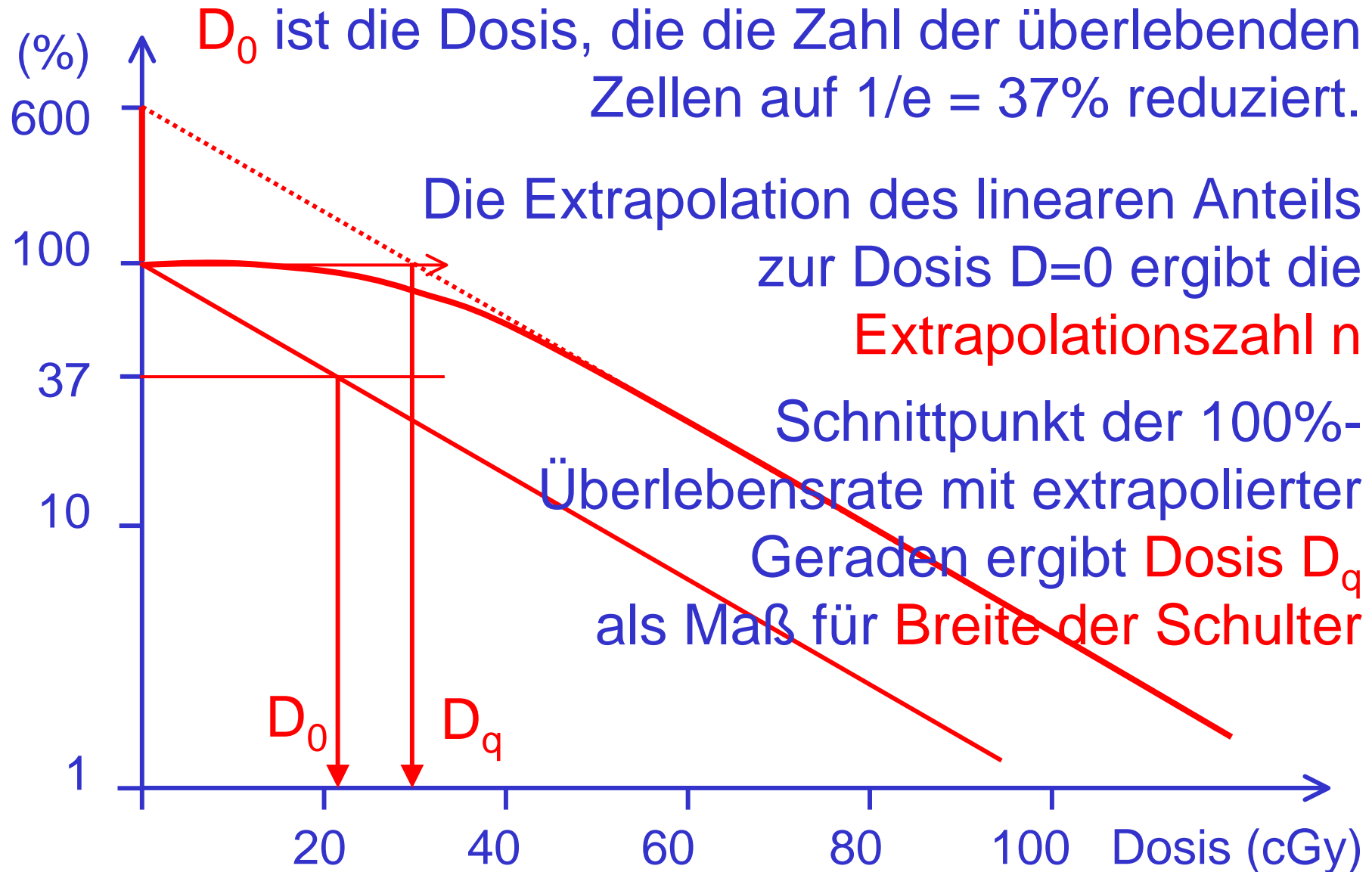
Erst bei hoher Dosis ist der Kurvenverlauf exponentiell



