

Strahlenbiologische Parameter der radiogenen Mucositis enoralis

W. Dörr, Dresden

Die akute radiogene Mucositis enoralis stellt die wesentliche und meist dosislimitierende Nebenwirkung bei der Strahlenbehandlung von Kopf-Hals-Tumoren dar. In der vorliegenden Arbeit wurden die wesentlichen strahlenbiologischen Aspekte der Strahlenreaktion der Mundschleimhaut, Fraktionierungseffekt und Repopulierung, d.h. die regenerative Antwort der Schleimhaut auf die Bestrahlung, am Tiermodell der Mäusezunge untersucht. Möglichkeiten zur Beeinflussung der Repopulierung in der Schleimhaut wurden im Tiermodell erarbeitet und in zwei klinischen Pilotstudien auf ihre mukoprotektive Wirksamkeit im Rahmen der Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren getestet.

Die Abhängigkeit der Schleimhautreaktion von der Dosisfraktionierung ist gering. Die zusammenfassende linear-quadratische Analyse der Fraktionierungsexperimente im Tiermodell ergibt ein α/β -Verhältnis von 11,6 Gy mit 95%-Vertrauensgrenzen von 8,1 Gy und 16,4 Gy. Die Halbwertszeit für die Erholung subletaler Strahlenschäden in der Mäusezunge beträgt 46 min (95%-Vertrauensbereich [35 min; 69 min]).

Unter täglich fraktionierter Bestrahlung mit Dosen zwischen 2,5 und 3,5 Gy pro Fraktion ist der Einfluß der Repopulierung in der Zungenschleimhaut bei der Maus bereits am Ende der ersten Woche als relative Erhöhung der Strahlentoleranz gegenüber einer isoeffektiven Einzeitbestrahlung meßbar. Die Regenerationsleistung steigt dann schnell an und reicht bereits ab der zweiten Woche aus, um den Schaden, der durch die zusätzliche wöchentliche Dosis induziert wird, vollständig zu kompensieren. In histologischen Untersuchungen zeigt sich, daß die Zellproduktion in der ersten Woche der fraktionierten Bestrahlung beeinträchtigt ist, was sich in einer Abnahme der epithelialen Zelldichte auf ca. 70% des Kontrollwertes widerspiegelt. Ab der zweiten Behandlungswoche erreicht die Proliferationsrate nahezu wieder normale Werte. Dies resultiert in konstanten Zelldichtewerten von 60–70% des Normalwertes in Woche 2 und 3. Die Repopulierung bei der Maus ist effektiver als beim Menschen, wo es unter Behandlung mit $5 \cdot 2$ Gy/Woche bereits zu Denudationen kommt.

Eine selektive Beeinflussung der Strahlentoleranz der Zungenschleimhaut wurde durch eine gezielte Anregung der Proliferation, mit dem Ziel der Stimulierung von Regenerationsvorgängen bereits vor der Strahlenbehandlung, untersucht. Zur Konditionierung wurde die Ablation oberflächlicher Gewebsschichten durch gering konzentrierte Silbernitratlösung (0,5–20%) getestet. Als effektivstes Konditionierungsprotokoll hat sich die dreimalige tägliche Silbernitratbehandlung (3%) herausgestellt. Zellkinetische Experimente konnten hier eine Steigerung der Zellproduktion um ca. 30% über mehrere Tage hinweg nachweisen.

Durch die Konditionierung mit Silbernitratlösung wird die Strahlentoleranz gegenüber Einzeitbestrahlung, die die Anzahl der Stammzellen in der Schleimhaut widerspiegelt,

nicht verändert. Der Einfluß der Konditionierung auf die Strahlentoleranz gegenüber fraktionierter Strahlenbehandlung wurde im Rahmen einer Bestrahlung mit $5 \cdot 2,5$ Gy, $5 \cdot 3,5$ Gy, $5 \cdot 4,5$ Gy und $3 \cdot 5,2$ Gy, jeweils über fünf Tage appliziert, untersucht. Die Strahlenbehandlung begann dabei drei Tage nach der letzten Silbernitratbehandlung (dreimalig, 3%). In allen Protokollen konnte am Ende der Bestrahlungswoche durch eine abschließende Testbestrahlung eine signifikante Erhöhung ($p < 0,01$) der Strahlentoleranz gegenüber nicht konditionierten, d.h. nur bestrahlten Kontrollgruppen nachgewiesen werden. Der Effekt war unabhängig vom Bestrahlungsprotokoll. Das Ausmaß der Toleranzerhöhung war äquivalent zu einer Kompensation zwischen drei und fünf Fraktionen von 2,0 Gy.

