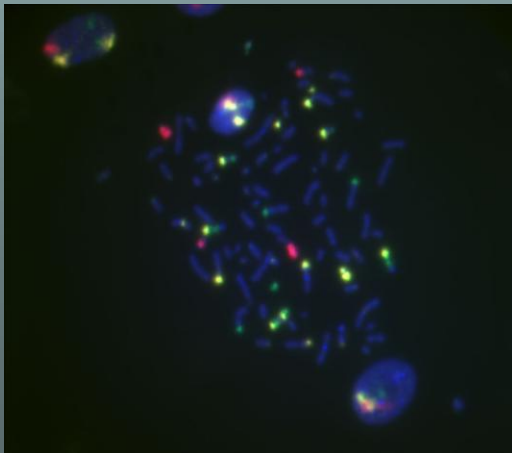
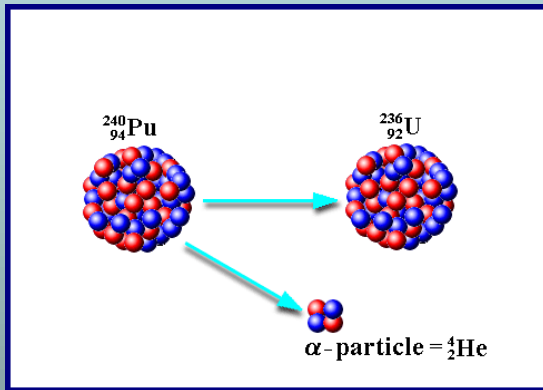




Strahlenschutzkurse Göttingen

Grundkurs im Strahlenschutz für Ärzte und Medizinphysik-Experten



Biologische Strahlenwirkungen

Strahlentherapie und Strahlenschutz

Ionisierende Strahlung

```
graph TD; A[Ionisierende Strahlung] --> B[Direkt ionisierende Strahlung]; A --> C[Indirekt ionisierende Strahlung]; B --> D[Geladene Teilchen]; C --> E[Ungeladene Teilchen]; D --> D1[Protonen]; D --> D2[Elektronen]; D --> D3[Ionen]; D --> D4[...]; E --> E1[Photonen]; E --> E2[Neutronen]; E --> E3[...]; E --> E4[Röntgen- und γ-Strahlen];
```

Direkt ionisierende Strahlung

Indirekt ionisierende Strahlung

Geladene Teilchen

- **Protonen**
- **Elektronen**
- **Ionen**
- ..

Ungeladene Teilchen

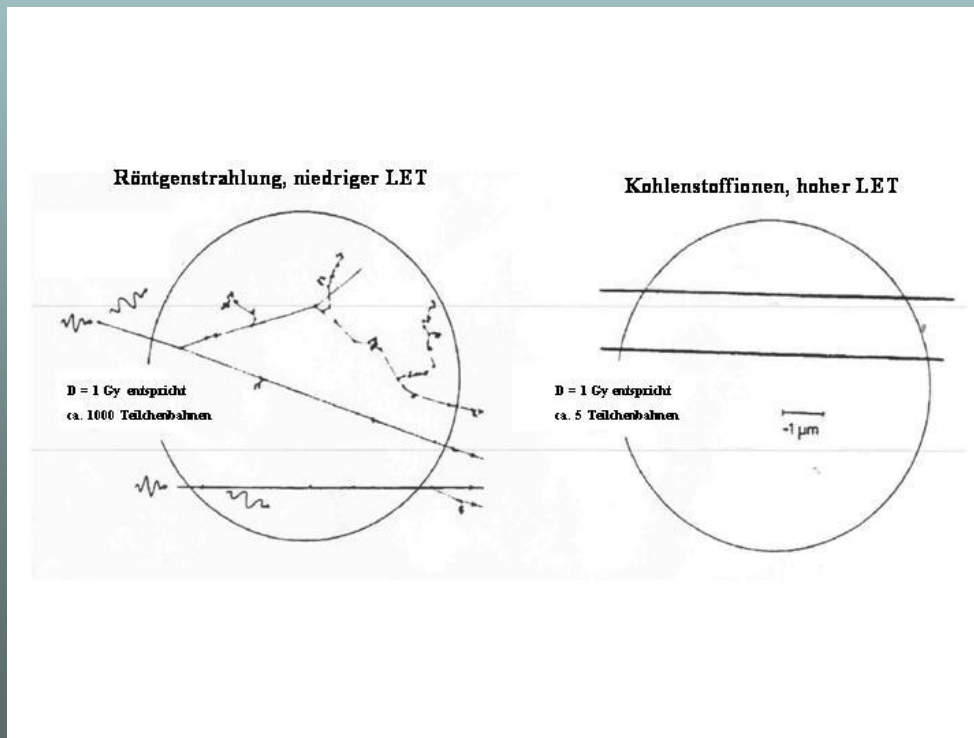
- **Photonen**
 - **Neutronen**
 - ..
- Röntgen- und γ -Strahlen**

Linearer Energietransfer LET

$$\text{LET} = \Delta E / \Delta x \quad (\text{keV} / \mu\text{m})$$

ΔE = an das Material übertragene Energie

Δx = Teilchenbahnsegment



Relative biologische Wirksamkeit RBW

**RBW = Energiedosis Röntgenstrahlung / Energiedosis Strahlung
bei gleicher Wirkung**

Referenzstrahlung = 200-250 kV Röntgenstrahlung

Dosimetrische Größen

$$\text{Energiedosis } \underline{D} = \text{Energie/Masse} \quad [1\text{J}/1\text{kg} = 1 \text{ Gy}]$$
$$\Delta E / \Delta m$$

$$\text{Äquivalentdosis } \underline{H} = D \cdot w_R \quad [1 \text{ Sv}]$$

Äquivalent- Dosis $H_T = \sum w_R \times D_{T,R}$ [1 Sv]

w_R = Strahlungs-Wichtungsfaktor

**$D_{T,R}$ = Äquivalent-Energiedosis, die durch die
Strahlung R erzeugt wird**

Für eine Strahlungsart : $H = w_R \times D$ [1 Sv]

Z.B. für Röntgen-Strahlung und β -Strahler gilt: 1 Gy = 1 Sv

Strahlungs- Wichtungsfaktoren w_R

Photonen, alle Energien	1
Elektronen, alle Energien	1
Neutronen, $E < 10$ keV	5
Neutronen, $E = 10$ bis 100 keV	10
Neutronen, $E = 100$ keV bis 2 MeV	20
Neutronen, $E = 2$ MeV bis 20 MeV	10
Neutronen, $E > 20$ MeV	5
Protonen, $E > 2$ MeV	5
Alphateilchen, Spaltfragmente, schwere Kerne	20

Effektive Dosis:

(Summe der gewichteten Organdosen)

$$E = \sum w_T \times H_T = \sum_T w_T \sum w_R \times D_{R,T,R} \quad [1 \text{ Sv}]$$

w_T = Gewebe-Wichtungsfaktor

$$\sum w_T = 1$$

Gewebe-Wichtungsfaktoren w_T

Keimdrüsen	0.20
Knochenmark (rot)	0.12
Dickdarm	0.12
Lunge	0.12
Magen	0.12
Blase	0.05
Brust	0.05
Leber	0.05
Speiseröhre	0.05
Schilddrüse	0.05
Haut	0.01
Knochenoberfläche	0.01
Andere Organe und Gewebe	0.05
	$\Sigma w_T = 1$

Aus einer effektiven Dosis können die einzelnen Organdosen nicht berechnet werden!!!

Ganzkörperexposition 2,4 mSv

$$E = \sum w_T H_T = 2,4 \text{ mSv} \quad \sum w_T = 2,4 \text{ mSv}$$

Gonadenexposition 12,0 mSv

$$E = \sum w_T H_T = 0,20 \times 12,0 \text{ mSv} = 2,4 \text{ mSv}$$

Lungenexposition 20,0 mSv

$$E = \sum w_T H_T = 0,12 \times 20,0 \text{ mSv} = 2,4 \text{ mSv}$$

Schilddrüsenexposition 48,0 mSv

$$E = \sum w_T H_T = 0,05 \times 48,0 \text{ mSv} = 2,4 \text{ mSv}$$

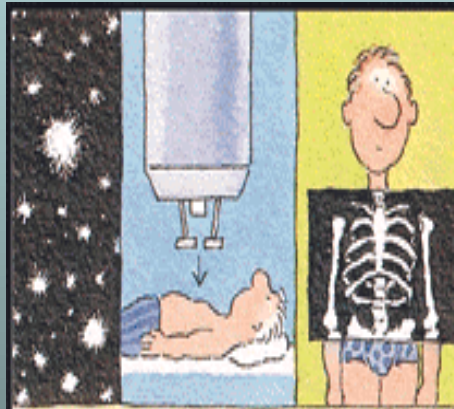
Radioaktivität: radioaktiver Zerfall

geladene Teilchen oder ungeladene γ -Quanten (Photonen)

Diese Teilchen oder Photonen **ionisieren** andere Atome - direkt oder indirekt.

