

## 1. Zusammenhang zwischen Energieabsorption und biologischer Reaktion

### Die zeitlichen Phasen der Strahlenwirkung

Durch die Absorption ionisierender Strahlung in Materie wird eine komplexe Folge von Reaktionen ausgelöst. Diese Reaktionskette kann man in charakteristische zeitliche Abschnitte zerlegen.

In der ersten oder *physikalischen Phase* ( $10^{-13}$ s) wird die Energie der Strahlung an die Materie übertragen; dabei entstehen hauptsächlich elektronisch angeregte und ionisierte Moleküle. Die sehr instabilen Primärprodukte reagieren sofort weiter. Es entstehen dann reaktionsfähige freie Atome und Radikale (*physikochemische Phase*,  $10^{-10}$ s). Radikale sind Strukturen, die ein ungepaartes Elektron in der äußeren Schale besitzen. Durch Umlagerung und Energieübertragung entstehen aktivierte Moleküle, die in der *chemischen Phase* ( $10^{-6}$ s) die Reaktionen untereinander und mit der Umgebung fortsetzen. Dabei können auch wichtige Biomoleküle verändert werden. Das hat biologische Konsequenzen, die während der *biologischen Phase* (bis hin zu Jahren) sich u.a. als Mutationen manifestieren.

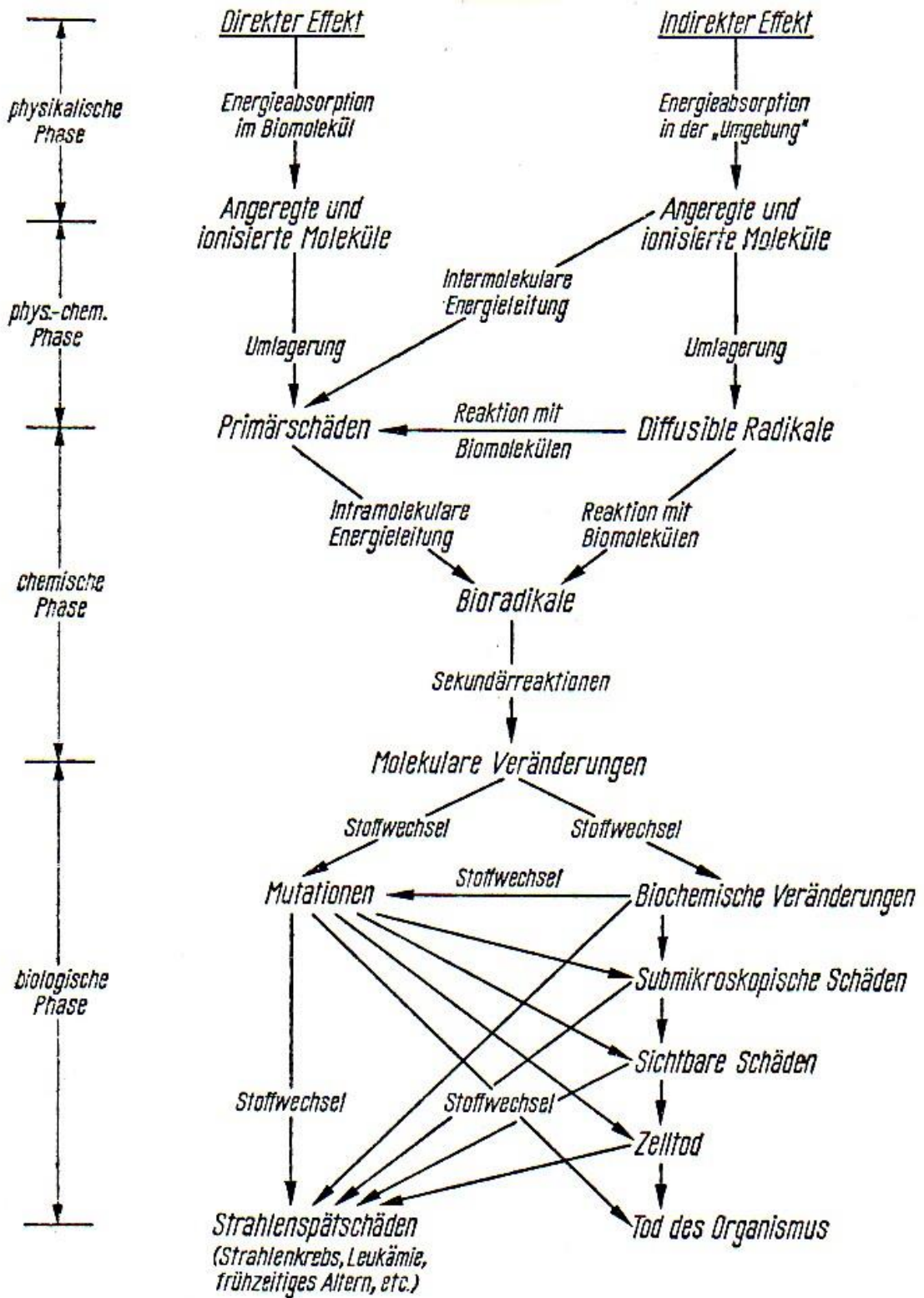
### Wechselwirkung von Strahlung mit Materie - Wasserradikale und ihre Primärreaktionen

Die biologische Wirkung sowohl *direkt* als auch *indirekt* ionisierender Strahlung beruht auf der raschen Bewegung geladener Teilchen.

Direkt ionisierende Strahlung besteht aus geladenen Teilchen ( $e^-$ ,  $p$ ,  $\alpha$  etc.), die durch ihr elektrisches Feld auf die nahe ihrer Bahn gelegenen Elektronen eines Moleküls einwirken. Dabei entstehen Ionen und angeregte Moleküle, die zu Radikalen dissoziieren können. Indirekt ionisierende Strahlung ( $\gamma$ - oder Röntgenstrahlung) wirkt über die in der Materie freigesetzten Elektronen (Compton-Effekt). Auch die Wirkung ungeladener Teilchen (Neutronen) beruht hauptsächlich auf der Freisetzung von geladenen Rückstoßteilchen (z.B. Protonen).

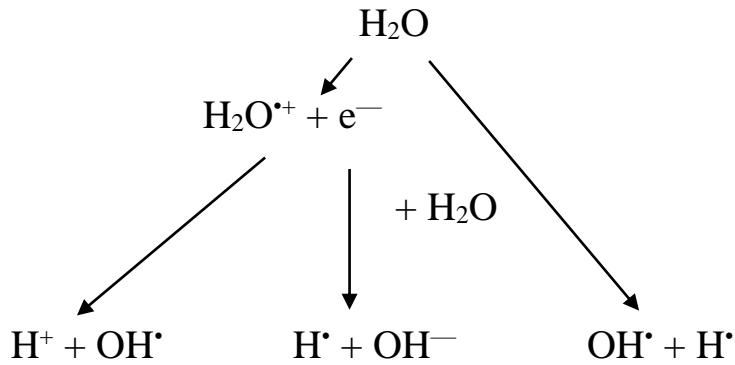
Die biologische Wirkung der ionisierenden Strahlung auf dem Umweg über Radiolyseprodukte des Wassers bezeichnet man als den *indirekten Effekt*. Demgegenüber bezeichnet man die unmittelbare Wechselwirkung eines Biomoleküls mit Strahlung als direkten Effekt.

Da biologisches Material zu 70 - 90 % aus Wasser besteht, ist die Radiolyse des Wassers für etwa die Hälfte des biologischen Effekts einer Bestrahlung verantwortlich.

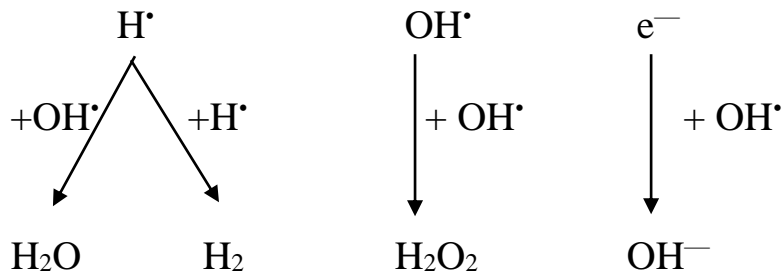


**Abb. 1:** Die zeitlichen Phasen der Strahlenwirkung

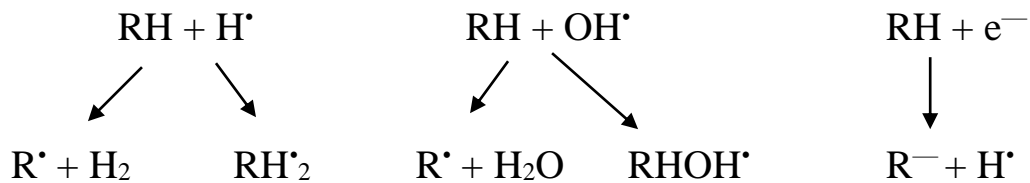
## Indirekte Strahlenwirkung: Entstehung von Wasserradikalen



Die Radikale können vor allem bei dicht ionisierender Strahlung miteinander reagieren (rekombinieren) und stabile, relativ unschädliche Produkte bilden:



Die verbleibenden Wasserradikale können Biomoleküle (RH) schädigen:



## 2. DOSISWIRKUNGSKURVEN

Die Dosiswirkungskurven stellen den funktionellen Zusammenhang zwischen der Dosis einer ionisierenden Strahlung und ihrer biologischen Wirkung (z.B. Überlebensrate) dar (Abb. 2).

Man unterscheidet zwischen *exponentiellen* Dosiswirkungskurven (Abb. 2, 1a) bei Objekten (z.B. Viren), die den Strahlenschaden in voller Ausprägung zeigen und *sigmoiden* Dosiswirkungskurven (Abb. 2, 2a) bei Objekten (z.B. Säugerzellen), die den Strahlenschaden teilweise verhindern oder reparieren können.

