

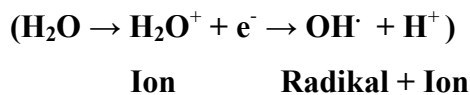
# Biologische Strahlenwirkungen

Prof. P. Virsik-Köpp

## Zentrum Radiologie, Universitätsmedizin Göttingen

### Direkte und indirekte Strahlenwirkungen

Ionisierende Strahlung schädigt Zellen und Gewebe (oder ein beliebiges anderes Material) durch Ionisationen der Atome des bestrahlten Materials. Diese physikalischen Interaktionen resultieren in Veränderungen der chemischen Bindungen in den jeweiligen bestrahlten Molekülen. Dies kann entweder direkt geschehen (direkte Wirkung) oder durch Interaktion mit reaktiven oxidativen Spezies (ROS) (indirekte Wirkung). ROS (freie Radikale) entstehen z.B. durch **Wasserradiolyse** (Zellen bestehen aus ca. 80% Wasser):



In Anwesenheit von molekularem Sauerstoff (Atmung) entstehen weitere ROS, wie z.B. Hyperoxidanion (Superoxidanion) und Wasserstoffperoxid.

ROS greifen Biomoleküle an und als Ergebnis solcher chemischen Reaktionen entstehen veränderte Bio-Moleküle, darunter auch veränderte DNA.

Zellen haben verschiedene Abwehrmechanismen entwickelt, um die (auch ständig durch zelluläre Atmung entstandenen ROS) z. B. durch Strahlung induzierten ROS abzuwehren. Reicht die vorhandene zelluläre Abwehr nicht mehr aus, spricht man vom oxidativen Stress. Der oxidative Stress ist an vielen pathologischen Vorgängen und Krankheitsentstehungen beteiligt: Krebs, Alterung, neurodegenerative Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen.

### **Strahleninduzierte DNA - Schäden**

Die Wirkung ionisierender Strahlung auf Zellen, Gewebe und Organismen wird hauptsächlich durch Schädigungen des genetischen Materials, der DNA verursacht. Der größte Teil dieser Schäden kann durch verschiedene Reparaturmechanismen fehlerfrei behoben werden. Fehlerhaft reparierte oder unreparierte DNA-Schäden führen zum Zelltod, Mutationen, Chromosomenaberrationen, Aneuploidie und zu malignen Transformationen.

## **Schäden durch ionisierende Strahlung im Vergleich:**

Direkte Schäden durch Ionisationen : 30 bis 40%

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

**Strahleninduzierter oxidativer Stress ist bis zu mehreren Wochen in bestrahlten Zellen nachweisbar. Als Biomarker dient 8 - desoxy –Guanosin (8-oxo-dG).**

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.

## **DNA-Schäden:**

**Basenschäden bd** (modifizierte oder fehlende Basen, oxidative Schäden wie z.B. 8-oxo-dG)

D = 1 Gy induziert 4000 bis 5000 bd/Zelle

(oxidat. Metabolismus induziert 10.000 bis 150.000 bd/Zelle/Tag)