Röntgenröhre oder Linearbeschleuniger: Quellen der **Röntgenstrahlung**

Rö-Quanten **ionisieren** andere Atome indirekt.



Ionisierende Strahlung :

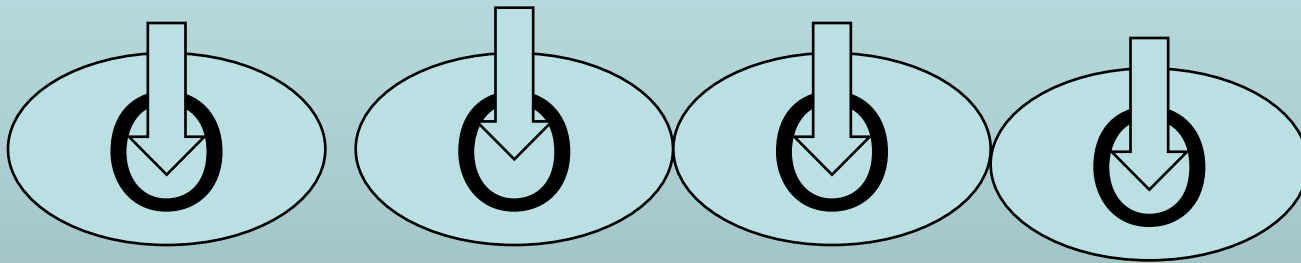
1. potenziell schädlich (Strahlenschutz),

2. aber auch positiv anwendbar (Diagnostik und Strahlentherapie)

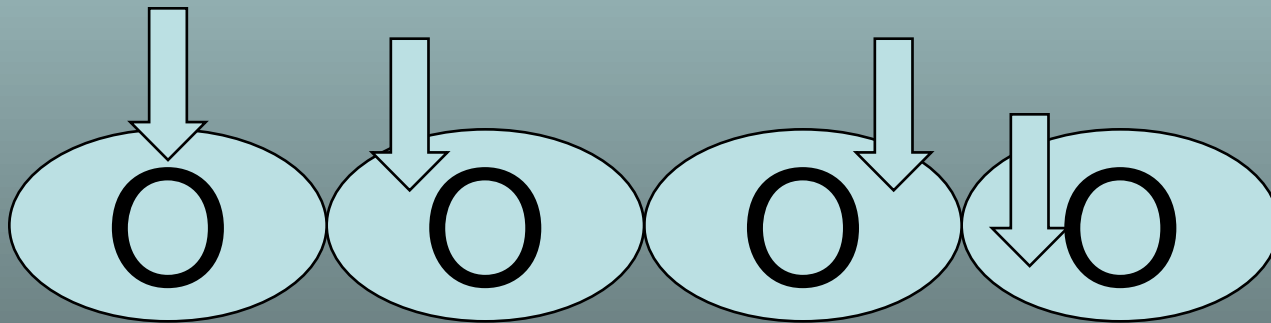
Wirkungen ionisierender Strahlung und ihr Zeitverlauf

Stadium	Prozess	Dauer
Physikalisches Stadium	Ionisation und Anregung (Energiedeposition)	$10^{-16} - 10^{-13}$ s
Chemisches Stadium	Hydroxylradikale reagieren in Zelle freie Radikale reagieren mit O_2 Reaktionen der freien Radikale	10^{-9} s 10^{-3} s 10^0 s
Biochemisches und biologisches Stadium	Signal-Transduktion Enzymatische DNA Reparatur Initiation der Instabilität und Genexpression-Änderungen Akutes Strahlensyndrom Latenzzeit für Kanzerogenese	$10 - 10^4$ s $10 - 10^4$ s $10^3 - 10^5$ s 1 d bis 1 Jahr 2 bis 45 Jahre

Cole – Experiment mit Alpha-Teilchen



Zelltötung

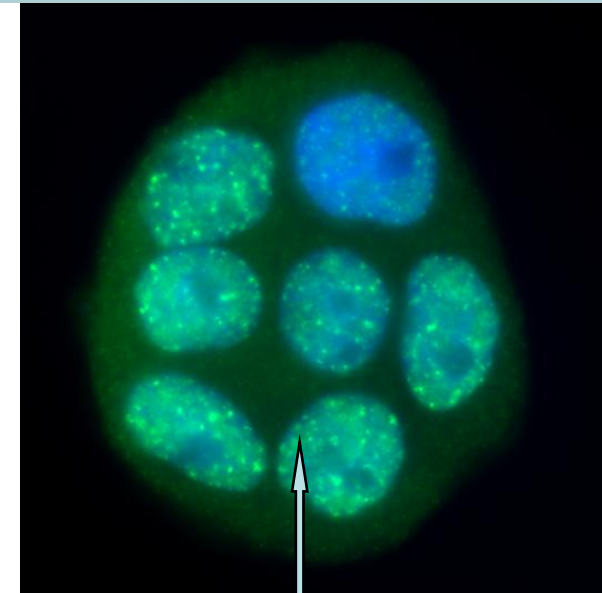
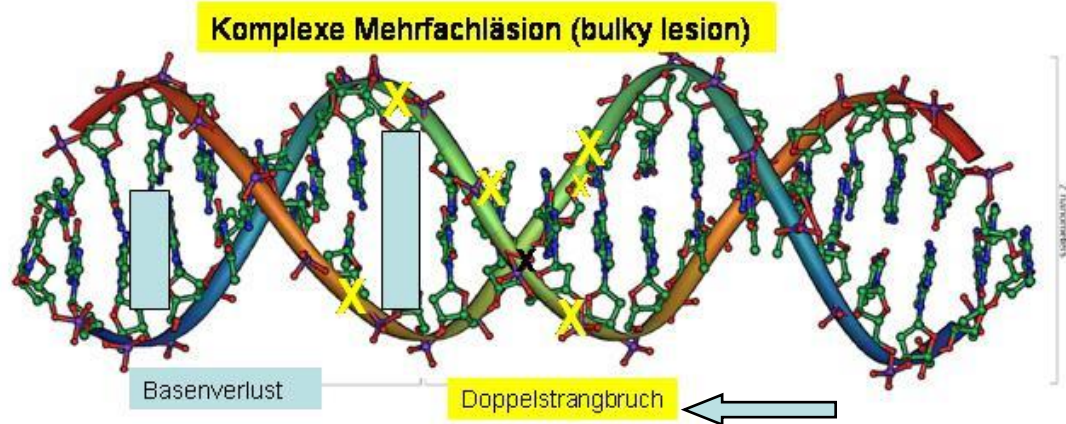


Kein Effekt

Biologische Wirkungen ionisierender Strahlung

Die schädigende Wirkung ionisierender Strahlung auf Zellen, Gewebe und Organe wird hauptsächlich durch direkte Schädigungen des genetischen Materials, der DNA verursacht.

DNA Doppelstrangbrüche sind sehr zytotoxisch.

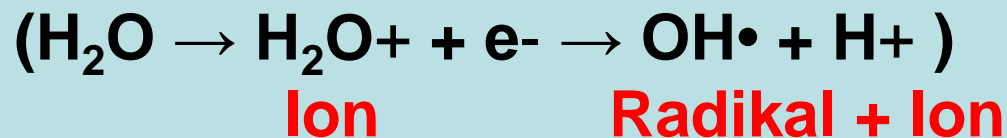


DNA Doppelstrangbrüche

Schäden durch ionisierende Strahlung im Vergleich

Direkte Schäden durch Ionisationen : 30 bis 40%

Indirekte Schäden durch Wasser-Radikale
(Wasser-Radiolyse) und weitere reaktive Sauerstoffspezies,
ROS: 60 bis 70%



**Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) → Schäden
an vielen Biomolekülen → oxidativer Stress**

**Strahleninduzierter oxidativer Stress ist bis zu
mehreren Wochen in bestrahlten Zellen
nachweisbar.**

(Biomarker: 8-oxo-Guanin)

