

Strahlentherapie

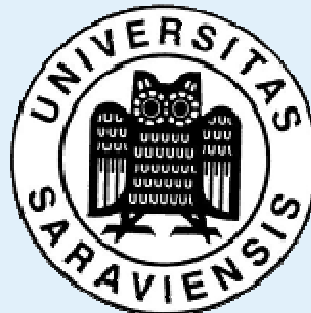
Klinische Strahlenbiologie

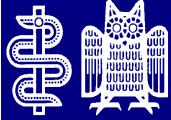
Prof. Dr. med. Claudia E. Rübe

M. Sc. Dipl. Ing. Yvonne Lorat

Dipl. Biol. Nadine Schuler

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universität des Saarlandes

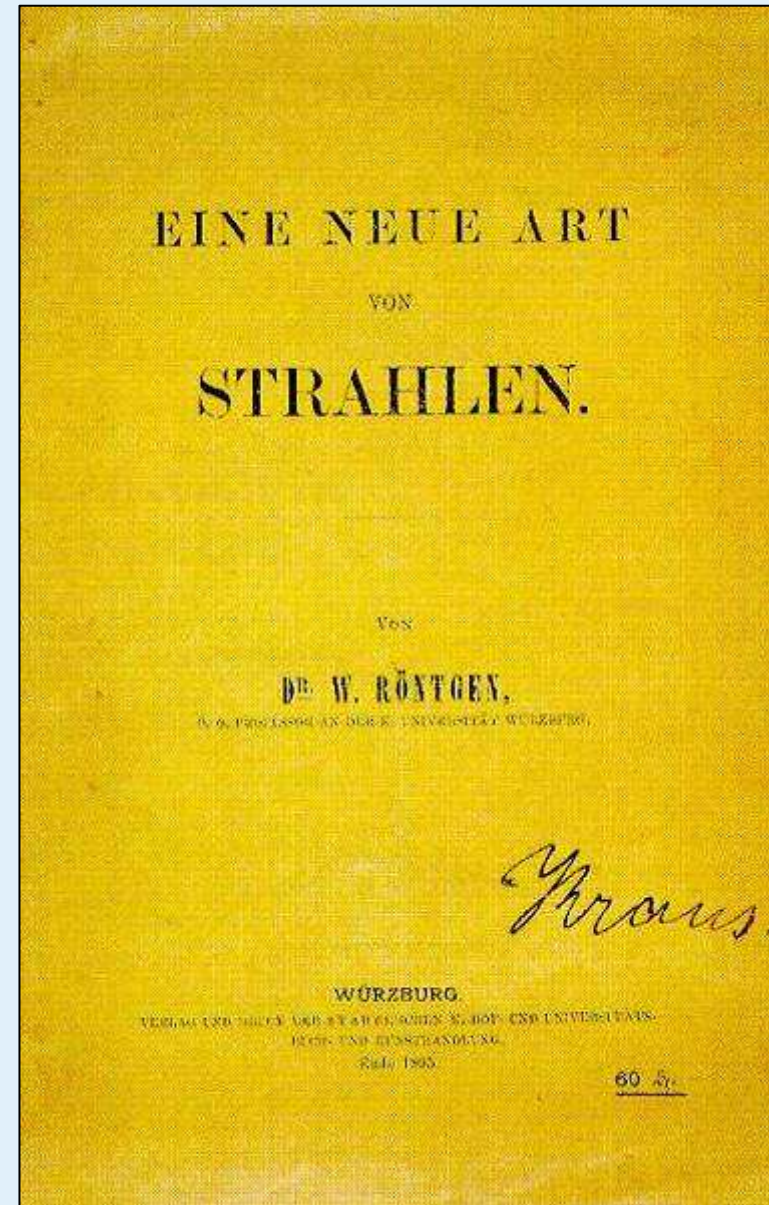


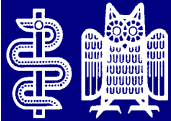


Entdeckung der Röntgenstrahlung

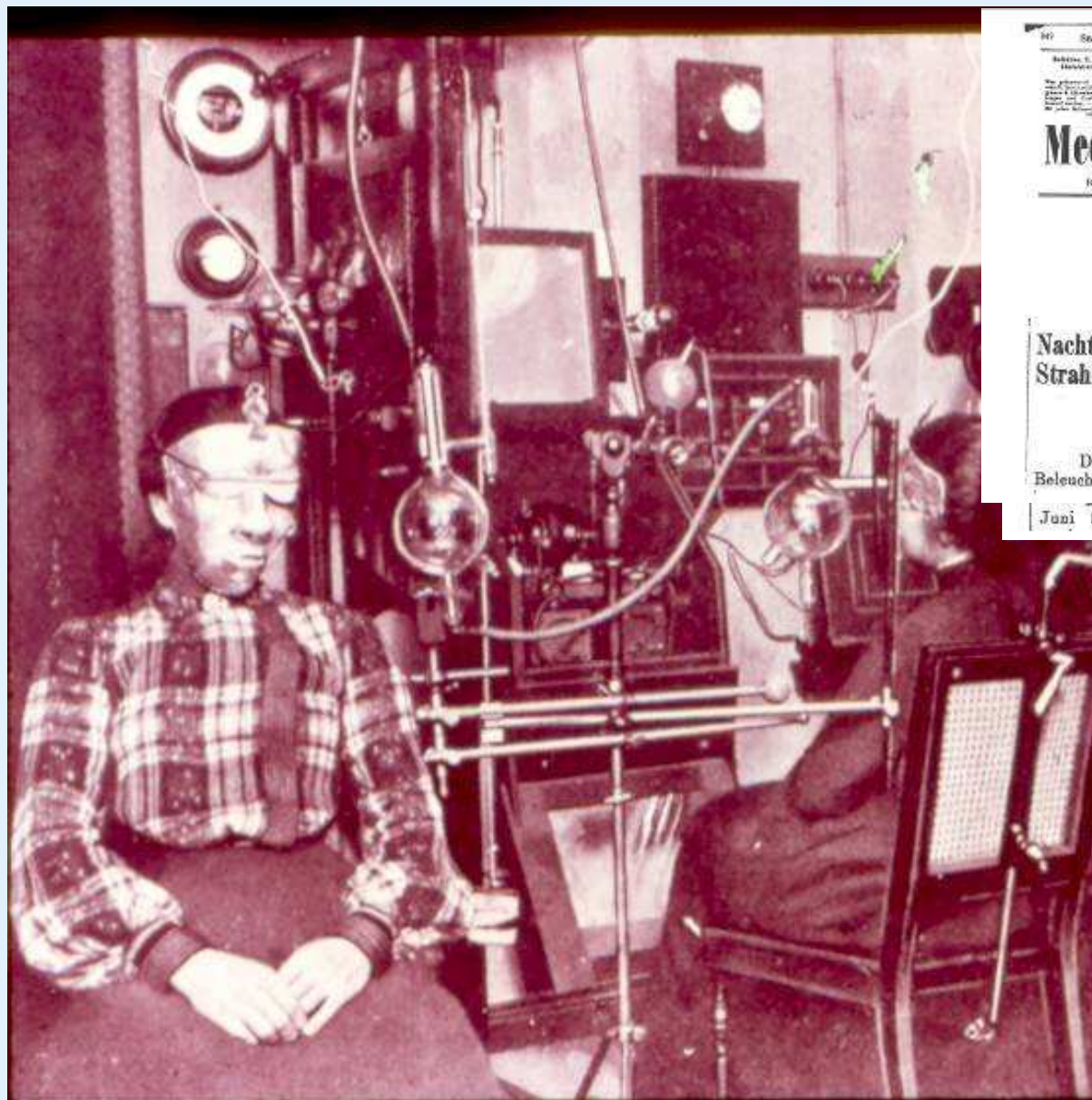


Die Hand des Anatomen Geheimrat von Kölliker aufgenommen am 23.01.1896 von W.C. Röntgen in Würzburg

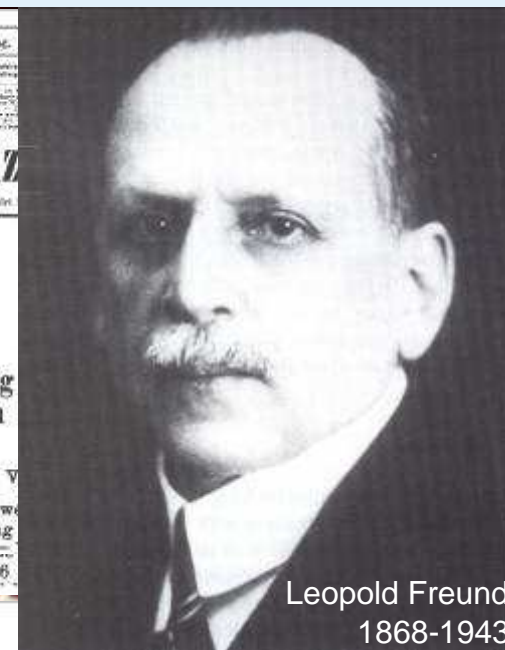




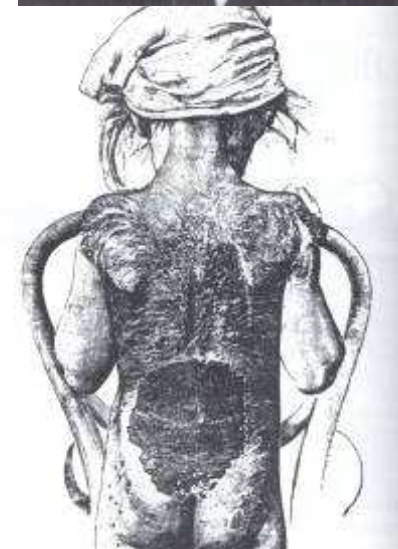
Erste therapeutische Anwendung der Röntgenstrahlung

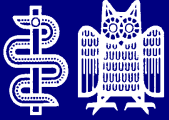


47. Sonntag.
Bekanntlich, P. Freund
Mediz
Nachtrag
Strahlen
Der we
Beleuchtung
Juni 1896.

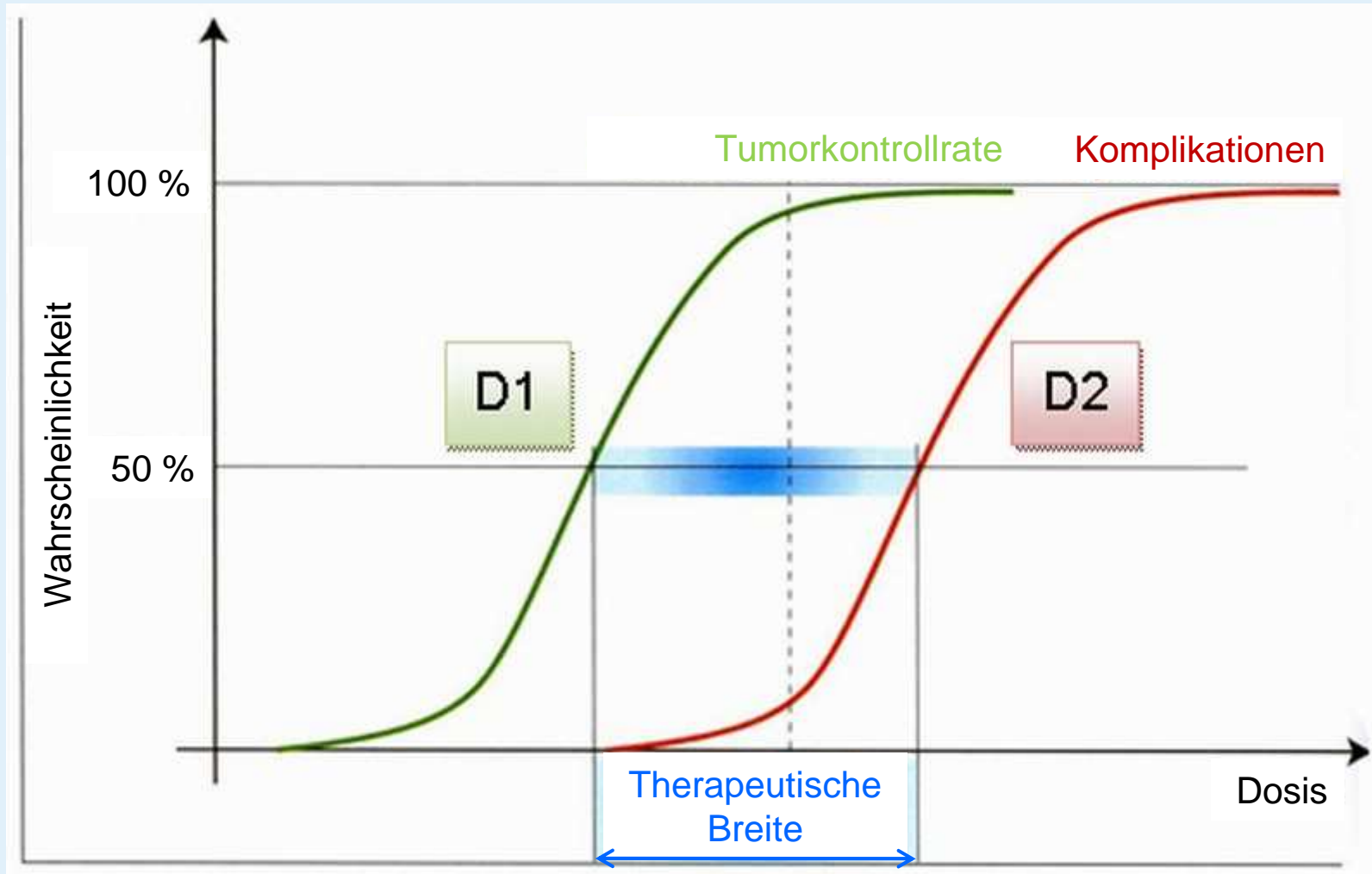


Leopold Freund
1868-1943





Holthusen-Diagramm



⇒ Maximale Tumorkontrolle bei optimierter Schonung des Normalgewebes

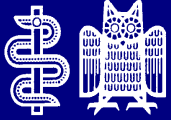


Bestrahlungstechnische Möglichkeiten

- Konformationsbestrahlung
- Intensitäts-Modulierte Radiotherapie (IMRT)
- Stereotaktische Bestrahlung

Strahlenbiologische Möglichkeiten

- Strahlenbiologische Grundlagen
- Ermittlung der individuellen Strahlenempfindlichkeit

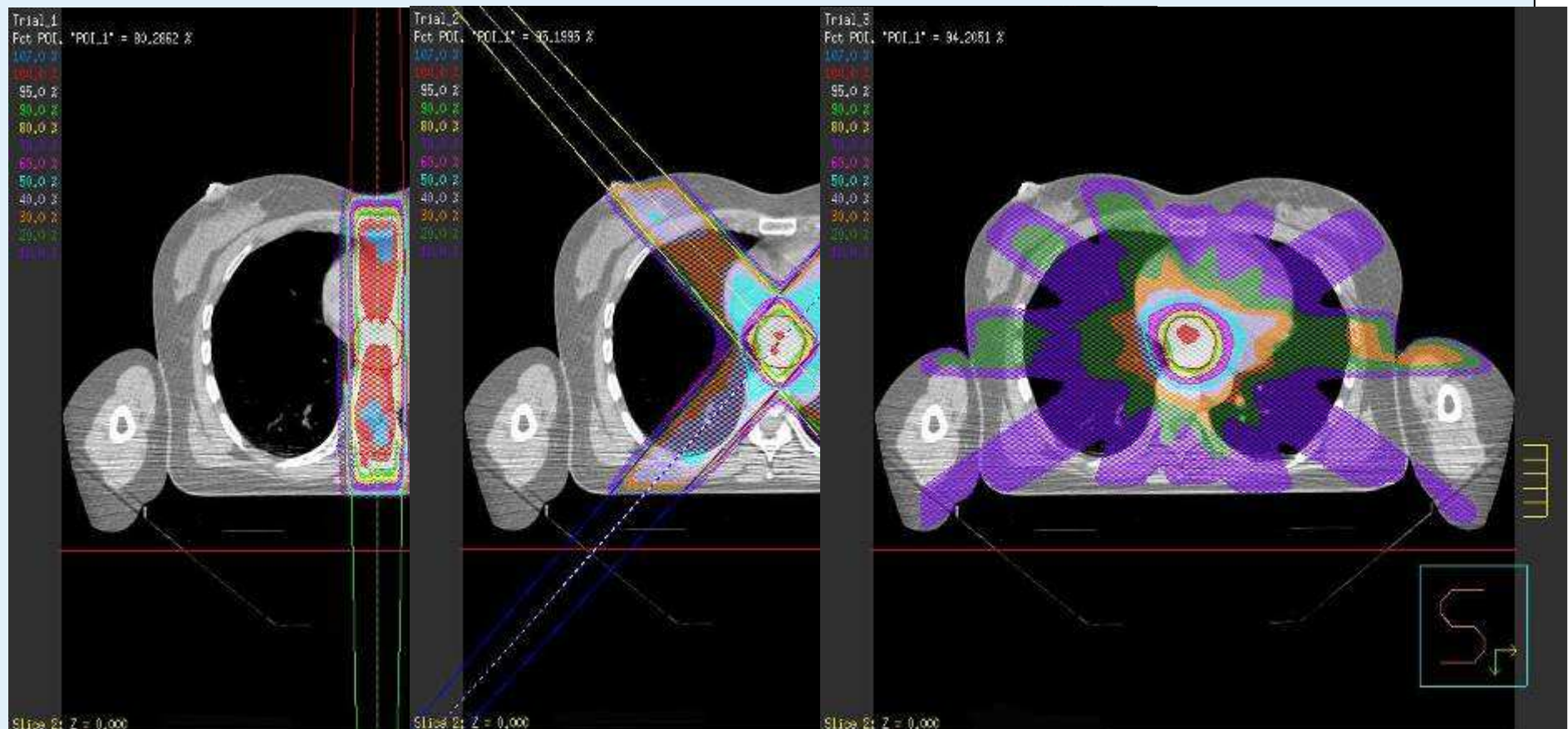


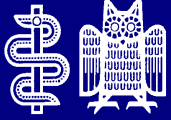
Konformationsbestrahlung

Ziele:

- Schonung des Normalgewebes
- Optimale Anpassung des Bestrahlungsvolumens an die Tumorausbreitung
- Dosisescalation im Tumorgewebe

⇒ Mehrfeldertechnik





Konformationsbestrahlung

- **Abschirmung gesunden Gewebes
durch individuelle Formung des Strahlenfeld**



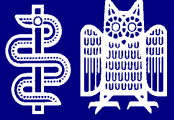
Blöcke

- Metalllegierung (52% Wismut, 32% Blei, 16% Zinn),
individuell für jeden Patienten angefertigt

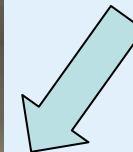
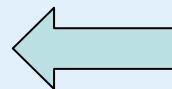
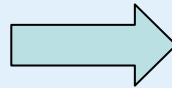
Multi-Leaf-Kollimator

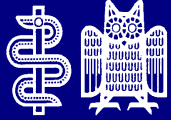
- im Beschleuniger integriertes System
elektr. gesteuerter Metall-Lamellen



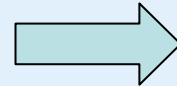


3D-Bestrahlungsplanung/Konformationsbestrahlung

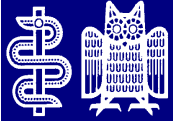




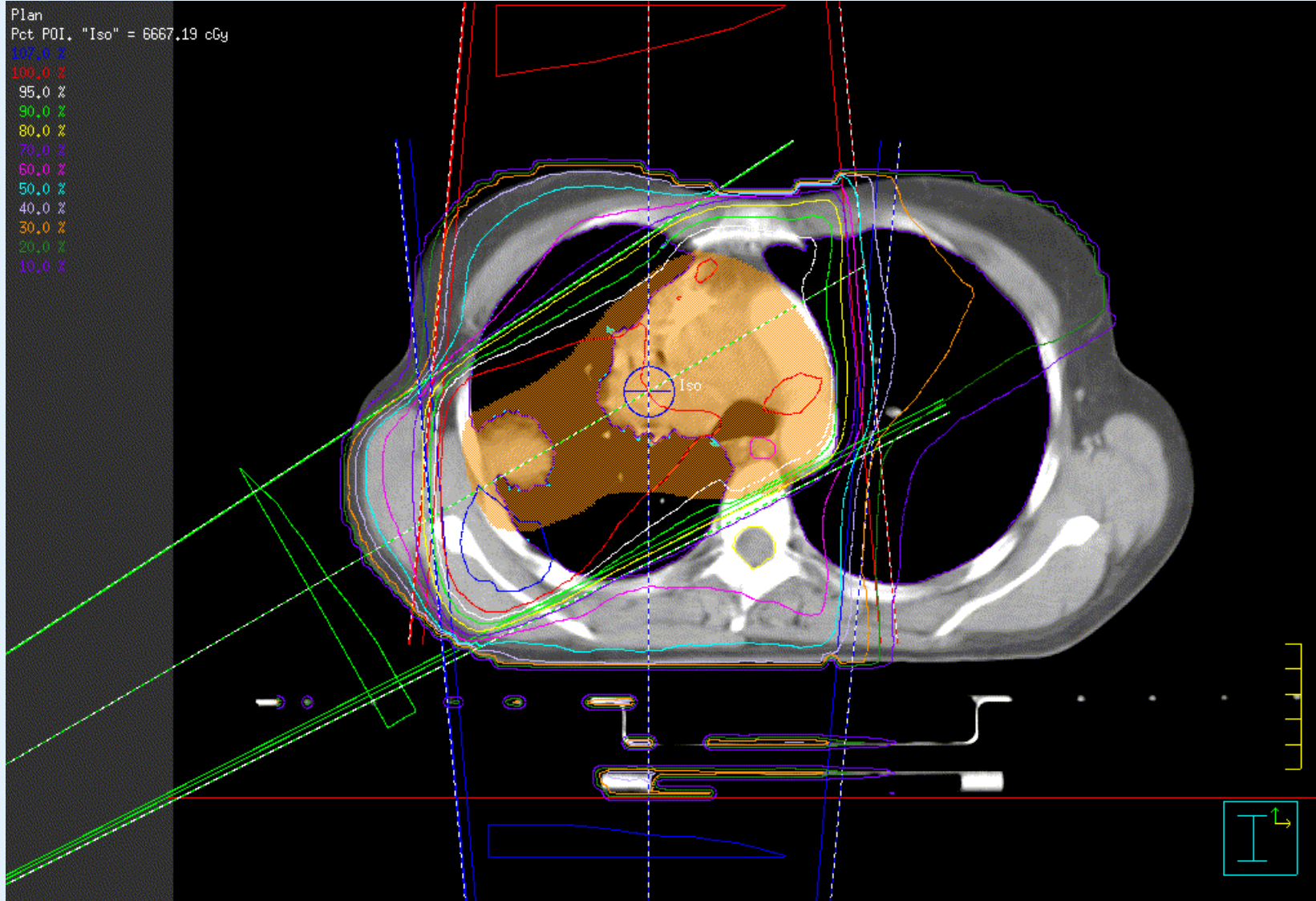
Planungs-CT / 3D-Bestrahlungsplanung

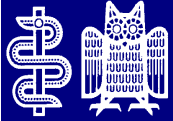


- **Planungs-CT von der zu bestrahlenden Körperregion in Bestrahlungsposition**
Lagerungshilfen → genaue und reproduzierbare Lagerung des Patienten
- **Definition des Zielvolumens und der Risikostrukturen im Planungs-CT**
- **Auswahl und Festlegung der optimalen Bestrahlungstechnik, der Feldkonfiguration und der Feldparameter**
- **Berechnung und Optimierung der räumlich-physikalischen Dosisverteilung**
- **Berechnung von Dosis-Volumen-Histogrammen**

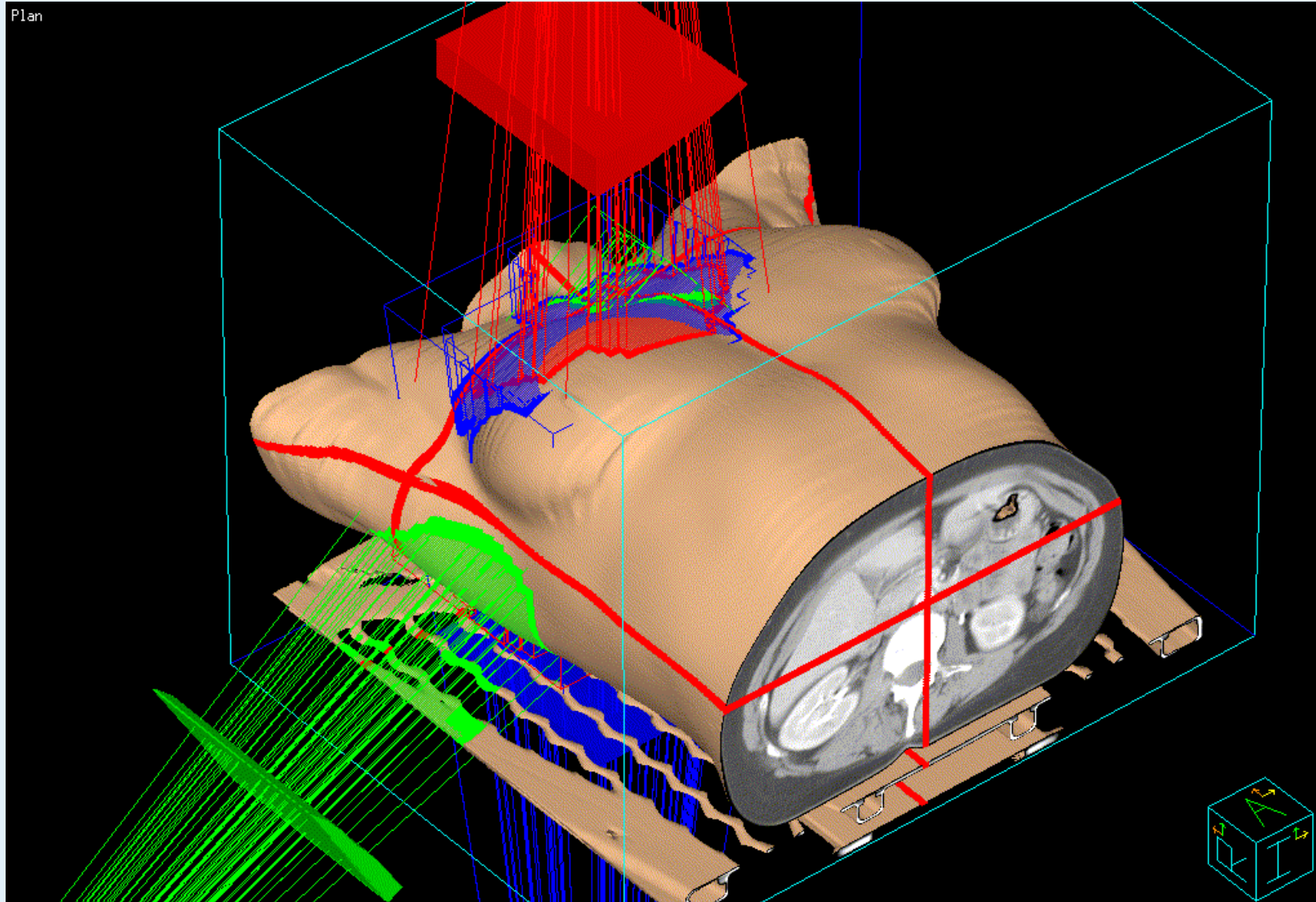


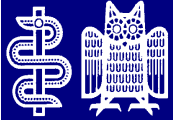
3D-Bestrahlungsplanung



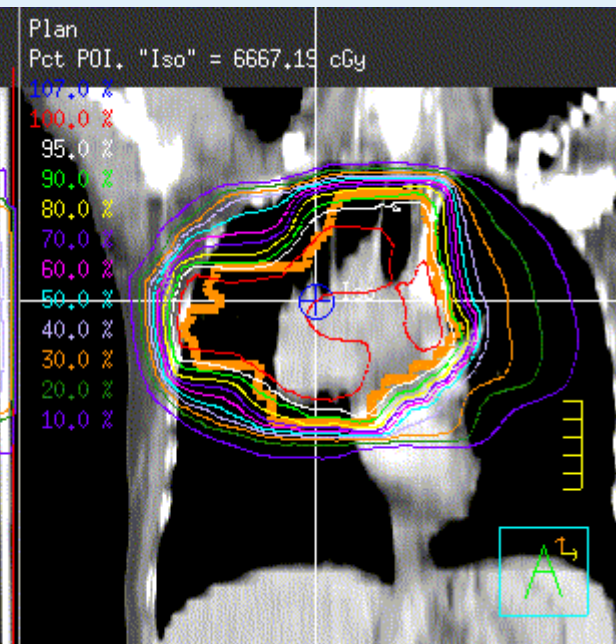
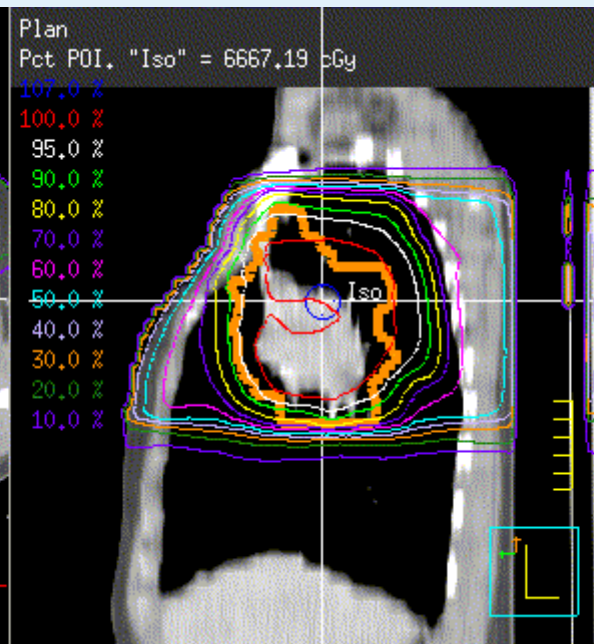
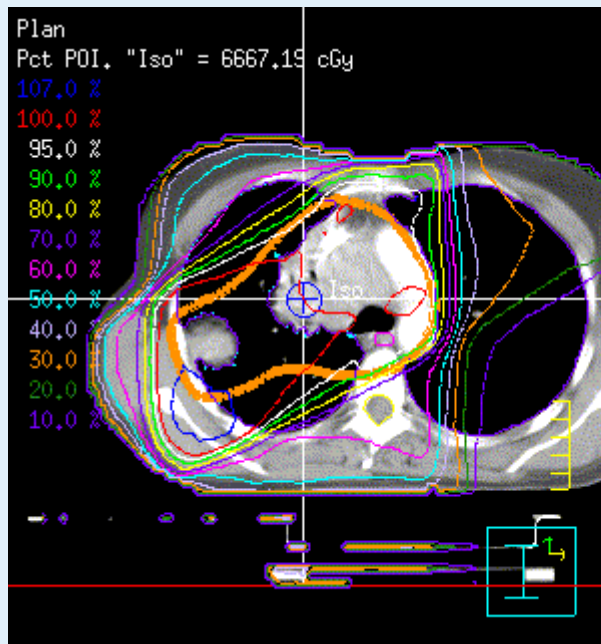