Die **exponentielle** Dosiswirkungskurve (Abb. 2, 1a) wird beschrieben

$$\text{durch} \quad N = N_0 \cdot e^{-\alpha D} \quad (\text{I})$$

$N$  bedeutet die Anzahl der Überlebenden,  $N_0$  die Anzahl der ursprünglich vorhandenen biologischen Objekte. Die Größe  $\alpha$  ist ein Maß für die Strahlenempfindlichkeit, die ermittelt wird durch Bestimmung der Kurvensteigung in der *halblogarithmischen* Darstellung (d.h. die Überlebensrate  $N/N_0$  ist logarithmisch, die Dosis ist linear aufgetragen). Auf die obige Gleichung angewandt bedeutet das:

$$\ln N/N_0 = -\alpha D \quad (\text{II})$$

Damit erhält man eine Geradengleichung der Form  $y = -\alpha D$ , d.h. die exponentielle Dosiswirkungskurve erhält in der halblogarithmischen Darstellung die Form einer Geraden mit der negativen Steigung  $\alpha$  (Abb. 2, 1b). In dieser Darstellung ist also die *Steigung* ein Maß für die *Strahlenempfindlichkeit*. Der numerische Wert von  $\alpha$  wird aus der Dosis  $D_{37}$  erhalten. Das ist die Dosis, bei der die Überlebensrate auf  $0,37 = 1 / 2,7183 = 1/e$  abgefallen ist. Setzt man diese Werte in Gleichung (II) ein,

$$\text{so erhält man:} \quad \ln N/N_0 \rightarrow \ln 0,37 = \ln 1/e = -1 = -\alpha D_{37}.$$

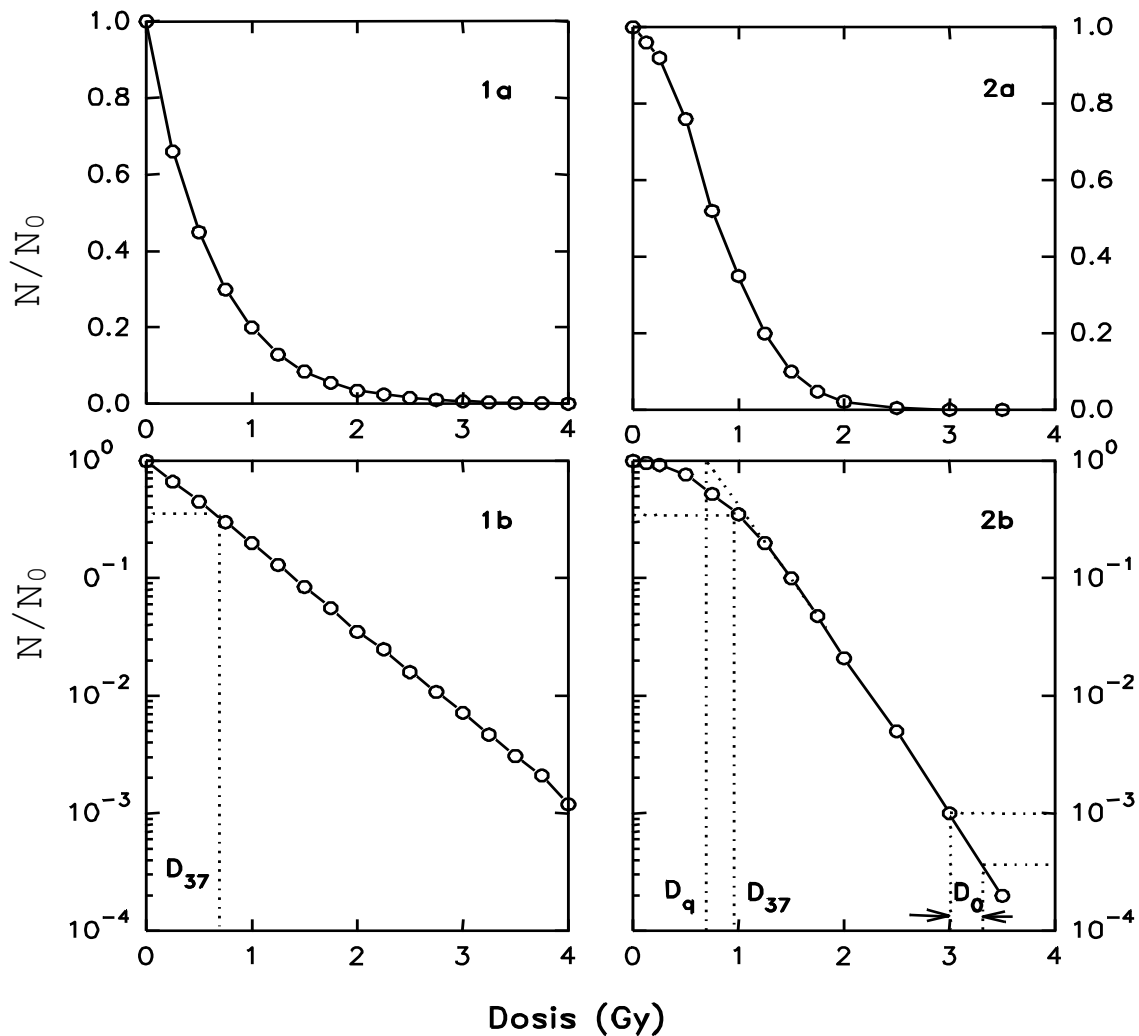
$$\text{Aus der rechten Gleichung } -1 = -\alpha D_{37} \text{ folgt: } \alpha = 1/D_{37}, \quad (\text{III})$$

d.h., die Strahlenempfindlichkeit  $\alpha$  ist gleich dem reziproken Wert der Dosis  $D_{37}$  und bleibt im gesamten Dosisbereich konstant. Deshalb wird die exponentielle Kurve häufig als "*lineare Dosiswirkungskurve*" bezeichnet (linear im *halblogarithmischen* (!) Raster) (Abb. 2, 1b).

Die **sigmoiden** Dosiswirkungskurven (Abb.2, 2a) dagegen erhalten in der halblogarithmischen Darstellung die Form einer *Schulterkurve* (Abb. 2, 2b). Das bedeutet, dass hier die Strahlenempfindlichkeit (Steigung) bei niedriger Dosis geringer als bei hoher Dosis ist. Diese Kurvenform kann in einem Sonderfall auch "linear-quadratisch" sein, bei der die Dosis  $D$  (in der Formel IV) linear und quadratisch auftritt.

$$\ln N/N_0 = -(\alpha D + \beta D^2) \quad (\text{IV})$$

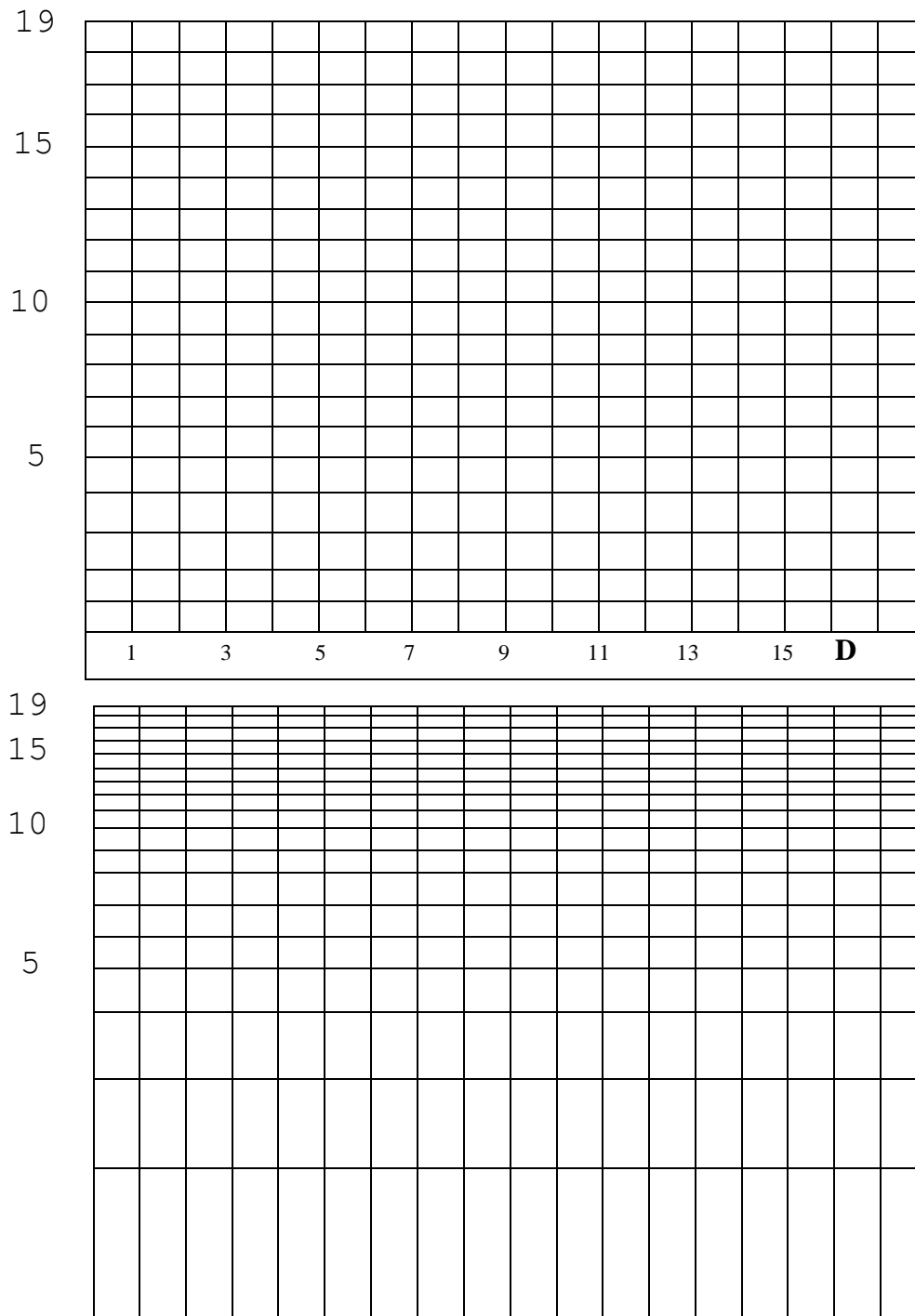
Bei der Schulterkurve kommen als gebräuchliche Parameter die Steigung im Bereich großer Dosen ( $1/D_0$ ) und die Schulterbreite ( $D_q$ ) hinzu (vgl. Abb. 2, 2b). Auch bei  $D_0$  ist die noch vorhandene Anzahl der biologischen Objekte auf das 0,37-fache reduziert, und sie gleicht damit  $D_{37}$ , gilt aber für den *exponentiellen* Teil der Schulterkurve.  $D_q$  ist die Dosis, bei der die durch den exponentiellen Teil der Schulter gelegte Gerade den Wert  $N/N_0 = 1$  erreicht.  $D_q$  ist das Maß für die Schulterbreite und damit ein Maß für die Fähigkeit der Objekte, den Strahlenschaden bei kleinen Dosen zu kompensieren = Erholungsfähigkeit.