In einer ersten klinischen Studie an 24 Patienten, die sich einem kieferchirurgischen Eingriff unterziehen mußten, wurde die Wirkung der Silbernitrat-Konditionierung auf die Proliferation in der Mundschleimhaut gemessen. Die Hälfte der Probanden wurde nach eingehender Aufklärung gebeten, das geplante Operationsgebiet mit Silbernitratlösung zu behandeln (2%, dreimal täglich, fünf Tage). Nebenwirkungen wurden nicht berichtet. Sofort nach dem Eingriff (keine Onko-Chirurgie) wurde normale Schleimhaut vom Operationspräparat freipräpariert und *in vitro* mit radioaktiv markierter Thymidin-Desoxyribose zur Markierung der S-Phase-Zellen inkubiert. Die histologische Untersuchung der Proben ergab keine morphologischen Veränderungen der Schleimhaut. Der Markierungsindex war dagegen in den stimulierten Schleimhautproben im Vergleich zu den nicht konditionierten Kontrollen um ca. 65% erhöht ($p < 0,05$).

Die mukoprotektive Wirkung der Konditionierung mit Silbernitrat wurde in zwei klinischen Studien unter Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren getestet. Dabei wurde jeweils die linke Wangenschleimhaut der Patienten über sieben Tage, beginnend fünf Tage vor der Strahlentherapie, mit Silbernitrat behandelt, die Schleimhaut der rechten Wange diente aufgrund der symmetrischen Dosisbelastung als individuelle Kontrolle. Die Schleimhautreaktionen wurden jeweils von zwei Radioonkologen unabhängig voneinander beurteilt und dokumentiert.

Bei der ersten Studie in Gliwice, Polen, erfolgte die Bestrahlung von 16 Patienten nach einem dynamischen, akzeleriert fraktionierten Split-Course-Schema. Die verwendete Silbernitratkonzentration betrug 2%. Es ergab sich sowohl für die erste wie auch für die zweite Bestrahlungsserie (nach der Bestrahlungspause) eine hochsignifikante Verringerung ($p < 0,005$) in der Ausprägung der Schleimhautreaktion auf der konditionierten linken Wange im Vergleich zur Kontrollseite. In einer weiteren klinischen Untersuchung in Dresden wurde die Wirkung der Silbernitratbehandlung (3%) bei 10 Patienten unter konventioneller Strahlentherapie mit $5 \cdot 2$ Gy/Woche untersucht. Im Gegensatz zur Studie in Gliwice konnte hier kein Effekt der Konditionierung auf die Schleimhautreaktion festgestellt werden. Als Grund für die fehlende Wirkung wird die geringere Dosisintensität und damit die geringere Stimulation der Regeneration bei der konventionellen Bestrahlung diskutiert, weitergehende Untersuchungen sind jedoch zur Abklärung nötig.

Ausgehend von den Resultaten der dargestellten strahlenbiologischen Untersuchungen wird ein Modell der strahleninduzierten Repopulierungsvorgänge erarbeitet, welches die zugrundeliegenden Mechanismen beschreibt. Aus der gemessenen Dosiskompensation kann eine Netto-Produktion von Stammzellen abgeleitet werden. Dazu müssen sich die überlebenden Schleimhautstammzellen unter Bestrahlung symmetrisch, d.h. in zwei Tochter-Stammzellen, teilen, während sie sich in der unbehandelten Schleimhaut im Durchschnitt asymmetrisch, d.h. in eine Stammzelle und eine differen-

zierende Zelle teilen. Weiterhin ergibt die Rate der Dosiskompensation, daß eine Beschleunigung der Stammzellproliferation vorliegen muß. Die Analyse der beobachteten Gesamt-Zellproliferation unter Bestrahlung ergibt, daß diese nicht durch die überlebenden Stammzellen getragen werden kann. Es muß deshalb eine Restproliferation von geschädigten Zellen in der Form sog. abortiver Teilungen vorliegen. Die strahleninduzierte Repopulierung stellt somit eine tiefgreifende Änderung in der proliferativen Organisation der Schleimhaut dar, die sich durch drei "A" beschreiben läßt: Asymmetrie-Verlust und Akzeleration der Stammzellteilungen, sowie abortive Teilungen geschädigter Zellen. Die Regulation dieser Vorgänge ist das Ziel weitergehender Untersuchungen.