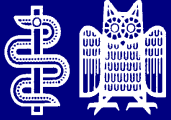
3D-Bestrahlungsplanung



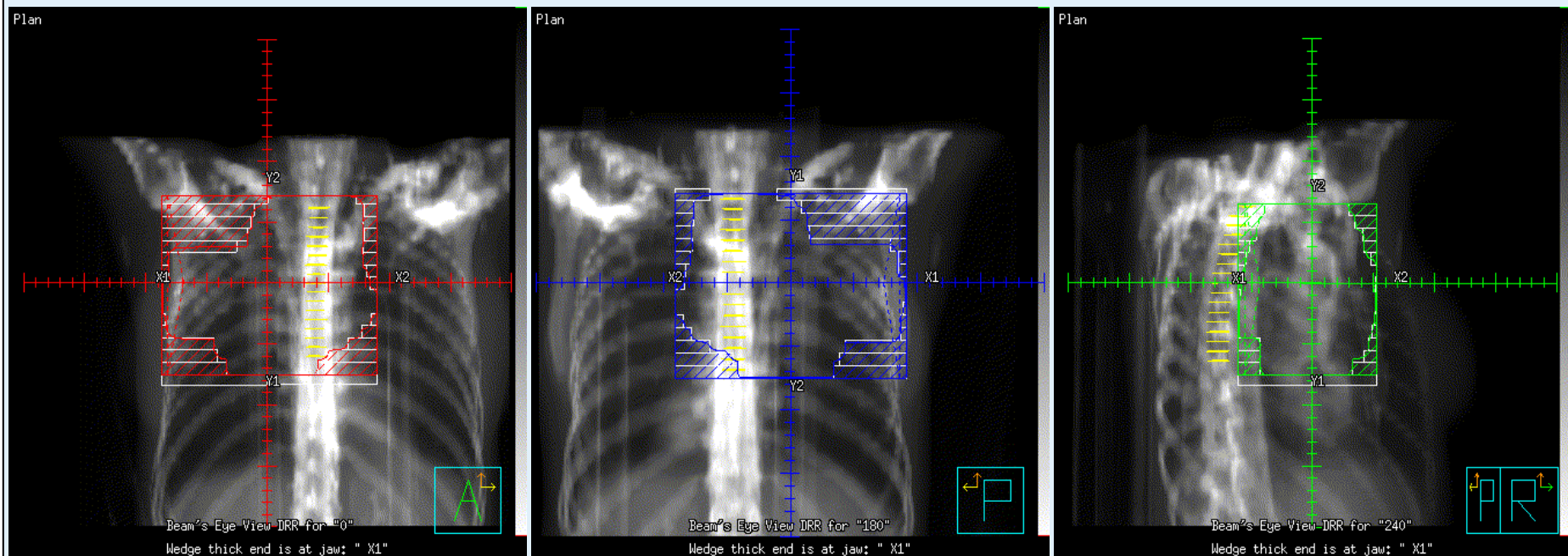


Zielvolumen und Dosisverteilung in den verschiedenen Rekonstruktionsebenen

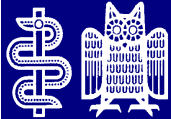




Digital Rekonstruiertes Röntgenbild (DRR): Perspektive des Strahlenfeldes (*Beam's Eye View*)

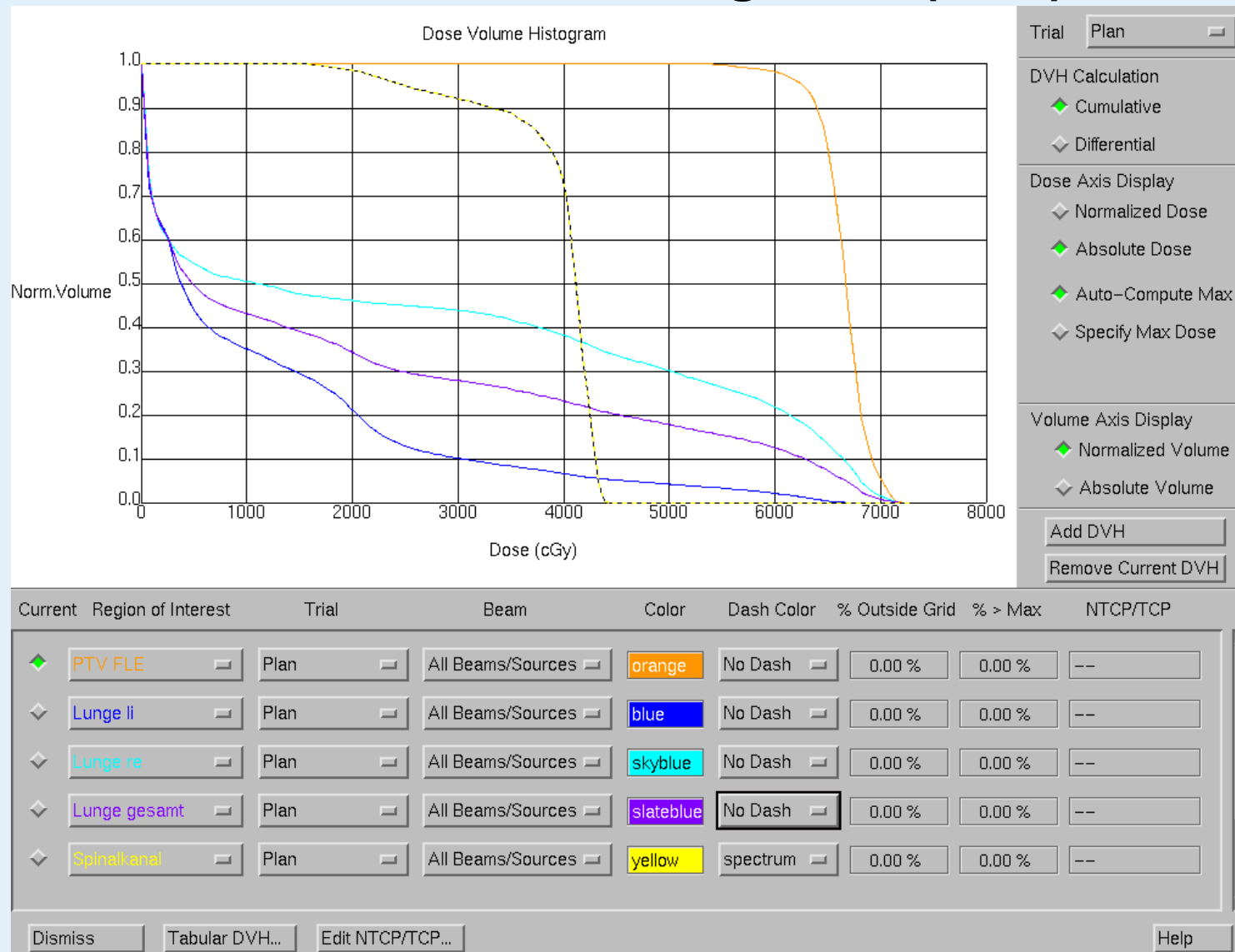


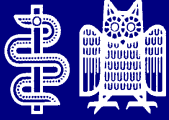
- optimale Abschirmung mittels Multi-Leaf-Kollimators
- Schonung von Normalgewebe



3D-Bestrahlungsplanung

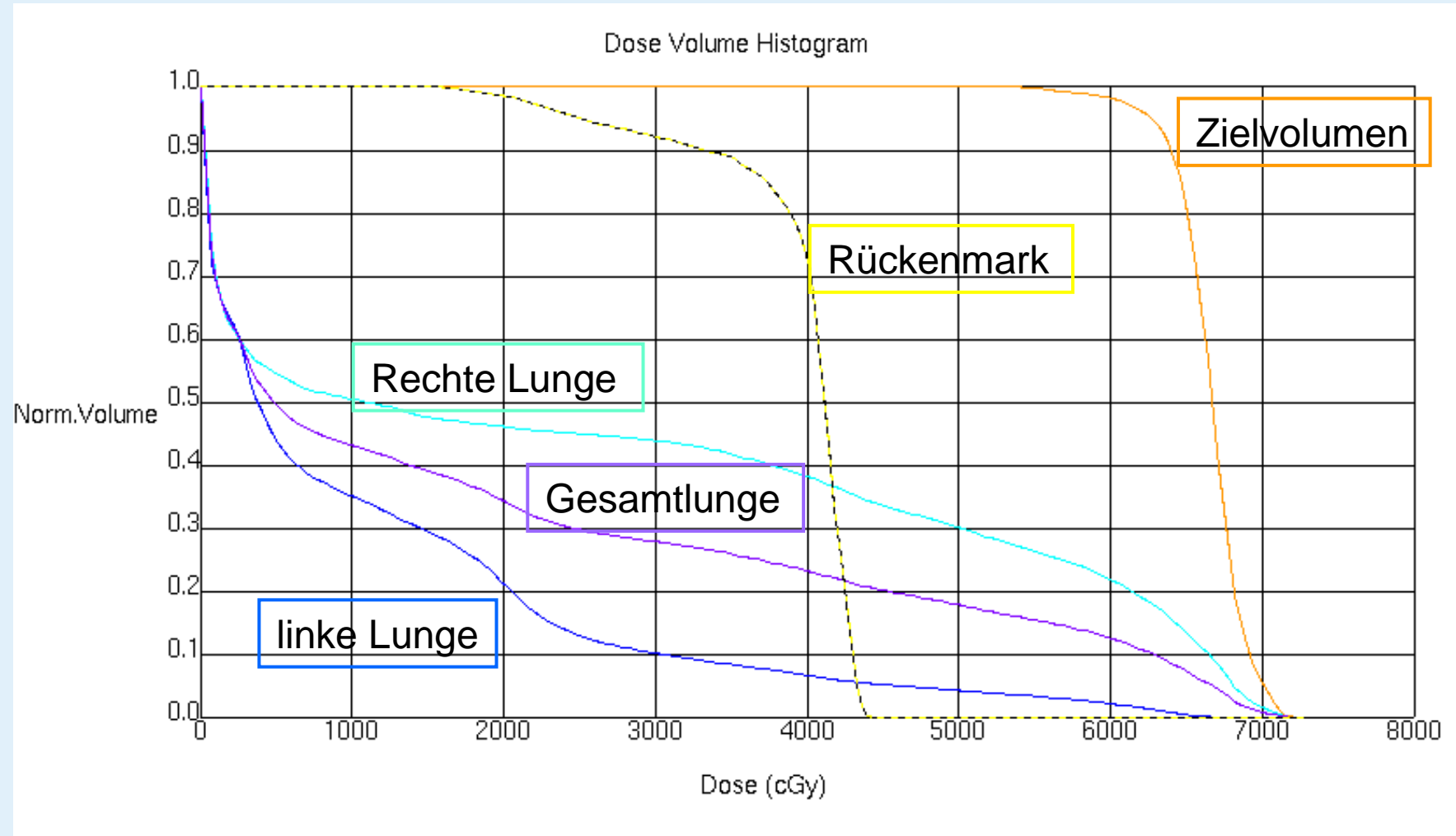
Dosis-Volumen-Histogramm (DVH)



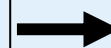


3D-Bestrahlungsplanung

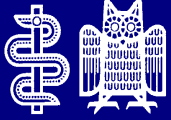
Dosis-Volumen-Histogramm (DVH)



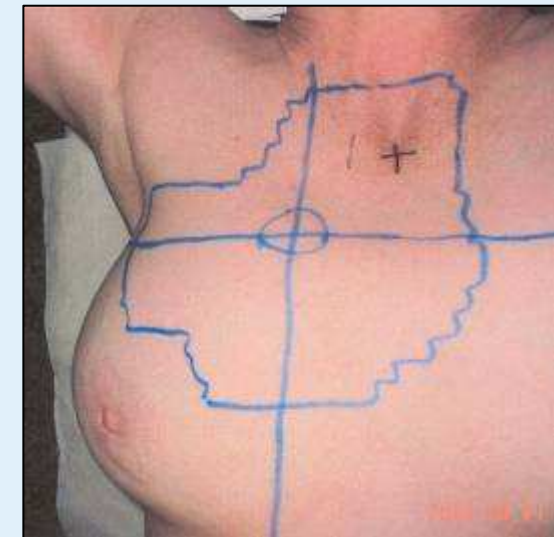
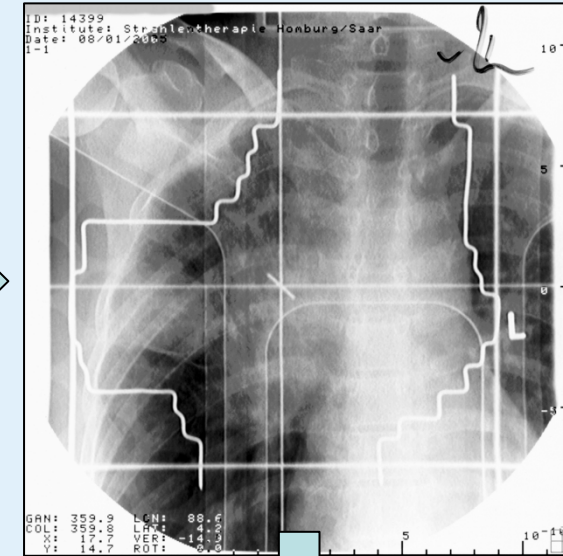
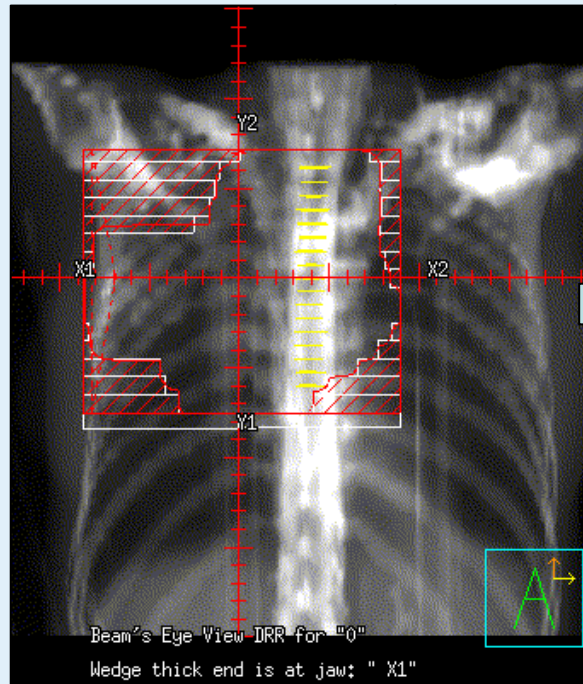
Kontrolle → **Dosishomogenität im Zielvolumen**
→ **Dosisbelastung in Risikoorganen**



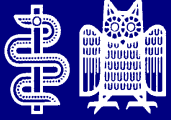
Optimierung der Bestrahlungsanordnung



Simulation



- **Simulation der gewählten Bestrahlungsbedingungen**
- **Lokalisation und Dokumentation der Bestrahlungsfelder**
- **Markierung der Bestrahlungsfelder auf der Haut**



Bestrahlung



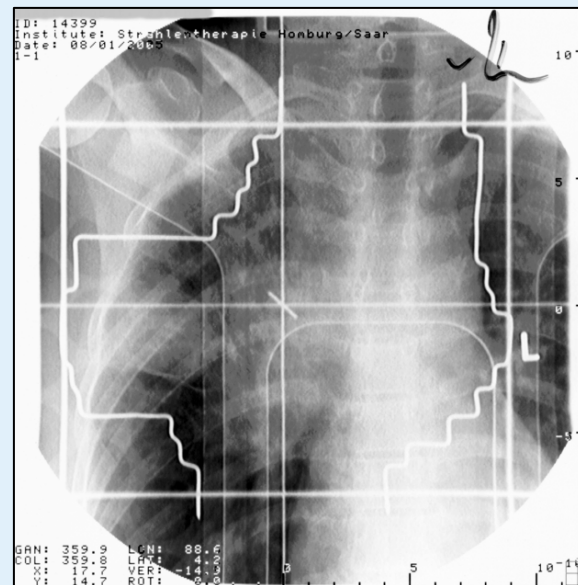
Bestrahlung

Vor Beginn der ersten Bestrahlung:

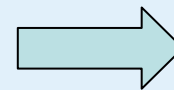
Verifikation der Bestrahlungsfelder

→ Belichtung von Röntgenfilmen durch die Photonen des Linearbeschleunigers

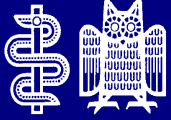
→ Kontrolle/Korrektur der Bestrahlungsfelder



Simulation



Verifikation



Bestrahlungstechnische Möglichkeiten

- Konformationsbestrahlung
- **Intensitäts-Modulierte Radiotherapie (IMRT)**
- Stereotaktische Bestrahlung

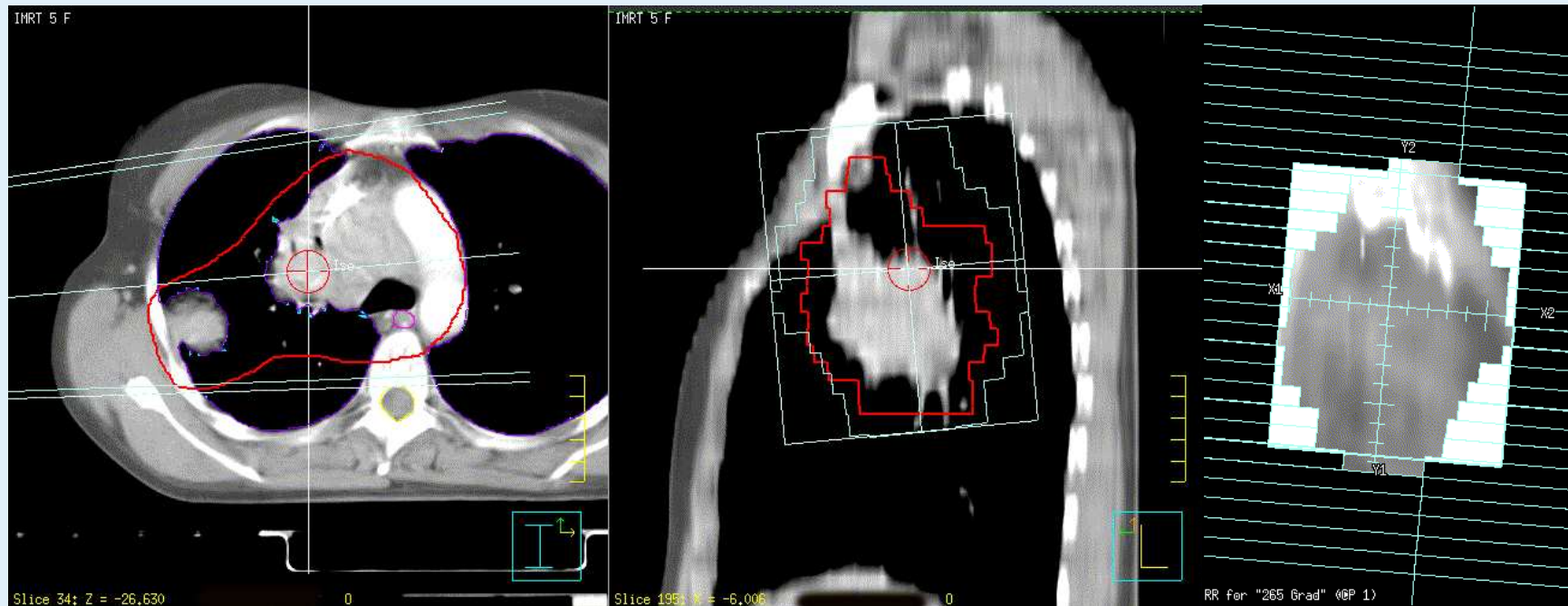
Strahlenbiologische Möglichkeiten

- Strahlenbiologische Grundlagen
- Ermittlung der individuellen Strahlenempfindlichkeit



Intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT)

⇒ Feldgrößen-Änderungen während der Bestrahlung
durch die Verwendung von dynamischen Multi-Leaf-Kollimatoren

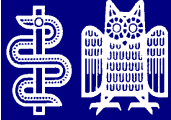


transversal

sagittal

„beam´s eye view“

⇒ Modulation der Strahlenintensität in dem Bestrahlungsfeld
durch Überlagerung der irregulären Teilfelder



Intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT)

⇒ Feldgrößen-Änderungen während der Bestrahlung
durch die Verwendung von dynamischen Multi-Leaf-Kollimatoren



transversal

sagittal

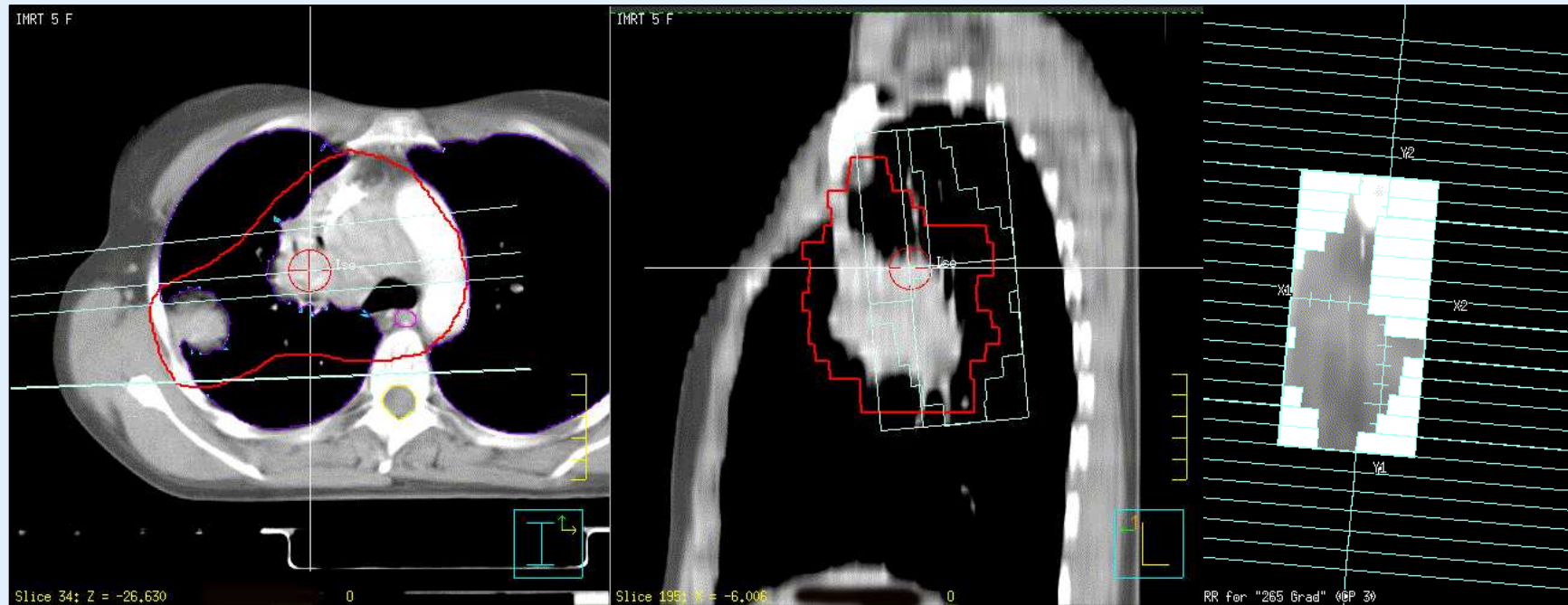
„beam´s eye view“

Modulation der Strahlenintensität in dem Bestrahlungsfeld
durch Überlagerung der irregulären Teilfelder



Intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT)

⇒ Feldgrößen-Änderungen während der Bestrahlung
durch die Verwendung von dynamischen Multi-Leaf-Kollimatoren

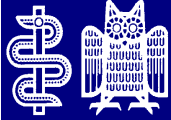


transversal

sagittal

„beam´s eye view“

Modulation der Strahlenintensität in dem Bestrahlungsfeld
durch Überlagerung der irregulären Teilfelder



Intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT)

⇒ Feldgrößen-Änderungen während der Bestrahlung
durch die Verwendung von dynamischen Multi-Leaf-Kollimatoren

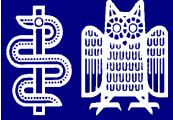


transversal

sagittal

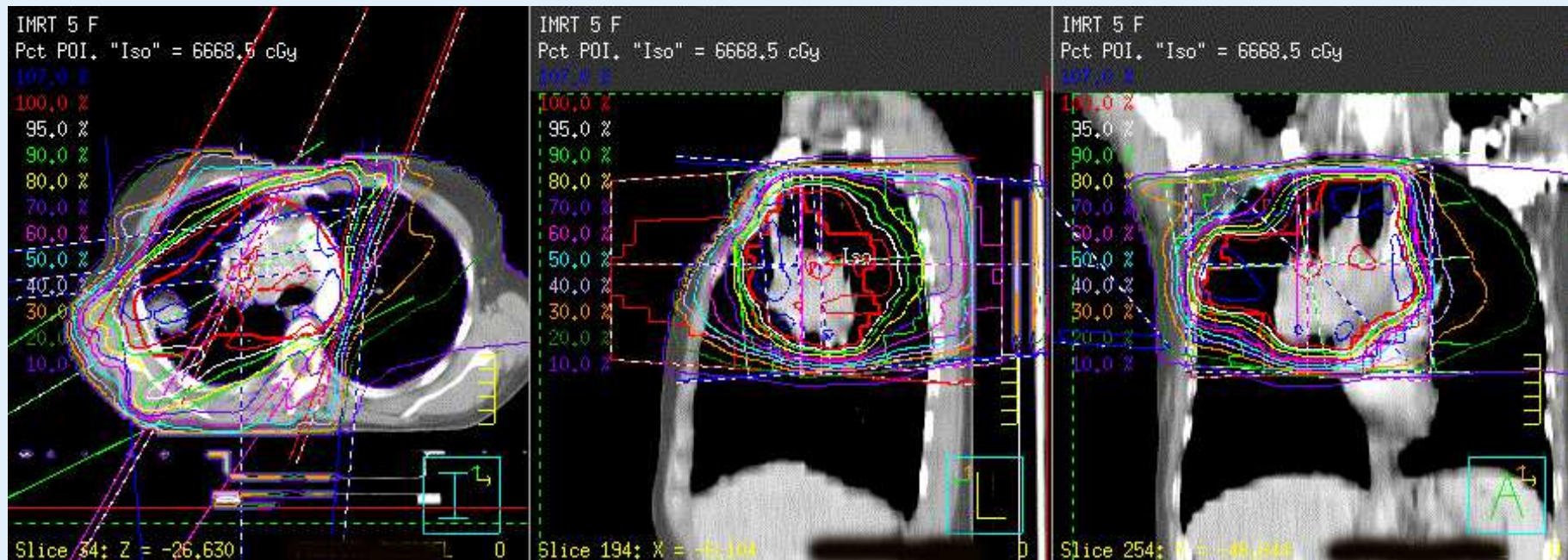
„beam´s eye view“

Modulation der Strahlenintensität in dem Bestrahlungsfeld
durch Überlagerung der irregulären Teilfelder



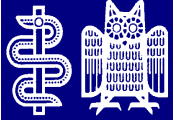
Intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT)

⇒ Feldgrößen-Änderungen während der Bestrahlung
durch die Verwendung von dynamischen Multi-Leaf-Kollimatoren



⇒ **IMRT- Bestrahlungsplan:**

Exaktere Anpassung des Bestrahlungsvolumens an irreguläre Zielvolumina
bei optimierter Schonung des Normalgewebes

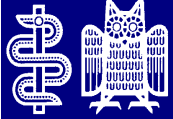


Bestrahlungstechnische Möglichkeiten

- Konformationsbestrahlung
- Intensitäts-Modulierte Radiotherapie (IMRT)
- **Stereotaktische Bestrahlung**

Strahlenbiologische Möglichkeiten

- Ermittlung der individuellen Strahlenempfindlichkeit
- γ H2AX als Biomarker für die Radiosensitivität



Stereotaktische Bestrahlung/Radiochirurgie

**Stark fokussierte, hochdosierte Bestrahlung (meist von Hirntumoren)
nach dreidimensionaler Zielpunktberechnung**

Voraussetzungen für die Zielpunktberechnung:

⇒ Stereotaktischer Rahmen

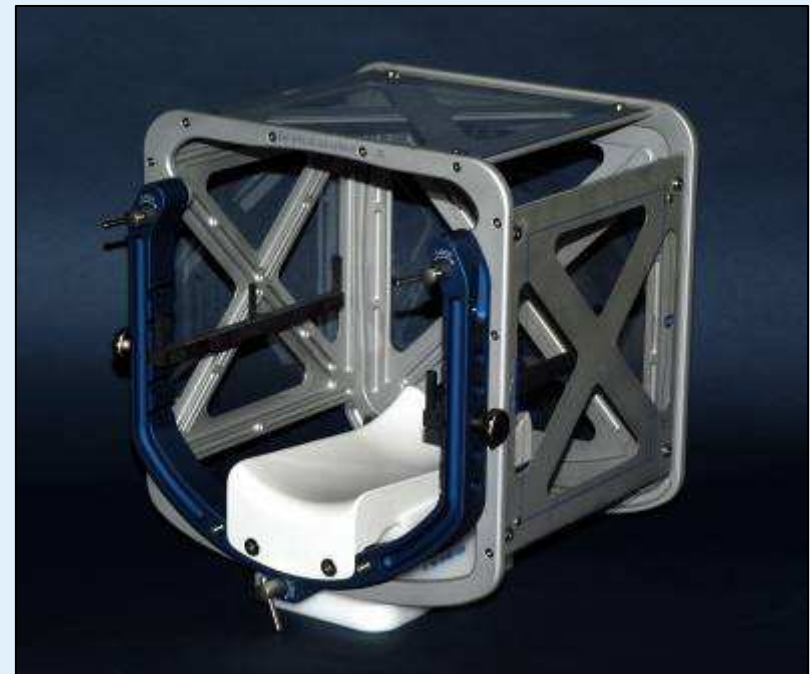
- invasiv → Schädelkalotte
- nicht-invasiv → individuelle Masken

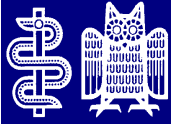
⇒ Planungs-CT

⇒ Bestrahlungsplanung

Indikationen:

- Hirnmetastasen (max. 3 Herde)
- primäre Hirnneoplasien (als „Boost“)
- Akustikusneurinome
- Meningeome





Stereotaktische Bestrahlung: nicht-koplanare Teilrotationsbestrahlung

BrainSCAN 5.11 © 1989/2004 by BrainLAB AG
File: ED: Calculations AutoContours Settings Therapy Info

Isocenter
Store Select
Add... Remove

Position
A-P: -21.00
Lat.: -1.14
Vert.: -1.09
Dose: 17.78
Collim.: 14.0

Arc Plane
Select
Add Remove
Position Table
Start Stop
Split

Table: 356
Start: 210
Stop: 305
Dose: 2.54
Collim.: 14.0

Dose Display
 Isodoses
 Dose Wash
 Thresh. Dose

Dosimetry
Normal Point
Parameters...

0° 180°

AXIAL Slice no. 27 AXIAL Slice no. 28

CORONAL 377 MU AXIAL Slice no. 29 AXIAL Slice no. 30

100.0% - 17.70 Gy

30.0%
40.0%
60.0%
70.0%
80.0%
90.0%
110.0%

Object
3D Database
 Fill Contours
Copy Delete
Draw

Main Window
 1 Image
 4 Images
 9 Images
 16 Images
 3D Display
 Arc Plane
 Beam's Eye
 Tissue
 Split Screen
In Out
CT set #1
Print Next

Options
 Reconstruct
 Multiplanar
 Multiple Sets
 Other Views
 Catalog
 Sketches
 3D Overview
In Out

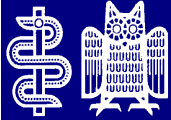


Bestrahlungstechnische Möglichkeiten

- Konformationsbestrahlung
- Intensitäts-Modulierte Radiotherapie (IMRT)
- Stereotaktische Bestrahlung

Strahlenbiologische Möglichkeiten

- **Strahlenbiologische Grundlagen**
- Ermittlung der individuellen Strahlenempfindlichkeit



Zielstruktur der biologischen Strahlenwirkung

Molekulare Ebene:

Schäden an Molekülen (DNA, Proteine)



Subzelluläre Ebene:

Schäden an Zellmembranen, Zellkern, Chromosomen, Mitochondrien etc.



