



Gesellschaft für Reaktorsicherheit (GRS) mbH

(Außentitel)

GRS-Bericht

BIOPHYSIKALISCHE STRAHLENWIRKUNGEN.

J. Fidorra

GRS-48



Gesellschaft für Reaktorsicherheit (GRS) mbH

(Innentitel)

GRS-Bericht

BIOPHYSIKALISCHE STRAHLENWIRKUNGEN

Jörg Fidorra

GRS-48 (Juli 1982)

Glockengasse 2 · 5000 Köln 1 · Telefon (0221) 20 68-1 · Telex 8 881 807 grs d

Deskriptoren

Äquivalentdosis - Desoxyribonukleinsäure (DNS) - Dosiswirkungskurven - kleine Strahlendosen - Mikrodosimetrie - Modelle der Strahlenwirkung - Mutation - Qualitätsfaktor - Relative Biologische Wirksamkeit - Strahlenschäden - Zellkulturen

Vorwort

Der vorliegende Bericht stellt eine Zusammenfassung von Vorträgen über die biologische Wirkung ionisierender Strahlen dar, die im Rahmen von GRS-Kolloquien vor einem Publikum mit sehr unterschiedlichen Vorkenntnissen gehalten wurden. Diese Abhandlung richtet sich daher vornehmlich an solche Leser, die auf dem Gebiet der Strahlenbiophysik kaum bewandert sind, die aber aufgrund ihrer Tätigkeit, z.B. im Strahlenschutz, in Kernkraftwerken oder Genehmigungsbehörden, oft mit strahlenbiologischen Problemen konfrontiert werden.

Mit dem vorliegenden Bericht wird der Versuch unternommen, die wichtigsten Grundlagen der Strahlenbiophysik und des Strahlenschutzes zusammenhängend und in möglichst illustrativer und leicht verständlicher Form darzustellen.

Kurzfassung

Die biologische Wirkung ionisierender Strahlen beruht auf der Absorption von Energie in den molekularen Strukturen einer Zelle. Aufgrund der Quantennatur der Strahlung treten in subzellulären Bereichen je nach Strahlenart beträchtliche Fluktuationen in der Energiekonzentration auf.

Zur Beurteilung einer Strahlenwirkung sind neben diesem mikroskopischen Verteilungsmuster der Energiedeposition in biologische Materie sowohl die räumliche Verteilung einer strahlenempfindlichen Zellstruktur als auch zelluläre Reparaturprozesse zu berücksichtigen.

Für die Belange des Strahlenschutzes ist der Unterschied zwischen dem Qualitätsfaktor und der Relativen Biologischen Wirksamkeit von grundlegender Bedeutung und wird daher eingehend erläutert.

Mit einer kurzen Übersicht über mathematische Modelle der Strahlenwirkung und einer Diskussion über die Wirkung kleiner Strahlendosen wird versucht, das Bild der molekularen und zellulären Mechanismen der Strahlenwirkung abzurunden.

Abstract

The biological effectiveness of ionizing radiation is based upon the absorption of energy in molecular structures of a cell. Because of the quantum nature of radiation large fluctuations of energy concentration in subcellular regions has to be considered.

In addition both the spatial distribution of a sensitive molecular target and cellular repair processes has to be taken into consideration for an assessment of radiation action.

In radiation protection the difference between the quality factor and the Relative Biological Effectiveness has a fundamental meaning and will be discussed in more detail.

The present report includes a short review on some relevant models on radiation action and a short discussion on effects of low dose irradiation.

INHALT

	Seite
1. Einführung in die Strahlenbiologie	1
2. Strahlenbiologische Wirkungskette	2
3. Energieabsorption und Energieverteilung	5
3.1 Absorptionsprozesse und Ionisationsdichten verschiedener Strahlen	6
3.2 Konzept der Mikrodosimetrie	11
4. Strahlenwirkung auf Zellen	14
4.1 Struktur einer Säugetierzelle	15
4.2 Zellkulturen	16
4.3 Dosiswirkungskurven von Einzelzellen	17
5. DNS als strahlenempfindlicher Treffbereich	21
5.1 Zellzyklus	21
5.2 Chromatinstruktur	23
5.3 DNS-Schäden und deren Reparatur	25
6. Relative Biologische Wirksamkeit	30
6.1 Abhängigkeit der Relativen Biologischen Wirk- samkeit von der Ionisationsdichte	34
6.2 Relative Biologische Wirksamkeit für verschie- dene biologische Effekte	35
6.3 Somatische Mutation und Krebs	40
7. Konsequenzen für den Strahlenschutz	44
7.1 Der Qualitätsfaktor im Strahlenschutz	44
7.2 Strahlenrisiko	47

	Seite
8. Wirkung kleiner Strahlendosen	51
8.1 Dosisfraktionierung und Dosisleistung	52
8.2 Festlegung des Bereichs kleiner Strahlendosen	57
8.3 Anwendung des Konzepts der Mikrodosimetrie . .	58
9. Mathematische Modelle der Strahlenwirkung	63
9.1 Theorie der dualen Strahlenwirkung	63
9.2 Reparaturmodelle der Strahlenwirkung	66
10. Effekte nach einer Ganzkörperbestrahlung	69
10.1 Biologische Dosimetrie	70
10.2 Stimulierende Wirkung kleiner Strahlendosen .	72
Schrifttum	75

BILDER UND TABELLEN

	Seite
Bild 1: Schematische Darstellung über die Ausprägung von Strahleneffekten auf den verschiedenen Organisationsniveaus	3
Bild 2: Relative Bedeutung der drei Grundtypen einer Photonenwechselwirkung	6
Bild 3: Bahnsuren von Sekundärelektronen (δ -Strahlen) in Wasser	8
Bild 4: Schematische Darstellung der räumlichen Verteilung von Energiedepositionen entlang der Teilchenbahnen	9
Bild 5: Korrelation zwischen der spezifischen Energie und der absorbierten Dosis	12
Bild 6: Spektrum der linearen Energie, aufgenommen in der Mitte eines kollimierten Neutronenstrahls	13
Bild 7: Vergleich zweier Dosisverteilungen, die innerhalb (—) und außerhalb (--) eines kollimierten Neutronenstrahls ($\bar{E}_n = 6 \text{ MeV}$) gemessen wurden	14
Bild 8: Schema einer "typischen" Eukaryotenzelle . .	15
Bild 9: Dosis-Effektkurve von Säugetierzellen. Darstellung der charakteristischen Parameter . .	18
Bild 10: Abhängigkeit der Strahlenempfindlichkeit (D_{37}) vom DNS-Gehalt verschiedener Organismen	19
Bild 11: Dosis-Wirkungskurven von Mäusezellen, die H-3-Thymidin, J-131-Desoxyuridin oder J-125-Desoxyuridin in ihre DNS inkorporiert haben .	20
Bild 12: Schematische Darstellung eines Zellzyklus . .	21
Bild 13: Dosis-Wirkungskurven für Mäusefibroblasten im Zellzyklus	22
Bild 14: Schematische Darstellung der DNS-Doppelhelix	24
Bild 15: Schematische Darstellung einer einzelnen Polynuklotidkette mit den vier Basen Thymin, Guanin, Cytosin und Adenin	25
Bild 16: Schematische Darstellung über die schrittweise Verdrillung der DNS und des DNS-Proteinkomplexes bis hin zu den Chromosomen	26

	Seite
Bild 17: DNS-Schäden nach Bestrahlung mit ionisierenden Strahlen: Einzelstrangbrüche, Basenschäden und Doppelstrangbrüche	27
Bild 18: Schematische Darstellung des enzymatischen Reparaturprozesses von Einzelstrangbrüchen .	28
Bild 19: Inaktivierung menschlicher Nierenzellen (T-Zellen) durch Bestrahlung mit verschiedenen monoenergetischen geladenen Teilchen	31
Bild 20: Veranschaulichung der Definition der Relativen Biologischen Wirksamkeit	32
Bild 21: Änderung der Relativen Biologischen Wirksamkeit von Neutronen verschiedener Energien mit der Neutronendosis bei der Inaktivierung von Säugetierzellen in Kultur	33
Bild 22: Relative Biologische Wirksamkeit (RBW) von geladenen Teilchen unterschiedlichen Linearen Energie-Transfers (LET) bezüglich der Inaktivierung menschlicher Nierenzellen (T1-Zellen)	34
Bild 23: Schematische Darstellung für die Bildung einiger Chromosomenaberrationen	36
Bild 24: Vergleich der Kurvenformen verschiedener biologischer Effekte nach Neutronen- und Gammabestrahlung für Zellüberleben (links), dizentrische Chromosomenaberrationen (Mitte) und Mutationen (rechts)	37
Bild 25: Relative Biologische Wirksamkeit von Neutronen als Funktion der Neutronendosis für verschiedene Effekte	38
Bild 26: Vergleich der Wirksamkeit pro Einheitsdosis für die Induktion verschiedener chromosomaler Strukturänderungen als Funktion des LET . . .	39
Bild 27: Dosis-Wirkungskurven für Zellüberleben (links) und Zelltransformation (rechts) von embryonalen Hamsterzellen nach Bestrahlung .	41
Bild 28: Inzidenz myeloischer Leukämie in Mäusen nach Bestrahlung mit Gamma- und Neutronenstrahlen	42
Bild 29: Dosis-Wirkungskurven für die Induktion von Adenokarzinomen in Wistar-Ratten nach α -Bestrahlung von inhaliertem Cm-244-O ₂ -, Pu-239-O ₂ - und Pu-238-O ₂ -Staub	42

	Seite
Bild 30: Vergleich der bis 1977 beobachteten Todesfälle infolge maligner Erkrankungen nach den Atombombenabwürfen über Hiroshima und Nagasaki	43
Bild 31: Qualitätsfaktor als Funktion des Bremsvermögens in Wasser	46
Bild 32: Beispiel für eine lineare Extrapolation vom Bereich hoher Strahlendosen (B) in den Bereich kleiner Strahlendosen (A) einer Dosis-Wirkungskurve	49
Bild 33: Beispiel einer Fraktionierungskurve	53
Bild 34: Einfluß der Dosisrate auf das Überleben von Hamsterzellen in Kultur	54
Bild 35: Änderung der Kurvenform für die Mutationsfrequenz als Funktion der Dosisrate	55
Bild 36: Einfluß der Dosisfraktionierung auf den Verlauf der Mutationsfrequenz	55
Bild 37: Verlauf der mittleren spezifischen Energie in Abhängigkeit von der Dosis	57
Bild 38: Dosisbereiche für kleine, mittlere und hohe Dosen von Co-60-Gammastrahlen als Funktion der Größe des empfindlichen Volumens	58
Bild 39: Verteilung der Dosis über der linealen Energie y für kugelförmige Gewebereiche von 1 μ m Durchmesser	60
Bild 40: a) Experimentelle Ergebnisse von Mammaneoplasmen in Sprague-Dawley-Ratten für Neutronenstrahlen b) Induktion dizentrischer Chromosomenaberrationen in menschlichen Lymphozyten nach einer Gammastrahlung	61
Bild 41: Schematische Darstellung zweier möglichen Arten der Energiedeposition zur Erzeugung von Doppelstrangbrüchen in der DNS	64
Bild 42: Mittlere Zahl von Doppelstrangbrüchen pro Hezelle als Funktion der Strahlendosis zu verschiedenen Zeiten, für die die Zellen unter wachstumshemmenden Bedingungen gehalten wurden	67

	Seite
Bild 43: Beispiel für eine lineare Extrapolation vom Bereich hoher Strahlendosen (B) in den Bereich kleiner Strahlendosen (A) einer Dosis-Wirkungskurve	68
Bild 44: Extrapolation zu kleinen Strahlendosen für akute Bestrahlung mit locker ionisierenden Strahlen (gestrichelte Kurve). Im Vergleich dazu die Dosis-Wirkungskurve für prothrahierte Bestrahlung (ausgezogene Kurve)	69
Bild 45: Dosis-Wirkungskurve von Mäusen nach einer Ganzkörperbestrahlung mit Röntgenstrahlen	71
Bild 46: Verlauf der J-125-Desoxyuridin-Einbaurrate nach einer Ganzkörperbestrahlung von Mäusen	72
Bild 47: Vollständige Dosis-Wirkungskurve nach der Hypothese von Luckey	73
Tab. 1: Einige Beispiele für den linearen Energietransfer verschiedener Strahlenarten	10
Tab. 2: L_{∞} -Q-Beziehung für verschiedene Strahlenarten	45
Tab. 3: Gültigkeitsbereiche der Bewertungsfaktoren Q und RBW für stochastische und nichtstochastische Effekte	47
Tab. 4: Abhängigkeit des Qualitätsfaktors Q und der RBW von verschiedenen Einflußgrößen	47
Tab. 5: Wichtungsfaktoren für das Strahlenrisiko einzelner Organe und Gewebe	51

1. EINFÜHRUNG IN DIE STRAHLENBIOLOGIE

Schon bald nach der Entdeckung der Röntgenstrahlung im Jahre 1896 ist die schädigende Wirkung dieser Strahlen auf Lebewesen erkannt worden. Die schädigende Wirkung von radioaktiven Stoffen erfolgte ebenfalls mehr zufällig, als nämlich Becquerel versehentlich ein Radiumpräparat in der Westentasche mit sich trug, das auf seiner Haut eine schwer heilbare Entzündung hervorrief. An derartigen Phänomenen entzündete sich das Interesse an der Wirkung ionisierender Strahlen. Schon frühzeitig wurde die besondere Empfindlichkeit des Keimgewebes und der Blutbildungsorgane erkannt. Interessant ist, daß bereits 1899 Hautkrebs mit Röntgenstrahlen behandelt wurde, während die Entdeckung, daß Hautkrebs auch von Röntgenstrahlen erzeugt wird, erst in das Jahr 1902 fällt.

Die fortschreitende Entwicklung in Physik, Chemie und Biologie förderte in zunehmendem Maße auch die Entwicklung der Strahlenbiologie zunächst zu einer eigenständigen Wissenschaft, die aber heute ein Teilgebiet der Biophysik geworden ist. Spezielle Fachrichtungen der Strahlenbiologie sind die molekulare, zelluläre und medizinische Strahlenbiologie sowie die Strahlenbiophysik. Letztere befaßt sich vornehmlich mit den Grundlagen der Mechanismen einer Strahlenwirkung in biologischer Materie.

Die geistige Grundhaltung der Biophysik ist, daß im Prinzip alle biologischen Vorgänge mit den uns bekannten Gesetzen der Physik beschrieben werden können, auch wenn einer solchen Beschreibung im Detail Grenzen gesetzt sind, die aber allein in der Komplexität und nicht im Grundsätzlichen liegt. Die bisherigen Erfolge auf dem Gebiet der Biophysik sprechen für die Richtigkeit einer solchen Annahme.

Die Entwicklung der Kerntechnik, die Fortschritte bei der Strahlentherapie von Tumoren und die breite Anwendung radioaktiver Präparate in der Nuklearmedizin haben die strahlenbiologische Forschung zu einem wichtigen Wissensgebiet vieler Industrienationen gemacht.

Seit den Atombombenabwürfen über Hiroshima und Nagasaki ist das Bewußtsein vieler Menschen gegenüber den Gefahren ionisierender Strahlen sensibilisiert worden. Neben die alten, bereits akzeptierten Gefahren z.B. eines Stromschlags oder Verkehrsunfalls ist eine neue, unheimlich wirkende Gefahr getreten, deren Auswirkung sich erst nach Jahren offenbart, Krebs. Die Reaktionen der Bevölkerung und der Nachrichtenmedien auf den Störfall von Harrisburg, USA, geben ein Beispiel dafür, welche Angst eine mögliche Strahlenbelastung in der Bevölkerung auslösen kann.

Die vorliegende Abhandlung hat zum Ziel, die Mechanismen der biologischen Wirkung von ionisierenden, aber auch von ultravioletten Strahlen aufzuzeigen, um von dieser Grundlage aus eine adäquate Beurteilung der Wirkung ionisierender Strahlen vornehmen zu können.

2. STRAHLENBIOLOGISCHE WIRKUNGSKETTE

Die Aufdeckung der Mechanismen bei der Ausbildung von Schäden durch ionisierende Strahlen ist bis heute, trotz breiter Kenntnisse auf molekular-biologischem Gebiet, noch nicht vollständig abgeschlossen. Die komplexe Folge von Reaktionen nach einer Strahlenabsorption und den danach beobachteten Schäden läßt sich in charakteristische Organisationsstufen zerlegen (Bild 1; Ba 82).

Auf der ersten oder physikalischen Stufe der Strahlenwirkung wird von der Strahlung Energie auf die Materie übertragen. Dabei entstehen zum überwiegenden Teil elektronisch angeregte oder ionisierte Moleküle, die sich in einer äußerst ungleichmäßigen räumlichen Verteilung befinden. Diese Primärprodukte sind gewöhnlich sehr instabil und reagieren sofort weiter, entweder spontan oder bei Stößen mit Molekülen ihrer Umgebung, wobei reaktionsfähige Produkte, gewöhnlich freie Atome und Radikale, entstehen, die ihrerseits eine komplexe Folge von Reaktionen auslösen können, indem die aktivierten

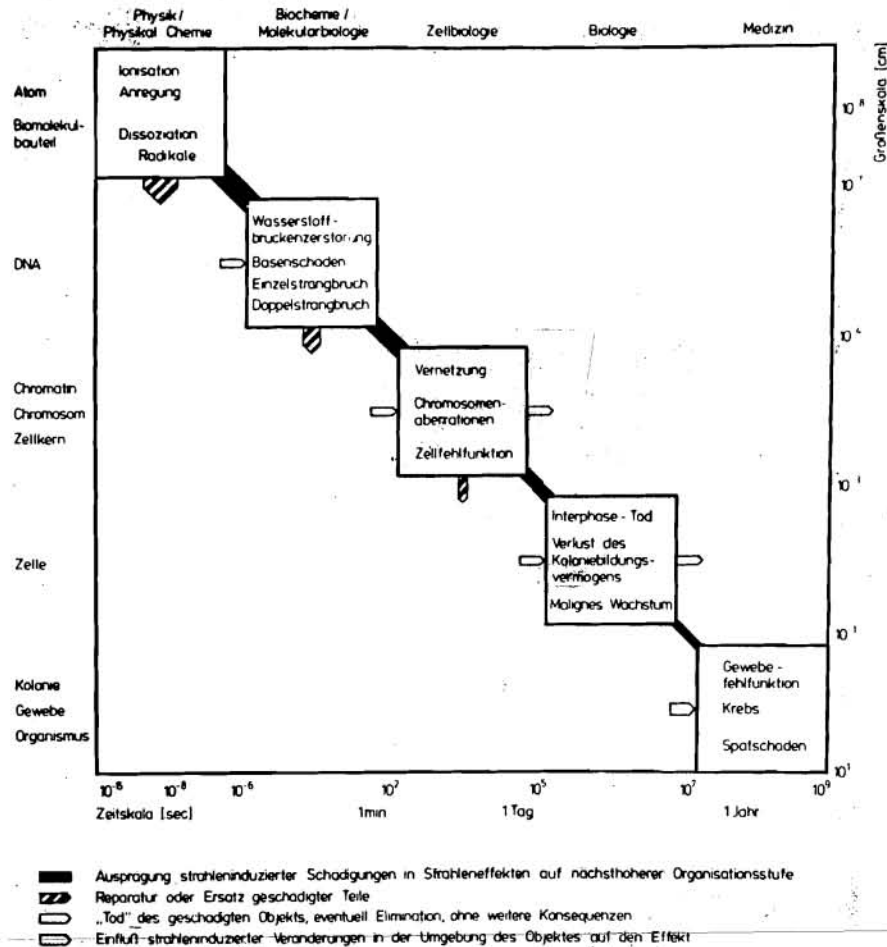


Bild 1:

Schematische Darstellung über die Ausprägung von Strahleneffekten auf den verschiedenen Organisationsniveaus

Moleküle die Reaktion untereinander oder mit ihrer Umgebung fortsetzen (zweite Organisationsstufe).

Beginnt diese Ereigniskette mit der Absorption von Strahlenergie im zu untersuchenden Objekt selbst, z.B. in einem DNS¹⁾-Molekül oder einer bestimmten biologischen Struktur, dann spricht man von direkter Strahlenwirkung oder dem direkten Effekt (Ba, Al 61). Die Strahlung kann aber auch primär in der "Umgebung" eines geschädigten Biomoleküls absorbiert werden. Zur Umgebung gehören z.B. benachbarte Biomoleküle. Die von ihnen aufgenommene Energie kann durch intermolekulare Energieleitung auf ein anderes Molekül übergehen, es kann aber auch zur Abspaltung diffusibler Radikale (z.B. Wasserstoffatomen) kommen, die mit ungeschädigten Biomolekülen reagieren.

1) DNS = Desoxyribonukleinsäure

Wenn sich die bestrahlten Moleküle in wäßriger Lösung befinden, entstehen durch die Absorption von Strahlungsenergie im Lösungsmittel sogenannte Wasserradikale und hydratisierte Elektronen, die zu den gelösten Makromolekülen diffundieren und ebenfalls mit ihnen reagieren. In beiden Fällen spricht man von indirekter Strahlenwirkung. Bei einer Bestrahlung von Zellen beträgt der Anteil dieser indirekten Strahlenwirkung etwa 50 %.

Die durch die Strahlung induzierten molekularen Veränderungen in der Erbsubstanz einer Zelle unterliegen zwei konkurrierenden Einflüssen. Zum einen sind es die zelleigenen, enzymatischen Reparaturvorgänge, die die molekulare Struktur wiederherstellen, und zum anderen sind es Einflüsse aus der Umgebung, etwa Wärme, oder Chemikalien, die eine Manifestation der Schäden bewirken können.

Die Zellbiologie befaßt sich mit den Erscheinungsformen strahleninduzierter Schäden, die sich auf dem nächst höheren Organisationsniveau von Chromatin und Zellkern ausprägen. Hier lassen sich die Veränderungen an Zellbestandteilen bereits lichtmikroskopisch beobachten. Die Chromosomenaberrationen in der Mitose sind das bekannteste Beispiel dafür.

Auch wenn auf jeder Organisationsstufe ein Teil der Schäden eliminiert wird, so können immer noch solche Schäden übrigbleiben, die zu Störungen der Zellvermehrung und sogar zum Tod einer Zelle führen. Abgestorbene Zellen, von denen es im menschlichen Körper täglich einige Tausend gibt, werden vom Organismus abgebaut. Die Elimination geschädigter, aber noch zur Zellteilung fähiger Zellen erfolgt auf dem Organisationsniveau der Zelle und des Zellgewebes nicht mehr durch enzymatische Reparaturprozesse, sondern durch Einflußnahme des Gesamtorganismus in Form von z.B. Immunreaktionen. Ist diese Einflußnahme unzureichend oder versagt sie sogar vollends, so ist die Entstehung von Krebs eine der möglichen Konsequenzen.

Eine ideale strahlenbiologische Untersuchung müßte die Aufdeckung möglichst aller Parameter beinhalten, die die in Bild 1 aufgeführten Übergangswahrscheinlichkeiten zu den verschiedenen Stufen beeinflussen. Daß dieses Ziel bis jetzt noch nicht erreicht wurde, bedarf kaum eines Kommentars. Trotzdem bleibt es als das erklärte Endziel aller strahlenbiologischen Bemühungen bestehen.

Wie das Schema auf Bild 1 ferner zeigt, werden alle Reaktionsschritte oberhalb des molekularen Organisationsniveaus durch den Stoffwechsel des bestrahlten Organismus beeinflusst, so daß die zu beobachtenden Strahlenwirkungen von einer großen Zahl komplizierter biochemischer Reaktionen abhängen. Die Bestrahlung von Tieren, z.B. von Mäusen, wird kaum jemals ein klares Bild vermitteln von den physikalischen, chemischen und biologischen Vorgängen, die bis zum Tode des gesamten Organismus führen können, denn das Testsystem "Maus" enthält zu viele der Messung nicht zugängliche und auf unüberschaubare Weise zusammenwirkende Unbekannte. Demgegenüber dürfte eine Analyse der auf molekularem Niveau ablaufenden Reaktionen leichter zur Auffindung von allgemein gültigen Gesetzmäßigkeiten führen. Dieser Schluß wird durch die Entwicklung der modernen Biologie gerechtfertigt, die gezeigt hat, daß die biologischen Objekte auf molekularer Ebene geringere Unterschiede aufweisen als auf makroskopischem, d.h. zellulärem und anatomischem Niveau. Man braucht hierbei nur an die Existenz eines Zellgrundtyps und an die Universalität des genetischen Codes zu denken.

3. ENERGIEABSORPTION UND ENERGIEVERTEILUNG

Bei der Bestrahlung von Materie wird ein Teil der einfallenden Energie absorbiert oder gestreut. Da nur die absorbierte Energie von biologischer Bedeutung ist, soll nur diese betrachtet werden.

3.1 Absorptionsprozesse und Ionisationsdichten verschiedener Strahlen

Die Absorption von Photonen erfolgt durch Wechselwirkung mit den Atomelektronen der bestrahlten Materie. Drei verschiedene Wechselwirkungsarten, die zu einer Freisetzung von Elektronen führen, sind dabei zu unterscheiden:

- Photo-Effekt,
- Compton-Effekt,
- Paarbildung.

Die Häufigkeit dieser Absorptionsprozesse hängt einmal von der Energie der einfallenden Strahlung und zum anderen von der Kernladungszahl der betroffenen Materie ab. Ausführliche Erläuterungen zu diesen Effekten möge der Leser einschlägigen Lehrbüchern entnehmen (Ba, Al 61, De, Ju 69).

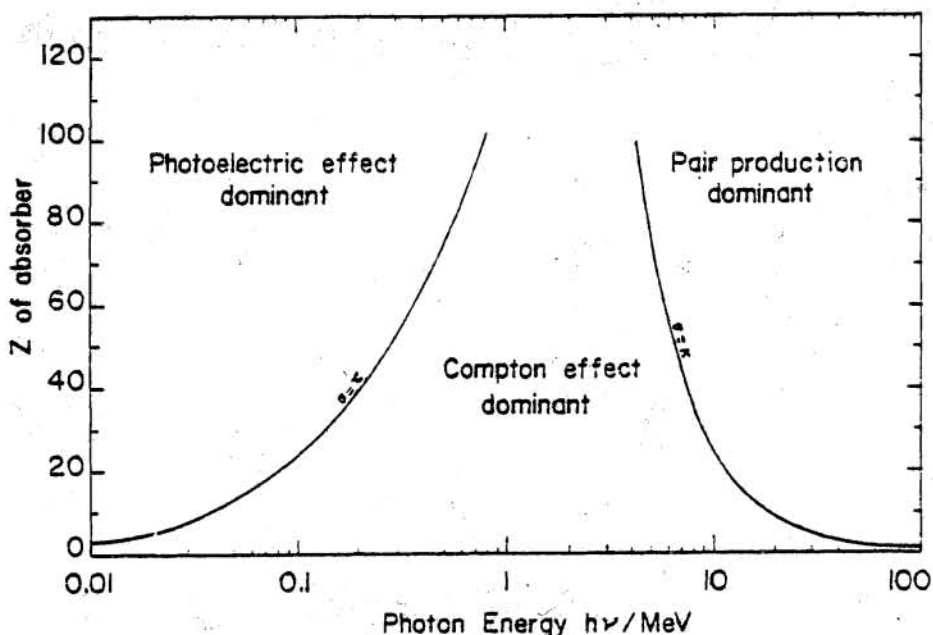


Bild 2:

Relative Bedeutung der drei Grundtypen einer Photonenwechselwirkung

Bild 2 zeigt die relative Häufigkeit des Auftretens dieser drei Haupttypen einer Photonenwechselwirkung in Abhängigkeit von der Photonenenergie und der Ladungszahl des Absorbers. Die Linien deuten die Grenzen zwischen zwei benachbarten Prozessen an. Für Röntgen- und Gammastrahlen liegen die Photonenenergien in der Regel über 100 keV, so daß in biologischer Materie, die überwiegend aus Atomen mit Kernladungszahlen unter $Z = 20$ besteht, der Comptoneffekt dominiert.

