

Biophysikalische Grundlagen der Medizin

Beiträge zur Theorienbildung

Herausgegeben von
Walter Beier und Robert Rosen

Mit Beiträgen von
W. Beier · K. Dähnert · B. Günther ·
A. M. Kellerer · W. A. Knorre · R. Laue · J. Peil ·
M. Rödenbeck · R. Rosen · J.-H. Scharf

2., völlig neu bearbeitete erweiterte Auflage
138 Abbildungen und 25 Tabellen



Gustav Fischer Verlag · Stuttgart · New York · 1980

Inhalt

1.	Die Theorie biologischer Ähnlichkeiten. Bruno Günther	
	Zusammenfassung	1
1.1.	Anwendung der Dimensionsanalyse und Theorie der Ähnlichkeiten in der Biologie	1
1.1.1.	Das Prinzip der mechanischen Ähnlichkeit	2
1.1.2.	Die kinematische oder biologische Ähnlichkeit	3
1.1.3.	Das hydrodynamische oder Transport-Ähnlichkeitsprinzip.	3
1.2.	Vergleich der theoretisch errechneten Werte mit den experimentellen Befunden der Biologie	4
1.3.	Biologische Ähnlichkeit und operationelle Zeit	5
1.3.1.	Über den Zeitbegriff in der Biologie	6
1.4.	Kinematische Analyse der Fortbewegung einiger Tiere	12
1.5.	Schlußbetrachtungen	16
1.6.	Literaturhinweise	17
2.	Morphogenese der Netzwerke. Robert Rosen	
	Zusammenfassung	19
2.1.	Netzwerke	20
2.2.	Beispiele von Netzwerken	22
2.2.1.	Das ISING-Modell	22
2.2.2.	Reaktions-Diffusions-Netzwerke	26
2.2.3.	Erregbare Netzwerke	28
2.2.4.	Neuronale und genetische Netzwerke, Automaten	30
2.3.	Netzwerke als morphogenetische Modelle	34
2.3.1.	Strukturstabilität der Netzwerke	48
2.3.2.	Die Rolle der Genome in der Morphogenese	53
2.3.3.	Das Wechselspiel zwischen den grundlegenden morphogenetischen Mechanismen	57
2.3.4.	Netzwerke und Kontinua	58
2.4.	Literaturhinweise	60
3.	Wachstum. Joachim-Hermann Scharf	
	Zusammenfassung	62
3.1.	Die Anfänge der Wachstumsforschung	63
3.2.	Definition des Begriffes «Wachstum»	64
3.3.	Wachstum und Zeit	65
3.4.	Vorbereitung einer Analyse von Wachstumsprozessen	67
3.4.1.	Allgemeines	67
3.4.2.	Innere Regression	69
3.5.	Die wichtigsten Wachstumstypen der Wirbeltiere	71
3.5.1.	Asymptotisches Wachstum (Sättigungswachstum)	71
3.5.2.	Sigmoidales Wachstum	73
3.5.3.	Glockenförmiges Wachstum	76
3.6.	Kausale Wachstumstheorien	80
3.6.1.	Die Wachstumstheorie von L. v. Bertalanffy	80
3.6.2.	Ein permeationskinetisches Modell für das Massenwachstum der Zelle	83
3.6.2.1.	Wachstumsverhalten der Zelloberfläche	84
3.6.2.2.	Permeation durch die Zelloberfläche	85
3.6.2.3.	Verknüpfung von Oberflächenstruktur und Permeation	87
3.6.3.	Massenwachstum einer homogenen Zellpopulation	89
3.6.4.	Modell für das Längenwachstum	95

XIV Inhalt

7.4.2.	Zur Struktur des Algorithmus für den Skelettoperator	350
7.4.3.	Zur Anwendungsfähigkeit des Algorithmus	352
7.5.	Literaturhinweise	354
8.	Information und Biologie. Jürgen Peil	
	Zusammenfassung	356
8.1.	Einführung und allgemeine Charakterisierung der Informationsproblematik	357
8.2.	Bedeutungskomponenten des Begriffs Information	359
8.2.1.	Begriffsexplikation	359
8.2.2.	Der umgangssprachliche Begriff Information	361
8.2.3.	Bedeutungsaspekte des Informationsbegriffs– Qualitäten der Information	363
8.2.3.1.	Semiotischer Zugang	363
8.2.3.2.	Sender-Empfänger-Relationen	365
8.2.3.3.	Gegenüberstellung von semiotischen und Kanalmodell	368
8.2.3.4.	Pragmatische Information	369
8.2.3.5.	Zusammenfassung	370
8.3.	Grundlagen, Begriffe und Größen der Informationstheorie	371
8.3.1.	Quantitative Größen für Auswahl- und Bezeichnungsaufwand	372
8.3.1.1.	Entscheidungsgehalt	373
8.3.1.2.	Bezeichnungsaufwand	376
8.3.2.	Statistische Informationsgrößen	382
8.3.2.1.	Informationsgehalt, Entropie	382
8.3.2.2.	Entropie als Strukturmaß von Wahrscheinlichkeitsfeldern	390
8.3.3.	Information als statistisches Strukturdivergenzmaß	394
8.3.3.1.	Statistische Kopplung von Systemen, Transinformationssysteme	397
8.3.3.2.	Stochastische Kopplung, Ereignisfolgen	404
8.4.	Informationstheoretische und thermodynamische Entropie	411
8.4.1.	Entropie und Ordnung	414
8.4.2.	Thermodynamische Entropie, Wahrscheinlichkeit, statistische Entropie	417
8.4.3.	Irreversibilität	419
8.4.4.	Information, Negentropie	420
8.4.5.	Informationstheoretischer Zugang zur Thermodynamik	421
8.5.	Informationstheoretische Begriffe und Zusammenhänge im biologischen Bereich	423
8.5.1.	SHANNONSche Informationstheorie und Biologie	423
8.5.2.	Biologisch relevante Informationsgrößen	427
8.6.	Literaturhinweise	434
9.	Theoretische Aspekte der Strahlenbiophysik. A. M. Kellerer	
	Zusammenfassung	439
9.1.	Zur Entwicklung der theoretischen Strahlenbiophysik	439
9.1.1.	Die sigmoide und die exponentielle Dosiswirkungsbeziehung	440
9.1.2.	Interpretation der exponentiellen Dosiswirkungsbeziehungen	442
9.1.3.	Ausdehnung der Treffervorstellung auf sigmoide Dosiswirkungsbeziehungen	443
9.1.4.	Mehrbereichs- und Mehrtrefferansatz	443
9.2.	Grundlagen der Strahlenphysik	446
9.2.1.	Direkt und indirekt ionisierende Strahlen	446
9.2.2.	Erzeugung ionisierender Strahlen	446
9.2.2.1.	Radioaktiver Zerfall	446
9.2.2.2.	Andere Strahlenquellen	447
9.2.3.	Wechselwirkung ionisierender Strahlung mit Materie	448
9.2.3.1.	Absorption ungeladener Teilchen	448
9.2.3.2.	Ionisierungsdichte geladener Teilchen	449
9.2.3.3.	Freie Weglänge und Reichweite	451
9.2.4.	Der Begriff der Energiedosis	452
9.2.5.	Mikroskopische Schwankungen der Energieabsorption	454
9.2.5.1.	Anwendbarkeit und Grenzen des LET-Konzepts	455
9.2.5.2.	Die mikrodosimetrischen Größen	457
9.3.	Die Strahlenwirkung auf die Säugetierzelle	461

9.3.1.	Die Überlebenskurve	462
9.3.2.	Erholung und Zeitfaktor	465
9.3.3.	Sauerstoffeffekt	467
9.3.4.	Chromosomenaberrationen	468
9.4.	Theorie der zellulären Strahlenwirkung	471
9.4.1.	Der nichtlineare Charakter der Strahlenwirkung	471
9.4.2.	Parametrische Darstellung der Dosiswirkungsbeziehungen	473
9.4.2.1.	Gleichungen zur Beschreibung sigmoider Überlebenskurven	473
9.4.2.2.	Die Deutung der linear-quadratischen Gleichung	475
9.4.3.	Nicht-parametrische Darstellung der Dosiswirkungsbeziehungen	478
9.4.4.	Theorie der dualen Strahlenwirkung	480
9.4.4.1.	Generelle Aspekte	480
9.4.4.2.	Anwendung mikrodosimetrischer Daten	484
9.4.4.3.	Relative biologische Wirksamkeit als Funktion der Dosis	486
9.5.	Medizinische Aspekte	489
9.5.1.	Probleme des Strahlenschutzes	490
9.5.2.	Möglichkeiten neuer Strahlenarten in der Therapie	492
9.5.3.	Der Zeitfaktor in der Strahlentherapie	493
9.6.	Literaturhinweise	496
10.	Biomorphose. Walter Beier	
	Zusammenfassung	502
10.1.	Altern und Biomorphose	502
10.2.	Wachstum und Altern	504
10.2.1.	Die Vitalität	504
10.2.2.	Das „Zweifaktorenmodell“ des alternden Organismus	505
10.2.2.1.	Vitalität und Biomorphose	507
10.2.2.2.	Nichtalternde Systeme	509
10.2.2.3.	Die Ableitung Observabler aus dem „Zweifaktorenmodell“ mit konstantem Alternsfaktor	511
10.2.2.4.	Wachstumstyp und Vitalitätsmaximum	514
10.2.2.4.1.	Wachstum nach Verhulst-Pearl	514
10.2.2.4.2.	Wachstum nach Gompertz	516
10.2.2.5.	Berechnung der Biomorphose beim «Zweifaktoren-Modell» mit konstantem Alternsfaktor	519
10.2.2.6.	Die Ermittlung des Alternsfaktors μ	521
10.2.3.	Das „Zweifaktorenmodell“ mit zeitabhängigen Alternsfaktor	529
10.2.3.1.	Grenzen der Anwendbarkeit des Modells mit konstantem Alternsfaktors	529
10.2.3.2.	Implizite Zeitabhängigkeit des Alternsfaktors	531
10.2.3.3.	Explizite Zeitabhängigkeit des Alternsfaktors	534
10.2.3.4.	Kalendarisches und biologisches Alter	536
10.2.3.4.	Dynamik der Biomorphose	539
10.3.	Literaturhinweise	545
	Sachwortverzeichnis	547

- TEMBROCK, G.: Informationsübertragung bei der organismischen Kommunikation. In: SCHARF (1972), S. 251–269.
- THIELE, H.: Einige Bemerkungen zur Weiterentwicklung der Informationstheorie. In: SCHARF (1972), S. 473–502.
- THIELE, H.: Komplexitätsmaße für endliche Zeichenfolgen und ihre Anwendung in der Sprach- und Erkennungstheorie. In: SCHARF (1980).
- TRIBUS, M.: Information Theory as the Basis for Thermostatistics and Thermodynamics. *J. Appl. Mech.* 28 (1961), 1–8.
- TRINCKER, D.: Aufnahme, Speicherung und Verarbeitung von Information durch den Menschen. Verlag F. Hirt, Kiel 1966.
- TRINCKER, D.: Informationsaufnahme und Kurzzeitspeicherung im Dienste der Raumorientierung von Tier und Mensch. In: Kroebe (1967), S. 97–140.
- TRINTSCHER, K. S.: Biologie und Information. Teubner, Leipzig 1967.
- URSUL, A. D.: Information. Eine philosophische Studie. Dietz Verlag, Berlin 1970.
- VALENTINUZZI, M. und E. VALENTINUZZI: Information Content of Chemical Structures and Some Possible Biological Applications. *Bull. Math. Biophys.* 25 (1963), 11.
- VÖLZ, H.: Einige Gedanken zum Begriff Information. *Dtsch. Z. Philos.* 16 (1968), 336–348.
- VÖLZ, H.: Physikalische und philosophische Gedanken zum Informationsbegriff. *Dokumentation Information* 1969, H. 13, 47–66.
- VÖLZ, H.: Quantität und Qualität der Information. In: GEISSLER und SCHELER (1976), S. 131–197.
- Voss, K.: Statistische Theorie komplexer Systeme. I. Allgemeine Probleme der Struktur komplexer Systeme. *Elektron. Inform. verarb. Kyb.* 5 (1969), 239–254.
- Voss, K.: Entropie als statistisches Strukturmaß. *Wiss. Z. TU Dresden* 19 (1970), 1415–1419.
- Voss, K.: Zur Anwendung der statistischen Systemtheorie in der Ökonomie. *Wiss. Z. TU Dresden* 21 (1972), 525–534.
- WEHRT, H.: Über Irreversibilität, Naturprozesse und Zeitstruktur. In: v. WEIZSÄCKER, E. (Ed.): *Offene Systeme I*. E. KLETT Verlag, Stuttgart 1974, S. 114–199.
- WEISS, P.: Subjektive Unsicherheit und subjektive Information. *Kybern.* 5 (1968), 77–82.
- WEIZSÄCKER v., C. F.: Gedanken über das Verhältnis der Biologie zur Physik. *Nova Acta Leopold.*, NF, 31 (1966), Nr. 177, 237–251.
- WEIZSÄCKER v., C. F.: Vorbereitete Diskussionsbemerkung zur Leopoldina-Jahresversammlung 1971 «Informatik». In: SCHARF (1972), S. 503–510.
- WEIZSÄCKER v., C. F. (1972a): Evolution und Entropiewachstum. In: SCHARF (1972), S. 515–530.
- WEIZSÄCKER v. E. und CH.: Wiederaufnahme der begrifflichen Frage: Was ist Information? In: SCHARF (1972), S. 535–555.
- WEIZSÄCKER v., E.: Erstmaligkeit und Bestätigung als Komponenten der pragmatischen Information. In: E. v. WEIZSÄCKER (Ed.): *Offene Systeme I*. E. KLETT Verlag, Stuttgart 1974, S. 82–113.
- WELTNER, K.: Informationspsychologische Ansätze in der Pädagogik. In: KROEBEL (1967), S. 299–321.
- WELTNER, K.: Informationstheorie und Lernprozesse. In: DRISCHEL, H. und N. TIEDT (Eds.): *Bio-kybernetik III*, Fischer Verlag, Jena 1971, S. 77–87.
- WOLKENSTEIN, M. W.: Moleküle und Leben. Thieme, Leipzig 1969.
- ZEMAN, J. (Ed.): *Time in Science and Philosophy*. Academia, Prag 1971.
- ZERBST, E. und K.-H. DITTBERNER: Analyse der Informationsaufnahme und -verarbeitung durch biologische Rezeptoren. *Fortschr. d. exper. u. theor. Biophysik*, 17 (1973).
- ZUCKER, F. J.: Information, Entropie, Komplementarität und Zeit. In: E. v. WEIZSÄCKER (Ed.): *Offene Systeme I*. E. KLETT Verlag, Stuttgart 1974, S. 35–81.
- ZUHRT, E.: Zur informationstheoretischen Betrachtung sinnesphysiologischer Vorgänge. *Phys. Gdlg. Med. Abhandl. Biophys. Heft* 3, (1963), 76–85.

9. Theoretische Aspekte der Strahlenbiophysik

A. M. Kellerer

Zusammenfassung

Die Biophysik ionisierender Strahlen fand von Anfang an das besondere Interesse des Physikers deshalb, weil sich hier quantenphysikalische Elementarereignisse unmittelbar in der Wirkung auf die Einzelzelle manifestieren. Der Zufallscharakter der Energieübertragung ionisierender Strahlung auf die Zelle war das bedeutende erste Thema der Strahlenbiophysik und ist auch heute noch das die Entwicklung dieses Forschungsgebietes bestimmende Problem.

Im folgenden wird auf diesen besonderen Aspekt der Strahlenbiophysik im einzelnen eingegangen. Wenn keine erschöpfende Darstellung gegeben wird, so steht neben der Darstellung gegenwärtiger Entwicklungslinien doch auch eine einführende Zusammenfassung, insbesondere der physikalischen Grundlagen. Andererseits wird am Ende der Darstellung ein Ausblick auf einige nicht unmittelbar zum Thema gehörende, jedoch mit dem Thema eng zusammenhängende Anwendungen heutiger Erkenntnisse auf Strahlenschutz und Strahlentherapie gegeben.

Das in der Anfangsphase der Strahlenbiophysik geschaffene theoretische Schema, die sogenannte Treffertheorie, führte zunächst zu beträchtlichen Erfolgen, schien dann zu bloßem Formalismus zu erstarren, um schließlich in veränderter Form und auf Grund neuer biologischer Methoden und einer neuen strahlenphysikalischen Arbeitsrichtung wieder zu Bedeutung zu kommen. Der erste Abschnitt enthält daher zunächst einen Rückblick auf die Treffertheorie.

Im zweiten Abschnitt werden die Grundlagen der Strahlenphysik behandelt. Dabei wird ein Überblick über die wichtigsten Strahlenarten und ihre Wechselwirkung mit biologischem Gewebe gegeben. Der Begriff der Energiedosis wird erläutert und in Beziehung gesetzt zu den mikroskopischen Schwankungen der Energieabsorption. Die kritische Erörterung des LET-Konzeptes führt zur Diskussion der strengeren mikrodosimetrischen Begriffe.

Im dritten Abschnitt werden wesentliche Aspekte der Strahlenwirkung auf die Säugetierzelle behandelt. Dies ist kein vollständiger Überblick über strahlenbiologische Grundtatsachen; jedoch sind diejenigen Beobachtungen zusammengestellt, deren Kenntnis für den folgenden theoretischen Abschnitt unerlässlich ist.

Die theoretischen Überlegungen des vierten Abschnittes befassen sich mit zwei – allerdings eng verknüpften – Problemen. Das eine ist die mathematische Analyse der Dosiswirkungsbeziehungen und speziell der Überlebenskurven bestrahlter Säugetierzellen. Das andere ist die biophysikalische Deutung dieser Beziehungen. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Frage der mikroskopischen Verteilung der Energie und der räumlichen Wechselwirkung von subletalen Schäden in der Zelle. Am Beispiel zweier häufig diskutierter Hypothesen, nämlich der Annahme, Doppelstrangbrüche der DNA oder Chromosomenaberrationen seien die kritischen Läsionen in der Zelle, wird die biophysikalische Schlußweise erläutert. Aus der Diskussion ergibt sich eine theoretische Interpretation der relativen biologischen Wirksamkeit verschiedener ionisierender Strahlen.

Im letzten Abschnitt werden die theoretischen Überlegungen auf praktische Fragen des Strahlenschutzes und der klinischen Anwendung ionisierender Strahlen bezogen.

9.1. Zur Entwicklung der theoretischen Strahlenbiophysik

Als W. K. RÖNTGEN im Jahre 1895 eine neue Art von Strahlen entdeckte, die die geheimnisvolle Eigenschaft hatte, beträchtliche Schichten von Materie zu durchdringen, beschränkte er sich in seinen Untersuchungen durchaus nicht auf die rein physikalischen

Aspekte, sondern erprobte auch die Möglichkeit, Teile des menschlichen Körpers diesem von ihm als *X*-Strahlung bezeichneten Agens auszusetzen. So zeigt eines der ersten von Röntgen noch im Jahre 1895 aufgenommenen Radiogramme die Hand seiner Frau. Radiogramme dieser Art riefen sofortiges ungeheures Interesse an Röntgens Entdeckung hervor. Bis zu den ersten medizinisch-diagnostischen Anwendungen vergingen nur wenige Monate.

Während sich die diagnostische Anwendung der Röntgenstrahlung sogleich weltweit verbreitete, dauerte es einige Jahre, bis die erste bedeutsame Information über die Wirkung ionisierender Strahlung auf den Organismus gewonnen wurde. Zahlreiche medizinische Anwendungen wurden dann mit größerem oder geringerem Erfolg in den ersten Jahren dieses Jahrhunderts versucht. Die Strahlenbiophysik im eigentlichen Sinne beginnt jedoch erst mit systematischen Studien an mikrobiologischen Objekten. Dabei waren von besonderer Bedeutung die Versuche zur Inaktivierung von Enzymen, Viren und Bakterien. Diese Versuche führten zu Ergebnissen, die sich in sehr charakteristischer Weise von den Dosiswirkungsbeziehungen unterschieden, mit denen der Toxikologe vertraut war. Es ist nützlich, auf diesen Unterschied, der auch heute noch fundamental ist, näher einzugehen.

9.1.1. Die sigmoide und die exponentielle Dosiswirkungsbeziehung

Der einfachste Fall einer Dosiswirkungsbeziehung wäre der, daß die untersuchte Einheit, beispielsweise ein Bakterium, bis zu einer gewissen Dosis des toxischen Agens vermehrungsfähig bleibt, jenseits dieser Schwelle jedoch inaktiviert wird. Eine solche

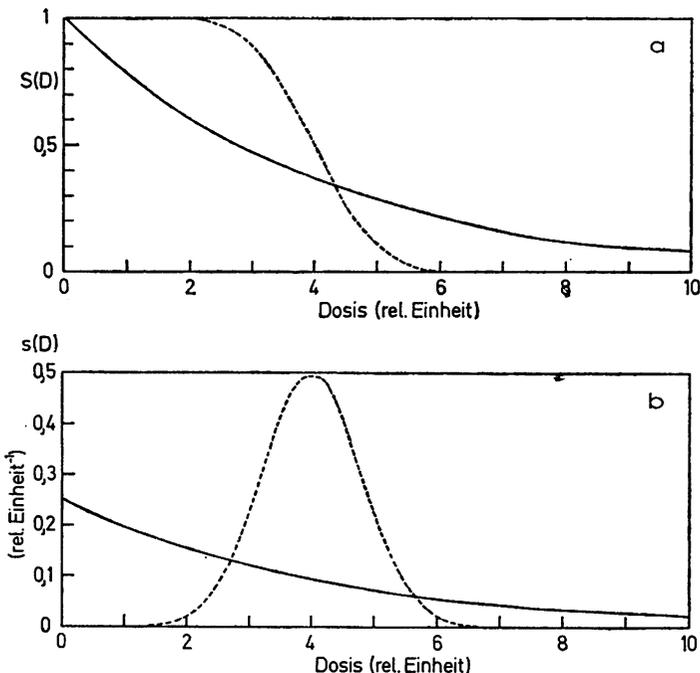


Abb. 9.1: Sigmoide und exponentielle Dosiswirkungskurven $S(D)$ (a) und ihre Ableitungen $s(d)$ (b)

Beziehung resultiert allerdings bei Experimenten mit mikrobiologischen Objekten nie, da sich völlig homogene Populationen nicht erreichen lassen und da die Einheiten selbst bei gleicher Ausgangslage mit einer gewissen Zufälligkeit reagieren. Man wird also im allgemeinen eine Relation erhalten, wie sie in Abb. 9.1a gestrichelt eingezeichnet ist. Eine solche Kurve wird als *sigmoid* bezeichnet. Sie entsteht dadurch, daß man es bei der bestrahlten Population mit Individuen unterschiedlicher Empfindlichkeit zu tun hat. Überdies haftet der Reaktion der Zelle eine gewisse Zufälligkeit an. Kennzeichnend ist trotz dieser Schwankungen, daß der Effekt erst bei höheren Dosen einsetzt und bei kleinsten Dosen ganz unterbleibt.

Die Dosiswirkungsbeziehungen, die bei der Bestrahlung von Viren und gewissen Bakterien auftreten, waren jedoch von völlig anderer Form. Es ergab sich hier häufig eine exponentielle Abhängigkeit, wie sie durch die voll ausgezeichnete Kurve in Abb. 9.1a dargestellt ist. Diese Kurve genügt der Gleichung:

$$S(D) = e^{-\alpha D} \quad (1.1)$$

wobei $S(D)$ der Bruchteil der vermehrungsfähigen Einheiten als Funktion der Dosis D ist. Der Kürze halber spricht man häufig, und das soll auch im folgenden geschehen, von *Überlebenskurven*, obwohl das eigentliche Kriterium nicht das Überleben der bestrahlten Einheit ist, sondern ihre Vermehrungsfähigkeit. Auch soll hier stets angenommen werden, daß $S(D)$ die *relative* Überlebensrate ist, d. h. das Verhältnis der Überlebensrate bei der Dosis D zur Überlebensrate in der unbestrahlten Population; diese Überlebensrate der unbestrahlten Population wird nicht in allen experimentellen Situationen gleich 1 sein.