Zelluläre Ebene:

Zellzyklusänderungen, Zelltod, Zelltransformation (Krebs)



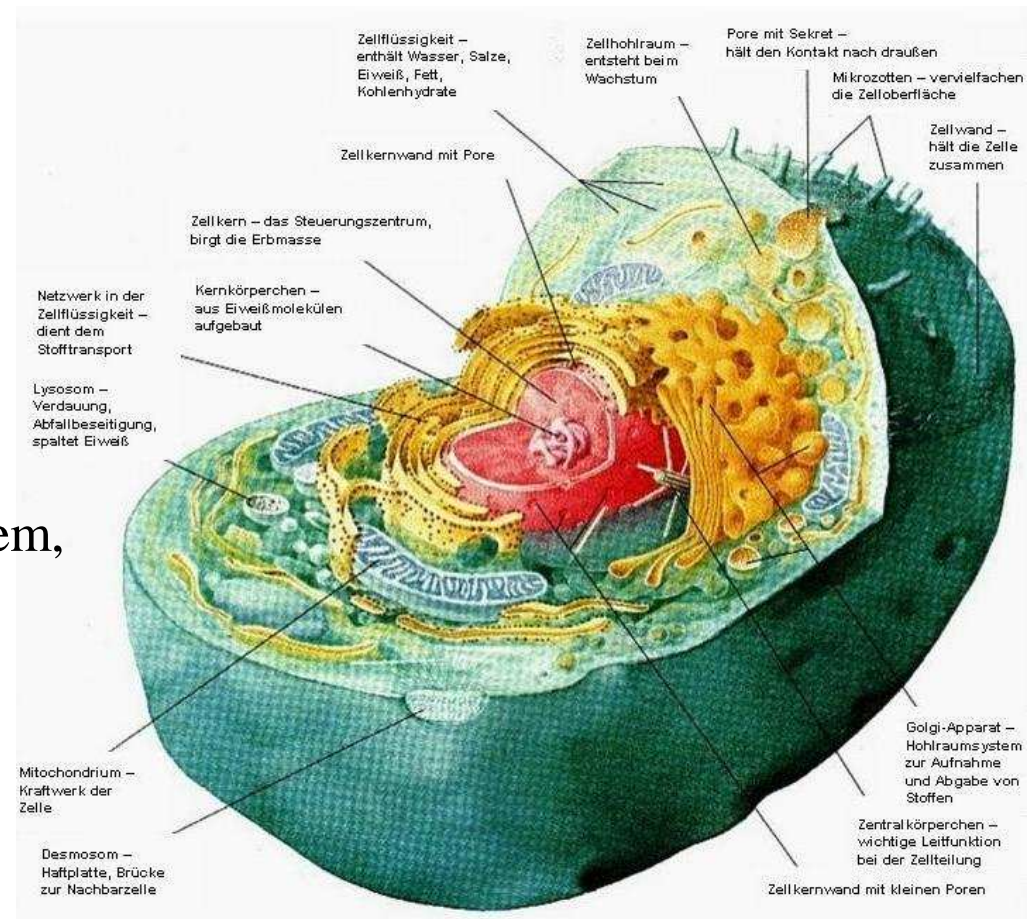
Gewebe, Organe:

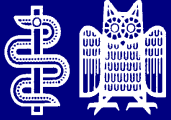
Funktionsstörungen, Zentralnervensystem, Blutbildendes System, Darm



Organismus:

Tod, Lebenszeitverkürzung, Mutationen im Erbgut

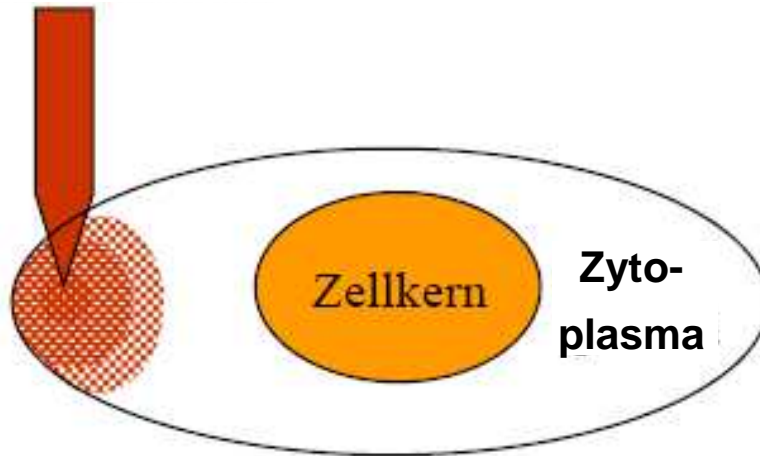




Zielstruktur der biologischen Strahlenwirkung

Polonium-Nadel
(α -Strahlung)

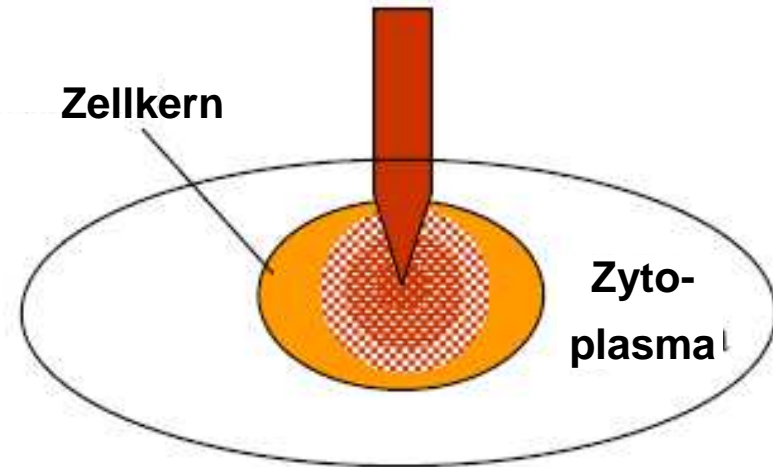
nach Munro, 1972



Bestrahlung des Zytoplasmas

→ Zelle überlebt

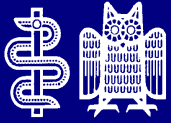
≈ 10 μm



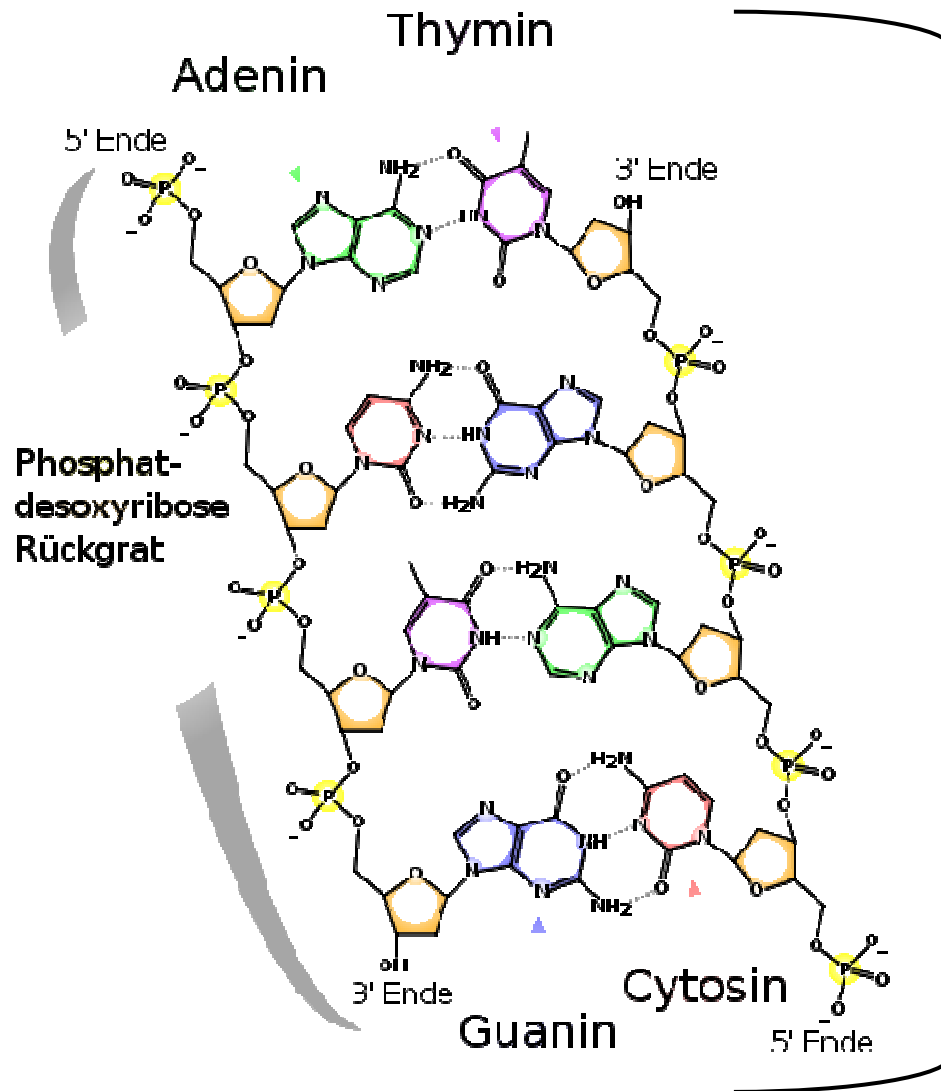
Bestrahlung des Zellkerns

→ Zelltod

⇒ Der Zellkern ist die zu treffende Zielstruktur

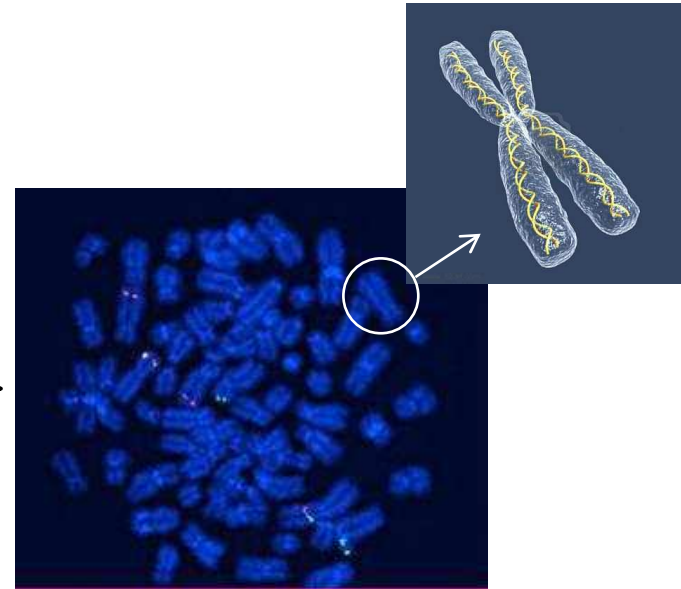


Architektur des Zellkerns



Aufbau der DNA

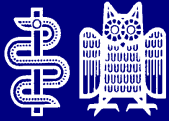
?



Replikation

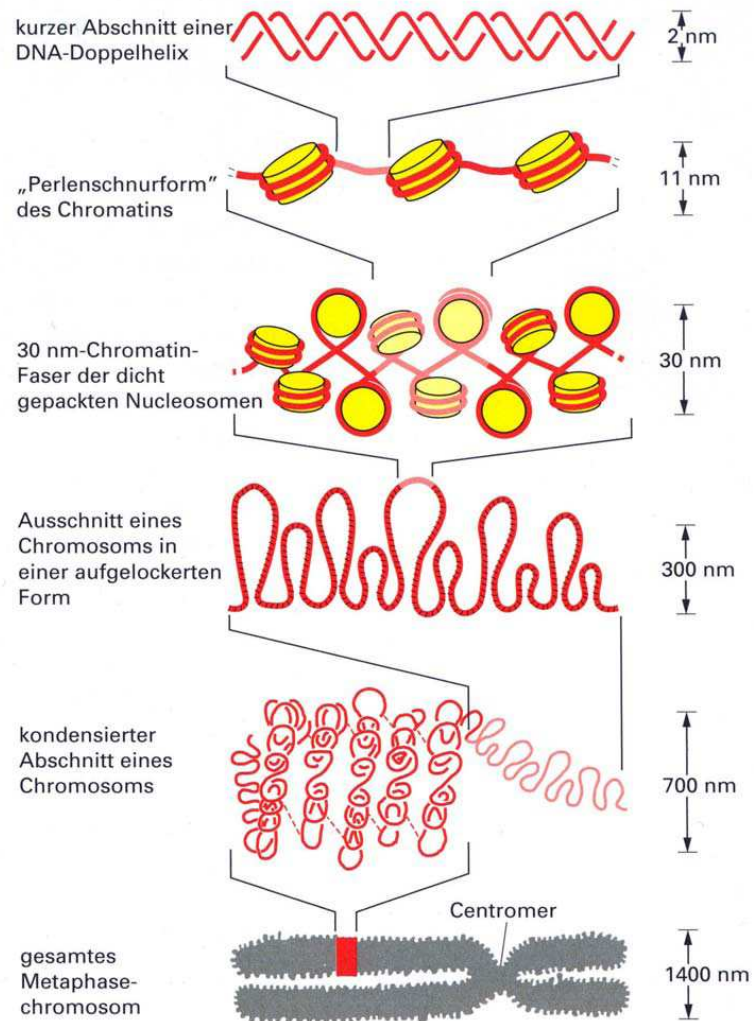
Transkription

Genexpression

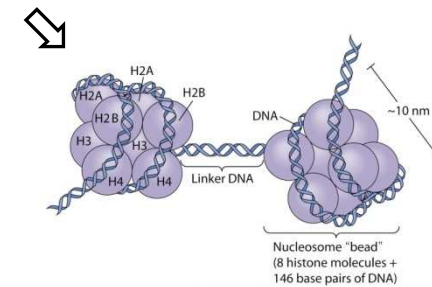
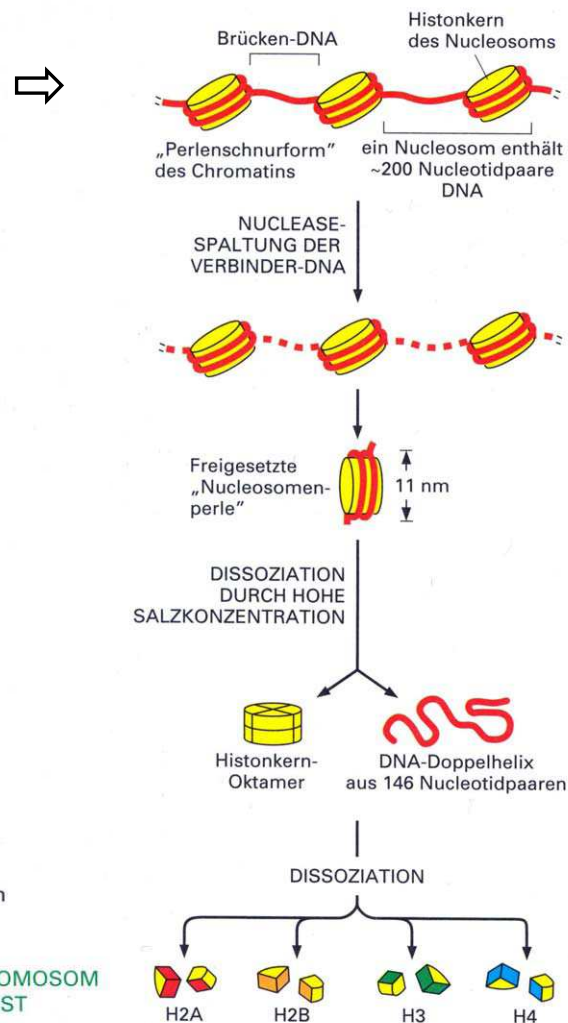


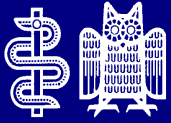
Architektur des Zellkerns

Verpackungsstufen des Chromatins

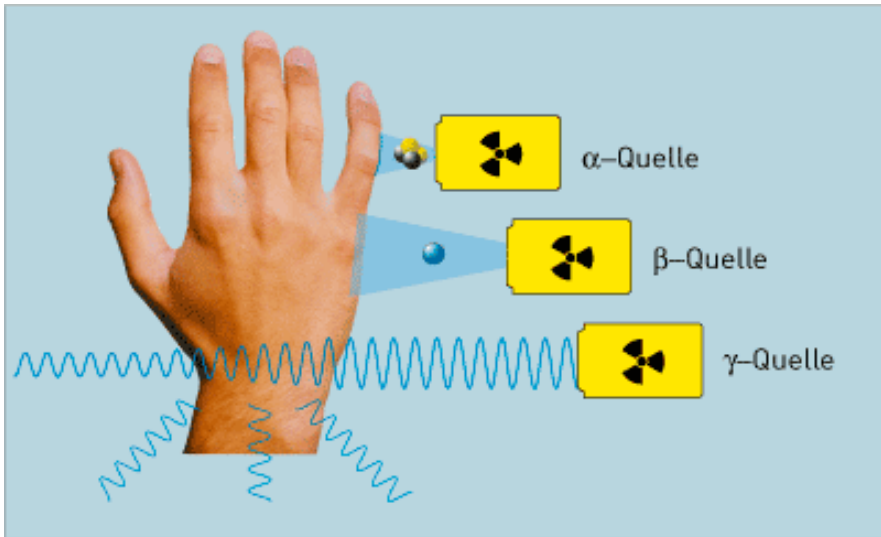


GESAMTERGEBNIS: JEDES DNA-MOLEKÜL IST IN EIN METAPHASECHROMOSOM GEPACKT, DAS NUR 1/10.000 SEINER GESTRECKTEN LÄNGE MISST

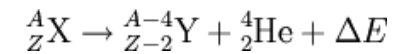




Physikalische Grundlagen



α -Strahlung:



→ Teilchenstrahlung: Helium-Atomkerne;
bestehend aus 2 Protonen und 2

Neutronen

→ Geringe Reichweite

→ komplette Abschirmung möglich

β -Strahlung:

→ Teilchenstrahlung :

β^- : Elektron wird emittiert ${}^A_ZX \rightarrow {}^A_{Z+1}Y + e^- + \bar{\nu}_e$

→ Neutron geht in ein Proton über

β^+ : Positron wird emittiert ${}^A_ZX \rightarrow {}^A_{Z-1}Y + e^+ + \nu_e$

→ Proton geht in ein Neutron über

→ Begrenzte, d.h. nur geringe Reichweite

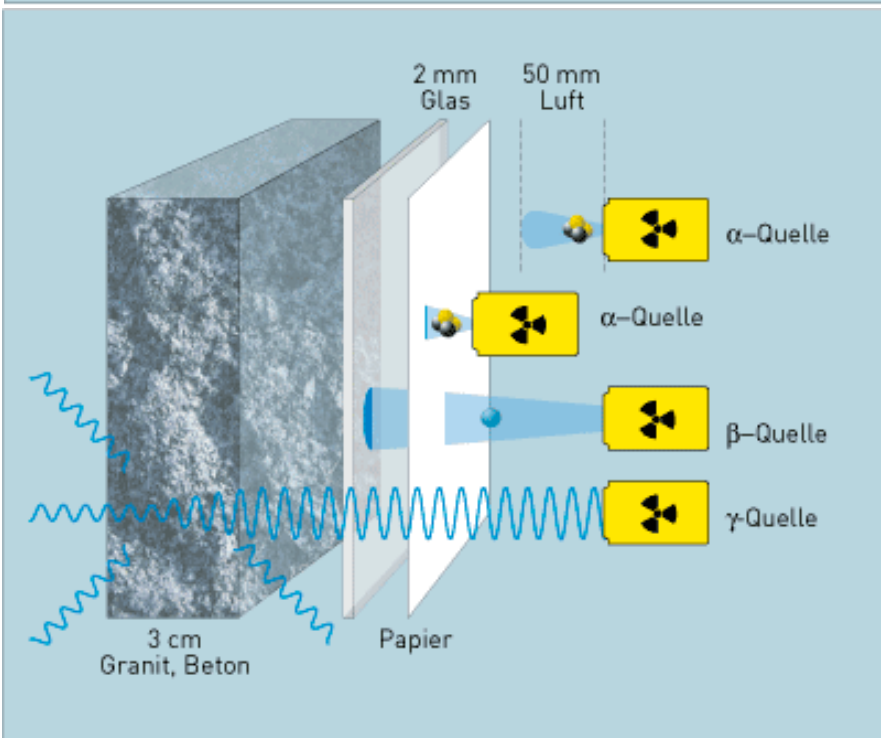
→ komplette Abschirmung möglich

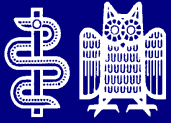
γ -Strahlung:

→ Elektromagnetische Strahlung (Photonen)

→ Durchdringend, hohe Reichweite

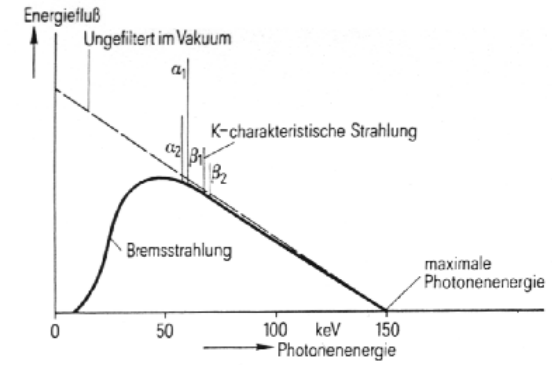
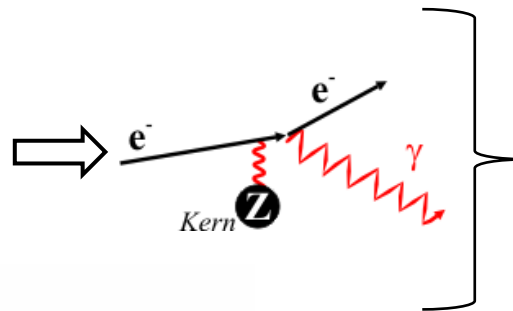
→ Abschwächung möglich, gleichzeitige
Streuung



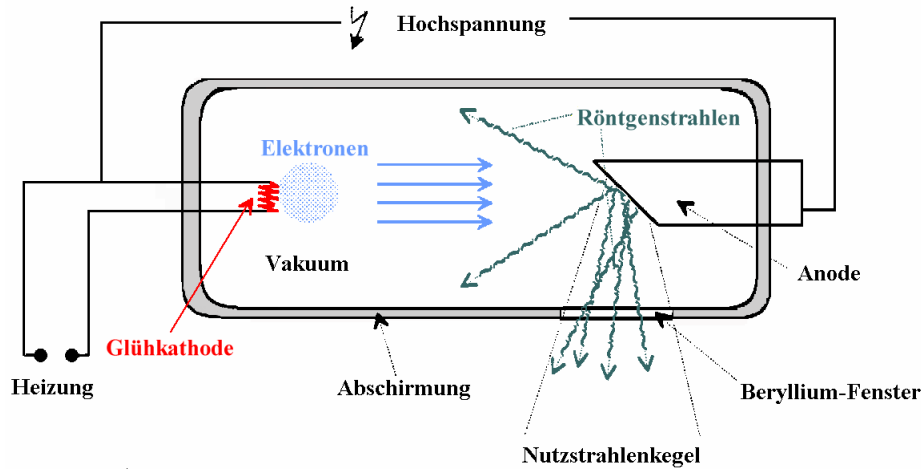


Wechselwirkungen von Photonen mit Materie

Röntgenstrahlung
Kontinuierliches Spektrum

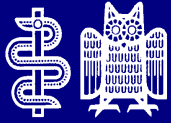


Schema einer Röntgenröhre



- Röntgenbremsstrahlung (kontinuierliches Spektrum)
- Charakteristisches Spektrum
- Wärmeentwicklung

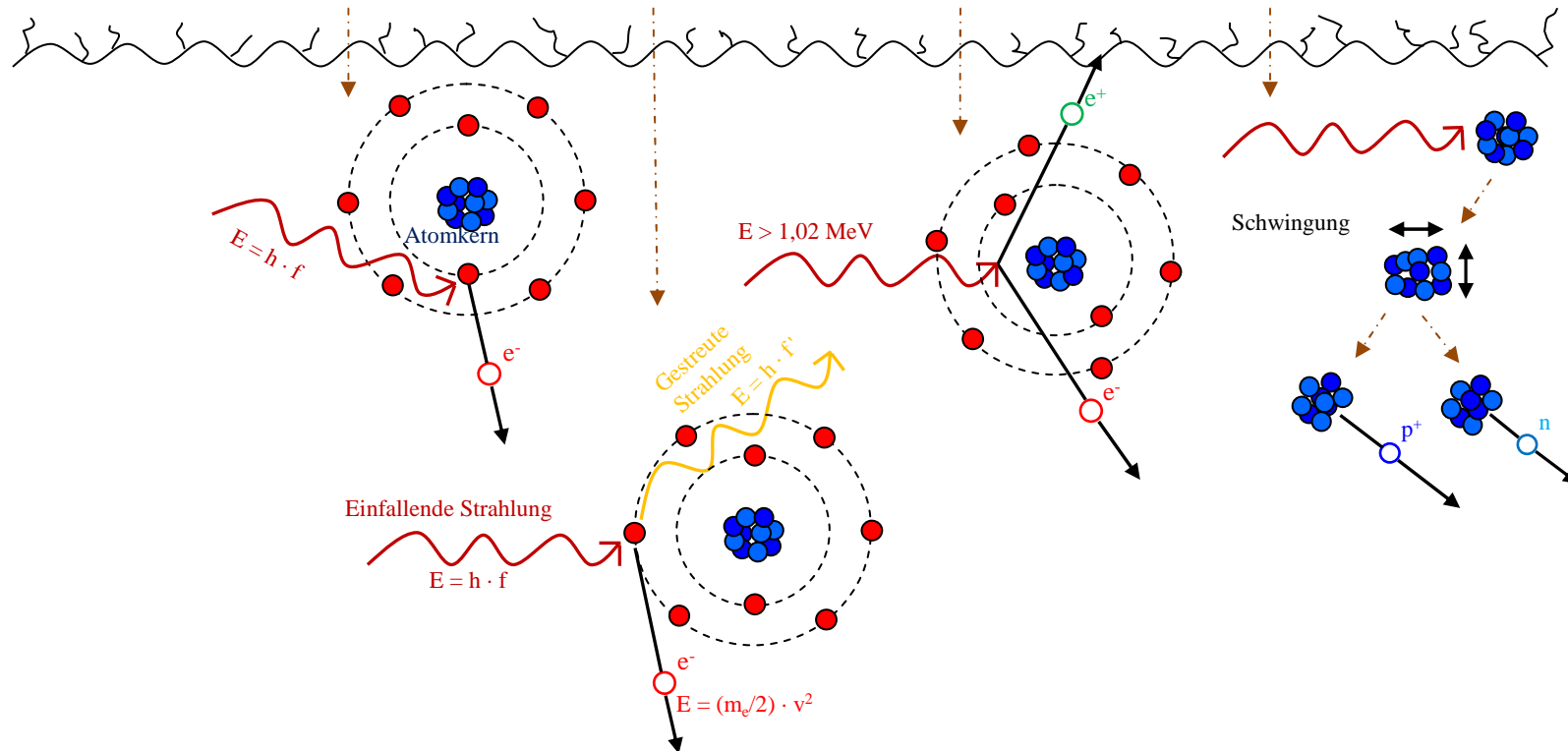
- Elektron wird im Feld des Atomkerns abgebremst
- Differenz der kinetischen Energie wird als Photonenstrahlung emittiert

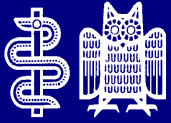


Physikalische Grundlagen

Wechselwirkungen von Photonen mit Materie

Energie	Photoeffekt	Comptoneffekt	Paarerzeugung	Kernphotoeffekt
10 keV	> 99%	-	-	-
200 keV	< 1%	> 99%	-	-
2 MeV	< 1%	~ 99%	~ 1%	-
20 MeV	-	~ 50%	~ 50%	~ 1%





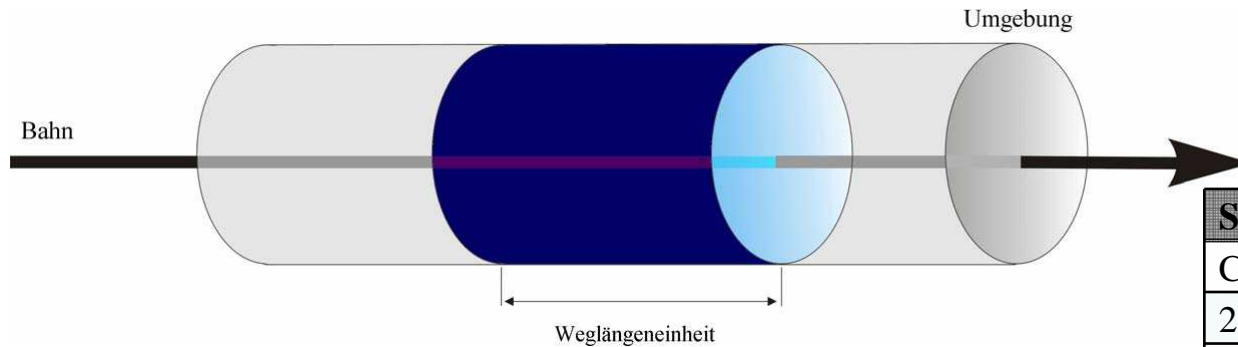
Schadensdichte

Linearer-Energie-Transfer LET

Berücksichtigt die räumliche Verteilung der Energiedeposition



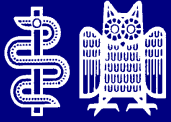
LET: Beschreibt die pro Weglängeneinheit in der Teilchenbahn und in der unmittelbaren Umgebung deponierte Energie



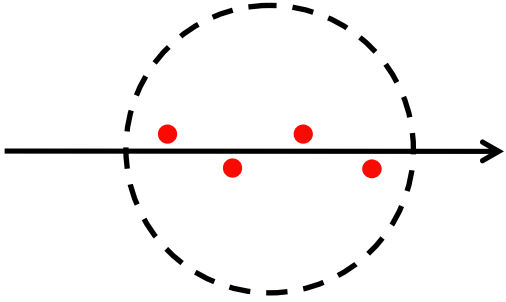
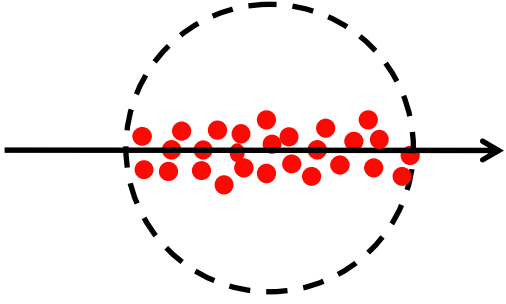
$$LET = \frac{dE}{ds} = \frac{\text{lokal absorbierte Energie} [keV]}{\text{durchlaufene Wegstrecke} [\mu m]}$$

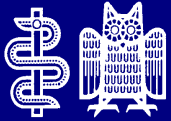
Der LET ist längs einer Teilchenbahn nicht konstant!

Strahlenart	LET
Co-60- γ -Strahlen	(keV/μm)
2 MeV-Elektronen	0,20
200 kV-Röntgenstrahlen	1,70
H-3- β -Strahlen	4,70
50 kV-Röntgenstrahlen	6,30
5,3 MeV- α -Strahlen	43,00



Linearer-Energie-Transfer (LET)

	Teilchen	Zellkern d: bis 5 μm m: bis 10 g^{-10}	Pro Partikel und μm Deponierte Energie
Locker ionisierende Strahlung	Co-60 γ -Photonen (1,25 MeV)		300 eV
Dicht ionisierende Strahlung	Protonen (2 MeV)		1700 eV



Relative biologische Wirksamkeit (RBW)

RBW ist definiert durch
das Verhältnis einer Bezugsstrahlendosis D_{ref} (Referenzstrahlung)
zu der Dosis einer vergleichenden Strahlung D_{test}
die zur Auslösung eines adäquaten Effektes führt.