Auf der Messung dieser freigesetzten Sekundärelektronen (δ -Strahlen) beruhen viele Dosimeter (Strahlenmeßgeräte). Die Zahl der durch ein Photon freigesetzten Elektronen ist ein Maß für die absorbierte Energie. Das Verhältnis dieser absorbierten Energie zur Masse der bestrahlten Materie (Gas oder Festkörper) wird Energiedosis genannt und besitzt die Einheit $1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad} = 1 \text{ J/kg}$.

Die Energie der δ -Strahlen, das sind also überwiegend Compton-elektronen, überdeckt einen Energiebereich, der sich von einigen Elektronenvolt bis zu einigen 100 keV erstreckt. Da die Energie eines Photons beim Comptonprozeß nicht vollständig auf das Elektron übertragen wird, fliegt das gestreute Photon eine gewisse Distanz, bis ein erneuter Compton- oder Photoeffekt eintritt. Diese Distanz liegt im Bereich von einigen Nanometern bis zu einigen Mikrometern, wenn das Photon biologisches Gewebe durchdringt. Bild 3 (Te, Pa 81) zeigt die berechnete Bahnspur von Sekundärelektronen, die bei einer Photonen-Wechselwirkung entstehen können. Ein primär erzeugtes δ -Teilchen (linker Rand) erzeugt weitere Sekundärelektronen.

Die Wirkung von Neutronenstrahlen beruht auf der Wirkung der durch den Zusammenstoß erzeugten Ionen, die für den Fall bestrahlter biologischer Materie überwiegend aus Protonen bestehen. Neutronen als auch Photonen werden daher als indirekt ionisierende Strahlen bezeichnet.

Eine gewisse Sonderstellung nehmen die ultravioletten Strahlen ein, weil ihre Energie so weit am unteren Ende der Energieskala liegt, daß keine nachweisbar freien Sekundärelektronen ent-

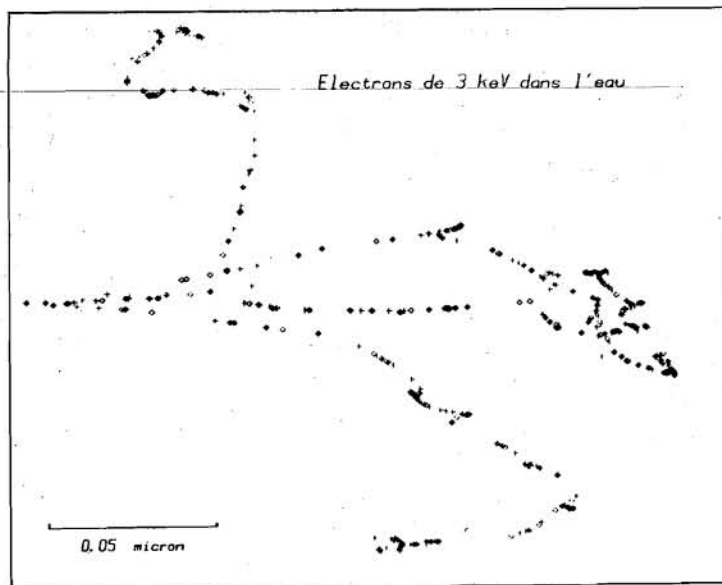
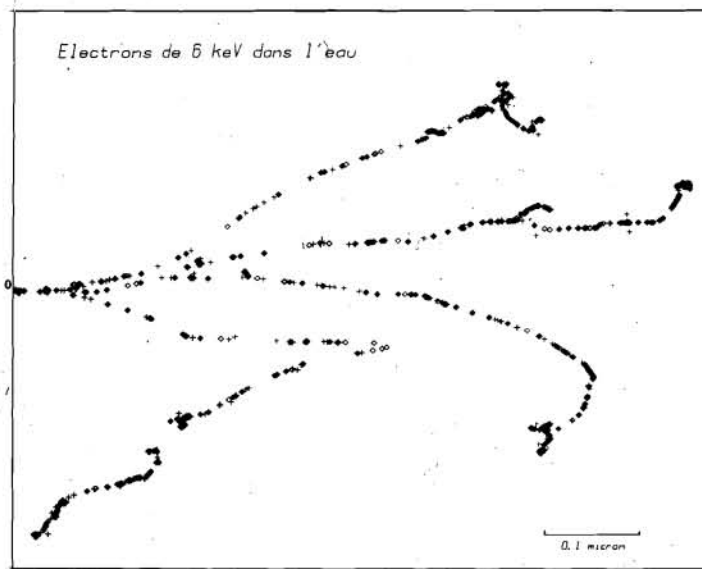


Bild 3:

Bahnspuren von Sekundärelektronen
(δ -Strahlen) in Wasser

stehen. Trotzdem gibt es eine ganze Reihe von Molekülen, deren Bindungsenergie niedrig genug ist, um von UV¹⁾-Strahlen aufgebrochen zu werden; z.B. bildet sich aus Sauerstoff unter UV-Bestrahlung Ozon, und die Wasserstoffbrücken in der DNS können aufgebrochen werden, so daß Thymindimere entstehen.

Zu den direkt ionisierenden Strahlen gehören alle geladenen Teilchen. Die Energieabgabe solcher Teilchen erfolgt über die Coulombwechselwirkung mit den Atomelektronen bzw. mit dem elektrischen Feld der Atomkerne der durchstrahlten Materie. Dieser als Ionisationsbremsung bezeichnete Vorgang wird durch die Bethe-Bloch-Gleichung beschrieben. Typisch für geladene Teilchen ist, daß ihre Energieabgabe am Ende der Teilchenbahn am größten ist (Bragg-Kurve).

Die Absorptionseignisse entlang ihrer Flugbahnen sind für verschiedene Teilchen sehr unterschiedlich. In Bild 4 ist die räumliche Verteilung der Energiedepositionen für Protonen verschiedener Energie schematisch dargestellt (IN 82).

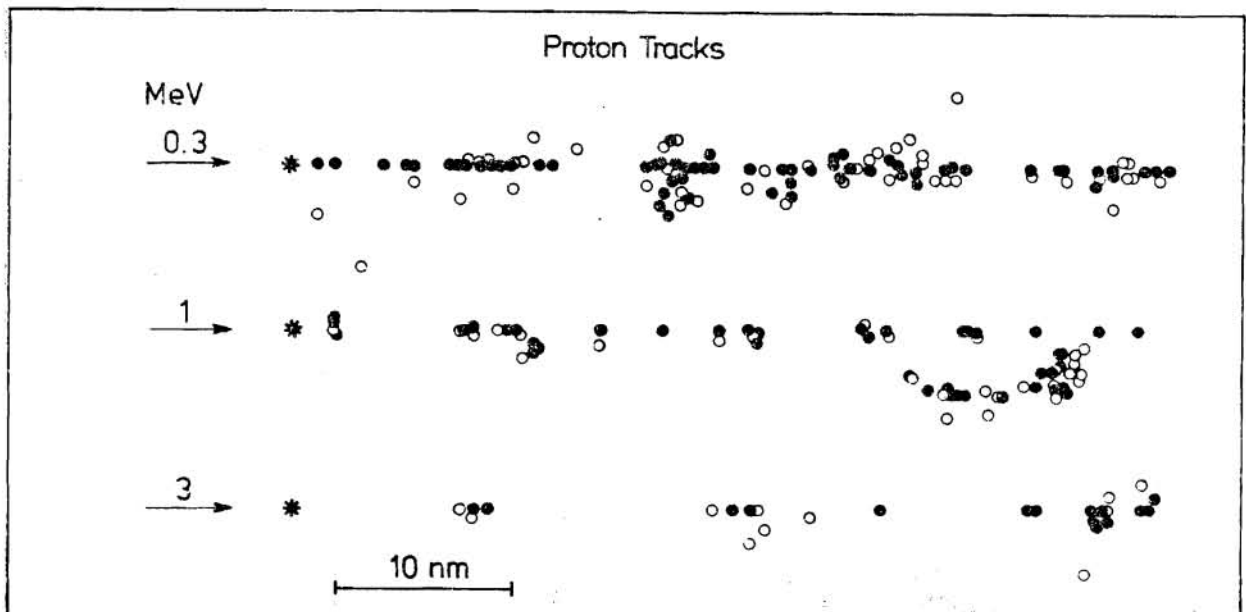


Bild 4:

Schematische Darstellung der räumlichen Verteilung von Energiedepositionen entlang der Teilchenbahnen

1) UV = Ultra-Violett

Der Quotient aus absorbiertener Energie und Bahnlänge wird Linearer Energie-Transfer (LET) genannt und wird in Einheiten von keV/ μm angegeben. Bezieht man diese Größe auf die Dichte der bestrahlten Materie, so erhält man das sogenannte Massenbremsvermögen. Mit dieser Größe, LET bzw. Massenbremsvermögen, kann eine Strahlenart charakterisiert werden. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über den Bereich möglicher LET-Werte.

Tab. 1:

Einige Beispiele für den linearen Energie-transfer verschiedener Strahlenarten

Strahlenart	LET [keV/ μm]
8 MeV γ -Strahlung	0,2
Co-60 γ -Strahlung	0,3
200-kV Röntgenstrahlung	2,5
340 MeV Protonen	0,3
2 MeV Protonen	17,0
5 MeV α -Teilchen	90,0
3,4 MeV α -Teilchen	130,0
100 MeV Kohlenstoffionen	160,6
330 MeV Argonionen	1300,0
β -Strahlen des Tritiums	5,5

Mit Hilfe des LET ist die Möglichkeit gegeben, die mikroskopische Energieverteilung und damit die lokale Konzentration von Ionisationen zu beschreiben. Bild 4 zeigt weiterhin, daß beträchtliche Schwankungen in der Häufigkeit von Ionisationen entlang einer Teilchenbahn auftreten. Aus diesem Grunde ist die absorbierte Dosis für hinreichend kleine Volumina, wie etwa Chromosomen, keine konstante Größe mehr, sondern sie fluktuiert zwischen Null und der maximal möglichen Energieabgabe für ein gegebenes mikroskopisches Volumen.

3.2 Konzept der Mikrodosimetrie

Die durch die Quantennatur bedingte räumliche und zeitliche Fluktuation der Energieabsorption bildet den Ausgangspunkt einer quantitativen Analyse molekularer und zellulärer Strahleneffekte. Die Entwicklung eines Konzepts und entsprechender experimenteller Methoden zur Analyse der mikroskopischen Fluktuationen der Energieabsorption in bestrahlter Materie wurde von Rossi und Mitarbeitern (Ro, Ro 55) 1955 eingeleitet und ist bis heute noch nicht abgeschlossen. Die zentralen Begriffe der Mikrodosimetrie stellen die spezifische Energie z und die lineale Energie y dar. Diese stochastischen Größen beschreiben Energiedepositionen in mikroskopisch kleinen Volumina.

Die spezifische Energie z ist definiert durch das Verhältnis von bei einer Wechselwirkung übertragener Energie ϵ und zugehöriger mikroskopischer Masse m (IN 82).

$$z = \frac{\epsilon}{m} \quad \left[\text{Jkg}^{-1} \right]$$

Die lineale Energie y ist der Quotient aus ϵ und der mittleren Sehnenlänge l von Teilchenspuren in einem mikroskopischen Volumen, das in der Regel weniger als $10 \mu\text{m}$ Durchmesser besitzt:

$$y = \frac{\epsilon}{l} \quad \left[\frac{\text{keV}}{\mu\text{m}} \right]$$

Aus den zugehörigen Wahrscheinlichkeitsverteilungen von z und y lassen sich Mittelwerte herleiten, die im Falle der spezifischen Energie mit der makroskopischen Dosis D und im Falle von y mit dem LET verwandt sind.

Bild 5 (IN 82) zeigt den Zusammenhang zwischen der spezifischen Energie z und der Dosis D für ein bestrahltes Volumen von $1 \mu\text{m}$ Durchmesser. Für Strahlendosen oberhalb von 1000 rad ist das Verhältnis von z und D gleich eins, so daß sich spezifische Energie und Dosis D entsprechen. Erst bei kleineren Dosen zeigt sich der entscheidende Unterschied; die spezifische

Energie wird schließlich unabhängig von der Dosis. Die schraffierte Fläche in Bild 5 gibt den Schwankungsbereich von z an. Die Skala am rechten Rand dieser Abbildung zeigt, daß in diesem Bereich nur noch ein einziger Teilchendurchgang durch das Volumen von $1 \mu\text{m}$ Durchmesser erfolgt.

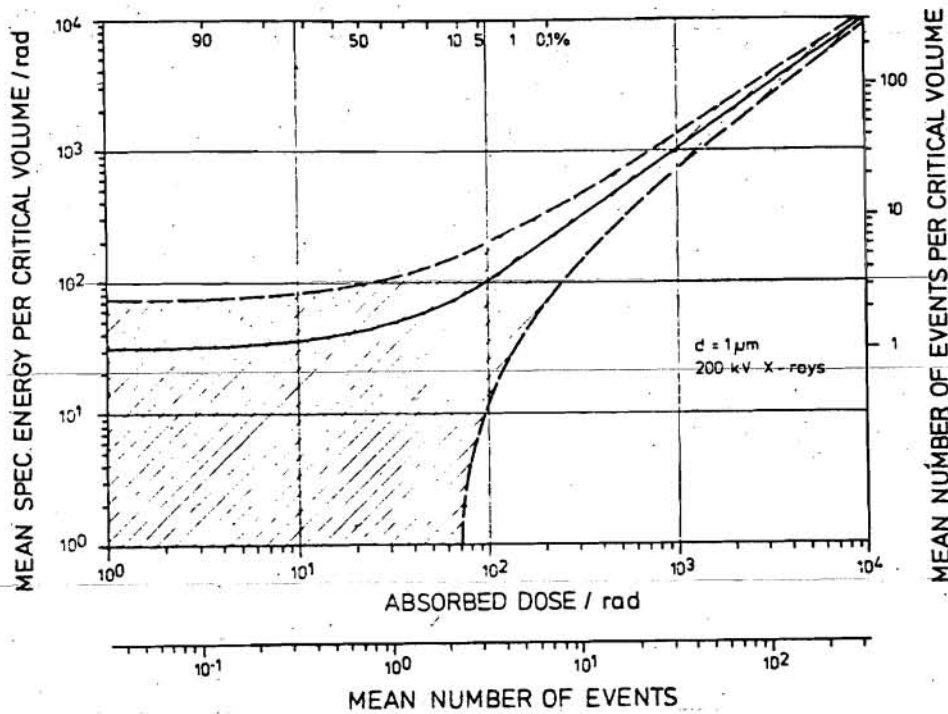


Bild 5:

Korrelation zwischen der spezifischen Energie und der absorbierten Dosis

Eine direkte experimentelle Bestimmung der spezifischen Energie ist gegenwärtig noch nicht möglich. Der Messung zugänglich sind noch am ehesten die Häufigkeitsverteilungen der linealen Energie y , die mit Hilfe von gasgefüllten Proportionalitätszählern bei niedrigen Gasdrücken - damit wird ein kleiner Volumendurchmesser simuliert - vorgenommen werden können (Fi, Bo 81).

Bild 6 (Fi, Bo 81) zeigt das Resultat eines solchen Meßvorganges. Aufgetragen ist die Dosis pro y -Intervall (y entspricht dem LET) in Abhängigkeit von y bzw. dem LET für eine gemischte Neutronen-Gammastrahlung. Die Fläche unter der Kurve ent-

spricht der Gesamtdosis. Das y -Spektrum gestattet die Aufteilung in drei Strahlenkomponenten: die Gammakomponente (30 keV/ μm bis etwa 10 keV/ μm), die Komponente der Rückstoßprotonen bis 150 keV/ μm und die Komponente der schweren Rückstoßionen (Kohlenstoff-, Stickstoff- und Sauerstoffionen), die durch die Wechselwirkung der Neutronen mit den Molekülen des mit gewebeäquivalentem Gas gefüllten Zählers entstehen.

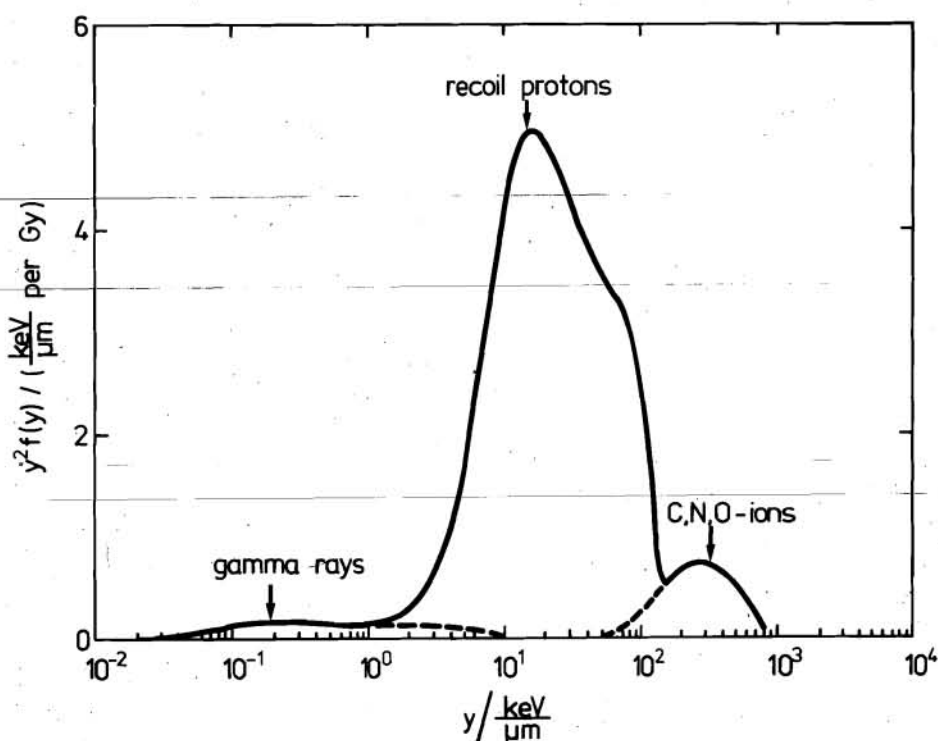


Bild 6:

Spektrum der linealen Energie, aufgenommen in der Mitte eines kollimierten Neutronenstrahls

Solche Dosisverteilungen im LET sind für den Strahlenschutz von besonderer Bedeutung, da aus diesen mikrodosimetrischen Spektren der Anteil dieser einzelnen Komponenten bestimmt werden kann, mit denen die Berechnung eines mittleren Qualitätsfaktors für die verwendete Mischstrahlung möglich wird.

Anhand dieser Spektren läßt sich auch sehr eindrucksvoll demonstrieren, daß zwei Strahlenfelder trotz gleicher Dosis sehr unterschiedliche Dosisverteilungen im LET aufweisen können.

Bild 7 (Fi, Bo 81) illustriert diesen Sachverhalt für Messungen, von denen eine im direkten kollimierten Neutronenstrahl und die andere außerhalb dieses gebündelten Strahls durchgeführt worden ist. Die Flächen unter den beiden Kurven sind auf 1 Gy normiert. Es ist naheliegend anzunehmen, daß die biologische Wirkung solcher Strahlenfelder aufgrund der unterschiedlichen Dosisverteilungen verschieden sein kann.

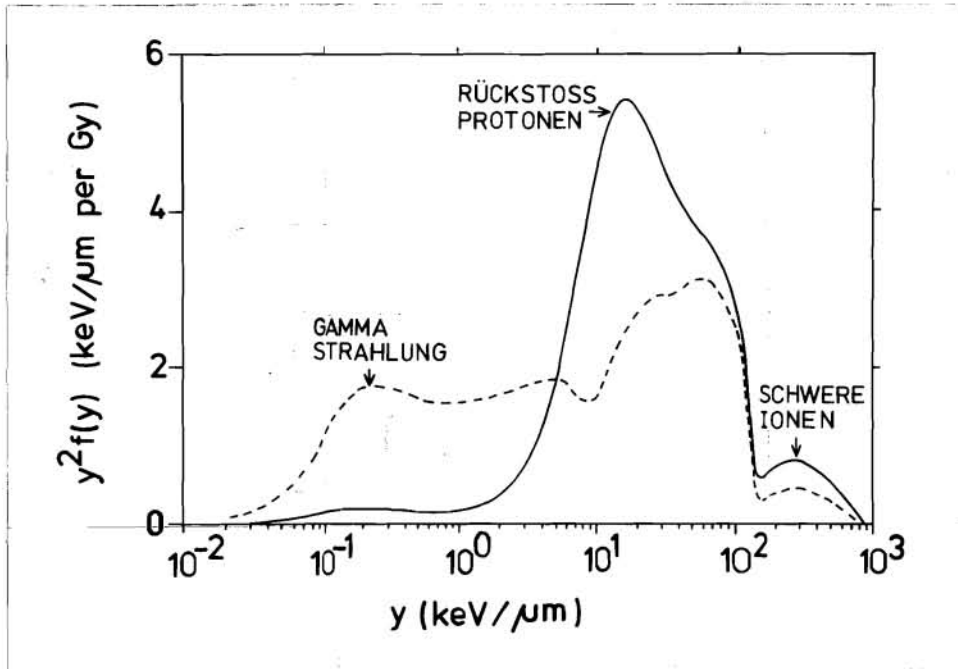


Bild 7:

Vergleich zweier Dosisverteilungen, die innerhalb (—) und außerhalb (--) eines kollimierten Neutronenstrahls ($\bar{E}_n = 6 \text{ MeV}$) gemessen wurden

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß mit den physikalischen Größen, Strahlendosis bzw. spezifische Energie und Ionisationsdichte - beschrieben durch den LET bzw. die lineale Energie y - eine hinreichende Beschreibung eines Strahlenfeldes vorgenommen werden kann.

4. STRAHLENWIRKUNG AUF ZELLEN

Eine Analyse der biologischen Strahlenwirkung beginnt oft mit möglichst einfachen biologischen Objekten, wie etwa Viren oder Bakterien. Auf diese Gruppen soll aber im Rahmen dieser Ab-

handlung nicht eingegangen werden, da sich die wichtigsten der zugrunde liegenden Mechanismen der Strahlenwirkung auch an Säugetierzellen erläutern und verallgemeinern lassen.

4.1 Struktur einer Säugetierzelle

Die Grundeinheit aller Organismen ist die Zelle. Einige Organismen bestehen nur aus einer einzigen Zelle, andere wiederum werden aus Millionen von Zellen gebildet. Bild 8 zeigt eine schematische Darstellung einer typischen Säugetierzelle. Die auffälligsten Strukturen sind: eine äußere Zellmembran, ein Zytoplasma, eine Kernmembran und ein Zellkern. Der Durchmesser der meisten Säugetierzellen liegt zwischen 15 μm und 20 μm , der Kerndurchmesser zwischen 6 μm und 10 μm . Der Zellkern enthält die gesamte Erbinformation der Zelle in Form der chemischen Verbindung DNS.

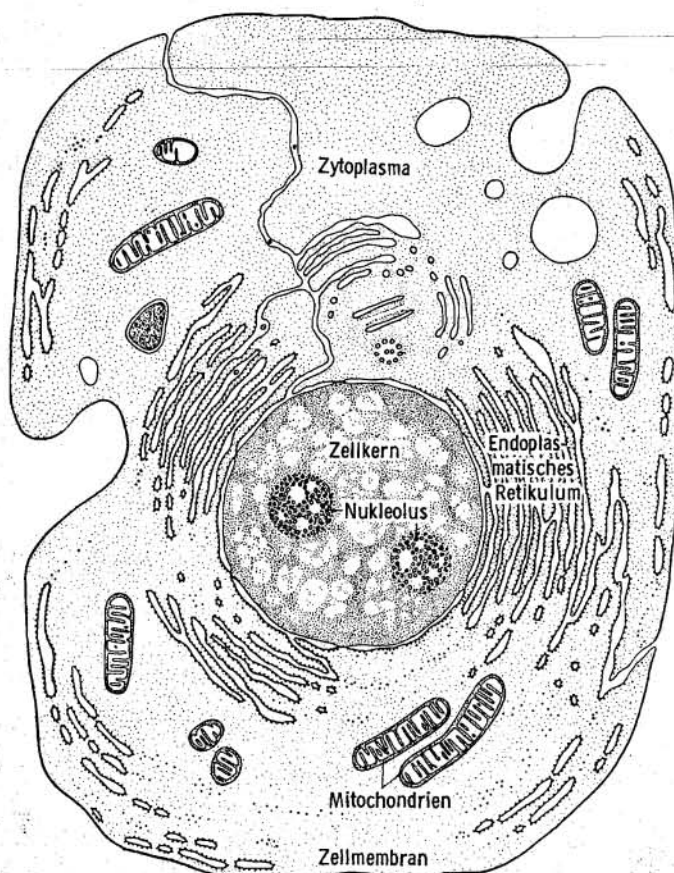


Bild 8:

Schema einer "typischen" Eukaryotenzelle

Eine Bestrahlung von Zellen mit ionisierenden Strahlen führt zu Energieabsorptionen, die molekulare Veränderungen in den Zellen hervorrufen, die sich auf dem zellulären Organisationsniveau ausprägen und zu relativ leicht beobachtbaren Effekten wie Verminderung der Teilungsfähigkeit führen. Im folgenden soll jedoch zunächst die Frage behandelt werden, wie die Wirkung ionisierender Strahlung an Zellen ermittelt wird.

4.2 Zellkulturen

Zellen aus menschlichen oder tierischen Organen lassen sich in Glas- oder Kunststoffgefäßen kultivieren. Einige Zellarten werden bereits seit mehr als 25 Jahren in verschiedenen Labors auf der Welt weitergezüchtet. Die Technik der Zellkultivierung hat sich seitdem so weit fortentwickelt, daß heute die Kultivierung der meisten menschlichen Organzellen für einen begrenzten Zeitraum möglich ist. Zellen, die über Jahre hinweg in Labors gehalten werden können, haben ihre Fähigkeit beibehalten, sich unbegrenzt zu vermehren; es sind transformierte Zellen. Diese Eigenschaft der Zellteilungsfähigkeit macht die kultivierten Zellen zu einem geeigneten Testobjekt, da sich die Zellvermehrung makroskopisch sehr einfach beobachten läßt.

In den Jahren 1955 und 1956 entwickelten Puck und Marcus (Pu, Ma 55) ein einfaches zellbiologisches Verfahren, das die Wirkung von Strahlung und chemischer Agenzien zu messen gestattet. Inzwischen hat dieses Testverfahren in fast allen Labors der Welt Eingang gefunden.

Nach einer Bestrahlung der kultivierten Zellen werden diese aus ihren Gefäßen herausgelöst und mit einer Nährsubstanz verdünnt. Diese Suspension von Einzelzellen wird in neue Gefäße eingefüllt. Die vereinzelt Zellen setzen sich auf dem Boden des Gefäßes ab und beginnen sich zu teilen. Nach etwa 10 bis 14 Tagen ist aus einer einzelnen Zelle ein ganzer Zellhaufen entstanden. Die Zahl dieser Zellhaufen oder Zellkolonien kann nach geeigneter Färbung mit Lupenvergrößerung leicht ausge-

zählt werden. Die Zahl der Kolonien, bezogen auf die Zahl der eingesäten Zellen, liefert einen Quotienten, der ein Maß für die Teilungsfähigkeit der Zellen darstellt.