Die durch Gl. (1.1) wiedergegebene Kurve ist dadurch gekennzeichnet, daß durch gleiche Dosisinkremente, unabhängig von der bereits applizierten Dosis, stets gleiche

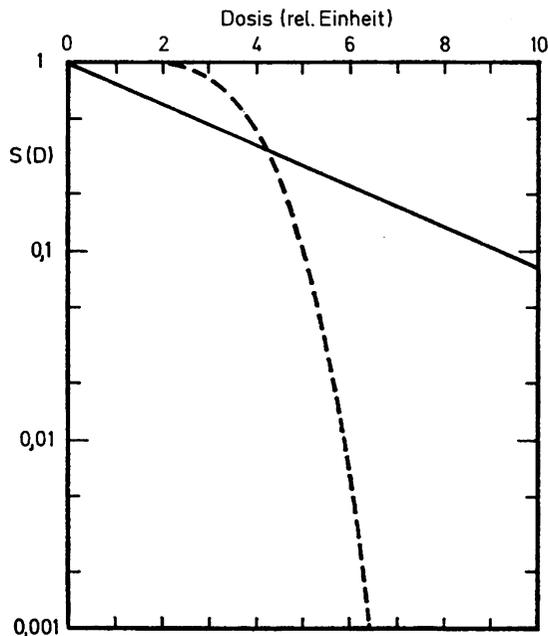


Abb. 9.2: Die Dosiswirkungskurven der Abb. 9.1 in halblogarithmischer Darstellung

Bruchteile der bis dahin noch überlebenden Einheiten ausfallen:

$$\frac{1}{S(D)} \frac{dS(D)}{dD} = \frac{d(\ln S(D))}{dD} = -\alpha. \quad (1.2)$$

Dementsprechend ergibt sich eine Gerade, wenn man den Logarithmus der Überlebensrate als Funktion der Dosis darstellt. Abb. 9.2 zeigt die beiden erwähnten Kurventypen in dieser *halblogarithmischen* Darstellung. Diese Darstellung hat den Vorteil, daß die exponentiellen Kurven deutlich von den sigmoiden Kurven, die hier auch als *Schulterkurven* bezeichnet werden, unterscheidbar sind. Darüber hinaus ist es vorteilhaft, daß man selbst sehr geringe Überlebensraten noch genau ablesen kann.

9.1.2. Interpretation der exponentiellen Dosiswirkungsbeziehungen

Die exponentiellen Dosiswirkungsbeziehungen waren zunächst überraschend. Versuchte man sie durch unterschiedliche Empfindlichkeit der bestrahlten Einheiten zu erklären, d. h. durch die Annahme, daß die kritische Schwelle der Dosis, die zur Inaktivierung führt, für die einzelnen Zellen verschiedene Werte habe, so ergab sich eine schwer verständliche Verteilung, $s(D)$, der kritischen Dosen:

$$s(D) = -\frac{dS(D)}{dD} = \alpha e^{-\alpha D}. \quad (1.3)$$

Diese in Abb. 9.1b als ausgezogene Kurve dargestellte Verteilung hat ihr Maximum bei $D = 0$, reicht andererseits jedoch bis zu hohen Werten von D . Im allgemeinen konnte eine solche Verteilung der Empfindlichkeit der bestrahlten Einheiten ausgeschlossen werden. Eine Erklärung der exponentiellen Dosiswirkungsbeziehungen ergab sich aber aus der Überlegung, daß eine solche Abhängigkeit nicht Schwankungen der Empfindlichkeit der bestrahlten Objekte, sondern Schwankungen des wirksamen Agens selbst, nämlich der durch die Strahlung übertragenen Energie, widerspiegelt.

Bei den exponentiellen Dosiswirkungsbeziehungen eliminiert, unabhängig von der Höhe der bereits applizierten Dosis, jedes Dosisinkrement einen gleichen Prozentsatz der noch nicht betroffenen Einheiten (siehe Gl. (1.2)). Es lag daher nahe anzunehmen, daß hier keine kontinuierlich mit der Dosis anwachsende Vorschädigung erfolgt, sondern daß alle Einheiten von der Strahlenwirkung unberührt bleiben, bis zufallsartig ein einziges kritisches Ereignis, ein *Treffer*, auftritt. Ohne Zweifel war ein solches Trefferereignis als ein diskreter Akt der Energieübertragung vom Strahlungsfeld auf empfindliche Strukturen des bestrahlten Organismus zu verstehen. Friedrich DESSAUER machte zunächst keine weiteren Annahmen, sondern sprach ganz allgemein von *Punktwärme*, um das Trefferereignis zu charakterisieren. William CROWTHER, der etwa gleichzeitig den Formalismus der Treffertheorie entwickelte, nahm statt dessen an, es handle sich bei den Treffern um einzelne Ionisationen, die in den empfindlichen Strukturen – z. B. der Viren oder Bakterien – erfolgen. Diese Auffassung hat sich später in vielen strahlenbiologischen Untersuchungen an Enzymen, an Viren, an Phagen und an Bakterien bestätigt. Man wies nach, daß die Ablösung einzelner Elektronen aus dem Atomverband entweder direkt oder indirekt über die Bildung von freien Radikalen zur Inaktivierung einzelner mikrobiologischer Einheiten führen kann.

9.1.3. Ausdehnung der Treffervorstellung auf sigmoide Dosiswirkungsbeziehungen

Daß ein quantenmechanisches Elementarereignis, wie die Ablösung eines einzelnen Elektrons, ein komplexes, aus vielen Milliarden Atomen bestehendes System inaktivieren kann, war für den Physiker ebenso faszinierend wie für den Biologen. Es war der Ausgangspunkt von Diskussionen, die nicht immer auf dem Boden der Biologie und der Quantenphysik blieben, sondern bis zu Versuchen reichten, quantenmechanische Unbestimmtheit mit dem Begriff der Willensfreiheit in Verbindung zu setzen. Andererseits führte die erfolgreiche Deutung exponentieller Dosiswirkungsbeziehungen durch das Trefferprinzip zu dem Versuch, alle Dosiswirkungsbeziehungen, auch solche von sigmoidem Typ, durch Treffervorstellungen zu erklären.

Man hatte schon früh festgestellt, daß gewisse Bakterien und alle höheren Zellen durch Röntgenstrahlen nicht exponentiell, sondern gemäß sigmoiden Kurven inaktiviert werden. Dies wird in Abschnitt 9.3 näher besprochen. Im gegenwärtigen Zusammenhang genügt es, auf einige grundlegende Überlegungen einzugehen, welche die historische Entwicklung der Treffer-Theorie und ihre Beziehung zu neueren Entwicklungen verdeutlichen.

Bei der Deutung der sigmoiden Dosiswirkungsbeziehungen ging man davon aus, daß bei sigmoiden Kurven eine allmähliche Akkumulation der Schädigung vorliegt. Die Neigung der Kurve im halblogarithmischen Maßstab, d. h. die Größe $-\frac{d(\ln S(D))}{dD}$, nimmt mit wachsender Dosis zu, d. h. der Bruchteil der noch überlebenden Zellen, der jeweils durch ein Dosisinkrement ausgeschaltet wird, vergrößert sich mit der Höhe der bereits applizierten Dosis. Dies ist verständlich, wenn man annimmt, daß einige Treffer notwendig sind, bis eine kritische Schwelle zur Inaktivierung der Zelle erreicht wird. Auf dieser Annahme wurden mathematische Modelle aufgebaut, die lange Zeit benutzt wurden, ohne jemals mehr als heuristische Bedeutung zu erlangen. Es ist nicht ohne Nutzen, sich diese Ansätze zu vergegenwärtigen, wenn sie auch lediglich den Hintergrund zum Verständnis neuerer Ansätze bilden.

9.1.4. Mehrbereichs- und Mehrtreffer-Ansatz

Man könnte eine große Anzahl verschiedenster Modelle konstruieren, die beschreiben, wie gewisse kritische Strukturen in der Zelle durch zufällige Treffer ausgeschaltet werden. Solche Modelle lassen sich in genereller Form als Markoff-Ketten darstellen. Jedoch wurden in der Treffertheorie nur gewisse Spezialfälle dieser stochastischen Prozesse betrachtet; es handelt sich dabei vor allem um den *Mehrtreffer-Ansatz* und den *Mehrbereichs-Ansatz*. Grundlage ist in beiden Fällen die Poisson-Verteilung. Diese Verteilung ist auch für andere Aspekte der Strahlenbiophysik bedeutsam; sie soll daher näher erörtert werden.

Mit dem Begriff *Poisson-Prozeß* bezeichnet man einen Vorgang, bei dem ein gewisses Zufallereignis wiederholt auftreten kann, wobei die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Ereignisses im Zeitintervall dt jeweils αdt ist. Insbesondere wird dabei also gefordert, daß das Auftreten oder Nichtauftreten des Ereignisses in einem Zeitintervall in keiner Weise die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Ereignisses in darauf folgenden Zeitintervallen vergrößert oder verkleinert; in anderen Worten: man hat es mit *statistisch*

unabhängigen Ereignissen zu tun. In einem Zeitintervall der Dauer T treten dann im Mittel $n = \alpha T$ Ereignisse auf. In Wirklichkeit wird sich jedoch in einem bestimmten Fall eine Zahl ν von Ereignissen ergeben, die im allgemeinen nicht gleich n ist. Die Wahrscheinlichkeit $p(\nu)$, daß bei gegebenem Erwartungswert n genau ν Ereignisse eintreten, wird durch folgende Gleichung bestimmt:

$$p(\nu) = \frac{e^{-n} \cdot n^\nu}{\nu!}. \quad (1.4)$$

Dieser Ausdruck wird als Poisson-Verteilung bezeichnet. Im Sonderfall $\nu = 0$ erhält man die exponentielle Abhängigkeit vom Erwartungswert, die sich in Gl. (1.1) ausdrückt.

Die Poisson-Verteilung läßt sich bei gewissen vereinfachenden Modellen der Strahlenwirkung anwenden. Im *Mehrtrefferansatz* wird angenommen, es erfolgten in einem kritischen Bereich der Zelle zufällig gewisse gleichartige Treffer, und es seien N dieser Treffer notwendig, um den Effekt, z. B. die Inaktivierung der Zelle, hervorzurufen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ergibt sich dann als die Summe der Wahrscheinlichkeiten für 0 bis $N-1$ Treffer. Dies entspricht der Formel:

$$S(D) = e^{-\alpha D} \sum_{\nu=0}^{N-1} \frac{(\alpha D)^\nu}{\nu!}. \quad (1.5)$$

Dabei ist der statistische Erwartungswert n der Anzahl der Treffer gleich αD . Die resultierenden Kurven sind in Abb. 9.3a dargestellt.

Das zweite häufig diskutierte Modell wird als *Mehrbereichsansatz* bezeichnet. Man nimmt an, in der Zelle existierten M unabhängige empfindliche Bereiche, in denen jeweils die gleiche Trefferwahrscheinlichkeit herrsche. Darüberhinaus wird postuliert, daß jeder einzelne dieser Bereiche durch einen Treffer ausgeschaltet werden müsse, damit der Effekt eintritt. Nimmt man überdies an, die Treffer in den einzelnen Bereichen seien statistisch unabhängig, so erhält man die Überlebenswahrscheinlichkeit als Komplement der Wahrscheinlichkeit, daß alle Bereiche wenigstens einen Treffer haben. Das führt zu der Gleichung:

$$S(D) = 1 - (1 - e^{-\alpha D})^M. \quad (1.6)$$

Die resultierenden Kurven sind in Abb. 9.3b dargestellt.

Die Mehrtreffer- und die Mehrbereichs-Kurven sowie gewisse Modifikationen der Gl. (1.5) und (1.6) wurden in der strahlenbiologischen Literatur sehr häufig zur Anpassung an experimentelle Daten benutzt. Allerdings gelang es nie, die auf diese Weise abgeleiteten Trefferzahlen N oder Bereichszahlen M auch tatsächlich auf identifizierbare Zellstrukturen zu beziehen. Man ist daher zu der Auffassung gelangt, daß die entsprechenden Gleichungen bestenfalls heuristischen Wert haben.

Daß der Versuch scheitern muß, die Dosiswirkungsbeziehungen allein durch gleichartige, statistisch unabhängige Trefferereignisse zu erklären, ist sowohl vom physikalischen als vom biologischen Gesichtspunkt aus zu verstehen. Es ist richtig, daß die Energieübertragung vom Strahlungsfeld auf die bestrahlte Materie in diskreten, zufälligen Akten erfolgt; jedoch ist der Prozeß weitaus komplizierter als die Treffertheorie postuliert. Tatsächlich entsteht beim Durchgang geladener Teilchen durch die Zelle ein komplexes mikrogeometrisches Muster von Anregungen und Ionisationen. Dieses Muster ist für die einzelnen Arten ionisierender Strahlen sehr unterschiedlich. Daraus resultiert die unterschiedliche biologische Wirksamkeit verschiedener Strahlenarten.

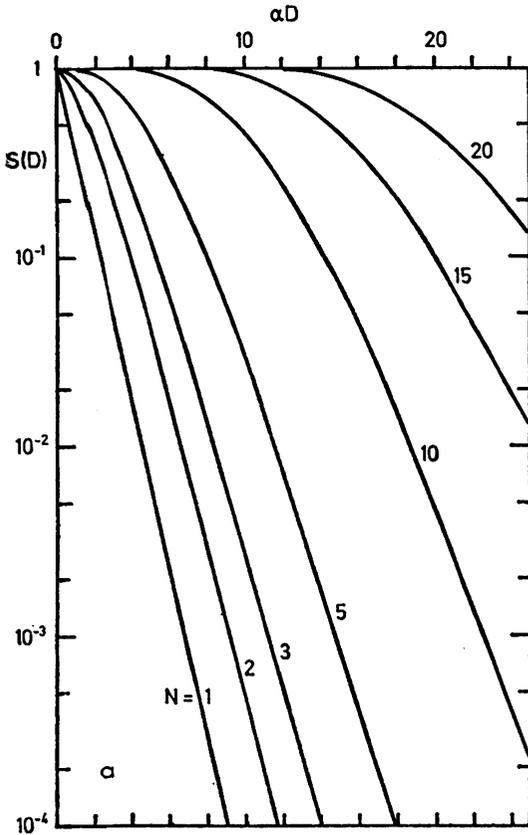


Abb. 9.3a: Die sogenannten Mehrtrefferkurven (s. Gl. (1.5))

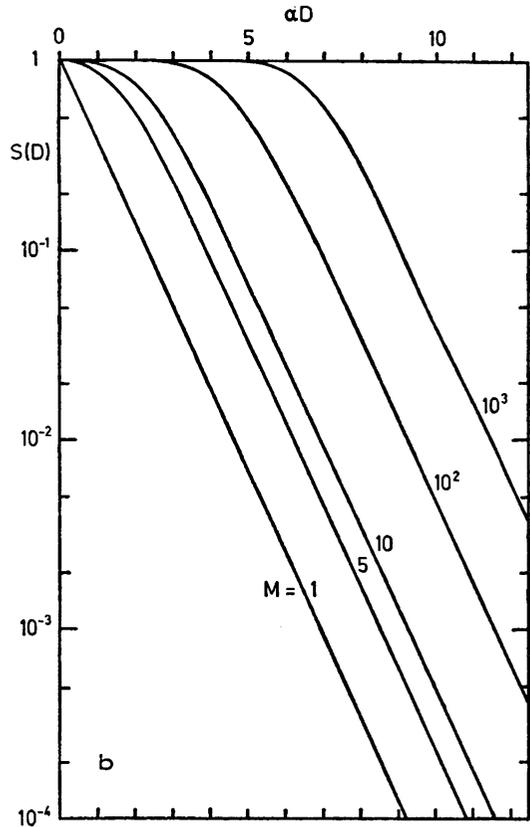


Abb. 9.3b: Die sogenannten Mehrbereichskurven (s. Gl. (1.6))

Aus dem Versuch, eine realistische Behandlung der zufälligen Energiedeposition im bestrahlten Gewebe zu finden, hat sich in jüngster Vergangenheit ein neues Teilgebiet der Strahlenbiophysik gebildet, das als *Mikrodosimetrie* bezeichnet wird. Die Mikrodosimetrie stellt die Begriffe und numerischen Daten zur Verfügung, die notwendig sind für das Verständnis der relativen biologischen Wirksamkeit verschiedener Strahlenarten. Dies wird in Abschnitt 9.4 behandelt.

Eine allzu große Vereinfachung sind die ursprünglichen treffertheoretischen Ansätze jedoch nicht nur vom Standpunkt der Physik, sondern ebenso von seiten der Biologie. Es wäre falsch anzunehmen, daß sich in einer sigmoiden Dosiswirkungsbeziehung lediglich die Zufallsnatur der Energiedeposition ausdrückt. Eine ebenso wichtige Rolle spielt häufig auch die unterschiedliche Empfindlichkeit der Zellen einer bestrahlten Population. Ein dritter wichtiger Faktor, der die Dosiswirkungsbeziehung beeinflusst, ist schließlich die stochastische, nicht eindeutig durch die Ausgangslage determinierte Reaktion der Zelle. Eine angemessene mathematische Behandlung der Dosiswirkungsbeziehungen muß die drei Faktoren: quantenhafte Energieabsorption, biologische Variabilität und biologische Stochastik in gleicher Weise berücksichtigen.

9.2. Grundlagen der Strahlenphysik

9.2.1. Direkt und indirekt ionisierende Strahlen

Es gibt verschiedenste Arten ionisierender Strahlen. Zu unterscheiden ist insbesondere zwischen ungeladenen und geladenen ionisierenden Teilchen. Ungeladene Teilchen sind die Photonen der Röntgen- und der Gammastrahlung und die heute mehr und mehr an Bedeutung gewinnenden Neutronen. Unter den geladenen Teilchen sind besonders wichtig die Elektronen, die schweren Ionen (d. h. Protonen, α -Teilchen und schwerere Atomkerne) sowie die negativen π -Mesonen.

Allen ionisierenden Strahlen ist gemeinsam, daß sie in der bestrahlten Substanz elektronische Anregungen und Ionisationen hervorrufen. Da dies bei den ungeladenen Teilchen hauptsächlich über den Umweg der Erzeugung schneller geladener Teilchen erfolgt, werden Photonen und Neutronen als *indirekt ionisierende* Strahlung bezeichnet. Geladene Teilchen dagegen nennt man *direkt ionisierend*.

Die Gleichartigkeit der physikalischen Primärprozesse in der bestrahlten Substanz erlaubt es, denselben Dosisbegriff auf alle Arten ionisierender Strahlen anzuwenden. Unterschiedlich ist dagegen bei den verschiedenen Strahlenarten das Eindringvermögen in die Materie sowie das mikrogeometrische Muster der Energiedeposition in der Zelle; dies führt zu beträchtlichen Unterschieden der biologischen Wirksamkeit.

9.2.2. Erzeugung ionisierender Strahlen

Ionisierende Strahlen können beim Zerfall natürlicher oder beim Zerfall künstlicher, in Kernreaktoren erzeugter instabiler Atomkerne entstehen. Außerdem können sie mit Hilfe von Beschleunigern erzeugt werden.

9.2.2.1. Radioaktiver Zerfall

Bestimmte Atome sind instabil und wandeln sich in statistischen Einzelakten in Atome anderer Art um. Wenn sich ein Neutron des Atoms in ein Proton verwandelt, so wird ein schnelles Elektron emittiert; man spricht von β -Strahlung. Die kinetische Energie des emittierten Elektrons schwankt, da ein Teil der bei der Atomumwandlung freiwerdenden Energie an ein Teilchen ohne Ladung und ohne Ruhemasse, das Antineutrino, übertragen wird. Das Antineutrino bleibt jedoch unsichtbar, da seine freie Weglänge, d. h. der mittlere Weg bis zum Auftreten einer Wechselwirkung, selbst im Festkörper mehrere Millionen Meter beträgt. In einigen Fällen, vor allem bei künstlich in Kernreaktoren erzeugten Atomarten, werden auch Positronen statt der Elektronen emittiert; dies entspricht einer Umwandlung eines im Atomkern enthaltenen Protons in ein Neutron.

Ein zweiter wichtiger Prozeß ist die Emission eines α -Teilchens, d. h. eines aus zwei Neutronen und zwei Protonen zusammengesetzten Partikels, aus dem Atomkern. Hierbei hat die Energie für einen diskreten Übergang jeweils einen bestimmten Wert. Im allgemeinen liegen diese Werte nahe bei 5 MeV.

Beim Zerfall instabiler Atomkerne entstehen oft wiederum instabile Atomkerne; es ergeben sich so Ketten radioaktiver Isotope und ihrer ebenfalls radioaktiven Töchter.

Weiterhin ist von Bedeutung, daß die beim Atomzerfall entstehenden neuen Atomkerne sich in einem angeregten Zustand befinden können, von dem sie durch Emission eines Photons, das in diesem Fall als γ -Strahlung bezeichnet wird, in den Grundzustand übergehen.

Neben den natürlichen radioaktiven Strahlern spielen heute künstlich erzeugte radioaktive Isotope eine zunehmende Rolle. Künstliche Isotope werden bei der Spaltung von Atomen durch langsame Neutronen oder durch Einlagerung solcher Neutronen in den Atomkern erzeugt. Von besonderer Bedeutung unter den so erzeugten Isotopen und ihren Folgeprodukten sind dabei relativ kurzlebige Isotope, wie etwa ^{99}Tc , da bei ihrer Anwendung in medizinischen und biologischen Untersuchungen die Strahlenbelastung relativ gering gehalten werden kann.

Der radioaktive Zerfall ist ein quantenmechanisches Zufallsereignis. Der Vorgang ist daher durch die Zerfallswahrscheinlichkeit λ pro Zeiteinheit charakterisiert. Beginnt man die Beobachtung zur Zeit 0, so ist die Wahrscheinlichkeit, daß das Atom zur Zeit t noch nicht zerfallen ist, gleiche $e^{-\lambda t}$. Dies ist wiederum der sich für $\nu = 0$ ergebende Spezialfall der in Gl. (1.4) wiedergegebenen Gleichung von Poisson. Im allgemeinen wird das Gesetz des radioaktiven Zerfalls in folgender Form ausgedrückt:

$$N(t) = N(o) e^{-\lambda t}, \quad (2.1)$$

wobei $N(t)$ die Anzahl der noch nicht zerfallenen Atome eines bestimmten Nuklids zur Zeit t und $N(o)$ die anfängliche Zahl der Atome ist. Es ist nicht ohne Interesse, sich die Analogie zu den durch Gl. (1.1) ausgedrückten Eintrefferkurven klarzumachen.

Man kann jedoch Gl. (2.1) auch in folgender Form schreiben:

$$N(t) = N(o) 2^{-\lambda t / \ln 2} = N(o) 2^{-t/t_H} \quad (2.2)$$

und erkennt daraus, daß die Anzahl der verbliebenen Atome jeweils im Zeitintervall $t_H = \ln 2 / \lambda$ um den Faktor 2 abnimmt. Diese Größe wird als *Halbwertszeit* bezeichnet.

Von N Atomen eines radioaktiven Isotops mit der Zerfallskonstante λ zerfallen im Mittel λN Atome pro Zeiteinheit. Diese Größe wird als *Aktivität* des radioaktiven Strahlers bezeichnet. Früher hat man als Einheit die Aktivität von 1 g des Isotops ^{226}Ra benutzt und dieser Einheit den Namen Curie (Ci) gegeben. Im *Internationalen Einheitensystem* ist die Einheit der Aktivität die reziproke Sekunde (s^{-1}). Es wurde dafür der spezielle Name Becquerel (Bq) eingeführt. Die Relation zwischen der alten und der neuen Einheit ist:

$$1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}. \quad (2.3)$$

9.2.2.2. Andere Strahlenquellen

Ionisierende Strahlung entsteht nicht nur durch radioaktiven Zerfall, sondern kann auch durch künstliche Beschleunigung geladener Teilchen erzeugt werden. Darüberhinaus entsteht beim Beschuß von Materie mit schnellen Teilchen entweder Röntgenstrahlung, oder es werden Kernprozesse ausgelöst, die zur Freisetzung oder Erzeugung verschiedenster hochenergetischer Teilchen führen.

Die direkte Beschleunigung von Elektronen hat seit längerem große praktische Bedeutung. Im Betatron werden Elektronen auf Energien von vielen MeV beschleunigt. Neuerdings ist man jedoch auch an der medizinischen Anwendung schwerer geladener

Teilchen interessiert und baut Anlagen, die schwere Ionen auf Energien von mehreren Milliarden Elektronenvolt beschleunigen können ($10^9 \text{ eV} = 1.6 \cdot 10^{-10} \text{ J}$). Die Beschleunigung schwerer Teilchen ist von praktischem Interesse auch darum, weil energiereiche schwere Teilchen für die Erzeugung von Neutronen benötigt werden. Die Gründe, die für die medizinische Anwendung von schweren Ionen und auch von Neutronen sprechen, werden in Abschnitt 9.5.2 behandelt.

