

Christian Johannes Grehn

Dr. med.

In vitro Untersuchung von Temozolomid in Kombination mit ionisierender Strahlung

Geboren am 23.12.1973 in Tübingen

Staatsexamen am 21.11.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. J. Debus

Die zentralen Ergebnisse dieser Arbeit waren:

1. Eine Kombination von Temozolomid und Strahlentherapie *in vitro* führt zu einer additiven Wirkungsverstärkung.
2. Eine Temozolomidbehandlung vor Strahlentherapie führt *in vitro* zu einem niedrigeren Zellüberleben als eine Temozolomidexposition nach der Bestrahlung.
3. Eine Hochregulation der MGMT ist nicht die alleinige Ursache für die Verringerung der Wirksamkeit von Temozolomid nach erfolgter Bestrahlung.

Wir untersuchten die Interaktion von Temozolomid und Bestrahlung bei V79-Zellen und Widr *in vitro* unter Berücksichtigung eines zeitlichen Applikationsschemas. Die Temozolomidexposition erfolgte für jeweils 2 Stunden. Das zelluläre Überleben wurde mittels klonogenem Assay bestimmt.

Bei V79-Zellen wurde eine dosisabhängige Verzögerung der Koloniebildung unter Temozolomidexposition beobachtet. Die LD50 lag nach einer 2-stündigen Exposition bei 30µg/ml.

Der Dosismodifikationsfaktor lag bei 2,1 wenn exponentiell wachsende Zellen zum Zeitpunkt 0h gegenüber zum Zeitpunkt 48h nach Bestrahlung mit Temozolomid behandelt wurden.

Bei Widr-Zellen zeigte sich bezüglich des Zellüberlebens im niedrigen Dosisbereich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu V79, sodass die Exposition ebenfalls mit 30µg/ml über zwei Stunden erfolgte.

Bei Widr lag der Dosismodifikationsfaktor bei 1,9 zum Zeitpunkt 0h gegenüber zum Zeitpunkt 48h nach Bestrahlung.

Das Zellüberleben nach Temozolomidexposition variiert in Abhängigkeit vom gewählten Zeitpunkt vor oder nach der Strahlentherapie so stark, dass der additive Effekt der zusätzlichen Temozolomidexposition bei beiden untersuchten Zelllinien nach ca. 48 Stunden sehr stark zurückgegangen ist. Dass dies im Zusammenhang mit einem MGMT-abhängigen Entgiftungsprozess steht ist nach Datenlage unserer Experimente nicht nachzuweisen gewesen. Insbesondere konnte keine eindeutige Hochregulation der MGMT-Aktivität in den untersuchten Zellen nach Bestrahlung gezeigt werden. Möglicherweise spielen mehrere interagierende Reparaturprozesse zusammen eine größere Rolle.