Eine Bestrahlung der Zellen führt zu einem Verlust der Teilungsfähigkeit einzelner Zellen, so daß dieser Quotient, der als Überlebensrate bezeichnet wird, mit der Strahlendosis variiert.

4.3 Dosiswirkungskurven von Einzelzellen

Ein typisches Ergebnis eines solchen Kolonietestes ist in Bild 9 dargestellt. Aufgetragen ist der Logarithmus der Überlebensrate S in Abhängigkeit von der Strahlendosis D :

$$- \log S = \varepsilon(D)$$

$\varepsilon(D)$ bezeichnet den biologischen Effekt in einer Zelle¹⁾. Parameter, die eine solche Dosiswirkungskurve charakterisieren, sind ebenfalls mit eingezeichnet. Gekennzeichnet sind diese Kurven durch einen gekrümmten Verlauf (Schulterbereich) bei kleinen Strahlendosen, an den sich im halblogarithmischen Maßstab ein linearer Kurventeil anschließt. Die Kurven für verschiedene Zellen aus menschlichen oder tierischen Organen können erheblich voneinander abweichen. Zellen aus dem Knochenmark weisen z.B. einen reduzierten Schulterbereich und eine steilere Endneigung auf als Kurven von anderen Zellen des gleichen Organismus.

Da der Kolonietest ein Testverfahren auf zellbiologischer Ebene ist und keine direkte Aussage über die zugrunde liegenden molekularen Schäden gestattet, muß zur Interpretation von Dosis-Wirkungskurven zunächst einmal die verantwortliche strahlensensible Struktur einer Säugetierzelle ermittelt werden.

¹⁾ In der internationalen Literatur werden bedauerlicherweise für die mikroskopische Energie und den biologischen Effekt die gleichen Symbole benutzt.

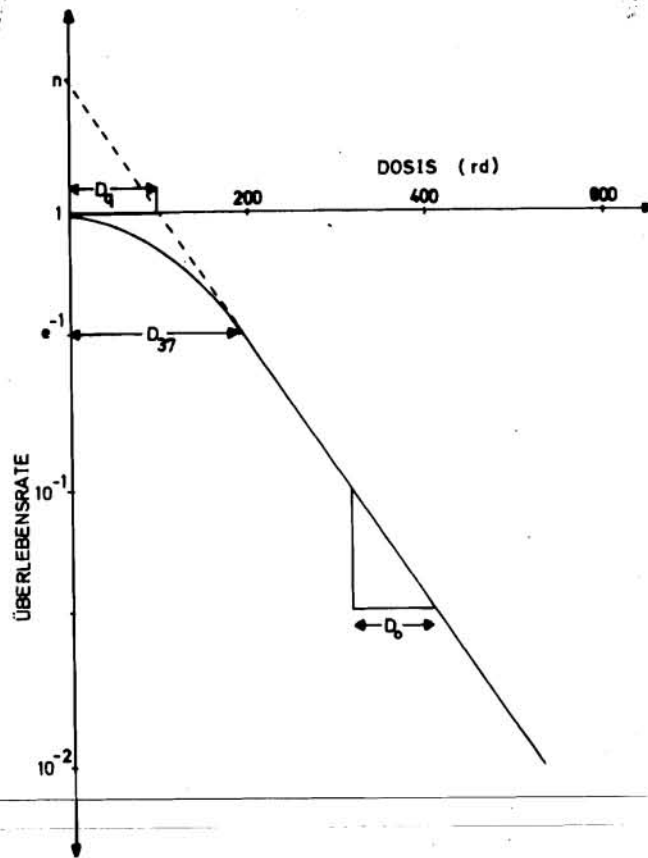


Bild 9:

Dosis-Effektkurve von Säugetierzellen. Darstellung der charakteristischen Parameter

Kaplan und Moses (Ka, Mo 64) konnten 1964 an verschiedenen Organismen zeigen, daß der Verlauf einer Dosis-Wirkungskurve mit zunehmendem DNS-Gehalt einer Zelle steiler wird. Das entspricht einer Erhöhung der Strahlenempfindlichkeit mit zunehmendem DNS-Gehalt (Bild 10). Dies ist auch zu erwarten, wenn man berücksichtigt, daß sich die Treffwahrscheinlichkeit mit zunehmendem DNS-Gehalt erhöht. Aus Bild 10 geht aber auch hervor, daß menschliche Zellen strahlenresistenter sind als z.B. Viren, wenn man den gleichen DNS-Gehalt zugrunde legt.

Inzwischen sind zahlreiche Untersuchungen zu dieser Frage angestellt worden, die alle bestätigen, daß in der Regel die

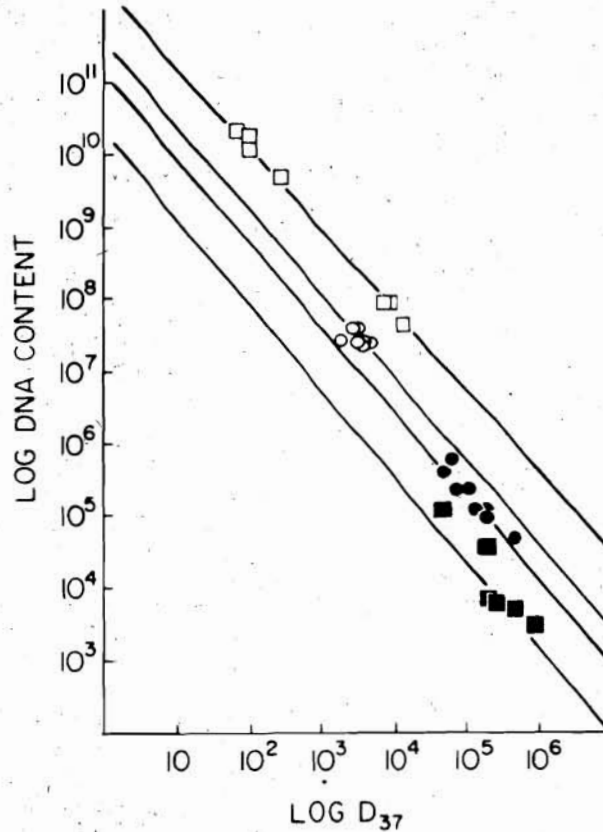


Bild 10:

Abhängigkeit der Strahlenempfindlichkeit (D_{37}) vom DNS-Gehalt verschiedener Organismen

Strahlenschäden in der DNS für den Zelltod und den Verlust an Vermehrungsfähigkeit verantwortlich sind.

Dieser Sachverhalt trifft nicht nur für eine externe (äußere) Bestrahlung von Zellen zu, sondern gilt auch für eine interne (innere) Bestrahlung, wie sie z.B. durch Tritium in Form von tritiiertem Wasser (HTO), Jod und andere Radionuklide verursacht wird. Die Betastrahlung des Tritiums besitzt einen mittleren LET von 5,5 keV/ μ m und ist damit der Wirkung einer Co-60-Gammastrahlung sehr ähnlich (vgl. Bild 22). Im allgemeinen hängt die biologische Wirkung der emittierten Strahlung nicht nur vom Energiespektrum ab, sondern auch davon, in welche zellbiologische Struktur das Radionuklid eingebaut ist.

Bild 11 zeigt einen Vergleich der biologischen Strahlenwirkung der drei Radionuklide H-3, J-125 und J-131, die in die zellu-

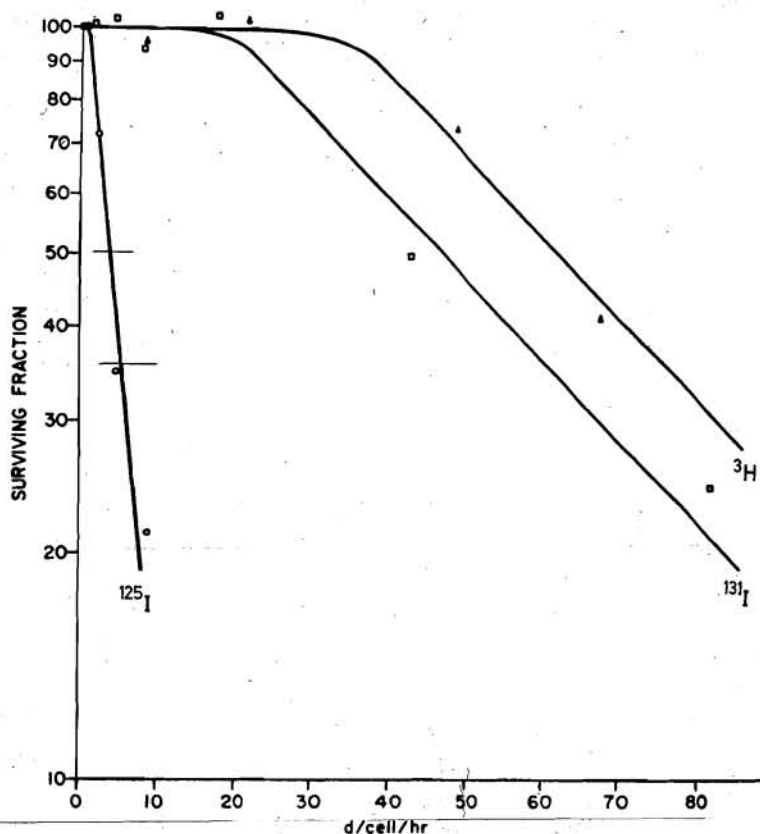


Bild 11:

Dosis-Wirkungskurven von Mäusezellen, die H-3-Thymidin, J-131-Desoxyuridin oder J-125-Desoxyuridin in ihre DNS inkorporiert haben

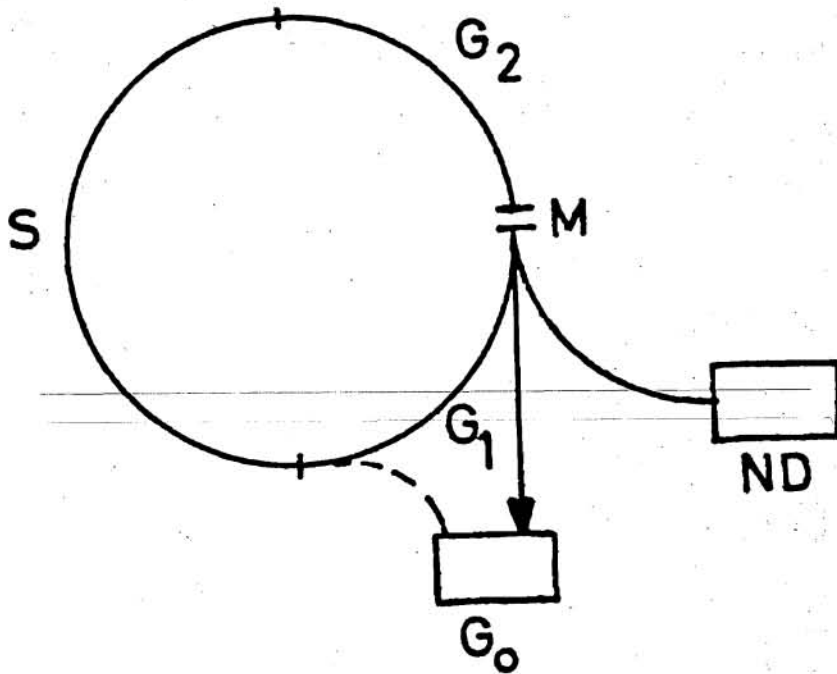
läre DNS inkorporiert wurden (Ho, Hu 71). Die Überlebensrate der Zellen in Kultur ist als Funktion der Zahl der Zerfälle (engl.: disintegrations) pro Zelle und Stunde aufgetragen.

Auffallend ist die hohe toxische Wirkung von Jod-125, die durch die hohe Zahl von niederenergetischen Augerelektronen verursacht sein kann (Fe 75, Ch, Bo 78). Wenn Jod-125 dagegen nur als NaJ-125 in die gesamte Zelle verteilt wird, kommt die zugehörige Dosis-Effektkurve oberhalb der in Bild 11 dargestellten Kurve für J-131 zu liegen und entspricht damit vollständig der zu erwartenden Wirkung der beim Elektronein- fang des Jod-125 ebenfalls auftretenden Röntgenstrahlen.

5. DNS ALS STRAHLENEMPFLINDLICHER TREFFBEREICH

5.1 Zellzyklus

Zellen mit einem Zellkern, also auch Säugetierzellen, vermehren sich in einem Teilungszyklus (Bild 12). Nach der Teilung in zwei Tochterzellen während der Mitose - das ist die ungeschlechtliche Vermehrung - durchläuft jede der Tochterzellen die sogenannte G_1 -Phase, in der Proteine (Eiweißstoffe) und



M	Mitose	ND	Kompartiment für ausdifferenzierte Zellen (non dividing cells)
S	DNS-Synthese-Phase		
G ₀	Ruhe-Phase		

Bild 12:

Schematische Darstellung eines Zellzyklus

andere Zellinhaltsstoffe synthetisiert werden. In der dann folgenden S-Phase, die bei menschlichen Zellen etwa 6-8 Stunden dauert, wird zusätzlich zur Proteinsynthese die DNS-Menge verdoppelt. In der anschließenden G_2 -Phase werden Proteine für die folgende Zellteilung synthetisiert. Die Zeitspanne von einer Teilung zur nächsten liegt bei vielen Zellen zwischen 10 und 30 Stunden. Während der 30minütigen Dauer der Zellteilung

ist die DNS in den Chromosomen konzentriert, während sie in den anderen Phasen des Zellzyklus diffus im ganzen Zellkern verteilt ist (Chromatin). Durch geeignete Verfahren lassen sich Zellen in einer der gerade besprochenen Phasen des Zellzyklus ansammeln.

Aus der Tatsache, daß die Strahlenempfindlichkeit einer Zelle unter anderem von ihrem DNS-Gehalt abhängt, ist zu schließen, daß eine Dosis-Wirkungskurve, die vor der Zellteilung gewonnen und eine, die nach der Zellteilung erhalten wurde, unterschiedliche Endneigungen aufweisen müssen, weil der DNS-Gehalt um einen Faktor 2 differiert. Das Ergebnis einer Bestrahlung "synchronisierter" Zellen ist in Bild 13 wiedergegeben (Fi 77).

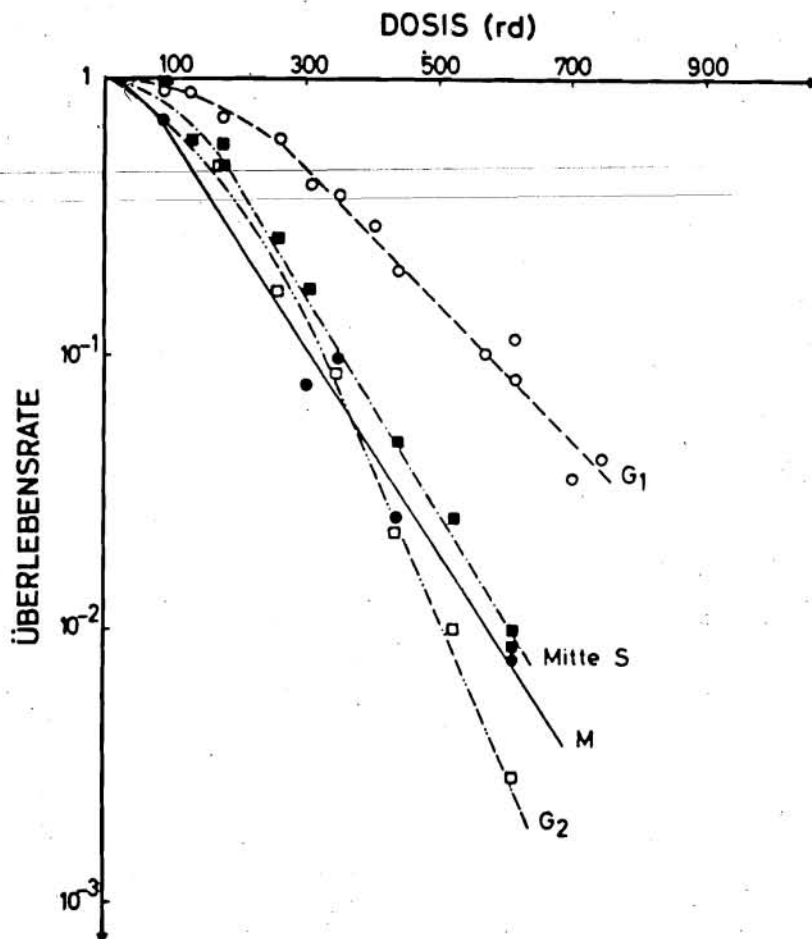


Bild 13:

Dosis-Wirkungskurven für Mäusefibroblasten im Zellzyklus

Die Dosis-Wirkungskurve in der G_2 -Phase verläuft um etwa einen Faktor 2 steiler, was offensichtlich auf den doppelten DNS-Gehalt zurückzuführen ist, denn die Wechselwirkungswahrscheinlichkeit der Strahlung mit der DNS hat sich aufgrund der doppelten Menge erhöht.

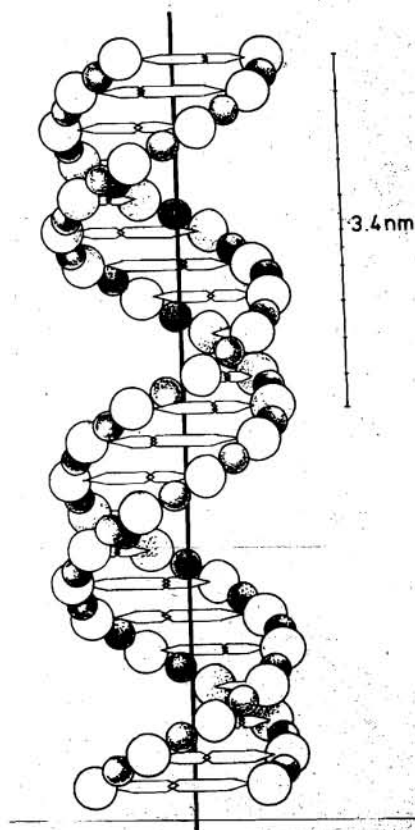
Der Verlauf der Dosis-Effektkurve für Zellen in der Mitose zeigt, daß die Konzentrierung der DNS in den Chromosomen eine Erhöhung der Strahlenempfindlichkeit zur Folge hat. Außerdem besitzt diese Kurve im Vergleich zu den anderen einen deutlich kleineren Schulterbereich, der sich nur bis etwa 100 rad (1 Gy) erstreckt.

Die Ausprägung einer Schulter bei Dosis-Wirkungskurven deutet auf Erholungsprozesse innerhalb einer Zelle hin, die sich offensichtlich bei höheren Strahlendosen erschöpfen. Diese Vorstellung hat sich inzwischen in zahlreichen Untersuchungen an Bakterien und Säugetierzellen bestätigt. Mit Hilfe biochemischer und molekularbiologischer Methoden konnten die Prozesse analysiert werden, die an der Reparatur von Strahlenschäden in der DNS beteiligt sind.

5.2 Chromatinstruktur

Die Struktur des DNS-Moleküls wurde 1953 von Watson und Crick aufgrund von Beugungsexperimenten mit Röntgenstrahlen als eine Doppelhelix definiert, die aus zwei separaten langen Polymerketten besteht. Bild 14 zeigt schematisch den Aufbau dieses Moleküls. Das Gerüst des Kettenmoleküls wird von sich einander abwechselnden Zucker- und Phosphat-Einheiten gebildet, wobei jeweils eine der vier organischen Basen Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin an die Zuckereinheit gebunden ist (Bild 15).

Die Doppelhelix hat einen Durchmesser von 2 nm. Elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen, daß sie in den Zellen um Proteinkügelchen von etwa 10 nm Durchmesser herumgewickelt ist (Bild 16). Diese Struktur erinnert an eine Perlenkette mit re-



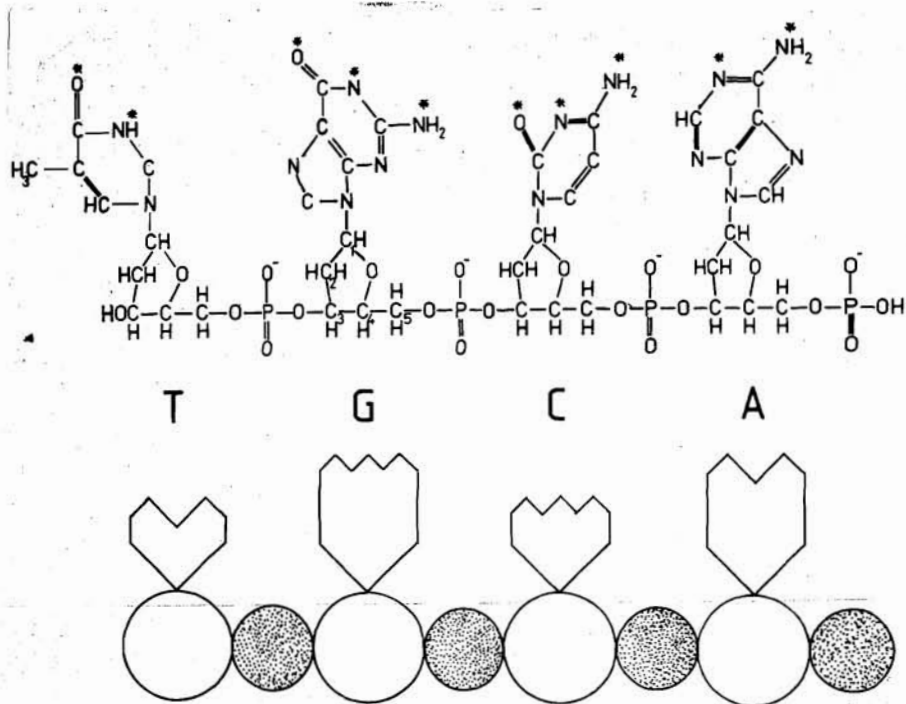
Das Bild zeigt außen die Zucker-Phosphat-Kette und innen als "Sprossen" die Basenpaare. Die durchgezogene Linie stellt die Symmetrieachse dar.
(Ch, Le 81)

Bild 14:
Schematische Darstellung
der DNS-Doppelhelix

lativ großen Abständen zwischen den "Perlen", die Nukleosomen genannt werden. Weitere Verdrillungen führen bis zu den lichtmikroskopisch in der Mitose sichtbaren Chromosomen.

Es ist offensichtlich, daß es in einer derart komplizierten Struktur zu zahlreichen Veränderungen nach einer Bestrahlung kommen kann, die vom einfachen Aufbrechen von Molekülverbindungen bis hin zu umfangreichen Vernetzungen der DNS mit den benachbarten Proteinen oder sogar zu einem Verlust ganzer Molekülgruppen reichen.

Von den zahlreichen möglichen Schäden im DNS-Protein-Komplex sind jedoch nur einige von wirklich relevanter Bedeutung.



Die übliche Numerierung der Kohlenstoffatome verdeutlicht, daß der Strang von links nach rechts polarisiert ist. Die Sternchen bezeichnen die Wasserstoffbindungsstellen für den komplementären Strang (Ch, Le 81).

Bild 15:

Schematische Darstellung einer einzelnen Polynukleotidkette mit den vier Basen Thymin, Guanin, Cytosin und Adenin

5.3 DNS-Schäden und deren Reparatur

Die Absorption von Energie in der DNS kann zu Veränderungen führen, die je nach Strahlenart unterschiedlich sind. Auch kurzwelliges ultraviolettes Licht kann Strukturveränderungen in der DNS hervorrufen. Eine UV-Strahlung führt im Gegensatz zu ionisierender Strahlung zu einer Vernetzung benachbarter Thymin-Basen (T-Dimere). Wie zahlreiche Untersuchungen an Zellen gezeigt haben, können auch solche Schäden zu einem Verlust der Zellteilung oder sogar zur Krebsinduktion führen.

Da insbesondere Hautzellen einer ultravioletten Strahlung ausgesetzt sind, tritt bei diesem Gewebe eine bestimmte Erkran-

kung relativ häufig auf, Hautkrebs. In der medizinischen Fachwelt sind die Hautkrebserkrankungen bei Seeleuten und Fernfahrern wohlbekannt. Bei Fernfahrern ist besonders der linke Unterarm gefährdet, da dieser bei Sommerwetter oft aus dem Fenster des Fahrzeugs gelehnt wird.

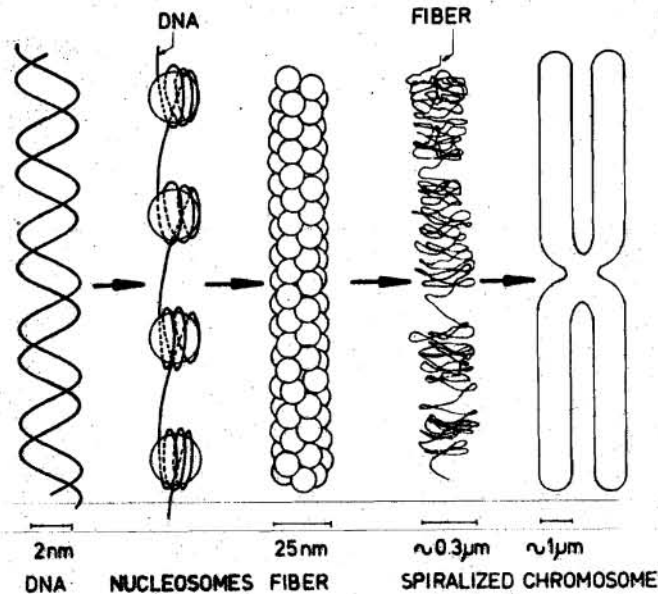


Bild 16:

Schematische Darstellung über die schrittweise Verdrillung der DNS und des DNS-Protein-Komplexes bis hin zu den Chromosomen

Es ist das Verdienst von Cleaver (Cl 68), die Ursache eines bestimmten Hautkrebses, der sogenannte "xeroderma pigmentosum", aufgedeckt zu haben. Menschen, die an dieser Krankheit leiden, dürfen nicht ins direkte Sonnenlicht, da die UV-Strahlung in der DNS der Hautzellen dieser Patienten zur Bildung von Thymin-dimeren führt, die nicht eliminiert werden. Die Überlebenschancen dieser Patienten sind gering; sie erreichen oft nicht einmal das 20. Lebensjahr. Ursache dieser Erkrankung ist ein defektes zelluläres Reparatursystem, das bei der Elimination von DNS-Schäden unbedingt benötigt wird.

Schäden, die durch ionisierende Strahlung hervorgerufen werden, unterscheiden sich grundsätzlich von den durch UV-Licht erzeugten Schäden. Für den für die Strahlenbiologie relevanten Dosisbereich lassen sich drei Typen von Strahlenschäden unterscheiden (Bild 17):

- DNS-Basenschäden (Energieaufwand 20-30 eV),
- DNS-Einzelstrangbrüche (Energieaufwand ~ 30 eV),
- DNS-Doppelstrangbrüche (Energieaufwand ~ 300 eV).

Die Häufigkeit dieser Schäden variiert mit der Strahlenqualität, d.h. der Ionisationsdichte der verwendeten Strahlung.