### **DNA- Einfachstrangbrüche, SSB**

D = 1 Gy induziert 1000 ssb/Zelle

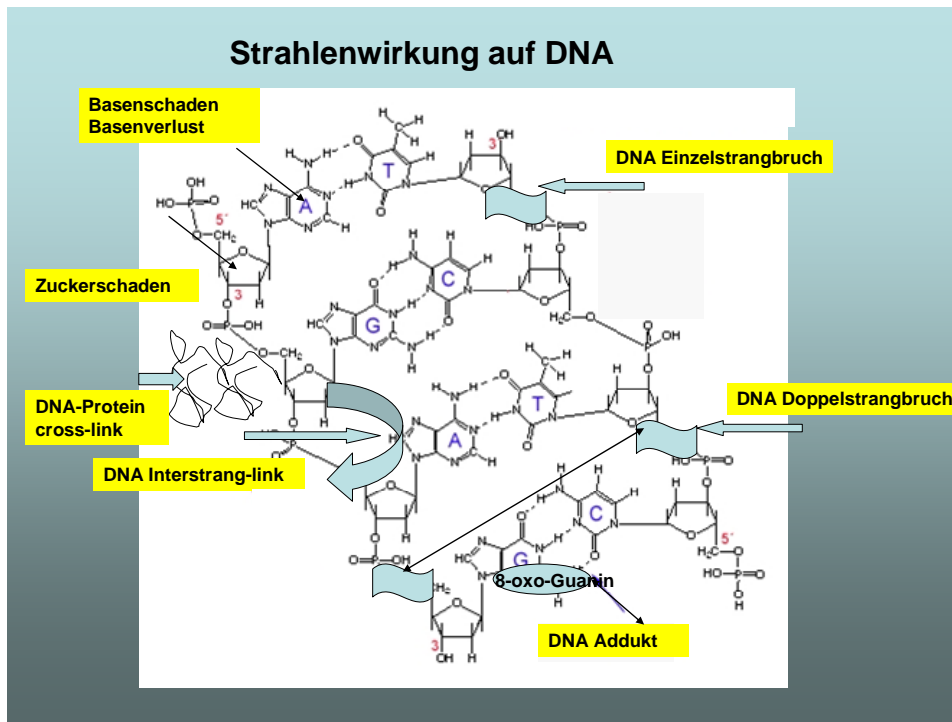
### **DNA- Doppelstrangbrüche, DSB**

D = 1 Gy induziert 30 bis 60 dsb/Zelle

(je nach Zelltyp und Zellzyklus)