Eine Quelle schwerer geladener Teilchen hoher Energie ist die *kosmische Strahlung*. Man hat es hier einerseits mit einer solaren Komponente zu tun, die vor allem aus Protonen der Energie von einigen MeV besteht und die beträchtlichen zeitlichen Schwankungen unterworfen ist. Daneben gibt es eine Komponente äußerst energiereicher Teilchen, die in galaktischen oder extra-galaktischen beschleunigenden Magnetfeldern oder im Gravitationskollaps von Sternen erzeugt werden. Die Flußdichte dieser Teilchen ist gering; ihre Energie kann aber in Einzelfällen weitaus größer sein als die Energien, die sich in irdischen Beschleunigern erreichen lassen. Durch experimentelle Beobachtung von Kaskaden in der Atmosphäre erzeugter Sekundärteilchen hat man in einzelnen Fällen Energien der Primärteilchen der kosmischen Strahlung von mehr als 1 Joule erschlossen.

Generell kann durch Wechselwirkung energetischer Teilchen mit den Atomkernen der durchstrahlten Materie eine Vielfalt verschiedenster Elementarteilchen erzeugt werden. Eines dieser Teilchen, das neuerdings ebenfalls in Beschleunigungsanlagen erzeugt und für medizinische Anwendungen benützt wird, ist das negative π -Meson (siehe Abschnitt 9.5.2).

Künstliche Kernumwandlung ist nicht der einzige Prozeß, in dem schnelle Teilchen andere ionisierende Strahlung erzeugen. Die Wechselwirkung schneller Elektronen mit der Atomhülle führte zur Entdeckung der ionisierenden Strahlen und hat auch heute noch große praktische Bedeutung. Zur Erzeugung von Röntgenstrahlen werden aus einer Kathode austretende Elektronen zunächst auf Energien beschleunigt, die bis zu einigen 100 keV betragen können; sodann werden sie auf eine Anode geleitet, die aus einem Material hoher Ordnungszahl besteht. Dabei werden einerseits Elektronen aus Zuständen tiefer Energie losgeschlagen; beim Wiederauffüllen der dadurch freiwerdenden Energieniveaus entsteht die sogenannte *charakteristische Röntgenstrahlung*. Andererseits werden energiereiche Photonen erzeugt, wenn ein Elektron in die Nähe eines schweren Kerns kommt; man nennt dies *Bremsstrahlung*. Die Photonenenergie in der Bremsstrahlung folgt stets einer breiten Verteilung. Das Maximum dieser Verteilung liegt beträchtlich unter der Erzeugungsspannung, d. h. unter der Energie des Elektrons.

9.2.3. Wechselwirkung ionisierender Strahlung mit Materie

9.2.3.1. Absorption ungeladener Teilchen

Die energiereichen Photonen der Röntgen- oder γ -Strahlung übertragen ihre Energie in statistischen Einzelereignissen auf die Elektronen der bestrahlten Materie. Beim *Photoeffekt* wird die Gesamtenergie des Photons auf ein Elektron übertragen, und dieses Elektron ist dann als ionisierendes Teilchen eigentlicher Träger der Strahlenwirkung. Der Wirkungsquerschnitt für den Photoeffekt ist um so größer, je höher die Ordnungszahl der bestrahlten Substanz und je geringer die Energie des Photons ist. Im biologischen Gewebe ist der Photoeffekt der wichtigste Prozeß für Energien von weniger als etwa

80 keV. Bei höheren Energien des Photons ist der *Compton-Effekt* von größerer Bedeutung. Hier überträgt das Photon nur einen Teil – allerdings meist einen beträchtlichen Teil – seiner Energie an ein Elektron. Abgesehen davon, daß bei diesem Prozeß gestreute elektromagnetische Strahlung mit der verbleibenden Energie des Photons entsteht, ist das Resultat dasselbe wie beim Photoeffekt, nämlich die Auslösung energiereicher Elektronen in der bestrahlten Substanz. Bei sehr hohen Energien von mehreren MeV spielt schließlich die *Paarbildung* eine Rolle. Bei diesem Prozeß wandelt sich das Photon in der Nähe eines Atomkerns in ein schnelles Elektron und ein Positron um. Es entstehen also auch hier wieder ionisierende Sekundärteilchen. Nachdem das Positron den größten Teil seiner Energie verloren hat, vernichtet es sich zusammen mit einem Elektron der durchstrahlten Substanz. Dabei werden zwei Photonen in entgegengesetzter Richtung emittiert.

Auch Neutronen wirken dadurch, daß sie in der bestrahlten Substanz geladene Sekundärteilchen hervorrufen; diese sind jedoch Atomkerne oder Fragmente von Atomkernen. Im Gewebe wird der Hauptteil der Energie an Protonen übertragen, da diese wegen ihrer Massengleichheit mit dem Neutron bei einer Kollision mehr Energie aufnehmen können als schwerere Teilchen. Bei Neutronenenergien bis zu einigen MeV nimmt das gestoßene Proton mit gleicher Wahrscheinlichkeit Energien von 0 bis zur Energie des Neutrons an. Im Mittel wird die Hälfte der Neutronenenergie übertragen. Auch in diesem Falle verbleibt eine Streustrahlung, die aus den Neutronen verminderter Energie besteht.

Da sowohl Photonen als auch Neutronen ihre Energie in wenigen statistischen Einzelereignissen abgeben, schwankt die Eindringtiefe dieser Teilchen auch bei gegebener Energie stark. Man kann daher nicht von Reichweite sprechen, sondern benutzt statt dessen den Begriff der mittleren freien Weglänge. Dies wird in Abschnitt 9.2.3.3 näher erläutert.

9.2.3.2. Ionisierungsdichte geladener Teilchen

Das mikrogeometrische Muster der Energieübertragung an die bestrahlte Substanz wird bei allen ionisierenden Strahlen allein durch die Eigenschaften der geladenen Teilchen bestimmt. Der Grund ist, daß auch ungeladene Teilchen nur über den Umweg der Erzeugung geladener Sekundärteilchen wirken.

Allen energiereichen geladenen Teilchen ist gemeinsam, daß sie ihre Energie in vielfachen Stößen mit den Elektronen der bestrahlten Substanz verlieren. Unterschiedlich jedoch ist die Häufigkeit dieser Kollisionen und damit die durchschnittliche Rate des Energieverlustes. Man bezeichnet den durchschnittlichen Energieverlust pro Bahnlängeneinheit als Bremsvermögen oder als *linearen Energietransfer* (LET) des geladenen Teilchens. Der Wert des LET hängt von der Ladung und von der Geschwindigkeit des Teilchens ab. Er ist proportional dem Quadrat der Ladung und annähernd umgekehrt proportional dem Quadrat der Geschwindigkeit. In der Abb. 9.4a ist die Geschwindigkeit geladener Teilchen, nämlich Elektronen, Protonen und α -Teilchen, als Funktion ihrer Energie aufgetragen. Zum Vergleich ist in Abb. 9.4b der lineare Energietransfer dieser Teilchen dargestellt. Man erkennt aus dieser Darstellung, daß der lineare Energietransfer nicht unbegrenzt zunimmt, wenn die Geschwindigkeit des Teilchens abnimmt. Hat das ionisierende Teilchen eine Geschwindigkeit, die geringer ist als die Bahngeschwindigkeit der Elektronen der durchstrahlten Materie, so nimmt das Teilchen in schneller

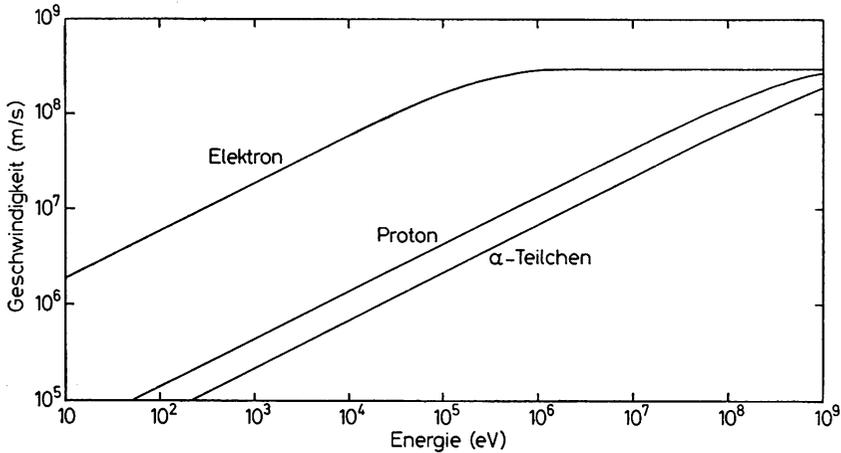


Abb. 9.4a: Geschwindigkeit von Elektronen, Protonen und α -Teilchen als Funktion ihrer Energie

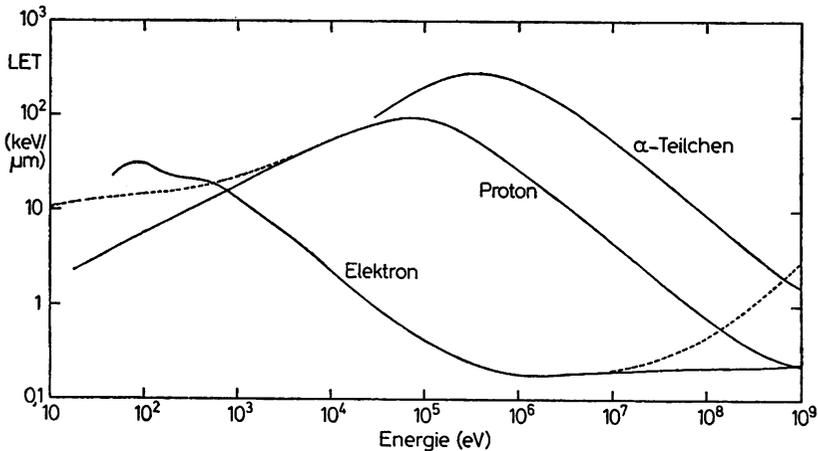


Abb. 9.4b: Linearer Energietransfer von Elektronen, Protonen und α -Teilchen in Abhängigkeit von der Energie.

Gestrichelt eingezeichnet ist das Bremsvermögen unter Einschluß von Kernstößen für Protonen und das Bremsvermögen unter Einschluß von Bremsstrahlungsverlusten für Elektronen

Folge Elektronen aus der durchstrahlten Substanz auf und verliert sie dann wieder. Daraus resultiert eine verminderte effektive Ladung und ein entsprechend verringertes Bremsvermögen. Bei kleinsten Energie schließlich gibt das Teilchen lediglich durch Kernstöße Energie ab. Das sich bei niedriger Energie ergebende Maximum des linearen Energietransfers wird als *Bragg-Peak* bezeichnet. Bei Protonen in biologischem Gewebe beträgt dieses Maximum des LET etwa $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$; dieser Wert wird erreicht, wenn das Proton eine kinetische Energie von etwa 100 keV hat.

Der Unterschied zwischen den locker ionisierenden Elektronen und den dicht ionisierenden schweren Teilchen ist von großer biologischer Bedeutung. Ein schweres geladenes Teilchen überträgt, wenn es eine Zelle durchquert, auf die im Zellkern enthaltenen empfindlichen Strukturen genügend Energie, um die Zelle zu inaktivieren. Ein α -Teilchen ruft im Kern einer Säugetierzelle etwa $20\,000$ Ionisationen hervor. Ein schnelles

Elektron dagegen erzeugt nur einige Dutzend Ionisationen, wenn es den Kern einer Säugetierzelle durchquert; dementsprechend sind meist Tausende von Elektronen nötig, um eine Zelle zu inaktivieren.

Allerdings erreicht die Ionisationsdichte selbst bei Elektronen am Ende der Bahnschleifen erhöhte Werte. Auch Röntgenstrahlen, γ -Strahlen oder schnelle Elektronen sind also nicht ausschließlich nur locker ionisierend. Die Enden der Elektronenbahnen können durchaus beträchtliche Energiekonzentrationen in intranuklearen Bereichen der Zelle hervorrufen.

Eine weitere wichtige Feststellung ist, daß in den einzelnen Kollisionsereignissen im allgemeinen geringe Energien übertragen werden, daß jedoch gelegentlich sogenannte harte Kollisionen erfolgen, bei denen das losgeschlagene Elektron ungefähr die Geschwindigkeit des einfallenden Teilchens annehmen kann. Man bezeichnet diese energiereicheren Teilchen als δ -Strahlen. Für Energieübertragungen ΔE , die groß gegenüber der mittleren Bindungsenergie I (in Wasser etwa 60 eV) sind, fällt die Wahrscheinlichkeit für einen bestimmten Wert ΔE umgekehrt proportional zu ΔE^2 ab. δ -Strahlen von einigen hundert eV sind von besonderer Bedeutung, da sie auch bei locker ionisierender Strahlung stets einen Beitrag mit relativ hohem linearem Energietransfer liefern.

9.2.3.3. Freie Weglänge und Reichweite

Da Photonen und Neutronen ihre Energie in wenigen, zufälligen Einzelereignissen verlieren, ist auf diese Teilchen der Begriff der Reichweite im üblichen Sinne nicht anwendbar. Photonen einer Energie von 30 keV beispielsweise dringen im Gewebe im Durchschnitt bis zu einer Tiefe von $\lambda = 2$ cm ein, bis sie durch Photoeffekt absorbiert werden. Die tatsächliche Eindringtiefe x des einzelnen Photons ist jedoch eine Zufallsvariable, die exponentiell verteilt ist. Die Flußdichte ϕ der Photonen nimmt dementsprechend exponentiell mit der Tiefe ab:

$$\phi(x) = \phi(0) e^{-x/\lambda} \quad (2.4)$$

λ wird als *mittlere freie Weglänge* bezeichnet.

Diese Relation gilt für Neutronen ebenso wie für Photonen. Bedingung ist allerdings, daß Streustrahlung keine Rolle spielt; Gl. (2.4) gilt also nur für die Flußdichte der Primärteilchen. Da die freie Weglänge von der Teilchenenergie abhängt, gilt die exponentielle Beziehung auch nur für monoenergetische Primärteilchen.

Die mittlere freie Weglänge von Photonen und von Neutronen ist in Abb. 9.5 für Wasser wiedergegeben. Ähnliche Werte ergeben sich für Gewebe.

Im Gegensatz zu den ungeladenen Teilchen ist es für geladene Teilchen sinnvoll, eine Reichweite anzugeben. Zwar ist diese Reichweite wegen der Zufallsnatur des Energieverlustes – bei Elektronen auch wegen der Richtungsstreuung – statistischen Schwankungen unterworfen. Außer im Falle des Elektrons sind diese Schwankungen jedoch relativ gering, und selbst bei Elektronen ist die Angabe einer Reichweite im Sinne eines Mittelwertes noch sinnvoll. Die Reichweite eines geladenen Teilchens ergibt sich aus seiner Anfangsenergie und aus dem linearen Energietransfer als Funktion der Energie. In Abb. 9.6 sind die resultierenden Werte für Wasser angegeben. Auch hier ergeben sich ähnliche Werte für Gewebe.

Der Vergleich von Abb. 9.5 und Abb. 9.6 zeigt, daß die Reichweite der von ungeladenen Teilchen ausgelösten geladenen Teilchen stets klein ist gegenüber der mittleren

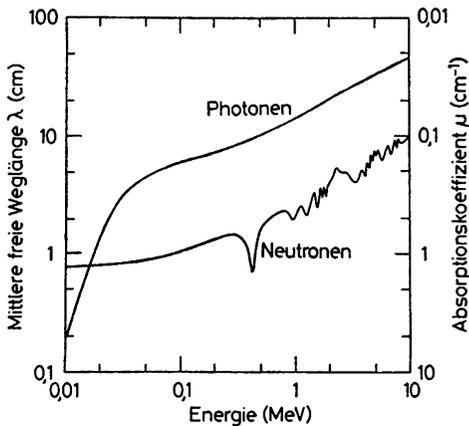


Abb. 9.5: Mittlere freie Weglänge in Abhängigkeit von der Energie für Photonen und Neutronen im Wasser

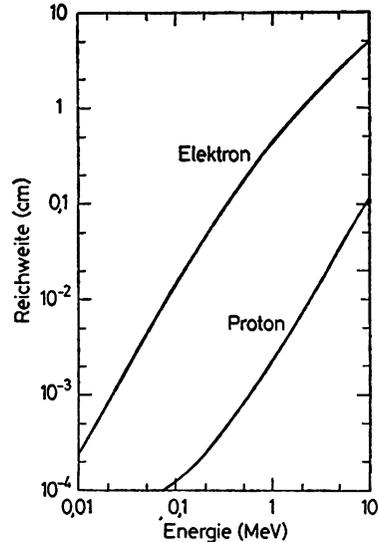


Abb. 9.6: Reichweite von Elektronen und Protonen in Wasser in Abhängigkeit von der Energie

freien Weglänge des ungeladenen Teilchens. Setzt man also einen ausgedehnten Körper indirekt ionisierender Strahlung aus, beispielsweise Röntgenstrahlung oder Neutronen, so wird die Variation der Dosis mit der Tiefe im bestrahlten Körper im wesentlichen durch die freie Weglänge der Photonen bzw. Neutronen bestimmt. Die Reichweite der ausgelösten geladenen Sekundärteilchen bestimmt lediglich das mikroskopische Muster der Energieverteilung. Will man mit Elektronen eine Eindringtiefe erreichen, die der von Röntgen- oder γ -Strahlung vergleichbar ist, so muß man zu wesentlich höheren Energien – nämlich zu mehreren Millionen Elektronenvolt – übergehen. Um schließlich vergleichbare Eindringtiefen sogar mit Protonen oder schwereren Teilchen zu erreichen, müssen die Teilchen-Energien noch höher, nämlich im Bereich von 100 Millionen oder sogar von Milliarden eV, liegen.

9.2.4. Der Begriff der Energiedosis

Der Dosisbegriff hat sich in der Entwicklung der Strahlenphysik vielfach gewandelt. Gab man anfänglich lediglich die Einschaltzeit des Röntgengerätes an, so orientierte man sich später an einem in der medizinischen Anwendung stets manifesten Effekt, der Hautreaktion, und benutzte die sogenannte Erythemdosis. Als höhere Präzision notwendig wurde, benutzte man gewisse strahlenchemische Reaktionen, um eine Dosis-skala zu erhalten. Später wurden luftgefüllte Ionisationskammern zum wichtigsten Meßgerät der Strahlenphysik. Dementsprechend führte man eine Größe ein, die heute als *Ionendosis* bezeichnet wird; sie ist definiert als Ladung der in einem Bereich in Luft freigesetzten Ionen eines Vorzeichens geteilt durch die Masse der Luft in dem Bereich. Die zu dieser Größe gehörige Einheit im internationalen Einheitensystem ist das Coulomb per Kilogramm (C/kg). Jedoch wird aus historischen Gründen noch die Einheit Rönt-

gen (R) benutzt, die gleich $2,58 \cdot 10^{-4}$ C/kg ist. Die Ionendosis hat den Vorteil, leicht meßbar zu sein. Sie hat den Nachteil, eine Eigenschaft des Strahlungsfeldes, definiert durch seine Wirkung auf Luft, zu sein und daher keine präzise Aussage über die tatsächliche Wechselwirkung des Strahlungsfeldes mit einem diesem Strahlungsfeld ausgesetzten biologischen Objekt zuzulassen.

Um eine in allen Situationen anwendbare Größe zu schaffen, die tatsächlichen Aufschluß über die Einwirkung eines Strahlungsfeldes auf die bestrahlte Substanz gibt, hat man eine neue Größe, die *Energiedosis*, definiert. Die Energiedosis, D , ist das Verhältnis der durch das Strahlungsfeld auf ein Element des bestrahlten Objektes übertragenen Energie ΔE zur Masse Δm dieses Elementes.

Da die Strahlungsfelder innerhalb bestrahlter Objekte nie ganz gleichförmig sind, ist es wichtig, die Ausdehnung des für die Dosismessung benutzten Massenelementes so klein zu halten, daß das Strahlungsfeld in seinem Innern als gleichförmig angesehen werden kann. Wegen der diskreten und zufälligen Natur der Wechselwirkung von Strahlung und Materie kann dies jedoch zu der Schwierigkeit führen, daß bei wiederholter Bestrahlung unter identischen Bedingungen unterschiedliche Energien übertragen werden. Um dennoch eine eindeutige Definition zu erhalten, bei der die Dosis keine Zufallsvariable wird, ist man deshalb gezwungen, unter der auf das Massenelement übertragenen Energie den statistischen Erwartungswert zu verstehen und nicht die im Einzelfall übertragene Energie. Meßtechnisch ist diese Schwierigkeit immer dann vermeidbar, wenn das bestrahlte Massenelement so groß gewählt werden kann, daß die statistischen Schwankungen unbedeutend bleiben. Begrifflich ist die Unterscheidung zwischen dem statistischen Mittelwert und der zugehörigen Zufallsvariablen jedoch von größter Bedeutung. Tatsächlich mußte man bei der Analyse der Wirkung ionisierender Strahlen auf die Zelle oder auf subzelluläre Strukturen vom Dosisbegriff abgehen und statt dessen die entsprechenden Zufallsvariablen benutzen. Dies wird in Abschnitt 9.2.5.2 näher erläutert.

Die Einheit der Energiedosis im Internationalen Einheitensystem ist das Joule per Kilogramm (J/kg). Dieser Einheit hat man den Namen Gray (Gy) gegeben. Jedoch war es bisher üblich, die spezielle Einheit rad (rd) zu benutzen, die gleich 0.01 Gy ist. Diese Einheit war deshalb eingeführt worden, weil sich in vielen praktischen Situationen bei einer Ionendosis von 1 R eine Energiedosis ergibt, die nahe bei 1 rad liegt.

Daß Ionendosis und Energiedosis bei unterschiedlichen Strahlenarten und unterschiedlichen Bestrahlungssituationen wenigstens näherungsweise in einer festen Relation stehen, liegt daran, daß bei den meisten Strahlenarten durchschnittlich etwa die gleiche Energie W pro Ionisation in Luft oder auch in gewebsäquivalentem Gas aufgewendet wird. Im allgemeinen liegt dieser Wert W , d. h. das Verhältnis der auf das bestrahlte Volumen übertragenen Energie zu der Anzahl der insgesamt gebildeten Ionisationen, zwischen 30 und 35 eV. Übertragen auf biologisches Gewebe der Dichte 1 g/cm^3 entspricht dies etwa 2 Ionisationen pro rad in einem Würfel der Kantenlänge $1 \mu\text{m}$. Nimmt man an, daß der Kern einer Säugetierzelle ein Volumen von $300 \mu\text{m}^3$ hat, so erhält man also im statistischen Mittel pro rad etwa 600 Ionisationen im Kern der Zelle. Man kann zwar die Häufigkeit von Ionisationen nicht einfach von der Gasphase auf kondensierte Medien übertragen, die angeführten Zahlen sind aber doch von gewissem heuristischen Wert.

Eine andere, naheliegende Veranschaulichung der Doseinheit ist der Vergleich der Energieübertragung aus dem Strahlungsfeld mit der für eine bestimmte Temperaturerhöhung nötigen Energie. So entspricht eine Energiedosis von 500 rad einer Erwärmung des bestrahlten Gewebes von $1.2 \cdot 10^{-3} \text{ }^\circ\text{C}$. Dies könnte als überraschend geringer Wert

erscheinen, wenn man bedenkt, daß eine Ganzkörperdosis von 500 rad für den Menschen tödlich ist und daß die Dosis von 500 rad auch hinreicht, eine Säugetierzelle mit der Wahrscheinlichkeit 0.5 zu inaktivieren. Jedoch ist der Vergleich mit der Wärmeenergie insofern irreführend, als Wärme eine völlig disperse und daher relativ unwirksame Form der Energie darstellt. Aufschlußreicher ist der Vergleich mit mechanischer Energie. Eine Energiedosis von 1 rad entspricht näherungsweise der Energie, die das bestrahlte Objekt im Schwerfeld der Erde um 1 mm anzuheben vermag. Die Dosis von 500 rad entspricht somit einer Höhe von 50 cm und damit einer Energie, die auch mechanisch zerstörende Wirkung haben kann.

Wenn der Dosisbegriff in ein und derselben Form auf alle Strahlenarten anwendbar ist, so heißt das noch nicht, daß die gleiche Energiedosis unterschiedlicher Strahlenarten den gleichen biologischen Effekt hervorruft. Zum Verständnis der unterschiedlichen biologischen Wirksamkeit verschiedener Arten ionisierender Strahlen ist es notwendig, die mikroskopischen Schwankungen der Energieabsorption zu berücksichtigen.