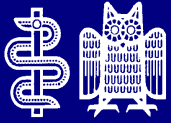
$$RBW = \frac{D_{Ref}}{D_{Test}}$$

Unterschiedliche
Beschaffenheit des
Gewebes

Ionisationsdichte der
Strahlung

Unterschiedliche
zeitliche Dosisleistung

Unterschiedliche örtliche
Dosisverteilung

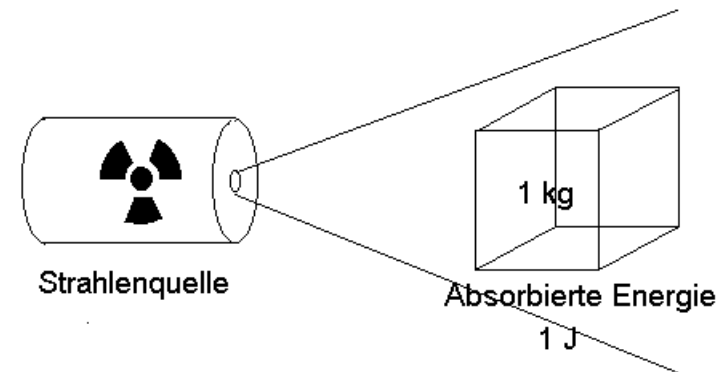


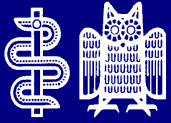
Das Maß für die Wirkung ist die Energiedosis (Energiekonzentration):

$$\text{Energiedosis} = \frac{\text{absorbierte Energie}}{\text{Masse}}$$

Maßeinheit:

$$1 \text{ Gy (Gray)} = \frac{1 \text{ J (Joule)}}{1 \text{ kg}}$$





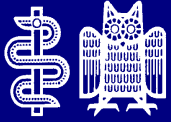
Die **Wirksamkeit unterschiedlicher Strahlenarten** wird durch einen **dimensionslosen Faktor** berücksichtigt:

$$\text{Äquivalentdosis} = \text{Energiedosis} \cdot \text{Faktor}$$

Maßeinheit:

$$1 \text{ Sv (Sievert)} = \frac{1 \text{ J (Joule)}}{1 \text{ kg}}$$

Wichtungsfaktor	Strahlungsart
20	α -Strahlung
1	β -Strahlung
1	γ -Strahlung
10	n-Strahlung



Energiedosis

Einheit: Gray (Gy)

Gibt die durch die Strahlung auf das Gewebe übertragene Energie an.



Äquivalentdosis

Einheit: Sievert (Sv)

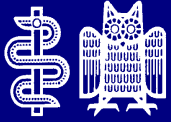
Wichtet die Energiedosis anhand der biologischen Wirksamkeit der Strahlenart



Effektive Dosis

Einheit: Sievert (Sv)

Wichtet die Äquivalentdosis anhand der Strahlenempfindlichkeit des Gewebes

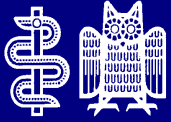


Strahleninduzierte Schäden

Zusammensetzung (Gewichtsprozent) von Säugerzellen:

Wasser	70%
Anorganische Bestandteile	1%
Kleinere Moleküle	3%
Proteine	18%
DNA	0,25%
Lipide	5%
Polysaccharide	2%

Besonders gefährdet wegen
ihrer molekularen Masse
und der
Häufigkeit des Vorkommens



Strahleninduzierte Schäden

Proteine



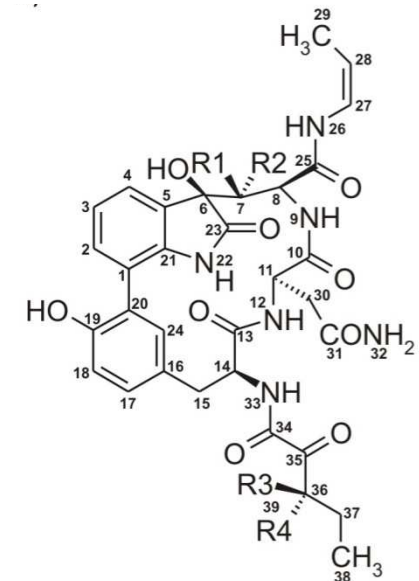
Funktionsverlust
(z.B. DNAsen)

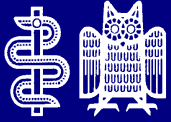
**Protein-Protein-
crosslinks**



aber:
Viele Proteine vorhanden, ständige Erneuerung

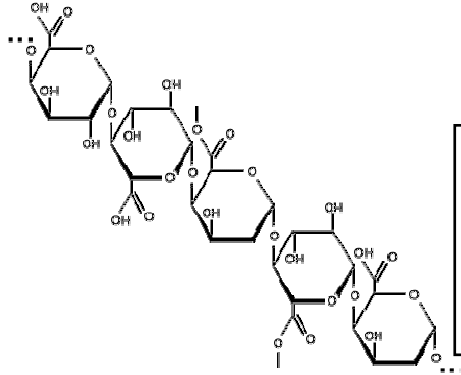
- ⇒ Relativ geringe Gefahr der strahlungsbedingten Denaturierung
- ⇒ Defekte/intakte Proteine werden unterschiedlich schnell durch Abbau und Neusynthese ersetzt (turnover)





Strahleninduzierte Schäden

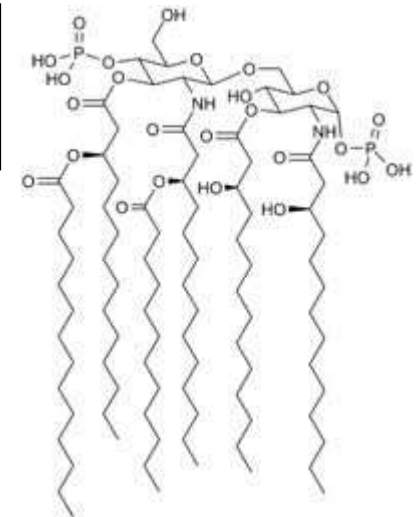
Polysaccharide

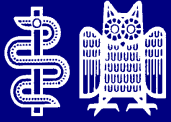


Strahlungsresistente Verbindungen
Mögliche chemische Veränderungen bleiben überwiegend
ohne Folgen für den Stoffwechsel

Lipide

Mögliche Bildung von Peroxiden \Rightarrow Permeabilitätsstörungen
Der Schaden ist jedoch gering





DNA Schäden nach Bestrahlung

DNA



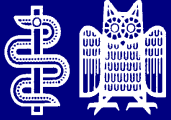
Einzelstrangbrüche
Doppelstrangbrüche
DNA-DNA-Crosslinks
Protein-DNA-Crosslinks
Basenveränderungen



aber:
Sehr effektive DNA Reparatur-Mechanismen
(z.B HR, NHEJ)

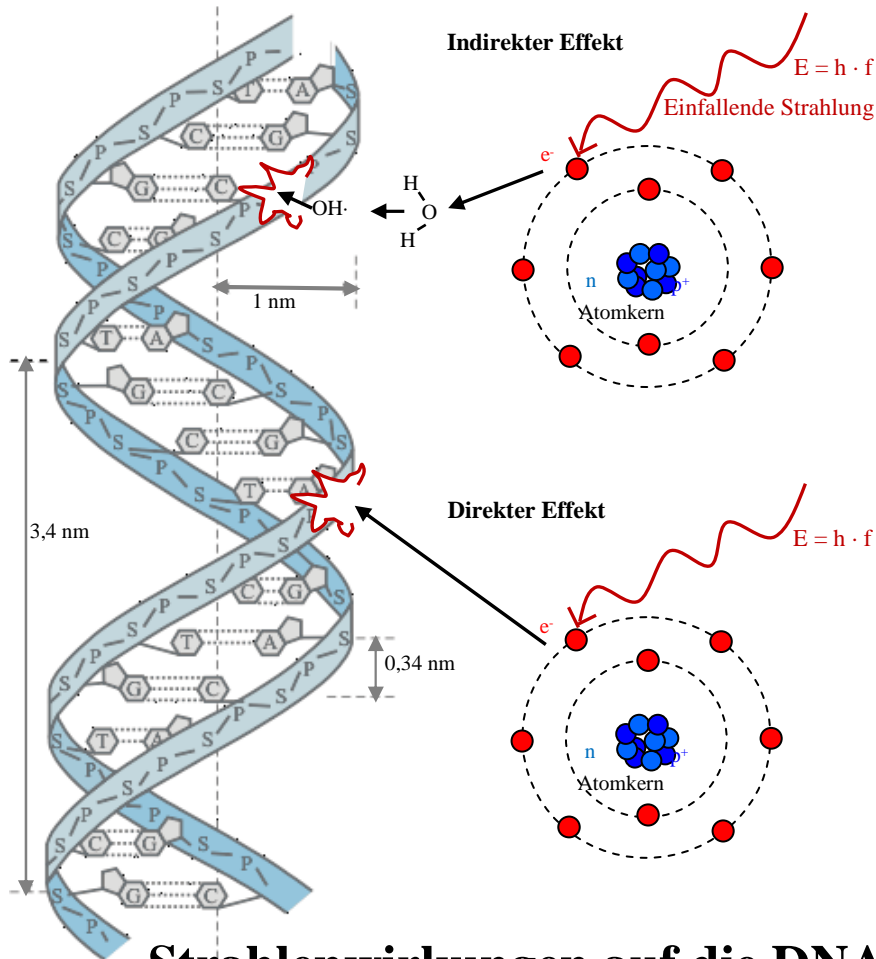


jedoch:
Manifest gewordene Änderungen der DNA sind kritisch!



DNA Schäden nach Bestrahlung

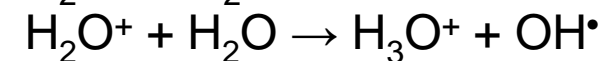
Direkter und indirekter Strahleneffekt



Indirekter Effekt:

Spaltung von H_2O durch

▪ **Ionisation** \Leftrightarrow **Radiolyse:**



▪ **Anregung** \Leftrightarrow **Homolyse:**



DNA-Schaden durch
entstandene Radikale

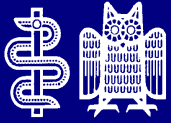
Direkter Effekt:

DNA-Schaden durch
Teilchenwechselwirkung

Strahlenwirkungen auf die DNA bei Bestrahlung mit Röntgenstrahlen:

65 % indirekte Strahlenwirkung

35 % direkte Strahlenwirkung



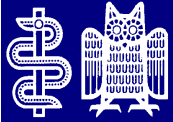
Wirkung ionisierender Strahlung

Die Radiolyse von Wasser ist für die meisten Schäden an Biomolekülen verantwortlich.

Durch Radiolyse entstehen:

- (1) Ionen: H^+ , O^- , H_2O^+ , e^-**
- (2) Radikale: $H\cdot$, $OH\cdot$**
- (3) Peroxide: H_2O_2 , $HO_2\cdot$**

⇒ Peroxidbildung wird durch molekularen Sauerstoff begünstigt (Sauerstoffeffekt)

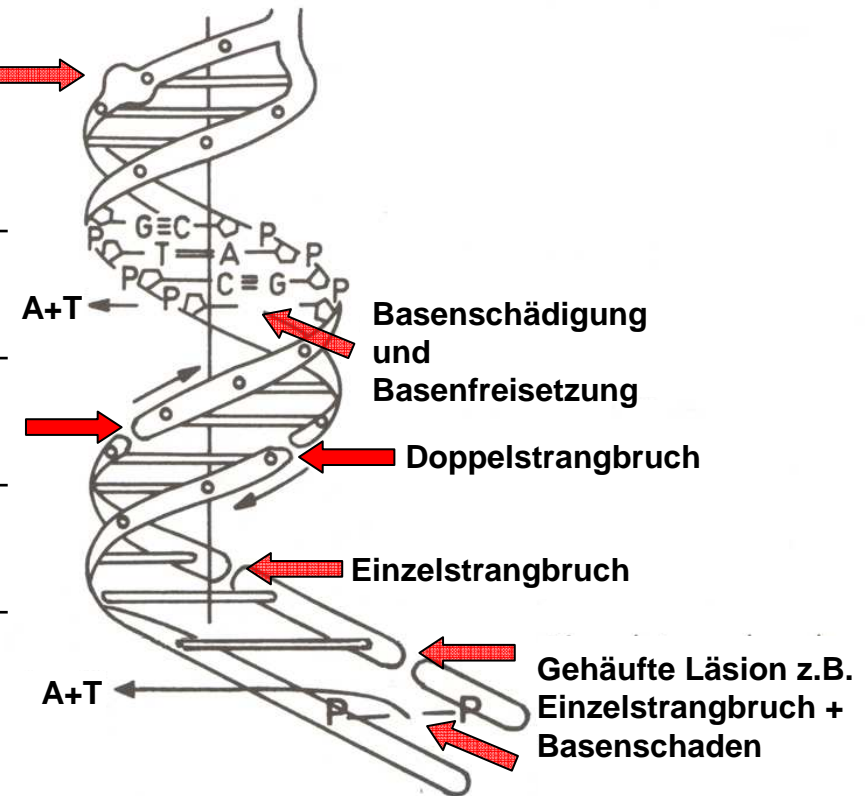


DNA Schäden nach Bestrahlung

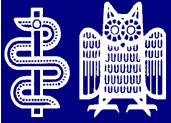
Unterschiedliche DNA Schäden

Basenveränderungen	2000 – 3000
Einzelstrangbrüche	500 – 1000
DNA-Protein-Quervernetzungen	150
Doppelstrangbrüche	40
Veränderungen an Polysacchariden	800 - 1600

**+ gehäufte Läsionen
(multiply damaged sites,
bulky-lesions)**



- ⇒ Viele Schäden (außer Bulky-Lesions) können innerhalb von 2 h repariert werden.
- ⇒ Reparatur nach 6 - 8 h abgeschlossen.



DNA Doppelstrangbrüche: Auswirkung auf die Zelle

Zelluläre Schadensantwort

Intrazellulärer
Metabolismus

Virus-
infektionen

Bestrahlung

Chemikalien

Fehlerhafte
Replikation

DNA-Schäden



Aktivierung der
Zellzyklus-
Kontrollpunkte

Aktivierung der
Transkription

DNA-
Reparatur-
mechanismen

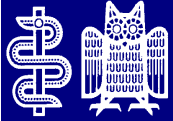
Apoptose

⇒ Viele Ereignisse können
DNA-Schäden verursachen

⇒ Unterschiedliche Mechanismen
erhalten die genomische Integrität

**DNA- Doppelstrangbrüche (DSB) sind
die schwerwiegendsten Schäden**

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

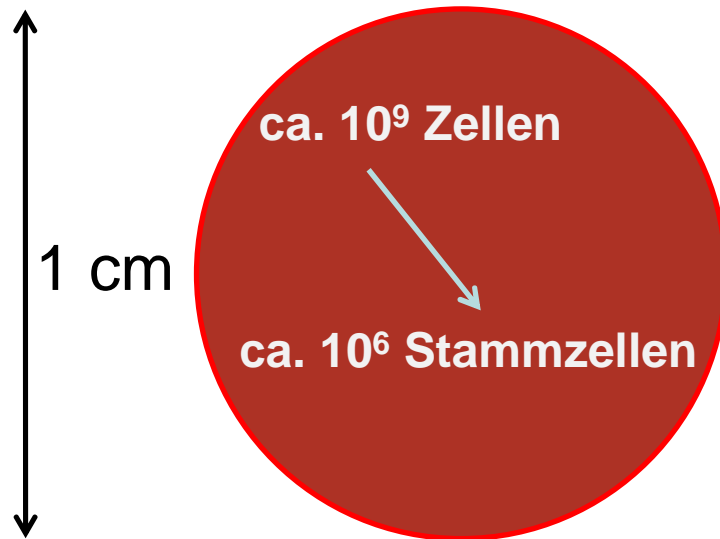


Klinischer Effekt – Theoretischer Ansatz

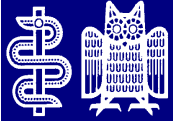
Tumor

Bestrahlung ≥ 50 Gy

Kein Tumor



Wie funktioniert das?

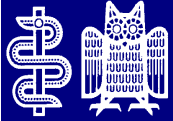


Tumorgewebe

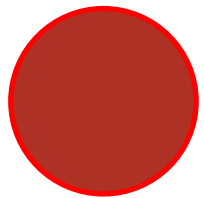
- Ausdifferenzierte Zellen
- Stammzellen

Normalgewebe

- früh-reagierende Normalgewebe
(Ausdifferenzierte Zellen + Stammzellen)
- spät-reagierende Normalgewebe
(Ausdifferenzierte Zellen + Stammzellen)



Exponentielle Verdünnungsreihe der Strahlentherapie



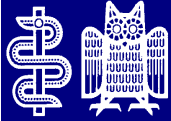
1 cm

Theoretische Anzahl an Stammzellen

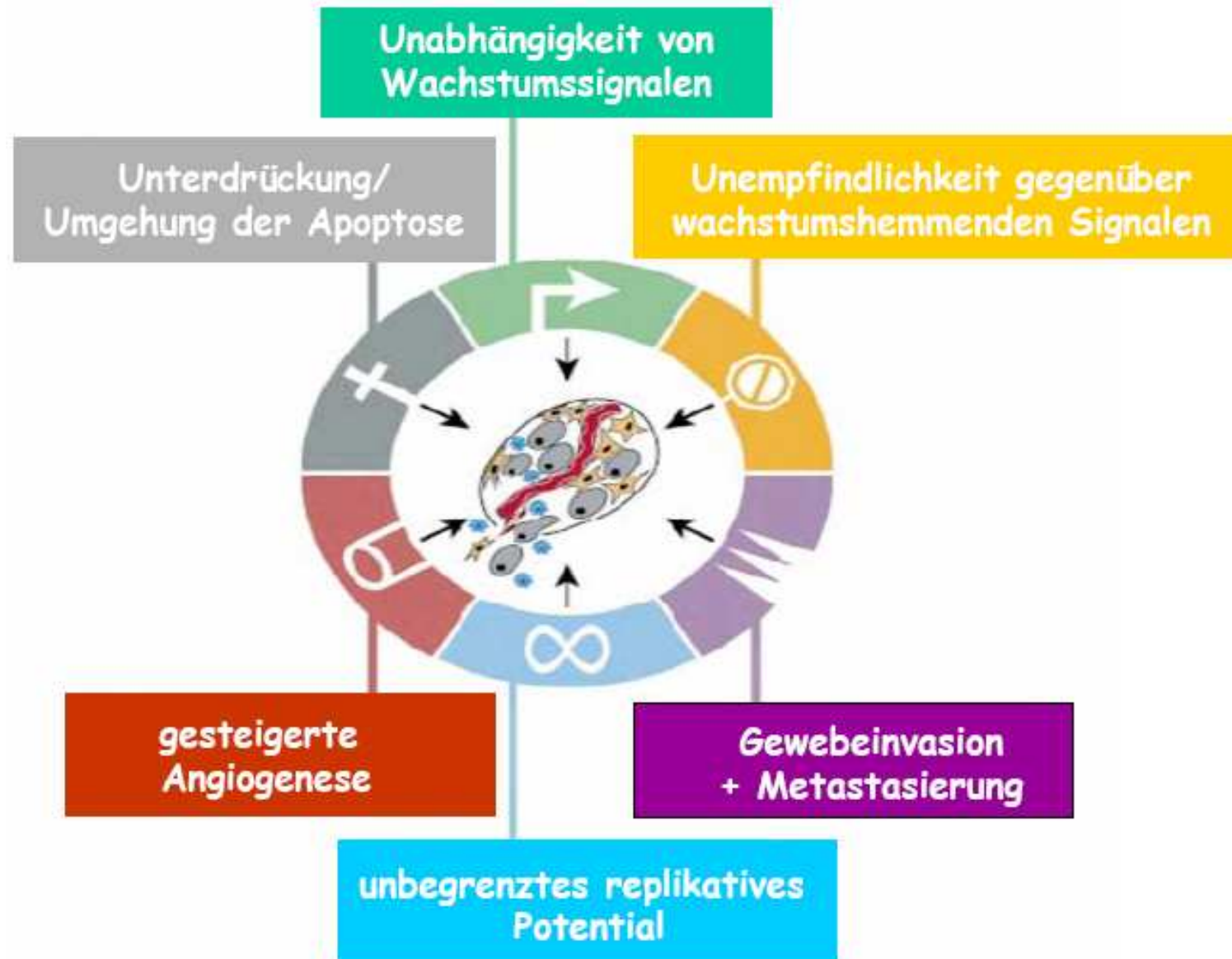
ca. 10^9 Zellen

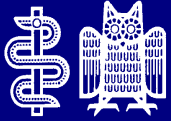
→ ca. 10^6 Stammzellen

Wochentag	Tagesdosis	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche
Montag	2 Gy	1 000 000	32 000	1 000	32	1
Dienstag	2 Gy	500 000	16 000	500	16	0,5
Mittwoch	2 Gy	250 000	8 000	250	8	0,25
Donnerstag	2 Gy	125 000	4 000	125	4	0,125
Freitag	2 Gy	64 000	2 000	64	2	0,064
Summendosis		10 Gy	20 Gy	30 Gy	40 Gy	50 Gy



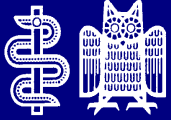
Erworbene Eigenschaften maligner Tumore



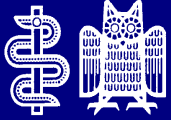


Einflussfaktoren auf die lokale Tumorkontrolle:

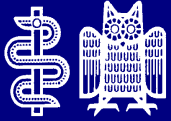
- **Tumorgröße**
 - Proliferationsrate
- **Strahlensensibilität der Tumorzellen**
 - Zellzyklus-Status bei Exposition
- **Gesamtdosis/Fraktionierung**
 - Gesamtbehandlungszeit
 - Zeitintervall zwischen den Fraktionen
- **Tumor-Oxygenierung**
 - Sauerstoffeffekt
- **Strahlenqualität**
 - Linearer-Energie-Transfer (LET)
 - Beschleunigungsspannung
 - Teilchenart



- **Erholung d.h. unveränderte Zellteilung**
- **Reproduktiver/Klonogener Zelltod**
- **Mutation (= Zelle lebt mit Veränderungen weiter)**
- **Apoptose/Nekrose**
- **Zellzyklusverlängerung (v.a. durch G2-Arrest)**
- **Zelldifferenzierung**

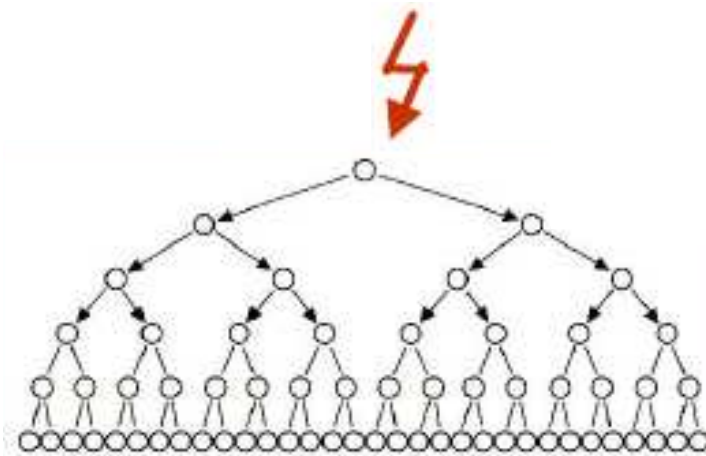


- **Erholung d.h. unveränderte Zellteilung**
- **Reproduktiver/Klonogener Zelltod**
- **Mutation (= Zelle lebt mit Veränderungen weiter)**
- **Apoptose/Nekrose**
- **Zellzyklusverlängerung (v.a. durch G2-Arrest)**
- **Zelldifferenzierung**



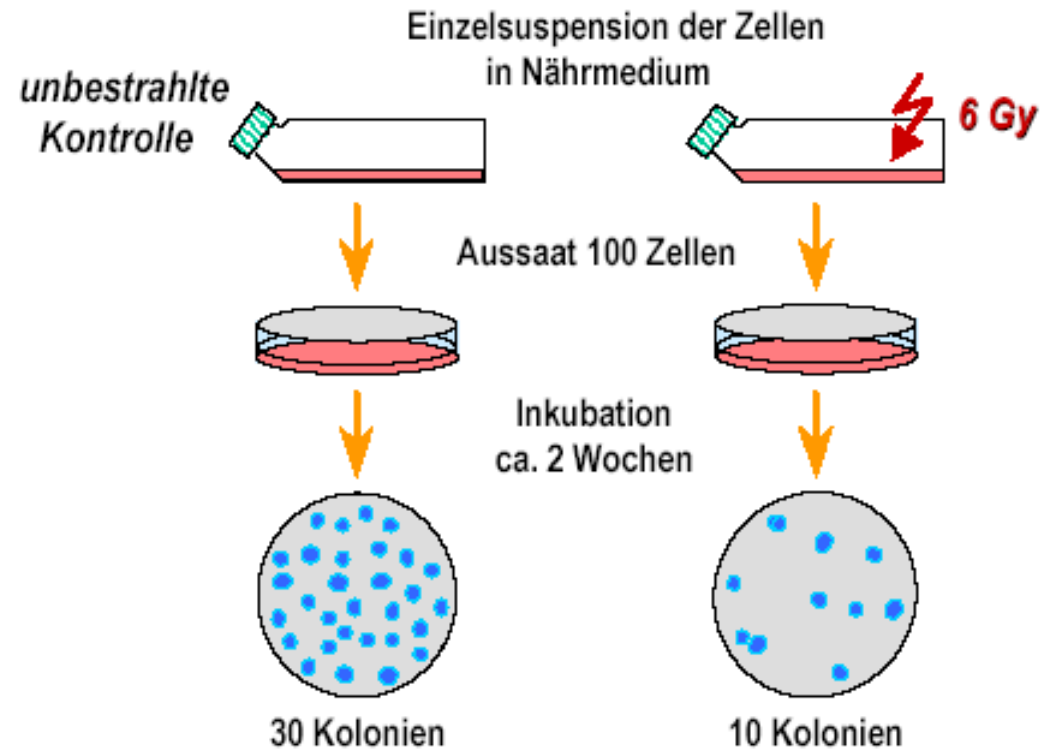
Strahlenwirkung an der Zelle I

Erholung



Unbegrenzte
Teilungsfähigkeit
erhalten

Kolonienbildung

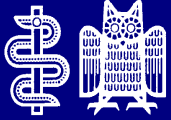


Plating Efficiency (PE)

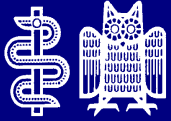
$$PE = \frac{\text{Kolonien}_{K0}}{\text{Einsaat}}$$

Überlebensrate (SF)

$$SF = \frac{\text{Kolonien}_{\text{bestr.}}}{\text{Kolonien}_{K0}}$$



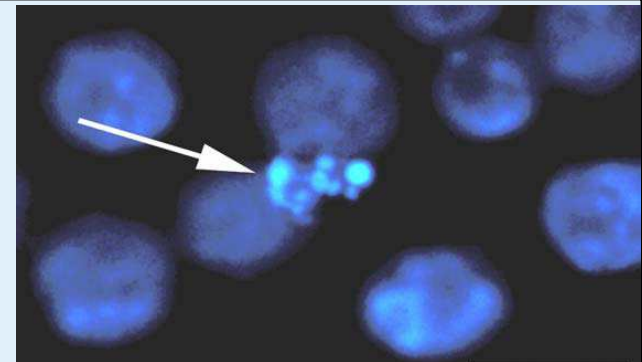
- **Erholung d.h. unveränderte Zellteilung**
- **Reproduktiver/Klonogener Zelltod**
- **Mutation (= Zelle lebt mit Veränderungen weiter)**
- **Apoptose/Nekrose**
- **Zellzyklusverlängerung (v.a. durch G2-Arrest)**
- **Zelldifferenzierung**



Zelltod - Morphologisch

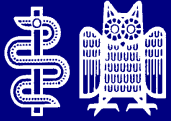
Apoptose

- Programmierter Zelltod
- Aktiver Prozess innerhalb der Zelle
- Enzymatische Spaltung der DNA
- Aufteilung der Zelle in apoptotische Körperchen
- Anschließende phagozytose



Nekrose

- Zellschwellung
- Auflösung von Zellorganellen
- Denaturierung von Proteinen
- Enzymatische Verdauung



Zelltod – Funktionell:

Strahlenbiologische Bedeutung:

Verlust der unbegrenzten Teilungsfähigkeit durch

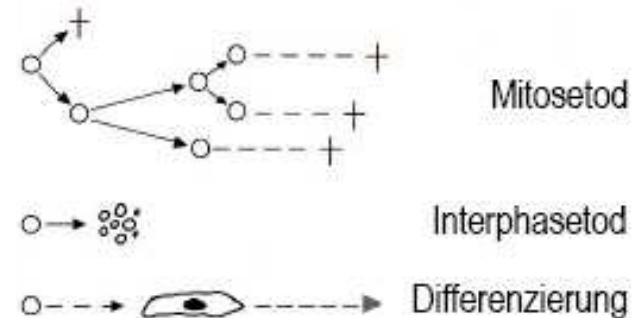
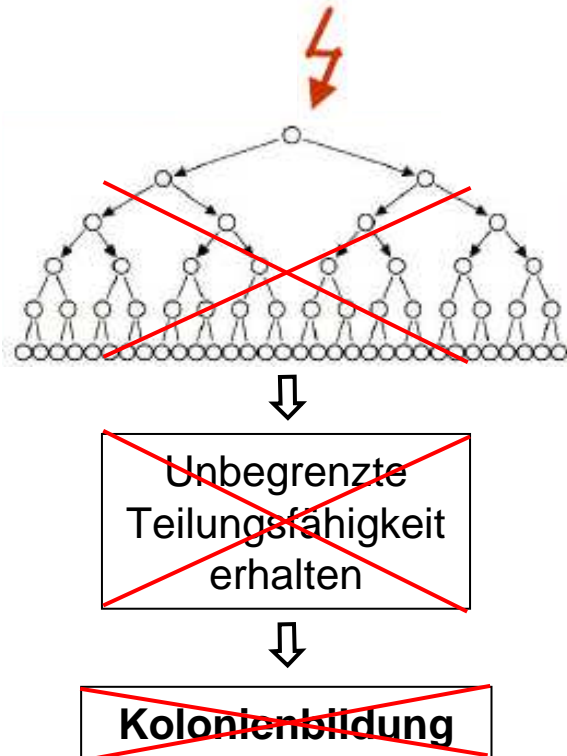
▪ **Reproduktiven Zelltod**

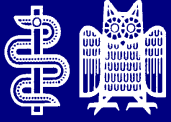
→ Mitotetod (Zelle morphologisch intakt, einzelne Teilungen, dann keine Teilung mehr, Zelltod)

▪ **Klonogenen Zelltod**

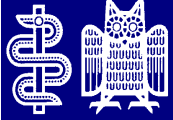
→ Interphasetod (nach Schaden, vor Mitose)

→ Differenzierung (klonogene Zellen werden zu terminalen Funktionszellen, die keine Kolonien mehr bilden)

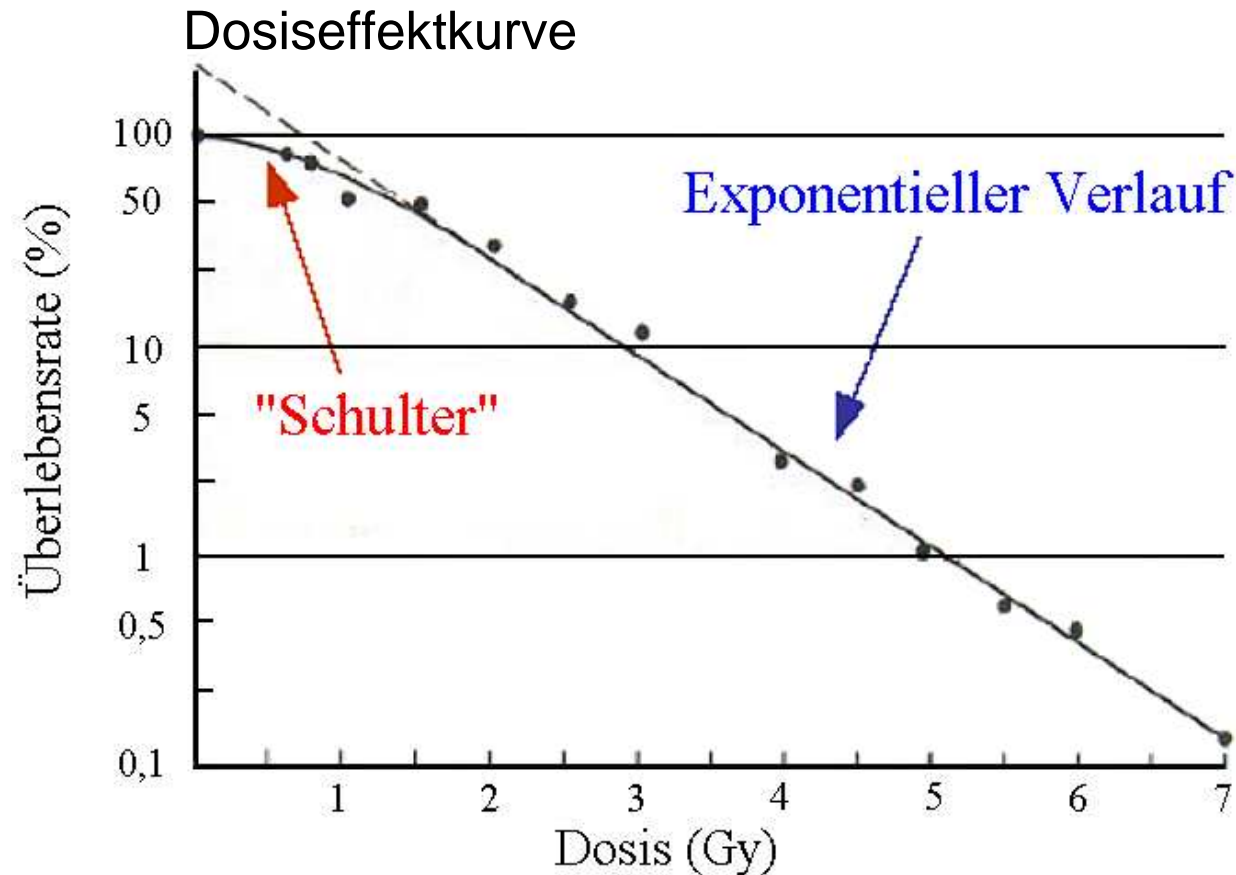




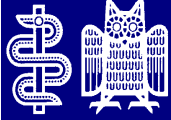
**Die Wirkung der Radiotherapie
beruht hauptsächlich auf der
Reproduktiven Inaktivierung
von Stammzellen des Tumors**



Zellüberleben in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis



- Auftragung von Zellüberleben (log) gegen Dosis (linear)
- Typische Schulterkurve: gekrümmter und linearer Teil
- Gewebespezifisch



Intrinsische Strahlenempfindlichkeit von Tumoren

Seminom	20-30 Gy
Leukämie	

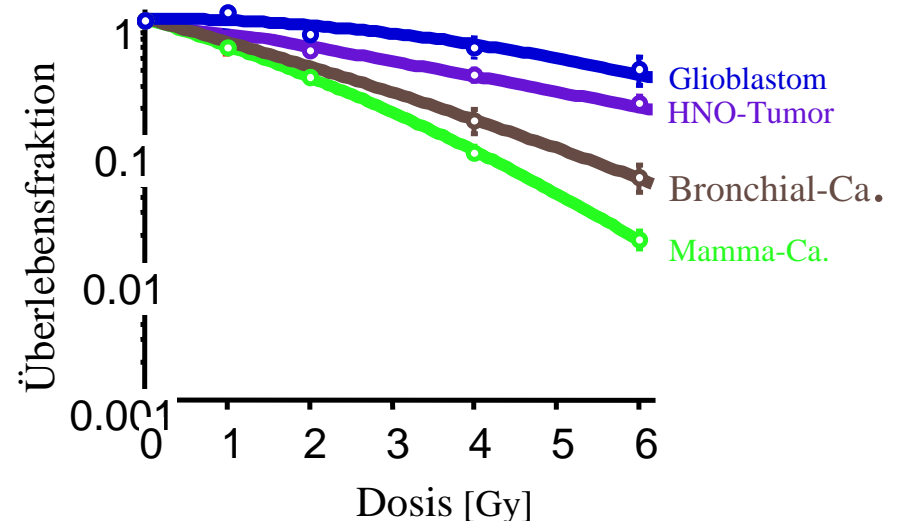
Nephroblastom	30-45 Gy
Morbus Hodgkin	
Non-Hodgkin-Lymphom	
Neuroblastom	

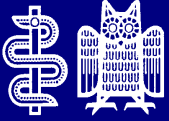
Medulloblastom	50-60 Gy
Ewing-Sarkom	
<i>Mikroskop. Befall:</i>	
PEC, Adeno-Ca	
Mamma-Karzinom	

<i>Makroskop. Befall:</i>	60-70 Gy
PEC, Adeno-Ca	
Mammakarzinom	
Prostatakarzinom	
Weichteilsarkom (mikroskop.)	