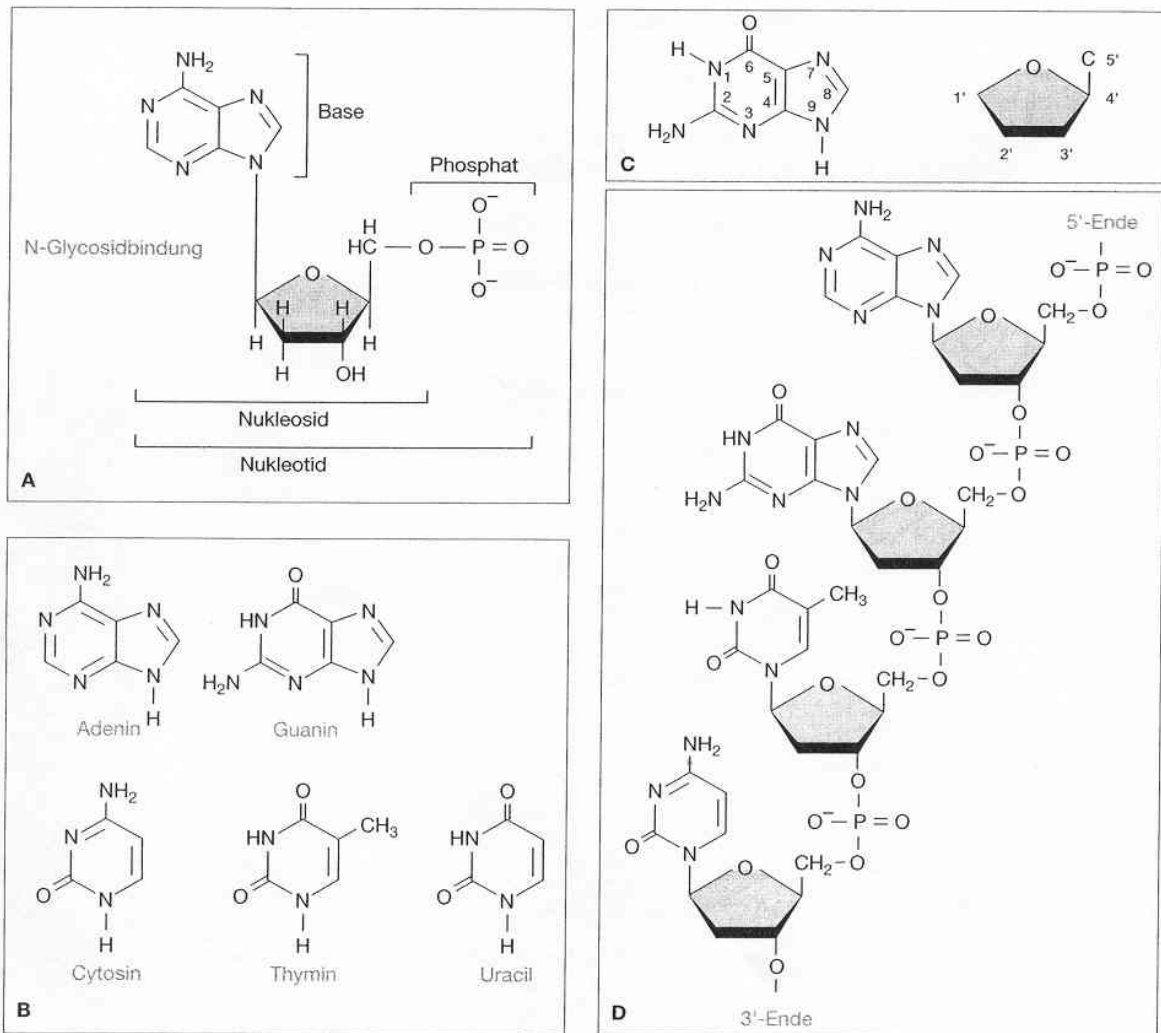
## **Vernetzungen/ crosslinks**

D = 1 Gy induziert etwa 150 crosslinks/Zelle



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

Normale humane Zellen verfügen über mindestens zehn verschiedene DNA-Reparatur-Mechanismen. Mit Hilfe dieser Mechanismen können die meisten Schäden fehlerfrei repariert werden.



**Abb. 6.1.** **A** Bausteine der DNA und RNA: Grundbaustein ist das Nucleotid, das aus einem Desoxyribosemolekül (oder Ribosemolekül bei RNA), einer heterozyklischen organischen Base, die mittels einer N-Glykosidbindung an das C<sup>1</sup>-Atom der (Desoxy)ribose gebunden ist, und einer am C<sup>5</sup>-Atom der (Desoxy)ribose gebundenen Phosphatgruppe besteht. Bei Fehlen der Phosphatgruppe spricht man von einem Nucleosid. **B** Die organischen

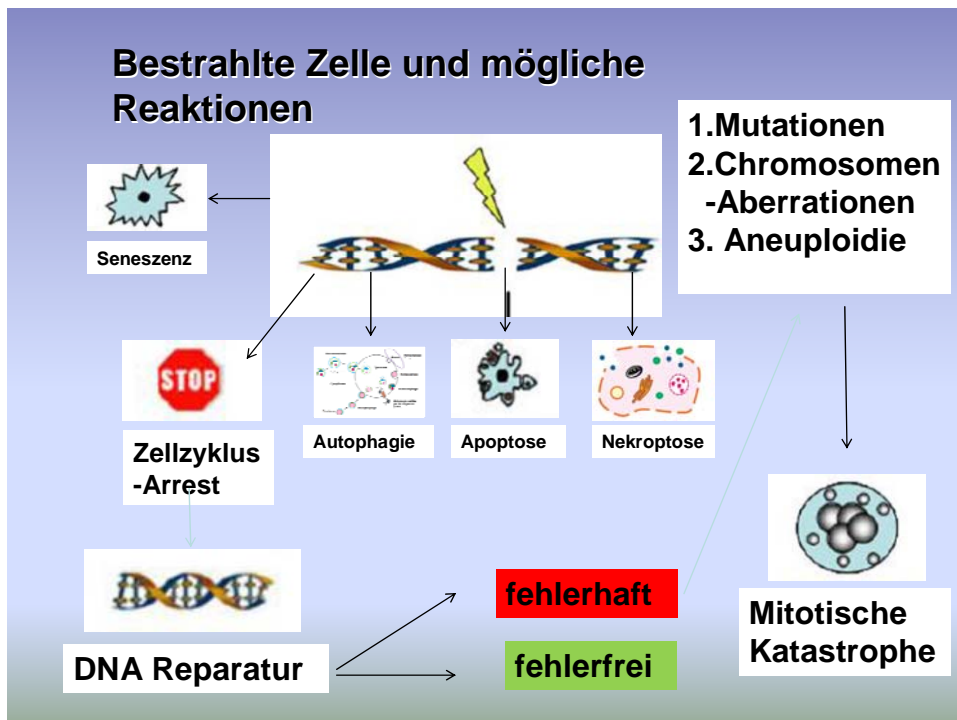
Basen sind entweder die Purine Adenin (A) oder Guanin (G) oder die Pyrimidine Cytosin (C) oder Thymin (T). Bei der RNA tritt ein Uracil (U) an die Stelle des Thymin. **C** Numerierung der Basen und Riboseatome. **D** Über 3'-5'-Phosphatdiesterbindungen am Zucker miteinander verbundene Nucleotide formen die Makromoleküle der Nucleinsäuren. Diese unterscheiden sich chemisch allein in der Folge der organischen Basen