9.2.5. Mikroskopische Schwankungen der Energieabsorption

Bereits die treffertheoretischen Ansätze beruhten auf der Erkenntnis, daß das Schicksal einer bestrahlten Zelle nicht von der Dosis abhängt, sondern von der Energie, die tatsächlich in ihren empfindlichen Strukturen absorbiert wird. Die Dosis ist nur als statistischer Mittelwert definiert; in mikroskopischen oder submikroskopischen Strukturen kommt es zu beträchtlichen Abweichungen von diesem Mittelwert. Die Wirkung kleiner Strahlendosen und die unterschiedliche Wirksamkeit verschiedener Strahlenarten ist nicht ohne genaue Analyse dieser statistischen Fluktuationen zu verstehen.

Die Ansätze der Treffertheorie waren zu stark vereinfacht, um den komplizierten mikroskopischen Mustern der Energieabsorption, die durch die verschiedenen Strahlenarten hervorgerufen werden, Rechnung zu tragen. Auch das LET-Konzept erwies sich als eine zwar nützliche, aber doch in vielen Fällen unzureichende Vereinfachung. Die Möglichkeit zu einer realistischen Behandlung fand sich erst, als durch H. H. Rossi die Begriffe und die experimentellen Methoden der Mikrodosimetrie eingeführt wurden. Seitdem hat dieses Teilgebiet der Strahlenbiophysik beträchtliche Bedeutung gewonnen. Die wichtigsten Begriffe und Größen der Mikrodosimetrie werden im folgenden behandelt und dem LET-Konzept gegenübergestellt.

Die mikroskopischen Fluktuationen der Energiedeposition sind umso wichtiger, je kleiner die Dosis, je kleiner das Bezugsvolumen und je dichter ionisierend die Strahlung ist. Von diesen drei Faktoren hängt es daher ab, ob in einer bestimmten Situation der Begriff der Dosis anwendbar und sinnvoll ist, oder ob die statistischen Schwankungen der Energieübertragung berücksichtigt werden müssen. Um ein generelles Kriterium zu erhalten, könnte man den Dosisbegriff beispielsweise in den Fällen als anwendbar bezeichnen, in denen die erwartete Abweichung der tatsächlichen Energiekonzentration im betrachteten Bereich von der Dosis 20% nicht übersteigt. Abb. 9.7 gibt für verschiedene Strahlenarten an, wann dies der Fall ist. Ordinate und Abszisse dieser Darstellung geben den Durchmesser d des Gewebsbereiches und die Dosis D an. Für Röntgenstrahlung, Neutronen und α -Strahlen ist jeweils derjenige Bereich der beiden Variablen schraffiert, in dem die erwartete Abweichung von der Dosis 20% übertrifft.

Man erkennt aus der Darstellung, daß bei den biologisch bedeutsamen Dosen bis zu etwa 1000 rad und für Strukturen, die nicht größer als der Zellkern sind, die statistischen

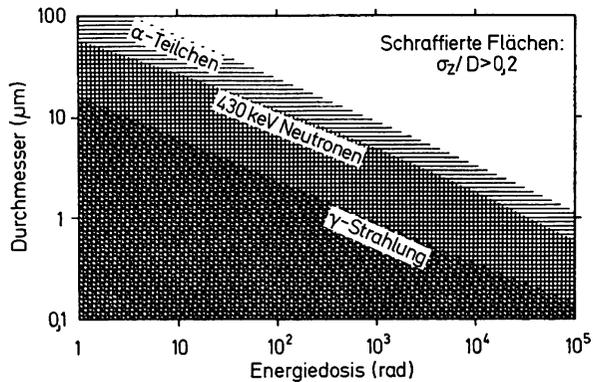


Abb. 9.7: Schematische Darstellung der Bereichsgrößen und Dosen, für die die spezifische Energie z von der Dosis unterschieden werden muß. Für drei verschiedene Strahlenarten sind diejenigen Bereiche durch Schraffur gekennzeichnet, in denen die spezifische Energie z im Mittel um mehr als 20% von der Dosis abweicht

Schwankungen bei Neutronen und α -Strahlen stets eine bedeutsame Rolle spielen. Für γ -Strahlung und andere locker ionisierende Strahlen ist der Dosisbegriff anwendbar, wenn man bei Dosen von einigen 100 rad an der Energiekonzentration im gesamten Zellkern interessiert ist; in kleineren Bereichen, etwa in chromosomalen Strukturen, spielen dagegen auch bei den locker ionisierenden Strahlen die statistischen Schwankungen der Energieabsorption eine beträchtliche Rolle.

Um den mikroskopischen Schwankungen der Energieabsorption bei den verschiedenen Strahlenarten Rechnung zu tragen, wurde das Konzept der linearen Energieübertragung eingeführt. Da der Begriff vielfach in theoretischen Überlegungen erscheint und überdies im Strahlenschutz von Bedeutung ist (siehe Abschnitt 9.5.1), sei zunächst auf seine Anwendbarkeit und seine Grenzen eingegangen.

9.2.5.1. Anwendbarkeit und Grenzen des LET-Konzepts

Der lineare Energietransfer L ist ebenso wie die Energiedosis als statistischer Erwartungswert definiert. L ist der mittlere Energieverlust eines geladenen Teilchens pro Weglängeneinheit. Längs einer Strecke Δx im Gewebe verliert das Teilchen im Mittel die Energie $\Delta x \cdot L$. Die tatsächlich abgegebene Energie kann jedoch wesentlich von diesem Erwartungswert abweichen. Durchquert beispielsweise ein schnelles Elektron ein Zellorganell des Durchmessers $0,5 \mu\text{m}$, so sollte es im Mittel etwa 100 eV abgeben. Tatsächlich ist es jedoch möglich, daß das Elektron die Struktur ganz ohne Energieverlust durchquert. Andererseits kann es zu mehreren Kollisionsereignissen kommen, und es werden dabei häufig Energien übertragen, die 100 eV bei weitem übersteigen. Die statistischen Fluktuationen der Energieübertragung längs der Bahnspuren geladener Teilchen sind also sehr ausgeprägt. Ihre Bedeutung ist umso größer, je kleiner die betrachteten Bereiche sind, und je geringer die Ionisationsdichte des geladenen Teilchens ist.

Ein zweiter wichtiger Punkt ist, daß nur ein Teil der Energie, die in einer zellulären Struktur von einem geladenen Teilchen abgegeben wird, auch in dieser Struktur verbleibt. Da die in den einzelnen Kollisionsereignissen gebildeten Sekundärelektronen, die sogenannten δ -Teilchen, eine gewisse Reichweite haben, muß zwischen dem Energie-

verlust des Primärteilchens und der Energieabsorption längs seiner Bahn unterschieden werden. Vernachlässigt man dies und behandelt man die Bahnspur des geladenen Teilchens als gerade Linie ohne radiale Ausdehnung, so führt dies zu einer Überschätzung der an mikroskopische Strukturen abgegebenen Energien. Der Fehler ist umso größer, je kleiner die betreffenden Strukturen sind.

Andererseits ist der LET-Begriff auch auf größere Strukturen nur bedingt anwendbar. Die Reichweite des geladenen Teilchens kann dann entweder zu klein für eine völlige Durchquerung der Struktur sein, oder der lineare Energietransfer ändert sich längs des Bahnsegmentes. Auch dieser Aspekt, der bei den schweren Rückstoßteilchen von Neutronen, aber auch bei langsamen Elektronen eine Rolle spielt, schränkt die Anwendbarkeit des LET-Konzeptes ein.

Man schließt aus diesen Überlegungen, daß der LET-Begriff nur unter ganz bestimmten Bedingungen gültig ist. Diese komplizierte Situation kann wiederum durch ein graphisches Schema verdeutlicht werden. In Abb. 9.8 ist auf der Ordinate der Durchmesser d des betrachteten Gewebebereiches und auf der Abszisse die kinetische Energie E von Protonen aufgetragen. Der nicht schraffierte Bereich entspricht den Kombinationen d und E , auf die das LET-Konzept anwendbar ist. Als Kriterium für die Anwendbarkeit ist dabei die Bedingung gewählt, daß die tatsächliche Energieabsorption im betrachteten Bereich im Mittel weniger als 20% von dem durch den linearen Energietransfer bestimmten Erwartungswert abweicht. Die schraffierten Flächen geben die Bereiche an, in denen die drei Faktoren endliche Reichweite (I), Statistik der Energieübertragung (II) und radiale Ausdehnung der Bahnspuren (III) berücksichtigt werden müssen. Man erkennt also, daß bei Protonen in einem gewissen, wenn auch begrenzten Bereich, der lineare Energietransfer eine sinnvolle, praktisch anwendbare Größe ist. Bei schwereren Ionen, beispielsweise bei α -Teilchen, kommt man zu ähnlichen Resultaten.

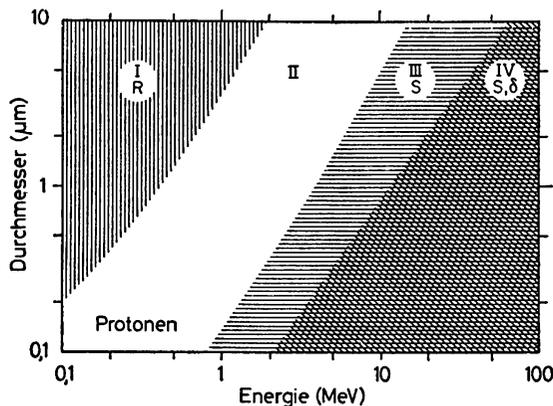


Abb. 9.8: Schema der Bereichsgrößen und Protonen-Energien, für die andere Faktoren zusätzlich zum LET die Energieübertragung bestimmen. Die Symbole R , S und δ bezeichnen die Bereiche, in denen endliche Reichweite der Teilchen, statistische Fluktuationen des Energieverlustes und Energietransport durch δ -Strahlen eine Rolle spielen. Im Bereich II ist LET der einzige wesentliche Faktor

Völlig anders ist die Situation jedoch für Elektronen. Wie in Abb. 9.9 dargestellt, ist hier der LET-Begriff nie anwendbar. Es gibt keine mikroskopischen Bereiche, die einerseits so klein, andererseits aber doch groß genug sind, daß sowohl die endliche Reichweite der Elektronen als auch die Statistik des Energieverlustes vernachlässigt werden

können. Bei jeder Elektronenenergie und bei jeder Bereichsgröße ist wenigstens einer der beiden Faktoren von Bedeutung und führt zu beträchtlichen Abweichungen der tatsächlich deponierten Energie von dem durch den linearen Energietransfer bestimmten Erwartungswert. Eine befriedigende Behandlung der Energieübertragung von Elektronen auf mikroskopische Strukturen erfordert daher stets eine detaillierte mikrodosimetrische Analyse.

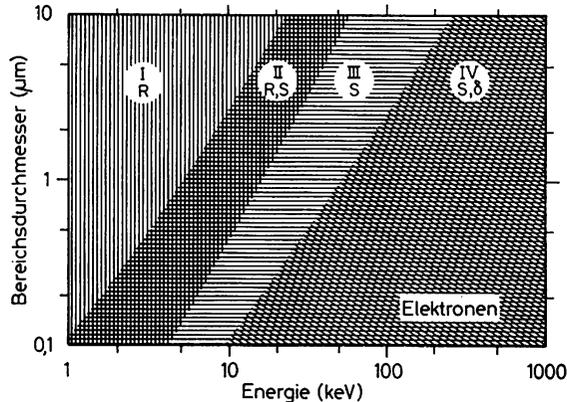


Abb. 9.9: Schema der Bereichsgrößen und Elektronenenergien, für die außer LET andere Faktoren die Energiedeposition bestimmen. Die Symbole R, S und δ bezeichnen die Bereiche, in denen endliche Reichweite der Teilchen, statistische Fluktuationen des Energieverlustes und Energietransport durch δ -Strahlen eine wesentliche Rolle spielen. Es gibt keine Fälle, in denen LET der einzige wesentliche Faktor ist

Es ist ein wichtiges Ergebnis, daß der LET-Begriff zwar nicht auf Elektronen, jedoch unter gewissen Bedingungen wenigstens auf schwere Teilchen anwendbar ist. Andererseits werden in den meisten Fällen im bestrahlten Objekt Teilchen verschiedenen linearen Energietransfers erzeugt. Auch entlang der Bahnspur eines Teilchens nimmt der lineare Energietransfer unterschiedliche Werte an. Für eine genaue Beschreibung ist also eine Verteilungsfunktion des linearen Energietransfers anzugeben. Entscheidet man sich jedoch zur Angabe eines Mittelwertes, so erhält man unterschiedliche Resultate, je nachdem, ob über die Bahnlängen aller geladenen Teilchen oder über die insgesamt abgegebene Energie gemittelt wird. Eine weitere Komplikation liegt darin, daß häufig ein *reduzierter linearer Energietransfer* benützt wird, bei dem nur δ -Strahlen bis zu einer gewissen Grenzenenergie berücksichtigt werden, da man annimmt, daß δ -Strahlen höherer Energie nicht zur lokalen Energieübertragung beitragen. Diese Verfeinerungen erschweren die Anwendung des LET-Begriffes erheblich, ohne jedoch die grundsätzliche Beschränkung seiner Anwendbarkeit aufzuheben. Für eine quantitative Beschreibung der mikroskopischen Muster der Energieabsorption ist daher der LET-Begriff nicht geeignet.

9.2.5.2. Die mikrodosimetrischen Größen

Energiedosis und linearer Energietransfer sind statistische Erwartungswerte. Die Wirkung der Strahlung auf die Zelle wird jedoch durch die tatsächlich übertragene Energie bestimmt. Diese Energie ist eine Zufallsvariable und kann daher nur durch Wahrscheinlichkeitsverteilungen beschrieben werden. Von dieser Überlegung ausgehend, entwickelte

H. H. Rosst ein theoretisches Begriffssystem zur Beschreibung der mikroskopischen Verteilungen der Energieabsorption. Gleichzeitig erarbeitete er experimentelle Methoden, um solche Verteilungen zu bestimmen. Für die Messungen werden kugelförmige Proportionalzähler benutzt, die mit gewebsäquivalentem Gas gefüllt sind und gewebsäquivalente Kunststoffschalen haben. Der gasgefüllte empfindliche Bereich ist ein oder mehrere Zentimeter groß, und der Gasdruck ist auf so geringe Werte eingestellt, daß Gewebereiche von einem oder mehreren μm Durchmesser simuliert werden. Später wurden auch rechnerische Methoden entwickelt, um Verteilungsfunktionen der auf mikroskopische Gewebereiche übertragenen Energie zu ermitteln. Ohne auf die experimentelle oder rechnerische Bestimmung der mikrodosimetrischen Daten einzugehen, wird im folgenden ein Überblick über die wesentlichen Definitionen gegeben.

Grundgröße der Mikrodosimetrie ist die *spezifische Energie* z . Diese Größe bezieht sich stets auf endliche Volumina. Sie ist definiert als das Verhältnis der auf den Bereich übertragenen Strahlungsenergie ε zur Masse m des Bereiches:

$$z = \frac{\varepsilon}{m}. \quad (2.5)$$

Obwohl z dieselbe Dimension wie die Energiedosis hat und auch wie diese in rad oder J/kg bzw. Gy gemessen wird, ist die Größe von der Energiedosis streng zu unterscheiden.

Bei einer bestimmten Dosis kann die spezifische Energie unterschiedliche Werte annehmen; sie muß daher durch eine Wahrscheinlichkeitsverteilung $f(z; D)$ beschrieben werden. Der üblichen Definition einer Wahrscheinlichkeitsdichte entsprechend ist $f(z; D) dz$ gleich der Wahrscheinlichkeit, daß die spezifische Energie im Einzelfall einen Wert zwischen z und $z + dz$ annimmt. Es ist dabei zu beachten, daß $f(z; D)$ stets eine Dirac'sche Deltafunktion bei $z = 0$ enthält; dies entspricht der Möglichkeit, daß bei der Dosis D im betrachteten Bereich noch keinerlei Energieabsorption erfolgt ist.

Die Verteilungsfunktionen der spezifischen Energie hängen erstens von der Größe des (im allgemeinen als kugelförmig angenommenen) Bereiches, zweitens von der Strahlenart und drittens von der Energiedosis ab.

Beispiele zur Veranschaulichung der Verteilungsfunktionen der spezifischen Energie geben die Abb. 9.10–9.12. Man erkennt, daß es insbesondere bei dicht ionisierenden

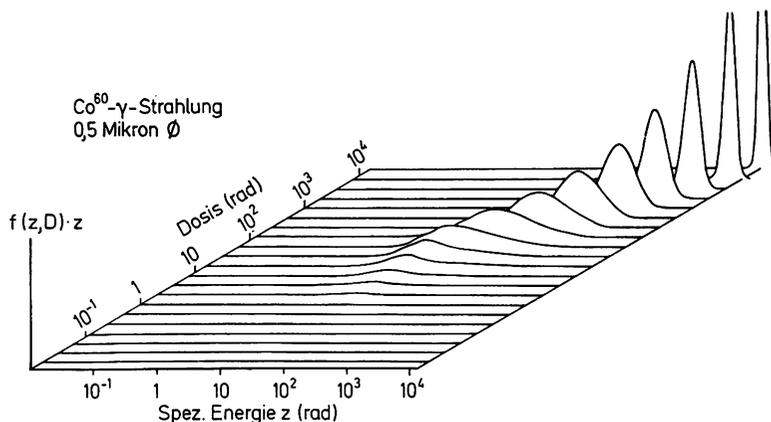


Abb. 9.10: Anschauliche Darstellung der Verteilungen der spezifischen Energie für einen kugelförmigen Gewebereich von 0,5 μm Durchmesser und ⁶⁰Co- γ -Strahlung

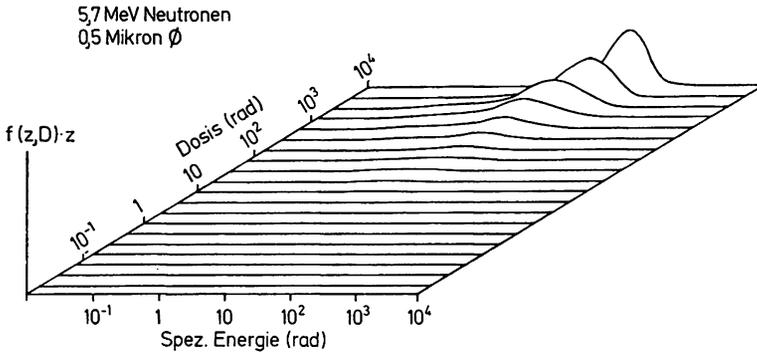


Abb. 9.11: Verteilungen der spezifischen Energie für Neutronen der Energie 5.7 MeV und einen Bereichsdurchmesser von 0.5 μm

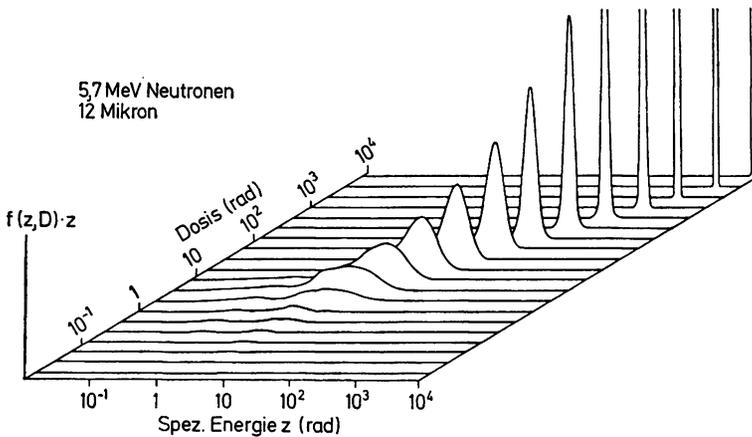


Abb. 9.12: Verteilungen der spezifischen Energie für Neutronen der Energie 5.7 MeV und einen Bereichsdurchmesser von 12 μm

Strahlen, bei kleinen Bereichsgrößen und bei kleinen Dosen zu extremen Fluktuationen der Energiedeposition kommt. Der Begriff der Dosis verliert dann alle unmittelbare Anwendbarkeit.

Der Mittelwert der spezifischen Energie ist gleich der Dosis:

$$\bar{z} = \int_0^{\infty} z f(z; D) dz = D. \tag{2.6}$$

Dabei ist allerdings ein im betrachteten Bereich homogenes Strahlungsfeld und ebenso ein homogenes Medium vorausgesetzt. Anderenfalls könnte man nur von einer mittleren Dosis im betrachteten Bereich sprechen, denn die Dosis ist im Gegensatz zur spezifischen Energie nur in Punkten und nicht auf endlichen Bereichen definiert. Da man es jedoch stets mit mikroskopischen Bereichen zu tun hat, ist die Annahme der Homogenität meist gerechtfertigt. Eine praktisch bedeutsame Ausnahme ist lediglich das Problem der *heißen Teilchen*, insbesondere mikroskopischer α -strahlender Partikel wie z. B. $^{239}\text{PuO}_2$ in der Lunge. Dabei auftretende, auch mathematisch sehr komplexe Fragen wurden neuerdings von W. ROESCH behandelt.

Die dosisabhängigen Verteilungen der spezifischen Energie sind hier zwar zur Veranschaulichung wiedergegeben; die experimentelle Ermittlung mikrodosimetrischer Daten ist jedoch dadurch vereinfacht, daß es nicht notwendig ist, diese dosisabhängigen Verteilungen zu bestimmen. Statt dessen genügt es, die sogenannten Einzelereignisspektren zu ermitteln.

Ein *Ereignis* (oder *Absorptionsereignis*) ist definiert als Übertragung von Energie auf einen bestimmten Bereich durch ein geladenes Teilchen und/oder seine Sekundärteilchen. Der Begriff des Absorptionsereignisses umfaßt also statistisch korrelierte Energieabsorption im betrachteten Bereich. Per definitionem sind daher Absorptionsereignisse stets statistisch unabhängig. Das *Einzelereignisspektrum* $f_1(z)$ ist die Wahrscheinlichkeitsdichte der durch einzelne Absorptionsereignisse im betrachteten Bereich hervorgerufenen spezifischen Energie.

Da die Absorptionsereignisse statistisch unabhängig sind, folgt bei einer bestimmten Dosis ihre Anzahl der Poisson-Verteilung. Die dosisabhängigen Verteilungen der spezifischen Energie sind daher eine Lösung des zusammengesetzten Poisson-Prozesses:

$$f(z; D) = \sum_{\nu=0}^{\infty} e^{-\phi D} \frac{(\phi D)^\nu}{\nu!} f_1^\nu(z). \quad (2.7)$$

Dabei stellt der Ausdruck $f_1^\nu(z)$ die ν -fache Faltung des Einzelspektrums $f_1(z)$ dar. ϕ ist die mittlere Anzahl von Ereignissen pro Doseinheit; sie läßt sich ebenfalls durch $f_1(z)$ ausdrücken (siehe Gl. 2.10)).

Die numerische Lösung von Gl. (2.7) ist nicht einfach, da die Einzelspektren sich oft über mehrere Größenordnungen der spezifischen Energie erstrecken. Mit modernen numerischen Methoden läßt sie sich dennoch durchführen; dies ist der Grund dafür, daß nur die Einzelspektren experimentell bestimmt werden müssen.

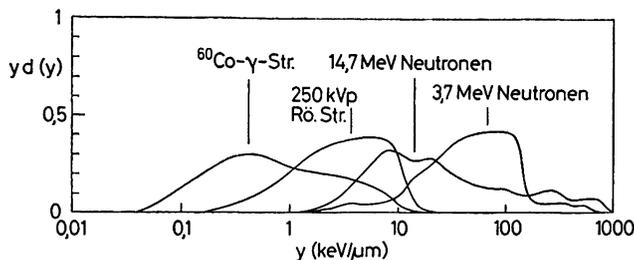


Abb. 9.13: Verteilungen der in Einzelereignissen durch verschiedene Strahlenarten an einen kugelförmigen Gewebsbereich des Durchmessers $1 \mu\text{m}$ übertragenen Energie.

Aufgetragen ist der Bruchteil der Dosis, der auf das jeweilige logarithmische Intervall entfällt. Die aufgetragenen Funktionen sind dem Einzelereignisspektrum multipliziert mit dem Quadrat der spezifischen Energie proportional

Abb. 9.13 gibt charakteristische Einzelspektren für einige wichtige Strahlenarten und für einen Bereich des Durchmessers $1 \mu\text{m}$ wieder. Man erkennt an dieser Darstellung, wie groß in allen Fällen die Schwankung der in einzelnen Absorptionsereignissen übertragenen Energien ist. Diese Schwankungen sind in kleineren Bereichen noch erheblich größer. Die bestehenden experimentellen Methoden lassen es aber nicht zu, mikrodosimetrische Spektren für Bereiche zu bestimmen, die wesentlich kleinere Durchmesser als etwa $0,4 \mu\text{m}$ haben. Für kleinere Bereiche liegen nur errechnete Verteilungen vor.