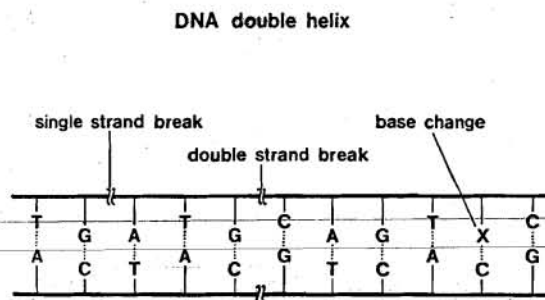


Bild 17:

DNS-Schäden nach Bestrahlung
mit ionisierenden Strahlen:
Einzelstrangbrüche, Basenschä-
den und Doppelstrangbrüche

Dünn ionisierende Strahlen wie Röntgenstrahlen oder Co-60-Gammastrahlen erzeugen überwiegend Einzelstrangbrüche und Basenschäden in der DNS. Die labilste chemische Verbindung für das Auftreten von Einzelstrangbrüchen befindet sich zwischen dem Phosphor und dem Kohlenstoff an der Fünferposition des Zuckerringes (Bild 15). Eine Röntgenbestrahlung von Zellen mit 1 rad liefert 3 bis 6 Einzelstrangbrüche, etwa 5 Basenschäden und 0,1 bis 0,3 DNS-Doppelstrangbrüche. Das Schadensspektrum dicht ionisierender Strahlen, also etwa α -Teilchen, besteht dagegen überwiegend aus mehreren nahe beieinanderliegenden DNS-Doppelstrangbrüchen. Auch bei einem Jod-125-Zerfall treten in der

DNS mehrere Doppelstrangbrüche nebeneinander auf, so daß quasi ein Loch in der DNS entsteht (Ma, Ha 81). Diese DNS-Schäden bedeuten eine Zerstörung der genetischen Information, an denen eine Zelle zugrunde gehen kann, wenn nicht eine Reparatur erfolgen würde.

Basenschäden und Einzelstrangbrüche werden durch einen inzwischen wohlverstandenen, chemischen Reparaturprozeß, an dem mehrere Enzyme beteiligt sind, behoben (St 76, Hu 79). Der Ablauf eines solchen Reparaturprozesses erfolgt in drei Schritten und ist schematisch in Bild 18 dargestellt. Der erste Schritt besteht im Erkennen des DNS-Schadens. Ein zweites Enzym schneidet etwa 10 Nukleotide mitsamt der Schadensstelle heraus, wobei gleichzeitig neue DNS-Bausteine eingesetzt werden, indem der gegenüberliegende Strang als Matrix benutzt wird.

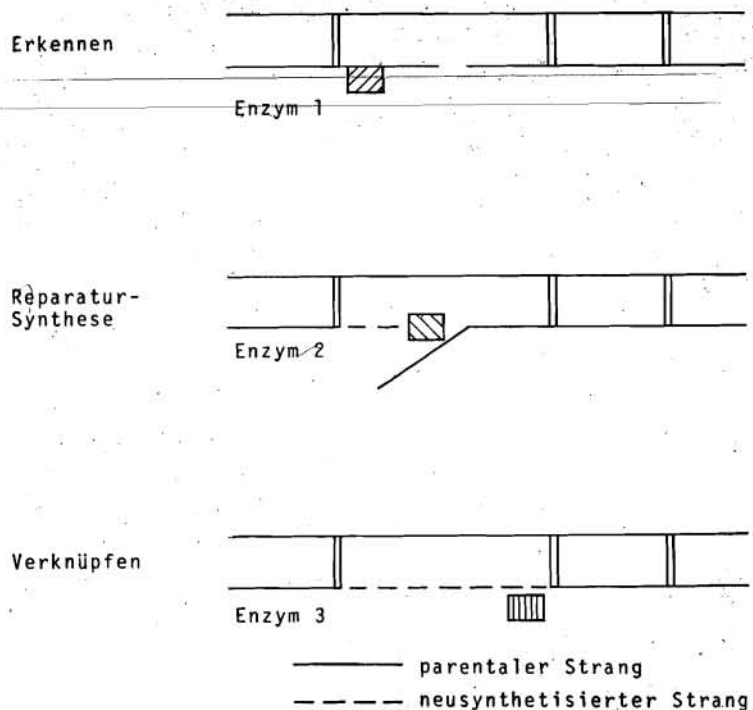


Bild 18:

Schematische Darstellung des enzymatischen Reparaturprozesses von Einzelstrangbrüchen

Über den enzymatischen Ablauf der Reparatur von Doppelstrangbrüchen gibt es zwar einige sehr interessante Theorien, jedoch

keine in allen Einzelheiten gesicherten Erkenntnisse über den chemischen Mechanismus (Re 76). Die Existenz der Reparatur dieser Schäden ist jedoch experimentell gesichert; höchstwahrscheinlich wird die Information von anderen DNS-Bereichen kopiert. Die Beobachtungen haben ergeben, daß DNS-Doppelstrangbrüche längere Reparaturzeiten erfordern als für andere Schäden. 50 % der Doppelstrangbrüche sind im Mittel nach 60 bis 80 Minuten, Basenschäden und Einzelstrangbrüche bereits nach 15 bis 30 Minuten behoben (Br, Ko 79, Br, Bl 80).

Die Reparaturprozesse arbeiten jedoch nicht fehlerfrei, so daß es manchmal vorkommt, daß die fehlerhafte oder unvollständige Reparatur zu bleibenden Veränderungen in der Erbinformation - einer sogenannten Mutation - führt.

Allerdings enthält die DNS zahlreiche Abschnitte, die keine für die Aufrechterhaltung des Metabolismus der Zelle notwendige Information tragen, sondern vornehmlich zur Strukturierung der Nukleosomenkette beitragen (Kn 71). Außerdem liegt die Information für viele chemische Vorgänge redundant, d.h. mehrfach, vor. Das bedeutet, daß nicht unbedingt schon eine einzige Ionisation, ein einziger Doppelstrangbruch zu schwerwiegenden Konsequenzen für eine Zelle führt.

Die Ionisationsdichte einer Strahlung beeinflusst nicht nur die Häufigkeit des Auftretens bestimmter Schäden, sondern auch deren Reparierbarkeit. Liegen die Schäden in der DNS zu dicht nebeneinander, so kann entweder keine oder nur eine fehlerhafte Reparatur erfolgen.

Dieser Umstand tritt überwiegend bei dicht ionisierender Strahlung - z.B. α -Teilchen entsprechender Energie oder in die DNS inkorporiertes Jod-125 - auf. Die so geschädigte Zelle ist dann nicht mehr in der Lage, auch nur eine einzige Zellteilung durchzuführen.

Zellen, die von dünn ionisierender Strahlung geschädigt wurden, vollziehen in der Regel noch mehrere Zellteilungen bis zur endgültigen Inaktivierung. Die Ursache für den Zelltod

kann z.B. die plötzliche Produktion von veränderten Proteinen sein, die an die Stelle der bisher benötigten treten, für die die Zelle aber keine Verwendung hat. Der alte Bestand von zelleigenen Proteinen nimmt dann im Laufe der Zeit ab.

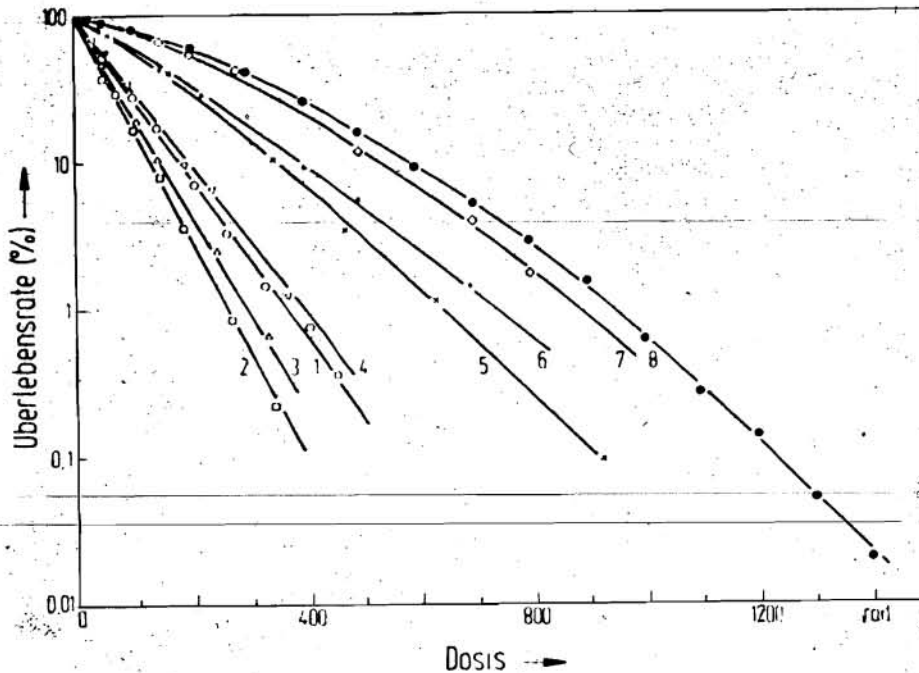
Auch wenn die Reparatur von Strahlenschäden durch die Zelle selbst nicht hundertprozentig fehlerfrei abläuft, so sind diese Vorgänge von fundamentaler Bedeutung nicht nur für die Beurteilung der Strahlenwirkung, sondern insbesondere auch für die gesamte Evolution. Gerade die nicht fehlerfreie Reparatur eröffnet die Möglichkeit der Mutation und damit die Chance für einen Organismus, sich veränderten Umweltbedingungen anzupassen.

6. RELATIVE BIOLOGISCHE WIRKSAMKEIT

Die unterschiedliche Wirkung von Strahlen mit verschiedener Ionisationsdichte bringt die Notwendigkeit mit sich, einen Bewertungsfaktor einzuführen, der die Basis für eine Vergleichbarkeit unterschiedlicher Strahlen darstellt.

Mit Hilfe der bisher besprochenen Grundlagen lassen sich die Effekte nach Anwendung von Strahlen unterschiedlicher Ionisationsdichte deuten. Bild 19 (Ba 68) zeigt eine Schar von Überlebenskurven, die nach Bestrahlung von menschlichen Nierenzellen in Kultur mit Strahlen zunehmender Ionisationsdichte (LET) gewonnen wurden. Mit zunehmendem LET wird die Schulter der Dosis-Wirkungskurven reduziert. Die zunehmende Schwere der Strahlenschäden - viele benachbarte Doppelstrangbrüche - bewirkte eine verminderte Reparaturfähigkeit der Zellen. Ist keine Reparatur mehr möglich, werden die Überlebenskurven rein exponentiell (etwa bei 100 keV/ μ m). Bei weiterer Erhöhung der Ionisationsdichte bekommt die Kurve eine flachere Neigung, d.h., die Überlebenswahrscheinlichkeit pro Dosis nimmt wieder zu. Der Grund ist, daß jetzt die gesamte Dosis auf die Teilchenbahn konzentriert ist, während weite Teile des Zellkerns unversehrt bleiben.

Diese Abhängigkeit des biologischen Effekts von der Ionisationsdichte macht die Festlegung eines Bewertungsfaktors erforderlich. Ein solcher Bewertungsfaktor, der angibt, um wieviel eine bestimmte Strahlenart biologisch wirksamer ist als eine vorgegebene Referenzstrahlung, läßt sich bei Betrachtung der Kurvenschar in Bild 19 auf recht verschiedene Weise definieren.



1 (o)	2,5 MeV- α -Teilchen	165	keV/ μ m
2 (\square)	4,0 MeV- α -Teilchen	110	keV/ μ m
3 (Δ)	5,1 MeV- α -Teilchen	88	keV/ μ m
4 (∇)	8,3 MeV- α -Teilchen	61	keV/ μ m
5 (X)	26,0 MeV- α -Teilchen	25	keV/ μ m
6 (+)	3,0 MeV- α -Deuteronen	20	keV/ μ m
7 (\otimes)	14,9 MeV- α -Deuteronen	5,6	keV/ μ m
8 (•)	250,0 kVp-Röntgenstrahlen	2,5	keV/ μ m

Bild 19:

Inaktivierung menschlicher Nierenzellen (T-Zellen) durch Bestrahlung mit verschiedenen monoenergetischen geladenen Teilchen

Die Festlegung eines Bewertungsfaktors war zu Beginn der Strahlenbiologie besonders für den medizinischen Bereich von außerordentlicher Wichtigkeit, so daß ein solcher Faktor zuerst von Medizinern im Hinblick auf einen bequemen Umgang de-

finiert wurde. Bild 20 veranschaulicht die Festlegung der Relativen Biologischen Wirksamkeit (RBW). Sie ist formelmäßig gegeben durch

$$RBW = \frac{D_x}{D_n}$$

wobei die Strahlendosen einzusetzen sind, die den gleichen Effekt erzeugen. Aus dem Verlauf der Dosis-Wirkungskurven für dünn ionisierende Strahlung wird ersichtlich, daß die RBW von der Dosis abhängt. Im Schulterbereich bei sehr niedrigen Überlebensraten bzw. kleinen Strahlendosen steigt der Quotient an und müßte im Nullpunkt letztlich durch einen Grenzwert definiert werden. Eine experimentelle Bestimmung der RBW bei kleinen Dosen ist wegen der Ungenauigkeit der Kurvenverläufe in diesem Dosisbereich aber nicht möglich.

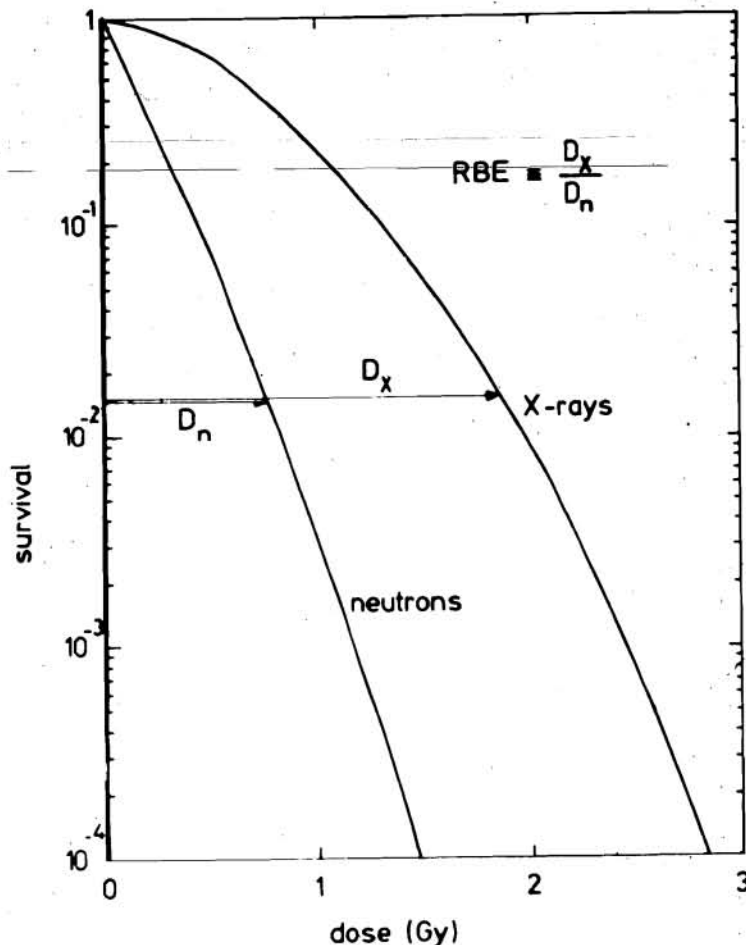
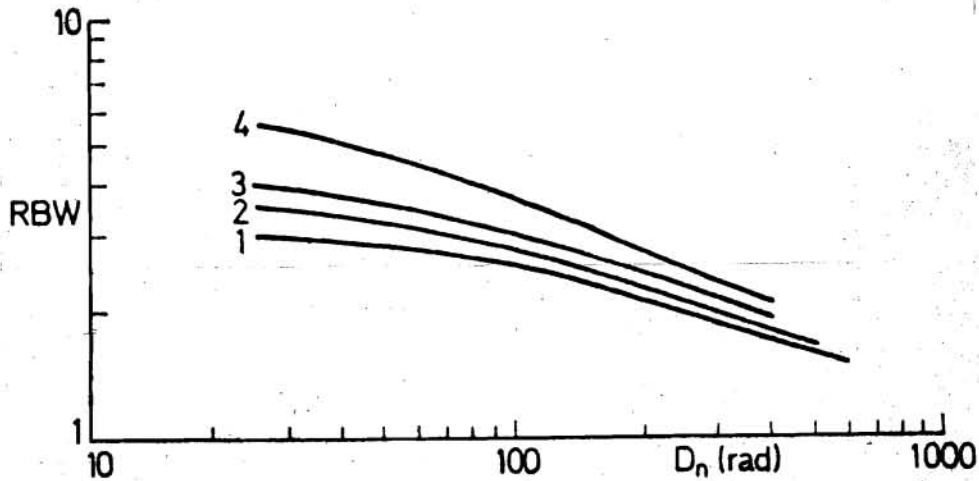


Bild 20:

Veranschaulichung der Definition der Relativen Biologischen Wirksamkeit

Bild 21 (Ba 68) zeigt die Abhängigkeit der RBW von der Neutronendosis als Funktion verschiedener Neutronenenergien. Bei niedrigen und hohen Dosen erreicht die RBW jeweils einen konstanten Wert.



Neutronenenergien	
1	15 MeV
2	7 MeV
3	10 MeV
4	1 MeV

Bild 21:

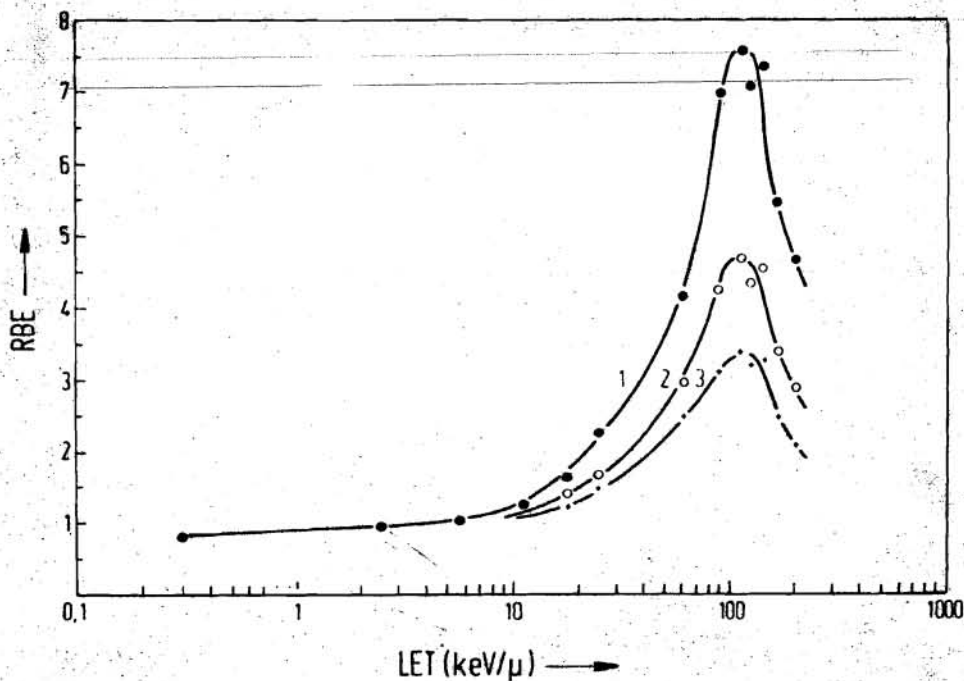
Änderung der Relativen Biologischen Wirksamkeit von Neutronen verschiedener Energien mit der Neutronendosis bei der Inaktivierung von Säugetierzellen in Kultur

Da die Kenntnis von RBW-Werten sowohl für den Strahlenschutz als auch für die Strahlentherapie von entscheidender Bedeutung ist, wurde schon frühzeitig versucht, trotz mangelnder Detailkenntnisse der zellulären Prozesse mit Hilfe von mathematischen Modellen die Strahlenwirkung auf Zellen zu beschreiben und eine Extrapolation in den Bereich kleiner Strahlendosen vorzunehmen. Zunächst jedoch wollen wir uns auf die experimentellen Fakten beschränken.

Wie gerade dargelegt wurde, hängt die RBW vom betrachteten Überlebensniveau ab. Üblicherweise gibt man sie für eine Überlebensrate von 10 %, manchmal auch für 1 % an. Für die folgenden qualitativen Betrachtungen der RBW für verschiedene Strahlenqualitäten spielt die Bezugnahme auf ein bestimmtes Überlebensniveau nur eine untergeordnete Rolle.

6.1 Abhängigkeit der Relativen Biologischen Wirksamkeit von der Ionisationsdichte

Untersucht man die Abhängigkeit der RBW von der Ionisationsdichte, so findet man für die bereits erwähnten menschlichen Nierenzellen den in Bild 22 (Ba 68) gezeigten Verlauf. Dieser für alle Säugetierzellen typische Verlauf soll näher erläutert werden:



Die Kurven 1, 2 bzw. 3 wurden aus den Inaktivierungskurven von Bild 19 gewonnen für Überlebensraten von 80, 10 bzw. 1 %

Bild 22:

Relative Biologische Wirksamkeit (RBW) von geladenen Teilchen unterschiedlichen Linearen Energie-Transfers (LET) bezüglich der Inaktivierung menschlicher Nierenzellen (T1-Zellen)

Bis zu einer Ionisationsdichte von $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$ bleibt die RBW konstant, um dann auf ein Maximum bei etwa $200 \text{ keV}/\mu\text{m}$ anzusteigen. Anschließend fällt die RBW wieder ab, was eine geringere Schädigung der Zellen durch dicht ionisierende Teilchen bedeutet.

Der Bereich von $1 \text{ keV}/\mu\text{m}$ bis $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ist für dünn ionisierende Strahlung wie Co-60-Gammastrahlen oder 200-kV-Röntgenstrahlen charakteristisch. Der Abstand zweier Ionisationsergebnisse ist bei dieser Strahlung relativ groß. Die zunehmende Dichte der Ionisationen pro Weglänge erhöht die Zahl der Schäden in der DNS, bis ein Maximum erreicht wird. Die hohe Dichte von Schäden in der DNS erschwert, wie schon früher erläutert, ihre Reparatur. Eine über $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ hinausgehende Ionisationsdichte bewirkt, daß die Energie sich immer mehr auf die Teilchenbahn konzentriert, aber andere empfindliche Bereiche des Zellkerns wegen konstanter Dosis weniger häufig von Sekundärelektronen getroffen werden. Dadurch verringert sich die biologische Wirksamkeit oberhalb von $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ wieder, weil ein zunehmender Anteil an Energie in der Teilchenspur selbst vergeudet wird (Overkill-Effekt).

6.2 Relative Biologische Wirksamkeit für verschiedene biologische Effekte

Ein Bewertungsfaktor für verschiedene Strahlenarten, der sich aus Überlebenskurven für Einzelzellen herleitet, muß nicht notwendig dafür geeignet sein, auch das Risiko einer Strahlenbelastung, z.B. Strahlenkrebs, abzuschätzen. Ein Bewertungsfaktor für eine Risikobetrachtung nach Bestrahlung sollte sich auf solche experimentelle Ergebnisse abstützen, die sich auf Effekte an "normalen" Zellen im Gewebe beziehen. Die oben definierte RBW hat zwar indirekt etwas mit einem Bewertungsfaktor für z.B. Krebsinduktion zu tun, eine direkte Bestimmung eines entsprechenden Bewertungsfaktors wäre jedoch eine wesentlich sicherere Basis.

In dem Bestreben, von einer Herleitung der RBW aus Überlebenskurven abzukommen und statt dessen zu relevanteren Endpunkten einer Strahlenwirkung zu gelangen, sind zahlreiche biologische Effekte nach Bestrahlung untersucht worden, um wenigstens eine ungefähre Abschätzung der RBW für die Belange des Strahlenschutzes zu gewinnen. Die Inaktivierung von Zellen z.B. ist mit dem Auftreten von Chromosomenaberrationen verbunden. Chromosomenaberrationen sind das Ergebnis von Strukturänderungen, die sich nach einer Bestrahlung unter dem Mikroskop beobachten lassen, wenn die Zelle in die nachfolgende Zellteilung (Mitose) eintritt. Beispiele von Chromosomenaberrationen sind in Bild 23 gezeigt (Ch, Le 81). Auf die unterschiedlichen Klassen von Aberrationen soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden.

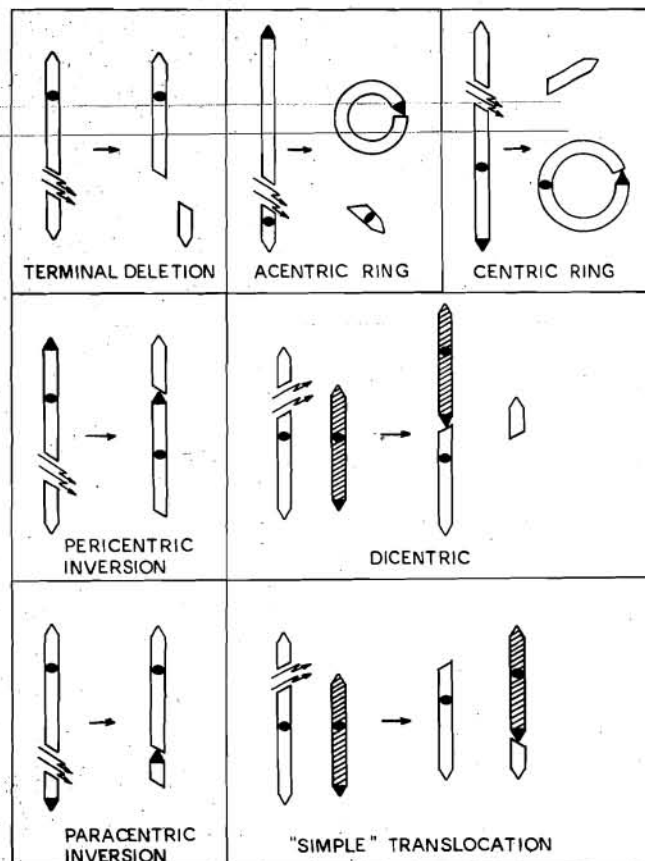


Bild 23:

Schematische Darstellung für die Bildung einiger Chromosomenaberrationen

Die Zahl der Chromosomenaberrationen hängt von der Höhe der Strahlenexposition, also der Dosis ab. Ein entsprechender Kurvenverlauf für eine spezielle Aberration ist in Bild 24 dargestellt (Ch, Le 81). Er weist eine auffallende Ähnlichkeit mit Überlebenskurven auf. Es zeigt sich, daß die RBW für das Zellüberleben und für die Zahl der Aberrationen innerhalb der experimentellen Ungenauigkeit gleich ist.