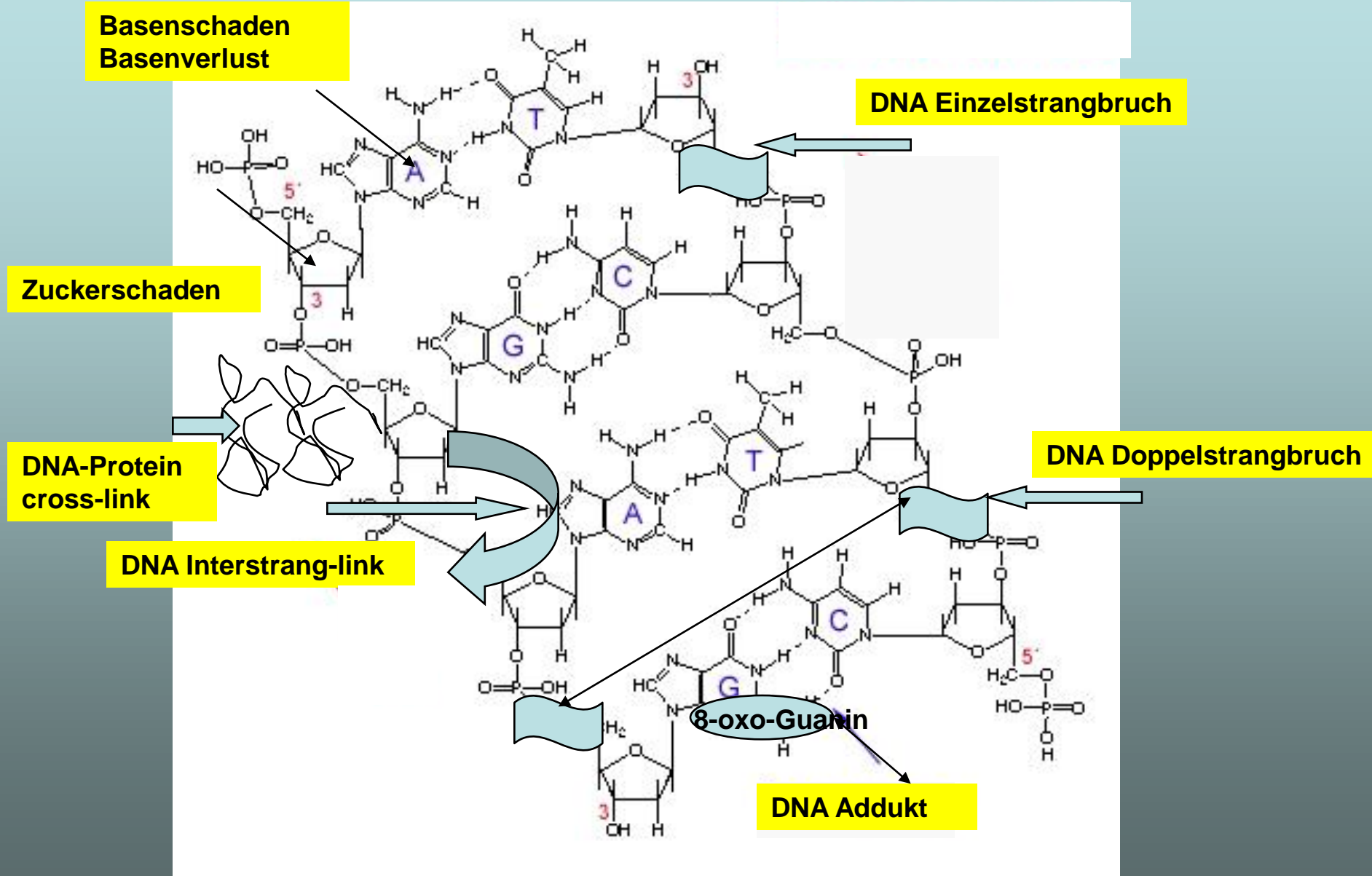
In der DNA werden durch ROS infolge einer Modifikation der Desoxyribose, zahlreiche Strangbrüche induziert. Außerdem können die DNA-Basen verändert oder zerstört werden; damit kann es zu Fehlpaarungen (DNA mismatches) und Mutationen kommen.

Die Entgiftung reaktiver Sauerstoffspezies erfolgt über enzymatische (z.B. Superoxid-Dismutase, Katalase, Glutathionperoxidase) und nicht-enzymatische Mechanismen (z.B. Vitamin C, Vitamin E).

Strahleninduzierte Schäden in der DNA

- 1. Einzelstrangbrüche**
- 2. Doppelstrangbrüche**
- 3. Basenveränderungen oder Basenverluste; Basenaddukte**
- 4. DNA - DNA und DNA – Protein Vernetzungen (Cross-links)**
- 5. komplexe DNA-Läsionen, mehrfach geschädigte Stellen
(multiply damaged sites)**

Strahlenwirkung auf DNA



DNA-Schäden pro 1 Gy

Basenschäden bd (modifizierte oder fehlende Basen)

D = 1 Gy induziert 4000 bis 5000 bd/Zelle
(oxidat. Metabolismus induziert 10.000 bis
150.000 bd/Zelle/Tag)

Einfachstrangbrüche ssb

D = 1 Gy induziert 1000 SSBs/Zelle

Doppelstrangbrüche dsb

D = 1 Gy induziert 30 bis 60 DSBs/Zelle

DNA- crosslinks

D = 1 Gy induziert etwa 150 crosslinks

Die schädigende Wirkung ionisierender Strahlung auf Zellen, Gewebe und Organismen wird hauptsächlich durch direkte Schädigungen des genetischen Materials, der DNA verursacht.

Zelluläre Antwort auf DNA-Schäden

Apoptose und mitotischer Tod *

Zellzyklusarrest und DNA Reparatur

Seneszenz bzw. permanenter G1-Arrest

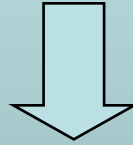
(endgültiges Beenden der Zellproliferation ohne Reparatur)

* (bei sehr großen Dosen auch Nekrose infolge
einer Schädigung der Mitochondrien → ATP-Mangel)

Der größte Teil der DNA Schäden kann durch verschiedene Reparaturmechanismen fehlerfrei repariert werden.

Fehlerhaft reparierte DNA-Schäden oder unreparierte Schäden führen zu Mutationen, Chromosomen-Aberrationen, Apoptose und zum mitotischen Zelltod sowie maligner Transformation.

**Strahleninduzierte Zelltötung
(Apoptose und mitotischer Tod)**



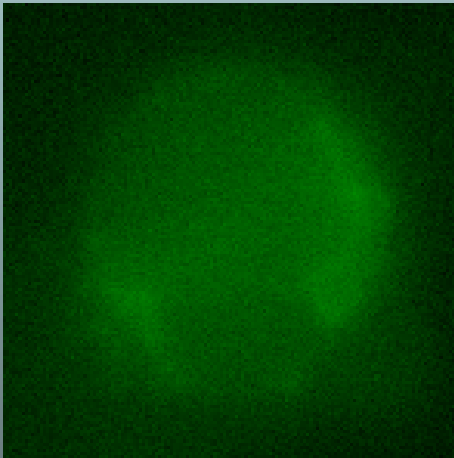
Strahlentherapie (Nutzung)

**Strahleninduzierte Mutationen, Chromosomenaberrationen
und maligne Transformation (Kanzero-genese)**

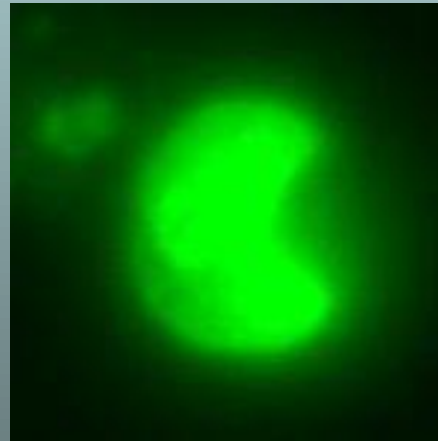


Strahlenschutz (Schutz vor unerwünschten Folgen)

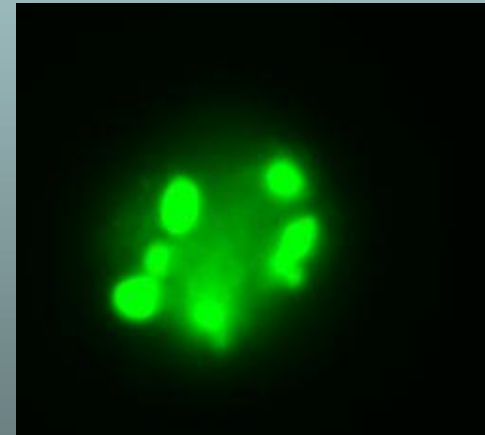
Überschreitet das Ausmaß der Zellabtötung in einem Gewebe/Organ eine gewisse Höhe, so kommt es (dosisabhängig) zu Funktionsstörungen dieser Organe.