Man entnimmt der Abb. 9.13, daß die schweren durch Neutronen ausgelösten Rückstoßteilchen, insbesondere also Protonen, beträchtliche Werte der spezifischen Energie hervorrufen können. Dies ist im Einklang damit, daß bei dicht ionisierenden Strahlen Säugetierzellen im allgemeinen durch einzelne Absorptionsereignisse, d. h. durch einzelne schwere Teilchen, inaktiviert werden.

Die Situation vereinfacht sich weiter dadurch, daß häufig statt der Verteilungsfunktionen der spezifischen Energie gewisse Mittelwerte benutzt werden. So kann man für das Einzelspektrum einen auf die Ereignishäufigkeit bezogenen Mittelwert definieren:

$$\bar{z}_F = \int_0^{\infty} z f_1(z) dz \quad (2.8)$$

oder einen auf die Energie bezogenen Mittelwert:

$$\bar{z}_D = \zeta = \int_0^{\infty} z^2 f_1(z) dz / \int_0^{\infty} z f_1(z) dz. \quad (2.9)$$

Das Symbol ζ wurde zur Vereinfachung der Schreibweise statt der Bezeichnung \bar{z}_D eingeführt, da der auf die Energie bezogene Mittelwert eine besondere Rolle in der zellulären Strahlenwirkung spielt.

Beide Mittelwerte sind von Bedeutung. Die Größe \bar{z}_F ist umgekehrt proportional der mittleren Anzahl ϕ von Ereignissen pro Doseinheit:

$$\phi = 1/\bar{z}_F. \quad (2.10)$$

Andererseits bestimmt der Energiemittelwert ζ den Erwartungswert des Quadrates der spezifischen Energie. Aus Gl. (2.7) läßt sich folgende Relation ableiten:

$$\overline{z^2} = \int_0^{\infty} z^2 f(z; D) dz = \zeta D + D^2. \quad (2.11)$$

Diese Beziehung ist deshalb wichtig, weil, wie in Abschnitt 9.4.4 näher ausgeführt wird, die zelluläre Wirkung ionisierender Strahlen vom Quadrat der spezifischen Energie abhängt; man spricht auch von *dualer Strahlenwirkung*. Wenn die Ausbeute an zellulären Läsionen dem Quadrat der spezifischen Energie proportional ist, so ist die mittlere Ausbeute $\varepsilon(D)$ bei einer bestimmten Dosis dem Mittelwert des Quadrates der spezifischen Energie proportional. Man erhält daher die grundlegende linear-quadratische Gleichung:

$$\varepsilon(D) = k\overline{z^2} = k(\zeta D + D^2). \quad (2.12)$$

Diese Gleichung wird aus einem etwas veränderten Blickwinkel in Abschnitt 9.4.4 abgeleitet und wird dort in Verbindung gesetzt zu zellulären und geweblichen Strahleneffekten.

9.3. Die Strahlenwirkung auf die Säugetierzelle

Ionisierende Strahlen rufen ein weites Spektrum biologischer Effekte hervor. Es reicht von Veränderungen an Proteinen und Nucleinsäuren über Punktmutationen und Chromosomenaberrationen in Eukaryonten zu den verschiedensten somatischen und genetischen Effekten an multizellulären Organismen.

Eine für die experimentelle Strahlenbiologie äußerst bedeutsame Technik ist die Kultur isolierter Säugetierzellen *in vitro*.

Da an diesem System die wichtigsten theoretischen Aspekte der Strahlenbiologie erläutert werden können, wird es hier in den Vordergrund gestellt. Der vorliegende Abschnitt wird allerdings – selbst in der Beschränkung auf die Proliferationsfähigkeit von Säugetierzellen – keinen Überblick über grundlegende Resultate der Strahlenbiologie ersetzen; geeignete Darstellungen sind in der Literatur zu finden. Jedoch werden diejenigen Tatsachen zusammengestellt, die für das Verständnis der in Abschnitt 9.4 dargestellten theoretischen Überlegungen unerlässlich sind.

9.3.1. Die Überlebenskurve

Isolierte Säugetierzellen können *in vitro* proliferieren; sie wachsen in geeignetem Medium entweder in Suspension oder auf dem Boden von Glas- oder Kunststoffgefäßen. Andererseits können die Zellen eingefroren gelagert werden und bleiben so über längere Zeiträume verfügbar. Das Anzüchten eines Zellstammes aus dem Gewebe ist ein Vorgang, der eine bisher noch unverstandene Transformation der Zellen voraussetzt, die nur gelegentlich auftritt. Es gibt daher nur eine begrenzte Anzahl von Zellstämmen, die in der Gewebekultur verwendbar sind. Diese Zellstämme sind menschlichen oder auch tierischen Ursprungs und stammen aus verschiedensten Geweben. Es ist auffallend, daß sich unterschiedliche Zellstämme in der Gewebekultur sehr ähnlich verhalten. Gewisse Zellstämme eignen sich jedoch besser als andere für die experimentelle Arbeit, da sie – wie beispielsweise Zellen aus dem Lungengewebe des chinesischen Hamsters – ein besonders einfaches und übersichtliches Karyogramm haben, das auch bei wiederholter Subkultur stabil bleibt.

Bringt man Zellen eines zur Kultur geeigneten Stammes in ein entsprechendes Nährmedium, so beginnt nach einer gewissen Anlaufzeit ein Teil dieser Zellen sich zu teilen und bildet dann durch fortgesetzte Teilung innerhalb einiger Tage jeweils eine Kolonie von einigen hundert Tochterzellen. Die *Angehrate* reicht dabei je nach Zellstamm und experimentellen Bedingungen von einigen Prozent bis zu fast 100%. Bestrahlt man die Zellen, so verringert sich mit zunehmender Dosis der Bruchteil der Zellen, die eine Kolonie bilden. Dieser Verlust der Proliferationsfähigkeit der bestrahlten Zellen wird durch die sogenannte Überlebenskurve dargestellt, die meist in der bereits in Abschnitt 9.1.1 besprochenen halblogarithmischen Darstellung wiedergegeben wird. Alle Überlebensraten werden dabei auf die Angehrate unbestrahlter Zellen bezogen, sodaß die Kurve stets mit einer Überlebensrate $S(0) = 1$ beginnt.

Abb. 9.14 und Abb. 9.15 zeigen Dosiswirkungskurven dieser Art für verschiedene Typen von Zellen. Diese Versuche sind von besonderem Interesse, weil hier die unterschiedliche Wirkung verschiedener Arten ionisierender Strahlen deutlich wird. In Abb. 9.14 wird die Wirkung von Röntgenstrahlung mit der Wirkung schwerer geladener Teilchen, d. h. dicht ionisierender Teilchen verglichen. Abb. 9.15 stellt die Wirkung von Röntgenstrahlung der Wirkung von Neutronen verschiedener Energien gegenüber; auch hier handelt es sich also um locker ionisierende Strahlen einerseits und dicht ionisierende Strahlen andererseits, wobei die Neutronen der niedersten Energie die am dichtesten ionisierenden Protonen auslösen.

Beide Experimente führen zu zwei wesentliche Schlußfolgerungen: Erstens ist die biologische Wirksamkeit dicht ionisierender Strahlen größer als diejenige locker ioni-

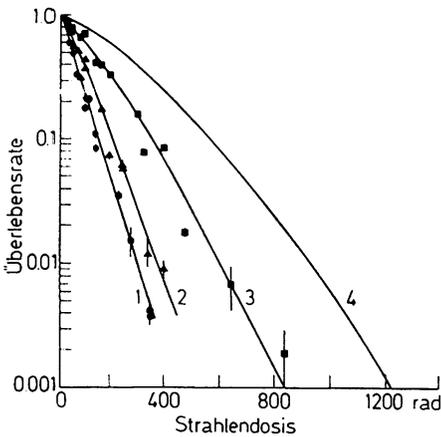


Abb. 9.14: Überlebenskurven menschlicher Nierenzellen (T-1) bei Bestrahlung mit Heliumkernen mit verschiedenen Energietransfers (nach Barendsen et al. 1963)

- Kurve 1: LET = 85 keV/μm
- Kurve 2: LET = 60,8 keV/μm
- Kurve 3: LET = 24,6 keV/μm
- Kurve 4: 250 kV Röntgenstrahlung

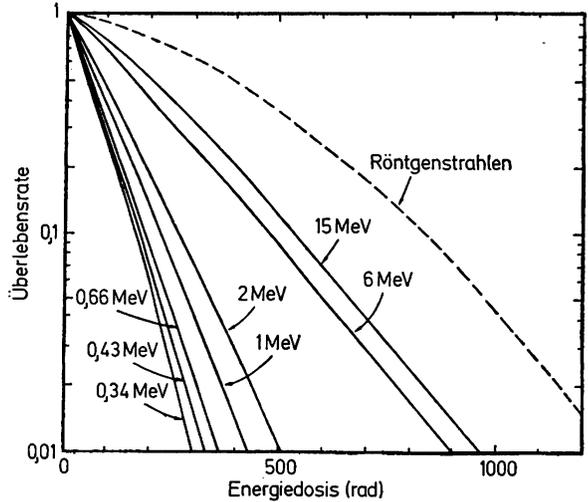


Abb. 9.15: Überlebenskurven neutronenbestrahlter Zellen aus dem Lungengewebe des chinesischen Hamsters (nach Kellerer et al., 1976)

Als Parameter an den Kurven ist die Neutronenenergie angegeben. Zum Vergleich ist gestrichelt die Überlebenskurve bei Röntgenbestrahlung eingezeichnet

sierender Strahlen. Zweitens sind die Formen der Dosiswirkungsbeziehungen für die verschiedenen Strahlenarten unterschiedlich. Während man sogenannte Schulterkurven für die locker ionisierende Strahlung erhält, ergeben sich nahezu exponentielle Dosiswirkungsbeziehungen für die dicht ionisierenden Strahlen.

Für die Schulterkurven gilt stets die Beziehung:

$$S(D_1 + D_2) < S(D_1) \cdot S(D_2), \tag{3.1}$$

d. h. die Wahrscheinlichkeit $S(D_1 + D_2)$ der Zelle, die Strahlendosis $D_1 + D_2$ zu überleben, ist geringer als das Produkt der Wahrscheinlichkeiten $S(D_1)$ und $S(D_2)$, die beiden Einzeldosen D_1 und D_2 zu überleben.

Wie es sich in der Aufsteilung der Überlebenskurve ausdrückt, erhöht eine erste Bestrahlung die Empfindlichkeit der Zelle gegenüber einer folgenden Bestrahlung; man spricht von einem durch die erste Bestrahlung hervorgerufenen *subletalen Schaden* der Zelle. Wie im nächsten Abschnitt erläutert wird, ist dieser subletale Schaden reversibel.

Bei exponentiellen Dosiswirkungskurven ist dagegen die Strahlenwirkung einfach *additiv*:

$$S(D_1 + D_2) = S(D_1) \cdot S(D_2) \tag{3.2}$$

oder

$$\ln S(D_1 + D_2) = \ln S(D_1) + \ln S(D_2). \tag{3.3}$$

Je mehr sich die Überlebenskurven für dicht ionisierende Strahlen also der exponentiellen Form nähern, desto geringer ist die Rolle des subletalen Schadens.

Um die unterschiedliche Wirksamkeit verschiedener Strahlenarten zu charakterisieren, verwendet man den Begriff der *relativen biologischen Wirksamkeit* (RBW). Die RBW – beispielsweise der Neutronen relativ zur γ -Strahlung – ist definiert als das Verhältnis der Dosen von γ -Strahlung und Neutronen, die den gleichen Effekt hervorrufen:

$$RBW_n = \frac{D_\gamma}{D_n}. \quad (3.4)$$

Es ist dabei üblich, den Wert der RBW auf locker ionisierende Strahlung als Vergleichsstrahlung zu beziehen. Man spricht dann einfach von der relativen biologischen Wirksamkeit einer Strahlung, beispielsweise von Neutronen, ohne die Vergleichsstrahlung anzugeben.

Aus dem Vergleich der Dosiswirkungskurven wird deutlich, daß es falsch wäre, einer Strahlenart einen bestimmten Wert der RBW zuzuordnen. Da die Dosiswirkungsbeziehung für locker ionisierende Strahlung zunächst flach verläuft, um sich bei höheren Dosen aufzusteilen, ist der Wirkungsunterschied zwischen dicht ionisierenden Strahlen und locker ionisierenden Strahlen am größten bei geringen Dosen und weit weniger ausgeprägt bei hohen Dosen. Die *RBW* nimmt also mit zunehmender Dosis ab; darauf wird in Abschnitt 9.4.4.3 näher eingegangen.

Auch ohne eingehende Analyse ist der wesentliche Unterschied in der Form der Dosiswirkungsbeziehungen für locker ionisierende Strahlung und dicht ionisierende Strahlung zu verstehen. Der nahezu exponentielle Verlauf bei dicht ionisierender Strahlung deutet darauf hin, daß die Zelle durch einzelne geladene Teilchen inaktiviert wird. Im Gegensatz dazu schließt man aus der mit zunehmender Dosis steiler abfallenden Überlebenskurve für locker ionisierende Strahlung, daß in diesem Falle die Inaktivierung der Zelle ein kumulativer Prozeß ist, bei dem mehrere locker ionisierende Teilchen zusammenwirken.

Durch Verwendung feinst gebündelter Strahlen von α -Teilchen konnte R. E. ZIRKLE zeigen, daß die empfindlichen Strukturen der Zelle sich hauptsächlich im Zellkern befinden. Dies steht im Einklang mit den Resultaten von G. W. BARENSEN und von P. W. TODD, die in ihren Experimenten mit monoenergetischen schweren Teilchen den Inaktivierungsquerschnitt der Zelle mit dem geometrischen Querschnitt des Zellkerns identifizierten.

Die Dosis, die nötig ist, um die Hälfte aller Zellen abzutöten, beträgt nach Abb. 9.14 für locker ionisierende Strahlen etwa 400 rad, für dicht ionisierende Strahlen, beispielsweise für α -Strahlen, nur etwa 50 rad. Nimmt man an, daß der Kern der Zelle ein Volumen von etwa 300 μm^3 hat, so folgt, daß im Mittel etwa 240 000 Ionisationen im Kern der Zelle erfolgen, bis die Zelle durch locker ionisierende Strahlung inaktiviert wird, während nur etwa 30 000 Ionisationen nötig sind, bis die Zelle durch α -Strahlen inaktiviert wird. Wichtiger ist jedoch die Überlegung, daß einige Tausend schneller Elektronen den Zellkern durchqueren müssen, um die erforderliche Anzahl von Ionisationen zu erzeugen, während bereits der Durchgang eines oder zweier α -Teilchen die Zelle mit großer Wahrscheinlichkeit inaktiviert.

Es ist interessant, einerseits von der Höhe der Dosis, andererseits von der Gesamtenergie her, die Inaktivierung von Säugetierzellen mit der Inaktivierung von Viren und Bakterien zu vergleichen. Um Bakterien oder Viren zu inaktivieren, sind im allgemeinen Dosen von 10 000 bis 100 000 rad nötig. Dies sind ungleich höhere Dosen als diejenigen, die ausreichen, Säugetierzellen zu inaktivieren. Jedoch sind die empfindlichen Struk-

turen in Viren und in manchen Bakterien so klein, daß in ihnen auch bei den hohen zur Inaktivierung nötigen Dosen nur vereinzelte Ionisationen auftreten.

Bedenkt man, daß selbst bei den relativ niedrigen zur Inaktivierung hinreichenden Dosen Zehntausende oder Hunderttausende von Ionisationen im Kern der Säugetierzellen auftreten, so wird deutlich, daß die Strahlenwirkung auf die Säugetierzelle nicht im treffertheoretischen Sinn durch die Wirkung einiger weniger Ionisationen zu verstehen ist. Die Zufälligkeit der Energieabsorption spielt aber dennoch bei dicht ionisierender Strahlung eine entscheidende Rolle, weil einzelne schwere Teilchen große Energiebeträge auf den Kern der Zelle übertragen. Insofern ist die Treffervorstellung korrekt.

Zu der Zufälligkeit der Energieabsorption kommt die Zufälligkeit der Reaktion der Zelle selbst. Die durch Strahlung geschädigte Zelle wird im allgemeinen die Proliferation nicht sofort einstellen, sondern noch eine oder mehrere, wenn auch verzögerte Mitosen durchlaufen. Als Kriterium für das Überleben der Zelle benützt man daher üblicherweise die Bedingung, daß sie imstande ist, im Laufe einiger Tage nach der Bestrahlung eine Kolonie von wenigstens etwa 50 Tochterzellen zu bilden. Da spontanes oder strahleninduziertes Versagen der Zelle in der Mitose ein zufälliger, auch bei Kenntnis der Ausgangslage nicht stets voraussagbarer Vorgang ist, sind nur statistische Aussagen über die Überlebensrate bestrahlter Zellen möglich. Diese Überlegungen verdeutlichen, daß die Inaktivierung der Säugetierzelle durch ionisierende Strahlung, wenn auch nicht im ursprünglichen treffertheoretischen Sinne, so doch stets als stochastischer Prozeß zu verstehen ist.

9.3.2. Erholung und Zeitfaktor

Die Wirkung ionisierender Strahlung hängt nicht nur von der Höhe der Dosis, sondern auch von der Länge des Zeitraumes ab, der benötigt wird, um die Dosis zu applizieren. Die zeitliche Ableitung der Dosis, also das Dosisinkrement pro Zeiteinheit, wird als *Dosisleistung* bezeichnet. Mit abnehmender Dosisleistung verringert sich, wie im Beispiel der Abb. 9.16, der Effekt locker ionisierender Strahlung. Das Verhältnis

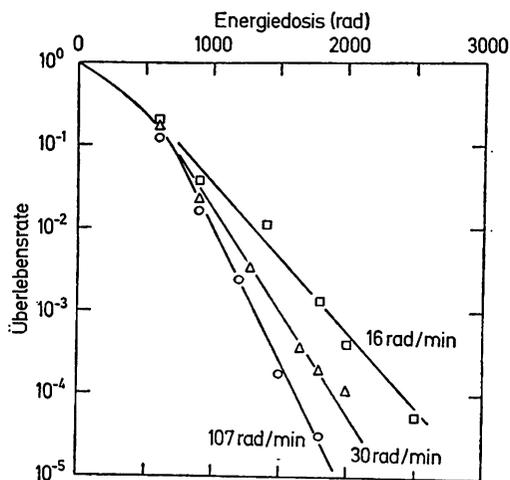


Abb. 9.16: Überlebenskurven an Zellen des chinesischen Hamsters bei ^{60}Co - γ -Bestrahlung mit verschiedener Dosisleistung (nach BEDFORD zitiert von HALL, 1972)

der Dosen, die bei unterschiedlicher Dosisleistung denselben Effekt hervorrufen, wird als *Zeitfaktor* bezeichnet. Der Einfachheit halber wählt man den sprachlich unpräzisen Ausdruck *positiver Zeitfaktor*, wenn sich die für den Effekt nötige Dosis mit abnehmender Dosisleistung vergrößert ($ZF > 1$). Unter gewissen Umständen kann auch ein *negativer Zeitfaktor* ($ZF < 1$) auftreten, d. h. es kann möglich sein, daß eine Verringerung der Dosisleistung oder eine zeitliche Trennung zweier Einzeldosen zu einem vergrößerten Effekt führt. Bei geweblichen Effekten kann dies dadurch zustande kommen, daß gewisse Zellen, die sich in einer unempfindlichen Phase befinden, nach der ersten Bestrahlung in eine empfindlichere Phase übertreten und deshalb durch die folgende Bestrahlung stärker geschädigt werden.

Ein negativer Zeitfaktor kann auch bei sehr hohen Dosisleistungen auftreten. Dieser Zeitfaktor ist nicht durch die Reaktion der Zelle bestimmt, sondern kommt dadurch zustande, daß während sogenannter Blitzbestrahlungen mit Dauern von Millisekunden bis hinunter zu Nanosekunden eine Sauerstoffverarmung in der Zelle auftreten kann, die – wie im nächsten Abschnitt erörtert – die Strahlenwirkung verringert. Der Effekt ist vor allem bei hohen Dosen locker ionisierender Strahlung von Bedeutung.

Nur Dosiswirkungsbeziehungen, die auf kumulativer Wirkung beruhen, sind dosisleistungsabhängig. Bei dicht ionisierender Strahlung ist der Zeitfaktor unbedeutend, da die Zellen zur Hauptsache durch einzelne geladene Teilchen inaktiviert werden. Die zeitliche Verteilung der Dosis spielt dann, wenn man von zeitlichen Schwankungen der Empfindlichkeit der Zellen absieht, keine Rolle.

Das Phänomen der Erholung des subletalen Schadens, das den Einfluß der Dosisleistung auf die Überlebenskurven von Säugetierzellen bedingt, wird als *Elkind-Phänomen* bezeichnet. M. M. ELKIND führte seine Versuche mit zeitlich getrennten Einzeldosen D_1 und D_2 durch. Er stellte fest, daß die zelluläre Wirkung sich verringert, wenn zwei Einzeldosen nicht gleichzeitig, sondern mit gewissem zeitlichen Abstand gegeben werden. Abb. 9.17 stellt das Ergebnis in quantitativer Form dar. Die Überlebensrate der be-

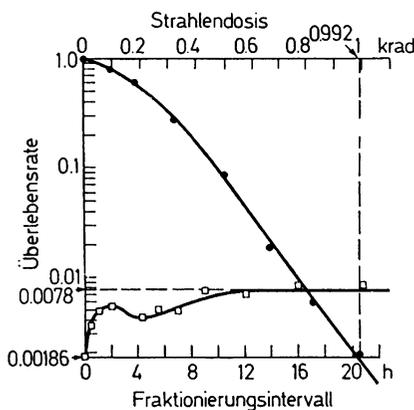


Abb. 9.17: Überlebenskurve an Zellen des chinesischen Hamsters bei Röntgenbestrahlung. Als zusätzliche Kurve ist eingezeichnet die Überlebensrate, die sich ergibt, wenn die Gesamtdosis von 1000 rad in 2 durch ein bestimmtes Fraktionierungsintervall getrennten Einzeldosen gegeben wird (nach ELKIND und SUTTON, 1960)

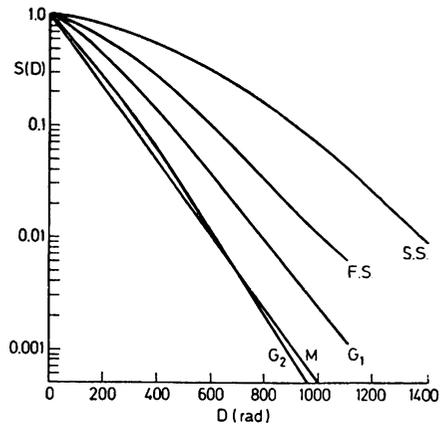


Abb. 9.18: Überlebenskurven röntgenbestrahlter Zellen des chinesischen Hamsters in verschiedenen Phasen ihres Generationszyklus (nach SINCLAIR, 1968)

strahlten Zellen nimmt zunächst zu, wenn der zeitliche Abstand der beiden Dosen bis auf etwa 3 Stunden vergrößert wird. Dann verringert sich die Überlebensrate wieder, um schließlich bei noch größeren Zeiträumen den erhöhten Endwert $S(D_1) \cdot S(D_2)$ zu erreichen, der einem völligen Verschwinden des subletalen Schadens entspricht.

Die komplizierte Form der Erholungskurve hängt mit der unterschiedlichen Empfindlichkeit der Zellen in den verschiedenen Phasen ihres Generationszyklus zusammen; wie aus den in Abb. 9.18 dargestellten Resultaten von W. K. SINCLAIR zu ersehen ist, sind diese Unterschiede beträchtlich. Bei der ersten Bestrahlung sind die Zellen zunächst gleichmäßig über ihren Generationszyklus verteilt. Durch die Bestrahlung werden sie in Abhängigkeit von ihrer Lage im Zyklus unterschiedlich verzögert; dadurch tritt eine partielle *Synchronisation* auf, d. h. die Verteilung der Zellen über den Generationszyklus ist vorübergehend gestört. Die etwa 3 Stunden nach der ersten Bestrahlung auftretende Verminderung der Überlebensrate kommt dadurch zustande, daß sich aufgrund dieser partiellen Synchronisation gerade zu diesem Zeitpunkt relativ viele Zellen in den empfindlicheren Teilen des Generationszyklus befinden. Die Erholungskurve ist also das gemeinsame Resultat von gestörter Progression der Zellen im Generationszyklus und von Erholungsvorgängen.