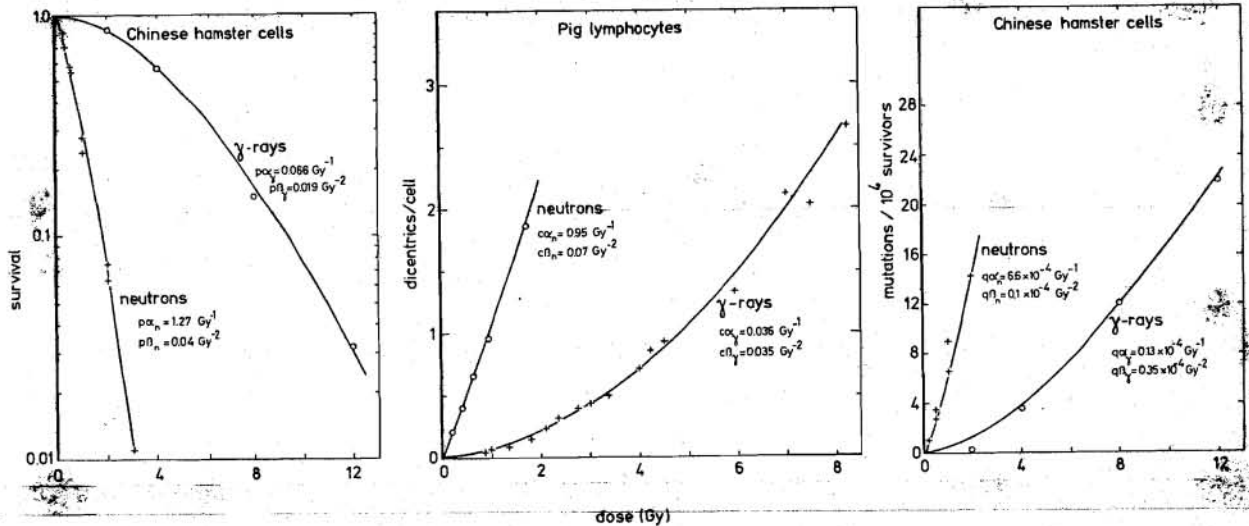


Bild 24:

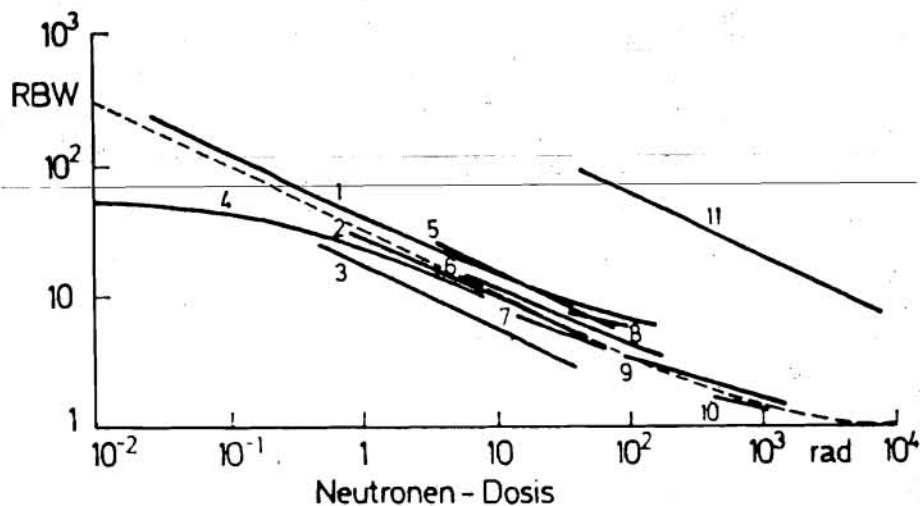
Vergleich der Kurvenformen verschiedener biologischer Effekte nach Neutronen- und Gammabestrahlung für Zellüberleben (links), dizentrische Chromosomenaberrationen (Mitte) und Mutationen (rechts)

Eine wesentlich geeignetere Grundlage für eine Ermittlung eines Bewertungsfaktors für die Belange des Strahlenschutzes stellt der funktionelle Zusammenhang von Mutationsrate und Strahlendosis im dritten Bild des Bildes 24 dar. Die Mutation einer Zelle läßt sich oft für einen ganz speziellen Effekt ermitteln. Gemessen wurde in diesem Fall die Resistenz der Hamsterzellen gegenüber einer chemischen Substanz mit der Bezeichnung 8-azoguanin.

Während normale Hamsterzellen bei Anwesenheit dieser Substanz keine Zellteilung durchführen, kann durch eine Bestrahlung eine Mutation in den Zellen ausgelöst werden, die die Zelle zum Abbau dieser Substanz befähigt und damit eine Störung der Zell-

teilung verhindert. Die so ermittelbare Mutationshäufigkeit ist in Bild 24 (rechtes Bild) als Funktion der Neutronen- und Gammadosis (Co-60- γ -Strahlen) dargestellt (Ke, Ro 72). Für alle drei betrachteten Effekte sind die RBW-Werte innerhalb der experimentellen Ungenauigkeit gleich. Damit scheint die Aussage zulässig zu sein, daß die RBW doch trotz oben angestellter Bedenken eine geeignete Größe für die Bewertung unterschiedlicher Strahlenarten darstellen kann.

Eine Zusammenstellung aller RBW-Werte von Neutronen für verschiedene Effekte ist in Bild 25 vorgenommen worden. Oberhalb einer Dosis von 1 rad liegen die RBW-Werte für verschiedene Effekte alle recht gut beieinander. Unterhalb von 1 rad treten jedoch offensichtlich Diskrepanzen auf.



- 1-3 Linsentrübung der Maus
- 4 Farbmутanten in Haarzellen von Tradescantia
- 5 Erzeugung von Brusttumoren der Ratte
- 6 Chromosomenaberrationen in menschlichen Lymphozyten
- 7-8 Wachstums-minderung in Vicia-faba-Wurzeln
- 9 Hautschäden bei Mensch, Ratte, Maus und Meerschweinchen
- 10 Inaktivierung der Zellen in den Lieberkühnschen Krypten der Maus
- 11 Verschiedene Wirkungen auf Pflanzensamen

Bild 25:

Relative Biologische Wirksamkeit von Neutronen als Funktion der Neutronendosis für verschiedene Effekte

Neuere Untersuchungen von Barendsen (Ba 79) über die Abhängigkeit der RBW von der Ionisationsdichte zeigen, daß sich im Nieder-LET-Bereich eine zusätzliche Abhängigkeit vom untersuchten biologischen Effekt ergibt. Wie bereits im Bild 22 erläutert wurde, verlaufen unterhalb von $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$ die RBW-LET-Kurven mit einem geringen Anstieg bei zunehmendem LET, wenn das Zellüberleben als Kriterium der Strahlenwirkung genommen wird. Betrachtet man aber diese Abhängigkeit der RBW vom LET für Chromosomenaberrationen, so erkennt man einen deutlich steileren Anstieg bei zunehmendem LET (Bild 26). Daraus ist zu schließen, daß im Bereich kleiner LET-Werte Chromosomenaberrationen möglicherweise wenig geeignet sind, eine Basis für einen Bewertungsfaktor darzustellen.

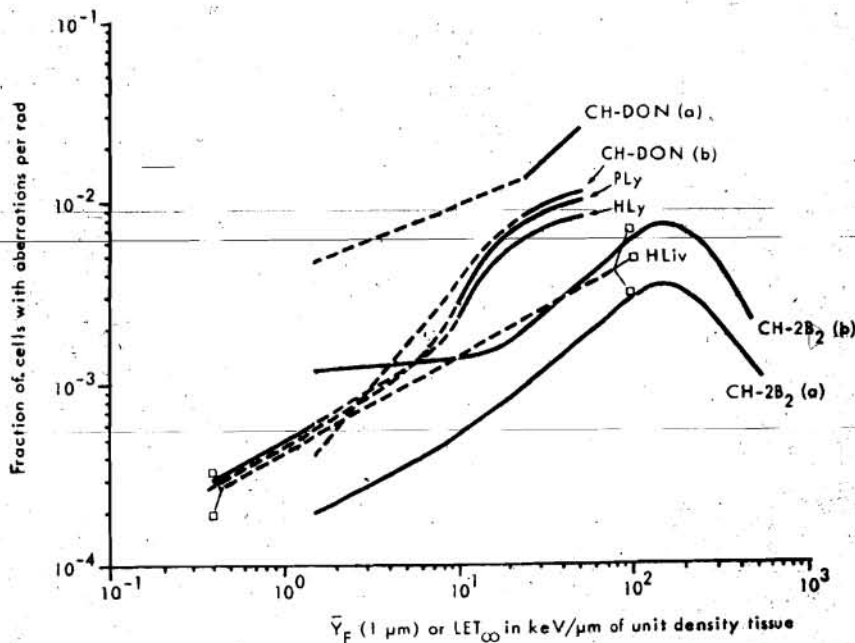


Bild 26:

Vergleich der Wirksamkeit pro Einheitsdosis für die Induktion verschiedener chromosomaler Strukturänderungen als Funktion des LET

Es zeigt sich also, daß die RBW sich darstellt als eine komplexe Größe, die abhängt von

- Dosis,
- LET und
- dem gewählten Kriterium für die Strahlenwirkung (Zellüberleben, Chromosomenaberrationen, Mutationen).

Im Bereich kleiner Strahlendosen ist die RBW weder als Funktion der Dosis noch als Funktion des LET experimentell bestimmbar. Trotzdem muß für die Belange des Strahlenschutzes ein Bewertungsfaktor gefunden werden, der eine konservative Abschätzung der Wirkung von Strahlen unterschiedlicher Ionisationsdichte gewährleistet.

6.3 Somatische Mutation und Krebs

Während bisher der Schwerpunkt aller Betrachtungen über die biologische Wirkung von Strahlung auf Effekte unmittelbar nach einer Exposition beschränkt war - eine Betrachtung, die vornehmlich für die Strahlentherapie von Bedeutung ist -, sollen nun die sogenannten Späteffekte als Funktion der Dosis und des LET behandelt werden.

Die Induktion von Krebs durch ionisierende Strahlung ist neben der Induktion von genetischen Schäden eine der wichtigsten Spätfolgen einer Strahlenexposition. Allgemein unbestritten ist, daß die Krebsentstehung in der Regel auf Veränderungen in der DNS zurückgeführt werden kann und daß neben chemischen Substanzen auch ionisierende Strahlung solche Veränderungen bewirkt. Die molekularen Ursachen, z.B. eine fehlerhafte Reparatur von strahleninduzierten Schäden in der DNS, wurden eben schon besprochen.

Ein charakteristisches Merkmal von Tumorzellen ist deren unbegrenzte Teilungsfähigkeit. Diese Fähigkeit wurde z.B. von Borek und Hall (Bo, Ha 73) an Kulturen embryonaler Zellen des Hamsters untersucht. Unbestrahlte Zellen dieses Typs zeigen einen Wachstumsstop, wenn sich die Zellen berühren (Kontakt-Inhibition). Mit zunehmender Strahlenexposition verliert ein Teil dieser Zellen diese Eigenschaft, so daß sie sich weiter teilen und große mikroskopisch beobachtbare Zellklumpen bilden. Die Dosis-Wirkungsbeziehung für diesen Effekt ist in Bild 27 dargestellt, das auch zum Vergleich die Überlebenskurve dieser embryonalen Zellen enthält.

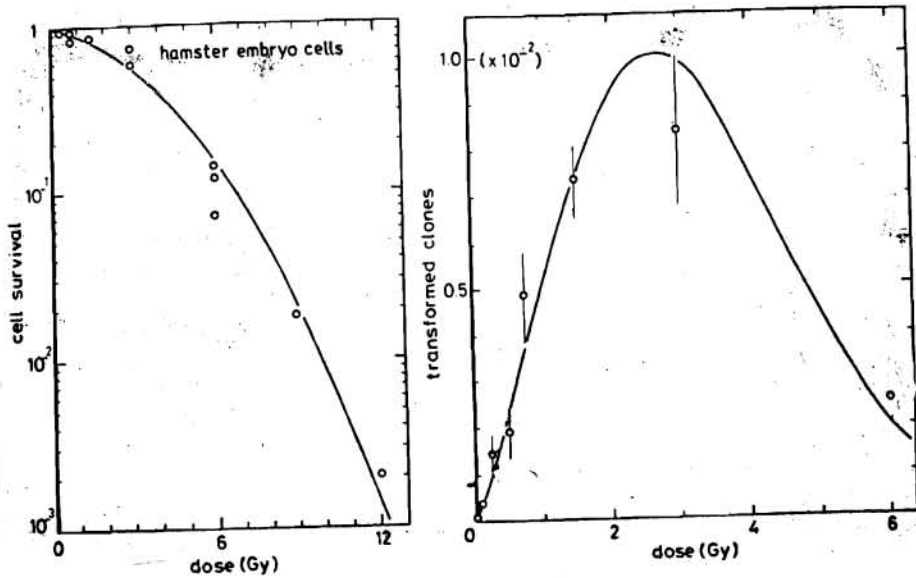


Bild 27:

Dosis-Wirkungskurven für Zellüberleben (links) und Zelltransformation (rechts) von embryonalen Hamsterzellen nach Bestrahlung

Die Zunahme an transformierten Zellen steigt mit der Dosis bis auf ein Maximum an, um dann wieder abzufallen. Diese Abnahme ist auf den in diesem Dosisbereich überwiegenden Effekt der Teilungsinaktivierung bzw. des Absterbens der Zellen durch die Strahlenexposition zurückzuführen. Damit sind also zwei Dosisbereiche zu unterscheiden: Bei niedrigen Strahlendosen überwiegt der Effekt der Zelltransformation, während bei genügend hohen Dosen die Inaktivierung der Zellen dominiert. Dieser qualitative Verlauf der Dosis-Wirkungsbeziehungen gilt offenbar für alle Zellen, auch für Strahlenexpositionen mit unterschiedlicher Ionisationsdichte. Die Wirkung von Strahlen mit unterschiedlicher Ionisationsdichte ist in Bild 28 wiedergegeben (Ch, Le 81). Hier wurde die Inzidenz von Leukämie in Mäusen ermittelt. Bild 29 zeigt die Induktion von Krebs in Ratten nach Inhalation von Cm-244-O₂-, Pu-239-O₂- und Pu-238-O₂-Staub.

Untersuchungen über die Tumorzinzidenz nach Bestrahlung beim Menschen liegen verständlicherweise nicht in dem Umfang vor

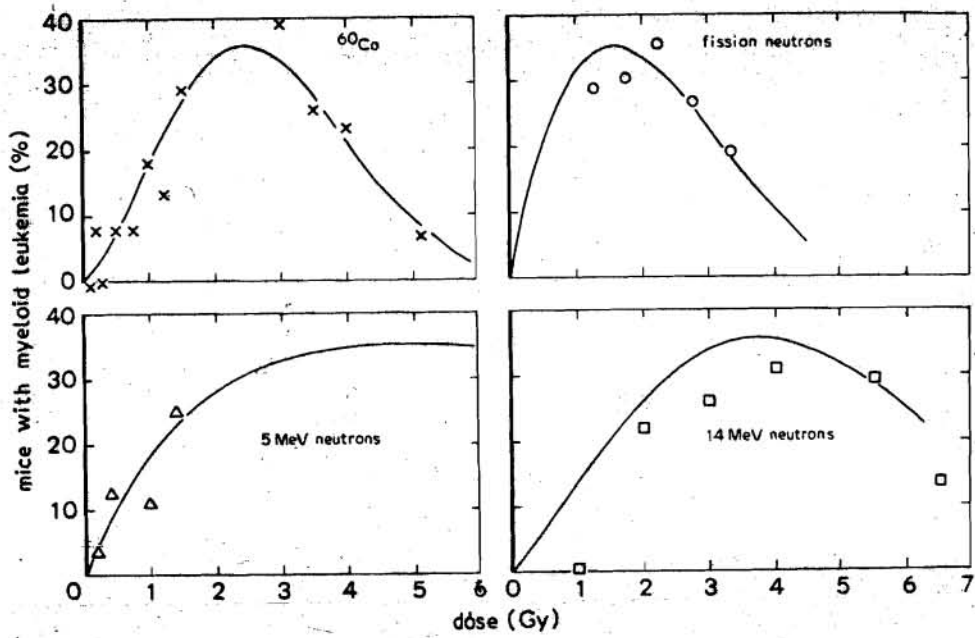
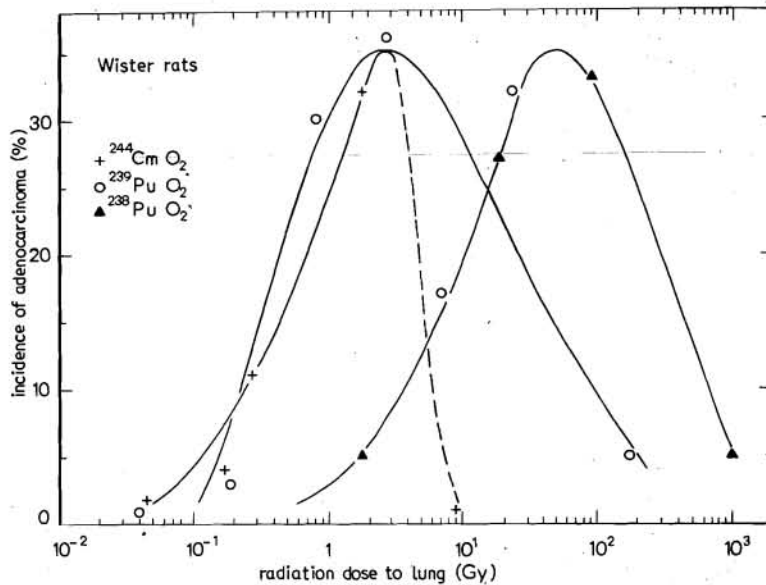


Bild 28:

Inzidenz myeloischer Leukämie in Mäusen nach Bestrahlung mit Gamma- und Neutronenstrahlen



Die Kurven durch die Meßpunkte sind nach Augenmaß gezeichnet.

Bild 29:

Dosis-Wirkungskurven für die Induktion von Adenokarzinomen in Wistar-Ratten nach α -Bestrahlung von inhalierten Cm-244-O_2 -, Pu-239-O_2 - und Pu-238-O_2 -Staub

wie für andere Säugetiere. Bekannt sind die Untersuchungen der Krebshäufigkeit bei Röntgenologen oder den Leuchtzifferblatt-Malern in den USA. Eine Verallgemeinerung der Ergebnisse aus diesen Studien ist insofern unbefriedigend, weil sie nur eine bestimmte Personengruppe umfaßt, die keinen repräsentativen Querschnitt einer Bevölkerung darstellt. Solche Ergebnisse liegen nur für die Überlebenden der Atombombenabwürfe von Hiroshima und Nagasaki vor. Die Daten über maligne Erkrankungen sind als Funktion der Dosis in Bild 30 dargestellt (UN 82).

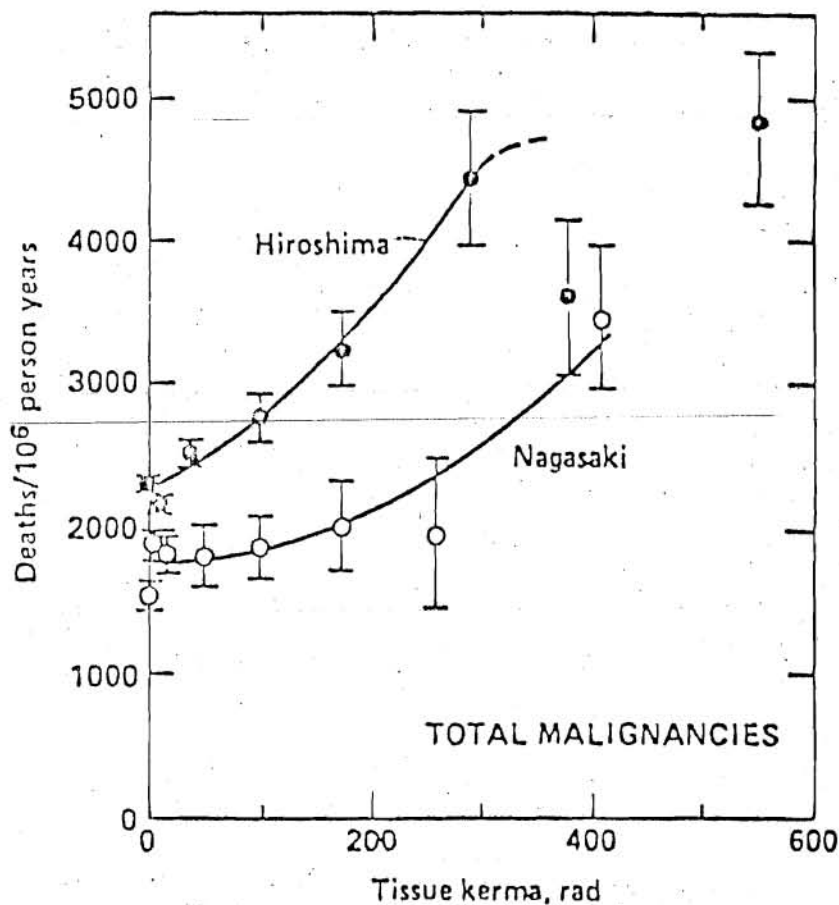


Bild 30:

Vergleich der bis 1977 beobachteten Todesfälle infolge maligner Erkrankungen nach den Atombombenabwürfen über Hiroshima und Nagasaki

Der Verlauf der Mortalitätsrate in Abhängigkeit von der Strahlendosis offenbart für die Daten von Nagasaki sehr eindrucksvoll, daß unterhalb einer Ganzkörperdosis von 100 rad ein si-

gnifikanter Späteffekt auch nach 32 Jahren nicht nachzuweisen ist; die Strahlung scheint also vollständig toleriert zu werden. Da die Strahlung in Hiroshima einen höheren Neutronenanteil enthielt, offenbart sich dies in einer größeren Wirksamkeit der Strahlung. Daraus läßt sich ableiten, daß sich bei einer Ganzkörperbestrahlung noch zusätzliche Einflußfaktoren bemerkbar machen, die sich bei Experimenten mit Einzelzellen nicht beobachten lassen. Auf diesen Sachverhalt soll später näher eingegangen werden.

7. KONSEQUENZEN FÜR DEN STRAHLENSCHUTZ

Für die Belange des Strahlenschutzes sind die auf biologischen Experimenten beruhende Festlegung eines geeigneten Bewertungsfaktors einer Strahlenart und die daraus resultierende Abschätzung eines Risikos einer Strahlenbelastung von grundlegender Bedeutung. Daher sollen in der vorliegenden Abhandlung nur diese beiden Aspekte des Strahlenschutzes diskutiert werden, da sie einen engen Bezug zu strahlenbiologischen Grundlagen besitzen.

Die Prinzipien und Konzepte des Strahlenschutzes - z.B. Prinzip der Optimierung, System der Dosisgrenzwerte - möge der geneigte Leser der einschlägigen Literatur entnehmen (IN 77, Ze, Kr 77).

7.1 Der Qualitätsfaktor im Strahlenschutz

Die bisherigen Betrachtungen haben gezeigt, daß die Festlegung eines einheitlichen RBW-Wertes für die Strahlentherapie auf der einen und den Strahlenschutz auf der anderen Seite mit zahlreichen Problemen behaftet ist.

Für die Belange des Strahlenschutzes ist nur der Bereich geringer Strahlendosen von Interesse. In diesem Dosisbereich ist die RBW unabhängig von der Strahlendosis. Daher läßt sich ein Bewertungsfaktor festlegen, der ebenfalls unabhängig von der Dosis ist. Die International Commission on Radiation Protection

(ICRP) definiert einen sogenannten Qualitätsfaktor Q , der insbesondere die stochastischen Effekte einer Strahlenexposition berücksichtigt, durch die Gleichung

$$H = N \cdot Q \cdot D \quad [\text{Sv}]$$

Dabei bedeutet H die Äquivalentdosis an einem Ort im Gewebe, D die absorbierte Dosis und N ein modifizierender Faktor, der andere Einflüsse als Strahlung beschreibt. Es gilt bis auf weiteres $N = 1$.

Dieser Qualitätsfaktor hängt nur noch vom LET der verwendeten Strahlung ab. Die Tabelle 2 zeigt einige festgelegte Werte

Tab. 2:

L_{∞} - Q -Beziehung für verschiedene Strahlenarten

L_{∞} in Wasser (keV/ μm)	Q
3,5 (und weniger)	1
7,0	2
23,0	5
53,0	10
175,0 (und höher)	20

von Q . Zwischenwerte können aus Bild 31 (IN 77) entnommen werden, das das Bremsvermögen von geladenen Teilchen in Wasser zeigt. Oberhalb von 175 keV/ μm wird der Qualitätsfaktor unverändert bei $Q = 20$ belassen. Die RBW würde in diesem Bereich wieder abfallen (Bild 22). Es ist offensichtlich, daß der Qualitätsfaktor nur noch wenig mit der RBW zu tun hat, von der er abgeleitet wurde.

In den Tabellen 3 und 4 ist noch einmal der Unterschied der beiden Bewertungsfaktoren Q und RBW für Strahlung mit unter-

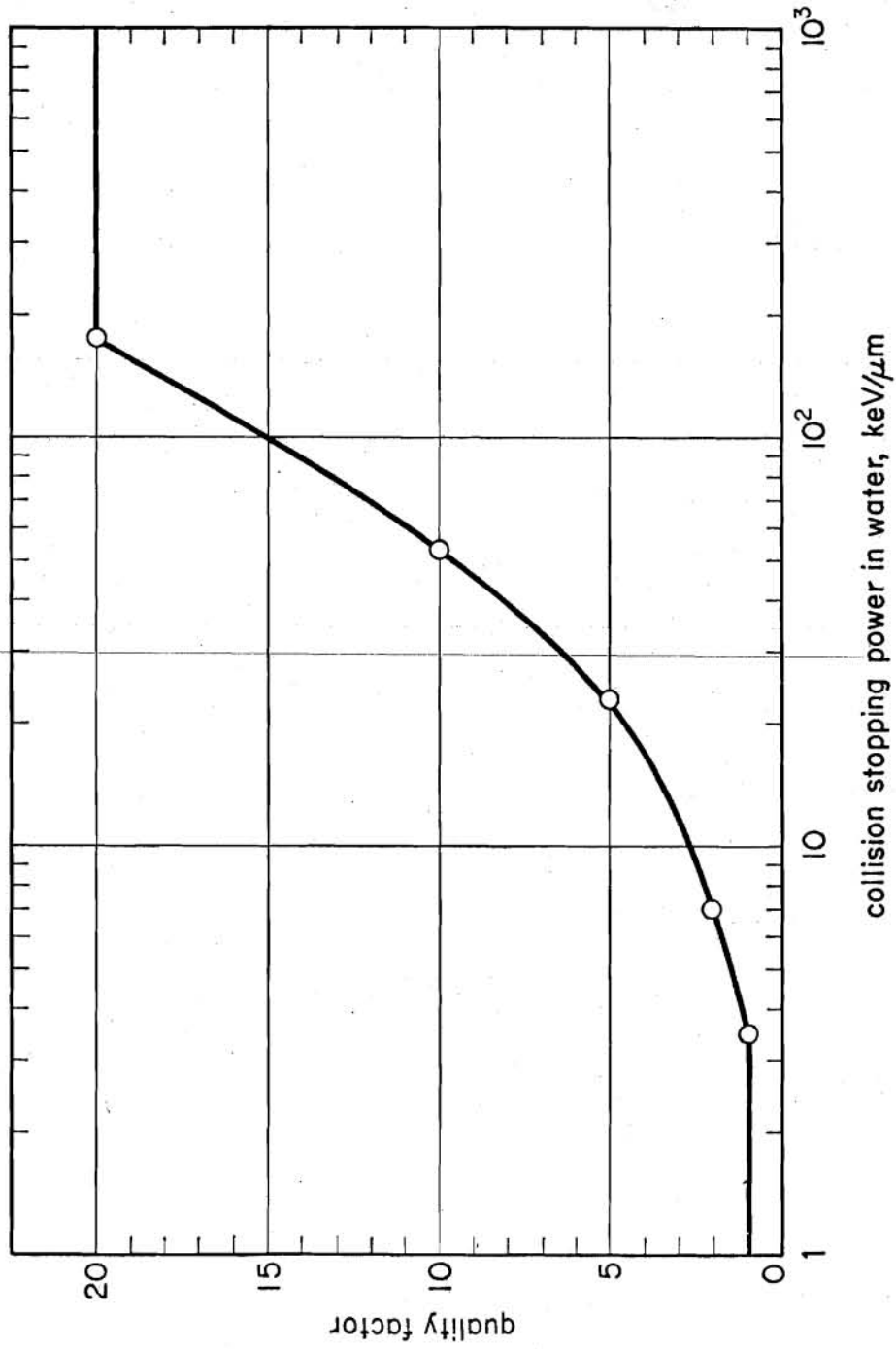


Bild 31:
Qualitätsfaktor als Funktion des Bremsvermögens in Wasser

Tab. 3:

Gültigkeitsbereiche der Bewertungsfaktoren Q und RBW für stochastische und nichtstochastische Effekte

Dosisbereich	Stochastische Effekte	Nichtstochastische Effekte	Faktor
D < 500 mSv/a	ja	nein	Q
D > 100 mSv/d	ja	dominierend	RBW

Tab. 4:

Abhängigkeit des Qualitätsfaktors Q und der RBW von verschiedenen Einflußgrößen

Bewertungs- faktoren Ein- flußgrößen	Q	RBW
LET	ja	ja
Dosis	nein	ja
Biologischer Effekt	Krebsinduktion	DNS-Schäden Chromosomen-Aberrationen Mutationen Zellüberleben

schiedlichem LET übersichtlich zusammengestellt worden. Insbesondere wird deutlich, daß bei hohen Strahlenexpositionen, wie etwa in der Strahlentherapie oder bei Strahlenunfällen, weiterhin die RBW die geeignete Bewertungsgröße darstellt.