normale Zelle

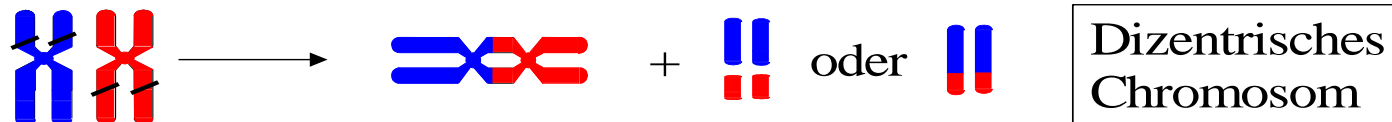
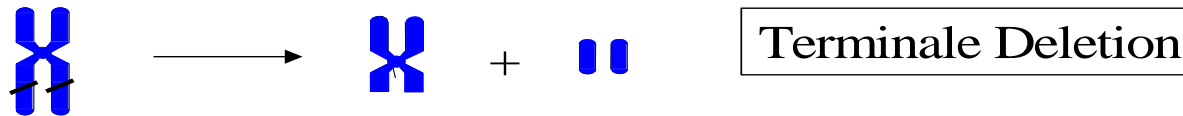
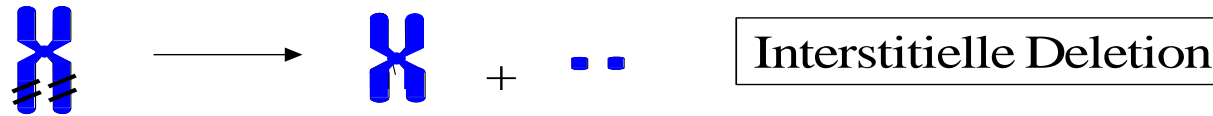


frühe apoptotische Zelle



späte apoptotische Zelle

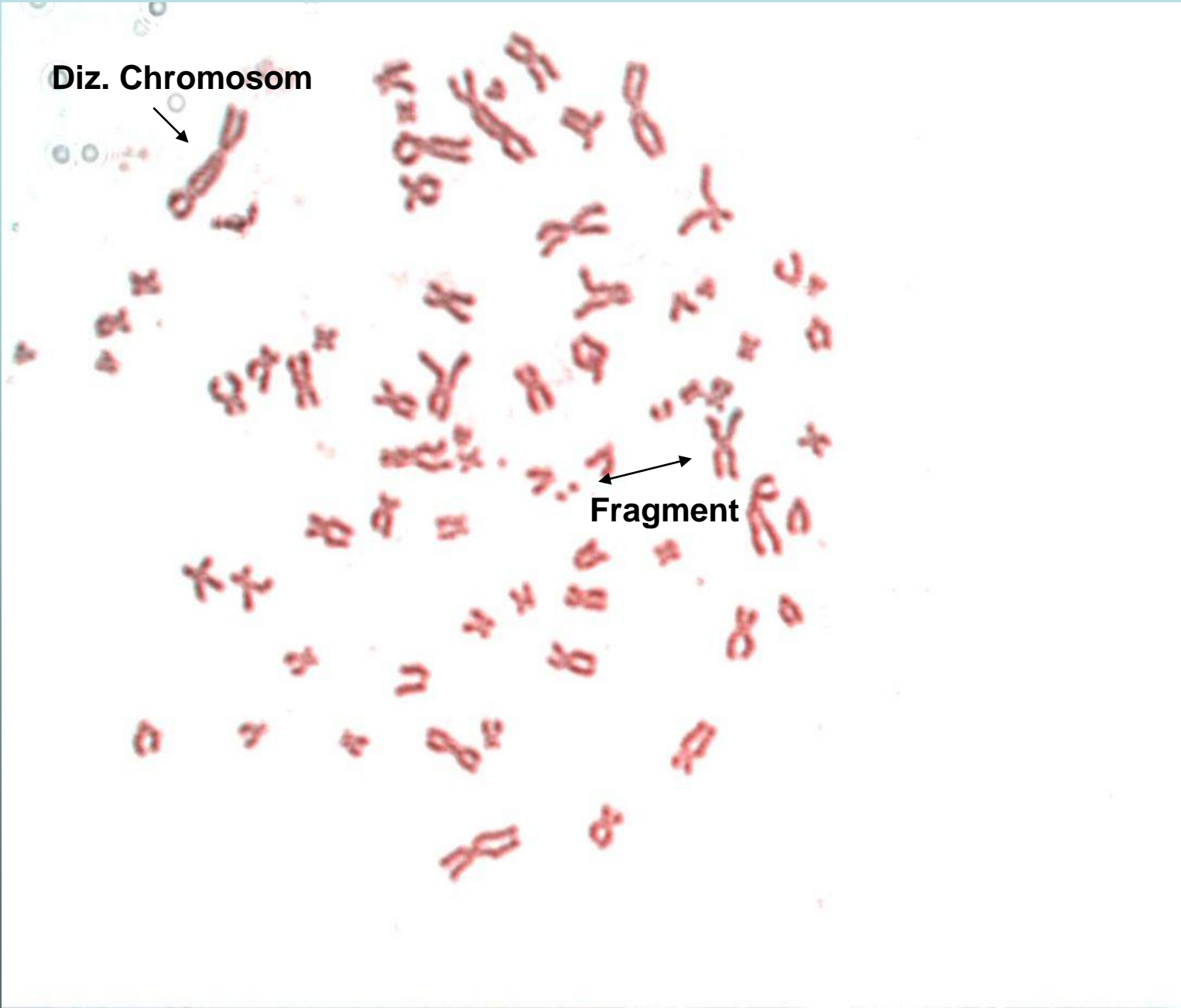
Häufigste Formen von strahleninduzierten Chromosomenaberrationen



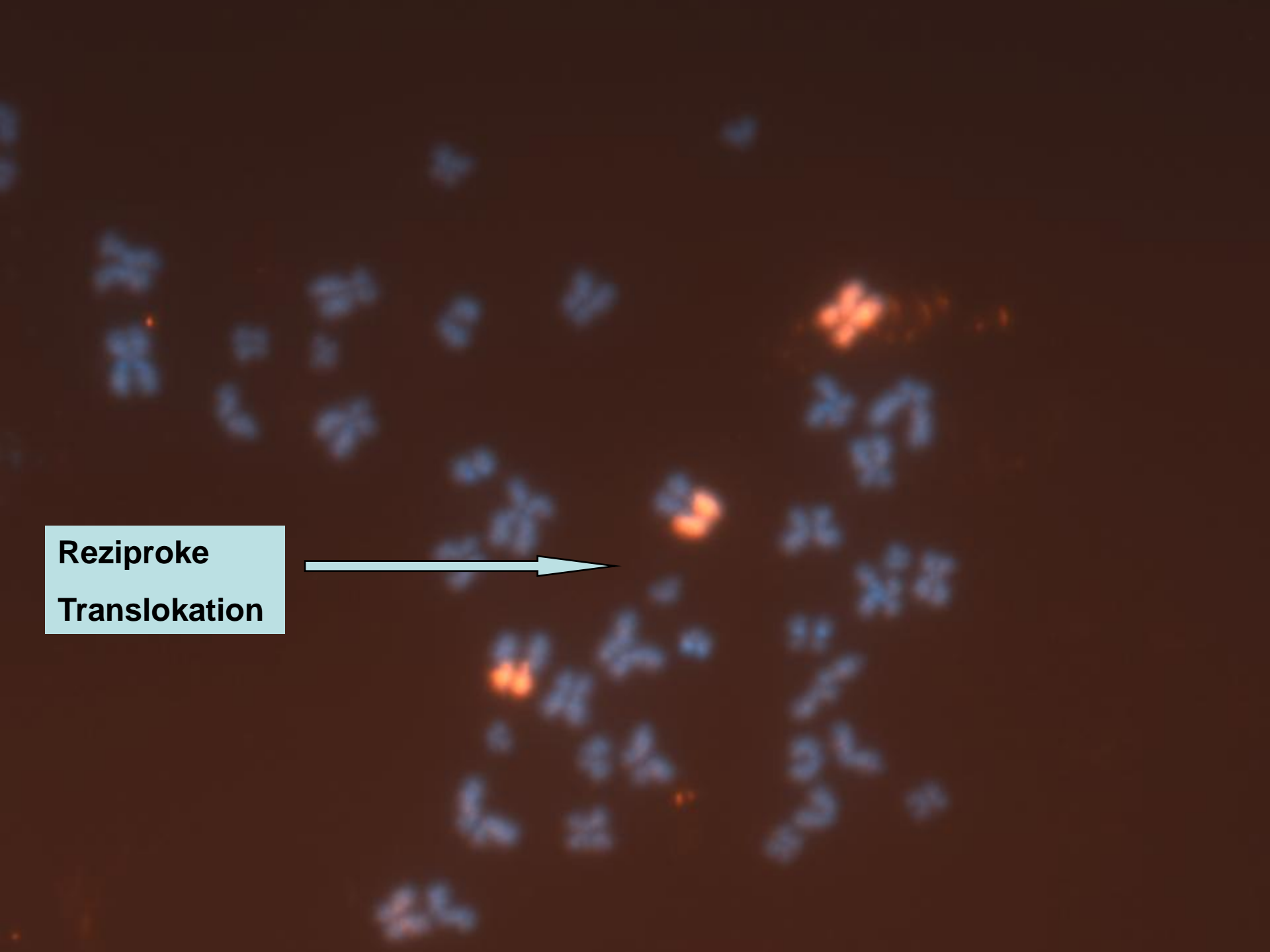
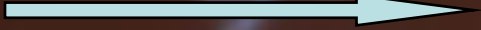
Diz. Chromosom