(aus W. Hennig: Genetik, Springer Verlag 1998)

Eine DNA-Schädigung kann verschiedene Konsequenzen haben:

1. Apoptose (programmierter Zelltod), Nekroptose (früher Nekrose) und Autophagie
2. Zellzyklusarrest und DNA-Reparatur (korrekt oder fehlerhaft)

Eine korrekte Reparatur ist für eine fehlerfreie Wiederherstellung der ursprünglichen DNA-Struktur zuständig. Die verschiedenen Reparaturmechanismen sorgen damit für eine genomische Stabilität. Eine nicht durchgeführte Reparatur oder eine fehlerhafte Reparatur können hingegen schwerwiegende Folgen für die einzelnen Zellen und die ganzen Organismen haben.




**Fehlerhafte Reparatur → Mutationen, Chromosomenaberrationen,  
Zelltod**

**Nicht-Reparatur → Deletionen (Materialverlust; Genverlust)**


Zellen, die nicht mehr reparieren können, sterben normalerweise durch den apoptotischen Zelltod (programmierter Zelltod). Falls die Apoptose nicht möglich ist, z.B. weil ein ATP – Mangel in der Zelle besteht, kann die Zelle durch die Nekroptose sterben (ebenfalls ein programmierter Zelltod). Eine andere Möglichkeit des Zelltodes bietet die Autophagie.

**Apoptose**




Interner (Mitochondrien-abhängiger) oder externer (Todesrezeptoren – abhängiger) Weg: beide Wege führen zu Aktivierung von Caspasen die für die klassische, p53-abhängige Apoptose wesentlich sind.

**Nekroptose**



Induziert durch externe Stimuli unter Beteiligung der Todes – Rezeptoren und der entsprechenden Liganden TNF-alpha, FasL and TRAIL. Aktivierte RIP1 Kinase ist notwendig. Nekrostatine inhibieren diesen Zelltod.

**Autophagie**



Bildung von Autophagie-Vakuolen, sog. Autophagosomen die später mit Lysosomen fusionieren und mit Hilfe der lysosomalen Enzyme werden die Inhalte abgebaut. Beclin-1 ist wesentlich.

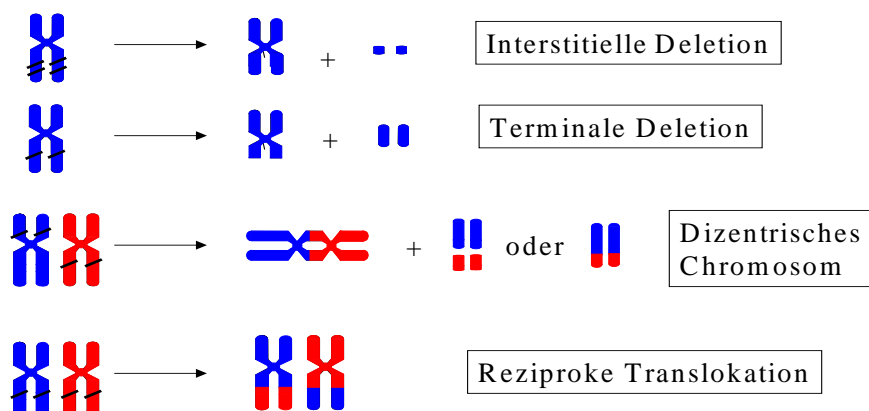
Als eine **Mutation** wird eine Veränderung des Gens bezeichnet. Jede Veränderung der genetischen Konstitution einer Zelle, die nicht mit sexueller Fortpflanzung in Zusammenhang steht, ist eine Mutation. Mutationen können in Keimzellen und in somatischen Zellen in gleicher Weise auftreten. Eine Mutation wird durch ein einzelnes oder durch mehrere veränderte oder fehlende Basenpaare verursacht. Chromosomendeletionen können zu einem Verlust ganzer Gene führen. Dominant-letale Mutationen führen zum Zelltod. Zumindest in speziellen Fällen können Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen zu maligner Zelltransformation und zu Entstehung von malignen Tumoren führen.