7.2 Strahlenrisiko

Auf der Basis der eben definierten und erläuterten Äquivalentdosis ist es möglich, eine Risikoabschätzung durchzuführen. Als Strahlenrisiko wird dabei die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Spätschäden verstanden. Zwei Typen von Spätschä-

den, die auf Schäden in der DNS zurückgehen, werden unterschieden: genetische Schäden in der 1. und 2. Generation und stochastische Schäden (Krebs).

Die überwiegende Zahl an Untersuchungen über genetische Schäden wurde an Insekten - z.B. Muller's Untersuchungen an der Drosophila - oder Mäuse- bzw. Hamsterzellen durchgeführt. Die Übertragbarkeit der so gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen bleibt problematisch. Bekannt sind eine Reihe von Erkrankungen, die eindeutig auf spontanen chromosomalen Veränderungen basieren (z.B. Mongolismus, Phenylketonurie). Eine Strahlenexposition erzeugt keine neuartigen Erkrankungen, sondern erhöht nur die Eintrittswahrscheinlichkeit bereits bekannter Erkrankungen.

Neuere Untersuchungen über genetische Schäden an Überlebenden der Atombombenversuche von Schull und Mitarbeitern (Sc, Ot 81) zeigen, daß die Verdopplungsdosis für diese Effekte bei 150 rem liegt statt bei 100 rem, wie aus Tierexperimenten ermittelt wurde. Weitere, sehr unsichere Schätzungen beruhen auf den Untersuchungen von Patienten, die eine Strahlentherapie mit Röntgenstrahlen erfahren haben und bei denen die Rate von Mutationen um etwa 2 - 5 % erhöht war. In der Fachwelt wird immer häufiger die Ansicht vertreten, daß die genetischen Schäden gegenüber den somatischen von geringerer Bedeutung sind. Insbesondere ist auch zu beachten, daß zwischen der Erzeugung genetischer Schäden und deren Elimination durch Selektion ein Gleichgewicht herrscht.

Die Befunde über strahleninduzierte Tumore dagegen sind vergleichsweise sehr viel zahlreicher. Aus den epidemiologischen Untersuchungen über das Strahlenkrebsrisiko beim Menschen folgt, daß für die Krebsinduktion folgende Organe bzw. Gewebe besonders empfindlich sind: rotes Knochenmark (Leukämie), die weibliche Brust, die Lunge und die Schilddrüse. Gesicherte Befunde für Strahlung mit niedrigem LET liegen nur bei Bestrahlung mit hoher Dosisleistung vor, wie sie z.B. in der Strahlentherapie verwendet wird, jedoch nicht bei chronischer Bestrahlung mit geringer Dosisleistung.

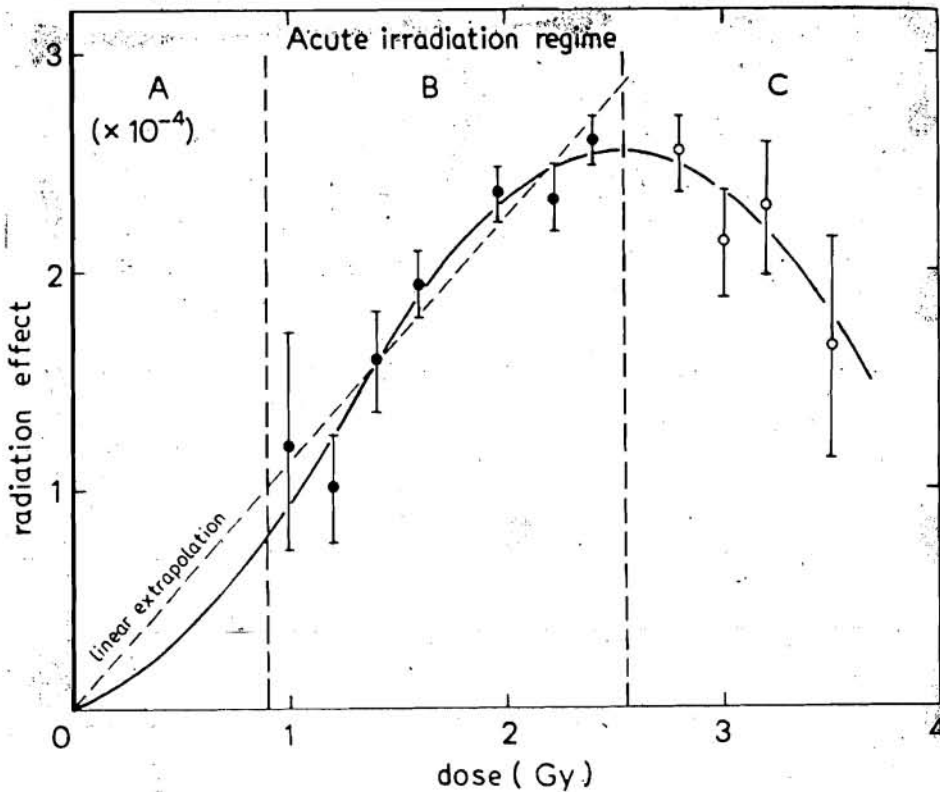


Bild 32:

Beispiel für eine lineare Extrapolation vom Bereich hoher Strahlendosen (B) in den Bereich kleiner Strahlendosen (A) einer Dosis-Wirkungskurve

Bild 32 zeigt, in welchem Dosisbereich die Befunde über Krebserkrankungen gewonnen wurden. Für den Bereich kleiner Strahlendosen sind Abschätzungen des Verlaufs der Dosis-Wirkungsbeziehung vorzunehmen. Allgemein akzeptiert ist eine lineare Abschätzung des Strahlenrisikos aus dem Bereich hoher Dosen bis auf das Niveau der natürlichen Strahlenbelastung (CO 80, IN 77). Eine lineare Abschätzung der Form

$$R = \alpha \cdot H$$

in Bild 32 zeigt, daß damit eine pessimistische Abschätzung vorgenommen wird. R bedeutet das Risiko, H die Äquivalentdosis und α der Risikofaktor. Da das strahlenbedingte Risiko einzelner Organe T unterschiedlich ist, kann wegen der angenommenen Linearität das Gesamtrisiko R auch geschrieben werden:

$$R = \sum_T \alpha_T \cdot H_T = \alpha_{\text{eff}} \cdot H_{\text{eff}}$$

Es bedarf hier wohl nicht einer ausführlichen Begründung, daß die Strahlenexposition des Menschen in vernünftiger Weise zu begrenzen ist. Die ICRP hat Grenzwerte für die Bestrahlung des Ganzkörpers und einzelner Organe vorgeschlagen, die inzwischen von vielen Ländern übernommen worden sind. Grundlage der Risikobetrachtungen bildet das Konzept der effektiven Äquivalentdosis. Die ICRP vertritt die Ansicht, daß das Gesamtrisiko einer Strahlenbelastung und nicht das einer bestimmten Erkrankung zu begrenzen ist. Auch für die Bundesrepublik soll dieses Konzept übernommen werden und das historische Konzept des kritischen Organs ablösen (RA 80). Bei einer Ganzkörperbestrahlung wurde bisher nur das rote Knochenmark als kritisches Organ in bezug auf somatische Schäden angesehen, weil man die Leukämie als dominierenden Spätschaden betrachtete. Es ist aber heute bekannt, daß das Risiko fataler, stochastischer Spätschäden nach Ganzkörperbestrahlung 3- bis 5mal höher ist als das Leukämierisiko (Ja, Pa 81).

Als Dosiskenngröße zur Beurteilung des gesamten stochastischen Schadensrisikos wird die effektive Äquivalentdosis herangezogen (IN 77). Sie ist definiert durch

$$H_{\text{eff}} = \sum_T w_T \cdot H_T,$$

wobei H_T die mittlere Dosis in einem Organ (Tissue) und w_T ein Wichtungsfaktor ist, der proportional dem Schadensrisikofaktor ist. Da über alle relevanten strahlenempfindlichen Gewebe summiert wird und $\sum_T w_T = 1$ ist, bewirkt eine inhomogene Bestrahlung des Körpers mit einer effektiven Äquivalentdosis H_{eff} das gleiche stochastische Schadensrisiko für ein Individuum wie eine homogene Ganzkörperbestrahlung mit der Dosis $H_{\text{GK}} = H_{\text{eff}}$.

Die von der ICRP empfohlenen Wichtungsfaktoren w_T sind in der Tabelle 5 zusammengestellt. Für alle Organe, mit Ausnahme der Gonaden, wurden sie abgeleitet aus den mittleren Risikofaktoren für die Krebsmortalität in den einzelnen Geweben, die sich aus der Annahme einer linearen Dosis-Risikobeziehung ergeben.

Tab. 5:

Wichtungsfaktoren für das Strahlenrisiko einzelner Organe und Gewebe

Gewebe	w_T
Gonaden	0,25
Brust	0,15
Knochenmark (rot)	0,12
Lunge	0,12
Schilddrüse	0,03
Knochenoberfläche	0,03
Restliches Gewebe	0,3
Summe w_T	1

Dieses Konzept der effektiven Äquivalentdosis ist biologisch sehr viel sinnvoller und vereinfacht den praktischen Strahlenschutz. Eine inhomogene, kombinierte externe und interne Strahlenexposition kann durch einen einzigen Wert der effektiven Äquivalentdosis charakterisiert werden.

8. WIRKUNG KLEINER STRAHLENDOSEN

Die Wirkung ionisierender Strahlen auf Säugetierzellen hängt sowohl von dosimetrischen als auch von zellulären Parametern ab. Über die Wirkungen hoher Strahlendosen auf Säugetierzellen von mehr als 10 rad (0,1 Gy) ist bereits früher gesprochen worden.

Als Bereich kleiner Strahlendosen wird der Bereich angesehen, in dem eine experimentelle Bestimmung der Dosis-Wirkungsbeziehung für fast alle Strahleneffekte außerordentlich schwierig oder sogar als unmöglich beurteilt wird. Die Ursachen für die Schwierigkeiten liegen einmal in der schlechten Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aufgrund der biologischen Variabilität und zum anderen in der "Kleinheit" der Effekte, die sich kaum vom Kontrollwert abheben. Da die Grenze des Bereichs

kleiner Strahlendosen von der Größe des bestrahlten empfindlichen Volumens abhängt, gilt es zunächst, eine sinnvolle Definition dieses Dosisbereiches festzulegen.

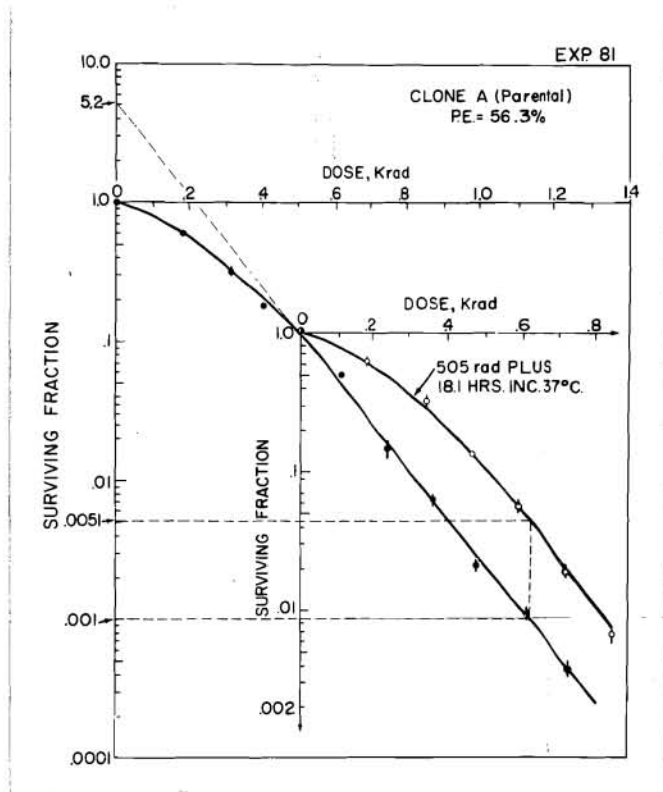
Nach den Atombombenabwürfen auf Hiroshima und Nagasaki geriet in der Öffentlichkeit die schon zu Beginn der Strahlenbiologie gemachte Entdeckung in Vergessenheit, daß geeignete Strahlendosen auch eine stimulierende Wirkung auf Organismen ausüben können. Schon damals wurde diesen oft auf einen Zufall beruhenden Entdeckungen angesichts der Erfolge in der medizinischen Strahlentherapie kaum Beachtung geschenkt. Die friedliche Entwicklung der Kerntechnik nach dem 2. Weltkrieg lenkte die Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit noch mehr auf mögliche gesundheitliche Auswirkungen ionisierender Strahlen im Bereich kleiner Dosen.

Der historischen Entwicklung folgend, sollen zunächst Wirkungen ionisierender Strahlen betrachtet werden, die die Grundlage für eine Extrapolation von hohen zu niedrigen Dosen bilden.

8.1 Dosisfraktionierung und Dosisleistung

Seit der Erfindung des sogenannten Kolonietests durch Puck und Marcus im Jahre 1956 wird die Wirkung ionisierender Strahlen im Bereich hoher Strahlendosen ($> 0,1$ Gy) überwiegend an Einzelzellen in Kultur durchgeführt.

Bild 33 zeigt eine auf diese Weise gewonnene Überlebenskurve von Hamsterzellen in Kultur nach einer Röntgenbestrahlung. Wie bereits früher eingehend erläutert wurde, ist die Schulter in der Überlebenskurve ein Maß für das Reparaturvermögen dieser Zellen. Mit zunehmender Strahlendosis erschöpft sich die Fähigkeit der Zellen, zwischen den einzelnen Treffern bzw. Energieabsorptionen die entstandenen Schäden zu reparieren, so daß schließlich der Übergang in den linearen Kurventeil oberhalb 500 rad erfolgt. Daß in diesem Dosisbereich die Reparaturprozesse in der Zelle nicht zum Erliegen kommen, konnten Elkind et al. 1967 (El, Wh 67) in eindrucksvoller Weise mit Hilfe des Fraktionierungseffekts nachweisen.



Nach einer Dosis von 505 rad und einer Inkubationszeit von 18 Stunden wurde die Bestrahlung fortgesetzt (2.-Kurve, Meßwerte mit "0" bezeichnet).

Bild 33:

Beispiel einer Fraktionierungskurve

Wird eine Strahlendosis D in zwei Portionen D_1 und D_2 aufgeteilt und die Zeitdauer zwischen diesen beiden Bestrahlungen erhöht, so erhöht sich auch die Überlebenswahrscheinlichkeit der Zellen, obwohl die Gesamtdosis $D = D_1 + D_2$ gleichgeblieben ist (Bild 33).

Eine fraktionierte Bestrahlung ist also weniger wirksam als eine einmalige Bestrahlung mit gleicher Gesamtdosis. Aus solchen Fraktionierungsexperimenten läßt sich dann die sogenannte Erholungs- bzw. Reparaturzeit gewinnen, die für fast alle Säugetierzellen zwischen 4 und 6 Stunden liegt. Nach dieser Zeit ist die Reparatur von Strahlenschäden weitgehend abgeschlossen (Fi 77).

Erhöht man die Zahl der Dosisfraktionen bei gleicher Gesamtdosis und läßt den Zellen genügend Zeit zur Reparatur während der Bestrahlungspausen, so nimmt die Überlebenswahrscheinlichkeit zu, bis eine über den gesamten Dosisbereich lineare Dosis-Wirkungskurve resultiert. Diese lineare Überlebenskurve entspricht einer Bestrahlung von Zellen mit entsprechender Dosisleistung (z.B. 0,25 Gy/h).

Wie bereits früher gezeigt wurde, stellt die DNS (Erbsubstanz) den dominierenden strahlenempfindlichen Treffbereich dar. Bei einer Bestrahlung mit geringer Dosisleistung liegen die Teilchendurchgänge in der DNS zeitlich so weit auseinander, daß die Reparatur entstandener Strahlenschäden ungehindert ablaufen kann.

Aus dem Bild 34 (Ch, Le 81) wird deutlich, daß letztlich alle Dosiseffektkurven eine endliche Anfangsneigung aufweisen müßten, die der einer Dosiseffektkurve bei niedrigen Dosisleistungen entspricht.

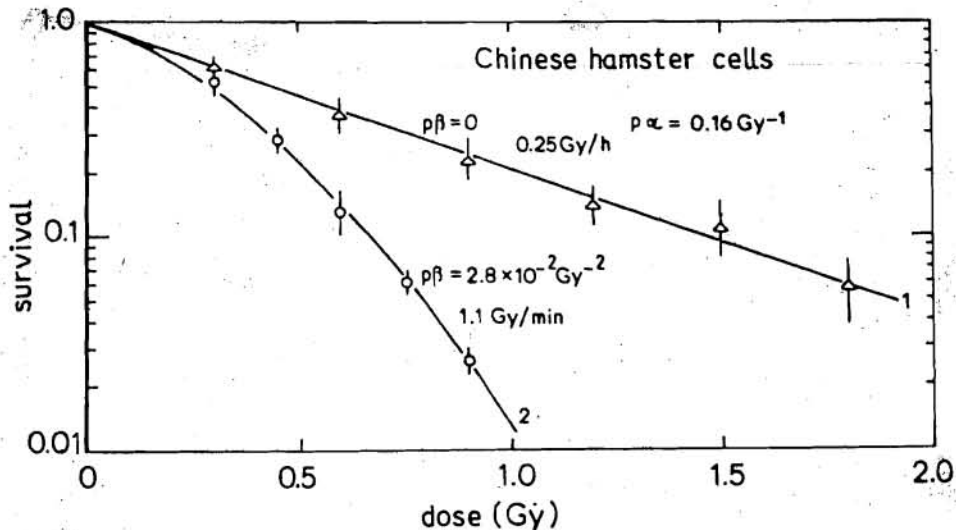


Bild 34:

Einfluß der Dosisrate auf das Überleben von Hamsterzellen in Kultur

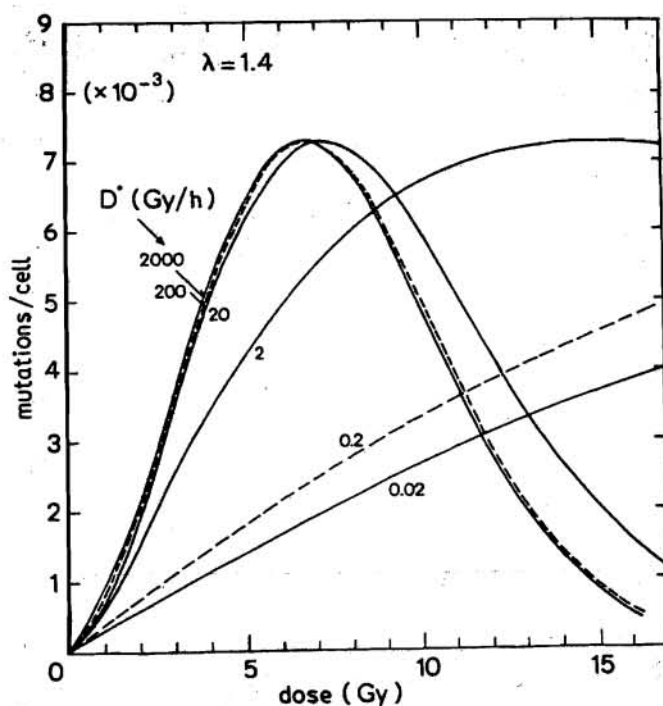


Bild 35:

Änderung der Kurvenform für die Mutationsfrequenz als Funktion der Dosisrate

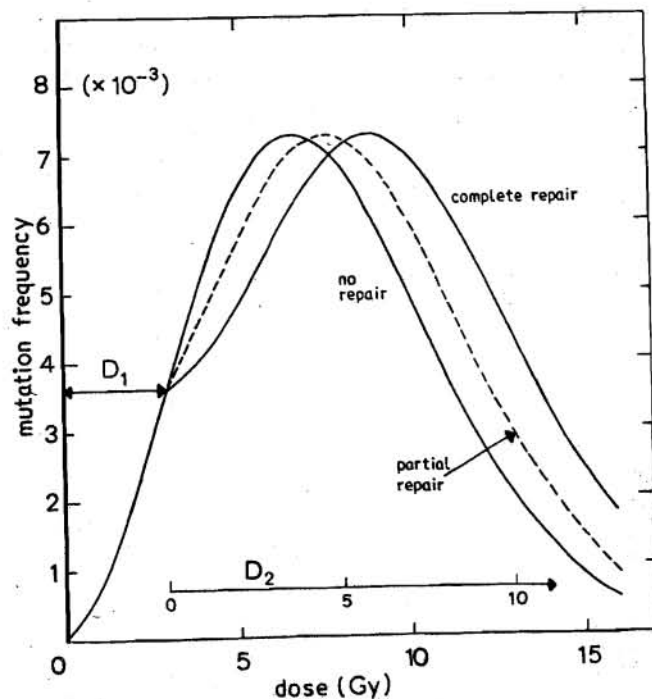


Bild 36:

Einfluß der Dosisfraktionierung auf den Verlauf der Mutationsfrequenz

Bild 35 und 36 zeigen den Dosisleistungs- und den Fraktionierungseffekt für Mutationen (Ch, Le 81). Auch diese Kurven lassen sich in der eben beschriebenen Weise interpretieren.

Die Existenz des Dosisfraktionierungs- und Dosisleistungseffekts hängt von der Fähigkeit der Zellen ab, Schäden nach einer Bestrahlung zu reparieren. Wenn man also durch geeignete Inhibitoren (chemische Hemmstoffe) die Reparatur unterbindet, dürften beide Effekte nicht mehr beobachtbar sein. Dieser Zusammenhang wurde tatsächlich von Elkind (El 74) bestätigt. Zellen, die Strahlenschäden nicht mehr reparieren können, weisen keinen Schulterbereich in der Dosiseffektkurve für hohe Dosisleistung auf.

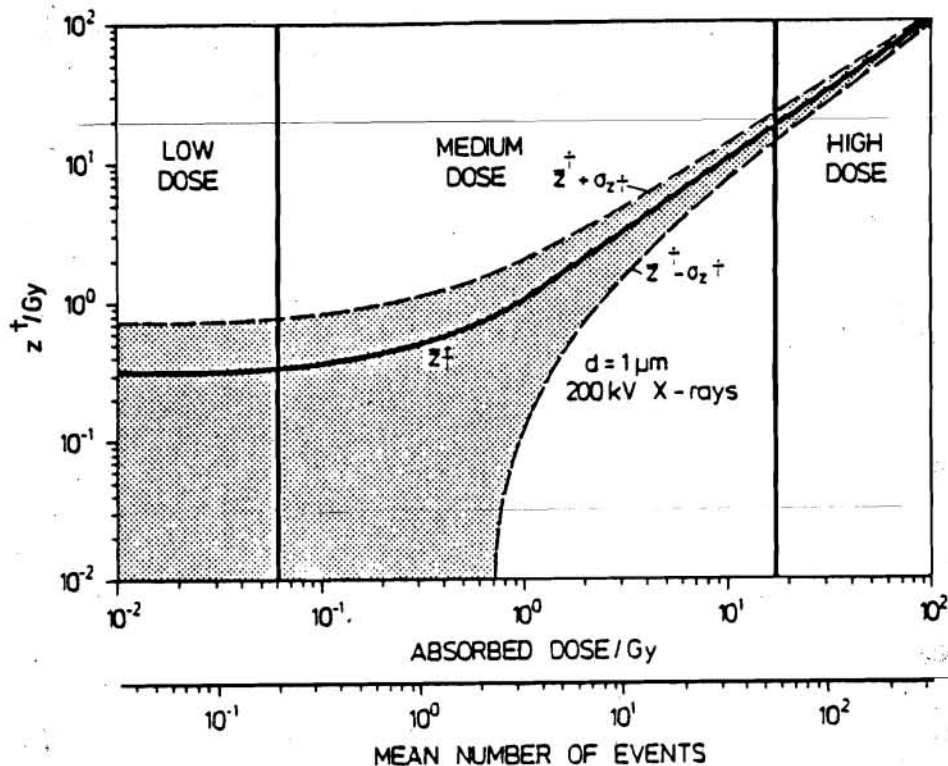
Auch die experimentellen Befunde für dicht ionisierende Strahlen (z.B. α -Teilchen), bei denen ebenfalls kein Dosisfraktionierungs- und Dosisleistungseffekt nachweisbar ist, weil die Kurven rein exponentiell verlaufen, sind durch die von der Strahlung erzeugten nicht reparierbaren DNS-Schäden erklärbar.

Die aus experimentellen Befunden gezogene Schlußfolgerung, daß bei niedrigen Strahlendosen (<10 rad) ein linearer Zusammenhang zwischen Dosis und Effekt zu erwarten ist, läßt sich auch theoretisch herleiten.

Die Quantennatur der ionisierenden Strahlung führt in mikroskopischen kleinen Volumina wie etwa dem Zellkern oder den Chromosomen zu erheblichen Fluktuationen während der Energieabsorption. Je größer die lokale Energiekonzentration ist, desto größer ist der biologische Effekt; und je kleiner das empfindliche Volumen ist, desto größer sind die Schwankungen der Energiekonzentration und damit die Konzentration der erzeugten molekularen Effekte. Zur Beschreibung der mikroskopischen Energieverteilung ist daher nach dem ICRU Report 33 (IN 80) die spezifische Energie zu verwenden.

8.2 Festlegung des Bereichs kleiner Strahlendosen

Der Zusammenhang zwischen der spezifischen Energie und der makroskopischen Dosis ist in Bild 37 dargestellt. Bei hohen Dosen stimmt der Mittelwert von z mit der Dosis weitgehend überein. Unterhalb von 1 Gy weicht z von D ab und verläuft dann ab 0,1 Gy konstant mit der Dosis D . In diesem Fall tritt ein Energiedepositionsereignis im Volumen von 1 μm Durchmesser ein. Nach ICRU spricht man von niedrigen Strahlendosen, wenn die absorbierte Dosis kleiner als oder gleich dem 0,2fachen der mittleren spezifischen Energie ist und 90 % des empfindlichen Volumens genau ein Ereignis erfahren. Der Bereich hoher Strahlendosen beginnt, wenn die relative Standardabweichung der spezifischen Energie weniger als 20 % beträgt; dazwischen liegt der Bereich mittlerer Strahlendosen.