**Abb.: 2** Dosiswirkungskurven und Parameter der Charakterisierung

**Experiment:** Mit Hilfe einer Apparatur wird das Prinzip der gequantelten Strahlenwirkung demonstriert. Eine Population von ursprünglich 19 Einheiten wird "bestrahlt" unter den Annahmen, dass eine Einheit durch  
 a) *einen* "Treffer" inaktiviert wird und  
 b) *drei* "Treffer" dafür notwendig sind.

Zeichnen Sie für die Darstellung der Dosiswirkungskurven jeweils die Anzahl der Überlebenden sowohl in den linearen als auch halblogarithmischen Raster! Wie groß ist die  $D_{37}$  für die Annahmen a) und b)?



**Abb.: 3** Experimentelle Darstellung von Dosiswirkungskurven am Kugelmodell.

Ordinate: Anzahl der „Überlebenden“

Abszisse: Dosis

Oben: beide Achsen in linearer Einteilung;

unteres Diagramm: halblogarithmische Darstellung.

### 3. SCHUTZMECHANISMEN

#### 3.1 Enzymatische Reparatur

Für die Zelle sind die Strahlenschäden, die an der DNA auftreten, am folgenschwersten. Möglich sind folgende Veränderungen:

a) Strangbruch, b) Basenabspaltung, c) Veränderung der Basenendgruppen (z.B. Radikalbildung, Desaminierung und Hydroxylierung, Peroxidbildung), d) Spaltung des Sechseringes, Öffnung des Imidazolringes, e) DNA-Proteinvernetzung.

Durch Strahlung entstandene DNA-Schäden werden je nach Typ des Strahlenschadens über verschiedene Wege repariert.

Doppelstrangbrüche bewirken Translokationen und oft Zelltod. Sie sind nur reparierbar, solange die entstandenen Chromosomenbruchstücke nicht mechanisch voneinander getrennt sind. Die für die Reparatur erforderlichen Enzyme sind ständig in der Zelle vorhanden, wenn auch in zeitlich unterschiedlicher Aktivität. Die Reparatur setzt sofort nach der Bestrahlung ein und ist meist nach mehreren Minuten oder Stunden - z.T. allerdings fehlerhaft - abgeschlossen.

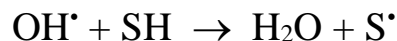
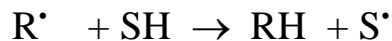
**Tab. 2:** Erbkrankheiten mit erhöhter Strahlenempfindlichkeit des Trägers

Name	Symptom	Vererbungsart
Ataxia telangiectasia	Röntgenempfindlichkeit, spontane Chromosomen-Aberrationen, neurologische Fehlentwicklung	autosomal rezessiv
Blooms Syndrom	UV-Empfindlichkeit, spontane Chromosomen-Aberrationen, Minderwuchs	autosomal rezessiv
Cockayne-Syndrom	UV-Empfindlichkeit, Zwergwuchs, vorzeitiges Altern, Störung der postreplikativen Reparatur	autosomal rezessiv
Fanconi-Anämie	Knochenmarksdefizienz, spontane Chromosomen-Aberrationen, Wachstumsretardierung, empfindlich gegen bestimmte Radiomimetika	autosomal rezessiv
Progerie	Vorzeitige Senilität	autosomal dominant
Retinoblastom	Augenkrebs, Strahlen-Empfindlichkeit	autosomal dominant
Xeroderma pigmentosum	UV-Empfindlichkeit, Hautkrebs, neurologische Fehlentwicklung, Störung der Excisionsreparatur	autosomal rezessiv

Beim Menschen kommen Erbkrankheiten vor, die mit gesteigerter Strahlenempfindlichkeit verbunden sind (Tabelle 2). Bei einigen dieser Krankheiten sind Reparaturdefekte nachgewiesen. Auch chemische Noxen *aktivieren* oder *hemmen* die DNA-Reparatur.

### 3.2 Chemischer Strahlenschutz (DRF)

Man kennt eine Reihe von Substanzen (vor allem Aminothiole wie Glutathion, Cystein), die, *vor* einer Strahlenexposition verabreicht, die biologische Strahlenwirkung reduzieren. Die Biomoleküle RH werden von ihnen durch Wasserstoffübertragung auf das durch Strahlung erzeugte Radikal R<sup>•</sup> wieder hergestellt (Restitutionsschutz) oder das Radiolyseprodukt des Wassers (z.B. OH<sup>•</sup>) wird abgefangen (Konkurrenzschutz).



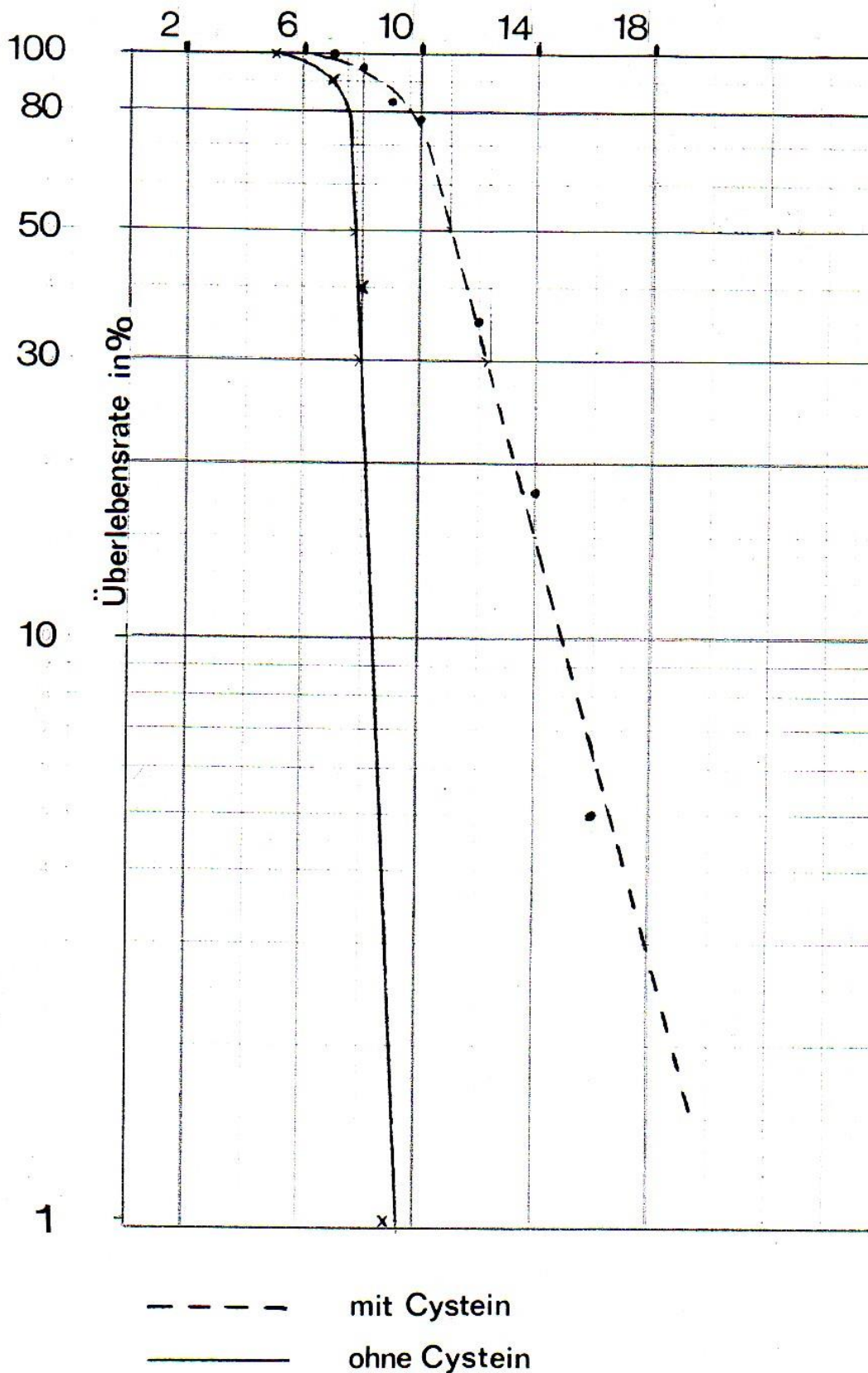
Die Größe der Schutzwirkung einer applizierten Substanz wird mit Hilfe der Dosis, die innerhalb von 30 Tagen für 50% der Objekte letal ist, der sogenannten LD<sub>50/30</sub>, ermittelt. Dazu bestimmt man den Quotienten der LD<sub>50/30</sub> der vorbehandelten ganzkörperbestrahlten Tiere und der unbehandelten ebenfalls ganzkörperbestrahlten Kontrolltiere. Nach Gabe eines Strahlenschutzstoffes reagiert das bestrahlte Objekt so, als hätte es eine um einen bestimmten Faktor (DRF = Dosis-Reduktions-Faktor) niedrigere Dosis erhalten. Die Definition des Dosis-Reduktions-Faktors lautet also:

$$DRF = \frac{\text{Dosis bei chemischem Strahlenschutz}}{\text{isoeffektive Dosis ohne Schutzsubstanz}}$$

Dieser Faktor soll aus den Ergebnissen des folgenden Experiments bestimmt werden.

**Beispiel:** Ratten wurden vor Röntgenbestrahlung mit Cystein behandelt. Ihre Überlebensraten in Prozent im Vergleich zu denen der unbehandelten Tiere für verschiedene Dosen zeigt Abbildung 4. Berechnen Sie aus diesen Kurven den Dosis-Reduktions-Faktor für die Überlebensrate von 50%!





**Abb.: 4** Überlebenskurven der Versuchstiere (Ratten) nach Röntgenbestrahlung.  
Den Tieren war vor der Bestrahlung eine Cystein- oder eine Salzlösung injiziert worden.

#### 4. RELATIVE BIOLOGISCHE WIRKSAMKEIT (RBW)

Die verschiedenen ionisierenden Strahlenarten unterscheiden sich in dem Ausmaß ihrer biologischen Wirkung. Um hier einen Vergleichsmaßstab zu gewinnen, hat man die „Relative Biologische Wirksamkeit“ eingeführt. Sie stellt das Verhältnis zwischen der Dosis der Referenzstrahlung und jener Dosis der Teststrahlung dar, die den gleichen Effekt bewirkt. Als Referenzstrahlung wählt man harte Röntgenstrahlung (180 kV, 0,2 mm Cu-Filter) oder  $^{60}\text{Co}$ - $\gamma$ -Strahlung.