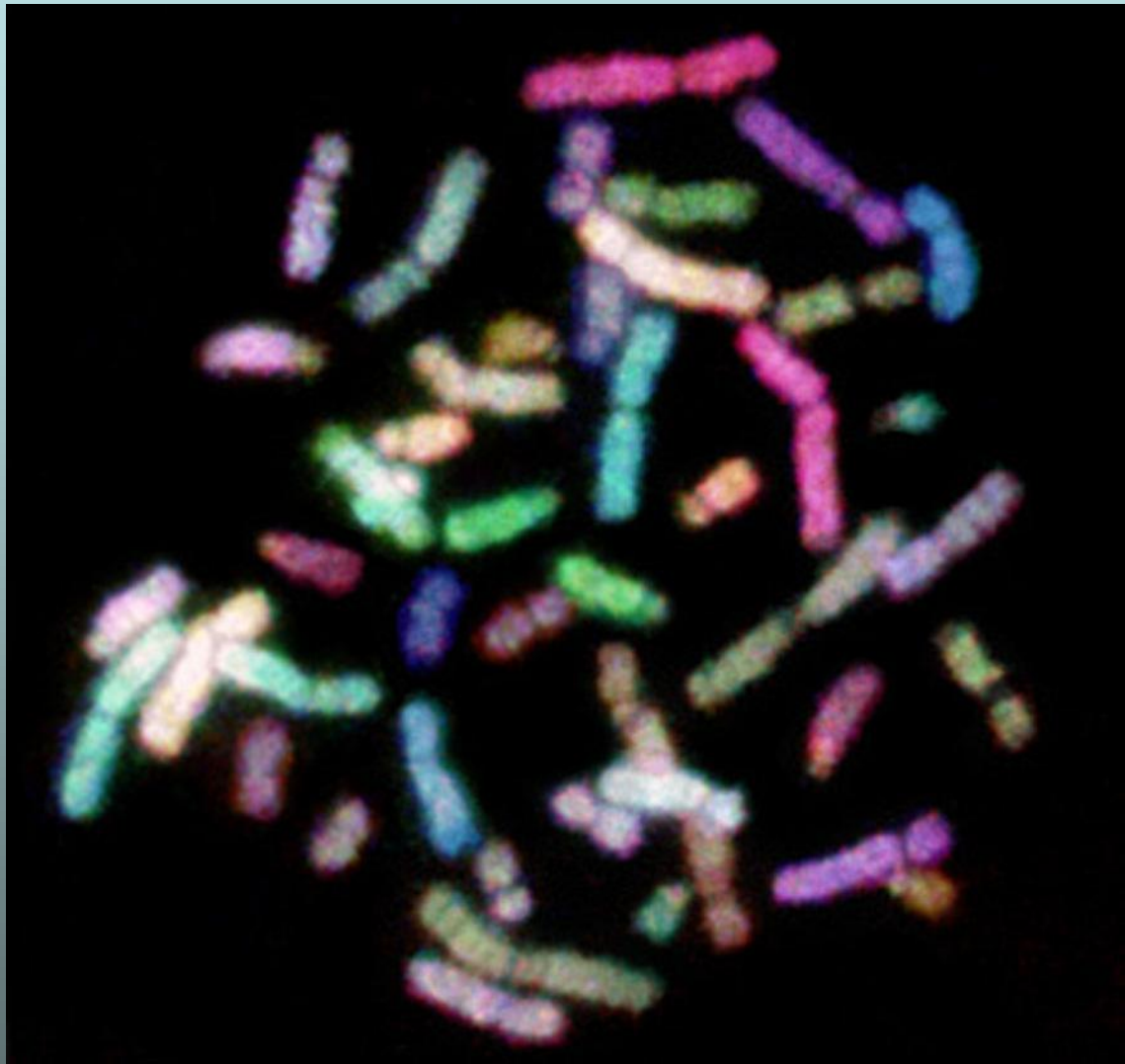


Fragment

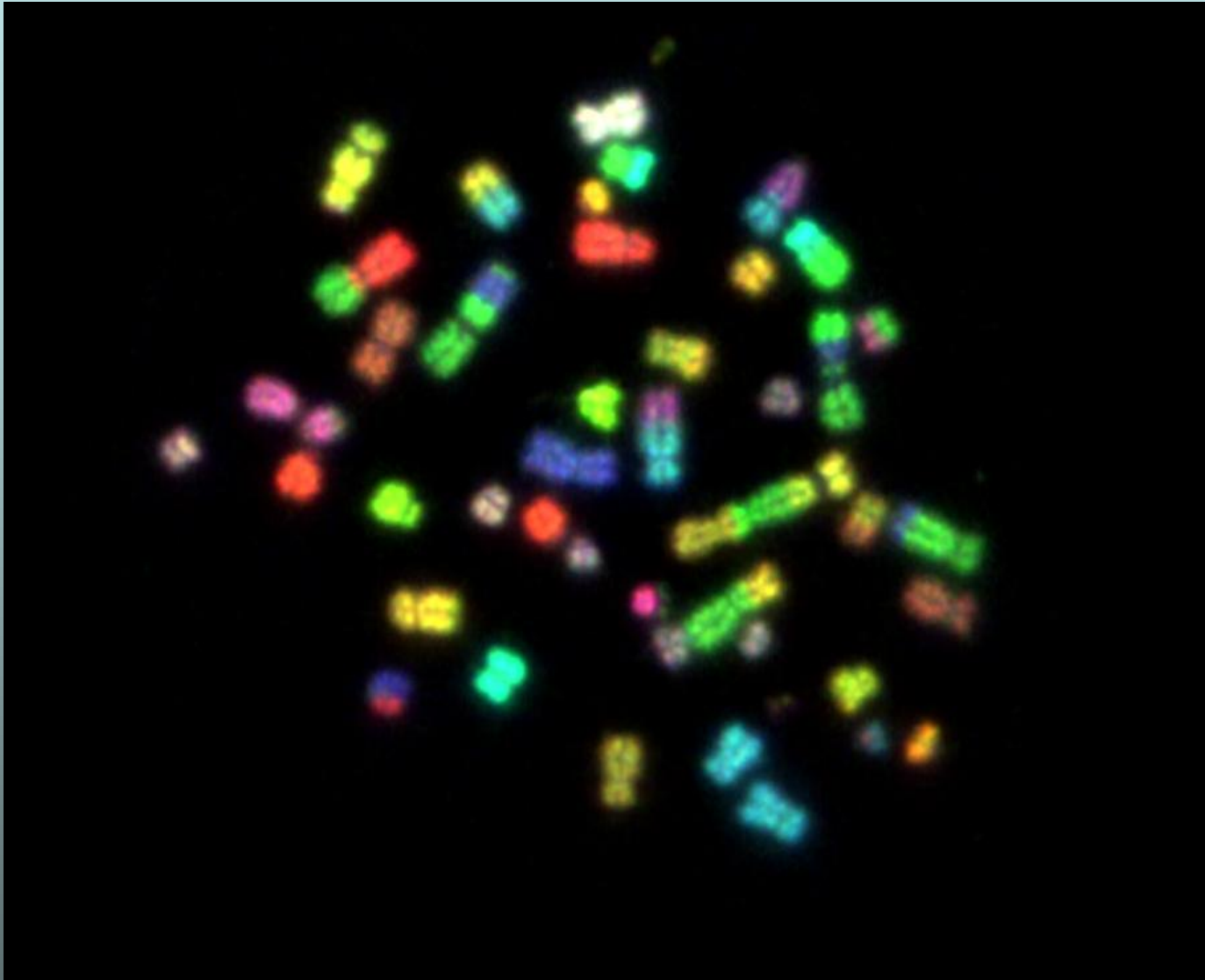


**Reziproke
Translokation**





Zelle mit multiplen komplexen Chromosomenaberrationen



Strahleninduzierter Zelltod

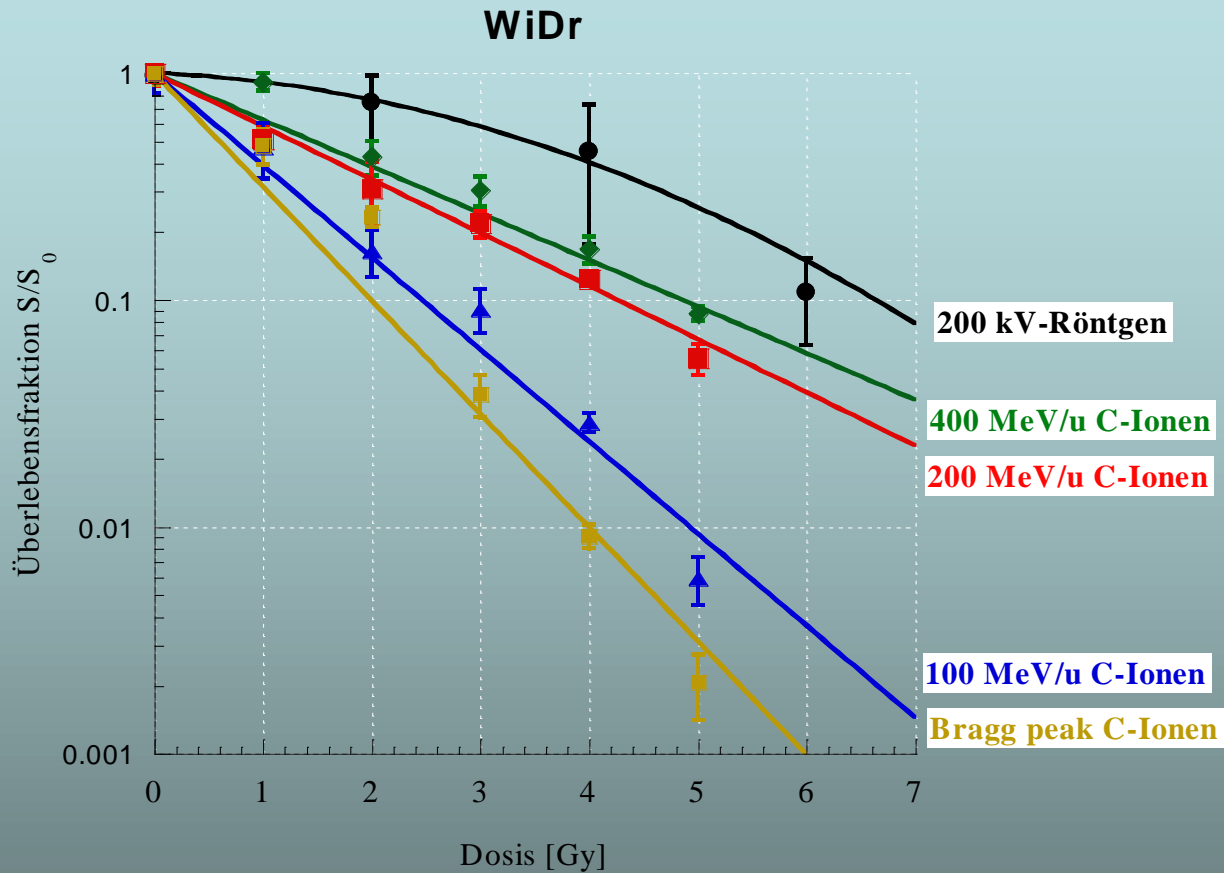
Kontrolle

Bestrahlte Zellen



Zellkolonien-Wachstum in unbestrahlten und bestrahlten Kulturen.