Als **strukturelle Chromosomenaberrationen** werden strukturelle Änderungen in den Chromosomen bezeichnet. Sie können durch strahleninduzierte DNA-Doppelstrangbrüche verursacht werden. Diese Veränderungen können entweder einzelne Chromosomen betreffen (Deletionen, zentrische Ringe, Inversionen) oder sie resultieren aus Wechselwirkungen zwischen zwei oder mehreren geschädigten Chromosomen (dizentrische Chromosomen, reziproke Translokationen, Insertionen, komplexe Austauschaberrationen).

**Dizentrische Chromosomen führen zum Zelltod, und zwar zu einem mitotischen Zelltod. Weil sie in der Anaphase zur Bildung von Anaphasebrücken führen, verhindern sie somit eine weitere Zellteilung. Die betroffenen Zellen können sich nicht mehr teilen, d.h. können *in vitro* keine Kolonien mehr bilden.**

**Numerische Chromosomenaberrationen (Aneuploidie)** können ebenfalls zum Zelltod oder zu maligner Transformation führen.

Strahleninduzierte Chromosomenaberrationen entstehen entweder aus unreparierten DNA-Doppelstrangbrüchen (Deletionen) oder als Ergebnisse einer Fehlreparatur (dizentrische Chromosomen und reziproke Translokationen) entstehen. Die dargestellten Aberrationstypen gehören zu den häufigsten Formen die bei relativ kleinen Dosen nach Bestrahlung mit dünn ionisierender Strahlung beobachtet werden. Bei höheren Dosen werden auch komplexe Aberrationstypen die unter Beteiligung von drei oder mehreren Chromosomen entstehen, beobachtet. Solche komplexen Formen werden nach Bestrahlung mit dicht ionisierender Strahlung bereits bei kleinen Dosen induziert.

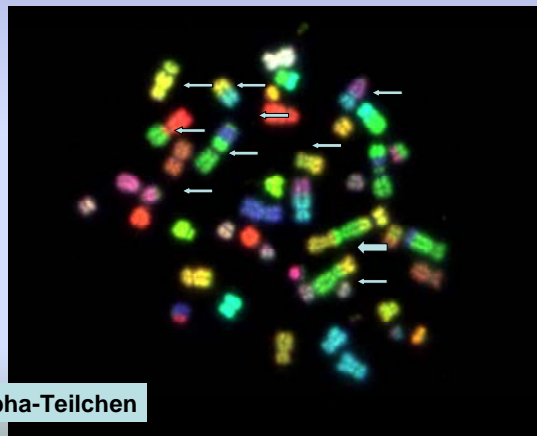




### Zelle mit multiplen komplexen Chromosomenaberrationen



Normale menschliche Zelle

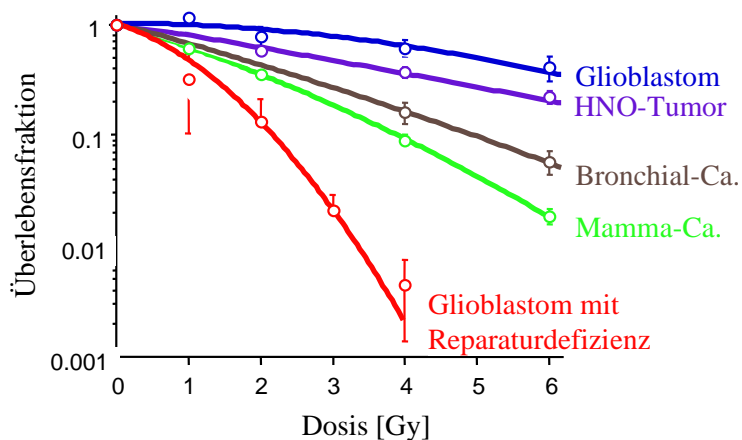


Zelle bestrahlt mit Alpha-Teilchen

Die Häufigkeiten von strahleninduzierten Chromosomenaberrationen sind nicht nur von der Strahlenart abhängig, sondern auch von dem jeweiligen Zelltyp. Darüber hinaus ist eine relativ große individuelle biologische Variabilität sowohl bei normalen Zellen als auch bei Tumorzellen zu beobachten.