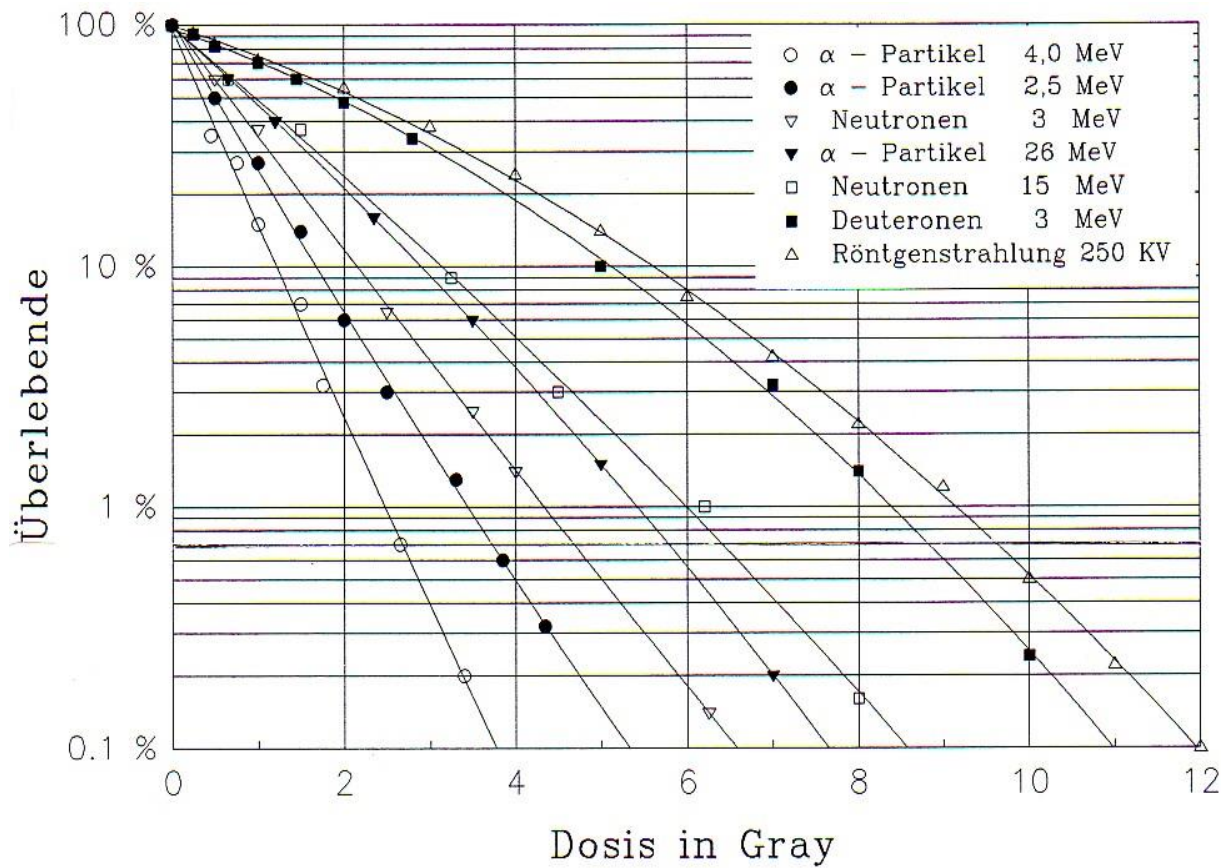
$$\text{RBW} = \frac{\text{Energiedosis der Referenzstrahlung}}{\text{isoeffektive Energiedosis der Teststrahlung}}$$

Die unterschiedliche RBW der Strahlenarten beruht v.a. auf ihren unterschiedlichen Ionisationsdichten. Das Maß dafür ist der LET-Wert. LET bedeutet "Linearer Energietransfer" und gibt an, wieviel Energie pro Wegstrecke (alte Einheit keV/ $\mu\text{m}$ , neue Einheit J/m) von ionisierenden Teilchen oder Photonen an die Materie abgegeben wird.

Man unterscheidet aufgrund ihres (mittleren) LET-Wertes zwischen dünn (locker) und dicht ionisierenden Strahlenarten. Unterschiedliche Ionisationsdichten bedingen unterschiedliche biologische Wirksamkeiten. Um den gleichen biologischen Effekt hervorzurufen, benötigt man deshalb je nach Strahlenart unterschiedlich hohe Dosen.

Daneben haben auch biologische Parameter einen Einfluß auf die RBW, denn unterschiedliche Gewebe können bei gleichen Bestrahlungsbedingungen unterschiedliche RBW-Werte haben.

**Auswertung eines Experiments:** Eine Zelllinie (menschliche Nierenzellen), die an das Wachstum in Kultur angepasst ist, wurde mit mehreren Strahlenarten und unterschiedlichen Dosen bestrahlt. Nach einiger Zeit wurde ausgezählt, wieviele der bestrahlten Zellen eine Kolonie von Tochterzellen bilden. Diese wurden als Überlebende gewertet. In Abb.5 auf Seite 11 ist die Überlebensrate in Prozent gegenüber der Bestrahlungsdosis im halblogarithmischen Maßstab aufgetragen. Berechnen Sie mit Hilfe der Kurven die RBW dieser Zelllinie gegenüber den einzelnen Strahlenarten jeweils für die Überlebensrate 10% und 1% nach der obigen Formel und tragen Sie die Ergebnisse in die Tabelle auf Seite 12 ein!



**Abb. 5:** Überlebensrate menschlicher Nierenzellen (T<sub>1</sub>) in Kultur nach Bestrahlung mit verschiedenen Strahlenarten

**Tabelle 3:** Ermittlung der RBW für verschiedene Strahlenarten aus den Dosiseffektkurven auf Seite 11

Strahlenart	Relative Biologische Wirksamkeit bei	
	10% Überlebenden	1% Überlebenden
Deuteronen 3 MeV		
Neutronen 15 MeV		
$\alpha$ -Partikel 26 MeV		
Neutronen 3 MeV		
$\alpha$ -Partikel 2,5 MeV		
$\alpha$ -Partikel 4 MeV		
Röntgenstrahlen 250 kV		

Der RBW-Faktor ist auch vom Überlebensniveau (z.B. 10% gegenüber 1%) abhängig. Er ist keine konstante Größe, die einer Strahlenart zugeordnet werden kann und sollte nur in Verbindung mit der jeweiligen Testreaktion angegeben werden. Im Strahlenschutz werden für die einzelnen Strahlenarten durch Konvention generelle RBW-Werte als **Wichtungsfaktoren**  $w_R$  (früher: Qualitätsfaktoren Q) festgelegt. Die mit  $w_R$  multiplizierte Energiedosis wird als Äquivalentdosis bezeichnet und in Sievert (Sv), früher in rem (= roentgen equivalent man), angegeben. Man erhält also durch Summenbildung die Äquivalentdosis  $H_T = \sum w_R \cdot D_{T,R}$ ; wobei  $D_{T,R}$  die im Organ T absorbierte Dosis der Strahlung R ist.

**Tabelle 4:** Wichtungsfaktoren  $w_R$  der ionisierenden Strahlungen

Strahlung	$w_R$	LET (keV $\mu$ m)
Elektronen, Photonen, Myonen	1	bis 4
Protonen > 2 MeV	5	28
Neutronen < 10 keV, > 20 MeV	5	
Neutronen 10 - 100 keV, 2 - 20 MeV	10	bis 90
Neutronen 100 keV - 2 MeV	20	32 - 50
$\alpha$ -Teilchen und Rückstoßkerne der Spaltprodukte	20	177 - 264

## 5. DER STRAHLENBIOLOGISCHE SAUERSTOFF-EFFEKT (OER)

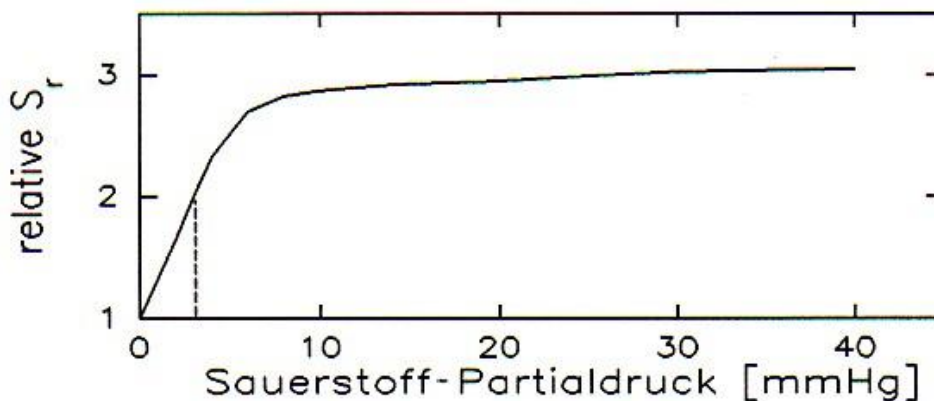
Molekularer Sauerstoff verhindert durch die Bildung von Peroxyradikalen die direkte Restitution der Bioradikale:  $R\cdot + O_2 \rightarrow ROO\cdot$ .

Diese stellen einen schwer reparierbaren Strahlenschaden dar.

Der Sauerstoffeffekt wird durch den Sauerstoff-Verstärkungs-Faktor (SVF) charakterisiert; englisch: oxygen enhancement ratio (OER).

$$SVF = \frac{\text{Energiedosis bei Anoxie}}{\text{isoeffektive Energiedosis unter Sauerstoffsättigung}}$$

Die relative Strahlenempfindlichkeit  $S_r$  als Funktion des Sauerstoffpartialdruckes stellt sich vielfach wie folgt dar:

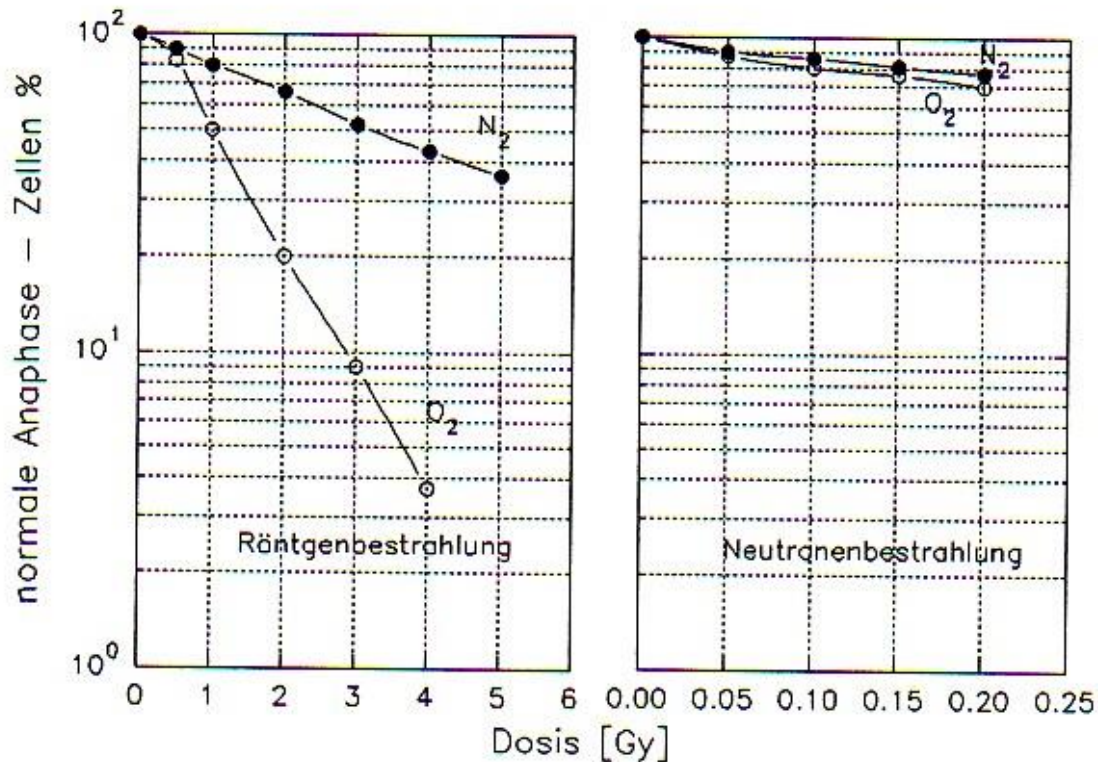


**Abb. 6:** Zunahme der relativen Strahlenempfindlichkeit  $S_r$  mit dem Sauerstoffpartialdruck.

Der Kurvenverlauf zeigt, daß die Strahlenempfindlichkeit erst dann deutlich abnimmt, wenn der Normwert von 40 mm Hg auf weniger als ein Zehntel gesunken ist.

**Auswertung eines Experiments:** Aszites-Tumorzellen von Mäusen wurden mit Röntgenstrahlen oder mit Neutronen (2,5 MeV) in sauerstoffgesättigter Suspension oder in stickstoffgesättigter Suspension bestrahlt. Kurze Zeit danach wurde der Prozentsatz der normalen Anaphase-Zellen in Abhängigkeit von der Dosis bestimmt. Abb.7 zeigt die erhaltenen Dosiseffektcurven. Bei Röntgenbestrahlung beträgt die Dosis, bei der z.B. 50% der Mitosen als normale Anaphasen vorliegen, unter Anwesenheit von Sauerstoff 1 Gy, ohne Sauerstoff aber 3,2 Gy. Somit ergibt sich ein Sauerstoffverstärkungsfaktor von 3,2. Bei Neutronenbestrahlung gibt es keinen oder einen nur geringen Sauerstoffverstärkungsfaktor, wie Abb.7 zeigt. Seine Größe ist abhängig von der kinetischen Energie der Neutronen.





**Abb. 7:** Strahleninduktion pathologischer Anaphasen durch Bestrahlung unter Sauerstoff und unter Stickstoff

### Reoxygenierung

Der Sauerstoffeffekt ist für die Strahlentherapie von großer Bedeutung. Es ist bekannt, dass solide Tumoren in ihrem Innern meist unzureichend mit Sauerstoff versorgt sind und schon bei einer Zellzahl von  $10^8$  (0,1 g Tumormasse) hypoxische und anoxische Bezirke enthalten können.

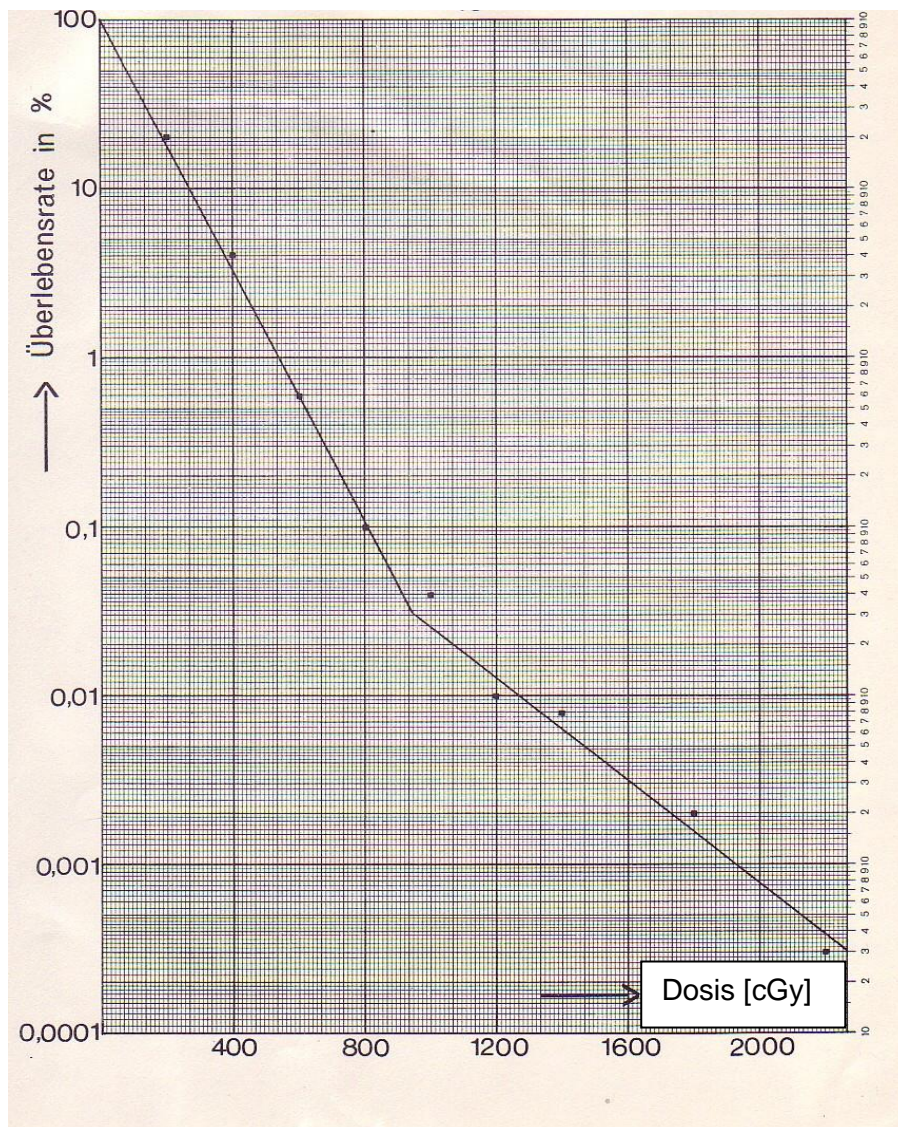
Wie wir oben gesehen haben, sind hypoxische und anoxische Zellen strahlenresistenter als die gut mit  $O_2$  versorgten Zellen in Gefäßnähe. Solche Zellen wachsen nicht mehr oder nur langsam. Sie können eine therapeutische Bestrahlung mit einer größeren Wahrscheinlichkeit überleben (= "Restzellen").

Infolge des Absterbens der um den Sauerstoff konkurrierenden euoxischen Tumorzellen und Einschmelzung der strahlenempfindlichen Tumorbereiche werden die hypoxischen Restzellen wieder besser mit  $O_2$  versorgt (*reoxygeniert*) und verlieren damit ihre Strahlenresistenz. Folglich hat hier eine mehrmalige Bestrahlung mit Teildosen einen größeren tumorschädigenden Effekt als eine hochdosierte Einmalbestrahlung.

Neben der hier beschriebenen chronischen Hypoxie aufgrund zu langer Diffusionsstrecken gibt es die Hypoxie aufgrund einer Anämie (sehr häufig) und mangelhaften Lungenbelüftung (z.B. Metastasen) sowie eine *akute* Tumorphypoxie wegen Stase.

**Beispiel:** Ein solides Lymphosarkom der Maus wurde röntgenbestrahlt. Dann wurden die Sarkomzellen enzymatisch aus ihrem Gewebeverband gelöst, Zellaufschwemmungen mit bekannter Zellzahl Mäusen injiziert und so die Anzahl der Zellen bestimmt, die notwendig ist, um in 50% der Empfänger ein neues Sarkom wachsen zu lassen (Hewitt-Wilson-Test). Diese notwendige Zellzahl steigt mit der Strahlendosis an. So kann die Anzahl der überlebenden, teilungsaktiven Tumorzellen bestimmt werden. Das Ergebnis eines solchen Versuchs zeigt Abb.8. Geben Sie den Sauerstoffverstärkungsfaktor an!

Die Neigung der Dosiswirkungskurve ist ein Maß für die Strahlenempfindlichkeit. Gesucht ist also die Dosis, die im steilen Anfangsteil (=eukaryotische Komponente) und im flachen Endteil (=anoxische Komponente) der Überlebenskurve die Anzahl der Überlebenden um jeweils den gleichen relativen Wert - also isoeffektiv - reduziert, z.B. auf ein Zehntel.



**Abb. 8:** Überlebensrate von Zellen aus Lymphosarkomen der Maus

## 6. ABHÄNGIGKEIT DES EFFEKTS VON DER ZEITLICHEN DOSISVERTEILUNG

In der Strahlentherapie wird die Gesamtdosis fast immer fraktioniert verabfolgt. Der Effekt einer solchen Dosisfraktionierung auf einen Tumor hängt nicht allein von der ursprünglichen Strahlenempfindlichkeit des Tumorgewebes ab, sondern u.a. auch von folgenden Prozessen, die alle eine Zeitkomponente enthalten:

- a) das Ausmaß der "Erholung" der Zellen von der Strahlenschädigung zwischen den Einzelbestrahlungen - sichtbar an der Schulterbreite der Dosiswirkungskurve. Die Erholung auf molekularem Niveau beruht auf der *Reparatur* der DNA-Schäden (s. S. 7) und wird durch den Zeitfaktor gemessen (s. unten)
- b) die *Reoxygenierung* hypoxischer Zellen auf Tumorniveau (s. S. 14),
- c) die Progression der Zellen in den Phasen des Teilungszyklus und die relative Verteilung der Zellen in strahlenresistenten oder -sensiblen Zyklusphasen (= Zellkinetik), das Ausmaß der *Redistribution* (= Wiederherstellung der ursprünglichen Zellverteilung nach temporärer Umverteilung der Zellen im Zyklus auf Grund einer Bestrahlung, die bevorzugt die strahlensensiblen Zyklusphasen entvölkert), das Eintreten bisher ruhender Zellen (= *Rekrutierung*) in die Proliferation nach Einschmelzungsprozessen,
- d) die *Repopulierung* des Tumors infolge der Mitoseaktivität überlebender Zellen.