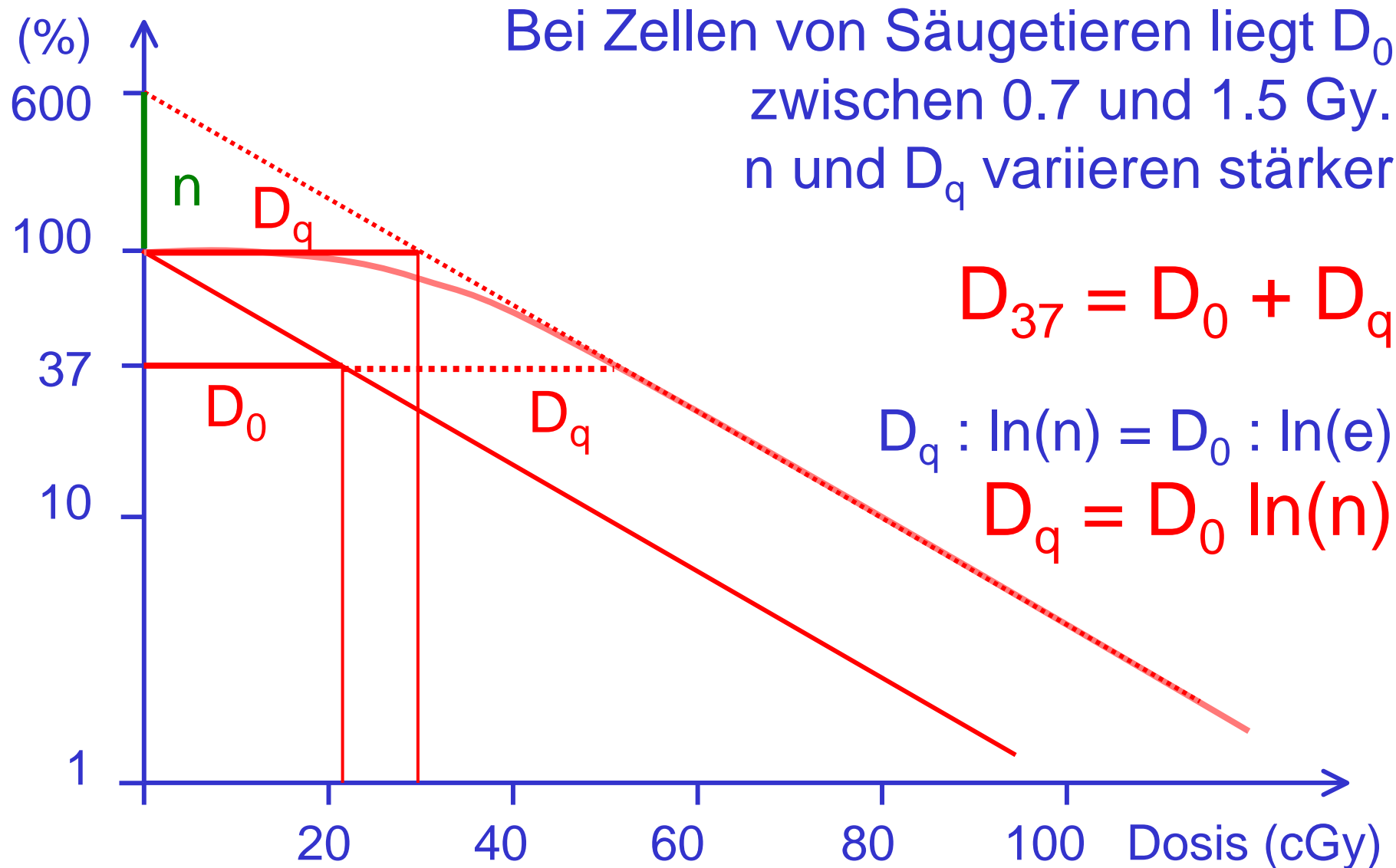
Dosis-Effekt-Kurven



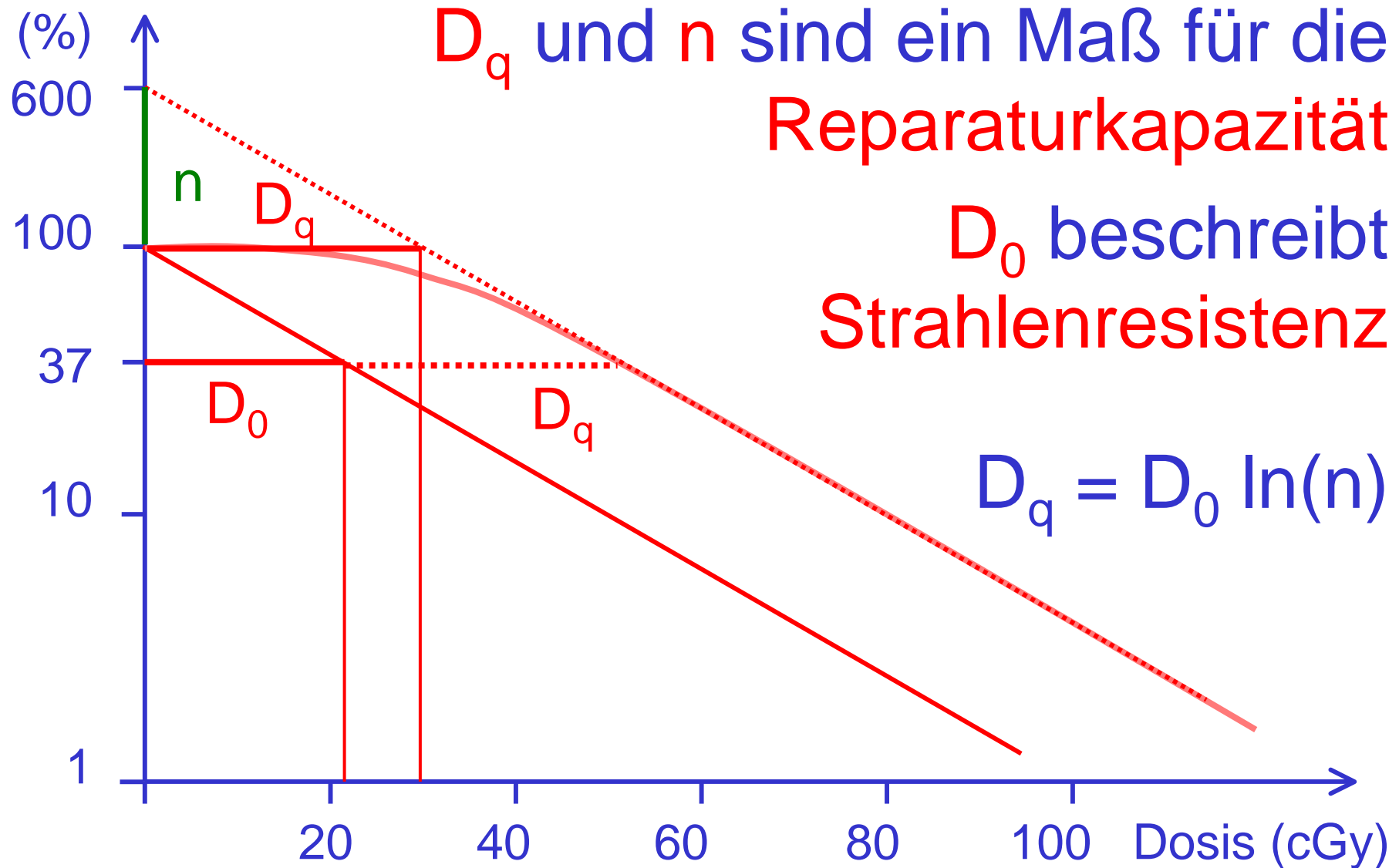
Dosis-Effekt-Kurven



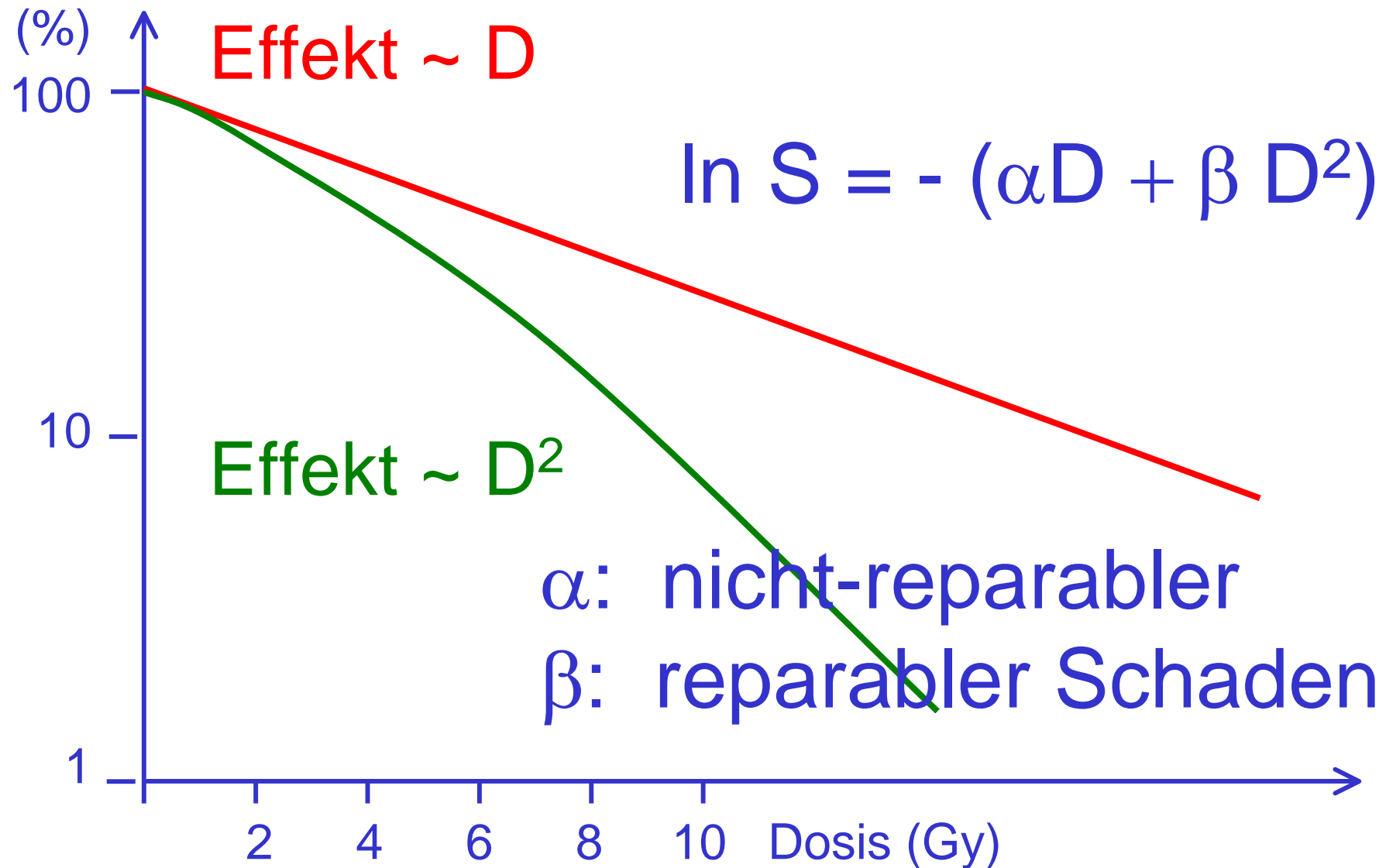
Dosis-Effekt-Kurven



Dosis-Effekt-Kurven

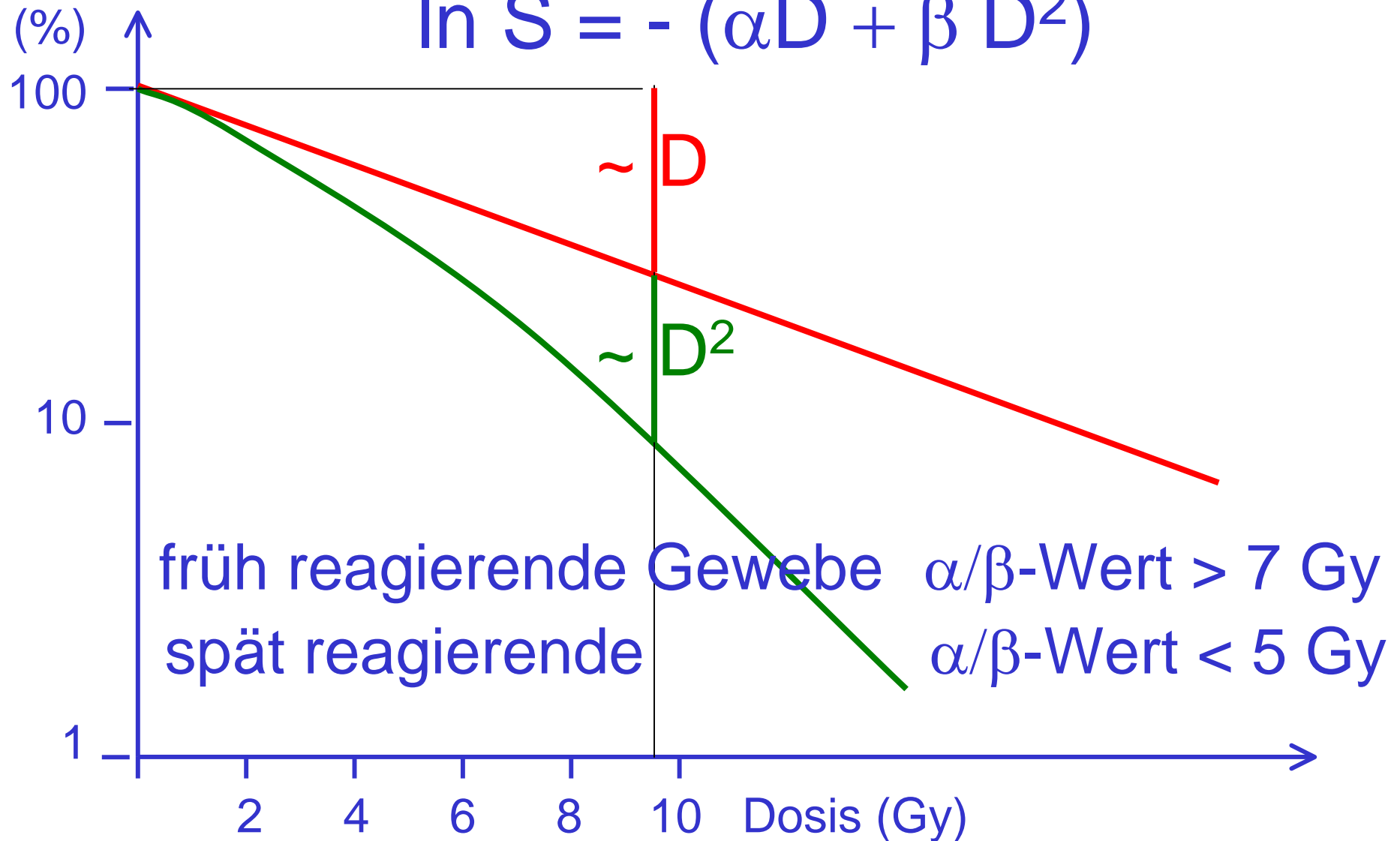


Linear-quadratisches Modell



Linear-quadratisches Modell

$$\ln S = - (\alpha D + \beta D^2)$$



α/β -Werte verschiedener Gewebe

| | α/β (Gy) |
|-------------------|---------------------|
| Dünndarm | 6 - 13 |
| Haut | 9 - 19 |
| Knochenmark | 9 |
| Plattenepithel-Ca | 25 |
| Adeno-Ca | 10 - 20 |
| Rückenmark | 1.6 - 5 |
| Niere | 0.5 - 5 |
| Lunge | 2.6 - 6 |
| Schilddrüse | 2.5 - 4.5 |

Erholungsvorgänge und Bestrahlung

Früh reagierendes Gewebe hat hohen α/β -Wert und geringe Reparaturkapazität

Spät reagierendes Gewebe hat niedrigen α/β -Wert und hohe Reparaturkapazität

Wird fraktioniert oder protrahiert bestrahlt, kann sich spät reagierendes Gewebe im Bestrahlungsintervall erholen

=> Schonung von Rückenmark, Lunge ...

Reparaturvorgänge

Dosis von 1 Gy mit niedrigem LET (Röntgen) verursacht pro Zelle ca. 1000 Einzel- und 50 Doppelstrangbrüche, 200 Basenschäden, 150 DNA-Vernetzungen und 450 Bulky Lesions.