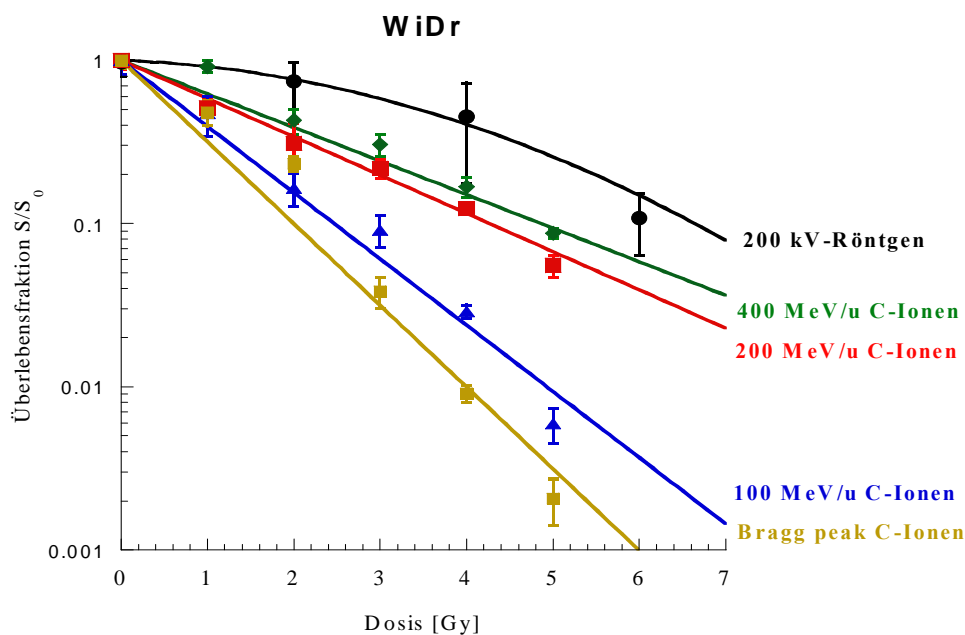
## Intrinsische Strahlensensitivität von Tumoren



Zellen vermehren sich durch Zellteilung und bilden dabei *in vitro* makroskopisch sichtbare Kolonien. Schäden in bestrahlten Zellen können entweder direkt zu einem apoptotischen Tod führen, oder die Zellen versuchen die Schäden zu reparieren. Während der Reparatur können Fehler entstehen, und diese führen ihrerseits zur Entstehung von Chromosomenaberrationen. Daher nimmt die Teilungsfähigkeit der bestrahlten Zellen ab, die Zellen mit dizentrischen Chromosomen und komplexen Aberrationen bilden keine Kolonien mehr (reproduktiver Zelltod).

Der mitotische Zelltod wird mit Hilfe von Koloniebildungstest gemessen. Dabei wird eine Zelle als überlebend definiert, wenn sie in einem Zeitraum von 10 bis 15 Zellzyklen eine Kolonie aus mindestens 50 Tochterzellen bilden kann. Die Überlebensfraktion der bestrahlten Zellen wird in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis gemessen. Die graphische Darstellung dieser Abhängigkeit wird als Überlebenskurve bezeichnet.

Die folgende Abbildung zeigt als Beispiel das Überleben von WiDR-Zellen (humane Kolonkarzinom-Zelllinie) nach Bestrahlung mit dünn ionisierender Röntgenstrahlung und mit dicht ionisierender Kohlenstoff-Ionenstrahlung.



Überlebenskurven nach Bestrahlung mit unterschiedlichen Strahlenqualitäten (unterschiedliche LET-Werte): Nach Bestrahlung mit dicht ionisierender Strahlung verschwindet in halblogarithmischer Auftragung die „Schulter“ der Überlebenskurve, z.B. nach Bestrahlung mit Kohlenstoffionen im Bragg Peak (d.h. am Ende der Teilchenbahn – dort ist die höchste Ionisationsdichte).

### Relative biologische Wirksamkeit RBW

Die relative biologische Wirksamkeit RBW wird in Bezug auf die jeweilige Strahlenart bestimmt. Dabei wird die Wirkung von der verwendeten Strahlung mit der 200 kV bis 250 kV Röntgenstrahlung als Referenzstrahlung verglichen.

$$\text{RBW} = \frac{\text{Energiedosis}_{\text{Referenzstrahlung}}}{\text{Energiedosis}_{\text{Strahlung}}}$$

Die beiden Energiedosen induzieren dabei eine gleich große biologische Wirkung.

Generell ist die RBW dosisabhängig.