Die Tatsache, daß die Zelle sich vom subletalen Schaden innerhalb weniger Stunden erholt, steht im Einklang mit der Beobachtung, daß strahleninduzierte Chromosomenbrüche in kürzeren oder vergleichbaren Zeiten heilen, und daß Einzelbrüche und auch Doppelstrangbrüche der DNA repariert werden können. Ob dies die einzigen Faktoren sind, die für die Erholung des subletalen Schadens verantwortlich sind, ist ungeklärt.

9.3.3. Sauerstoffeffekt

Setzt man Zellen *in vitro* einige Zeit einer Stickstoffatmosphäre aus, so verliert das Nährmedium seinen Sauerstoffgehalt. Bei der Einwirkung locker ionisierender Strahlen verlaufen Überlebenskurven weit flacher als unter normalen Bedingungen. Als Sauerstoffverstärkungsfaktor, kurz OER (*oxygen enhancement ratio*), bezeichnet man das Verhältnis der Dosis, die bei Anoxie notwendig ist, einen gewissen Effekt hervorzurufen, zu jener Dosis, die unter normalen Bedingungen denselben Effekt bewirkt. Der Sauerstoffverstärkungsfaktor beträgt für die Inaktivierung von Säugetierzellen durch locker ionisierende Strahlen etwa 2.5. Es ist ungeklärt, ob der Sauerstoffverstärkungsfaktor von der Höhe der Dosis bzw. der Überlebensrate der Zellen abhängt.

Man erklärt den Sauerstoffeffekt dadurch, daß in Abwesenheit von Sauerstoff gewisse strahleninduzierte freie Radikale, die für die Zelle unschädlich sind, eine verlängerte Lebensdauer haben und dadurch kritische freie Radikale abfangen. Die Gesamtausbeute der wirksamen strahleninduzierten freien Radikale ist deshalb in der Abwesenheit von Sauerstoff reduziert. Dies ist im einzelnen in Darstellungen der hier nicht behandelten Strahlenchemie erörtert.

Bei dicht ionisierenden Strahlen wird nur ein geringer Sauerstoffeffekt beobachtet. Dies erklärt sich wenigstens teilweise dadurch, daß einzelne dicht ionisierende Teilchen, selbst bei verringerter Ausbeute an wirksamen freien Radikalen die Zelle noch beträchtlich schädigen. Ein Teil des Wirkungsverlustes, der auf molekularer Ebene auch bei dicht ionisierenden Strahlen besteht, kommt dann deswegen nicht zum Ausdruck, weil durch das Einzelteilchen mehr Energie als unter normalen Bedingungen nötig auf die Zelle übertragen wird und dementsprechend der verringerte Schaden noch ausreicht,

der Zelle die Proliferationsfähigkeit zu nehmen. Allerdings werden zur Deutung des verringerten OER bei dicht ionisierenden Strahlen noch andere zusätzliche Erklärungsmöglichkeiten herangezogen, die das unterschiedliche Spektrum der in den Bahnsuren dicht ionisierender Teilchen gebildeten freien Radikale betreffen und die Möglichkeit einschließen, daß innerhalb dieser Bahnsuren Sauerstoff freigesetzt wird.

Die Bedeutung des Sauerstoffeffektes für die Strahlentherapie und insbesondere für die Anwendung dicht ionisierender Strahlen in der Therapie wird in Abschnitt 9.5.2 besprochen.

9.3.4. Chromosomenaberrationen

Chromosomen von Säugetierzellen werden sichtbar gemacht, indem die Zellen zunächst durch Alkaloide in der Mitose arretiert werden, und dann die Chromosomen durch geeignete Behandlung erkennbar in einer Ebene ausgebreitet werden. Besonders einfach sind Studien dieser Art an Lymphozyten. Man hat daher wichtige Ergebnisse an Lymphozyten aus bestrahltem Blut gewonnen.

Chromosomenaberrationen, d. h. beobachtbare Veränderungen an Chromosomen, können verschiedenster Art sein. Möglicherweise kommen gewisse Typen von Aberrationen – beispielsweise die Abtrennung eines Fragments – durch einzelne Läsionen zustande. Wichtiger und auch leichter zu beobachten sind jedoch die Aberrationen, die dadurch entstehen, daß *zwei* geschädigte Chromosomen miteinander in Kontakt treten, wobei dann ein asymmetrischer, am Vorliegen eines *dizentrischen Chromosoms* erkennbarer Austausch erfolgen kann. In vielen Fällen wird die Ausbeute an dizentrischen Chromosomen als Funktion der Strahlendosis bestimmt. Man findet jedoch auch ringförmige Chromosomen, die zustande kommen, wenn ein asymmetrischer Austausch an den beiden geschädigten Armen desselben Chromosomes erfolgt. Im folgenden wird nur von Aberrationen die Rede sein, die durch das Zusammenwirken zweier Chromosomenschäden hervorgerufen sind.

Ohne im einzelnen auf die Klassifikation der Chromosomenaberrationen einzugehen, kann man wesentliche Beobachtungen am Beispiel der dizentrischen Chromosomen erläutern.

In Abb. 9.19 sind die Ausbeuten an dizentrischen Chromosomen durch Strahlen verschiedener Art dargestellt. Der Logarithmus der Ausbeute ist gegen den Logarithmus der Dosis aufgetragen. In einer solchen Darstellung entspricht eine Gerade der Steigung 1 einer linearen Beziehung zwischen Ausbeute und Dosis, während eine Gerade der Steigung 2 eine Abhängigkeit der Ausbeute vom Quadrat der Dosis widerspiegelt.

Für dicht ionisierende Strahlen ergibt sich eine lineare Beziehung, für locker ionisierende Strahlen bei höheren Dosen eine eher quadratische Beziehung. Dies entspricht ganz dem charakteristischen Unterschied der Überlebenskurven bei locker ionisierender und dicht ionisierender Strahlung. Bei der dicht ionisierenden Strahlung ist ein einzelnes geladenes Teilchen fähig, den Effekt hervorzurufen. Zwar sind, wie oben festgestellt, zwei Chromosomenschäden zur Entstehung einer Aberration nötig, jedoch werden beide bei dicht ionisierender Strahlung durch dasselbe schwere geladene Teilchen erzeugt; man spricht, wie in Abschnitt 9.4 erläutert, von einem *Intra-track*-Effekt. Bei den locker ionisierenden Strahlen dagegen sind die beiden Chromosomenschäden durch zwei unabhängige Elektronen erzeugt; man spricht von einem *Inter-track*-Effekt. Entsprechend diesem Wirkungsmechanismus besteht – ebenso wie bei der Zellinaktivierung – für

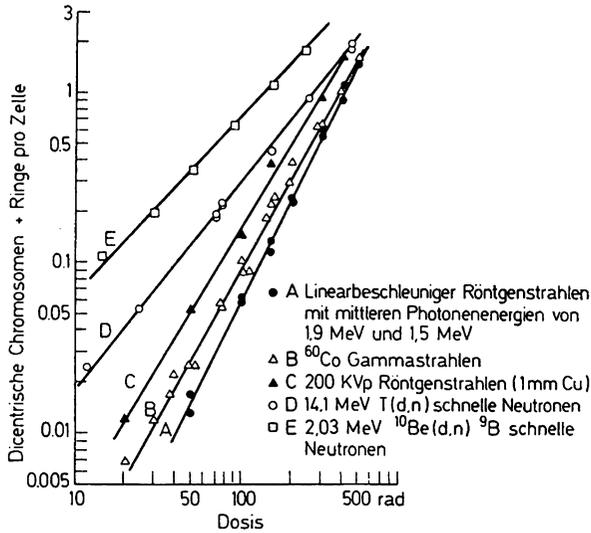


Abb. 9.19: Ausbeute an dizentrischen Chromosomen und Ringchromosomen in Lymphocyten für verschiedene Strahlenarten (nach SASAKI, 1971)

locker ionisierende Strahlung eine Abhängigkeit der Strahlenwirkung von der zeitlichen Verteilung der Dosis.

Da durch die δ -Strahlen höherer Energie und generell am Ende von Elektronenbahnen ebenfalls erhöhte Energiekonzentrationen auftreten, ist zu erwarten, daß gelegentlich auch bei γ -Strahlung, Röntgenstrahlung oder bei Elektronenstrahlung dasselbe Teilchen zwei Chromosomenbrüche erzeugt, die nahe genug benachbart sind, um miteinander zu kombinieren (d. h. einen Austausch durchzuführen). Dementsprechend muß es auch bei diesen Strahlenarten eine lineare Komponente in den Dosiswirkungsbeziehungen geben, die allerdings nur bei sehr geringen Dosen mit der quadratischen Komponente vergleichbar wird. Tatsächlich ließ sich in jüngster Zeit eine solche lineare Komponente für Chromosomenaberrationen auch bei locker ionisierenden Strahlen feststellen. Diese Beobachtungen sind von besonderer Bedeutung, da die lineare Komponente im Bereich kleiner Dosen ein wichtiger Faktor für alle den Strahlenschutz betreffenden Überlegungen ist.

Die Chromosomenschäden, deren paarweise Kombination zu den beobachtbaren Chromosomenaberrationen führt, werden allgemein als *Chromosomenbrüche* bezeichnet. Dieser Begriff des Chromosomenbruches ist nützlich; er darf jedoch nicht buchstäblich im Sinne eines mechanischen Bruches verstanden werden. Es handelt sich um lokale, strahleninduzierte Instabilitäten der Chromosomenstruktur, die möglicherweise auf Doppelstrangbrüche der DNA zurückzuführen sind.

Doppelstrangbrüche der DNA können nicht direkt in der bestrahlten Zelle nachgewiesen werden. Zu ihrer Bestimmung muß nach der Bestrahlung die DNA isoliert werden. Überdies ist der Nachweis auch dann nur bei Dosen von wenigstens einigen Zehntausend rad möglich. Die Annahme, daß Chromosomenbrüche durch Doppelstrangbrüche hervorgerufen sind, ist also nicht direkt belegbar. Jedoch lassen bei höheren Dosen durchgeführte Experimente die Extrapolation zu geringeren Dosen zu. So erschließt man aus den in Abb. 9.20 dargestellten Ergebnissen von U. HAGEN und Mitarbeitern, daß pro rad in der DNA einer menschlichen Zelle etwa 0.2 Doppelstrangbrüche und 4 Einzelstrangbrüche erzeugt werden.

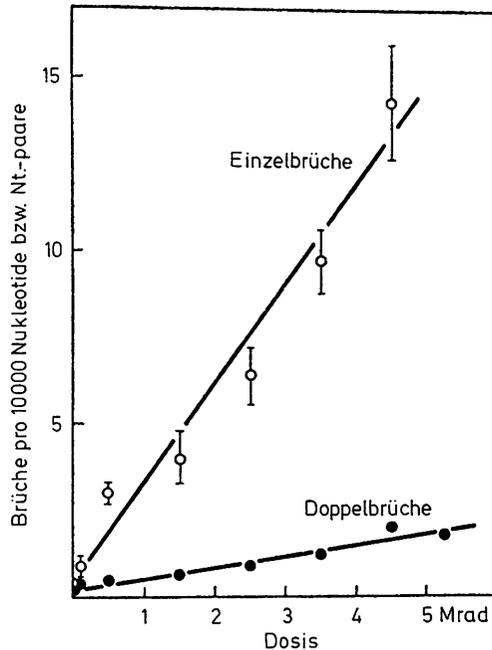


Abb. 9.20: Einzelstrangbrüche und Doppelstrangbrüche in der DNA von Thymozyten, die mit schnellen Elektronen (10 MeV) bestrahlt wurden (nach Th. Coquerelle zitiert von Hagen, 1973)

Einzelstrangbrüche der DNA werden durch Exzision und Neusynthese der fehlerhaften DNA-Stücke repariert. Die Fehlerrate dieses Reparaturprozesses ist äußerst gering. Liegen jedoch zwei Einzelstrangbrüche nur wenige Nucleotide von einander entfernt auf komplementären Strängen der DNA, so kommt es zu Doppelstrangbrüchen.

Bedenkt man, daß die DNA einer Säugetierzelle etwa 10^{10} Nucleotide enthält und daß bei 500 rad in ihr nur etwa $2 \cdot 10^3$ Einzelstrangbrüche entstehen, so wird deutlich, daß die zufällige räumliche Nachbarschaft zweier Einzelstrangbrüche äußerst unwahrscheinlich ist. Ein Agens, das lediglich Einzelstrangbrüche in zufälliger räumlicher Verteilung erzeugt, kann also außer bei höchsten Dosen keine Doppelstrangbrüche hervorrufen. Ionisierende Strahlung dagegen erzeugt Doppelstrangbrüche mit beträchtlicher Wahrscheinlichkeit, da längs der Bahnpuren geladener Teilchen räumlich korrelierte Einzelstrangbrüche gebildet werden. Auch falls Doppelstrangbrüche auf die Kombination von Einzelstrangbrüchen und Basenschäden zurückgehen, ist stets anzunehmen, daß diese Schäden durch das gleiche geladene Teilchen erzeugt sind.

Diese Überlegung zeigt, daß die Dosisabhängigkeit strahleninduzierter Doppelstrangbrüche, außer bei sehr hohen Dosen, stets linear sein muß. Auf diese für das Verständnis der zellulären Strahlenwirkung wichtige Tatsache wird in Abschnitt 9.4 ausführlicher eingegangen.

Bestrahlungsversuche an DNA in wäßriger Lösung haben den Vorteil leichter Durchführbarkeit, jedoch den Nachteil, nicht unmittelbar auf die zelluläre Strahlenwirkung beziehbar zu sein. In wäßriger Lösung können auch Einzelstrangbrüche, die noch etwa 10 Nucleotide voneinander entfernt sind, zu Doppelstrangbrüchen führen. In der Zelle kommt es dagegen nur bei Abständen bis zu etwa 3 Nucleotiden zu Doppelstrangbrüchen. Darüber hinaus sind in der wäßrigen Lösung die Diffusionswege der

freien Radikale stark vergrößert. Da dies die Unterschiede in der mikroskopischen Verteilung der absorbierten Energie bei den verschiedenen Strahlenarten verwischt, ist deren biologische Wirksamkeit verändert. Die theoretische Analyse muß sich also auf Experimente an der intakten Zelle stützen.

9.4. Theorie der zellulären Strahlenwirkung

Trotz vieler Einzelkenntnisse existiert bis heute keine geschlossene Theorie der Wirkung ionisierender Strahlen auf die Zelle. Es besteht kein Zweifel, daß die DNA einer der hauptsächlichsten Angriffspunkte der zellulären Strahlenwirkung ist. Ob die über das Schicksal der Zelle entscheidenden Läsionen jedoch Doppelstrangbrüche sind oder Kombinationen von Doppelstrangbrüchen, oder ob Membranschäden mit DNA-Schäden zusammenwirken, ist eine offene Frage. Trotz der ungelösten Fragen können jedoch wesentliche Aussagen gemacht werden, die das Verständnis der biologischen Wirksamkeit verschiedener Strahlenarten und ihrer Abhängigkeit von der Dosis erleichtern.

Die Erörterungen in diesem Abschnitt beziehen sich zunächst auf den durch ionisierende Strahlen hervorgerufenen Verlust der Teilungsfähigkeit von Säugetierzellen. Jedoch sind sie auch übertragbar auf andere Effekte, wie beispielsweise Chromosomenaberrationen. Die Anwendung auf gewebliche Strahleneffekte wird in Abschnitt 9.4.4.3 behandelt.

9.4.1. Der nicht-lineare Charakter der Strahlenwirkung

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Zelle in Abhängigkeit von Dosis und LET wurde bereits in Abschnitt 9.3.1 diskutiert. Die Abbildungen 9.14 und 9.15 enthalten dazu die wesentliche experimentelle Information. Die Kurvenscharen dieser Abbildungen bieten zwar kein einfaches Bild der zugrundeliegenden Abhängigkeiten, die wichtigste Aussage ist jedoch offensichtlich: der Wirkungsgrad der durch die Strahlung zugeführten Energie erhöht sich mit zunehmender Energiekonzentration. Dies folgt einerseits daraus, daß bei gegebener Dosis Teilchen mit höherem LET mehr Zellen inaktivieren; andererseits ist der erhöhte Wirkungsgrad bei höheren Energiekonzentrationen erkennbar aus der Aufsteilung der Dosiswirkungskurve bei wachsender Dosis. Wie in Gl. (1.2) ausgedrückt, bestimmt die Neigung der Überlebenskurve bei bestimmter Dosis denjenigen Bruchteil der noch überlebenden Zellen, der jeweils durch ein zusätzliches Dosisinkrement ausgeschaltet wird. Die Neigung $d(\ln S(D))/dD$ der Überlebenskurve, die auch als Reaktivität bezeichnet wird, ist also ein geeignetes Maß für den Wirkungsgrad eines Dosisinkrements, das zusätzlich zu der Dosis D appliziert wird.

Aus dem Anstieg des Wirkungsgrades bei erhöhter Energiekonzentration in der Zelle folgt, daß die individuellen Energietransfers, d. h. die Kollisionseignisse der geladenen Teilchen in der bestrahlten Zelle, nicht unabhängig voneinander wirken, sondern sich in ihrer Wirkung gegenseitig potenzieren. Die Treffertheorie postuliert, daß mehrere Treffer nötig sind, um die kritische Schwelle zur Inaktivierung der Zelle zu erreichen. Allgemeiner ausgedrückt beruht der Zellschaden auf *Läsionen*, die durch die Kombination gewisser *Subläsionen* zustande kommen. Die Subläsionen stellen nach dieser Terminologie den subletalen Schaden dar.

Der Begriff Läsion ist in dem Sinne eines Schadens gebraucht, der unabhängig von anderen Schäden die Überlebenswahrscheinlichkeit der Zelle um einen gewissen Faktor reduziert. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist daher das Produkt der Überlebenswahrscheinlichkeiten, die sich auf die Einzelläsionen beziehen. Eine Zelle mit n gleichartigen Läsionen, von denen jede die Überlebenswahrscheinlichkeit um den Faktor q reduziert, hat daher die Überlebenswahrscheinlichkeit:

$$\begin{aligned} S &= q^n \\ &= e^{-kn} \quad \text{mit} \quad k = -\ln q. \end{aligned} \quad (4.1)$$

Sind die einzelnen Läsionen von unterschiedlicher Art, so gilt die entsprechende Gleichung:

$$\begin{aligned} S &= \prod_{i=1}^n q_i \\ &= e^{-\sum_{i=1}^n k_i} \quad \text{mit} \quad k_i = -\ln q_i. \end{aligned} \quad (4.2)$$

Der wesentliche Gesichtspunkt ist, daß sich aufgrund der Definition von Läsionen als unabhängig wirkende Zellschäden eine exponentielle Abhängigkeit der Überlebenswahrscheinlichkeit von der Anzahl der Läsionen ergibt. Ein Grenzfall liegt dann vor, wenn k so groß ist, daß die Zelle bereits durch eine einzige Läsion inaktiviert wird.

Es ist das Ziel der theoretischen Strahlenbiophysik, die Natur der Läsionen und Subläsionen zu klären, oder doch wesentliche Charakteristika, wie etwa die räumliche Distanz des Zusammenwirkens von Subläsionen oder ihre Lebensdauer, zu bestimmen. Erst Aussagen über die zugrundeliegenden Mechanismen führen über einen rein beschreibenden Katalog beobachteter Dosiswirkungsbeziehungen hinaus.

Auf die Frage nach der Natur der Subläsionen und Läsionen in der Zelle bieten sich einige naheliegende Antworten an. Die einfachste, häufig diskutierte Annahme – im folgenden der Kürze halber als *DSB-Hypothese* (Doppelstrangbruch-Hypothese) bezeichnet – ist, daß Subläsionen Einzelstrangbrüche der DNA sind, daß diese Subläsionen zwar nach den bekannten Mechanismen reparabel sind, jedoch, wie in Abschnitt 9.3.4 erläutert, Doppelstrangbrüche erzeugen, wenn sie nur wenige Nukleotide voneinander entfernt auf komplementären Strängen der DNA liegen. Man könnte dann entsprechend Gl. (4.1) annehmen, daß Doppelstrangbrüche entweder einzeln die Zelle inaktivieren oder daß sie jeweils unabhängig vom Vorliegen anderer Doppelstrangbrüche die Überlebenswahrscheinlichkeit der Zelle um einen gewissen Faktor reduzieren. Man betrachtet in diesem Modell also die Doppelstrangbrüche als Läsionen und die Einzelstrangbrüche als Subläsionen. Das Modell ist dadurch charakterisiert, daß Subläsionen nur über sehr kurze Distanzen von einigen nm zusammenwirken können.

Ein anderes Modell, das ebenfalls *duale* Strahlenwirkung postuliert, d. h. die Bildung von Läsionen durch jeweils zwei Subläsionen, beruht auf der Annahme, daß Chromosomenaberrationen eine wesentliche Rolle bei der Inaktivierung der Säugetierzelle spielen, also die kritischen Läsionen sind. Im folgenden sei der Kürze halber von *Austausch-Hypothese* gesprochen. Subläsionen sind nach dieser Vorstellung die sogenannten Chromosomenbrüche, d. h. lokale Instabilitäten der Chromosomenstruktur. Zwei solcher Chromosomenbrüche müssen, wie in Abschnitt 9.3.4 erläutert, vorliegen, damit es zu einer Chromosomenverklebung und zu einem anschließenden Austausch chromosomalen Materials kommen kann. In diesem Modell können die Subläsionen, hier also Dop-

pelstrangbrüche, über beträchtliche Distanzen zusammenwirken; man weiß bereits, seit Lea diese Frage untersuchte, daß Chromosomenbrüche auch dann noch zu Verklebungen und Austausch führen können, wenn sie zunächst in beträchtlichem Abstand voneinander erzeugt wurden.

Die beiden hier angeführten Möglichkeiten sind beispielhaft für andere Mechanismen, die ebenfalls eine Rolle spielen könnten. So wurden etwa gewichtige Argumente dafür angeführt, daß die Inaktivierung von Säugetierzellen sowohl von DNA-Schäden als auch von Membranschäden abhängt.

In den folgenden Abschnitten wird zunächst auf die mathematische Analyse der Dosiswirkungsbeziehungen eingegangen. Aus einer solchen Analyse lassen sich Schlüsse ziehen, die die Annahme stützen, daß die zelluläre Strahlenwirkung auf Läsionen beruht, die durch paarweise Kombination von Subläsionen entstehen. Jedoch liefert die formale Analyse keine weitere Information über die Natur der Subläsionen und Läsionen. DSB-Hypothese und Austausch-Hypothese führen zu ähnlichen mathematischen Ausdrücken für die Dosiswirkungsbeziehung; eine Unterscheidung zwischen den beiden Mechanismen ist deshalb nicht möglich.

Mikrodosimetrische Argumente jedoch erlauben die Entscheidung zwischen den beiden Hypothesen. Es bestätigt sich dabei die schon in Abschnitt 9.3.4 angedeutete Feststellung, daß Doppelstrangbrüche der DNA nicht die für die Inaktivierung der Zelle allein verantwortlichen Läsionen sein können. Dies wird Gegenstand von Abschnitt 9.4.4 sein.

9.4.2. Parametrische Darstellung der Dosiswirkungsbeziehungen

9.4.2.1. Gleichungen zur Beschreibung sigmoider Überlebenskurven

Häufig geht es bei der theoretischen Beschreibung der Dosiswirkungskurven nur darum, die relativ schwerfällige tabellarische oder graphische Wiedergabe durch eine kompaktere Darstellung zu ersetzen. Eine solche ist durch geeignete analytische Ausdrücke zu erreichen. Da Dosiswirkungskurven stets nur mit begrenzter statistischer Genauigkeit bekannt sind, bieten sich nicht selten unterschiedliche analytische Ausdrücke an, die die experimentellen Daten gleich gut darstellen. In solchen Fällen ist es vorzuziehen, diejenige Funktion zu wählen, die die geringste Zahl freier Parameter enthält.

Zwei häufig verwendete Gleichungen, die sogenannte Mehrtreffergleichung und die Mehrbereichsgleichung, wurden bereits in Abschnitt 9.1.4 besprochen. Diese Gleichungen enthalten jeweils zwei freie Parameter. Sie eignen sich dazu, sigmoide Überlebenskurven, die auch als Schulterkurven bezeichnet werden, darzustellen. Die Schulter ist dabei umso stärker ausgeprägt, je höher die Trefferzahl N oder die Bereichszahl M ist.