Glioblastom	> 70 Gy
Knochensarkom	
Weichteilsarkom (makroskop.)	

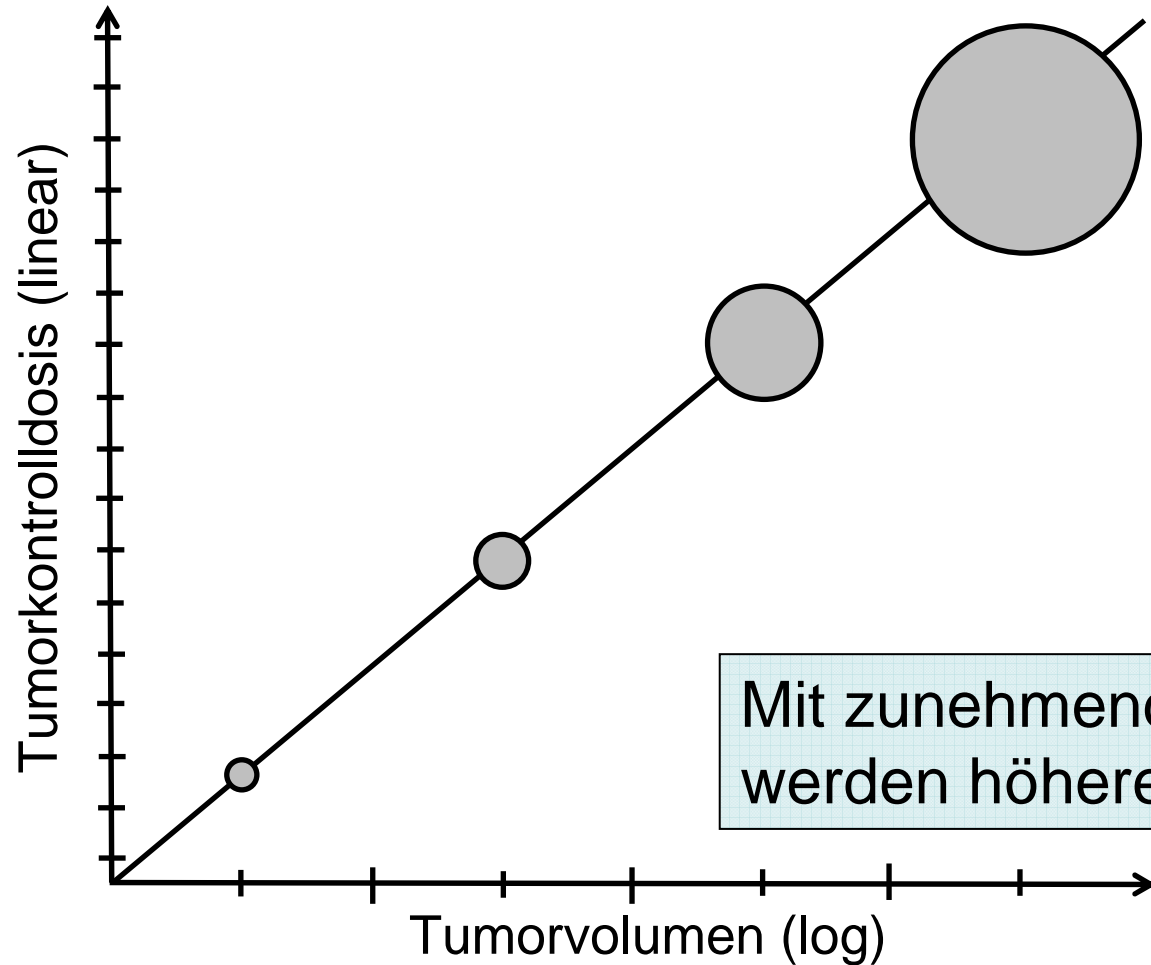
Tumoren sind unterschiedlich strahlenempfindlich !



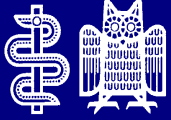


Tumorgröße

Die zu applizierende Dosis ist abhängig von der Tumorgröße

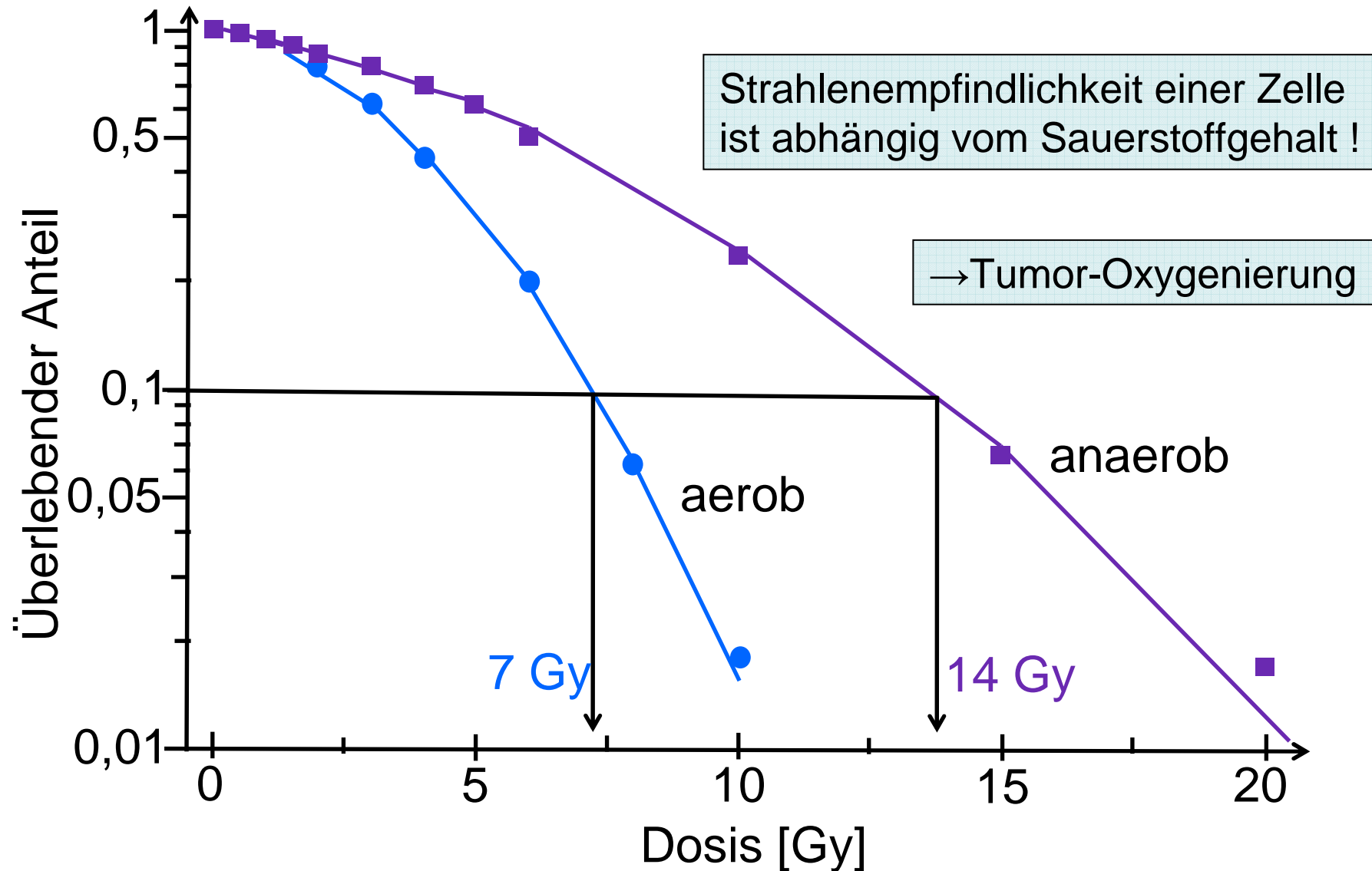


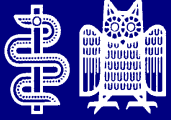
Mit zunehmendem Tumorvolumen werden höhere Strahlendosen benötigt



Sauerstoffeffekt

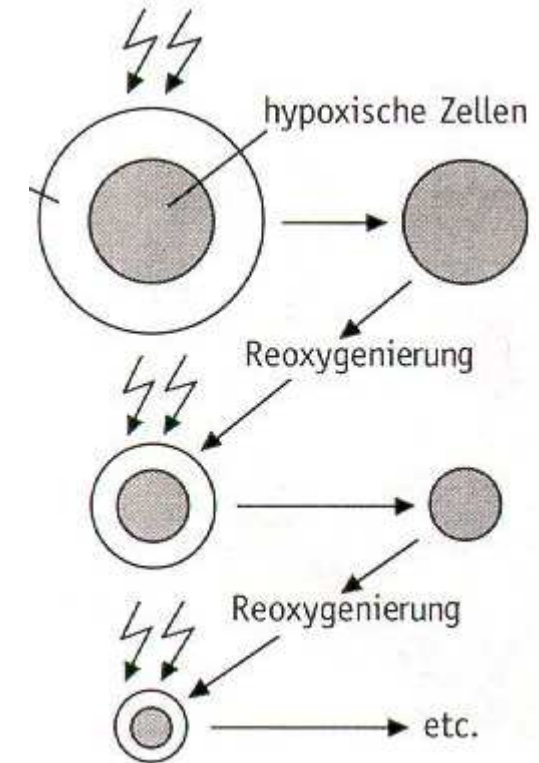
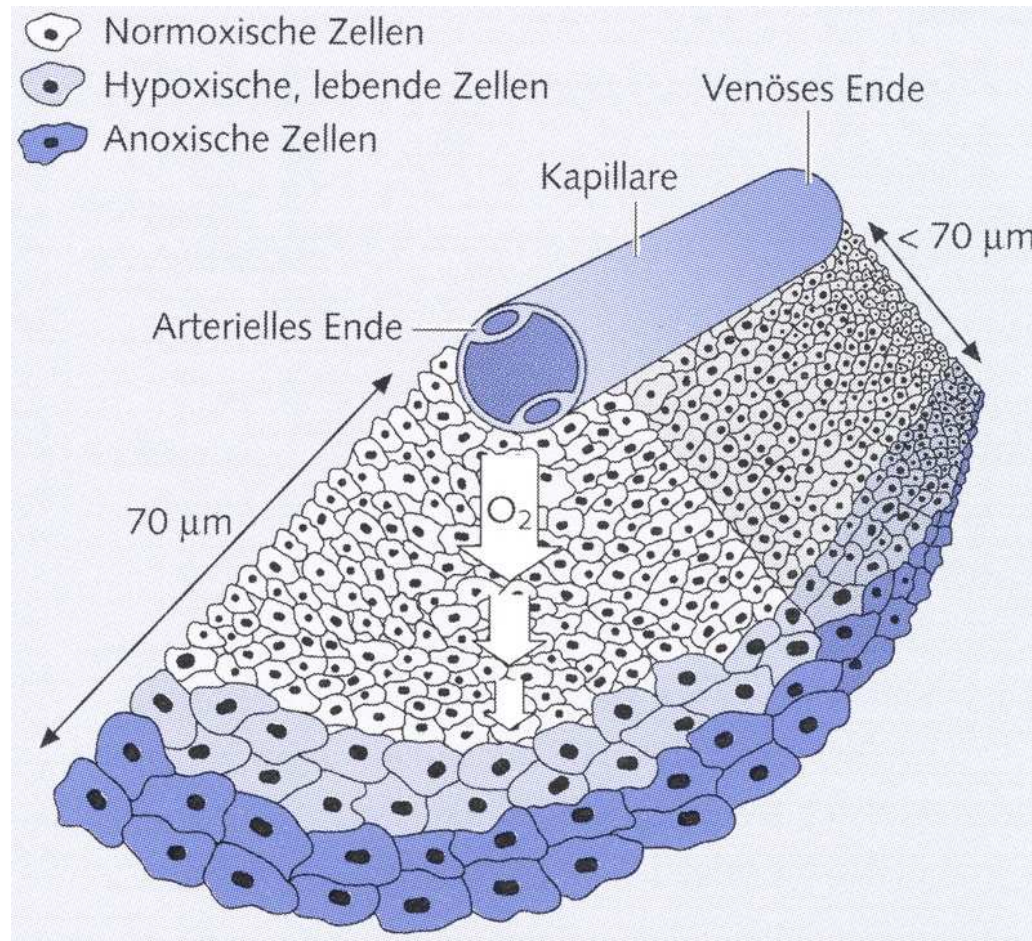
Die zu applizierende Dosis ist abhängig von der Tumorgröße





Tumor-Oxygenierung

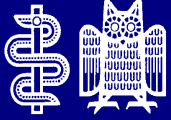
Sauerstoff-Versorgung im Tumorgewebe



Klinische Konsequenz:

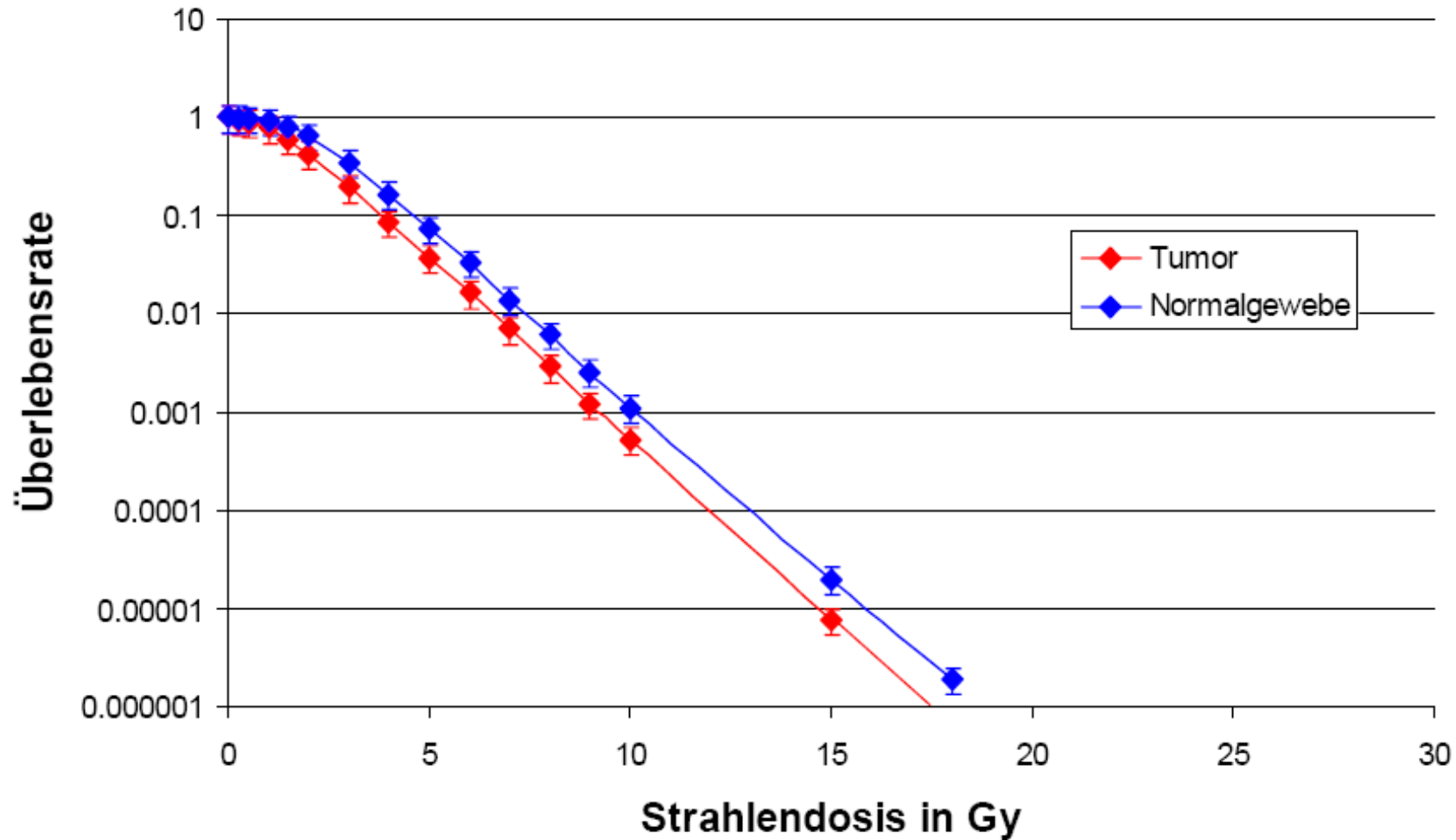
Sauerstoffversorgung
Im Tumor verbessern !

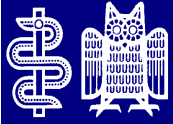
⇒ bei Tumoranämie:
HB-Wert anheben



Fraktionierung: Schonung des Normalgewebe

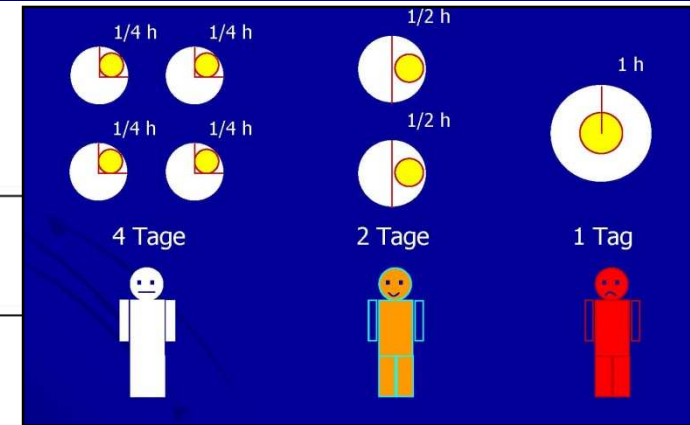
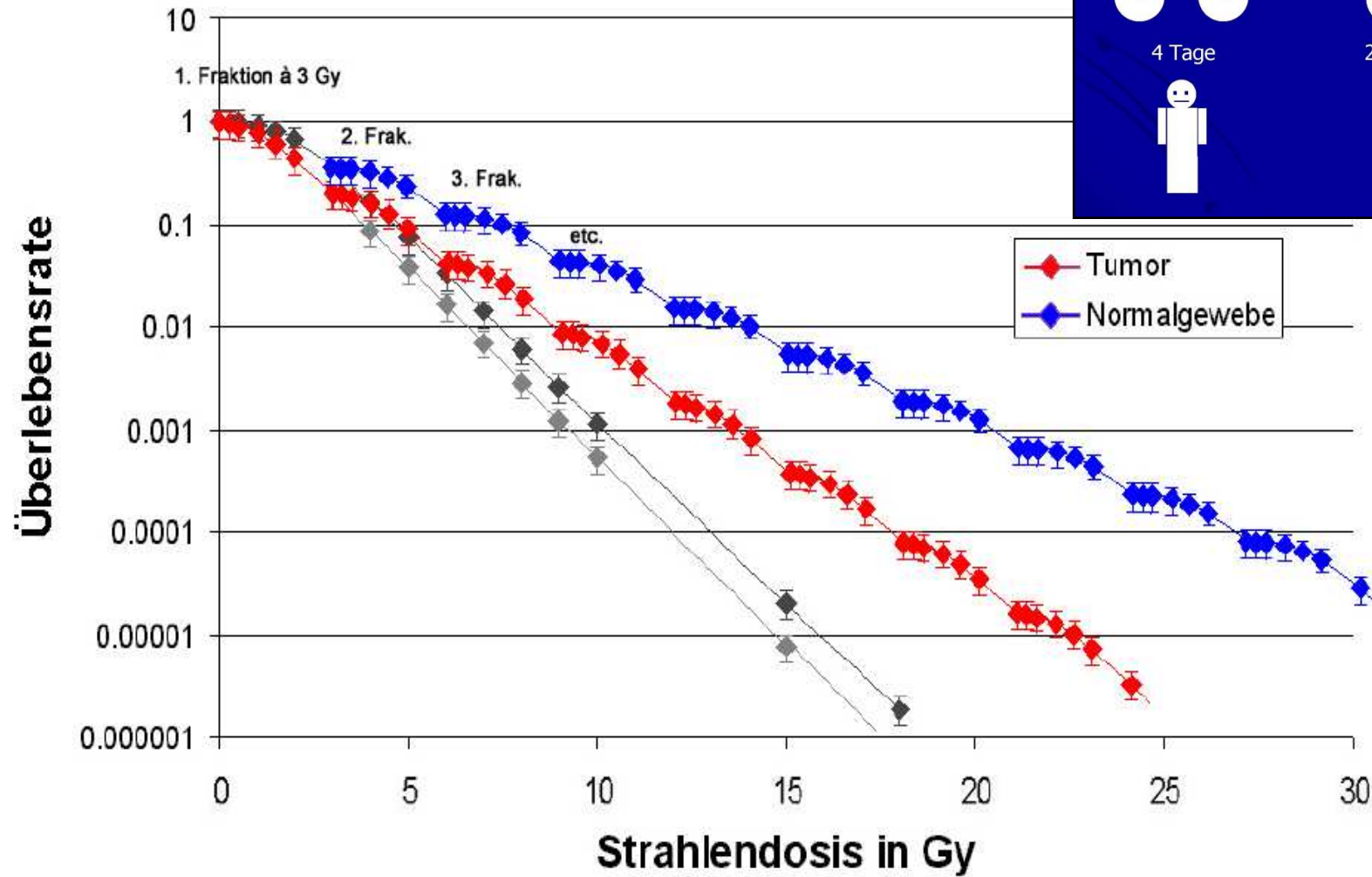
Bestrahlung mit Einzeldosen

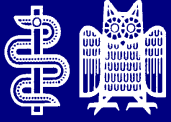




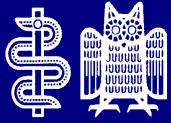
Fraktionierung: Schonung des Normalgewebe

Fraktionierte Bestrahlung

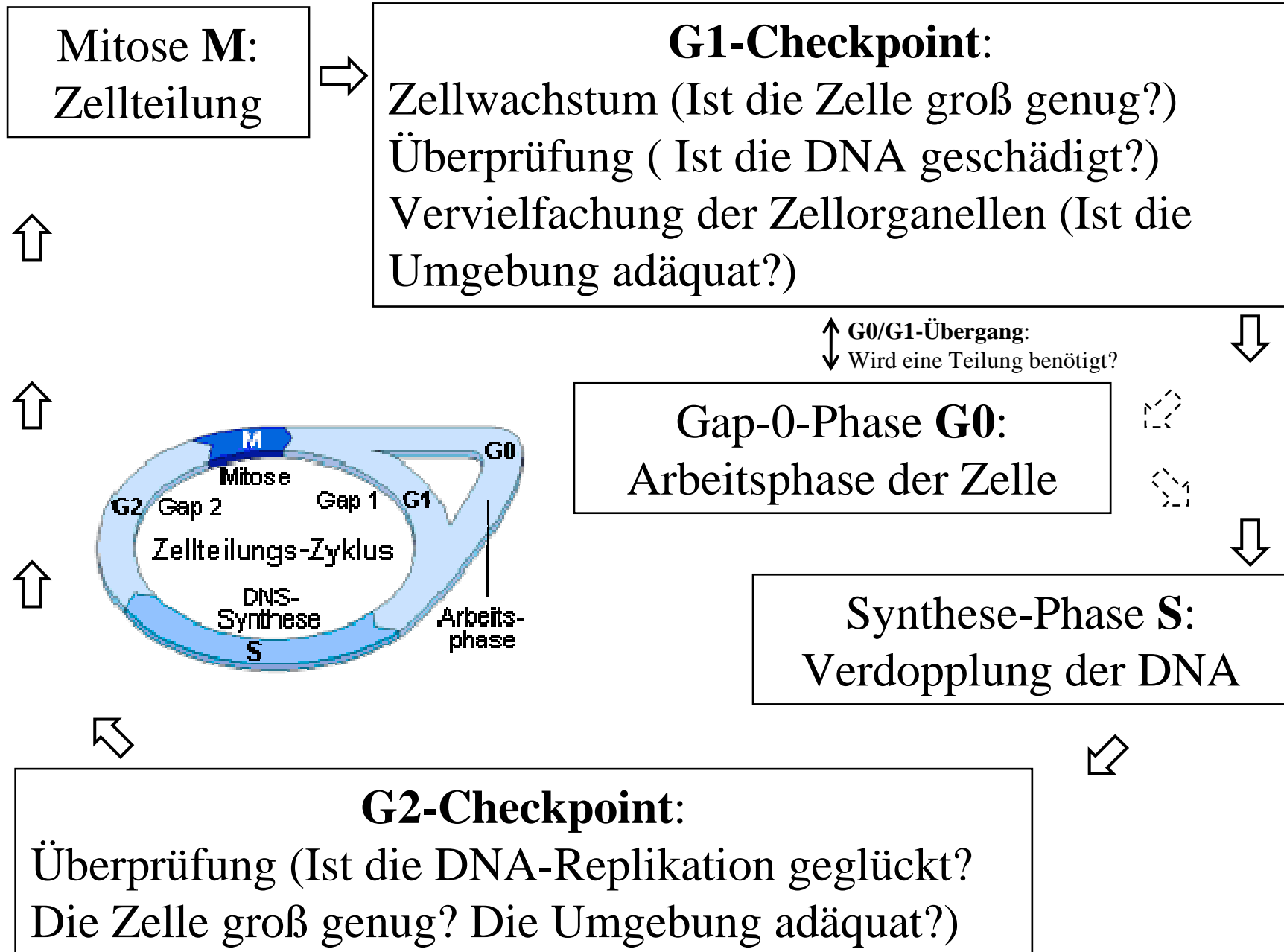


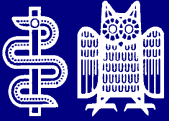


- **Erholung d.h. unveränderte Zellteilung**
- **Reproduktiver/Klonogener Zelltod**
- **Mutation (= Zelle lebt mit Veränderungen weiter)**
- **Apoptose/Nekrose**
- **Zellzyklusverlängerung (v.a. durch G2-Arrest)**
- **Zelldifferenzierung**

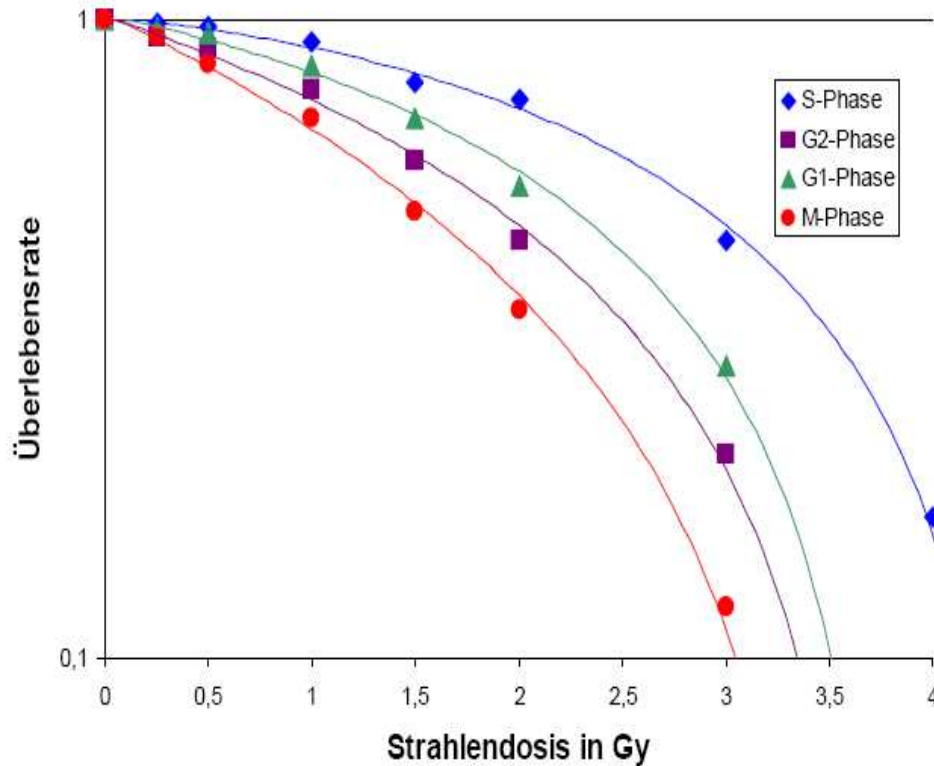


Strahlenempfindlichkeit - Zellzyklus



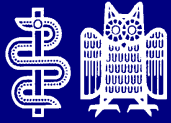


Strahlenempfindlichkeit - Zellzyklus

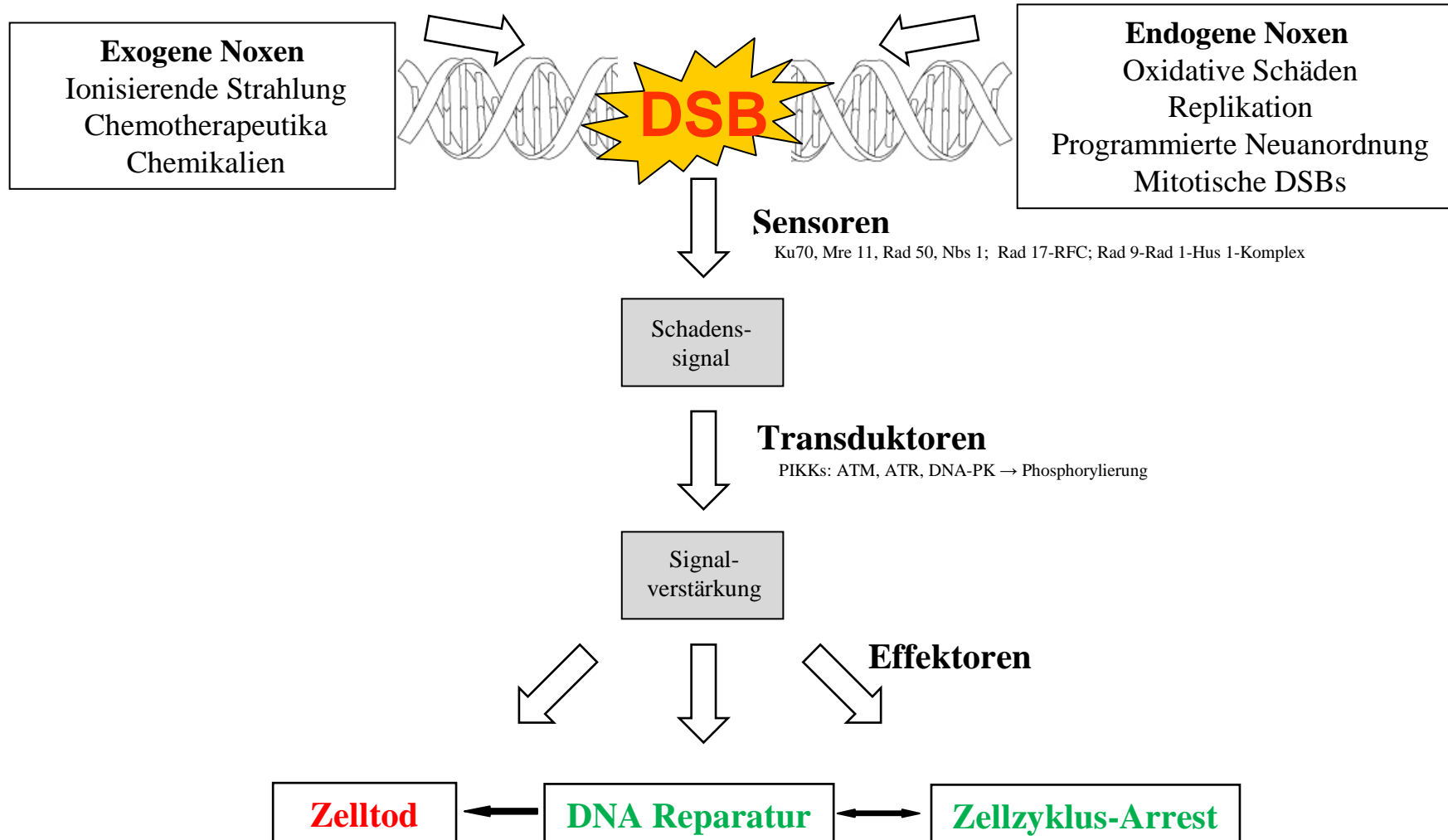


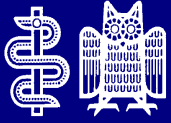
Strahlenempfindlichkeit einer Zelle ist abhängig von der Zellzyklusphase !