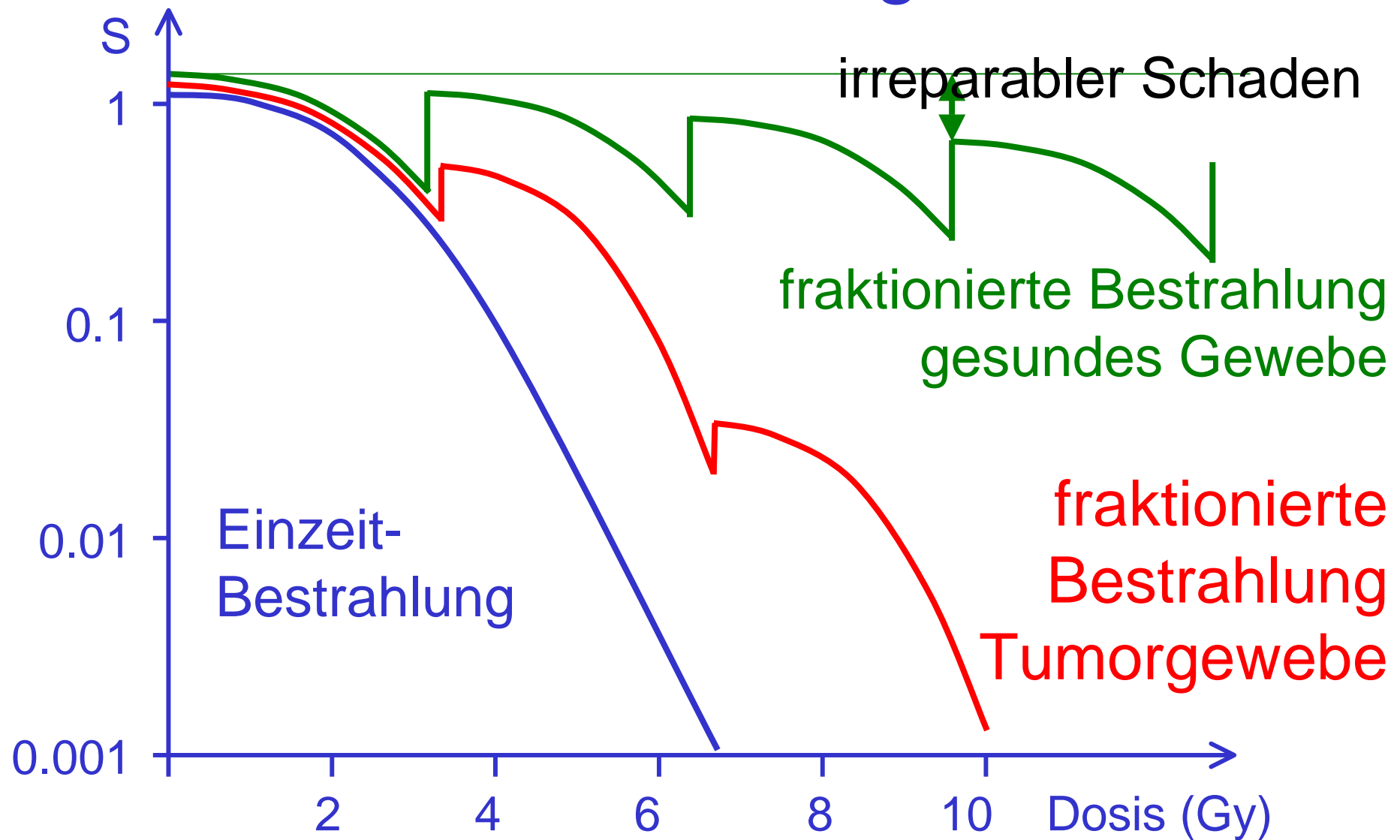
„schnelle Reparatur“ in 10 – 20 Minuten

„langsame Reparatur“ in Stunden

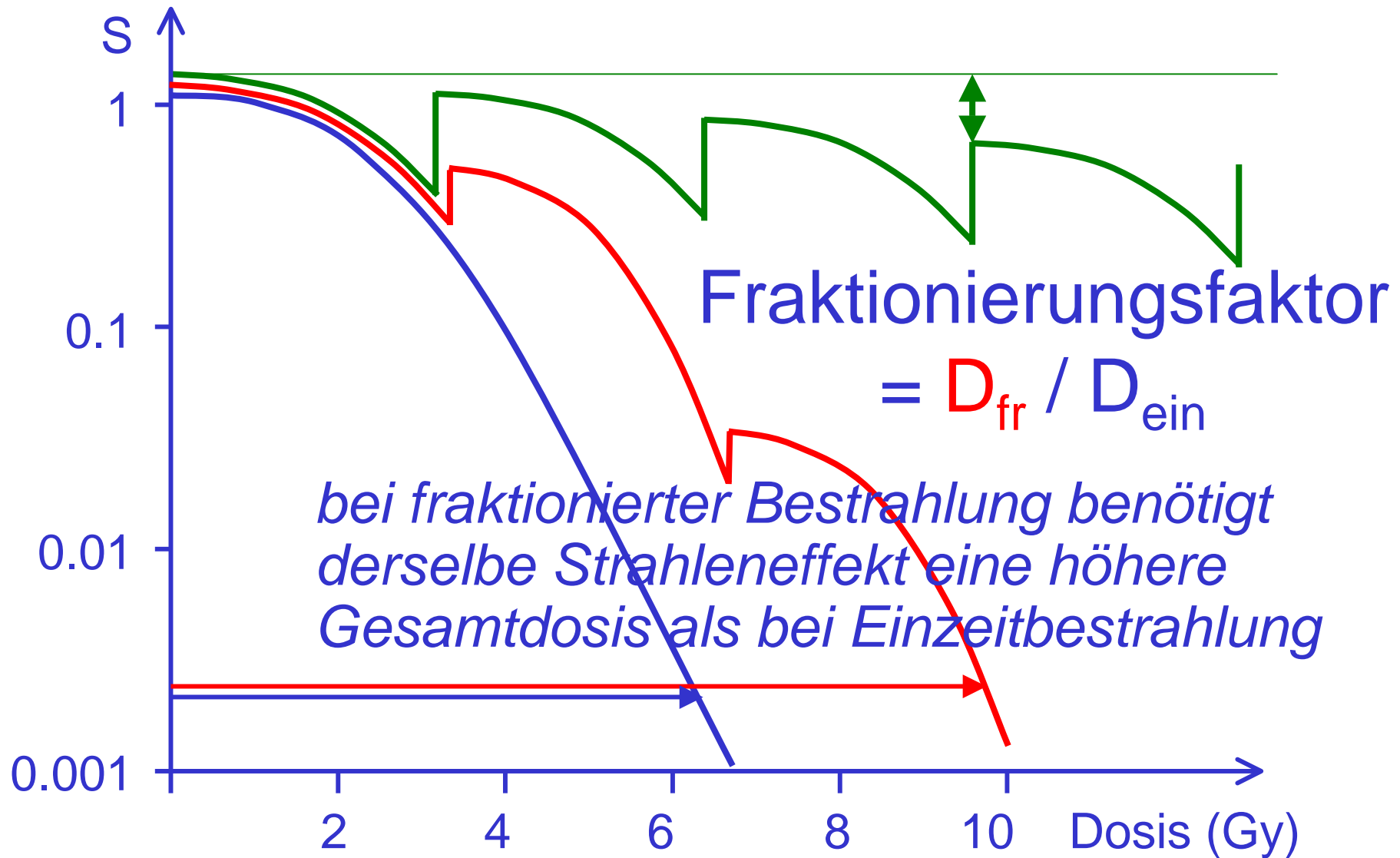
interzelluläre Reparaturen in Stunden bis
Tagen

Bei gleicher Gesamtdosis schadet protrahierte oder fraktionierte Bestrahlung weniger als Einzeit-Bestrahlung