Bei den Mehrtrefferkurven strebt zwar die Neigung in der halblogarithmischen Darstellung einem asymptotischen Wert zu, es existiert jedoch keine asymptotische Gerade. Im Gegensatz dazu nähern sich die Mehrbereichskurven mit zunehmender Dosis der exponentiellen Form; d. h. sie schmiegen sich in der halblogarithmischen Darstellung einer Geraden an. Diese Gerade schneidet die Ordinate beim Wert M . Da – entgegen den ursprünglichen treffertheoretischen Ansätzen – M nie mit der Zahl tatsächlich in der Zelle aufzeigbarer kritischer Strukturen identifiziert werden konnte, wird diese Größe nicht mehr als Bereichszahl, sondern als *Extrapolationszahl* bezeichnet. Sie ist ein rein formaler Parameter zur empirischen Beschreibung gewisser Überlebenskurven.

Außer im trivialen Sonderfall $N = 1$ oder $M = 1$ beginnen die Mehrtreffer- oder die Mehrbereichskurven mit der Steigung null. Da dies im allgemeinen den experimentellen Beobachtungen widerspricht, modifiziert man die Gleichungen durch einen zusätzlichen exponentiellen Faktor. Anstelle der Gl. (1.6) ergibt sich dann:

$$S(D) = e^{-\alpha D}(1 - (1 - e^{-\beta D})^M). \quad (4.3)$$

Statt der drei Parameter α , β und M gibt man häufig die reziproke Anfangsneigung D_1 , und die reziproke Endneigung, D_0 , sowie die sogenannte Pseudoschwellendosis, D_q an:

$$\begin{aligned} D_1 &= 1/\alpha \\ D_0 &= 1/\alpha + 1/\beta \\ D_q &= \ln M \cdot D_0. \end{aligned} \quad (4.4)$$

Die modifizierte Mehrbereichsgleichung wird häufiger verwendet als die modifizierte Mehrtreffergleichung. Dies liegt einerseits daran, daß man oft postuliert, die beobachteten Überlebenskurven schmiegen sich bei höheren Dosen einer Exponentialfunktion an; andererseits mag es darauf zurückzuführen sein, daß die Gleichung leicht auszuwerten ist und anschauliche, ohne komplizierte numerische Verfahren ableitbare Parameter liefert.

Eine andere, noch einfachere analytische Funktion, die viele beobachtete Überlebenskurven gut wiedergibt, ist die linear-quadratische Beziehung für den Logarithmus der Überlebenswahrscheinlichkeit:

$$-\ln S(D) = \alpha D + \beta D^2 \quad (4.5)$$

oder:

$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2}. \quad (4.6)$$

Diese Relation hat nur zwei freie Parameter und ist daher immer dann, wenn sie experimentelle Daten mit genügender Genauigkeit wiedergibt, der Gl. (4.3) vorzuziehen. Tatsächlich lassen sich Dosiswirkungsbeziehungen meist gut durch diese Gleichung darstellen. Bei hohen Dosen, d. h. bei geringen Überlebensraten, erhält man allerdings häufig einen etwas flacheren Verlauf der Dosiswirkungskurve, als er dieser Gleichung, nach der sich die Neigung der Kurve immer weiter erhöhen sollte, entspricht. Dies kann jedoch lediglich dadurch begründet sein, daß man es mit inhomogenen Zellpopulationen zu tun hat, und ist daher durchaus mit der prinzipiellen Gültigkeit der Gl (4.6) vereinbar. Da in den meisten Fällen Überlebenskurven an nicht synchronisierten Zellpopulationen beobachtet werden, hat man es mit gemischten Populationen zu tun, in denen die einzelnen Zellen verschiedene Empfindlichkeit haben. Die beobachtete Überlebenskurve ist daher eine Superposition unterschiedlicher Überlebenskurven. Ein sehr kleiner Anteil relativ unempfindlicher Zellen kann aber die Überlebenskurve bei hohen Dosen beträchtlich abflachen. Der nahezu exponentielle Verlauf vieler Überlebenskurven bei hohen Dosen hat also möglicherweise keine tiefere Bedeutung, sondern ist lediglich das Resultat der Mischung verschiedener Subpopulationen.

Zahlreiche andere Gleichungen wurden ebenfalls zur Darstellung von Überlebenskurven benutzt. Da sie im allgemeinen jedoch rein empirischen Charakter haben und nichts über die Mechanismen der zellulären Strahlenwirkung aussagen, brauchen sie hier nicht erörtert zu werden.

9.4.2.2. Die Deutung der linear-quadratischen Gleichung

Wie bereits erwähnt, wird die modifizierte Mehrbereichsgleichung im allgemeinen ohne Bezug auf ihre treffertheoretische Deutung benutzt. Das liegt nicht nur daran, daß man den Parameter M , der nach der treffertheoretischen Interpretation gleich der Anzahl empfindlicher Bereiche ist, nicht auf empfindliche Bereiche in der Zelle beziehen konnte. Es zeigt sich auch, daß M verschiedene Werte annimmt, wenn ein- und derselbe Zelltyp unterschiedlicher ionisierender Strahlung ausgesetzt wird. Da der Parameter M also nicht ein festes Charakteristikum der Zelle ist, kann seine ursprüngliche Interpretation nicht zutreffen.

Anders ist es mit der durch Gl. (4.5) wiedergegebenen linear-quadratischen Dosis-wirkungsbeziehung. Diese Gleichung erlaubt eine einfache und biologisch belegbare Interpretation. Man kann annehmen, daß Subläsionen, deren Ausbeute proportional zur Dosis ist, paarweise miteinander kombinieren können, um Läsionen zu bilden. Man spricht in diesem Zusammenhang von *dualer Strahlenwirkung*. In diesem Abschnitt werden dazu zunächst die wesentlichen mathematischen Gesichtspunkte behandelt.

Man könnte versucht sein anzunehmen, daß duale Strahlenwirkung, d. h. die paarweise Kombination von Subläsionen, zu einer Ausbeute an Läsionen führt, die dem Quadrat der Dosis proportional ist. Dies müßte in der Tat der Fall sein, wenn die Energieabsorption in der bestrahlten Zelle homogen wäre und sich daher eine rein zufällige räumliche Verteilung der Subläsionen ergäbe. Man erhielte dann tatsächlich eine rein quadratische Dosisabhängigkeit, wie sie für eine Reaktion zweiter Ordnung charakteristisch ist.

Da die Energieabsorption in der Zelle jedoch nicht gleichmäßig, sondern in Gruppen von Ionisationen längs der Bahnspur geladener Teilchen erfolgt, ergibt sich eine räumlich korrelierte Verteilung von Subläsionen. Dies bedeutet, daß – unabhängig von der Dosis – eine Subläsion stets von benachbarten Subläsionen umgeben ist, die durch das gleiche geladene Teilchen hervorgerufen sind. Die Anzahl solcher Nachbarn ist am größten für schwere geladene Teilchen, beispielsweise Rückstoßprotonen von Neutronen. Jedoch entstehen – wenn auch in geringerer Anzahl – benachbarte Subläsionen selbst in den Bahnspuren langsamer oder sogar schneller Elektronen.

In Abb. 9.21 sind die Verhältnisse schematisch dargestellt. Die in der Mitte des Kreises durch einen Punkt angedeutete Subläsion C ist umgeben von anderen Subläsionen, die durch dasselbe geladene Teilchen erzeugt und ebenfalls durch Punkte dargestellt sind. Andererseits befinden sich in der Nachbarschaft von C auch Subläsionen, die durch andere geladene Teilchen erzeugt wurden; sie sind in dem Schema durch Kreuze angedeutet. Der Kreis gibt den Bereich wieder, innerhalb dessen benachbarte Subläsionen als Reaktionspartner in Frage kommen. Zur Vereinfachung ist angenommen, man habe es mit Subläsionen nur eines Typs zu tun.

Es ist kein einfaches Problem, für eine bestimmte räumliche Anordnung die mittlere Kombinationswahrscheinlichkeit einer Subläsion zu errechnen. Die Schwierigkeit besteht darin, daß Konkurrenz der Reaktionspartner eine Rolle spielen kann. Die Kombinationswahrscheinlichkeit eines Paares wird dann durch die Anwesenheit benachbarter Subläsionen in nicht leicht überschaubarer Weise verringert. Kann man dagegen annehmen, daß nur ein geringer Bruchteil aller Subläsionen an Läsionen beteiligt ist, so vereinfacht sich das Problem wesentlich. Die Kombinationswahrscheinlichkeit einer Subläsion ist dann gleich der Summe der Kombinationswahrscheinlichkeiten mit allen zur Verfü-

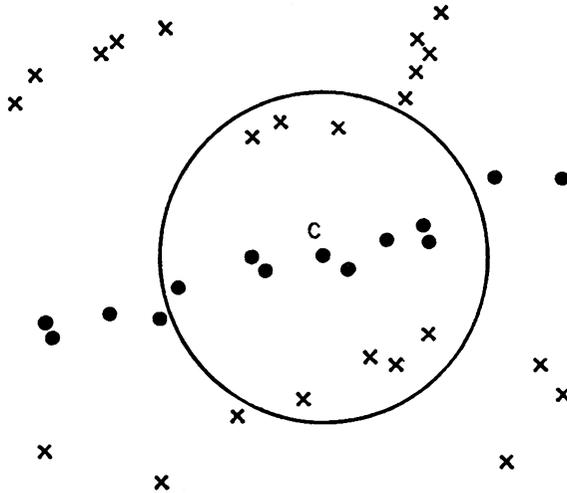


Abb. 9.21: Schematische Darstellung der potentiellen Reaktionspartner für eine Subläsion C. Die Punkte stellen Subläsionen dar, die durch die gleiche Bahnspur wie C erzeugt wurden. Die Kreuze stellen Subläsionen dar, die durch andere Bahnspuren erzeugt wurden. Der Kreis symbolisiert den Bereich möglicher Wechselwirkung der Subläsion C mit anderen Subläsionen

gung stehenden Partnern. Die einzelnen Wahrscheinlichkeiten hängen dabei jeweils nur von der Entfernung zum potentiellen Reaktionspartner ab. Die Situation unterscheidet sich dann von dem gewöhnlichen Problem einer Reaktion zweiter Ordnung nur dadurch, daß man es mit den für ionisierende Strahlen charakteristischen mikroskopischen Schwankungen der Konzentration zu tun hat.

Die Konkurrenz zwischen Reaktionspartnern zu vernachlässigen ist vermutlich gerechtfertigt, gleichgültig, ob man es mit der Erzeugung von Doppelstrangbrüchen oder der Erzeugung von Chromosomenaberrationen zu tun hat. Bei Bestrahlung von Säugertierzellen mit locker ionisierenden Strahlen ergab sich (siehe Abb. 9.20), daß nur etwa einer von 10 Einzelstrangbrüchen der DNA einem anderen Einzelstrangbruch so nahe kommt, daß sich ein Doppelstrangbruch ergibt. Auch bei der Erzeugung von Chromosomenaberrationen ist anzunehmen, daß nur ein sehr kleiner Teil der sogenannten Chromosomenbrüche an Aberrationen beteiligt ist. Es ist also in beiden Fällen gerechtfertigt anzunehmen, daß die Kombinationswahrscheinlichkeit einer Subläsion der Anzahl ihrer potentiellen Reaktionspartner proportional ist.

Die Kombinationswahrscheinlichkeit einer Subläsion läßt sich demnach als Summe zweier Beiträge ausdrücken:

$$p = gn_1 + gn_2 \quad (4.7)$$

wobei n_1 die erwartete Anzahl der benachbarten Subläsionen derselben Teilchenbahn und n_2 die erwartete Anzahl von durch andere geladene Teilchen erzeugten Subläsionen ist.

Die mittlere Anzahl n_1 der benachbarten Subläsionen, die durch dasselbe geladene Teilchen erzeugt sind, hängt offensichtlich nicht von der Dosis, sondern nur von der Ionisationsdichte der Strahlenart ab. Die erwartete Anzahl n_2 der Subläsionen, die durch andere geladene Teilchen erzeugt werden, ist dagegen der Dosis proportional. Man erhält somit den Ausdruck:

$$p = g(n_1 + cD) \quad (4.8)$$

für die mittlere Rekombinationswahrscheinlichkeit einer Subläsion. Charakteristisch für ionisierende Strahlen ist dabei das konstante, dosisunabhängige Glied, das der auch bei geringsten Dosen stattfindenden Reaktion von Partnern in derselben Bahnspur entspricht.

Die erwartete Anzahl von Läsionen pro Zelle sei mit $\varepsilon(D)$ bezeichnet. $\varepsilon(D)$ ist gleich dem Produkt der mittleren Anzahl N von Subläsionen pro Zelle und p :

$$\varepsilon(D) = pN/2 = g(n_1 + cD)N/2. \quad (4.9)$$

Der Faktor $1/2$ tritt auf, da zwei Subläsionen jeweils eine Läsion bilden.

Die erwartete Anzahl von Subläsionen pro Zelle ist der Dosis proportional:

$$N = kD \quad (4.10)$$

Man erhält daher die linear-quadratische Gleichung:

$$\varepsilon(D) = \frac{gk}{2}(n_1D + cD^2). \quad (4.11)$$

In dieser wichtigen Relation repräsentiert das lineare Glied die Läsionen, die durch die Kombination zweier in der gleichen Bahnspur erzeugter Subläsionen zustande kommen (Intra-track-Effekt). Das quadratische Glied repräsentiert die Läsionen, die durch Kombination zweier durch verschiedene geladene Teilchen erzeugter Subläsionen zustande kommen (Inter-track-Effekt).

Es wurde bei diesen Überlegungen zunächst nicht berücksichtigt, daß Subläsionen auch in der unbestrahlten Zelle vorliegen könnten. Wenn dies der Fall ist, so erhöht sich die Kombinationswahrscheinlichkeit p um einen weiteren dosisunabhängigen Betrag. Dies führt zu einer Vergrößerung des linearen Terms in der Dosiswirkungsbeziehung:

$$p = g(n_0 + n_1 + cD) \quad (4.12)$$

und

$$\varepsilon(D) = \frac{gk}{2}((n_0 + n_1)D + cD^2). \quad (4.13)$$

Möglicherweise erklärt sich so die ausgeprägte lineare Komponente der Überlebenskurven von Zellen in der G_1 - und G_2 -Phase sowie in der Mitose. Auch die erhöhte Empfindlichkeit von Zellen in der sogenannten Plateauphase könnte so zustande kommen. Als Plateauphase bezeichnet man den Zustand verlangsamter Proliferation, der sich in vitro bei erhöhter Zelldichte einstellt; es ergeben sich dabei Überlebenskurven ohne ausgeprägte Schulter.

Das wesentliche Resultat dieses Abschnitts ist, daß eine Reaktion zweiter Ordnung bei ionisierenden Strahlen nicht zu einer rein quadratischen, sondern statt dessen zu einer linear-quadratischen Dosisabhängigkeit führt. Die in vielen strahlenbiologischen Untersuchungen erhaltenen linear-quadratischen Beziehungen sind also im Einklang mit der Annahme dualer Strahlenwirkung.

Über diese sehr allgemeine Aussage hinaus kann die formale Analyse der Dosiswirkungsbeziehungen wenig über die zugrundeliegenden Mechanismen aussagen. Es ist offensichtlich, daß die lineare Komponente der Dosisabhängigkeit umso größer ist, je dichter ionisierend die Strahlung ist und je kleiner die Distanzen sind, über die Subläsionen kombinieren können; eine quantitative Analyse dieser Faktoren muß sich

jedoch mikrodosimetrischer Daten bedienen. Dies wird in Abschnitt 9.4.4 behandelt. Bevor hierauf eingegangen wird, sollen allgemeinere Aspekte der formalen Darstellung von Dosiswirkungsbeziehungen behandelt werden.

9.4.3. Nichtparametrische Darstellung der Dosiswirkungsbeziehungen

Die Verwendung geeigneter analytischer Ausdrücke erlaubt es, eine Dosiswirkungsbeziehung durch einige wenige in diesen Ausdrücken enthaltene Parameter zu charakterisieren. Andererseits kann die Wahl einer bestimmten Gleichung in schwer überschaubarer Weise die experimentellen Daten verfälschen; es ist daher in manchen Fällen wünschenswert, quantitative Aussagen über eine Dosiswirkungsbeziehung zu machen, ohne analytische Ausdrücke zu postulieren. Die Möglichkeit, dies zu tun, ergibt sich daraus, daß die Überlebenskurve als eine Wahrscheinlichkeitsverteilung betrachtet werden kann.

Die Größe $S(D)$ ist der Bruchteil der Zellen, die bei der Dosis D überleben. Man kann ebenso gut sagen, $S(D)$ ist die Wahrscheinlichkeit einer aus der Population zufällig herausgegriffenen Zelle, die Dosis D zu überleben. Die Funktion $S(D)$ kann daher als Verteilungsfunktion oder Summenverteilung der Inaktivierungsdosis D bezeichnet werden. Insbesondere kann man auch von der Wahrscheinlichkeitsdichte oder differentiellen Verteilung der Inaktivierungsdosis sprechen:

$$s(D) = -\frac{dS(D)}{dD}. \tag{4.14}$$

In Abb. 9.1 wurde bereits ein Beispiel für die Summenverteilung und die zugehörige Wahrscheinlichkeitsdichte gegeben. Dabei war allerdings auf die Deutung als Wahrscheinlichkeitsverteilung noch nicht eingegangen worden.

Die Interpretation als Wahrscheinlichkeitsverteilung ist sinnvoll, da die Überlebenskurve tatsächlich das Resultat physikalischer und biologischer Zufallsfaktoren ist. Sie ist auch von praktischer Bedeutung, da sich aus ihr fundamentale Charakteristika der Überlebenskurve, nämlich Mittelwert und Varianz der Verteilung ergeben.

Der Mittelwert der Überlebenskurve ist die *mittlere Inaktivierungsdosis* \bar{D} :

$$\bar{D} = \int_0^{\infty} D s(D) dD. \tag{4.15}$$

Die Varianz, d. h. die mittlere quadratische Abweichung vom Mittelwert, ist ein Maß dafür, wie stark die Überlebenskurve von der Stufenform abweicht:

$$\sigma^2 = \int_0^{\infty} (D - \bar{D})^2 s(D) dD = \int_0^{\infty} D s(D) dD - \bar{D}^2. \tag{4.16}$$

Diese Ausdrücke lassen sich in vereinfachter Form schreiben. Durch partielle Integration erhält man:

$$\bar{D} = \int_0^{\infty} S(D) dD \tag{4.17}$$

und

$$\sigma^2 = 2 \int_0^{\infty} S(D) D dD - \bar{D}^2. \tag{4.18}$$

Diese Relationen sind graphisch oder numerisch leicht auswertbar. Insbesondere erkennt man aus Gl. (4.17), daß die mittlere Inaktivierungsdosis gleich der Fläche unter der linear aufgetragenen Überlebenskurve ist.

Statt der Varianz kann man eine anschaulichere, dimensionslose Größe, die relative Steilheit oder einfach *Steilheit*, angeben:

$$\Psi = \bar{D}^2/\sigma^2. \quad (4.19)$$

Ψ ist umso größer, je mehr sich die Dosiswirkungskurve der Stufenform nähert. Für exponentielle Überlebenskurven ergibt sich der Wert 1. Für Mehrtrefferkurven (siehe Gl. (1.5)) ist die Steilheit gleich der sogenannten Trefferzahl N . Das Wertepaar \bar{D} und σ^2 bzw. \bar{D} und Ψ hat den Vorteil, eine Überlebenskurve in allgemeiner Weise zu charakterisieren. Da die Größen durch die Reaktion der Gesamtpopulation bestimmt sind, werden sie kaum beeinflußt durch die Form der Überlebenskurve bei hohen Dosen und niedrigen Überlebensraten. Für Überlegungen, bei denen es weniger um die Reaktion der Gesamtpopulation als um das Überleben nur einiger Einheiten geht, haben die Größen \bar{D} und Ψ daher geringe Bedeutung.

In der Varianz der Inaktivierungsdosis drücken sich alle Zufallsfaktoren aus, die die Überlebenskurve beeinflussen. Jeder dieser Zufallsfaktoren erhöht den Wert von σ^2 und verringert entsprechend die Steilheit. Die wichtigsten Zufallsfaktoren sind:

- 1) Zufallsschwankungen der Energieabsorption,
- 2) statistische Verteilung der Empfindlichkeit in der bestrahlten Population,
- 3) stochastische Reaktion der bestrahlten Zelle.

Die Statistik der Energiedeposition ist das klassische Thema der quantitativen Strahlenbiologie. Der Faktor drückt sich deutlich darin aus, daß die Steilheit der Überlebenskurven mit zunehmender Ionisationsdichte der Strahlung abnimmt.

Die Inhomogenität der bestrahlten Population spielt eine offensichtliche Rolle bei der Bestrahlung nichtsynchronisierter Zellpopulationen, da die Empfindlichkeit in den einzelnen Phasen des zellulären Generationszyklus stark schwankt. Selbst bei relativ gut synchronisierten Zellen, d. h. bei Populationen, die sich alle in etwa derselben Phase des Zyklus befinden, läßt sich eine völlig homogene Zellpopulation nie erreichen. Man muß also annehmen, daß Überlebenskurven stets auch durch die Schwankungen der Empfindlichkeit der bestrahlten Objekte beeinflußt werden.

Die stochastische Reaktion der Zelle ist ein weiterer Faktor. Auch bei völlig gleichmäßiger Energieübertragung und bei nahezu homogenen Populationen erfolgt die biologische Reaktion stets mit einer gewissen Zufälligkeit. Kritische Phasen im Zelleben, wie beispielsweise die Mitose, können stets dazu führen, daß die Zelle auf Grund der ihr inhärenten Labilität versagt. Auch in einer unbestrahlten Population gibt es Zellen, die nicht unbegrenzt weiterprolifrieren. Die Weitergabe des chromosomalen Materials an die in der Zellteilung entstehenden Tochterzellen und generell das Verhalten geschädigter oder ungeschädigter Chromosomen sind ein offensichtlicher Aspekt der Zufälligkeit des Zellebens.

Wenn die Überlebenskurve eine Superposition verschiedener Überlebenskurven ist:

$$S(D) = \sum_{i=1}^I \lambda_i S_i(D) \quad \text{mit} \quad \sum_{i=1}^I \lambda_i = 1, \quad (4.20)$$

ist die resultierende Steilheit geringer und die Varianz größer als die entsprechenden Durchschnittswerte der zugrundeliegenden Kurven. Dies läßt sich quantitativ ausdrücken

durch die Relation:

$$\sigma^2 = \sum_{i=1}^I \lambda_i \sigma_i^2 + \sum_{i=1}^I \lambda_i (\bar{D}_i - \bar{D})^2 \quad (4.21)$$

wobei \bar{D} die mittlere Inaktivierungsdosis für die Gesamtpopulation ist und \bar{D}_i die mittleren Inaktivierungsdosen für die Subpopulationen sind.

Aus diesen Beziehungen folgt, daß die Überlagerung verschiedener Schulterkurven zu einer Überlebenskurve führen kann, deren Schulter weit weniger ausgeprägt ist als diejenigen der Einzelkurven. Insbesondere ist es möglich, daß sich durch Überlagerung unterschiedlicher sigmoider Dosiswirkungsbeziehungen eine nahezu exponentielle Dosiswirkungsbeziehung ergibt. Eine exponentielle Dosisabhängigkeit muß also nicht immer auf Strahlenwirkung durch Einzeltreffer beruhen. Umgekehrt ist jedoch auszusprechen, daß eine Überlagerung von Kurven mit wenig ausgeprägter Schulter zu einer Kurve mit stark ausgeprägter Schulter führt. Die Überlebenskurve einer inhomogenen Zellpopulation hat nach Gl. (4.21) stets eine Steilheit, die kleiner ist als der Durchschnittswert der Steilheit für die Subpopulationen.

9.4.4. Theorie der dualen Strahlenwirkung

9.4.4.1. Generelle Aspekte

Die Grundprinzipien der dualen Strahlenwirkung wurden in Abschnitt 9.4.2.2 vom rein mathematischen Standpunkt aus erörtert. Jedoch erhalten diese Überlegungen erst durch den Bezug auf strahlenphysikalische Daten konkrete Bedeutung. Dies soll im folgenden behandelt werden.