Die Verwendung der **Äquivalentdosis H** und ihrer Einheit 1 Sievert (1 Sv) berücksichtigt die strahlungsartabhängige biologische Wirksamkeit.

Die **Äquivalentdosis H** wird definiert als das Produkt aus der mittleren Energiedosis  $D_T$  in einem Organ und dem Strahlungswichtungsfaktor  $w_R$  für die Strahlungsqualität R:

$$H = w_R \times D_T$$

Einheit der Organdosis ist 1 Sievert (1 Sv),  $1 \text{ Sv} = 1 \text{ J/kg}$ .

Eine Organdosis in Sv bezeichnet eine Dosis die unabhängig von der Strahlungsart die gleiche biologische Wirkung in dem jeweiligen Organ hervorruft.

Die nachfolgende Tabelle beinhaltet die Strahlungswichtungsfaktoren  $w_R$ .

Art und Energiebereich	Strahlungswichtungs- Faktor $w_R$
Photonen, alle Energien	1
Elektronen und Myonen, alle Energien	1
Neutronen, Energie	
< 10 keV	5
10 keV bis 100 keV	10
> 100 keV bis 2 MeV	20
> 2 MeV bis 20 MeV	10
> 20 MeV	5
Protonen außer Rück- Stoßprotonen, Energie > 2 MeV	5
Alphateilchen, Spaltelemente, schwere Kerne	20

Biologische Wirkungen hängen u.a. davon ab, wie schnell die Strahlendosis verabreicht wird. Bei akuter Bestrahlung wird die Gesamtdosis innerhalb von sehr kurzer Zeit verabreicht, bei chronischer Bestrahlung wird die Gesamtdosis über eine lange Zeit verabreicht. Die zu jedem Zeitpunkt verabreichte Dosis ist klein, nur wenige Zellen werden zu diesem bestimmten Zeitpunkt geschädigt. Die Reparaturprozesse können effizienter arbeiten, weil es z. B. nicht so viele geschädigte Chromosomen gleichzeitig gibt. Die Wirkung einer chronischen Bestrahlung ist in der Regel kleiner als die einer akuten Bestrahlung. Bezogen auf die ganzen Organe, kann eine chronische Bestrahlung besser toleriert werden, weil darüber hinaus auch noch die Möglichkeit besteht, geschädigte Zellen sterben zu lassen und sie durch neue gesunde Zellen zu ersetzen.

Betrachten wir die strahleninduzierten Wirkungen auf den gesamten Menschen in Abhängigkeit von der Dosis, so können wir zwischen deterministischen und stochastischen Wirkungen unterscheiden. Deterministische Effekte treten nach Überschreiten der jeweiligen Schwelle immer auf. Sie werden durch größere Dosen verursacht. Stochastische Effekte treten nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf, sie werden durch sehr kleine Dosen verursacht. Die Wahrscheinlichkeiten können je nach Dosis sehr klein sein. In der folgenden Tabelle sind diese Wirkungen kurz zusammengefasst.

### **Biologische Wirkungen kleiner Dosen: stochastische Effekte**

**Genetische Wirkung:** Schäden in den Gonadenzellen  
(Auswirkung in F2-Generation und in späteren Generationen)

**Somatische Wirkung:** Schäden in Zellen aller anderen Organe  
(Leukämien, Lymphome und solide Tumoren)

### **Biologische Wirkungen größerer Dosen: deterministische Effekte**

Augenlinsentrübung, Hautrötung, Haarausfall, Knochenmark-Syndrom, Strahlentod und **teratogene Wirkungen** (Organmissbildungen die pränatal induziert werden sowie schwere geistige Retardierung)

Die Augenlinse hat sich in den neuesten Untersuchungen als strahlenempfindlich erwiesen.  
**Die Schwelle für die Entstehung der Augenkatarakte liegt bei 0,5 Sv.**  
**(Früher wurde eine Schwelle von 5 Sv angenommen.)**  
**Ab etwa 8 Gy werden auch kardiovaskuläre Effekte beobachtet, z.B. Herzinfarkt und Atherosklerose.**

Die einzelnen Zell- bzw. Gewebe-Typen sind unterschiedlich strahlenempfindlich:

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**

Nach einer Ganzkörperbestrahlung sind diese Wirkungen schon bei kleineren Dosen zu beobachten. Der strahleninduzierte Tod, verursacht durch das Versagen des geschädigten Knochenmarks, tritt bei ca. 3 bis 5 Gy auf.