Strahlenart und Zellüberleben (Zelltod)

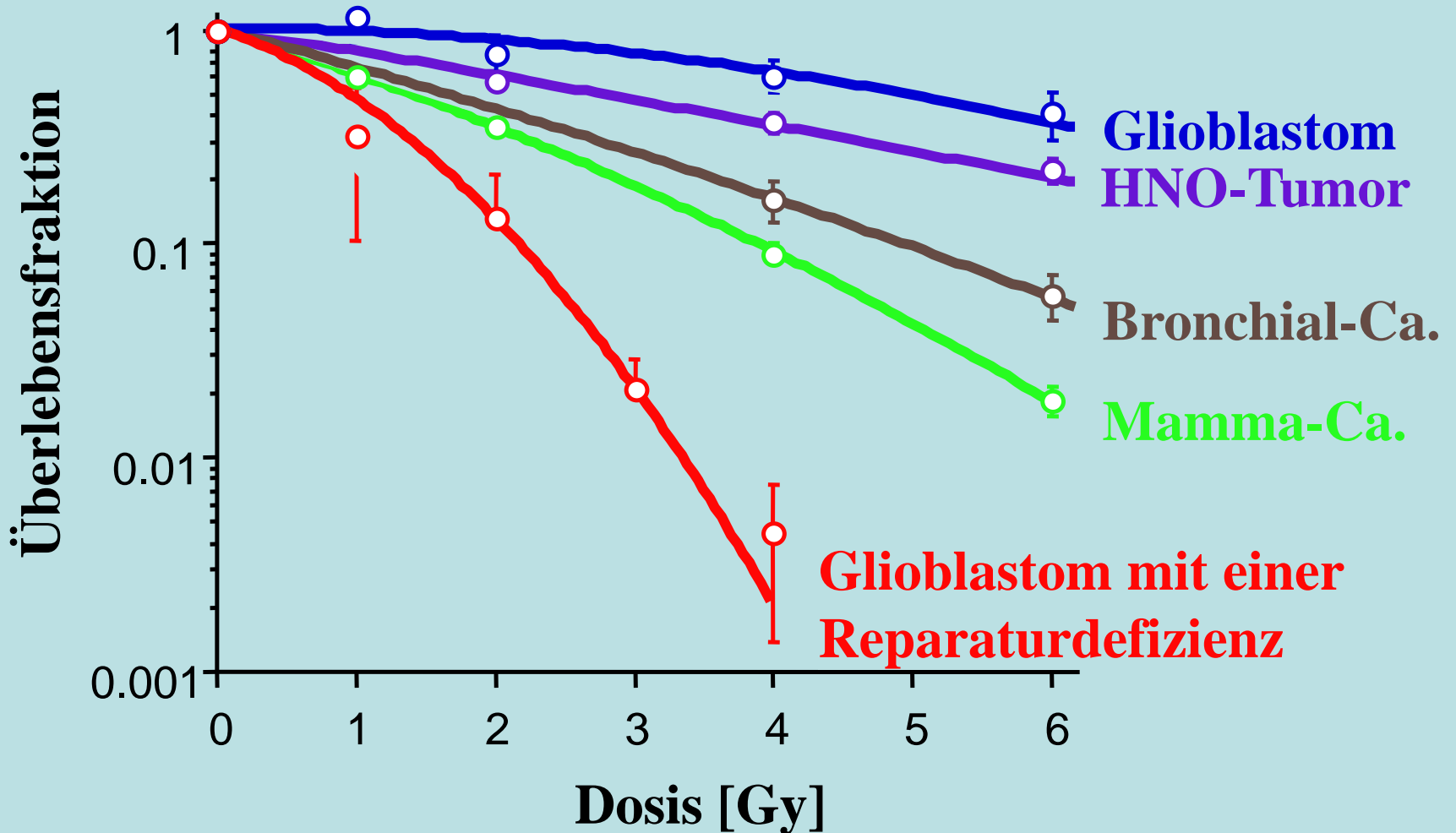


$$S = S_0 \exp [- (\alpha D + \beta D^2)] \quad \text{bzw.}$$
$$\ln S / S_0 = - (\alpha D + \beta D^2)$$

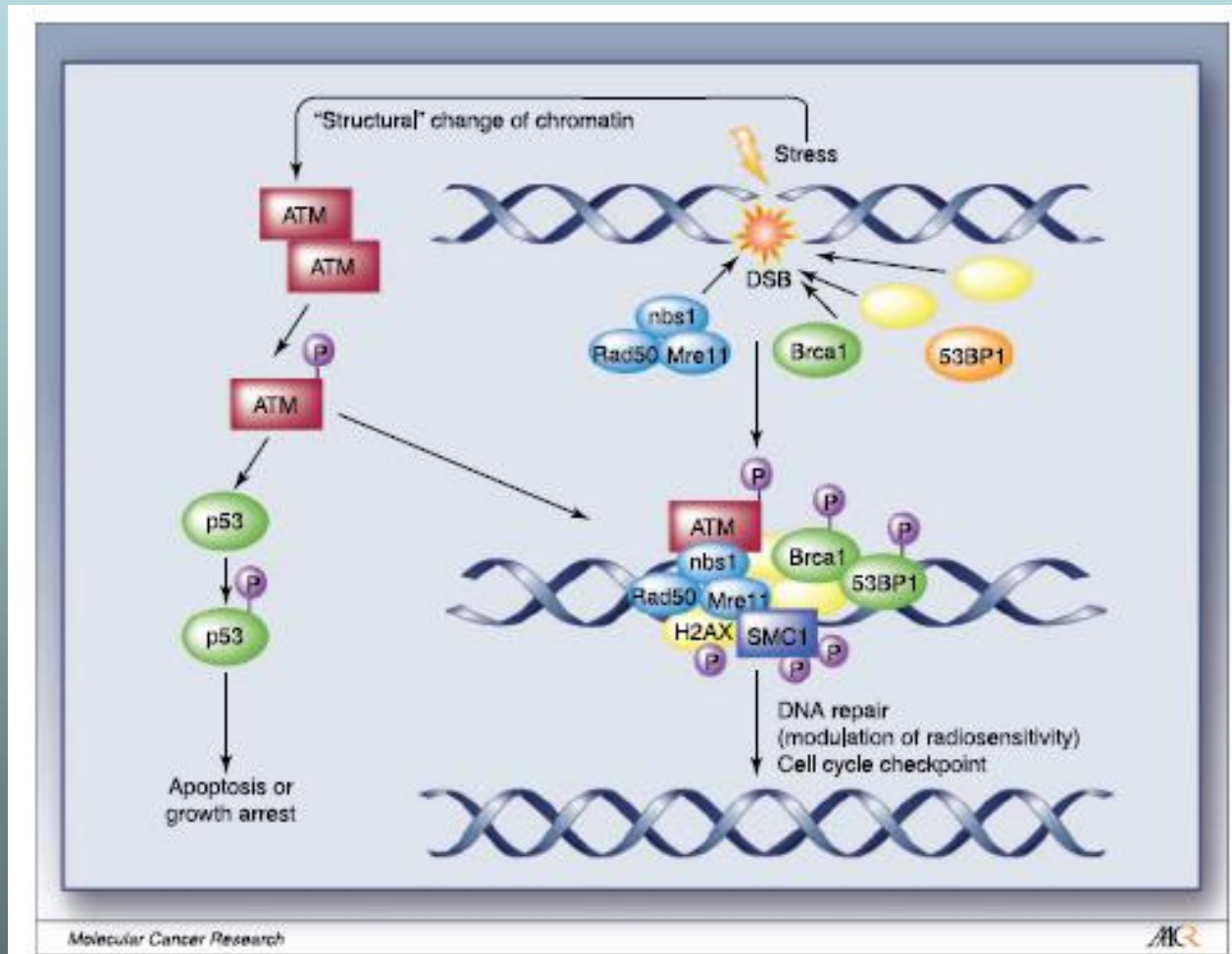
Variable Strahlenempfindlichkeit einzelner Zelltypen/Organe:

- 1. Periphere Lymphozyten und rotes Knochenmark**
- 2. Weibliche Brust (und XXY, BRCA1 und BRCA2 m.)**
- 3. Schilddrüse**
- 4. Lunge, Magen, Dickdarm**
- 5. Knochenoberfläche**
- 6. Andere Organe**
- 7. Haut**

Intrinsische Strahlensensitivität von Tumoren



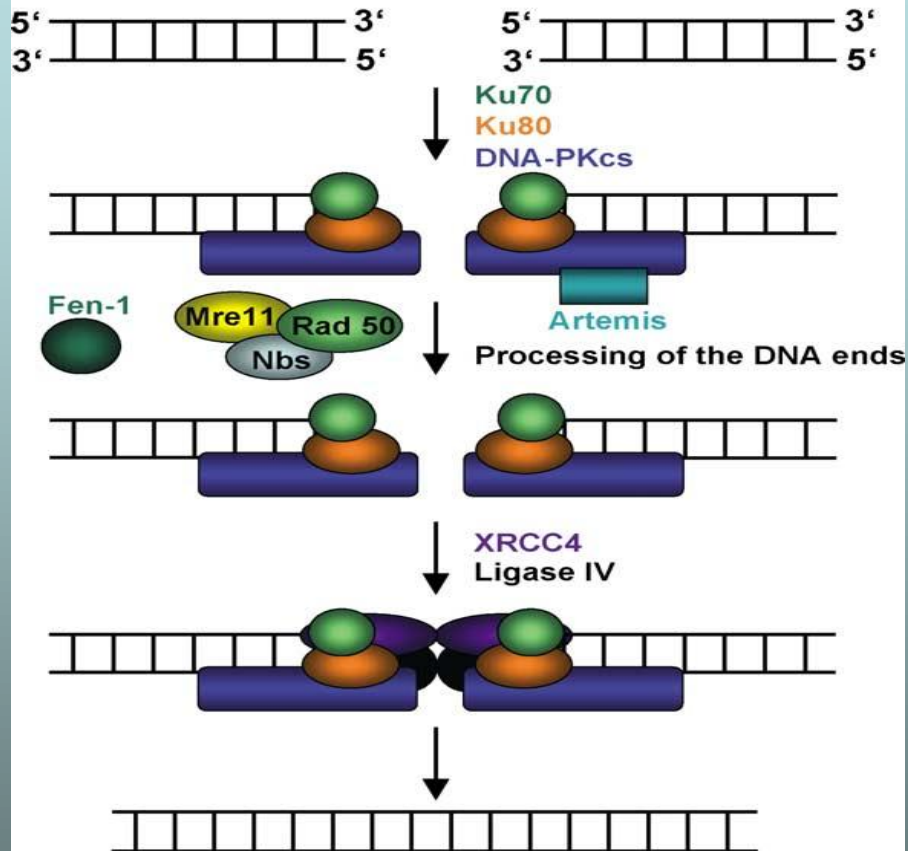
Der größte Teil dieser Schäden wird durch verschiedene DNA-Reparatur-Mechanismen erkannt und fehlerfrei repariert werden.



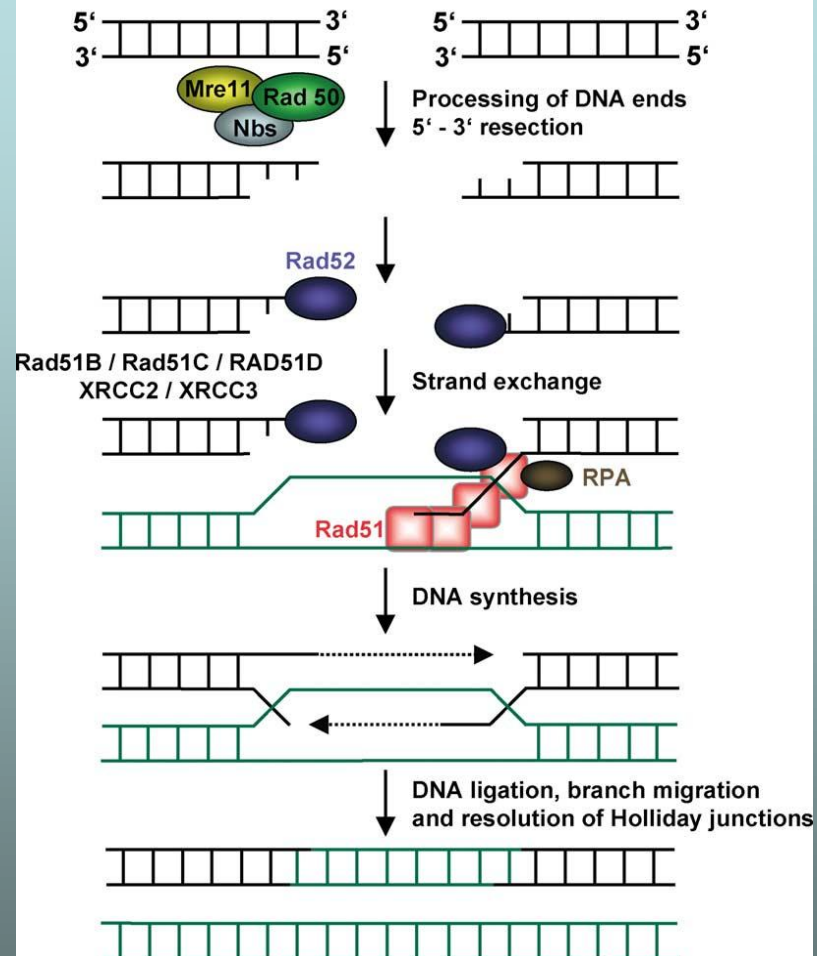
Michael B. Kastan

Mol Cancer Res 2008;6(4):517-24)