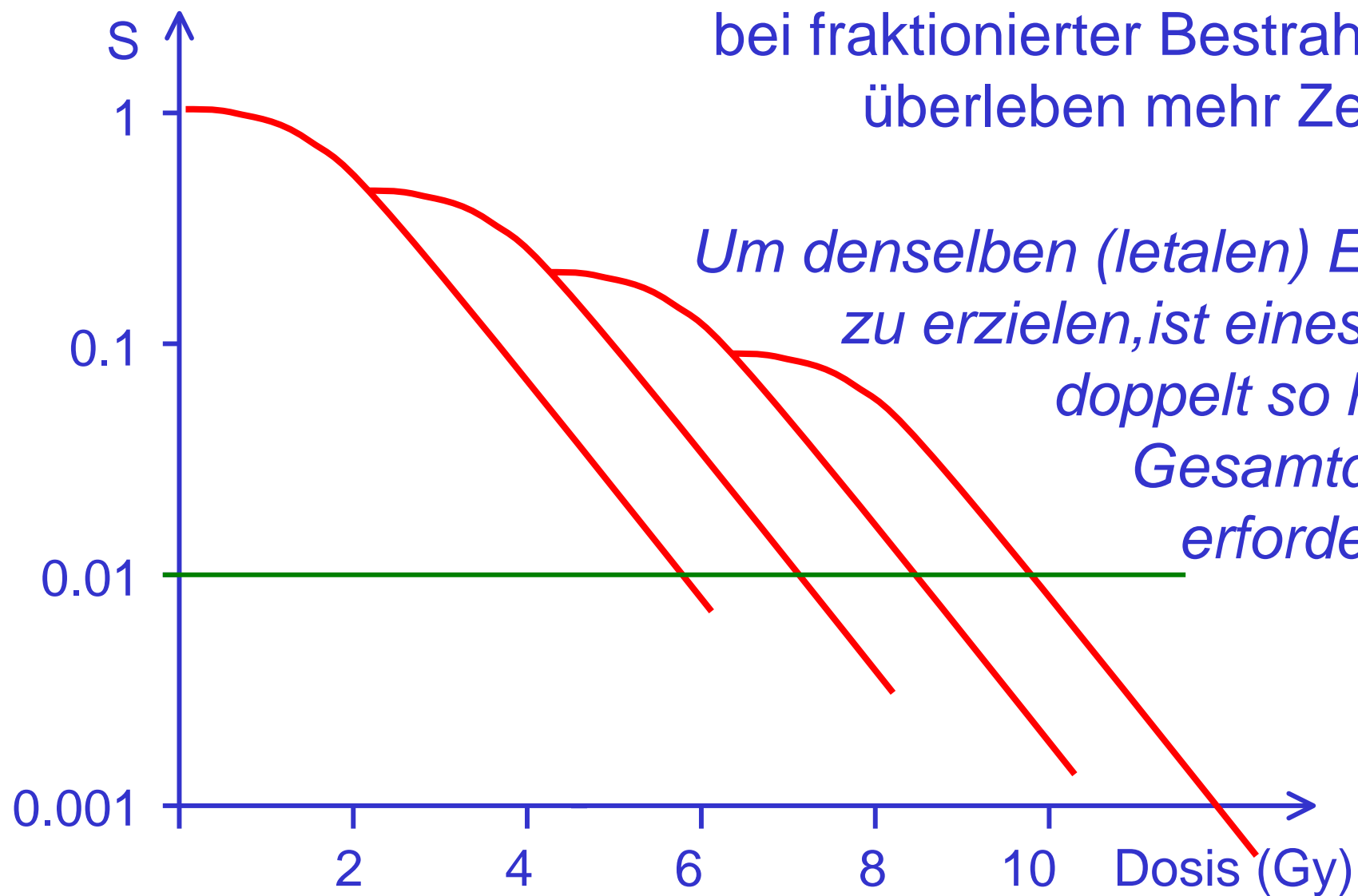
Fraktionierte und protrahierte Bestrahlung



Fraktionierte Bestrahlung



Fraktionierte Bestrahlung



bei fraktionierter Bestrahlung
überleben mehr Zellen,

*Um denselben (letal) Effekt
zu erzielen, ist eine fast
doppelt so hohe
Gesamtdosis
erforderlich*

Protrahierte Bestrahlung

Bei protrahierter Bestrahlung wird die Dosisleistung reduziert. Dieselbe Gesamtdosis erfordert eine verlängerte Bestrahlungszeit

$$\text{Zeitfaktor} = D_{\text{pro}} / D_{\text{ein}}$$

Bei protrahierter oder fraktionierter Bestrahlung erfordert dieselbe Wirkung eine höhere Gesamtdosis. Dieser Effekt ist bei gesundem Gewebe stärker ausgeprägt als bei Tumoren

| | |
|------------------------|------------------|
| Low dose rate (LDR) | < 100 cGy/h |
| Medium dose rate (MDR) | 100 – 1000 cGy/h |
| High dose rate (HDR) | > 1 Gy/h |

Fraktionierung und Protrahierung

Protrahierte oder fraktionierte Bestrahlung erlaubt normalem (gesundem) Gewebe eine effiziente Reparatur, während Tumorgewebe ausreichend geschädigt wird

Durch Fraktionierung und Protrahierung können Tumoren effizienter bestrahlt werden bei gleichzeitiger Schonung der Umgebung

Sauerstoffeffekt

Bei Anwesenheit von Sauerstoff sind alle Gewebe doppelt bis dreifach strahlensensibler als in Anoxie.