Um das Gesamtrisiko, das eine Strahlenexposition zu Folge hat zu schätzen, wurde die effektive Dosis E eingeführt.

### **Effektive Dosis E**

Summe der mit den zugehörigen Gewebe-Wichtungsfaktoren  $w_T$  multiplizierten Organdosen  $H_T$  in relevanten Organen und Geweben:

$$E = \sum w_T \cdot H_T$$

$$\sum w_T = 1$$

Einheit der effektiven Dosis ist wiederum 1 Sievert (Sv).

<b>Organe und Gewebe: Wichtungsfaktoren <math>w_T</math></b>
--

<b>Keimdrüsen</b>	<b>0,20</b>
<b>Brust</b>	<b>0,05</b>
<b>rotes Knochenmark</b>	<b>0,12</b>
<b>Lunge</b>	<b>0,12</b>
<b>Schilddrüse</b>	<b>0,05</b>
<b>Knochenoberfläche</b>	<b>0,01</b>
<b>Dickdarm</b>	<b>0,12</b>
<b>Magen</b>	<b>0,12</b>
<b>Haut</b>	<b>0,01</b>
<b>Andere Organe und Gewebe:<sup>1)</sup> Blase, Dünndarm, Gehirn, Leber, Milz, Nebenniere, Pankreas, Thymus, Gebärmutter</b>	<b>je 0,05</b>

<sup>1)</sup> Zur Bestimmung des Beitrages der anderen Organe und Gewebe bei der Berechnung der effektiven Dosis ist die Teilkörperdosis für jedes der am stärksten strahlenexponierten anderen Organe und Gewebe zu ermitteln. Die Strahlenexposition der übrigen Organe und Gewebe bleibt bei der Berechnung der effektiven Dosis unberücksichtigt.

Natürliche Strahlenbelastung in Deutschland entspricht einer effektiven Dosis **D = 2,4 mSv**.

Beruflich exponierte Personen dürfen maximal eine effektive Dosis von **20 mSv pro Jahr** durch die berufliche Exposition erhalten.

Weitere Strahlenbelastung resultiert aus medizinischen Expositionen (hauptsächlich Röntgen-Diagnostik konventionell mit Röntgen -Film oder Bildverstärker und Diagnostik mit Computertomographie oder Strahlentherapie).

<u>Untersuchungsart</u>	<u>effektive Dosis (mSv)</u>
1. Röntgenaufnahmen	
<b>Zahnaufnahme</b>	<b>0,01</b>
<b>Orthopan-Tomogramm</b>	<b>0,02</b>
<b>Brustkorbaufnahme (Thorax)</b>	<b>0,06</b>
<b>Schädelaufnahme</b>	<b>0,03</b>
<b>Schultergelenkaufnahme</b>	<b>0,03</b>
<b>Hüftgelenk</b>	<b>0,10</b>
<b>Rippen</b>	<b>0,22</b>
<b>Lunge</b>	<b>0,10</b>
<b>Halswirbelsäule</b>	<b>0,14</b>
<b>Magen</b>	<b>0,40</b>
<b>Becken</b>	<b>0,80</b>
<b>Mammographie bds. In 2 Ebenen</b>	<b>0,50</b>
2. CT-Untersuchungen      effektive Dosis (mSv)	
<b>CT des Kopfes</b>	<b>2-4</b>
<b>Spiral- CT des Kopfes</b>	<b>45</b>
<b>CT des Thorax</b>	<b>6-10</b>
<b>Spiral- CT des Thorax (CA)</b>	<b>10-20</b>
<b><u>Duale Spiral-CT des Thorax</u></b>	<b>4 <u>Technik mit gleichzeitig 2 Röntgenröhren</u></b>
<b>CT des Abdomens</b>	<b>10-15</b>
<b>CT der Wirbelsäule</b>	<b>2-11</b>
<b>Perfusions- CT der Lunge</b>	<b>140</b>
<b>Perfusions- CT des Gehirns</b>	<b>200</b>
<b>Nieren-Angiographie</b>	<b>30,0</b>
<b>Untersuchung der Schlagadern (Durchleuchtung)</b>	<b>20,0</b>
<b>PET (Positron- Emission- Tomographie)</b>	<b>10,0</b>