Eine *Regeneration* findet nur im normalen Gewebe, z.B. im Tumorbett statt. Weil die Schlagworte a - d mit „R“ beginnen, werden diese Teileffekte einer fraktionierten Strahlentherapie als die „4 R der Strahlenbiologie“ bezeichnet (Withers).

Einige dieser Begriffe werden im Folgenden ausführlicher beschrieben.

### Zu 6a: Zeitfaktor

Die Erholungsfähigkeit eines biologischen Objekts (z.B. Tumorgewebe) kann aus dem Zeitfaktor berechnet werden. Der Zeitfaktor (ZF) ist der Faktor, um den die bei konzentrierter einmaliger Bestrahlung gegebene



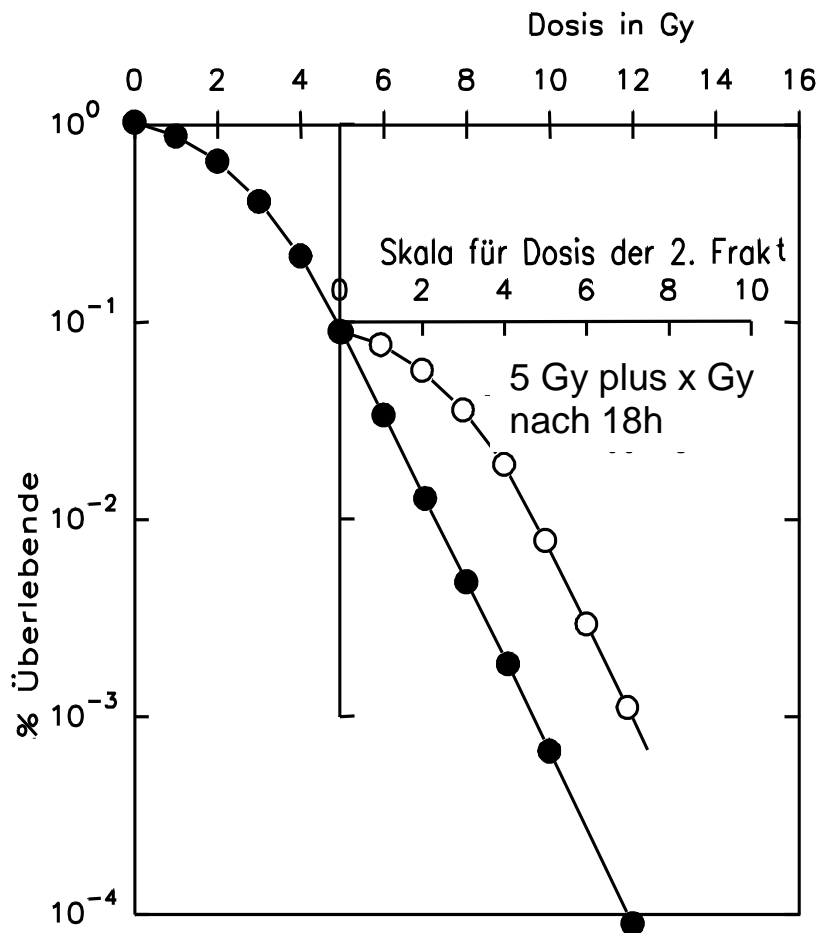
Dosis sich von jener Dosis unterscheidet, die bei fraktionierter oder protrahierter Bestrahlung den gleichen biologischen Effekt erzielt.

*Fraktioniert* bedeutet: Die Bestrahlungsdosis wird in mehreren aufeinander folgenden Teildosen verabreicht; *protrahiert* bedeutet: zeitliche Streckung der Dosis, d.h. verminderte Dosisleistung.

$$ZF = \frac{\text{Dosis bei frakt. oder protrah. Bestrahlung}}{\text{isoeffektive Energiedosis bei konzent. Bestrahlung}}$$

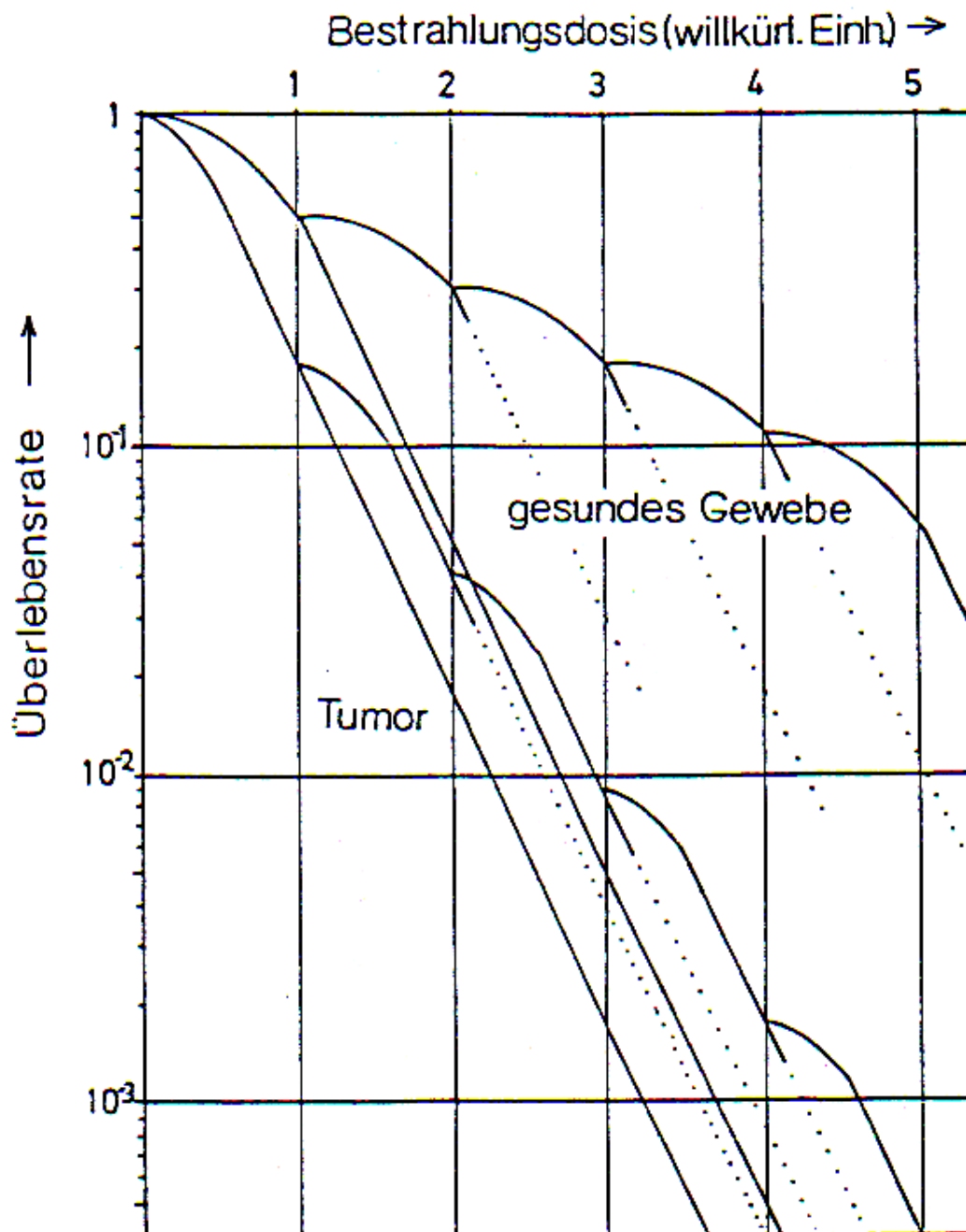
Fast immer ist der Zeitfaktor größer als 1. Eine Dosisfraktionierung bewirkt also meistens einen geringeren Effekt. Bei dicht ionisierender Strahlung ist der Zeitfaktor aber manchmal kleiner oder gleich 1, d.h. eine Protrahierung oder Fraktionierung der Bestrahlung mit Neutronen oder  $\alpha$ -Teilchen löst ebensoviele oder sogar mehr Mutationen aus als eine Einschlagbestrahlung.

In Abb. 9 ist die Dosiswirkungskurve für Hamsterzellen nach konzentrierter Bestrahlung aufgetragen: eine "normale" Schulterkurve (●). In einem weiteren Experiment wurden die Zellen zunächst nur mit 5 Gy vorbestrahlt, anschließend 18 Std. bei 37°C inkubiert, um ihnen Zeit zu lassen, sich von dem induzierten Schaden soweit wie möglich zu erholen. Als dann auf die übliche Weise mit unterschiedlichen Dosen erneut bestrahlt wurde, reagierten die Überlebenden 10% der Zellen gegenüber der erneuten Bestrahlung (○) ähnlich wie zuvor die Gesamtpopulation mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber zusätzlichen kleinen Strahlendosen. Es ergibt sich eine neue Überlebenskurve, deren Anfangspunkt auf den Überlebenswert von 5 Gy der Vorbestrahlung verschoben ist (Abb. 9). 1% der Zellen überleben eine Dosis von 8 Gy bei akuter Bestrahlung. Die gleiche Überlebensrate erforderte aber nach einer Bestrahlung in zwei Fraktionen mit dazwischen liegender Erholungszeit eine Gesamtdosis von 5 Gy + 5 Gy. Der Zeitfaktor beträgt demnach  $10 \text{ Gy} / 8 \text{ Gy} = 1,25$ . Wenn ein Intervall zwischen den Bestrahlungen liegt, ist also eine um diesen Faktor (ZF) höhere Gesamtdosis erforderlich, wenn der gleiche biologische Effekt (hier 99% Abtötung) erzielt werden soll. Diese Extradosis  $D_q$  (s. S. 5) ist notwendig, um die inzwischen wieder hergestellte Reparaturfähigkeit der Zellen zu überwinden, die sich in der rekonstruierten Schulter (=2 Gy) ausdrückt.