- Die höchste Strahlenempfindlichkeit zeigen Zellen in der G2/M-Phase.
- Weniger strahlenempfindlich sind Zellen in der G0/G1- und S-Phase



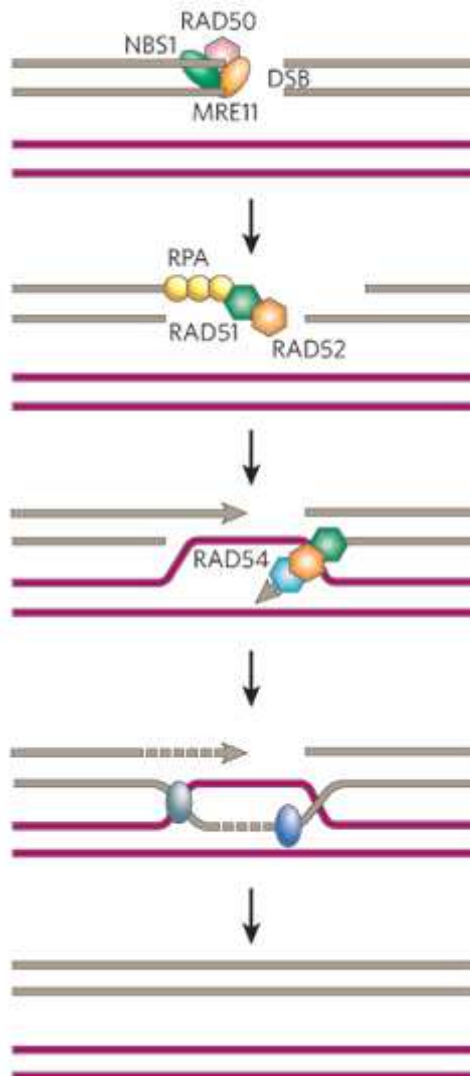
DNA Doppelstrangbrüche: Auswirkung auf die Zelle





DNA Doppelstrangbruch Reparatur

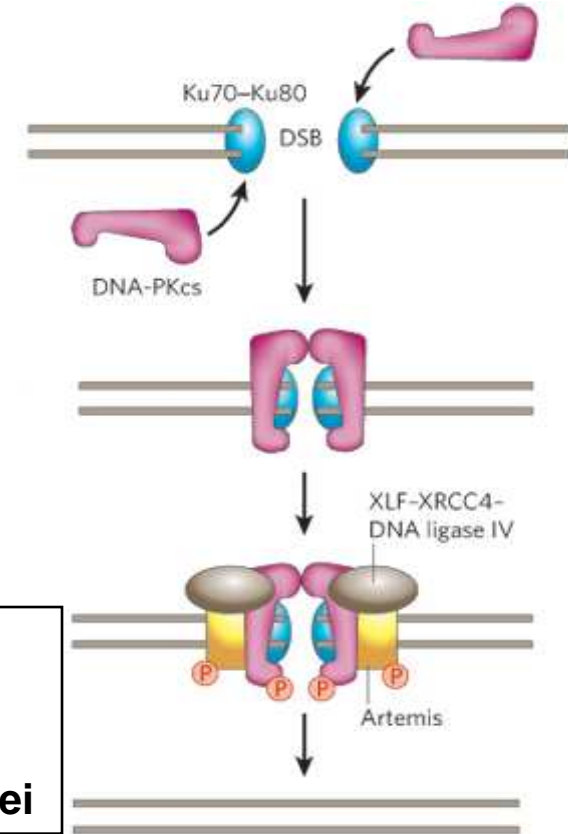
Homologe Rekombination

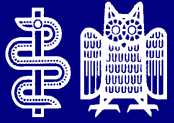


- Matrizenvorlage:
Schwesterchromatid
- Hauptsächlich in später S-
und G2-Phase
- Fehlerfrei

- End-zu-End-Verknüpfung
- Hauptsächlich in G0/G1-
und frühe S-Phase
- Schnell aber nicht fehlerfrei

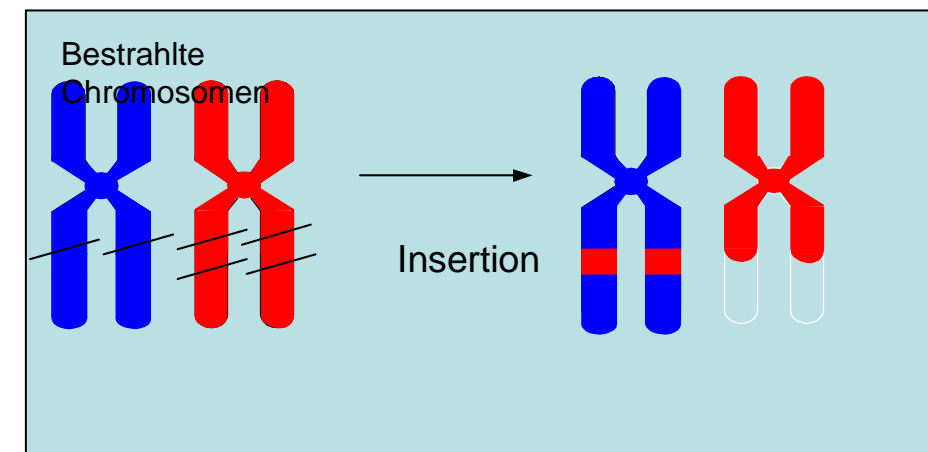
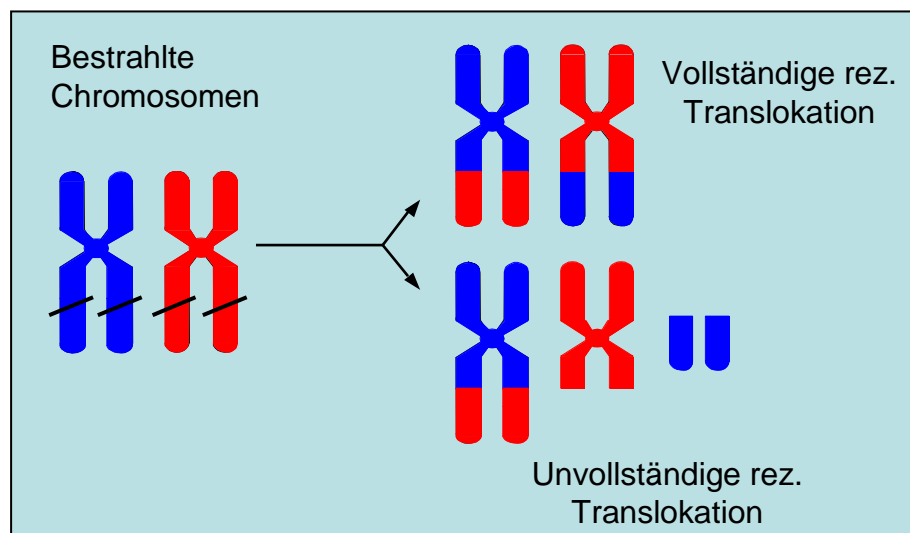
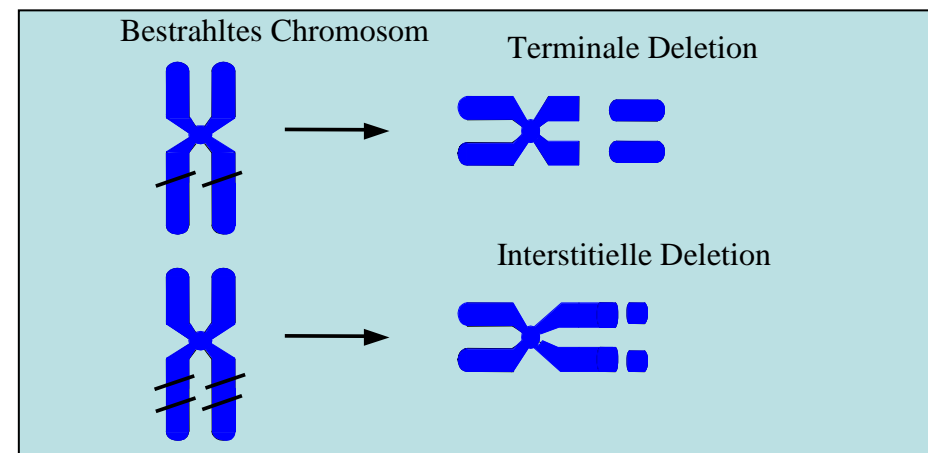
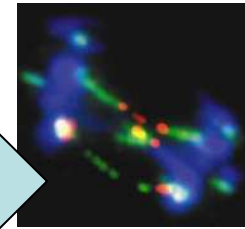
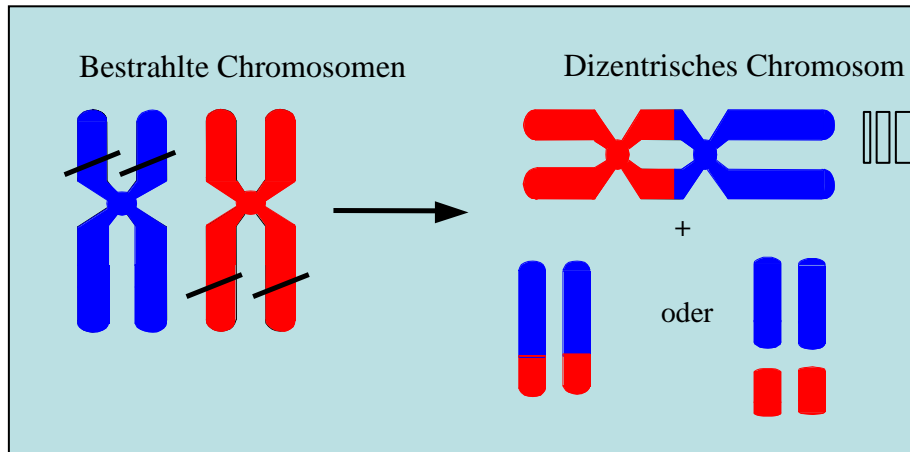
Nicht Homologes End-Joining

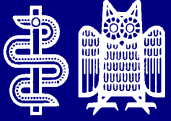




Strahleninduzierte Chromosomen-Aberrationen

**Mitose-
assoziierter
reproduktiver
Zelltod**



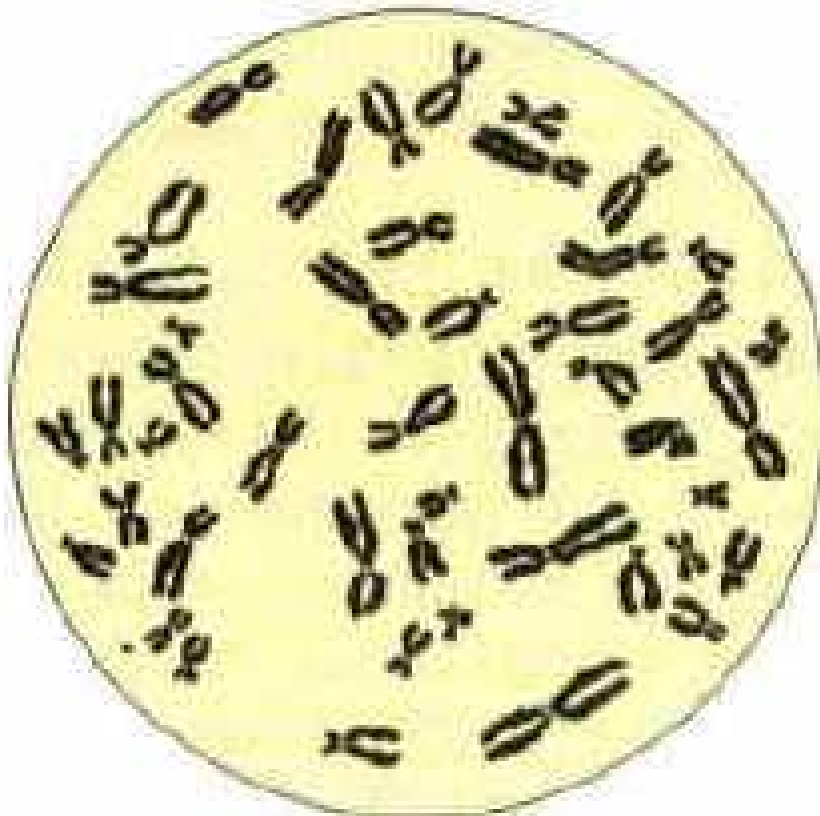


Chromosomen-Aberrationen

Nachweismethoden

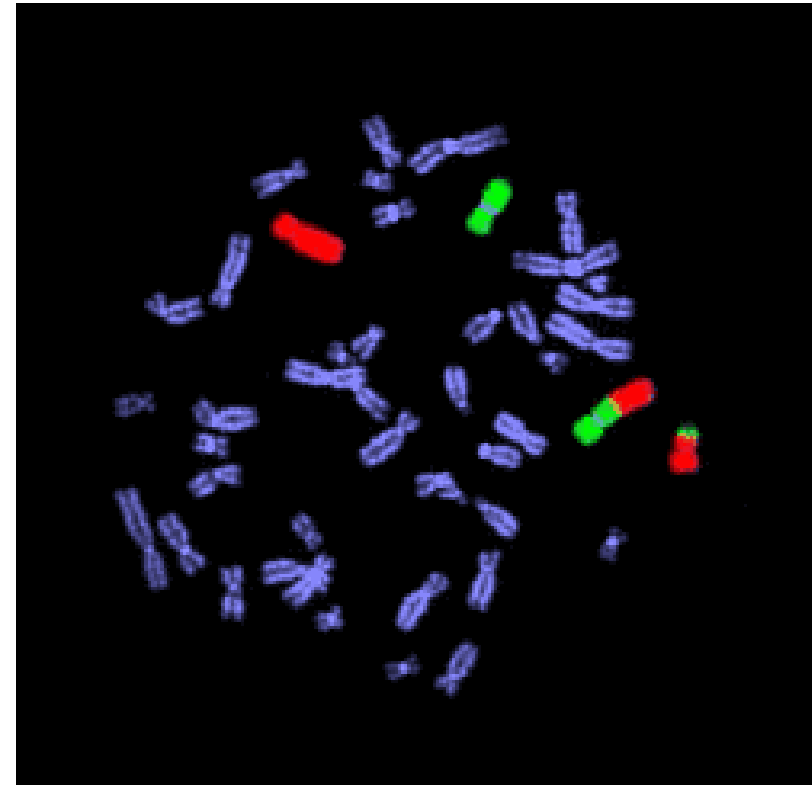
Durchlichtmikroskopie

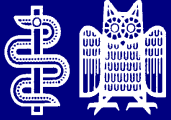
Giemsa-Färbung



Fluoreszenzmikroskopie

2-Farben-FISH





Die 4 R's der Strahlentherapie

- **Reparatur**

Erholung (Recovery) von Zellen/Geweben und Reparatur von subletalen Strahlenschäden

- **Repopulierung**

Proliferation klonogener Tumorzellen in Therapiepausen

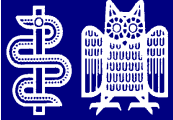
- **Reoxygenierung**

von Tumoren (Sauerstoffeffekt → Anämie behandeln, Rauchen unterlassen)

- **Redistribution**

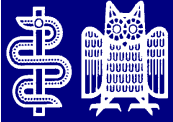
nach Bestrahlung → partielle Synchronisation der Zellzyklusverteilung, mit zunehmender Zeit verteilen sich die Zellen wieder auf alle Phasen des Zellzyklus (Recruitment: Einschleusung ruhender Zellen aus der G₀-Phase in den Zellzyklus)

⇒ **Effektivität einer fraktionierten Strahlentherapie**

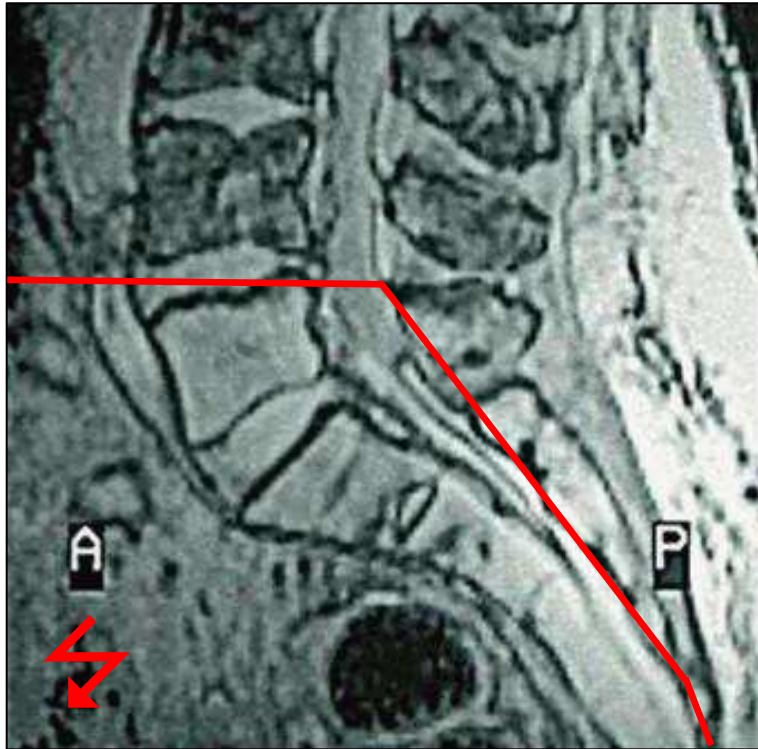


**Jede Strahlentherapie führt auch zu
Schäden im umliegenden gesunden
Normalgewebe**

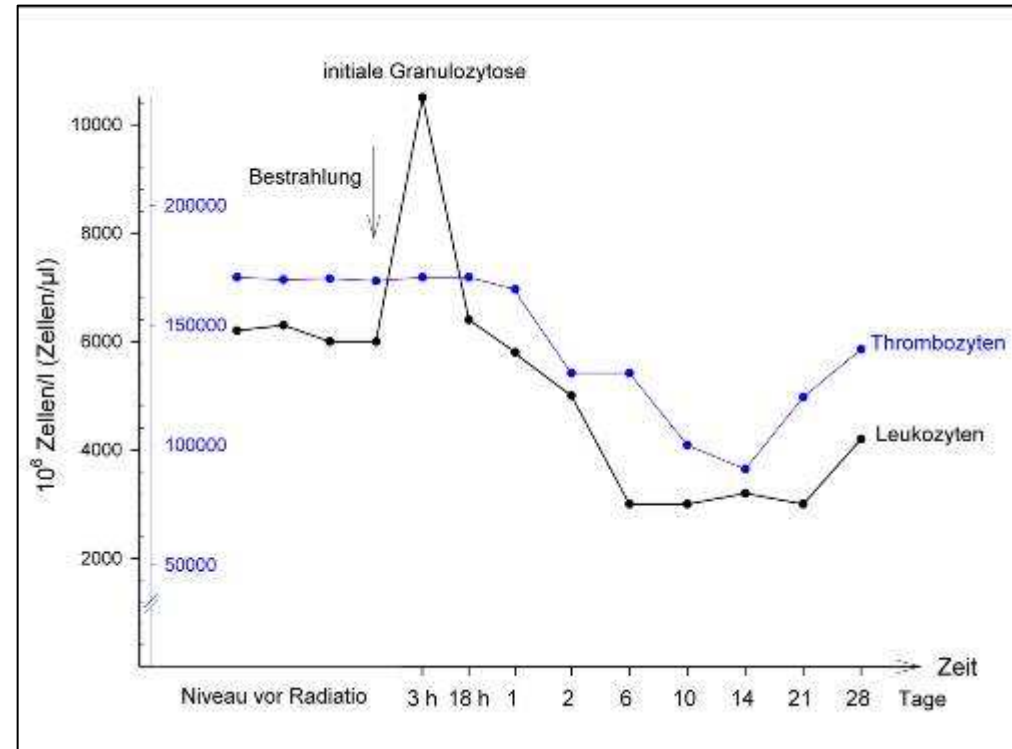
Beispiele:



Radiotoxizität: Knochenmark

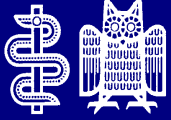


MRT-Abdomen (12 Mon. nach RT)



Leukozyten- / Thrombozytenzahl nach RT

Umwandlung des Knochenmarks in Faser- und Fettmark
⇒ Knochenmarksdepression: Leuko-/Thrombozytopenie

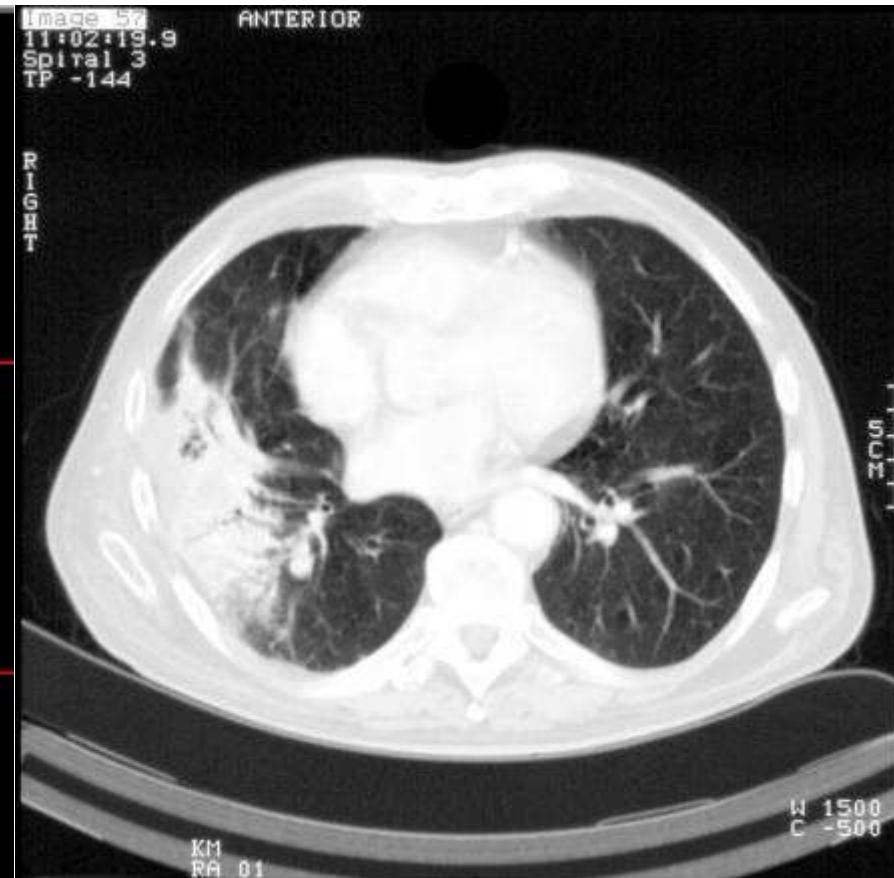


Radiotoxizität: Lunge

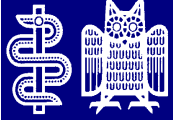
Pat. mit NSCLC, alleinige RT mit 66 Gy



Bestrahlungsplan
mit der Isodosenverteilung



Diagnost. Thorax-CT (3 Mon. nach RT):
Radiogene Pneumonitis



Radiotoxizität: Haut



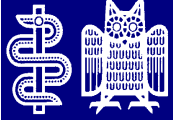
Akute Radiodermatitis
am Tracheostoma

Erythem



Chronische Radiodermatitis

Hyperpigmentierung
Hautatrophie



Radiotoxizität: Mundschleimhaut und Zähne

Akute Mukositis:

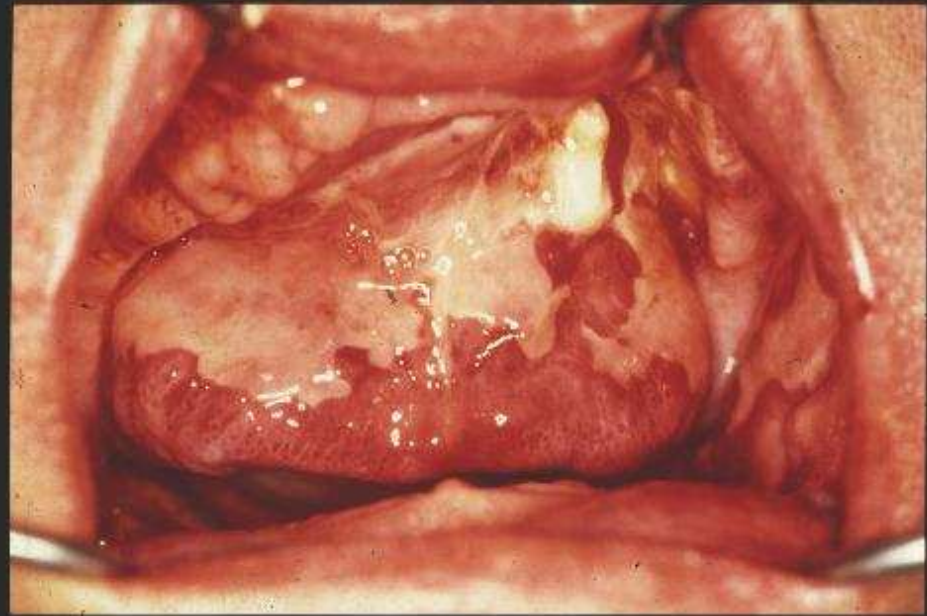
Schleimhautrötung (Erythema),
Schleimhautdefekte, weißliche Fibrinbeläge,
Mundtrockenheit, Geschmacksverlust

Chronische Mukositis:

Mundtrockenheit, Geschmacksverlust,
Mundbodenödem, Parodontose, Karies



Mukositis Grad 2



Mukositis Grad 3

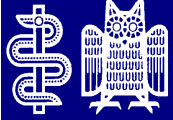


Bestrahlungstechnische Möglichkeiten

- Konformationsbestrahlung
- Intensitäts-Modulierte Radiotherapie (IMRT)
- Stereotaktische Bestrahlung

Strahlenbiologische Möglichkeiten

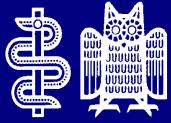
- Strahlenbiologische Grundlagen
- **Ermittlung der individuellen Strahlenempfindlichkeit**



Trotz konformaler Bestrahlungstechniken ist in der Radioonkologie die Normalgewebstoxizität häufig dosislimitierend !

Interindividuell: sehr unterschiedliche Normalgewebsreaktionen aufgrund der **individuellen Strahlenempfindlichkeit**

⇒ Entwicklung prädiktiver Tests für die individuelle Strahlenempfindlichkeit !



Reparatur

Familiäre Krebs syndrome mit Mutationen in DNA-Reparaturgenen (Beispiele)

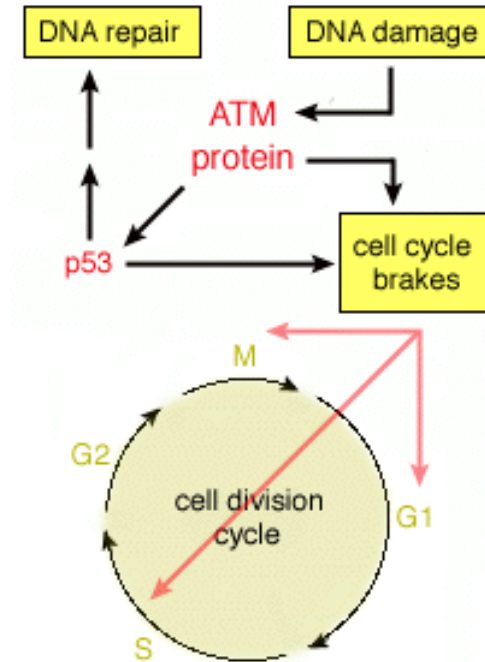
<u>Erkrankung</u>	<u>defiziente Reparatur</u> (betroffene DNA-Läsionen)	<u>Mutierte Gene</u>
Ataxia teleangiectasia	DNA-Doppelstrangbrüche	ATM
Nijmegen Breakage Syndrom	DNA-Doppelstrangbrüche	NBS1
Fanconi Anämie	DNA-Crosslinks u. DSB	FANC - A, B, C, D1, D2, E, F, G
Hereditäres Mammakarzinom	DNA-Doppelstrangbrüche	BRCA1 , BRCA2 (= FANCB und D1)
Werner Syndrom	DNA-Doppelstrangbrüche	WRN
Bloom Syndrom	DNA-Doppelstrangbrüche	BLM
HNPCC	DNA-Mismatches	hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2

⇒ Tumorzellen haben überwiegend keine eingeschränkte Reparaturkapazität!