Die schraffierte Fläche gibt den Bereich der Fluktuation der Energiedeposition an.

Bild 37:

Verlauf der mittleren spezifischen Energie in Abhängigkeit von der Dosis

8.3 Anwendung des Konzepts der Mikrodosimetrie

Die in Bild 37 angegebenen Bereiche für kleine, mittlere und hohe Strahlendosen wurden für ein empfindliches Volumen von $1 \mu\text{m}$ Durchmesser berechnet. Da die Dimensionen der DNS sehr viel kleiner als $1 \mu\text{m}$ sind und im Bereich von ca. 2 nm liegen, handelt es sich hier erst recht um Einzelereignisse in der DNS (Bild 38). Daraus ergibt sich, daß die Erzeugung von primären Strahlenschäden, also Schäden, die noch nicht von der Zelle repariert sind, eine lineare Funktion der spezifischen Energie bzw. der Strahlendosis sein muß.

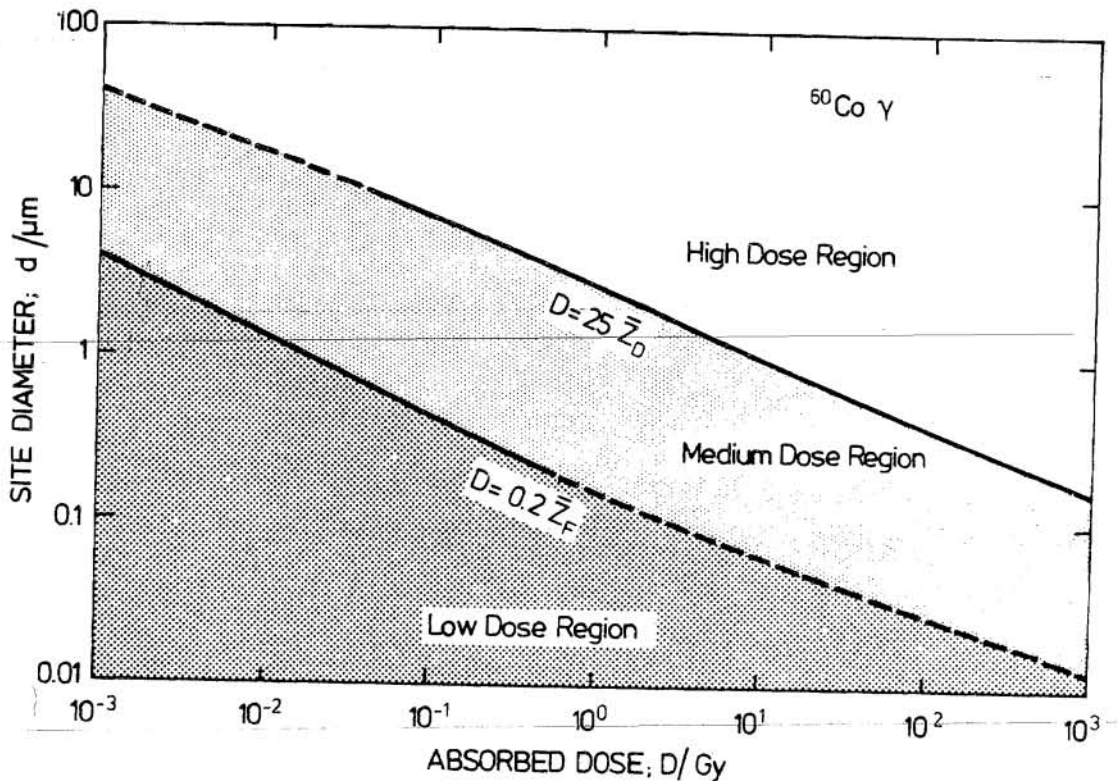


Bild 38:

Dosisbereiche für kleine, mittlere und hohe Dosen von Co-60-Gammastrahlen als Funktion der Größe des empfindlichen Volumens

Nimmt man an, daß durch die Reparatur von Strahlenschäden dieser lineare Zusammenhang nicht gestört wird, dann läßt sich für den biologischen Effekt ε (z.B. Zellüberleben, Mutation etc.) und der Dosis D folgender Ausdruck formulieren:

$$\varepsilon = \alpha \cdot D,$$

wobei die Proportionalitätskonstante α , die die Anfangsneigung der Dosiseffektcurven charakterisiert (für die Überlebensrate von Zellen gilt: $\log S = -\varepsilon(D) = -\varepsilon$), von dosimetrischen und biologischen Parametern abhängt. Eine Bestrahlung von Zellen mit unterschiedlicher Ionisationsdichte (LET) bewirkt eine Änderung dieser Anfangsneigung, die in einer Änderung des Spektrums von DNS-Schäden begründet ist. Mit zunehmender Ionisationsdichte nimmt der Anteil an Doppelstrangbrüchen zu. Die zur Bewertung von Strahlung mit unterschiedlicher Ionisationsdichte benutzte Definition der Relativen Biologischen Wirksamkeit stellt in diesem Dosisbereich das Verhältnis zweier Konstanten dar:

$$\begin{aligned} \varepsilon_Y &= \alpha_Y \cdot D_Y \\ \varepsilon &= \alpha \cdot D \end{aligned} \Rightarrow \text{RBW} = \frac{D_Y}{D} = \frac{\alpha}{\alpha_Y}$$

Eine Ermittlung der Koeffizienten α für Zellen mit unterschiedlicher Reparaturkapazität ist auf experimentellem Wege im Bereich kleiner Strahlendosen oft nicht möglich. Wünschenswert wäre eine schnelle Abschätzung dieser beiden Werte α und α_Y mit Hilfe physikalischer Methoden.

Eine solche Möglichkeit bietet die experimentelle Mikrodosimetrie, die die spektrale Verteilung (siehe Bild 6) von y ermöglicht. Wie schon oben erläutert wurde, unterliegt die lineale Energie y in den mikroskopischen Bereichen beträchtlichen Schwankungen. Aus der Häufigkeitsverteilung von y läßt sich ein Mittelwert \bar{y}_D ermitteln, der mit der spezifischen Energie korreliert ist ($\bar{z}_D \sim \bar{y}_D$) und der proportional zur Anfangsneigung von Dosiseffektcurven gesetzt werden kann:

$$\alpha = k \cdot \bar{z}_D$$

Bild 39 veranschaulicht die spektrale Verteilung der spezifischen Energie für verschiedene Strahlenarten (Ke, Ro 72). Je mehr sich diese Verteilungen zu höheren z-Werten verschieben, desto wirksamer wird die ionisierende Strahlung.

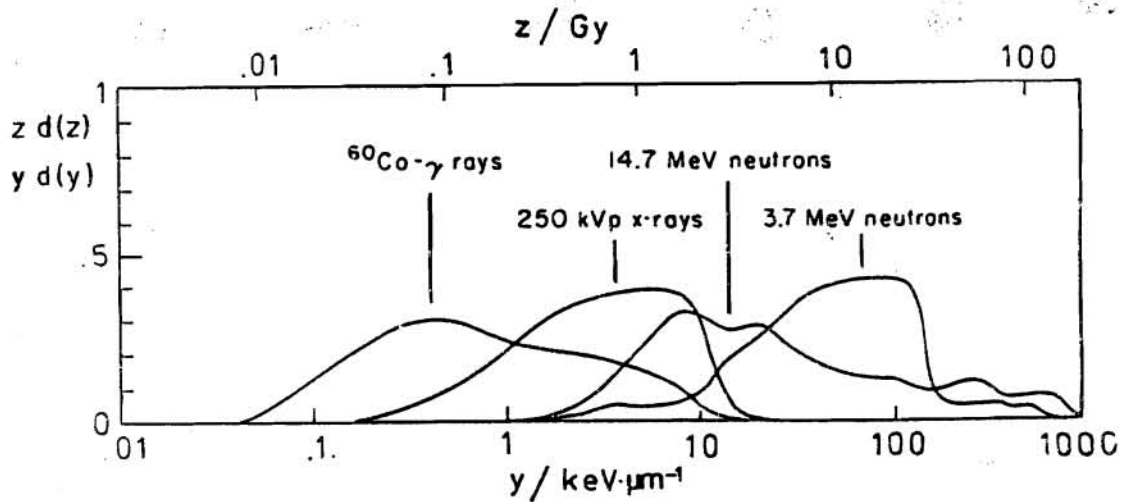


Bild 39:

Verteilung der Dosis über der linealen Energy y für kugelförmige Gewebebereiche von $1 \mu\text{m}$ Durchmesser

Nach ICRU kann die zelluläre RBW für genügend kleine Dosen durch den Ausdruck

$$\text{RBW} = \frac{k}{k_y} \cdot \frac{\bar{z}_D}{\bar{z}_{D,y}}$$

approximiert werden. Da die Parameter k und k_y von zellulären Eigenschaften und damit zum Teil auch wieder vom LET abhängen, stellt diese Darstellung der RBW eine starke Vereinfachung dar, die aber für viele strahlenbiologische Betrachtungen recht hilfreich sein kann.

Die Anwendung des Konzepts der Mikrodosimetrie liefert damit einen linearen Zusammenhang zwischen dem beobachteten Effekt einer Strahlenwirkung und der spezifischen Energie bzw. Dosis, aus der eine RBW-Relation hergeleitet werden kann, die auf physikalisch meßbaren Größen basiert. Letztlich kann mit diesem Formalismus auch eine Definition des im Strahlenschutz benutzten Qualitätsfaktors Q gegeben werden (IN 82).

Während die Beschreibung der Energiedeposition in Materie mit Hilfe des mikrodosimetrischen Konzepts in erster Näherung be-

friedigende Ergebnisse liefert, ist die Kenntnis molekularer und zellulärer Mechanismen nach einer Bestrahlung noch sehr unzureichend. Insbesondere ist die Annahme eines linearen Verlaufs der Dosis-Wirkungsbeziehung für höhere Organisationsstufen im Bereich mittlerer Strahlendosen nicht in jedem Falle gerechtfertigt. Bild 40 zeigt ein Beispiel eines nichtlinearen Verlaufs zwischen 1 und 2 Gy, der als Ausdruck einer Stimulation von Reparaturprozessen nach einer Bestrahlung gedeutet werden kann. Über eine Stimulierung von Reparaturprozessen durch ionisierende Strahlen mit mehr als 1 Gy berichten auch Leenhouts et al. (Le, Ch 78). Die Verfügbarkeit von Reparaturenzymen ist bei kleinen Strahlendosen als gering zu veranschlagen. Erst wenn die Zahl der geschädigten DNS-Bereiche ein gewisses Maß überschreitet, scheint eine erhöhte Produktion von Reparaturenzymen durch Freigabe entsprechend der Information auf der DNS selbst induziert zu werden (Ho 82). Während bei mehr als 1 Gy die Wahrscheinlichkeit von mehrfachen Absorptionseignissen in der DNS zunimmt und diese Tatsache offensichtlich eine Stimulation bewirken kann, handelt es sich

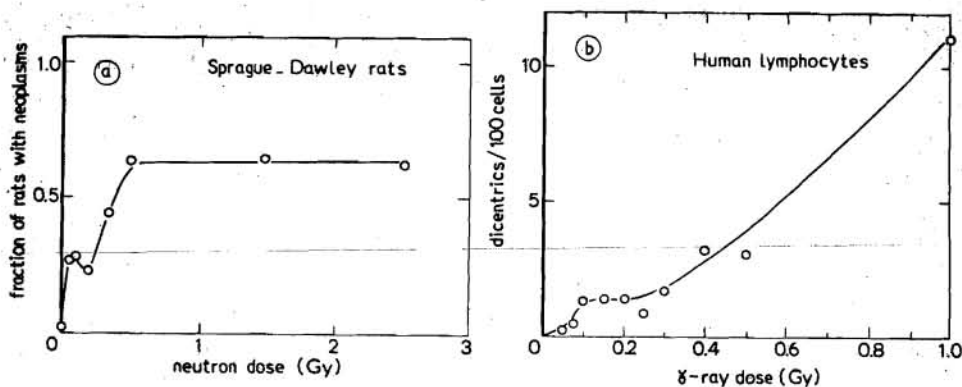


Bild 40:

a) Experimentelle Ergebnisse von Mammaneoplasmen in Sprague-Dawley-Ratten für Neutronenstrahlen

b) Induktion dizentrischer Chromosomenaberrationen in menschlichen Lymphozyten nach einer Gammabestrahlung

- wie wir gesehen haben - im Bereich kleiner Dosen überwiegend um Einzelereignisse, so daß eine stimulatorische Wirkung der Strahlung auf die Reparaturprozesse auszuschließen sein dürfte.

Aus der Tatsache, daß im Bereich kleiner Strahlendosen nur noch einzelne Absorptionsereignisse in der DNS erfolgen, die einen sehr großen zeitlichen Abstand voneinander haben, folgt, daß es äußerst schwierig sein dürfte, biologische Effekte zu beobachten. Dies soll an einem Zahlenbeispiel verdeutlicht werden.

Aus experimentellen Befunden bei hohen Strahlendosen ergibt sich, daß bei einer Röntgendosis von 1 rad in einer Einzelzelle in Kultur etwa 0,1 bis 0,3 DNS-Doppelstrangbrüche entstehen (Fe 75, Hu 79). Würden Strahlenarbeiter eine Strahlenbelastung von 5 rad (50 mSv) pro Jahr erhalten, so würden sich rein rechnerisch maximal 1,5 Doppelstrangbrüche pro Jahr und Zelle ergeben. Nach 30 Jahren Berufstätigkeit hätten sich dann 45 solcher DNS-Schäden pro Zelle angehäuft.

Die Strahlenbelastung aus der Umwelt beträgt etwa 100 mrem (1 mSv) pro Jahr. Damit ergibt sich ein Wert von 0,03 DNS-Doppelstrangbrüchen pro Zelle und Jahr, d.h. 1 Doppelstrangbruch in etwa 33 Jahren.

DNS-Doppelstrangbrüche werden in der Fachwelt als die wahrscheinlichste Ursache für das Auftreten von Krebserkrankungen angesehen. Die gerade berechneten Werte stellen insofern Maximalwerte dar, da sie von einer Zellbestrahlung mit hoher Dosisleistung stammen, was aber für die beiden Beispiele nicht zutrifft. Bei Strahlenarbeitern, die während ihrer Berufstätigkeit Strahlendosen von insgesamt mehr als 30 rem (0,3 Sv) erhalten hatten, ließen sich zwar 20 Chromosomenaberrationen pro 1000 Zellen nachweisen, jedoch keine Krebserkrankungen (Ba, Ko 80). Eine protrahierte Bestrahlung mit dünn ionisierenden Strahlen reduziert also den Effekt bei hohen Dosen um mehr als eine Größenordnung.

Auch die epidemiologischen Studien einer chinesischen Expertengruppe, die eine Bevölkerungsgruppe in China mit 2- bis 3fach erhöhter Umweltstrahlung untersuchte, konnte keine signifikante Abweichung gegenüber einer Kontrollgruppe feststellen (HI 80).

Bei einer Bestrahlung mit dicht ionisierenden Strahlen (thermische Neutronen, Alphateilchen) treten dagegen etwa 4- bis 5mal soviele DNS-Doppelstrangbrüche pro Dosis auf, so daß die Wahrscheinlichkeit für eine Krebserkrankung beträchtlich zunimmt (vgl. auch Bild 28). Hier bestätigt sich erneut, daß das Problem der Krebsinduktion eng mit dem LET einer Strahlung verbunden ist.

9. MATHEMATISCHE MODELLE DER STRAHLENWIRKUNG

Die Schwierigkeiten, biologische Effekte im Bereich kleiner Strahlendosen nachzuweisen, machen es erforderlich, für die Belange des Strahlenschutzes mathematische Modelle der Strahlenwirkung auf Säugetierzellen bereitzustellen, die eine Abschätzung des Strahlenrisikos vom Bereich hoher Dosen bis in den mSv-Bereich erlauben. Da die klassische Treffertheorie als allgemein überholt angesehen wird, soll auf dieses Modell nicht näher eingegangen werden (De, Ju 69). Im folgenden sollen zwei im Grundsatz ganz verschiedene Modellklassen in knapper Form vorgestellt werden.

9.1 Theorie der dualen Strahlenwirkung

Das Modell von Kellerer und Rossi (Ke, Ro 72, Ke, Ro 78) basiert auf der Annahme, daß der Strahleneffekt ε in einer Zelle proportional zum Quadrat der spezifischen Energie z ist:

$$\varepsilon = k \cdot z^2$$

Damit wird eine Wechselwirkung von Schäden, sogenannte Subläsionen, die aber nicht näher erklärt sind, angenommen, die den

letalen Effekt zur Folge haben. Unter Anwendung mikrodosimetrischen Konzepts wird dann folgende Dosis-Wirkungsbeziehung hergeleitet:

$$\varepsilon(D) = k(\bar{z}_D + D)D$$

Bild 41 verdeutlicht die Bedeutung der beiden Dosisterme. Der Ausdruck in der Klammer beschreibt nach dieser Theorie die Kombination von Strahlenschäden innerhalb ein und derselben Teilchenspur. Der Beitrag von anderen Teilchenspuren wird durch den alleinstehenden Dosisterm charakterisiert. Die Schwachstellen des Modells, gegen die sich die Kritik überwiegend richtet, sind folgende:

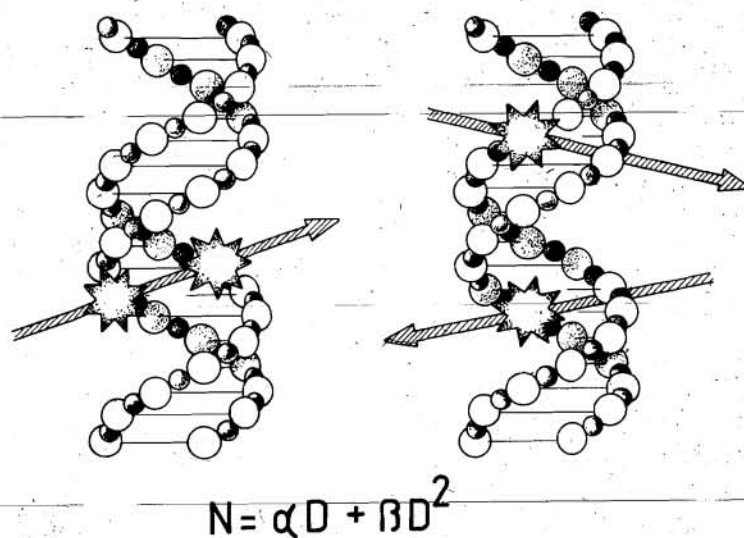


Bild 41:

Schematische Darstellung zweier möglicher Arten der Energiedeposition zur Erzeugung von Doppelstrangbrüchen in der DNS

- Die Annahme $\varepsilon = k \cdot z^2$ ist nicht hinreichend belegt.
- Die sich aus dem Modell herleitende Wechselwirkungsdistanz zweier Subläsionen von etwa $1 \mu\text{m}$ ist ungewöhnlich groß.
- Die Strahlenschäden sind nicht näher definiert.
- Die Schulter von Dosiseffektkurven ist rein statistischer Natur.
- Die räumlicher Verteilung der DNS und der Einfluß von Reparaturprozessen werden nicht ausreichend berücksichtigt.

Außerdem werden die Ergebnisse aus Fraktionierungsexperimenten nicht hinreichend berücksichtigt, denn diese zeigen unmißverständlich, daß Dosiseffektkurven zunächst keine Schulter besitzen, sondern diese sich erst im Laufe der Zeit ausbildet (El, Wh 67, Fi 77). Ein formal ähnliches Modell wurde von Chadwick und Leenhouts (Ch, Le 81) entwickelt. Es leitet sich aus einer statistischen Betrachtung von DNS-Einzelstrangbrüchen ab, wobei zwei Einzelstrangbrüche zu einem Doppelstrangbruch kombinieren können. Formal liefert das Modell eine Gleichung, die der von Kellerer und Rossi entspricht:

$$\varepsilon(D) = \alpha D + \beta D^2$$

Die Koeffizienten α und β haben jedoch eine vorwiegend biologische Bedeutung. Der quadratische Term beschreibt die Wechselwirkung zweier Einzelstrangbrüche zu einem Doppelstrangbruch, wobei der Wechselwirkungsabstand von der Größenordnung des DNS-Durchmessers ist. Der Zusammenhang der Koeffizienten mit der Strahlenart ist bei Chadwick und Leenhouts nicht explizit dargestellt.

Beide Modelle beschreiben den Verlauf von Dosiseffektkurven innerhalb der experimentellen Genauigkeit in richtiger Weise. Auch andere experimentelle Befunde werden qualitativ richtig dargestellt.

Inzwischen sind eine große Zahl von experimentellen Ergebnissen gewonnen worden, die die Grundannahme einer Wechselwirkung oder Kombination von Schäden zweifelhaft erscheinen las-

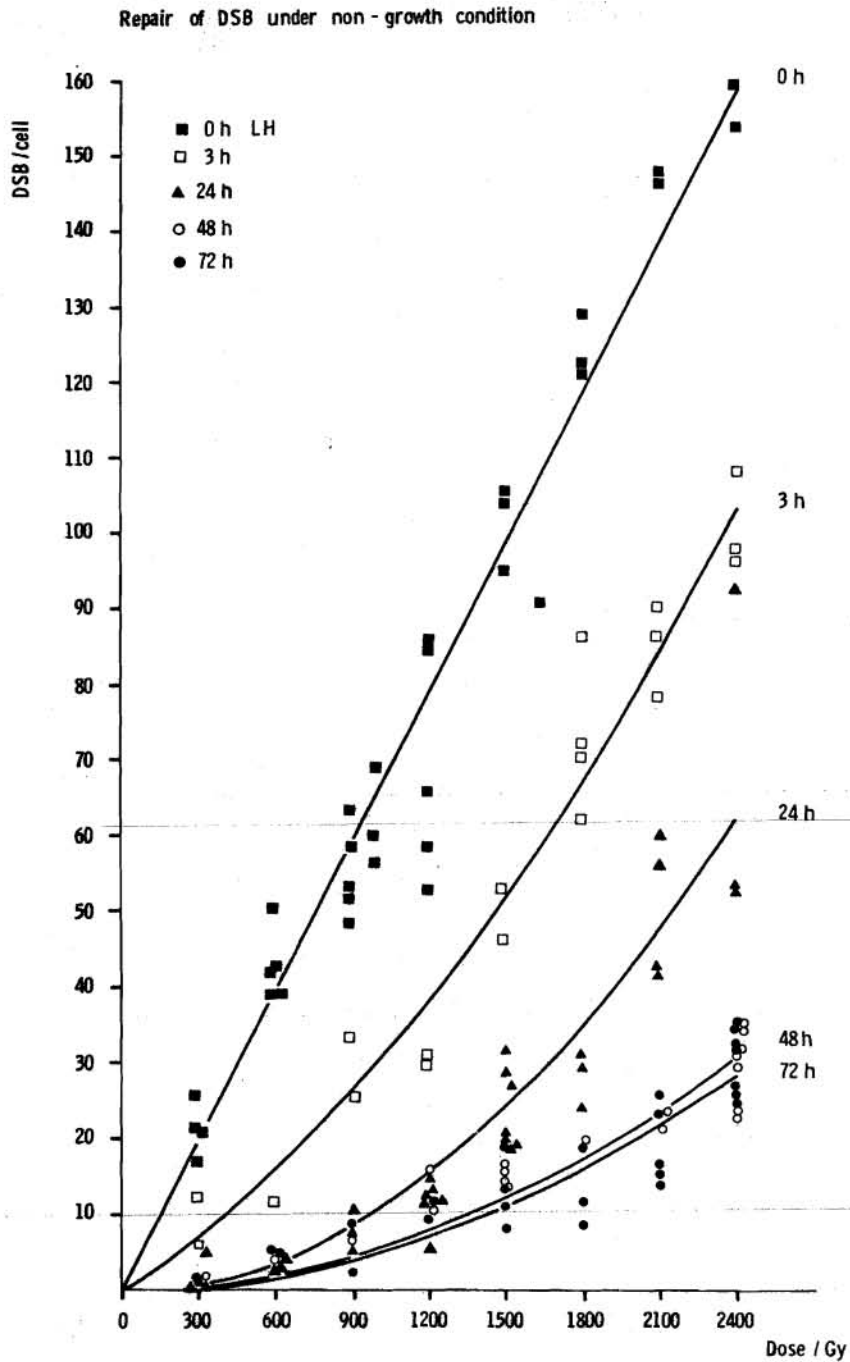
sen. Besonders hervorzuheben sind die Befunde von Frankenberg et al. (Fr, Fr 81) und Goodhead (Go 77), die überzeugend nachweisen konnten, daß die Schulter von Dosiseffektkurven ein Ausdruck von Reparaturprozessen innerhalb einer Zelle ist. Durch eine spezielle Technik der Unterdrückung der Reparaturprozesse in der Zelle läßt sich die Ausbildung einer Schulter der Dosiseffektkurve für Doppelstrangbrüche im Laufe der Zeit nach einer Bestrahlung demonstrieren (Bild 42).

Eine Theorie über die Entstehung von Knochenkrebs (Osteosarkome) durch α -Teilchen wurde 1977 von Marshall und Groer (Ma, Gr 77) publiziert. Sie deuten diese Krebsentstehung als Ergebnis zweier unreparierter Doppelstrangbrüche in der DNS, die durch zwei voneinander unabhängige α -Teilchen induziert werden und postulieren somit ebenfalls eine linear-quadratische Dosis-Wirkungsbeziehung.

9.2 Reparaturmodelle der Strahlenwirkung

Grundlage der recht zahlreichen Reparaturmodelle ist die Vorstellung, daß die Schulter bei Dosiseffektkurven einzig und allein Ausdruck von zellulären Reparaturprozessen ist. Damit werden zwei verschiedene Mechanismen betrachtet: 1. die Erzeugung von primären Schäden in der DNS, die linear von der Strahlendosis abhängt, und 2. der eigentliche Reparaturprozeß. Modellansätze auf dieser Basis wurden von Haynes (Ha 66) für Bakterien, Pohlit et al. (Po, Be 81) und Tobias et al. (To, Bl 80) für Säugetierzellen formuliert. Der Versuch, das Konzept der Mikrodosimetrie in ein Modell miteinzubeziehen, wurde von Pohlit und neuerdings von Bauer (Ba 82) unternommen.

Das Modell von Bauer ist insofern beachtenswert, als es konsequent das Konzept der Mikrodosimetrie auf die Produktion von DNS-Schäden anwendet und eine strenge Separation zwischen physikalischen und molekularbiologischen Vorgängen vornimmt. Die theoretischen Ergebnisse liefern eine im Vergleich zu allen anderen Reparaturmodellen einheitliche, widerspruchsfreie Beschreibung aller grundlegenden Schlüsselexperimente.



Die Angaben 0 h, 3 h ... bedeuten 0 Stunden Wachstum, 3 Stunden Wachstum usw.

Bild 42:

Mittlere Zahl von Doppelstrangbrüchen pro Hefezelle als Funktion der Strahlendosis zu verschiedenen Zeiten, für die die Zellen unter wachstumshemmenden Bedingungen gehalten wurden

Auch die Reparaturmodelle liefern, da sie auf einer statistischen Basis gewonnen wurden, eine endliche Anfangsneigung von Dosiseffektkurven; d.h. eine endliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von letal bzw. potentiell kanzerogen wirkenden DNS-Schäden bei beliebig kleinen Strahlendosen.