**Abb. 9:** Inaktivierung von Hamster-Zellen durch Röntgenstrahlen

Um zu demonstrieren, welchen potenziellen Nutzen die Dosisfraktionierung für die Strahlentherapie bringt, sind in Abb.10 die Dosiswirkungskurven für mehrfache Fraktionierung schematisch dargestellt. Wir wollen annehmen, dass die Tumorzellen ebenso strahlenempfindlich sind wie die normalen Zellen bezüglich der Steilheit der Kurven. Die Zellen sollen sich in unserem Beispiel nur in der Erholungsfähigkeit, d.h. in der Breite der Schulter unterscheiden. Wenn man mit einer Dosis gleich 1 (relative Einheiten) bestrahlt, dann ist das Erholungsvermögen der Tumorzellen weit überschritten (exponentieller Teil der unteren Kurve), während es in den normalen Zellen noch intakt ist. Eine wiederholte Bestrahlung mit kleinen Dosen würde zu dem in Abb.10 schematisch dargestellten Ergebnis führen. Man kann also durch Dosisfraktionierung unter Ausnutzung des Erholungsunterschiedes normale Zellen schonen und Tumorzellen weitgehend zerstören.



**Abb. 10:** Dosisfraktionierung bei Tumorzellen und normalen Zellen (schematisch)

**Aufgabe:** Mit den Angaben in Abb.10 soll der Zeitfaktor für normales Gewebe und für Tumorzellen ermittelt werden. Außerdem soll für mehrere Bestrahlungsdosen das Zahlenverhältnis der Überlebensrate von Tumorzellen und Zellen des normalen Gewebes für beide Bestrahlungsarten angegeben werden.

Die **natürliche Strahlenexposition** stellt eine extrem protrahierte Bestrahlung dar. Was bedeutet diese Tatsache aus der Sicht des Strahlenschutzes?

### **Alternative Fraktionierungsschemata**

Bei der *Hyperfraktionierung* wird in der gleichen Gesamtbehandlungszeit eine im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung um 5-20 % erhöhte Gesamtdosis mit 2-3 Dosen kleiner als 2 Gy pro Tag appliziert. Begründung ist die verbesserte Nutzung von Unterschieden in der Erholungskapazität zwischen Tumor und Normalgeweben. Spät reagierende Normalgewebe mit hoher Erholungskapazität und kleinen  $\alpha/\beta$ -Werten werden durch die kleineren Dosen pro Fraktion besser geschont als die meisten Tumoren.

Die *Akzelerierung* ist eine Fraktionierung, bei der im Vergleich zur üblichen Bestrahlung die Gesamtbehandlungszeit verkürzt ist, die Dosen pro Fraktion jedoch nicht geändert werden. Die Akzelerierung ist bei schnell wachsenden Tumoren nützlich: akute Strahlenreaktionen sind verstärkt, nicht aber Spätreaktionen am Normalgewebe.

Bei der *akzelerierten Hyperfraktionierung* wird im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung sowohl die Dosis pro Fraktion als auch die Gesamtbehandlungszeit verringert.

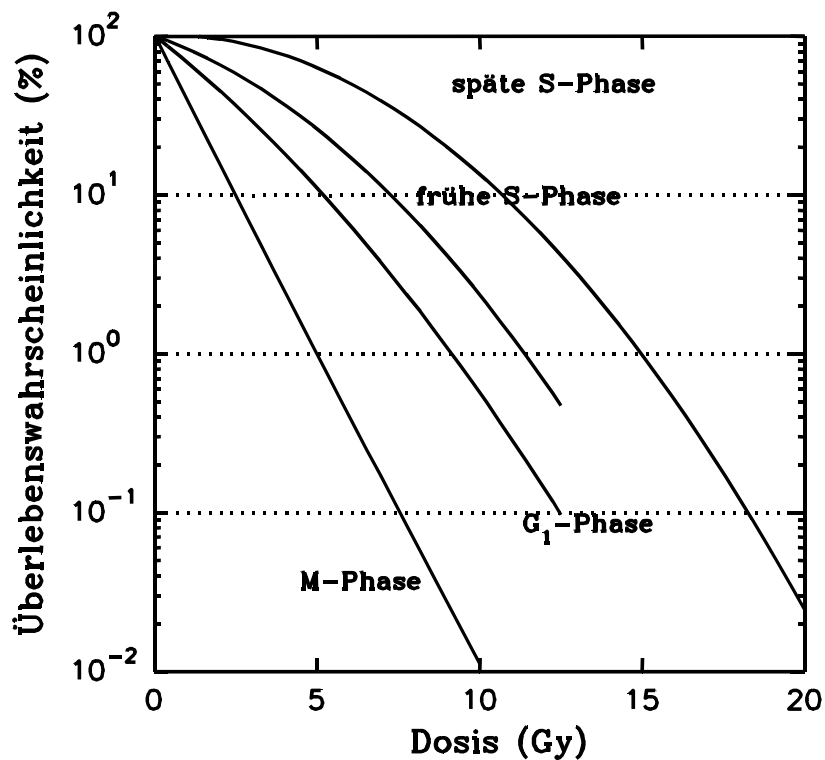
*Prädiktive Tests* könnten bei der Auswahl des individuell optimalen Fraktionierungsschemas nützlich sein, wobei im Einzelfall nur diejenigen Patienten unter Inkaufnahme einer erhöhten akuten Toxizität intensiviert behandelt zu werden brauchen, bei denen ein therapeutischer Gewinn erwartet wird.

### **Hyperthermie**

Die künstliche Temperatursteigerung auf 41,5 bis 43 °C kann die Strahlenschädigung von Zellen steigern. In vitro-Experimente zeigten, dass die Wirksamkeitssteigerung bei diesen Temperaturen fast nur bei dünn ionisierender Strahlung ( $\gamma$ ,  $e^-$ , Röntgen) eintritt. Tierversuche brachten jedoch hinsichtlich einer selektiven Wirkung auf den Tumor widersprüchliche Ergebnisse. Dieser Therapieansatz wird in kontrollierten Studien im Vergleich zur konventionellen Therapie z.Zt. geprüft. Von großer Bedeutung ist die abgestimmte zeitliche Aufeinanderfolge von Strahlung und Überwärmung. Die Überwärmung scheint die Erholungsfähigkeit der Zellen - insbesondere während der DNA-Synthesephase - für subletale Strahlenschäden zu verringern.

## Zu 6b) Zellkinetik

Sie liefert ein weiteres Beispiel für die Bedeutung der Bestrahlungszeit als Faktor für die Strahlenwirkung. Zellen desselben Kollektivs weisen für gewöhnlich in Abhängigkeit von der Zyklusphase, in der sie sich jeweils befinden, unterschiedliche Strahlenempfindlichkeiten auf. So sind Säugerzellen in der G<sub>2</sub>- und M-Phase zumeist erheblich strahlenempfindlicher als in anderen Zyklusphasen, insbesondere der späten S-Phase.



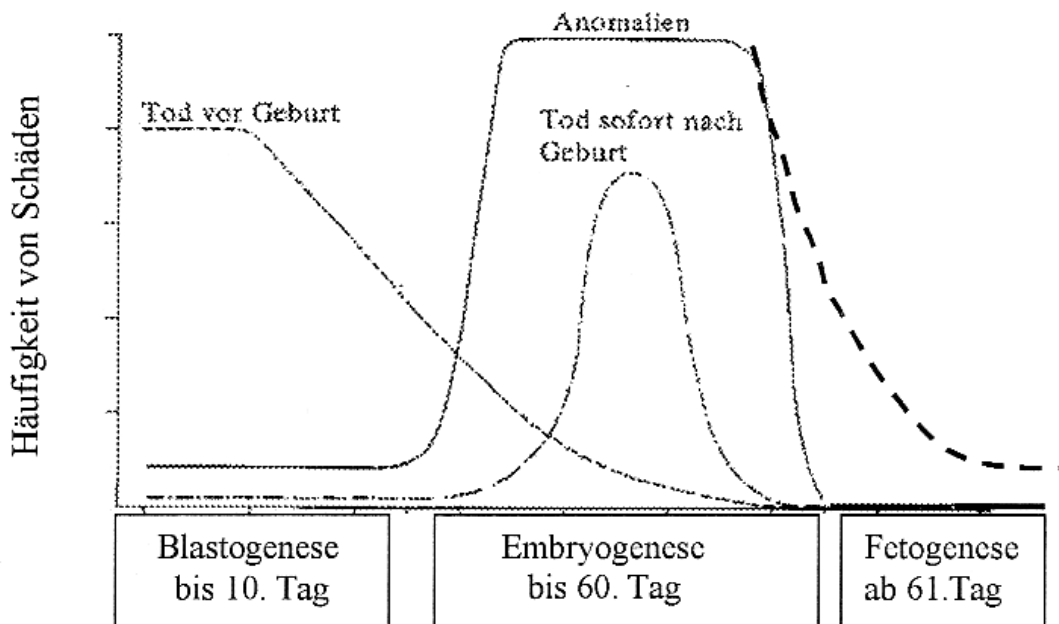
**Abb. 11:** Überlebenskurven für Chinesische Hamsterzellen, die in den einzelnen Zellzyklusphasen synchronisiert und röntgenbestrahlt worden sind.

Falls es gelänge, die Zellen eines Tumors vor der Bestrahlung in eine strahlenempfindliche Phase des Zellzyklus zu bringen, dann sollte sich der relative Anteil der durch die Bestrahlung abgetöteten Zellen erhöhen. Proliferierende Zellen lassen sich - bisher leider erst experimentell in befriedigendem Ausmaß - durch Zytostatika in bestimmten Phasen des Zellzyklus kurzfristig anreichern (= synchronisieren oder zumindest teilsynchronisieren). Auch durch eine Bestrahlung selbst kann es zur Teilsynchronisierung einer Zellpopulation kommen.

## 7. STRAHLENRISIKO

Unterschieden werden deterministische und stochastische Strahlenschäden.

1. Die **deterministischen** (= kausal bestimmten) Strahlenschäden haben den Zelltod als Ursache und sind deshalb erst oberhalb einer deutlichen Schwellendosis zu erwarten. (Es müssen viele Zellen getötet sein, damit der Effekt manifest wird). Dazu gehören u.a. die akute Strahlenkrankheit (s. S.24), Sterilität und Fehlbildungen nach Bestrahlung in utero.



**Abb. 12:** Schema der Strahlenempfindlichkeit während des normalen Lebens

Blastogenese: geringe Fehlbildungsgefährdung; aber hohe Abtötungswahrscheinlichkeit.

Organogenese: hohe Fehlbildungsgefährdung (z.B. Mikrophthalmie, Mikrozephalus, deformierte Gliedmaßen); Kinder oft nicht lebensfähig.

Fetogenese: geringe Fehlbildungsgefährdung; abnehmend (gestrichelte Linie) aber funktionelle, „intellektuelle“ und psychische Schäden

Der Grenzwert für den menschlichen Embryo und Feten beträgt 1 mSv nach der Strahlenschutzverordnung.

0,1 Gy werden oft als Grenze für einen Schwangerschaftsabbruch gemäß § 218a angegeben.