⇒ Eine eingeschränkte Reparaturkapazität kann verstärkt zur Tumorbildung führen

ATAXIA TELANGIEKTASIA

- Autosomal rezessiv
- Mutation im ATM (*Ataxia telangiectasia mutated*) Gen; Chr. 11
- Prädisposition für Krebs (Leukämie und Lymphome; 10-20%)
- Progressive Neurodegeneration - dadurch Ataxien im frühen Kindesalter (2. LJ Gleichgewichtsstörungen, schlampige Sprache)
- Kleine, spinnenartige Erweiterung von oberflächlichen Blutgefäßen (Telangiectasien)
- Radiosensitivität, RDS
- Immundefizienz (anfällig für Infektionen)



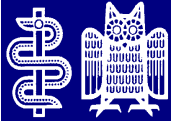
The ATM protein mediates responses to DNA damage, in particular those that control progression through the cell cycle.



NIJMEGEN BREAKAGE SYNDROME

- **Autosomal rezessiv**
- **Mutation im Nbs1 (=Nibrin/p95)
Gen; Chr. 8q21**
- **Prädisposition für Krebs (Leukämie und
Lymphome; 10-20%)**
- **Microcephalus
Kleinwuchs
Hautpigmentation**
- **AT-ähnliche Krankheit**
- **Radiosensitivität, RDS**
- **Immundefizienz (anfällig für Infektionen)**





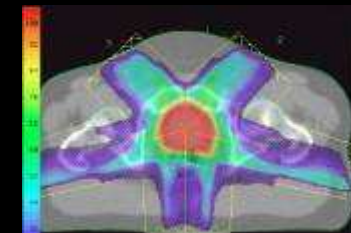
DSB-Nachweis Methoden

Strahlenbelastung

Radiodiagnostik



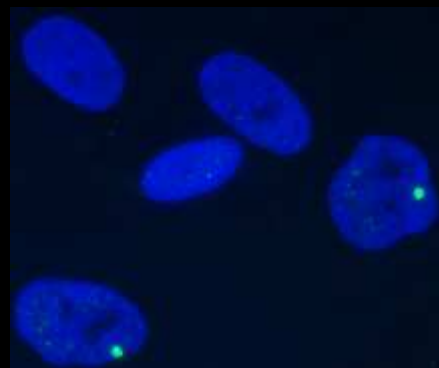
Radioonkologie



DSB-Nachweismethoden



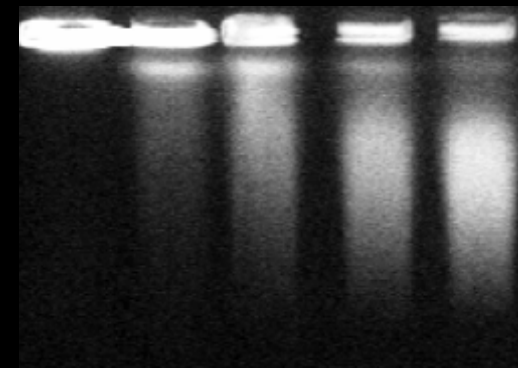
Immunfluoreszenz

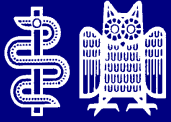


FISH



PFGE

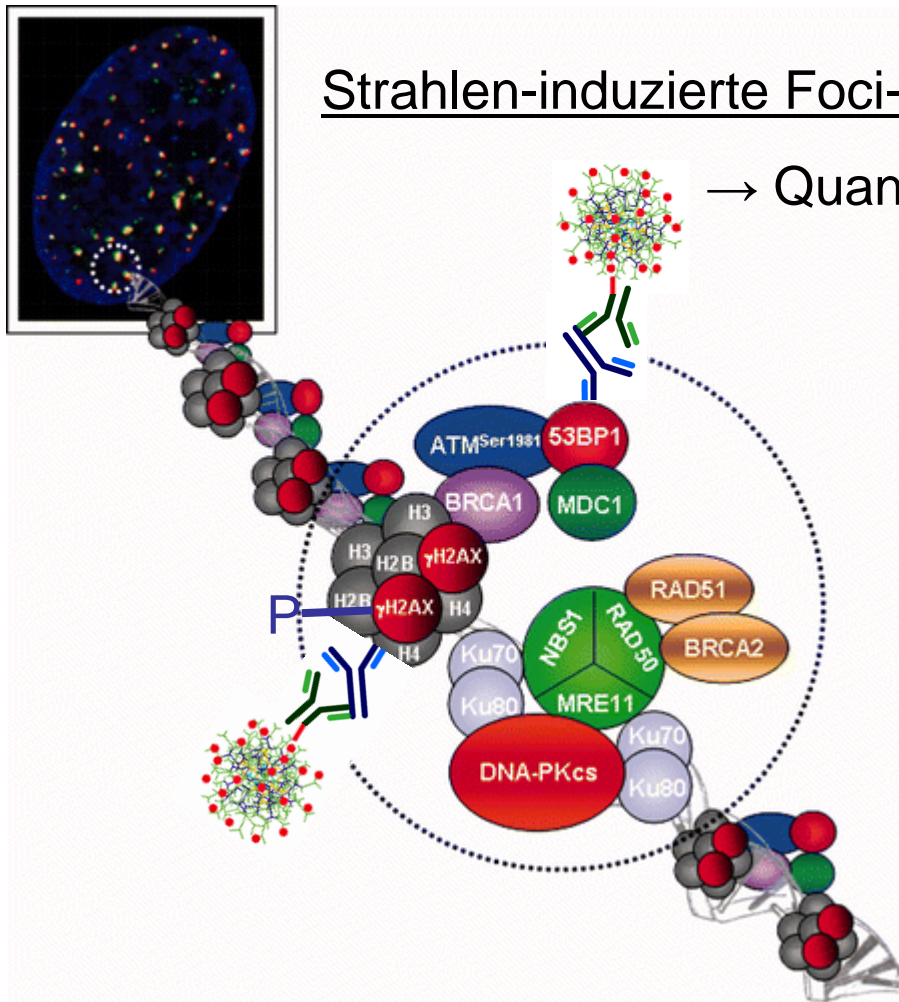




Immunfluoreszenz

Strahlen-induzierte Foci-Analyse (RIF) mittels Immunfluoreszenz:

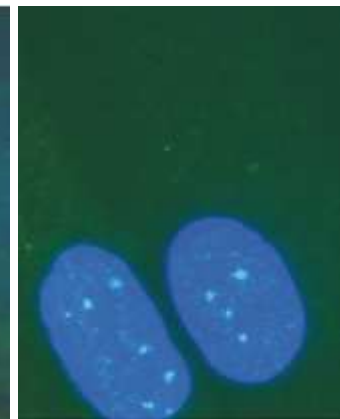
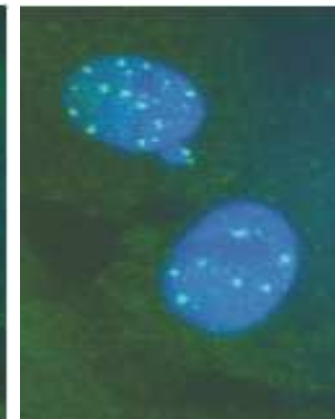
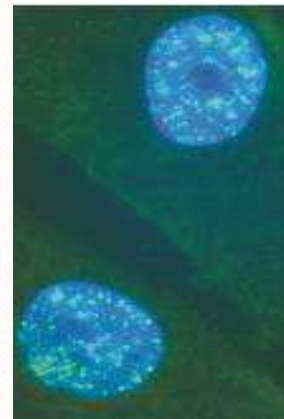
→ Quantifizierung strahleninduzierter DSB



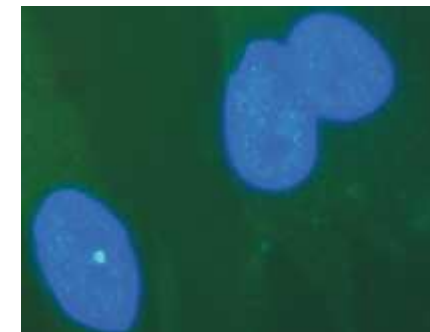
Induktion

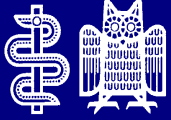
Reparaturkapazität

Zeit



Unbestrahlte Kontrolle

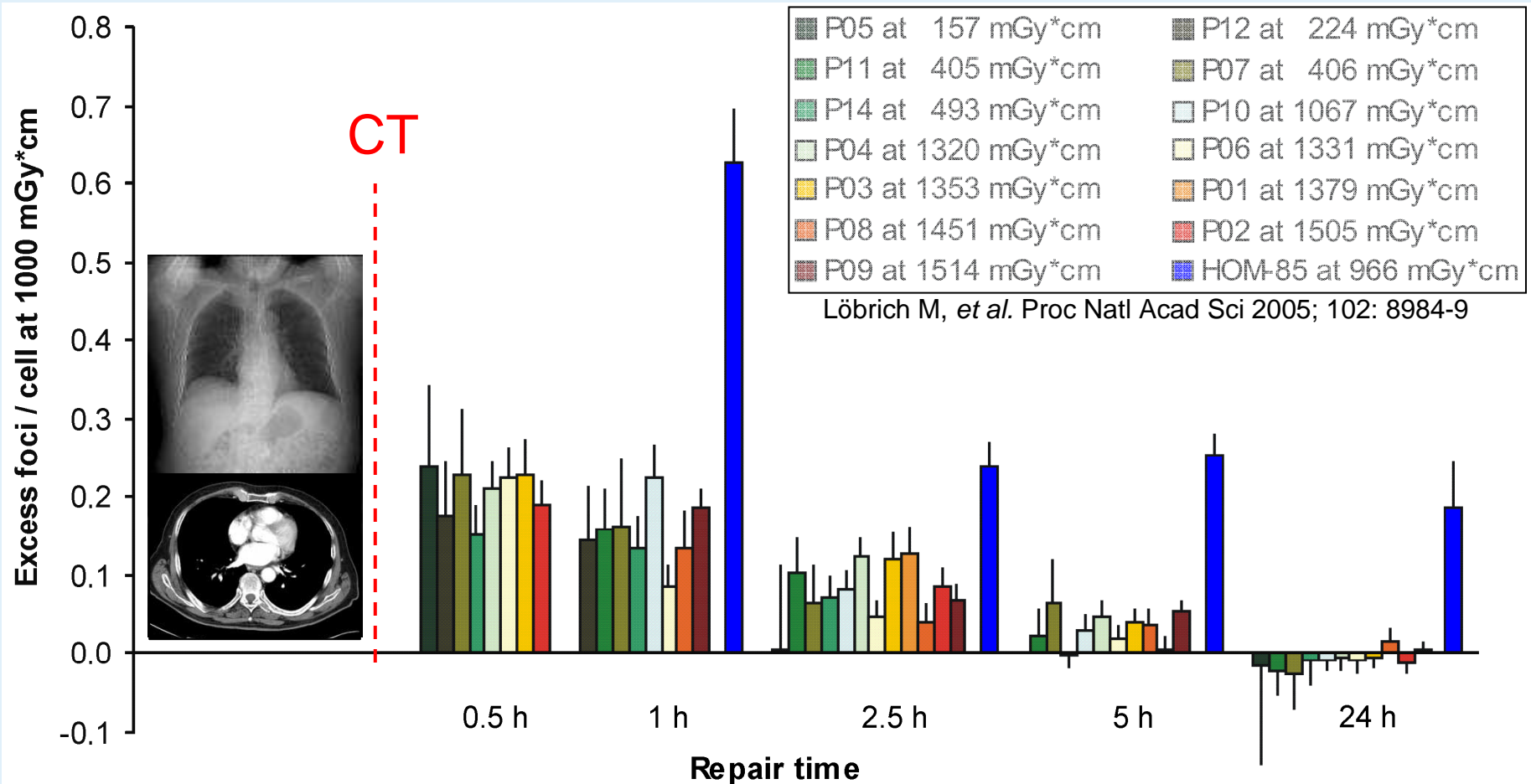




Klinische Studie zur Reparaturkapazität

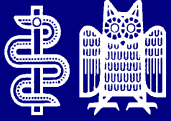
Etablierung der γ H2AX Immunfluoreszenz bei Blutlymphozyten

→ hochsensitiver *in-vivo* Nachweis von strahleninduzierten DSB bei Patienten

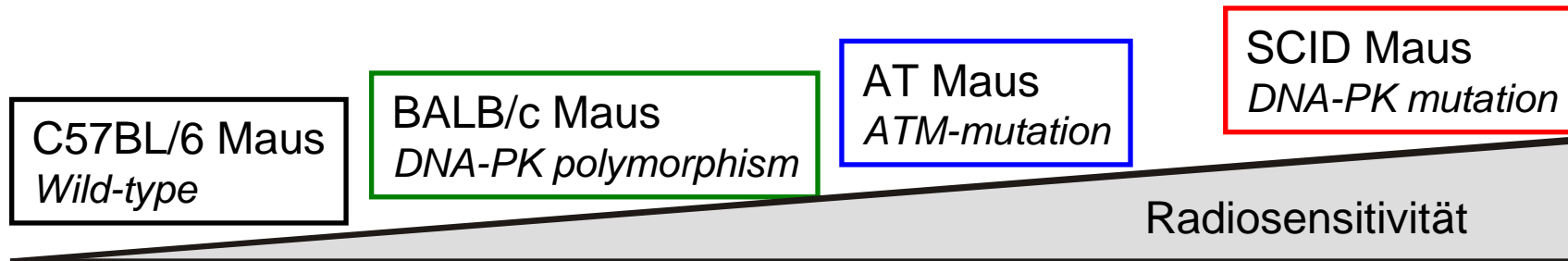


→ DSB-Reparaturkapazität *in vivo* bei niedrigen Bestrahlungsdosen

→ HOM-85: DSB-Reparaturdefekt



Tierexperimentelles Modell



Ganzkörperbestrahlung: 0 Gy / 0,1 Gy / 0,5 Gy / 1 Gy / 2 Gy

Untersuchungszeitpunkte: 0,5 h / 2,5 h / 5 h / 24 h / 48 h



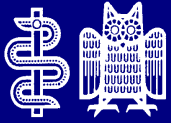
Blut → Lymphozyten

Organe → Dünndarm, Herz, Lunge, Gehirn
Niere, Haut, Testis

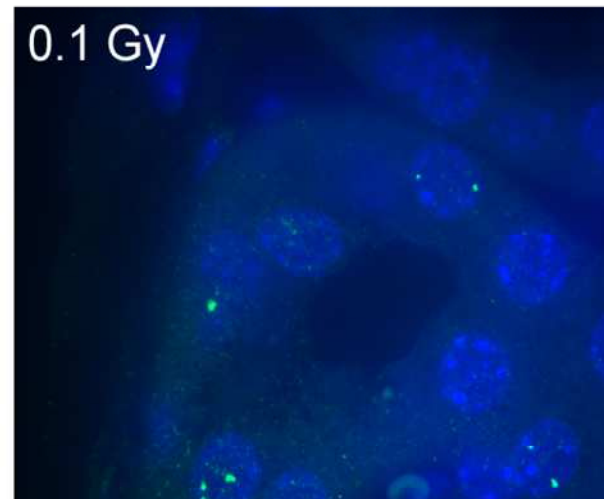
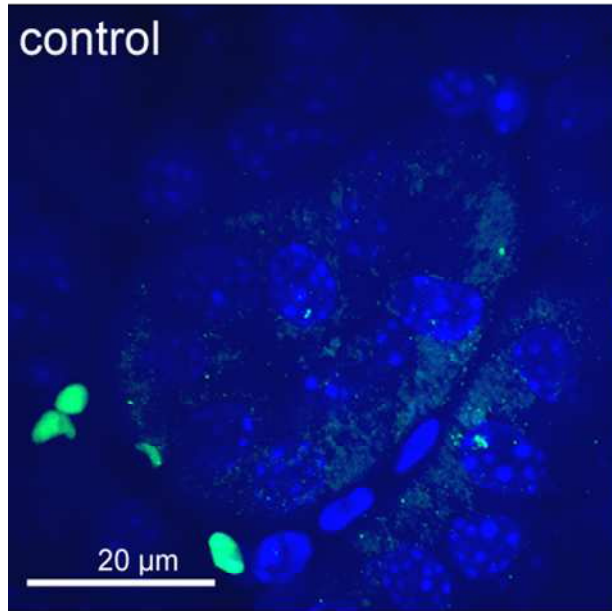


γ -H2AX Immunhistologie

γ -H2AX Immunfluoreszenz



DSB Induktion in Organgeweben

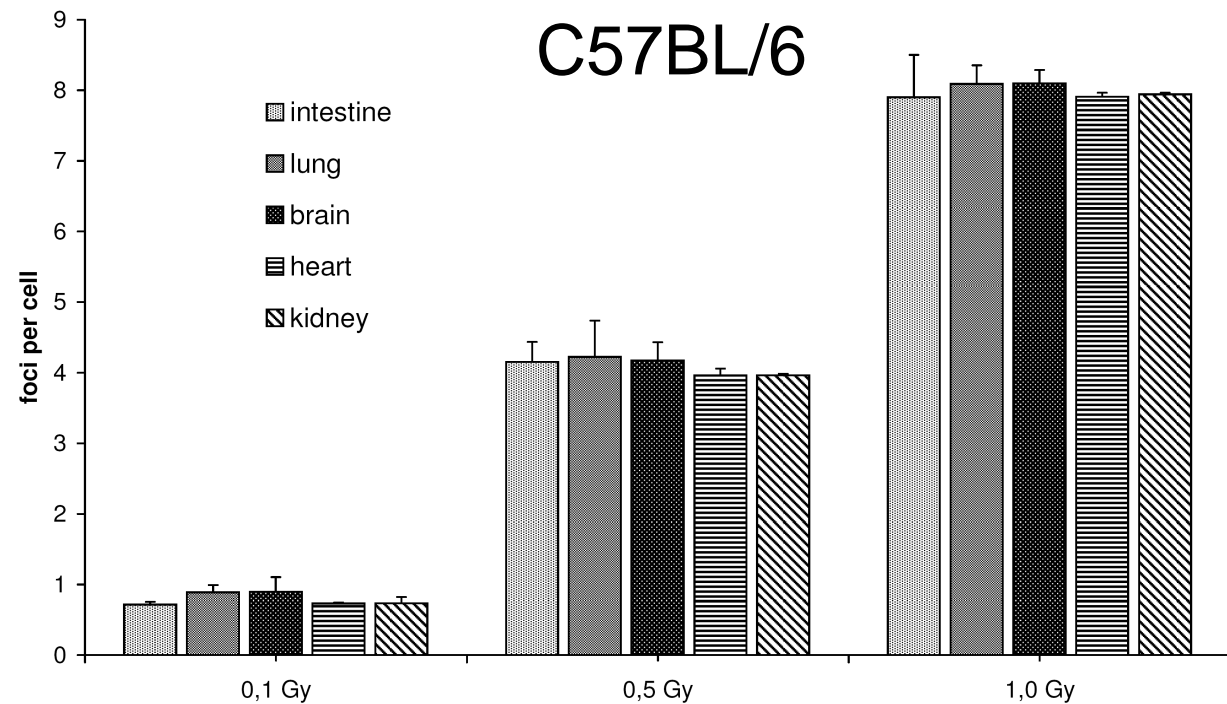
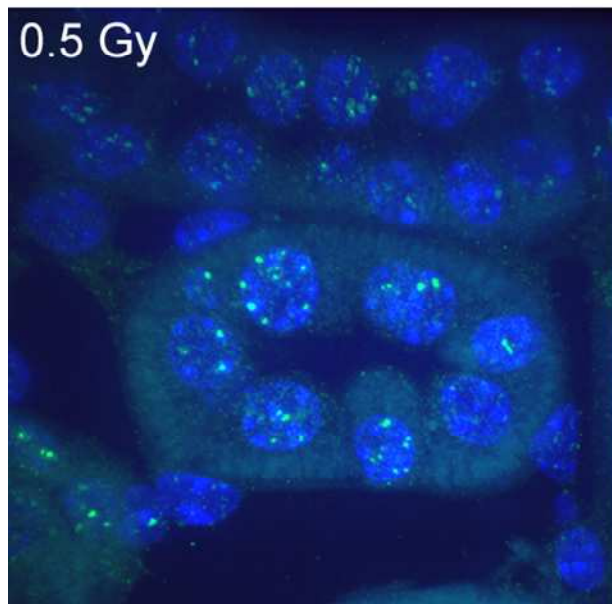


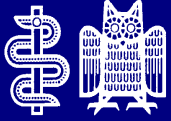
Konfokale

Lasermikroskopie:

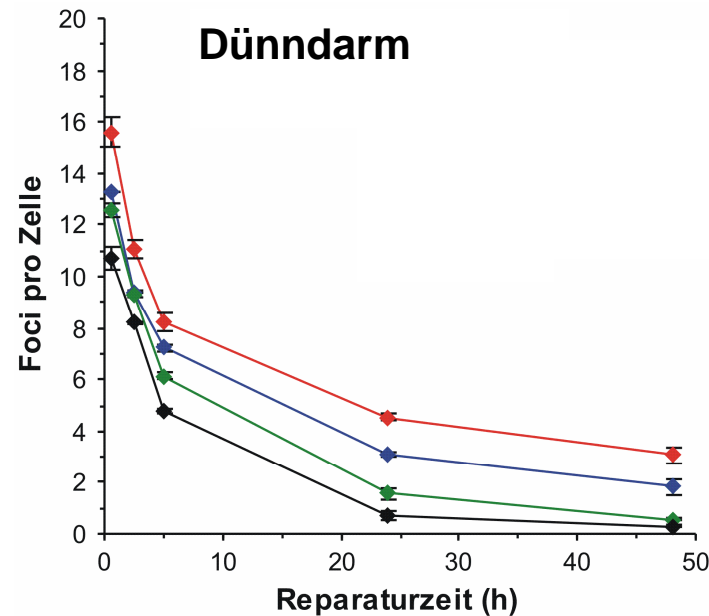
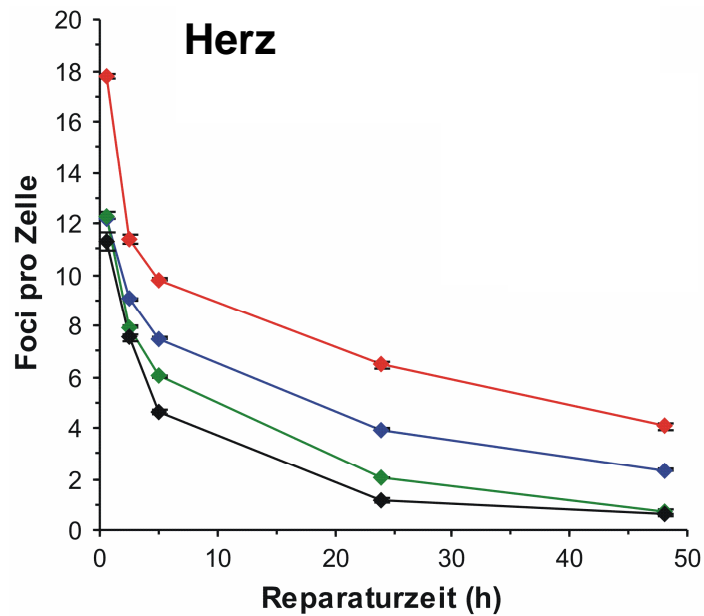
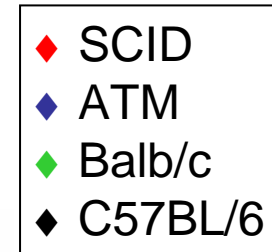
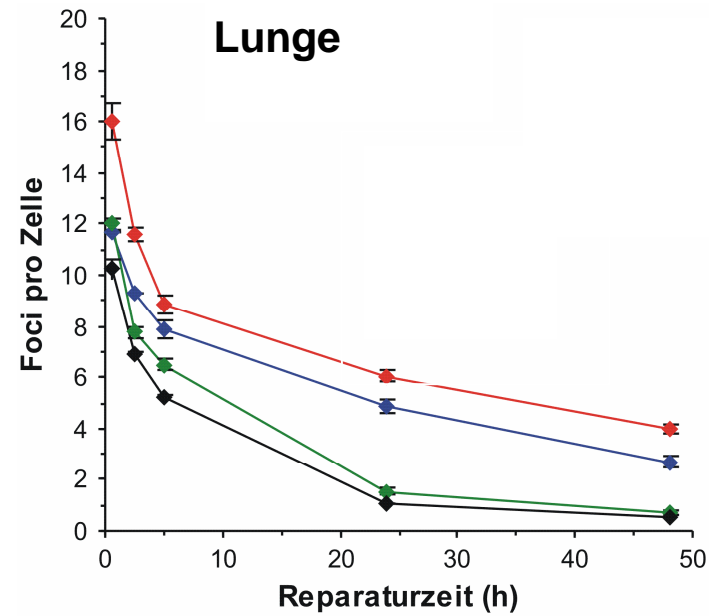
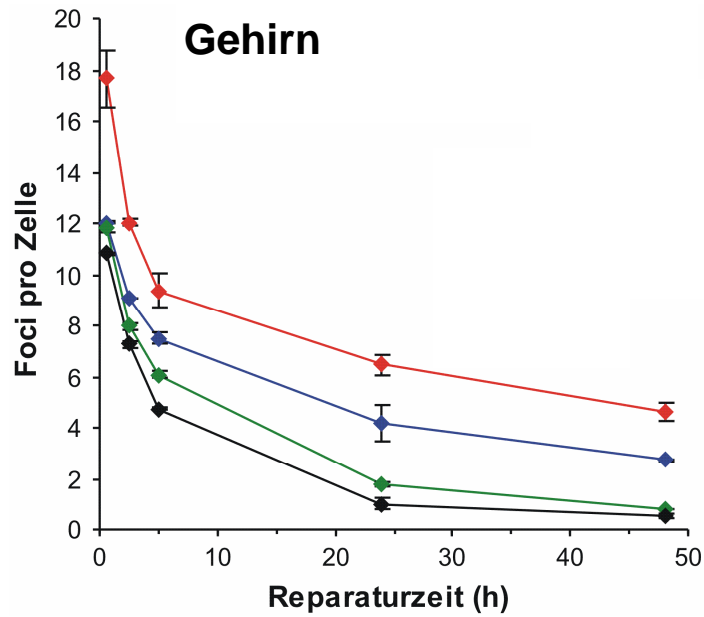
Niere: 10 min nach Bestr.

Vergrößerung x1000

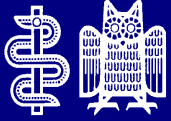




DSB-Reparatur der verschiedenen Mausstämme

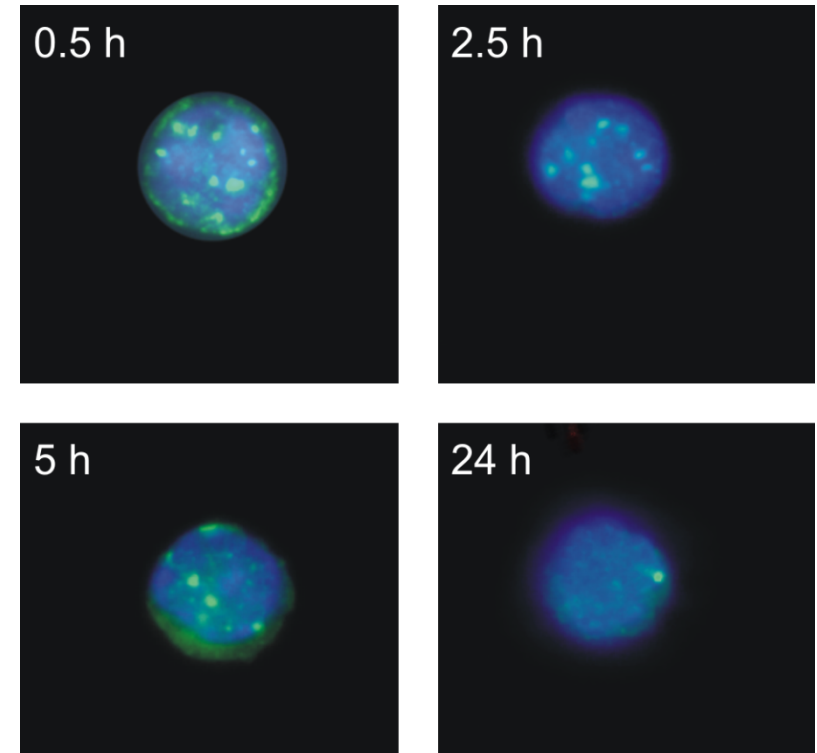
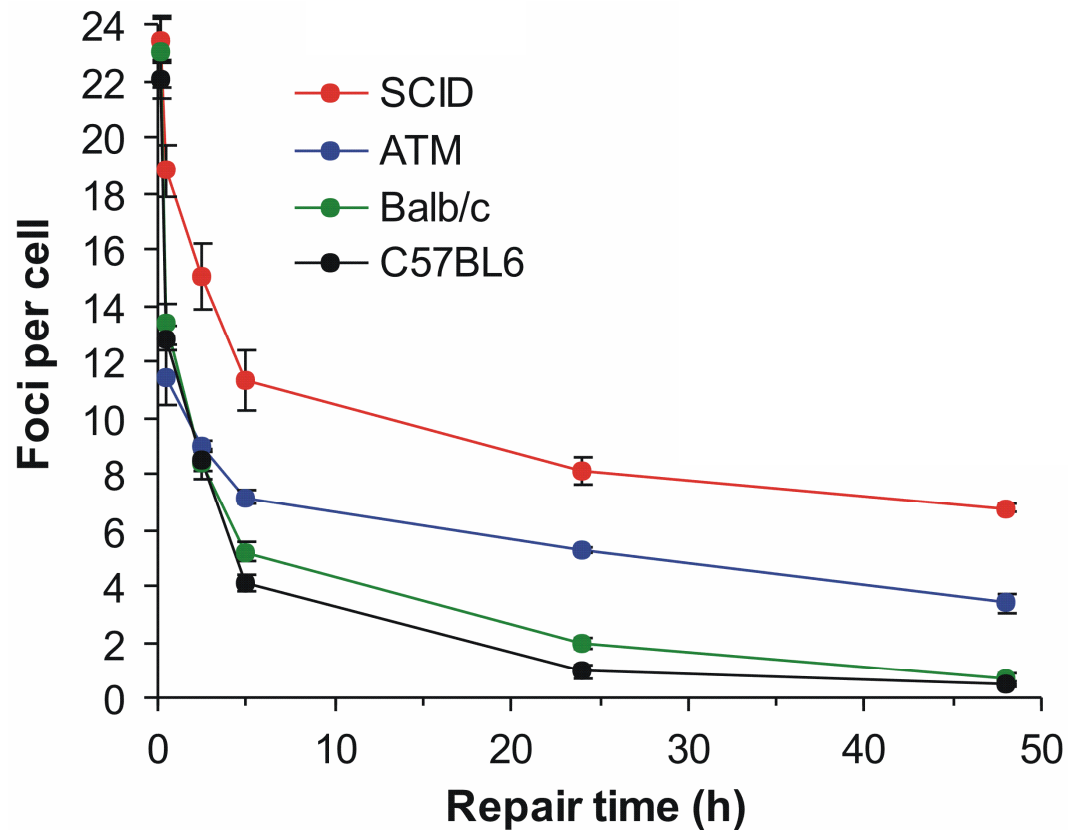


Nachweis der unterschiedlichen Reparaturdefekte in verschiedenen Organgeweben

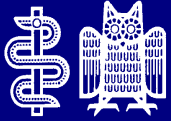


DSB-Reparatur der verschiedenen Mausstämme

Blutlymphozyten



Nachweis der unterschiedlichen DSB-Reparaturdefekte in den peripheren Blutlymphozyten

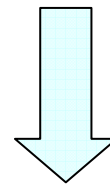


Zusammenfassung

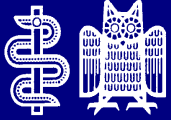
γ H2AX: Induktion und Reparatur von DSBs *in-vivo* nach Bestrahlung ≤ 2 Gy