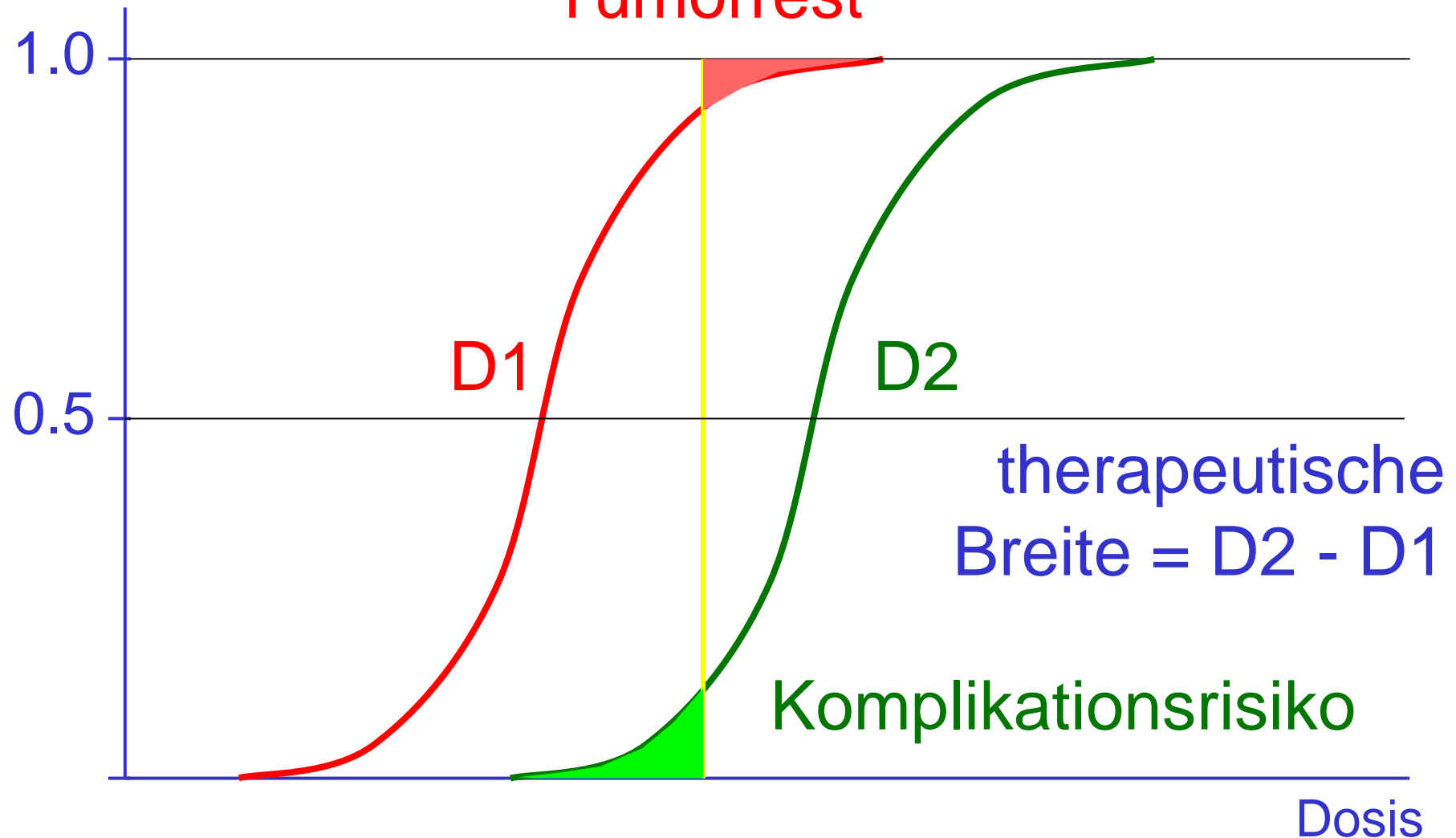
In hypoxischem Tumorgewebe nimmt die Strahlenwirkung ab

Bei Bestrahlung mit hohem LET (Protonen, Schwerionen) nimmt der Sauerstoffeffekt ab

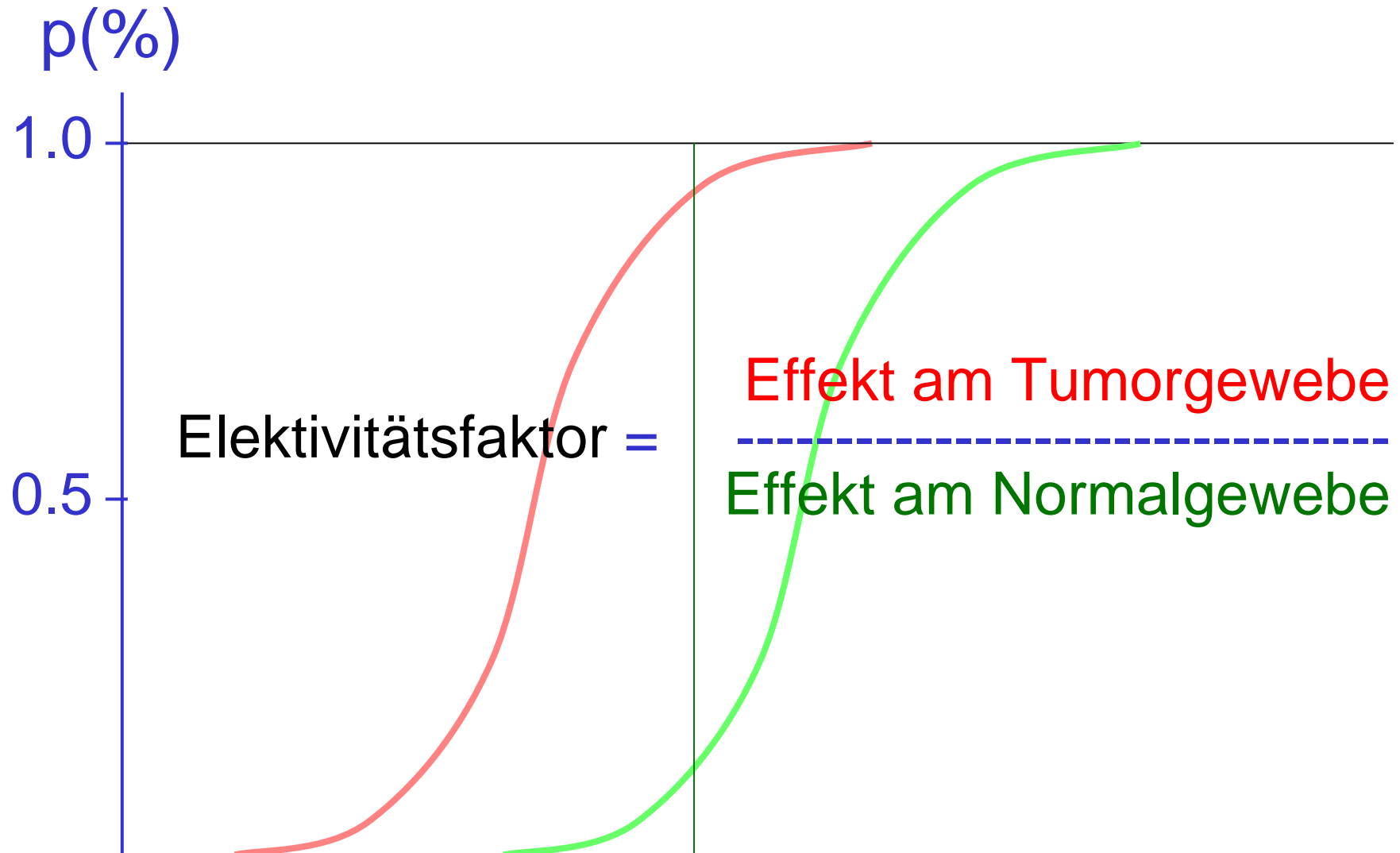
bei hypoxischen Tumoren wirkt Schwerionenbestrahlung (relativ) besser