2. Die **stochastischen** (= zufallsbedingten) Strahlenschäden beruhen auf fehlerhaft oder gar nicht reparierten DNA-Veränderungen (= Mutationen). Sie sind die eigentlichen Strahlenrisiken des täglichen Lebens, weil sie prinzipiell auch nach einer minimalen Dosis auftreten können = **lineare Dosis-Wirkungsbeziehung für die Eintrittswahrscheinlichkeit**.

*a) Kanzerogene Wirkungen*

Alle Arten von Krebs, insbesondere Leukämien. Unterschiedliche Latenzzeit: Leukämien ca. 10 Jahre, solide Tumoren ca. 20 Jahre. Untersuchungen hierzu insbesondere an beruflich exponierten Personen und Atombombenüberlebenden (Hiroshima, Nagasaki).

Schätzwert für das **Strahlenkrebs-Mortalitätsrisiko: 5 % je Sv**, d.h.: 5 von 100 Personen, die mit einer Effektiven Dosis (siehe S. 26) von 1 Sv bestrahlt wurden, werden an Strahlenkrebs sterben.

*Sekundäre Karzinome:* Das Krebsrisiko ionisierender Strahlung gilt auch für eine erfolgreiche Strahlentherapie. Die Zweitkarzinome treten zumeist am Rand des ehemaligen Bestrahlungsfeldes auf und müssen von Rezidiven unterschieden werden. Ihre Häufigkeit hängt ab von Strahlendosis, Organ und Art der Chemotherapie. ERR (enhanced relative risk) schwankt zwischen 0,0 und 35 je Gy (ERR von 1,0 = Verdopplung des Spontanrisikos).

*b) Genetische Wirkungen:*

Strahleninduzierte Mutationen mit linearer Dosiseffektbeziehung (kein Schwellenwert) und Zeitfaktor  $>1$  bei dünn ionisierender Strahlung. Wirkungen im rezessiven Zustand zumeist als Herabsetzung der Vitalität (in der Theorie) oder als embryonaler Tod (durch dominante Letalfaktoren).

*Genetische Verdopplungsdosis:* Sie bewirkt eine Verdopplung der spontanen Mutationsrate einer Population und beträgt beim Menschen 0,3 Sv für akute und 1Sv für chronische oder protrahierte Bestrahlung.

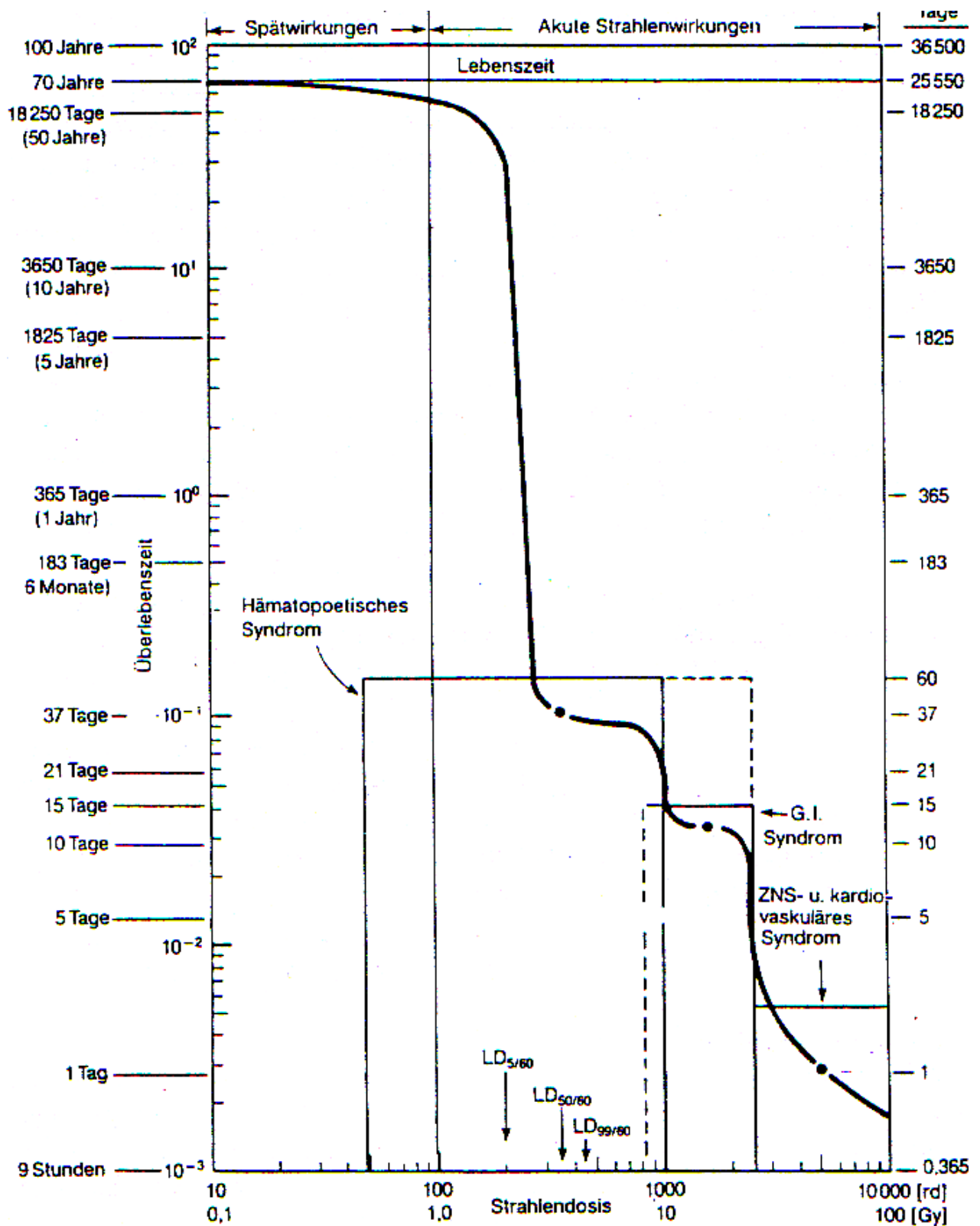
Die *Strahlenbelastung aus natürlichen Strahlenquellen* in Deutschland beträgt 2,1 mSv pro Jahr. Dazu kommt noch die zivilisatorische Strahlenexposition, innerhalb der die medizinische Strahlenbelastung mit ca. 1,7 mSv den größten Anteil hat. Die mittlere Strahlenbelastung in Deutschland beträgt demnach 3,8 mSv im Jahr.

## **8. AKUTE STRAHLENKRANKHEIT**

(vgl. auch S. 8f.)

Sie ist ein Beispiel für einen deterministischen Strahlenschaden mit einer Schwellendosis von 1 Gy. Unterhalb von 1 Gy gibt es keine Todesfälle, sondern nur leichte Symptome wie Übelkeit und reversible Blutbildveränderungen. Die Tabelle 5 listet die Symptome nach einer akuten Ganzkörperbestrahlung mit höheren Dosen einer Photonen-Strahlung auf. Die Abbildung 14 zeigt den Zusammenhang zwischen der Photonendosis und dem jeweiligen Todeszeitpunkt für die Hälfte der bestrahlten Menschen (= LD<sub>50</sub>).





**Abb. 13:** Mittlere Lebenserwartung des Menschen in Abhängigkeit von der Strahlendosis

**Tab. 5:** Klinische Formen der Akuten Strahlenkrankheit (nach Fritz-Niggli)

Form	Hämatologische	Intestinale	Zerebrale
Bestimmendes Organ	Knochenmark	Dünndarm	zentrales Nervensystem
Dosisbereich	1 - 10 Gy	5 - 20 Gy	20 - 50 Gy
Zeit bis Hauptsymptome auftreten	3 Wochen	3 - 5 Tage	0,5 - 3 Stunden
Leitsymptome	Leukopenie Infektionen Thrombopenie Blutungen	Diarrhöe Fieber Spasmen hypovol. Schock	Lethargie Konvulsionen
Pathologie	Lymphozytensturz Leeres Knochenmark	pathologische Veränderungen am Darmepithel	Enzephalitis Hirnödem
mögliche Überlebenszeit	2 Monate	2 Wochen	2 Tage
Prognose	bei Therapie gut	schlecht	hoffnungslos

## 9. KONZEPT DER EFFEKTIVEN DOSIS

(vgl. dazu die Dosis-Einheiten auf der Rückseite des Titelblatts)

Dieses Konzept berücksichtigt die unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit der einzelnen Organe oder Gewebe und trägt somit einer inhomogenen Exposition Rechnung. Die effektive Dosis ist die Summe der gewichteten Äquivalentdosen der einzelnen Organe. Für stochastische Strahlenschäden (bei den Keimdrüsen sind das Erbschäden, bei den übrigen Organen die Krebsmortalität) werden Risikofaktoren (= Wichtungsfaktoren  $w_T$  der Tabelle 6) eingeführt, die das Verhältnis der einzelnen Mortalitätsrisiken (bei inhomogener Bestrahlung) zum Gesamtmortalitätsrisiko (bei gleichförmiger Bestrahlung des ganzen Körpers) wiedergeben.

$$\text{Effektive Dosis } E = \sum_T w_T \cdot H_T$$

$w_T$  = Wichtungsfaktor des bestrahlten Gewebes T

$H_T$  = Äquivalentdosis im Gewebe oder Organ T

In den Tabellen 6 und 7 sind die Wichtungsfaktoren und die Grenzwerte wiedergegeben, wie sie die Internationale Strahlenschutz-Kommission in ihrer Publikation (ICRP 2007) empfiehlt und die Strahlenschutz-Verordnung festlegt.

**Tab. 6:** Werte der Wichtungsfaktoren für verschiedene Gewebe

Gewebe oder Organ	Gewebewichtungsfaktor $w_T$
Gonaden	0,08
rotes Knochenmark	0,12
Dickdarm	0,12
Lunge	0,12
Magen	0,12
Harnblase	0,04
Brustdrüse	0,12
Leber	0,04
Speiseröhre	0,04
Schilddrüse	0,04
Haut	0,01
Knochenoberfläche	0,01
Rest *	0,12

\*Rest: Nebennieren, Gehirn, oberer Dickdarm, Dünndarm, Nieren, Muskulatur, Milz, Thymus, Uterus.

**Tab. 7:** Empfohlene Grenzwerte

	beruflich Strahlenexponierte	normale Bevölkerung
Effektive Dosis	20 mSv/a	1 mSv/a
Äquivalentdosis		
auf Augenlinse	20 mSv/a	15 mSv/a
auf Haut, Extremitäten	500 mSv/a	50 mSv/a
auf Uterus, Knochenmark	50 mSv/a	-