Ähnliche DSB-Reparaturkinetiken in
den verschiedenen Organgeweben und Blutlymphozyten

Nachweis genetisch bedingter DSB-Reparaturdefekte
in allen Organgeweben und Blutlymphozyten



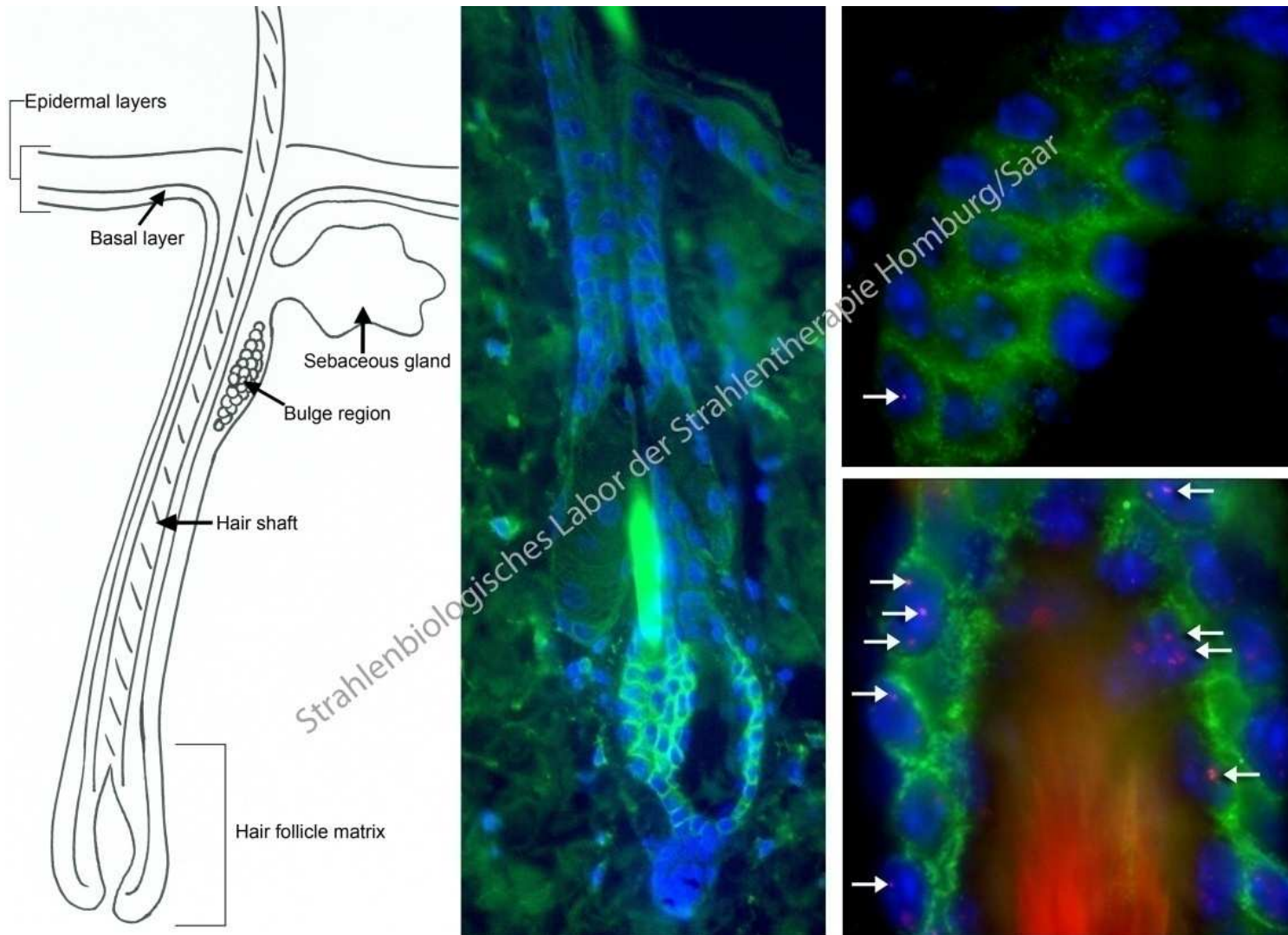
Prädiktion von Normalgewebstoxizität:
Blutanalyse ermöglicht Nachweis von DSB-Reparaturdefekten

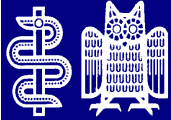


DSB-Reparatur in adulten Stammzellen

Nicht nur in differenzierten Zelltypen, sondern auch in Stammzellen

Haarfollikel Stammzellen (HFSCs)

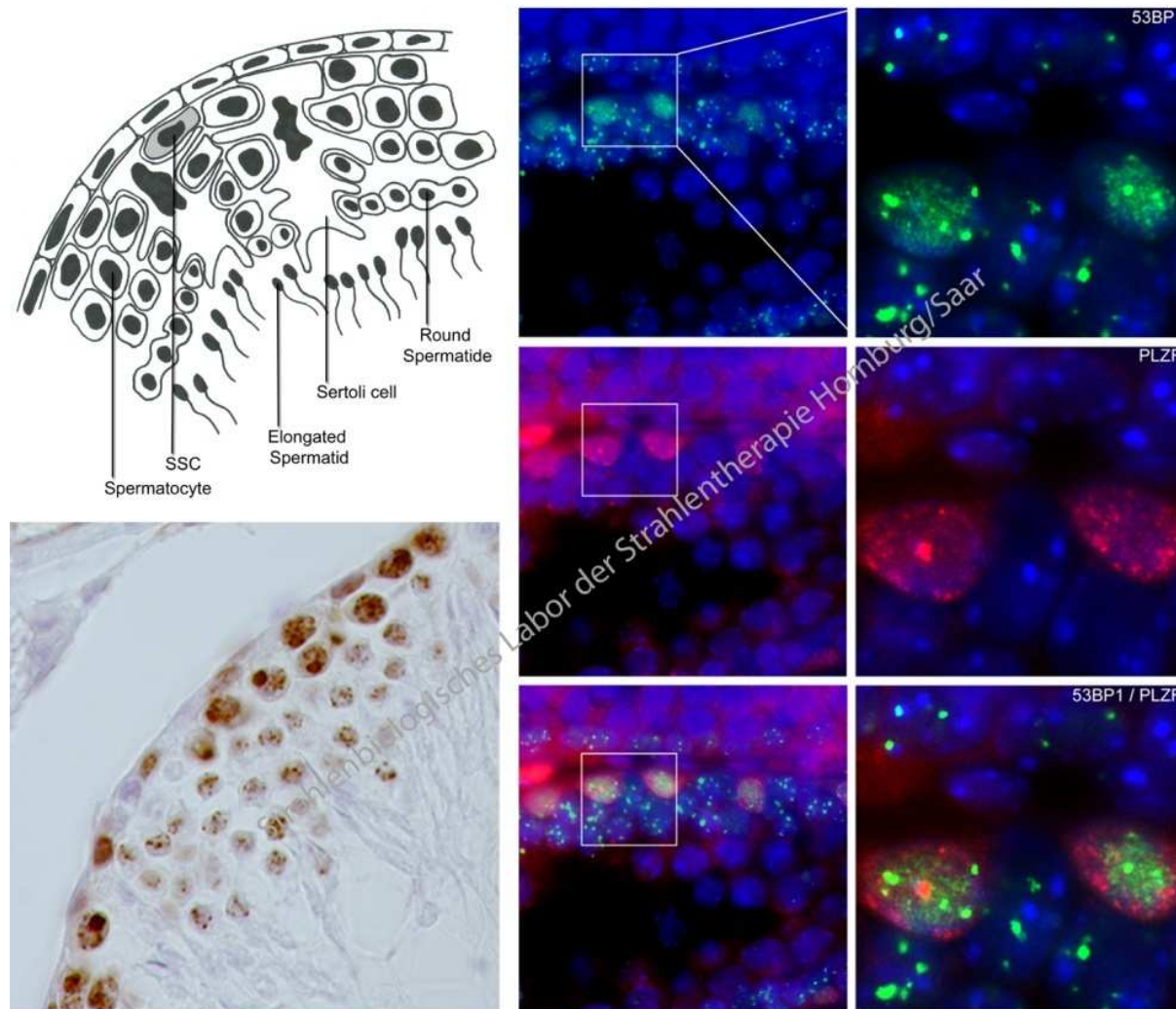


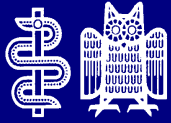


DSB-Reparatur in adulten Stammzellen

Nicht nur in differenzierten Zelltypen, sondern auch in Stammzellen

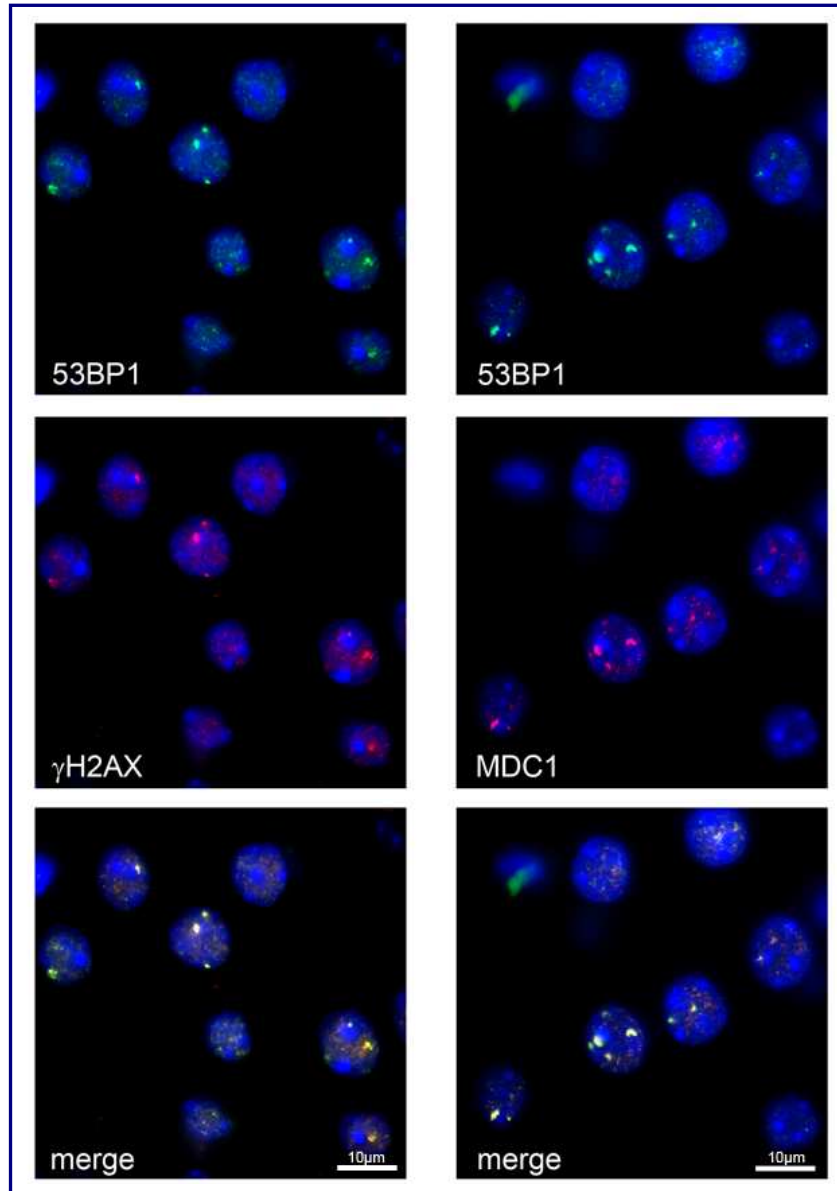
Spermatogonische Stammzellen (SSCs)



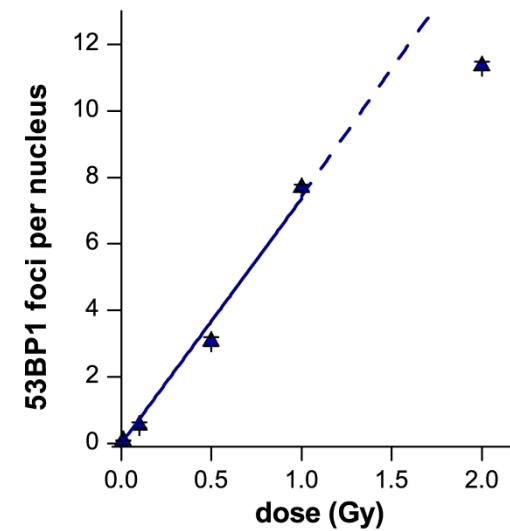


RIF in der Immunfluoreszenz

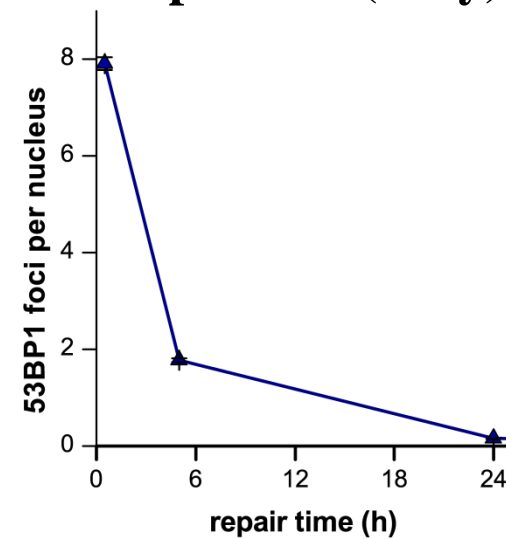
Gehirn: Co-Lokalisation

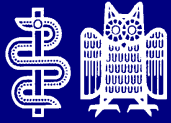


Induktion (30 min)

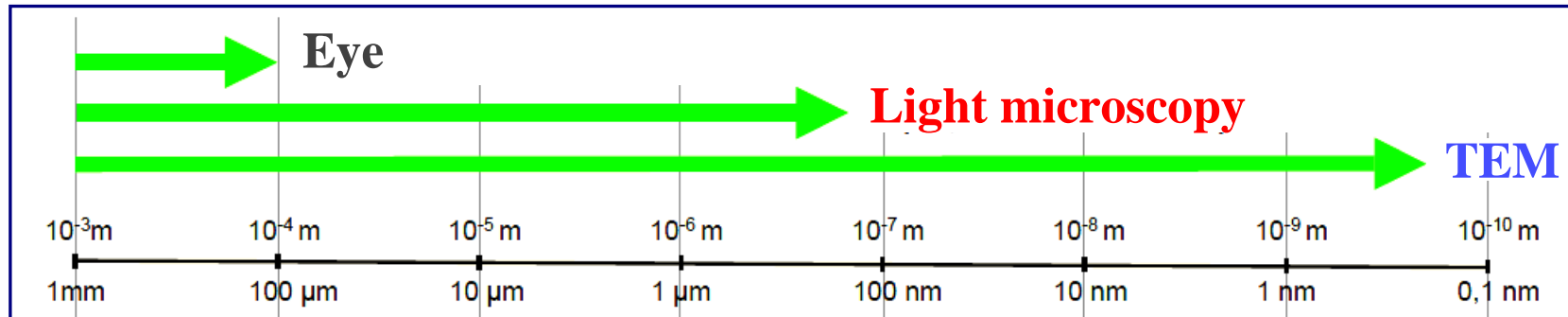


Reparatur (1 Gy)

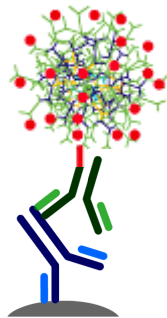




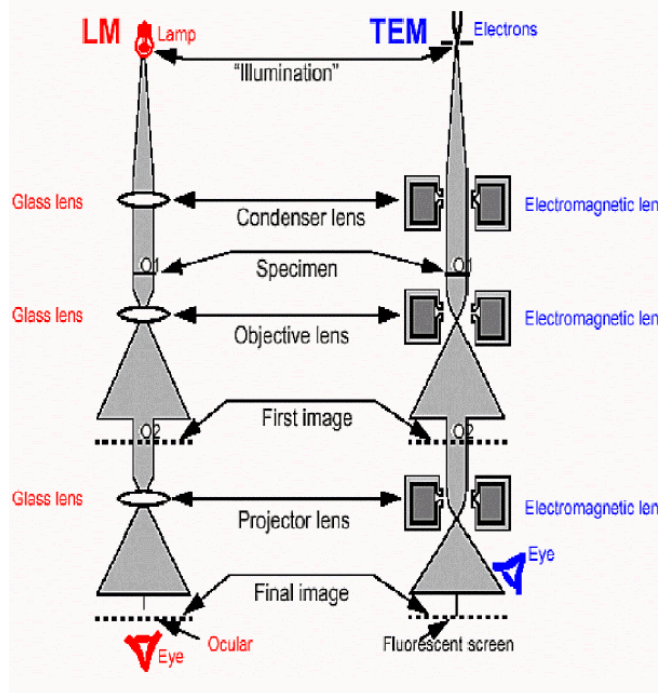
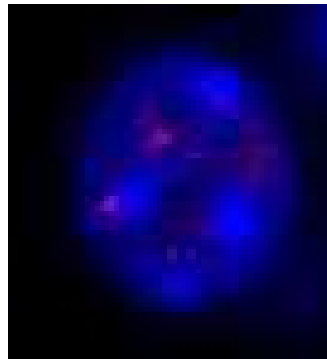
Auflösungsvermögen IFM/TEM



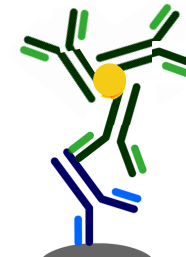
Fluorescent-labeled antibodies



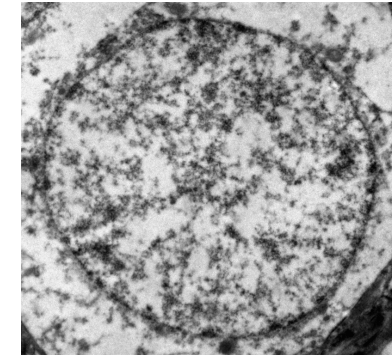
Magnification: $\leq 1000x$

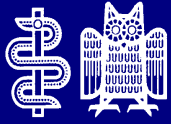


Gold-labeled antibodies

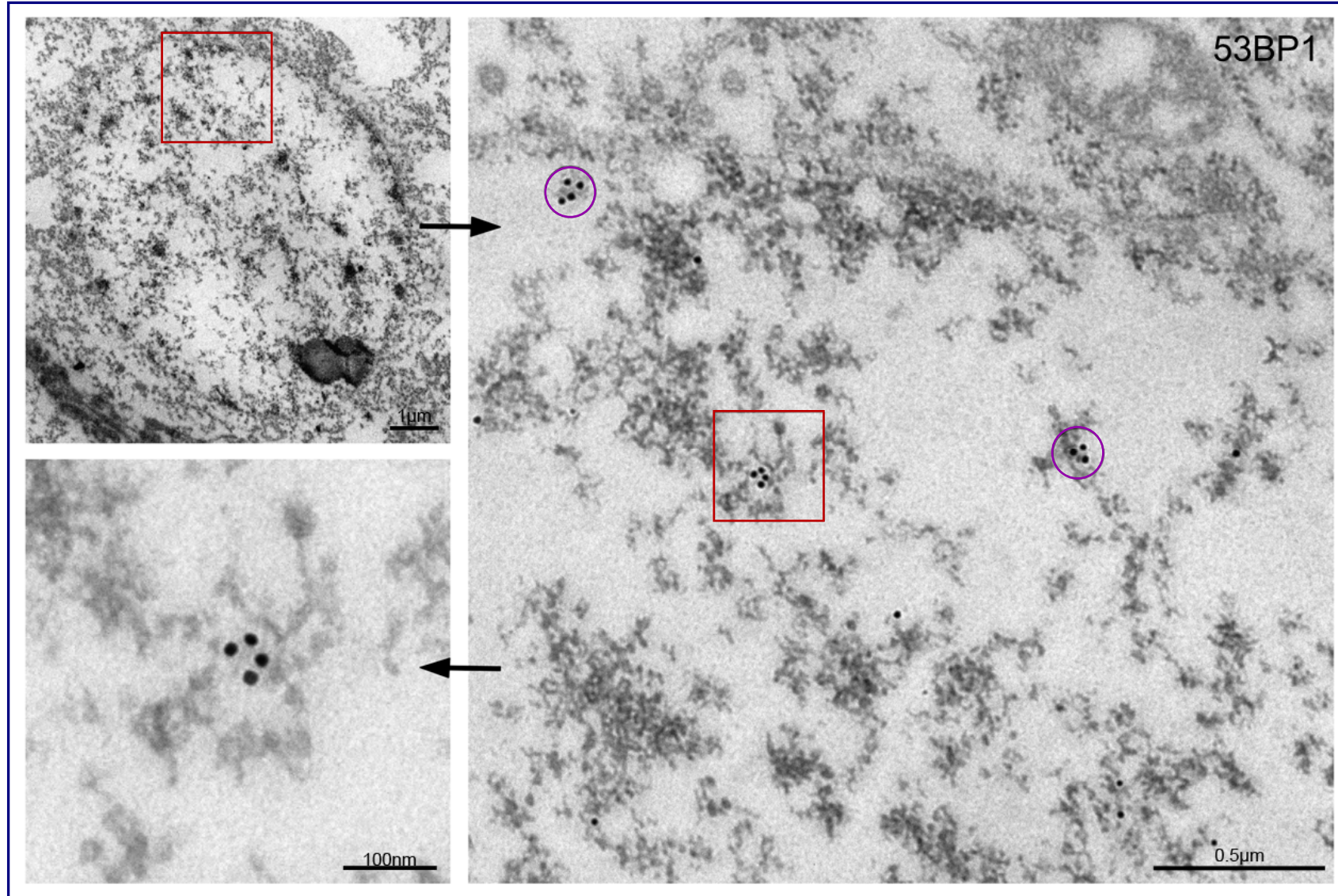


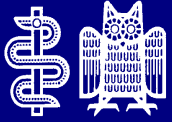
Magnification: $\leq 200000x$



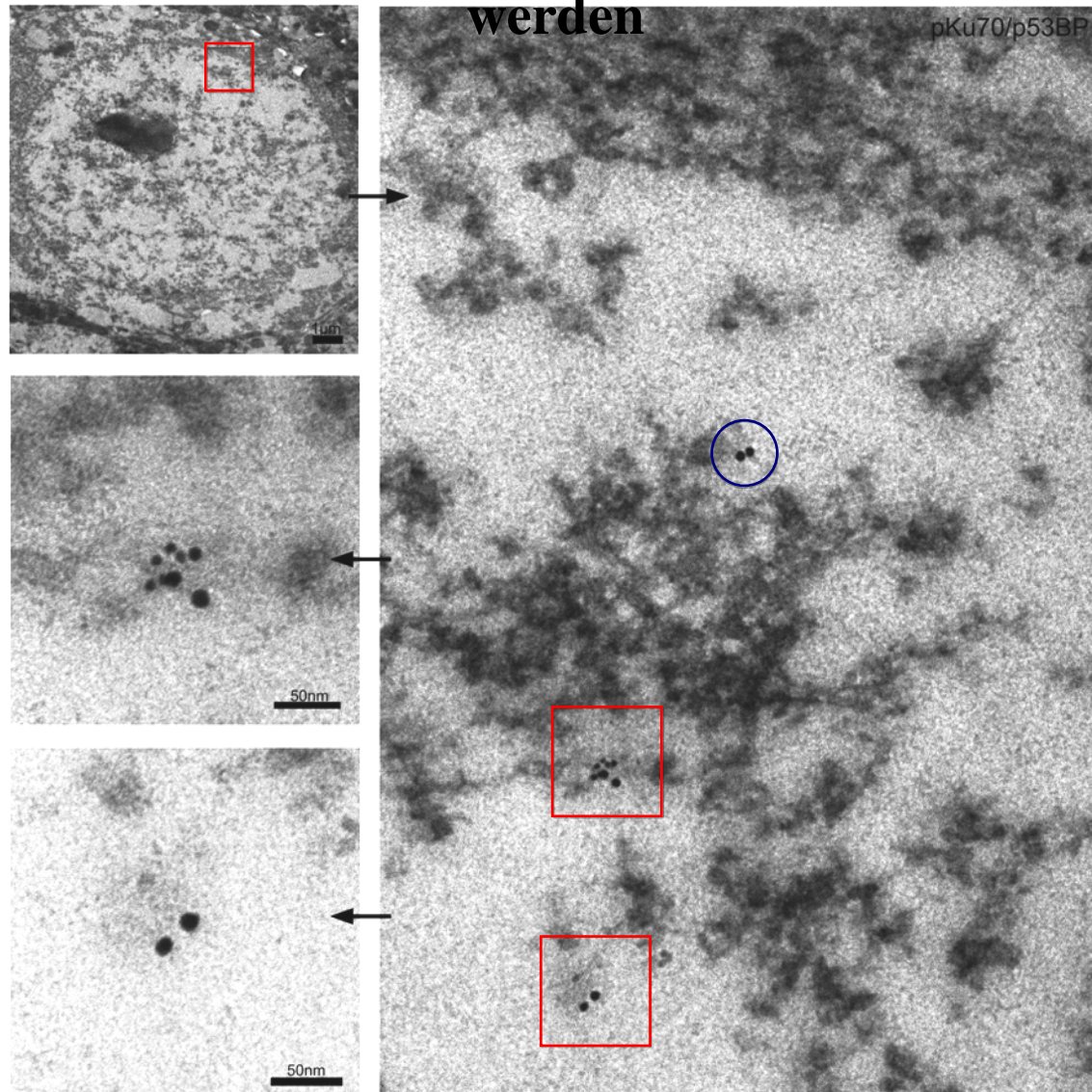


Gold-markiertes 53BP1 im TEM

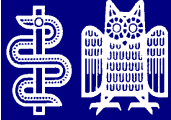




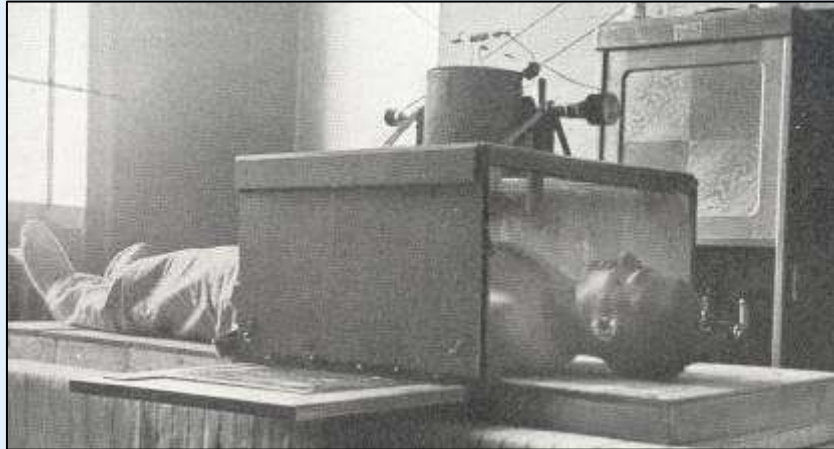
pKu70 kann mittels TEM visualisiert werden



- ⇒ pKu70 und p53BP1 kolokalisieren in heterochromatischen Regionen
- ⇒ In euchromatischen Regionen ist nur pKu70, ohne 53BP1, nachweisbar

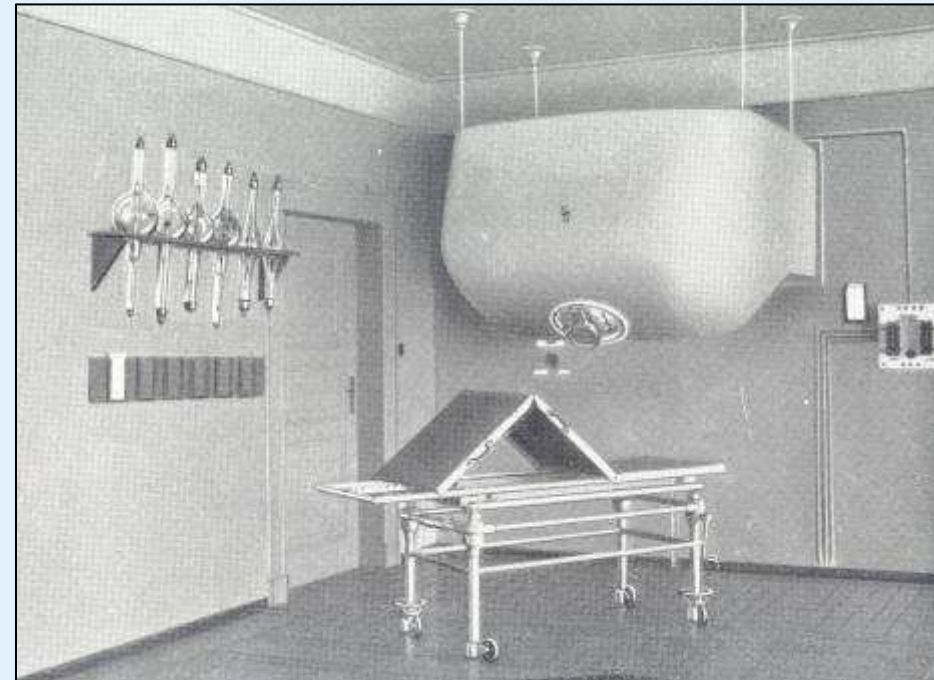


Rückblick in die Historie: erste Bestrahlungsgeräte

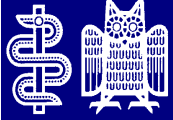


„Röntgen-Gerät“
(1915 – 1918)

Siemens-Bestrahlungskasten und
Lagerungstisch mit heb- und senkbarer
Tischplatte (1925)



James Ewing: „All one could really do was to place the patient
(1866-1943, *Pathol.*) under the machine and hope for the best“

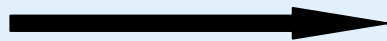
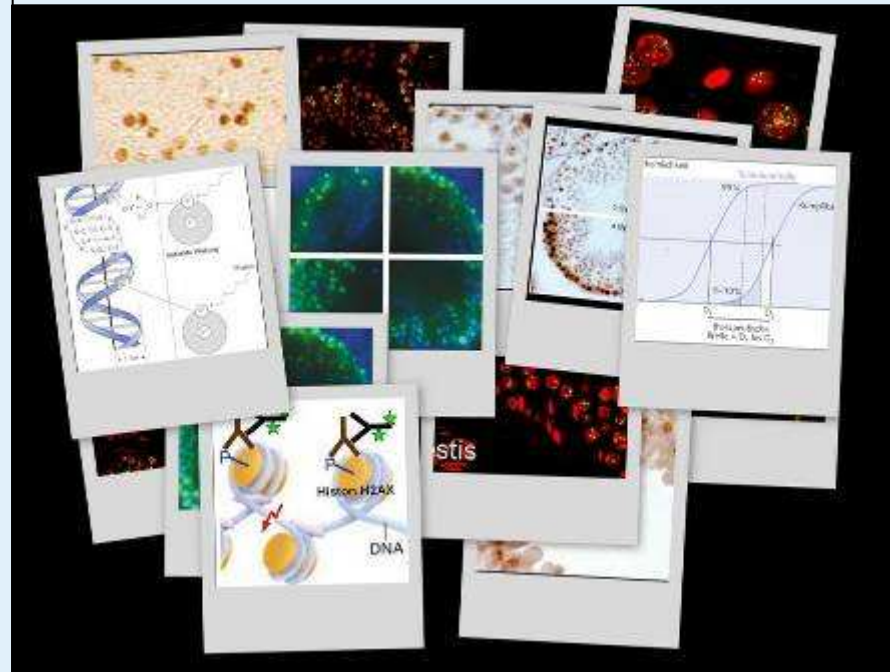


Zusammenfassung

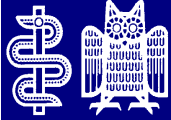
Bestrahlungstechnische Fortschritte



Strahlenbiologische Erkenntnisse



Hochpräzise, individualisierte Radiotherapie
→ Reduktion der Normalgewebstoxizität



Klinik für Strahlentherapie - Querschnittsfach 11

Yvonne Lorat

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universität des Saarlandes

Gebäude 6.5 und 51 (2. OG)

e-mail: yvonne.lorat@uks.eu
Tel. 06841/16-24862 oder -24808