Da bis heute kein allgemein anerkanntes Modell der Strahlenwirkung auf Säugetierzellen existiert, mit dem eine realistische Abschätzung der Wirkung kleiner Strahlendosen vorgenommen werden kann, bleibt weiterhin die konservative Methode, von hohen Strahlendosen linear in den Bereich kleiner Strahlendosen zu extrapolieren und gegebenenfalls die so gewonnenen Risikofaktoren mit einem Sicherheitsfaktor zu versehen.

Bei der Extrapolation geht man von experimentell oder epidemiologisch gewonnenen Befunden aus, die in der Nähe des Dosisbereiches liegen, in den hinein extrapoliert werden soll. Dieser Dosisbereich liegt je nach zugrunde gelegtem biologischen Effekt zwischen 0,1 Gy und 1 Gy einer akuten Bestrahlung. Bild 43 verdeutlicht dieses Verfahren. Bild 44 zeigt den

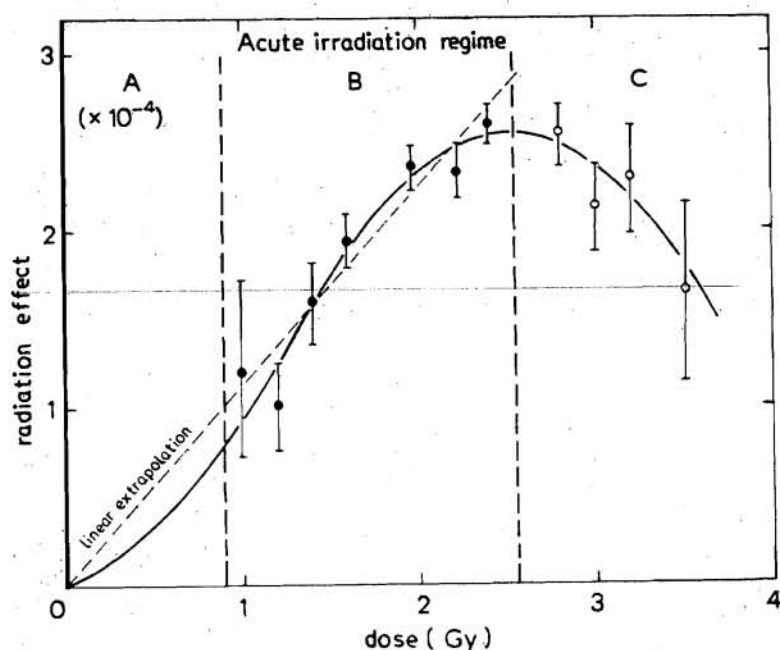


Bild 43:

Beispiel für eine lineare Extrapolation vom Bereich hoher Strahlendosen (B) in den Bereich kleiner Strahlendosen (A) einer Dosis-Wirkungskurve

Unterschied, wenn auf niedrige Dosen über akute oder chronische Bestrahlung extrapoliert wird.

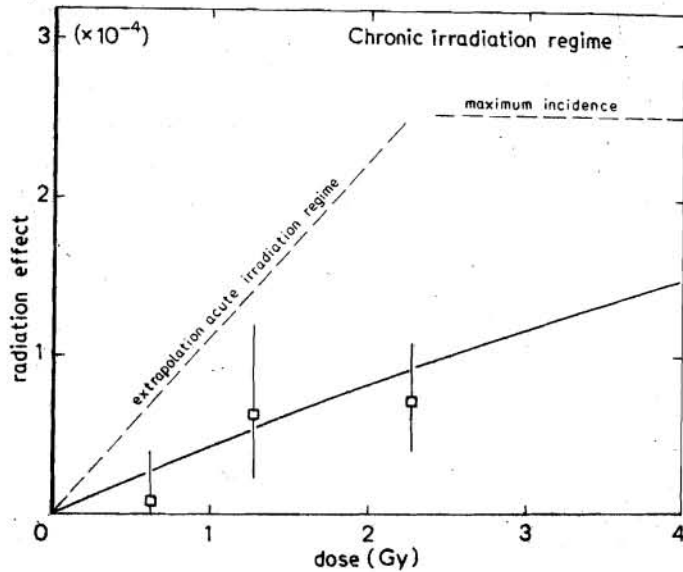


Bild 44:

Extrapolation zu kleinen Strahlendosen für akute Bestrahlung mit locker ionisierenden Strahlen (gestrichelte Kurve). Im Vergleich dazu die Dosis-Wirkungskurve für protrahierte Bestrahlung (ausgezogene Kurve)

10. EFFEKTE NACH EINER GANZKÖRPERBESTRAHLUNG

Die überwiegende Zahl strahlenbiologischer Untersuchungen ist an Einzelzellen in Kultur durchgeführt worden. Eine Übertragung der so gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen bleibt problematisch, weil die Reaktionen eines Organismus auf eine Strahlenbelastung sich erheblich von denen einzelner Zellen unterscheiden können. Dies ergibt sich schon aus der Tatsache, daß eine Ganzkörperbestrahlung des Menschen z.B. von 3 Sv mit ziemlicher Sicherheit tödlich wirkt, während eine gleichhohe Strahlendosis auf ein Organ wie Haut, Niere, Lunge sehr viel besser vom gesamten Organismus toleriert wird. Höchstwahrscheinlich spielen dabei immunologische und hormonelle Einflüsse eine wichtige Rolle.

Untersuchungen, die seit einigen Jahren (De, Hi 80, Du 80) an Zellverbänden (sog. Sphäroiden) durchgeführt werden, zeigen andererseits, daß die Empfindlichkeit eines solchen aus mehr als 1 000 Zellen bestehenden Zellverbandes gegenüber einer Bestrahlung sehr viel geringer ist als bei Einzelzellen in Kultur.

Eine Beurteilung der Strahlenwirkung auf Gewebe oder ganze Organismen hat weiterhin die große Heterogenität in der Zellzusammensetzung in Betracht zu ziehen. Generell gilt, daß schnell wachsende Gewebe strahlensensibler sind als solche, die kaum noch Zellteilungen durchführen. Daher werden Überlebenskurven von Geweben oder ganzen Organismen stets einen mehrphasigen Verlauf aufweisen. Eine Dosis-Wirkungskurve von Mäusen, die eine Ganzkörperdosis erhalten haben, weist einen schnellen Abfall der Kurve bei mittleren Dosen bis 1000 rad auf, der die Empfindlichkeit des Knochenmarks kennzeichnet, an den sich ein weniger steiler Verlauf anschließt, der den Zellen des Magen-Darm-Bereiches zugeordnet werden kann (Bild 45; Ba, Al 61).

10.1 Biologische Dosimetrie

Neuere Untersuchungstechniken eröffnen die Möglichkeit, Strahleneffekte zu studieren, die die interzellulären Transportvorgänge und bestimmte Stoffwechselprozesse betreffen. Diese Effekte auf interzellulärer Ebene sind bei kleinen Strahlendosen in der Regel vollständig reversibel.

Einer dieser empfindlichen Prozesse ist der Einbau von DNS-Bausteinen in die Erbsubstanz. Markiert man diese DNS-Bausteine mit geeigneten Radionukliden (z.B. H-3, J-131), so läßt sich deren Einbaurate in die DNS ermitteln. Nach einer Bestrahlung eines Organismus (Maus, Ratte) geht dieser Einbau bereits bei 0,5 rad signifikant zurück (Bild 46; Za 77). Wenn auch bis heute eine abschließende Deutung dieses Effektes noch nicht gegeben werden konnte, so eröffnet dieser Befund doch die Möglichkeit, Strahleneffekte nach einer Ganzkörperbestrahlung bis unter 1 rad nachzuweisen.

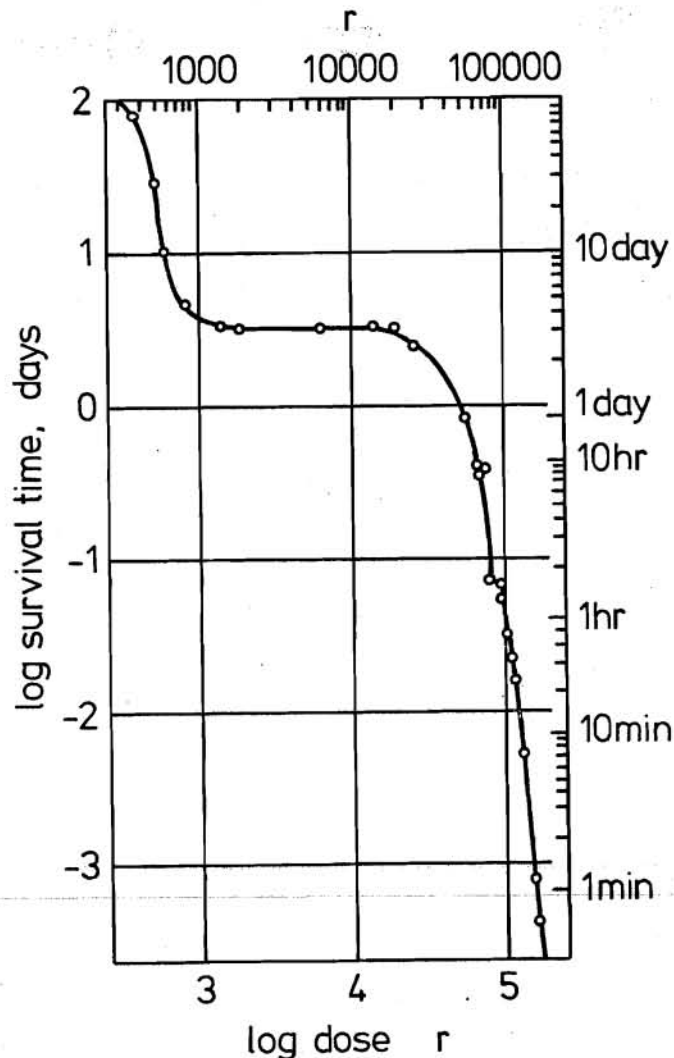


Bild 45:

Dosis-Wirkungskurve von Mäusen
nach einer Ganzkörperbestrahlung
mit Röntgenstrahlen

Weitere Möglichkeiten, die Wirkung kleiner Strahlendosen experimentell zu erfassen, werden im Hinblick auf Veränderungen der Zellmembran gesehen. Die Bemühungen um gesicherte Erkenntnisse sind jedoch noch nicht weit genug fortgeschritten, so daß diese Effekte hier nicht näher diskutiert werden sollen.

Neben diesen Methoden Strahleneffekte nach kleinen Strahlendosen, die innerhalb weniger Stunden nach Bestrahlung eintreten, nachzuweisen, werden auch biologische Verfahren und Tests entwickelt, die den Nachweis von Strahlenschäden noch nach mehre-

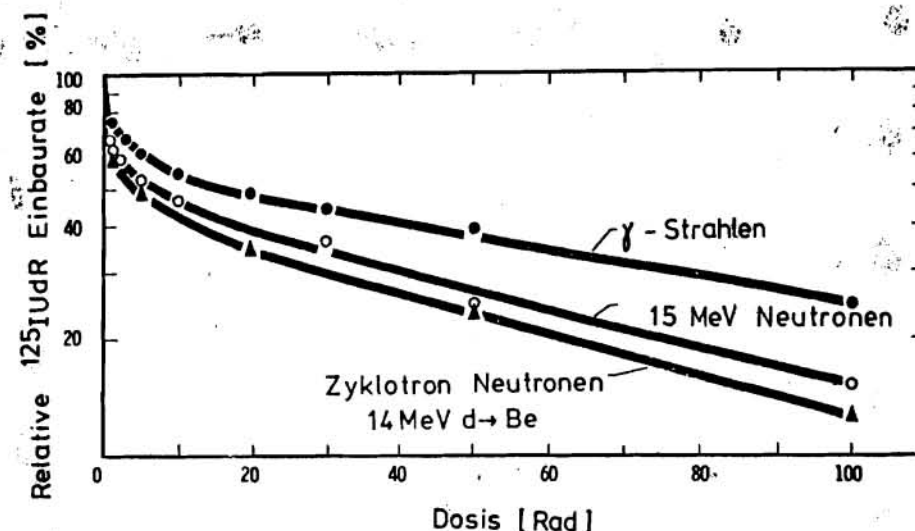


Bild 46:

Verlauf der J-125-Desoxyuridin-Einbaurrate nach einer Ganzkörperbestrahlung von Mäusen

ren Wochen und Monaten zum Ziele haben. Hübner (Hü 80, Hü, Wa 81) konnte erstmals Strahlenschäden an Stammzellen des Knochenmarks nach einer Ganzkörperbestrahlung der Maus noch nach etwa 6 bis 7 Monaten nachweisen.

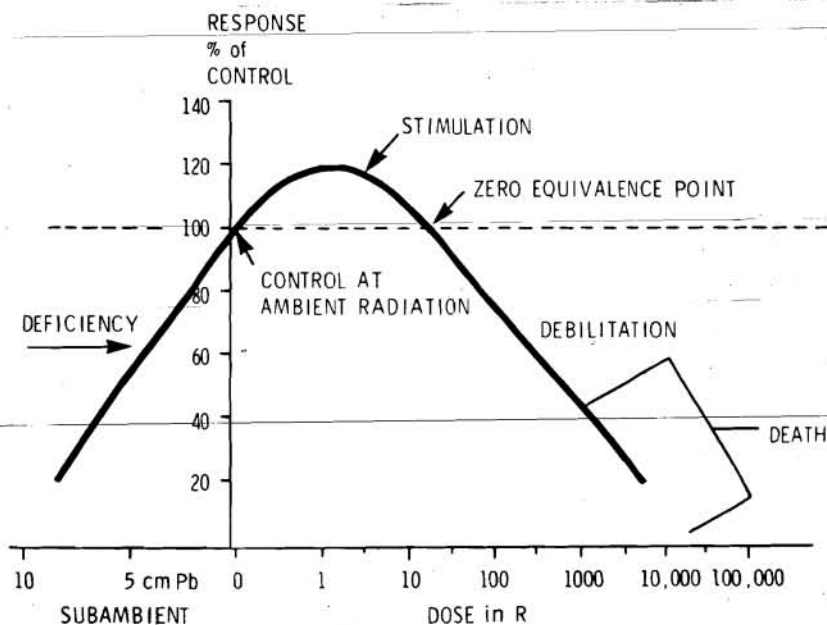
10.2 Stimulierende Wirkung kleiner Strahlendosen

Bisher wurde die Wirkung einer Strahlenexposition immer unter dem Aspekt nachteiliger Veränderungen in einer Zelle gesehen, die entweder zum Tod einer Zelle oder gar zur Entstehung von Krebs führen kann.

In der wissenschaftlichen Literatur gibt es jedoch eine Reihe von Publikationen, die über eine stimulierende Wirkung ionisierender Strahlen berichten. Luckey (Lu 80) versucht in seiner Monographie "Hormesis with ionizing radiation" anhand von mehr als 1000 Literaturzitaten die stimulierende Wirkung der Strahlen auf Pflanzen, Insekten und Säugetieren nachzuweisen.

Seiner Meinung nach ist die ionisierende Strahlung einzureihen in die große Zahl bekannter chemischer Substanzen mit gegenteiligen Wirkungen bei hohen und niedrigen Konzentrationen. Viele chemische Verbindungen, etwa das indianische Pfeilgift Curare, Medikamente, Antibiotika, Schwermetalle, die bei hohen Konzentrationen außerordentlich giftig sind, zeigen bei genügend kleinen Konzentrationen stimulierende bzw. heilende Wirkungen.

Nach Auffassung von Luckey (Lu 80) enthält eine vollständige Dosis-Wirkungskurve einen Dosisbereich zwischen 0 und etwa 1 Gy, indem eine positive Wirkung der Strahlung möglich ist, z.B. ein schnelleres Wachstum von Getreide oder ein früheres Reifen von Früchten (Bild 47). Auch wenn es zahlreiche Hinweise auf stimulierende Effekte gibt, so fehlt es bisher an deren systematischer und kritischer Analyse.



Im niedrigen Dosisbereich kann ein stimulierender Strahleneffekt auftreten.

Bild 47:

Vollständige Dosis-Wirkungskurve nach der Hypothese von Luckey

Für die Evolution der Arten mag die ionisierende Strahlung sicherlich eine der zahlreichen Umwelteinflüsse gewesen sein, die durch Mutationen die Entstehung neuer genetischer Informationen förderte. Es bleibt aber sehr fraglich, ob dieser ursprüngliche Nutzeffekt auch für die weitere Zukunft, insbesondere der des Menschen, bestehen bleibt. Nicht umsonst hat sich eine Zelle bzw. deren Erbsubstanz vor den schädigenden Umwelteinflüssen zu schützen versucht, indem die Information in der Erbsubstanz sowohl redundant als auch portionsweise, d.h. ein "Wort" wird in mehrere Silben zerlegt und die Zwischenräume mit Struktur-DNS ausgefüllt, auf der Doppelhelix verteilt wurde (Ch 81). Reparaturprozesse erhöhten schließlich die Sicherheit in der Bewahrung der genetischen Information.

Schrifttum

- (Ba, Al 61) Baq, Z.M., und P. Alexander:
Fundamentals of Radiology
Pergamon Press, 1961
- (Ba 68) Barendsen, G.W.:
Response of Cultured Cells, Tumors and Normal
Tissues to Radiation of Different Linear Ener-
gy Transfer
In: Current Topics in Radiation Research
Vol. IV, p. 293, North-Holland Publ. Co.,
Amsterdam, 1968
- (Ba 79) Barendsen, G.W.:
Influence of Radiation Quality on the Effec-
tiveness of Small Doses for Induction of Re-
productive Death and Chromosome Aberration in
Mammalian Cells
Int. J. Radiat. Biol. 36 (1979) S. 49
-
- (Ba, Ko 80) Bauchinger, M., J. Kolin-Gerresheim, E. Schmid,
und J. Dresp:
Chromosome Analyses of Nuclear Power Plant
Workers
Int. J. Radiat. Res. 38 (1980) S. 577/81
-
- (Ba 82) Bauer, B.:
Modelluntersuchungen über Energiedepositionen
in kleinsten biologischen Strukturen
Dissertation, Düsseldorf, 1982
- (Bo, Ha 73) Borek, C., und E.J. Hall:
Transformation of Mammalian Cells in vitro by
Low Doses of X-Rays
In: Nature 244 (1973) S. 450

- (Br, Ko 79) Bradley, M.O., und K.W. Kohn:
X-Ray induced DNA Double Strand Break Production and Repair in Mammalian Cells as Measured by Neutral Filter Elution
Nucleic Acids Res. 7 (1979) S. 793
- (Br, Bl 80) Bryant, P.E., und D. Blöcher:
Measurement of the Kinetics of DNA Double Strand Break Repair in Ehrlich Ascites Tumor Cells Using the Unwinding Method
Int. J. Radiat. Biol. 38 (1980) S. 335/47
- (Ch, Bo 78) Charlton, D.E., J. Booz, J. Fidorra, Th. Smith und L.E. Feinendegen:
Microdosimetry of Radioactive Nuclei Incorporated into the DNA of Mammalian Cells
Proc. Sixth Symposium on Microdosimetry, EUR 6064 (1978) S. 91
-
- (Ch 81) Chambon, P.:
Gestückelte Gene - ein Informationsmosaik
Spektrum der Wissenschaft 7 (1981) S. 104
- (Ch, Le 81) Chadwick, K.H., und H.P. Leenhouts:
The Molecular Theory of Radiation Biology
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer Verlag, 1981
-
- (Cl 68) Cleaver, J.E.:
Defective Repair Replication in Xeroderma Pigmentosum
Nature 218 (1968) S. 652
- (CO 80) Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation:
The Effects on Population of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation
National Academic Press, Washington, 1980

- (De, Ju 69) Dertinger, H., und H. Jung:
Molekulare Strahlenbiologie
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer Verlag,
1969
- (De, Hi 80) Dertinger, H., G. Hinz und D. Hülser:
Cell Coupling and Radiosensitivity of Cells un-
der Tissueequivalent Organization (Spheroids)
Radiat. Environm. Biophys. 17 (1980) S. 16
- (Du 80) Durand, R.E.:
Variable Radiobiological Response of Spheroids
Radiat. Res. 81 (1980) S. 85
- (El, Wh 67) Elkind, M.M., und G.F. Whitmore:
The Radiobiology of Cultured Mammalian Cells
Gordon & Breach, New York, 1967
-
- (El 74) Elkind, M.M.:
Damage and Repair Processes Relative to Neutron
(and Charged Particle) Irradiation
Current Topics in Radiat. Res. 7 (1974) S. 1
- (Fe 75) Feinendegen, L.E.:
Biological Damage from the Auger Effect, Possi-
ble Benefits
Radiat. Environm. Biophys. 12 (1975) S. 85
-
- (Fi 77) Fidorra, J.:
Die Strahlenempfindlichkeit von Säugetierzellen
in den verschiedenen Zyklusphasen und ihre Be-
ziehung zu Erholungsprozessen. Experimentelle
Untersuchungen und Erstellung eines mathemati-
schen Modells
Dissertation, Hamburg, 1977

- (Fi, Bo 81) Fidorra, J., und J. Booz:
Microdosimetric Investigations on Collimated
Fast Neutron Beams for Radiation Therapy:
I. Measurements of Microdosimetric Spectra and
Particle Dose Fractions in a Water Phantom for
Fast Neutrons from 14 MeV Denterons on Beryl-
lium
Phys. Med. Biol. 26 (1981) S. 27
- (Fr, Fr 81) Frankenberg, D., M. Frankenberg-Schwager,
D. Blöcher und C. Adamczyk:
Initial and Irreparabel Double Strand Breaks
in the DNA of Irradiated Enkaryotic Cells in
Dependence of Dose Rate and LET; Implications
for Survival Studies
Seventh Symposium on Microdosimetry, Oxford,
EUR 7147 (1980) S. 1033
-
- (Go 77) Goodhead, D.T.:
Inactivation and Mutation of Cultured Mammalian
Cells by Aluminium Characteristic Ultrasoft X-
Rays. III Implications for the Theory of Dual
Radiation Action
Int. J. Radiat. Biol. 32 (1977) S. 43
-
- (Ha 66) Haynes, R.H.:
In: Radiation Res. Suppl. 6 (1966) S. 1
-
- (Ho, Hu 71) Hofer, K.G., und W.L. Hughes:
Radiotoxicity of Intranuclear Tritium,
125-Iodine, and 131-Iodine
Radiat. Res. 47 (1971), S. 94
- (Ho 82) Howard-Flanders, P.:
Notreparatur der DNA
Spektrum der Wissenschaft 1 (1982) S. 56

- (Hu 79) Hutchinson, F.:
The Repair of Double-Strand Breaks
Proc. Sixth Intern. Congress of Radiat. Res.
Soc., Tokio, 1979, S. 446
- (Hü 80) Hübner, G.E.:
Proliferationskinetik der hämopoetischen Stamm-
zellen der Maus nach mehrwöchiger Rekonvales-
zenz von einem Strahleninsult
Dissertation, Köln, 1980
- (Hü, Wa 81) Hübner, G.E., K.-H. v. Wangenheim, L.E. Feinen-
degen:
An Assay for the Measurement of Residual Damage
of Murine Hemapoetic Stem Cells
Exp. Hematol. 9 (1981) S. 111
- (IN 77) International Commission on Radiation Protec-
tion:
Recommendations of the International Commission
on Radiological Protection, ICRP Publication
26, 1977
- (IN 80) International Commission on Radiation Units:
ICRU Report 33, 1980
- (IN 82) International Commission on Radiation Units:
ICRU Report, 1982 (in press)
- (Ja, Pa 81) Jacobi, W., H.G. Paretzke und U.H. Ehling:
Strahlenexposition und Strahlenrisiko der Be-
völkerung
GSF-Bericht S-710, 1981
- (Ka, Mo 64) Kaplan, H.S., und L.E. Moses:
In: Science 145 (1964) S. 21

- (Ke, Ro 72) Kellerer, A.M., und H.H. Rossi:
The Theory of Dual Radiation Action
Current Topics in Radiat. Res. Quaterly 8
(1972) S. 85
- (Ke, Ro 78) Kellerer, A.M., und H.H. Rossi:
A Generalized Formulation of Dual Radiation
Action
Radiat. Res. 75 (1978) S. 471
- (Kn 71) Knippers, R.:
Molekulare Genetik
Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1971
- (Le, Ch 78) Leenhouts, H.P., K.H. Chadwick und M.J. Sigsma:
The Influence of Radiation Stimulated Repair
Processes on the Shape of Dose Response Curves
Proc. Sixth Symposium on Microdosimetry, EUR
6064 (1978) S. 1011
-
- (Lu 80) Luckey, T.D.:
Hormesis with Ionizing Radiation
CRC-Press, Boca-Raton, Florida (USA), 1980
- (Ma, Gr 77) Marshall, J.H., und R.G. Groer:
A Theory of the Induction of Bone Cancer by
Alpha Radiation
Radiat. Res. 71 (1977) S. 149
-
- (Ma, Ha 81) Martin, R.F., und W.A. Haseltine:
Range of Radiochemical Damage to DNA with Decay
of Iodine 125
Science 213 (1981) S. 896
- (Po, Be 81) Pohlit, W., U. Bertsche und G. Iliakis:
The Shoulder on the Dose-Effect Curve for Cell
Survival: Microdosimetry or Biology
Proc. Seventh Symposium on Microdosimetry, EUR
7147 (1981) S. 1489

- (Pu, Ma 55) Puck, T.T., und P.I. Marcus:
A Rapid Method for Viable Cell Titration and
Clone Production with Hela Cells in Tissue Cul-
ture: The Use of X-Irradiated Cells to Supply
Conditioning Factors
Proc. Nath. Acad. Sci. 41 (1955) S. 432
- (RA 80) Rat der Europäischen Gemeinschaften:
Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften
Nr. L 246/1 vom 17.9.1980
- Re 76) Resnick, M.A.:
The Repair of Double-Strand Breaks in DNA:
A Model Involving Recombination
J. Theor. Biol. 59 (1976) S. 97
- (Ro, Ro 55) Rossi, H.H., und W. Rosenzweig:
A Device for the Measurement of Dose as a Func-
tion of Specific Ionization
Radiology 64 (1955) S. 404/11
- (Sc, Ot 81) Schull, W.J., M. Otake und J.V. Neel:
Genetic Effects of the Atomic Bombs: A Reap-
praisal
Science 213 (1981) S. 1220
- (St 76) Strauss, B.S.:
Repair of DNA in Mammalian Cells
Life Sciences 15 (1976) S. 1685
- (Te, Pa 81) Terissol, M., und J.P. Patau:
Simulation Complete des Trajectories
d'Electrons de 30 keV Dans l'Eau à l'Etat
Liquide
Proc. Seventh Symposium on Microsometry,
EUR 7147 (1981) S. 411

- (To, Bl 80) Tobias, C.A., E.A. Blakely, F.Q.H. Ngo und T.C.H. Yang:
The Repair-Misrepair Model of Cell Survival
Rad. Biology in Cancer Res. (Eds. R.E. Meyn and H.R. Withers), Raven Press, New York, 1980, S. 195
- (UN 82) United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation:
UNSCEAR Report 1982 (in press)
- (Za 77) Zamboglou, N.:
Biologische Dosimetrie, strahleninduzierte Depression der Einbaurrate vom markierten DNA-Vorläufer 125-IUdR bei Knochenmarkzellen als biologischer Indikator für die absorbierte Energiedosis für Ganzkörperbestrahlung
Dissertation, Düsseldorf, 1977
-
- (Ze, Kr 77) Zerlett, G., und R. Kramer:
Strahlenschutzverordnung
Stuttgart: Verlag Kohlhammer, Deutscher Gemeindeverlag, 1977