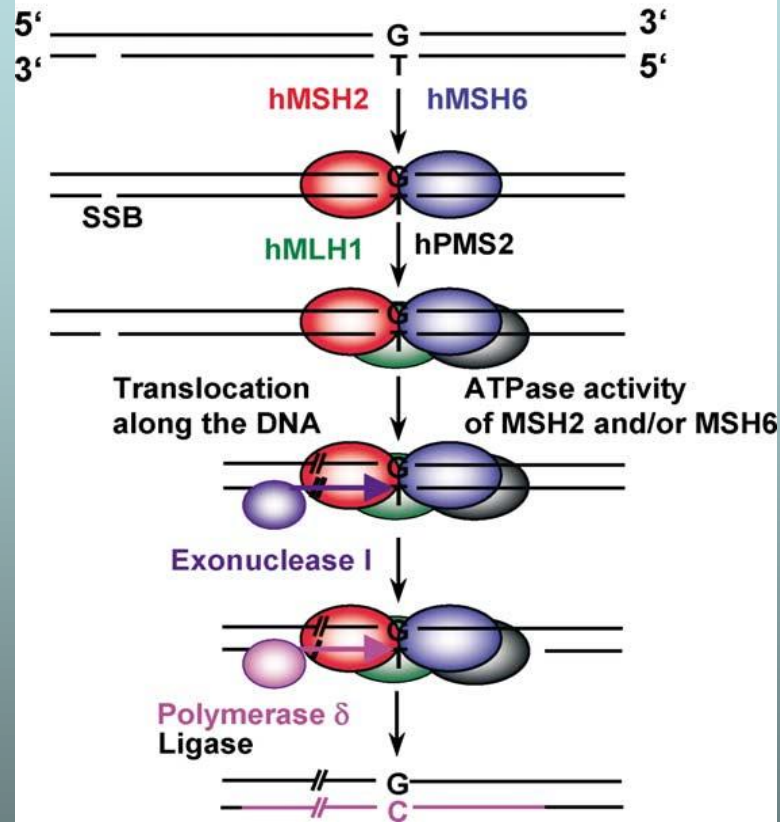
Non Homologous End Joining



Homologous Recombination



MisMatch-Repair



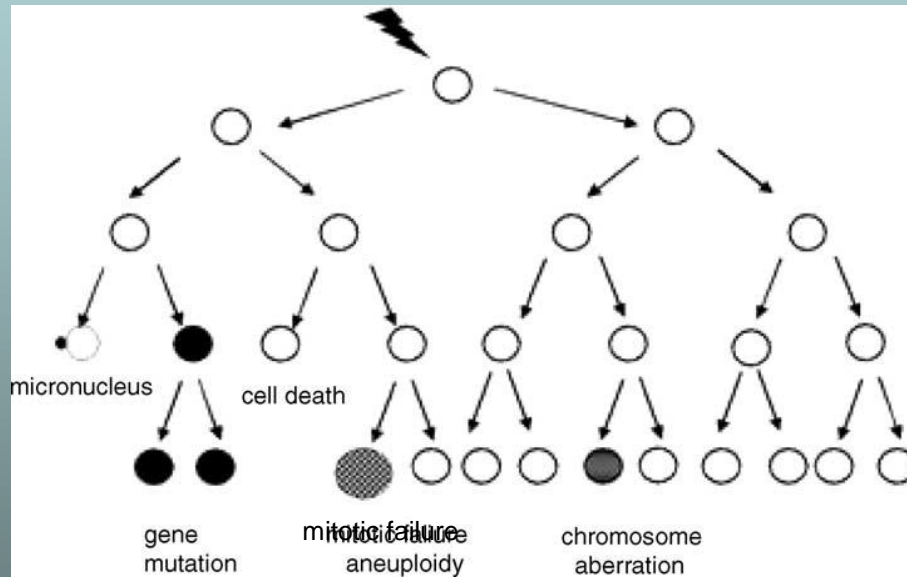
Genomische Instabilität: erhöhte Erwerbsrate an Genom- Änderungen

Genomische Instabilität:

- manifestiert sich in späteren Zellgenerationen, d.h. in den überlebenden Nachkommen von bestrahlten Zellen.

Nichtklonale Mutationen, Chromosomenaberrationen, Zelltransformation und verzögerter Zelltod treten de novo auf.

Verspätetes Auftreten von de novo entstandenen, nichtklonalen strukturellen oder numerischen Änderungen (volle Kreise) in der Nachkommenschaft einer bestrahlten Zelle.



Bystander-Effekte: sind von der Dosis unabhängig !

- werden manifest in unbestrahlten Zellen die:

1. im Kontakt mit bestrahlten Nachbarzellen sind

oder

2. von den bestrahlten Nachbarzellen gewisse

Signale erhalten haben

Die so induzierten de novo Effekte können wiederum

Mutationen, Chromosomenaberrationen, maligne

Transformation und verzögerter Zelltod sein.

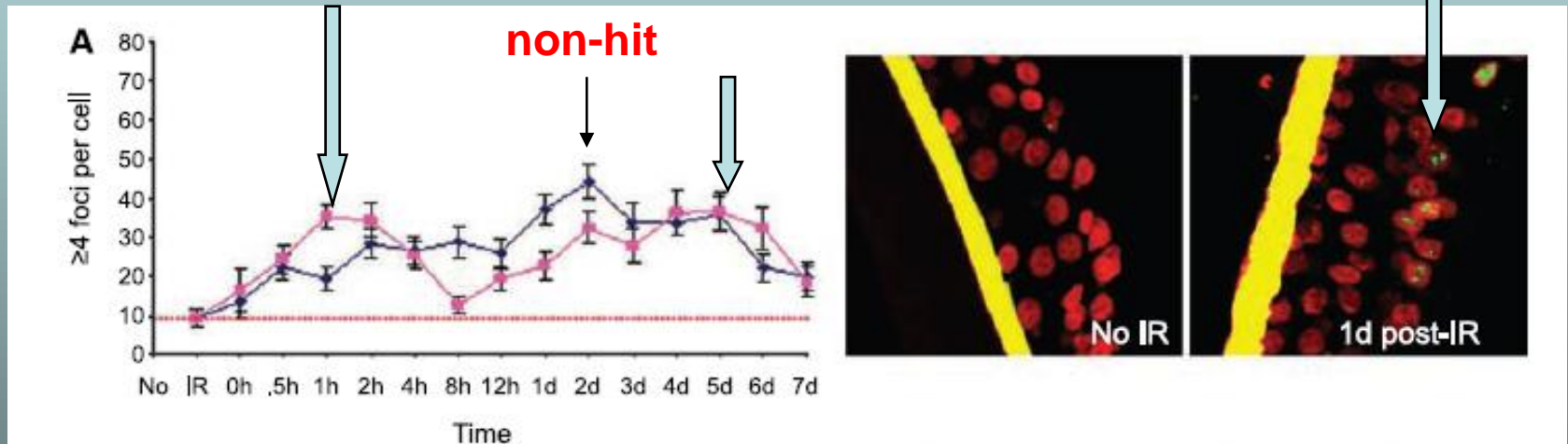
Genomische Instabilität in Bystander- Zellen

Bestrahlte Zellen

hit and non-hit

Unbestrahlte Z.

Später auftretende DNA-Doppelstrangbrüche: markiert als H2AX foci (grüne Punkte)



Epithelzellen

3D- Epithelzellen Modell plus α - Teilchen
Bestrahlung; bestrahlte und unbestrahlte
Zellen untersucht

Cancer Res. 2007 67(9):4295-302
Sedelnikova et al.

Mechanismen: noch nicht aufgeklärt

1. es sind u.a. epigenetische Änderungen (z. B. DNA- Methylierung, Histon- Modifikationen) an **bystander- Effekten** beteiligt:

Dysregulation der DNA- Methylierung in unbestrahlten Zellen

die im Medium von bestrahlten Zellen kultiviert wurden;

eine lokale kraniale Bestrahlung resultierte in einer globalen

Verminderung der DNA- Methylierung in weit entfernten Geweben;

2. chronischer oxidativer Stress ist mit **genomischer Instabilität**

assoziiert: als Mediator dient **Wasserstoffperoxyd**

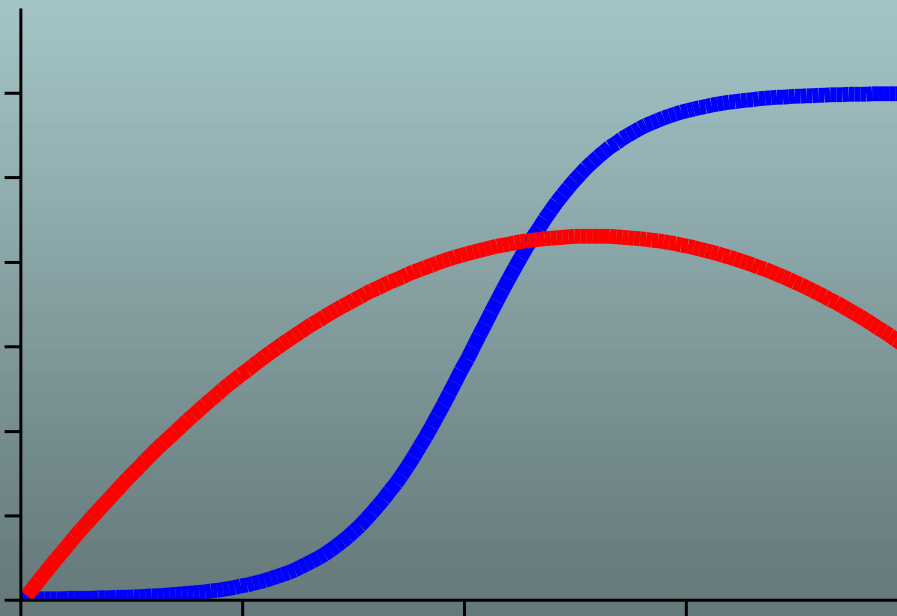
Anstieg von Wasserstoffperoxyd – Level in genomisch instabilen Klonen;

Stochastische und deterministische Effekte

Dosis-Effekt-Beziehungen

Schwere
Anzahl

Strahleneffekt



Strahlendosis

**deterministischer
Effekt**

(erfordert sehr viele
geschädigte (=getötete)
Zellen)

**stochastischer
Effekt**

(erfordert eine
geschädigte (=veränderte)
Zelle)

Biologische Wirkungen kleiner Dosen:
stochastische Effekte

Genetische Wirkung: Schäden in Gonadenzellen
- manifest in F2 und späteren Generationen_

Somatische Wirkung: Schäden in allen anderen Zellen
- manifest in Form von Leukämien, Lymphomen und
soliden Tumoren

**Biologische Wirkungen großer Dosen:
deterministische Effekte (D = 2 bis 10 Gy)**

**z.B. Augentrübung, Erythem, Fibrose, Ulkus,
Haarausfall, Knochenmark-Syndrom, Strahlen-
krankheit, Strahlentod**

teratogene Wirkungen (Organfehlbildungen)

Jährliche Strahlenexposition durch natürliche Strahlenquellen

Externe plus interne Quellen

Effektive Jahresdosis

Kosmische Strahlenquellen

0.30 mSv/a

Terrestrische Strahlenquellen

0.15 mSv/a

Mittlere Gesamtbelastung

2.40 mSv/a

Lungendosis (Radonexposition)

20 bis 200 mSv/a

ENDE