Strahlentherapie von Tumoren

Schadenswahrscheinlichkeit



Strahlentherapie von Tumoren



Strahlentherapie von Tumoren

Tumore haben unterschiedliche Strahlensensibilität:

| | Dosis (Gy) |
|--|------------|
| Seminom, Leukämie | 20 - 30 |
| Nephroblastom, Neuroblastom, Lymphome | 30 - 45 |
| Medulloblastom, Mamma-Ca, PE-Ca (klein) | 50 - 60 |
| PE-Ca, Prostata-Ca | 60 - 70 |
| Glioblastom, Osteosarkom | > 75 |

Strahlenresistenz von Tumoren

Strahlenresistenz und therapeutische Abhilfe:

| | |
|---|--|
| Tumorvolumen | Operation, Chemotherapie lokale Strahlenerhöhung hoch LET-Strahlung (Schwerionen) Radiosensitizer, Hyperthermie |
| Tumorhypoxie intrinsische Resistenz | hyperbarer Sauerstoff kombinierte Radio- Chemotherapie |

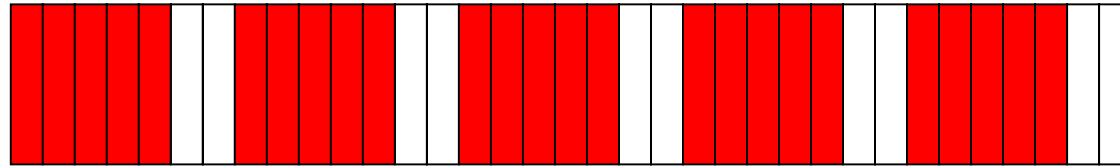
konventionelle Strahlentherapie

| | |
|-------------|-------------------|
| Einzelosis | 1.8 - 2.0 Gy/Tag, |
| Bestrahlung | 5 Tage / Woche |
| Wochendosis | 9 - 10 Gy |
| Gesamtdauer | 4 - 6 Wochen |

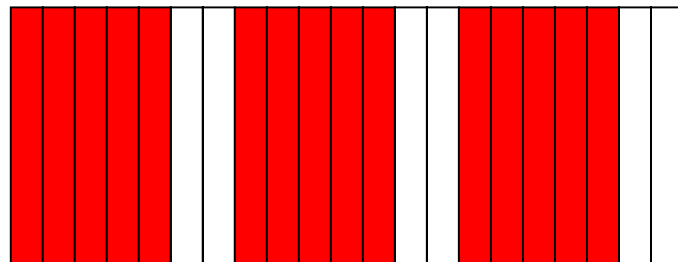
Bestrahlungspausen reduzieren Wirkung, erfordern Verlängerung der Therapie und Erhöhung der Gesamtdosis

Bei täglicher Dosis von 2 Gy muß Gesamtdosis um ca. 0.6 Gy / Pausentag erhöht werden
Bestrahlungspause am Wochenende ungünstig

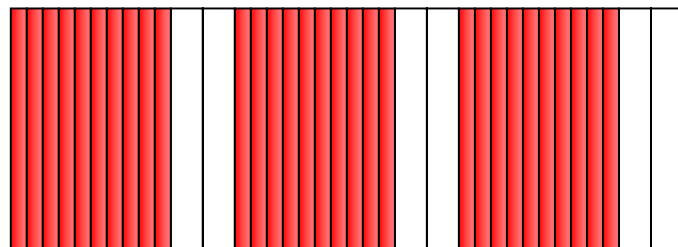
Bestrahlungsschemata



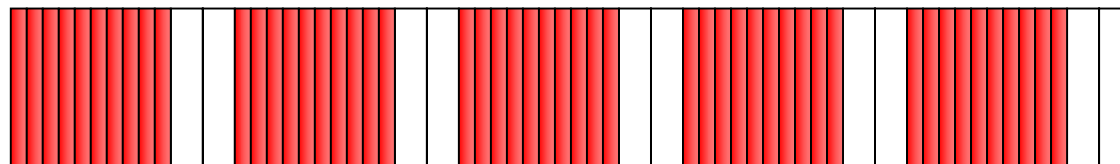
konventionell
1.8 - 2 Gy/Tag



akzeleriert:
höhere Einzeldosis



akzeleriert:
mehrere Einzeldosen / Tag



hyperfraktioniert
2 x 1 Gy/d

Strahlenarten

konventionell (**perkutan**):

Hochvolttherapie mit ultraharter Photonen- oder Elektronenstrahlung (MeV)

Brachytherapie

(intrakavitär, interstitiell, **Afterloading**),
mit umschlossenen Radionukliden

*Therapie mit offenen Radionukliden ist
Gegenstand der Nuklearmedizin*