Das erste und wichtigste Beispiel der quantitativen Analyse dualer Strahlenwirkung sind LAS's Untersuchungen über Chromosomenaberrationen an verschiedenen Pflanzenzellen. Es ergaben sich dabei nahezu quadratische Dosiswirkungsbeziehungen für dizentrische Chromosomenaberrationen bei Röntgenbestrahlung und nahezu lineare Dosiswirkungsbeziehungen bei Neutronenbestrahlung. Zur Erklärung dieser Resultate stellte Lea Überlegungen an, die den in Abschnitt 9.4.2.2 dargestellten entsprechen. Die ursprüngliche Formulierung wurde nicht in Gleichungsform gegeben, jedoch drückt Gl. (4.11) das wesentliche Resultat aus:

$$\varepsilon(D) = \text{const} \cdot (n_1 D + c D^2). \quad (4.22)$$

$\varepsilon(D)$ ist hier die mittlere Anzahl von Aberrationen pro Zelle.

Die beiden Größen n_1 und c haben dieselbe Bedeutung wie in Abschnitt 9.4.2.2. Man stellt sich einen kugelförmigen Reaktionsbereich des Radius h vor (siehe Abb. 9.21); die in diesem Bereich befindlichen Chromosomenbrüche sind potentielle Reaktionspartner des im Mittelpunkt der Kugel gelegenen Chromosomenbruchs. n_1 ist die mittlere Anzahl der Reaktionspartner aus derselben Teilchenspur; cD ist die mittlere Anzahl von Reaktionspartnern, die durch andere Teilchen hervorgerufen sind.

Wenn a die Anzahl der pro Energieeinheit erzeugten Chromosomenbrüche ist, so erhält man:

$$c = \frac{4\pi a h^3 \rho}{3} \quad (4.23)$$

wobei ρ die Dichte im Zellkern ist.

Um n_1 zu bestimmen, benötigt man die Energie ΔE , die im Mittel in dem um einen Chromosomenbruch gelegenen Reaktionsbereich von demselben Teilchen abgegeben wird, das diesen Chromosomenbruch erzeugt hat. Dazu sind mikrodosimetrische Daten erforderlich, die Lea nicht zur Verfügung standen. Er bediente sich jedoch der Vereinfachung, gemäß dem LET-Konzept die Teilchenbahnen als gerade Linien mit gleichmäßigem Energietransfer L darzustellen. Mit dieser Näherung erhält man:

$$n_1 = a \Delta E = 2ahL. \quad (4.24)$$

Aus den Gleichungen (4.22–4.24) ergibt sich:

$$\begin{aligned} \varepsilon(D) &= \text{const} \cdot \left(2ahLD + \frac{4\pi ah^3 \rho}{3} D^2 \right) \\ &= k \left(\frac{3L}{2\pi \rho h^2} D + D^2 \right). \end{aligned} \quad (4.25)$$

Die Größe des Koeffizienten k ist hier nicht von Bedeutung, da die biophysikalische Schlußweise auf dem Vergleich der linearen und der quadratischen Komponente der Dosisabhängigkeit beruht.

In Lea's Untersuchungen überwog bei locker ionisierender Strahlung und der Dosis $D = 200$ rad die quadratische Komponente gegenüber der linearen. Daraus folgt:

$$h > \sqrt{\frac{3L}{2\pi \rho D}} \quad (4.26)$$

oder mit den üblichen Einheiten und mit der Dichte $\rho = 1 \text{ g/cm}^3$:

$$\frac{h}{\mu\text{m}} > 2.8 \sqrt{\frac{L/(\text{keV}/\mu\text{m})}{D/\text{rad}}}. \quad (4.27)$$

Selbst wenn man den relativ niedrigen Wert von $L = 1 \text{ keV}/\mu\text{m}$ für locker ionisierende Strahlung benutzt, ergibt sich daraus, daß die kritische Distanz h größer als $0.2 \mu\text{m}$ sein muß. Dies ist allerdings nur eine ungefähre Abschätzung; Lea kam bei ausführlicherer Betrachtung und beim Vergleich mit der durch Neutronen erreichten Ausbeute an Aberrationen zu dem Schluß, daß die Kombination zweier Chromosomenbrüche selbst dann noch erfolgen kann, wenn diese in einer gegenseitigen Entfernung von $1 \mu\text{m}$ gebildet werden.

Obwohl Lea's Argumentation als starke Vereinfachung anzusehen ist, hat sie sich in zahlreichen späteren Untersuchungen zum Problem strahleninduzierter Chromosomenaberrationen bestätigt.

Analoge Überlegungen lassen sich auf zelluläre Überlebenskurven anwenden. Bei solchen Überlebenskurven ist die Schulter – und damit die quadratische Komponente – oft weniger ausgeprägt als in der Dosisabhängigkeit der Erzeugung von Chromosomenaberrationen. Doch ist in typischen Fällen bei locker ionisierender Strahlung (siehe Abb. (9.14) und (9.15)) die quadratische Komponente bei 500 rad etwa gleich der linearen Komponente. Nach Gl. (4.27) bedeutet dies, daß die kritische Distanz der Wechselwirkung von Subläsionen wenigstens $0.15 \mu\text{m}$ sein muß.

Dieser Wert ist allerdings nur als untere Grenze anzusehen. Erstens ist es, wie in Abschnitt 9.4.2.2 erläutert, möglich, daß ein Teil der linearen Komponente der Über-

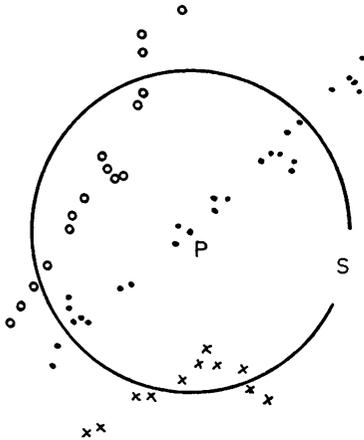


Abb. 9.22: Schematische Darstellung der in der Umgebung eines Energietransfers P zusätzlich auftretenden Energietransfers. Die Punkte stellen Energietransfers in derselben Teilchenspur dar. Die Ringe und Kreuze stellen Energietransfers durch statistisch unabhängige Teilchen dar. Der Bereich S symbolisiert die Umgebung von P, in der Wechselwirkung erfolgen kann.

ΔE ist die Summe der durch die in S gelegenen Punkte repräsentierten Energietransfers. $\Delta E'$ ist die Summe der durch die in S gelegenen Ringe und Kreuze symbolisierten Energietransfers.

lebenskurve nicht auf duale Strahlenwirkung zurückgeht; bei Berücksichtigung dieses Faktors erhält man größere Distanzen für die Kombination von Subläsionen. Zweitens führt die Verwendung

des LET-Konzeptes dazu, daß man zu geringe Wechselwirkungsdistancen von Subläsionen erschließt. Der Grund dafür ist, daß die tatsächlichen Energiekonzentrationen in den Bahnsuren schneller Elektronen größer sind, als es den Werten der linearen Energieübertragung entspricht (siehe Abschnitt 2.5.1). Der Unterschied wird umso wichtiger, je kleiner die betrachteten Bereiche sind. Im folgenden wird daher eine strengere Behandlungsweise erläutert, die es erlaubt, die theoretischen Überlegungen auch auf Vorgänge anzuwenden, die sich nicht im Bereich von Mikrometern, sondern im Bereich von Nanometern abspielen.

Es besteht bisher keine experimentelle Methode, die es erlaubte, die spezifische Energie in Bereichen zu bestimmen, die wesentlich kleiner als $1 \mu\text{m}$ sind. Jedoch stehen errechnete Daten zur Verfügung, die mittels simulierter Teilchenbahnen gewonnen wurden. Insbesondere wurde für verschiedene Strahlenarten die oben definierte Größe ΔE errechnet.

Die Bedeutung der Größe ΔE sei noch einmal anhand eines der Abb. 9.21 ähnlichen Diagrammes erläutert. In Abb. 9.22 sind Ausschnitte aus Bahnsuren geladener Teilchen angedeutet. Gleiche Symbole deuten Ionisationen an, die zur Bahn desselben Teilchens gehören. Eine Ionisation sei zufällig herausgegriffen. Sie ist symbolisiert durch den Punkt P im Zentrum des angedeuteten kugelförmigen Bereiches S. Die Größe ΔE ist der Erwartungswert der durch dieselbe Teilchenspur in S zusätzlich abgegebenen Energie; diese ist im Schema durch die in S befindlichen zusätzlichen Punkte repräsentiert. $\Delta E'$ ist dagegen der Erwartungswert der durch andere Teilchen an S übertragenen Energie; diese ist durch die Kreuze und Ringe in S wiedergegeben.

Entsprechend den bereits dargestellten Überlegungen schließt man, daß die quadratische Komponente der Dosiswirkungsbeziehung die lineare Komponente nur dann übertreffen kann, wenn $\Delta E'$ im kritischen Bereich größer als ΔE ist.

$\Delta E'$ läßt sich leicht angeben; es ist gleich dem Produkt der Masse des kritischen Bereiches und der Dosis:

$$\Delta E' = \frac{4\pi h^3 \rho}{3} D. \quad (4.28)$$

Die Größe ΔE dagegen ist nicht durch einfache Formeln auszudrücken, sondern hängt von den Komplexitäten der mikroskopischen Struktur der Teilchenbahnen ab. Sie kann daher nur durch aufwendige numerische Berechnungen abgeleitet werden. Abb. 9.23 gibt Resultate für schnelle Elektronen wieder. Zum Vergleich ist für verschiedene Dosen

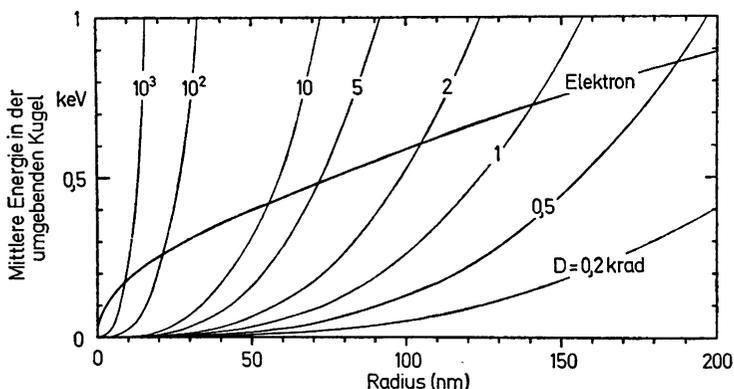


Abb. 9.23: Erwartungswert der in der Umgebung eines Energietransfers zusätzlich deponierten Energie. Die stark ausgezogene Kurve gibt den Beitrag ΔE derselben Bahnspur an. Die schwach gezeichneten Linien geben den Beitrag $\Delta E'$ von unabhängigen Teilchen bei verschiedenen Dosen an.

Auf der Abszisse ist der Radius des Bezugsbereiches aufgetragen

die Größe $\Delta E'$ angegeben. Mit diesen Daten läßt sich die schon mit Hilfe des LET-Konzeptes durchgeführte Argumentation in strengerer Weise formulieren und auf die Frage anwenden, ob den beobachteten Überlebenskurven der Zellen Doppelstrangbrüche der DNA oder Chromosomenaberrationen als kritische Ereignisse zugrundeliegen.

Zunächst sei die DSB-Hypothese erörtert. Ein Doppelstrangbruch kann durch zwei Einzelstrangbrüche der DNA hervorgerufen werden. Diese Einzelstrangbrüche müssen jedoch so geringen Abstand haben, daß sie nur durch sehr nahe benachbarte Energietransfers gebildet sein können. Auch bei Berücksichtigung der Diffusion freier Radikale und des Energietransportes in Makromolekülen kann die Distanz nicht größer als etwa 10 nm sein. Aus Abb. 9.23 liest man jedoch ab, daß für $h = 20$ nm die Intra-track-Komponente ΔE weitaus größer als die Inter-track-Komponente $\Delta E'$ ist. Erst bei Dosen von mehr als 100 000 rad ist dies nicht mehr der Fall. Eine quadratische Komponente in der Dosiswirkungskurve könnte daher erst bei äußerst hohen Dosen auftreten. Die experimentell bestimmten Überlebenskurven von Säugetierzellen weisen jedoch eine deutliche quadratische Komponente bereits bei Dosen von einigen 100 rad auf. Es ist daher nicht möglich, daß die Inaktivierung von Säugetierzellen durch die unabhängige Wirkung einzelner Doppelstrangbrüche zustande kommt. Die kritischen Läsionen müssen anderer Art sein.

Nimmt man jedoch an, daß Chromosomenaberrationen für die Inaktivierung der Zelle verantwortlich sind oder doch dabei eine wesentliche Rolle spielen, so sind, wie bereits ausführlich erörtert, weit größere Distanzen für die Wechselwirkung der Subläsionen anzunehmen. Die Erklärung der schon bei geringen Dosen beobachteten quadratischen Komponente bereitet dann keinerlei Schwierigkeit.

Es muß allerdings betont werden, daß diese Überlegungen kein Beweis dafür sind, daß gerade Chromosomenaberrationen für die Inaktivierung der Zelle verantwortlich sind. Bewiesen ist lediglich, daß es sich um Schäden handelt, die auf das Zusammenwirken von Subläsionen über beträchtliche intra-zelluläre Distanzen zurückgehen. Jedoch macht gerade die fehlende Kenntnis detaillierter Wirkungsmechanismen die generellen Schlüsse besonders wichtig. Nur durch sie lassen sich beim heutigen Wissensstand die vielfachen Erklärungsversuche zur zellulären Strahlenwirkung eingrenzen.

9.4.4.2. Anwendung mikrodosimetrischer Daten

Die bisherigen Überlegungen waren grobe Näherungen, soweit sie sich auf den LET-Begriff stützten. Vereinfachungen bleiben sie jedoch selbst dort, wo errechnete mikrodosimetrische Daten, wie die in Abb. 9.23 wiedergegebenen benutzt werden.

So wurde angenommen, daß Subläsionen miteinander kombinieren können, wenn Sie in einer gegenseitigen Entfernung erzeugt werden, die einen kritischen Wert h nicht überschreitet. Unberücksichtigt blieb die Tatsache, daß die Kombinationswahrscheinlichkeit kontinuierlich von der Entfernung abhängen muß. In vielen Fällen mag diese Vereinfachung keine große Rolle spielen. Sie ist jedoch unberechtigt, wenn man Teilchen mit äußerst geringer Reichweite, beispielsweise niederenergetische Elektronen, mit Teilchen größerer Reichweite vergleicht. Auch komplizierte Prozesse wie etwa Auger-Kaskaden, d. h. die Emission multipler Elektronen aus einem Atom, oder die durch π -Mesonen ausgelösten Kernzertrümmerungen, sind nicht immer in einfacher Weise beschreibbar. Solche Fälle werden Methoden erfordern, die über das bisherige, in Abschnitt 9.2.5.2 erörterte Begriffsschema der Mikrodosimetrie hinausgehen. Man benötigt dazu allgemeine Lösungen des Problems der zufälligen Überlagerung von Bahns Spuren und zellulären Strukturen. Diese Fragestellungen, die denen der für die automatische Strukturanalyse wichtigen mathematischen Morphologie ähneln, werden eine reizvolle, wenn auch schwierige künftige Aufgabe der Strahlenphysik sein.

Trotz der zahlreichen noch ungelösten Fragen haben die bestehenden mikrodosimetrischen Begriffe und Daten jedoch bereits jetzt wesentlich zum Verständnis der unterschiedlichen biologischen Wirksamkeit verschiedener Strahlenarten beigetragen. Dies soll an einigen Beispielen gezeigt werden.

Wie in Abschnitt 9.2.5.2 besprochen, werden Wahrscheinlichkeitsverteilungen der spezifischen Energie hauptsächlich für kugelförmige Gewebereiche bestimmt. Im Experiment mißt man also die Energiekonzentration in einem zufällig gewählten Bereich und nicht die Energiekonzentration, die sich gerade in demjenigen kugelförmigen Bereich ergibt, der seinen Mittelpunkt in einer zufällig ausgewählten Ionisation hat. Der Unterschied der beiden Situationen ist allerdings nicht sehr bedeutend. Wenn man den energiebezogenen Mittelwert der im Einzelereignis hervorgerufenen spezifischen Energie, d. h. die Größe ζ (siehe Gl. (2.9)), mit dem Erwartungswert der spezifischen Energie im kugelförmigen Umkreis einer Ionisation gleichsetzt, so ist dies eine brauchbare Näherung. Entsprechend den Überlegungen in den Abschnitten 9.4.2.2 und 9.4.4.1 erhält man dann folgende Relation für die mittlere Kombinationswahrscheinlichkeit einer Subläsion:

$$p = \text{const} \cdot (\zeta + D). \quad (4.29)$$

Anstelle der vereinfachten, aus dem LET-Konzept abgeleiteten Gl. (4.25) erhält man dann die bereits am Ende des Abschnitts 9.2.5.2 erwähnte Relation für die mittlere Anzahl von Läsionen pro Zelle:

$$\varepsilon(D) = k(\zeta D + D^2). \quad (4.30)$$

Diese für die Theorie der dualen Strahlenwirkung grundlegende Gleichung ist zwar im wesentlichen der Gl. (4.25) äquivalent, hat jedoch den Vorteil, daß sie auch dann anwendbar ist, wenn das LET-Konzept – etwa bei locker ionisierenden Strahlen – versagt oder wenn man es mit komplizierten zusammengesetzten Strahlenfeldern zu tun

hat, für die zwar keine LET-Werte angegeben werden können, an denen sich jedoch mikrodosimetrische Messungen durchführen lassen.

Die Anwendung mikrodosimetrischer Daten ist dadurch beträchtlich vereinfacht, daß in Gl. (4.30) nur der Mittelwert ζ der Verteilungsfunktion $f_1(z)$ der spezifischen Energie auftritt. Da dieser Mittelwert für unterschiedliche Bereichsgrößen und Strahlenarten bekannt ist, sind wesentliche Aussagen über die biologische Wirksamkeit verschiedener Strahlenarten auch ohne ausgedehnte Berechnungen möglich. Abb. 9.24 stellt experimentell ermittelte Werte von ζ dar. Man ersieht aus dieser Darstellung, daß die Größe stark mit dem Durchmesser des kritischen Bereichs variiert. Dies bedeutet, daß scharfe Aussagen über die Distanz der Wechselwirkung von Subläsionen selbst dann möglich sind, wenn man aus einer Dosiswirkungsbeziehung nur den ungefähren Wert von ζ erschließen kann. Andererseits erkennt man aus der Abbildung, daß unabhängig von der Bereichsgröße das Verhältnis der ζ -Werte für verschiedene Strahlenarten etwa gleich groß ist. Beispielsweise ist dieses Verhältnis für Neutronen von 430 keV im Vergleich zur Röntgenstrahlung etwa gleich 40. Dementsprechend sollte man erwarten, daß die lineare Komponente der Dosiswirkungsbeziehung für die Neutronen etwa 40 mal größer ist als für Röntgenstrahlung.

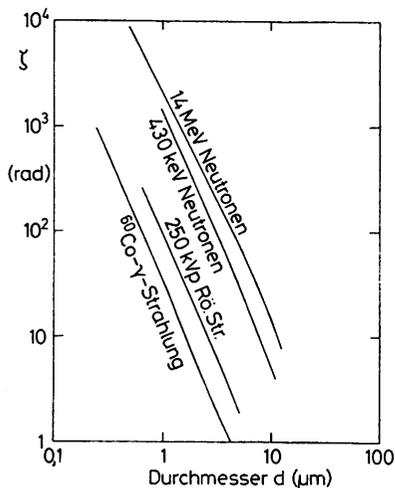


Abb. 9.24: Die Größe ζ , d. h. der nach Gleichung (2.9) definierte Mittelwert der in Einzelereignissen hervorgerufenen spezifischen Energien, für verschiedene Strahlenarten und verschiedene Bereichsgrößen

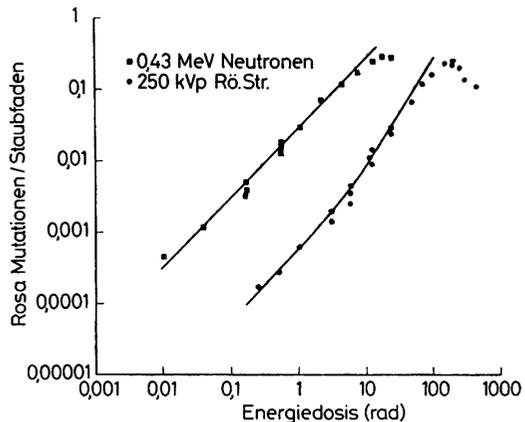


Abb. 9.25: Erzeugung von rosa Mutationen in den Blütenhaaren von *Tradescantia* durch Röntgenstrahlen und durch 430 keV Neutronen. Die Spontaninzidenz ist von den aufgetragenen Werten subtrahiert (nach SPARROW et al., 1972)

Abb. 9.25 zeigt Dosiswirkungskurven für die Erzeugung von rosa Mutationen in den Staubfäden von *Tradescantia*. Dieses experimentelle System ist deshalb besonders vorteilhaft, weil es die Möglichkeit bietet, Millionen von Zellen auf eine leicht erkennbare Mutation zu untersuchen. Daher war es möglich, nicht nur im Fall der Neutronen-, sondern auch im Fall der Röntgenbestrahlung die lineare Komponente mit beträchtlicher Genauigkeit zu bestimmen.

Abb. 9.25 ist eine logarithmische Darstellung der Mutationshäufigkeit als Funktion der Dosis. Die logarithmische Darstellung hat, wie schon in Abschnitt 9.1.1. erläutert, den Vorteil, daß eine lineare Dosisabhängigkeit eine Gerade der Steigung 1 ergibt, eine

quadratische dagegen eine Gerade der Steigung 2. Der relative Anteil der linearen und der quadratischen Komponente läßt sich also relativ leicht beurteilen, und ebenso kann der Wert ζ der Dosis abgeschätzt werden, bei dem die lineare Komponente gleich der quadratischen ist.

Die genaue statistische Analyse ergibt den Wert $\zeta = 15$ rad für Röntgenstrahlung. Dies entspricht nach Abb. 9.24 einem Bereich des Radius $1.4 \mu\text{m}$, also einer überraschend großen Distanz, über die eine Kombination von Subläsionen möglich ist. Da angenommen wird, daß die beobachteten rosa Mutationen auf einer Chromosomenaberration beruhen, ist das Resultat jedoch im Einklang mit den Ergebnissen, die früher von Lea erhalten wurden.

Die Ergebnisse bei Neutronenbestrahlung bestätigen die mikrodosimetrische Interpretation. Es zeigt sich, daß – wie erwartet – die lineare Komponente etwa 40 mal größer als bei Röntgenbestrahlung ist.

Daß die Dosiswirkungskurven bei höheren Dosen von der linear-quadratischen Beziehung abweichen, liegt möglicherweise an dem hierbei verstärkt auftretenden Zelluntergang. Generell ist anzunehmen, daß es bei beträchtlichen auf den Zellkern übertragenen Energien zu Sättigungseffekten kommt, die die Dosiswirkungskurve in nicht leicht überschaubarer Weise beeinflussen.

Ähnliche Überlegungen gelten für zelluläre Überlebenskurven. Wenn ein Teilchen mit einem linearen Energietransfer von etwa $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ den Zellkern durchquert, so wird die Zelle mit hoher Wahrscheinlichkeit inaktiviert. Eine weitere Erhöhung der Ionisationsdichte führt dann zu verringertem Effekt pro Doseinheit. Diese Tatsache ist in der linear-quadratischen Gleichung nicht berücksichtigt, weil hier einfach der Logarithmus der Überlebenswahrscheinlichkeit der Zelle der mittleren Anzahl von Läsionen pro Zelle gleichgesetzt wird. Für eine genaue Behandlung müßte berücksichtigt werden, daß bei hoher Ionisationsdichte mehrere Läsionen korreliert in einzelnen Zellen auftreten und daß dementsprechend in anderen Zellen weniger Läsionen erzeugt werden. Insgesamt führt das zu einer höheren Überlebensrate in der bestrahlten Zellpopulation, d. h. zu einer durch diesen Sättigungseffekt verringerten biologischen Wirksamkeit der Strahlung.

Jedoch sind trotz dieser und anderer Beschränkungen die mikrodosimetrischen Ansätze von bemerkenswert breiter Anwendbarkeit. Sie sind auch da noch nützlich, wo es zu Abweichungen von den theoretischen Voraussagen kommt. Beispielsweise ergibt sich für die Inaktivierung von Säugetierzellen mit Neutronen (siehe Abb. 9.15) bei kleinen Dosen ein deutlich geringerer Wert der relativen biologischen Wirksamkeit, als es das Verhältnis der ζ -Werte für Neutronen und Röntgenstrahlung vermuten ließe. Dies kann, wie in Abschnitt 9.4.2.2 erläutert, daran liegen, daß bei der Strahlenwirkung auf Säugetierzellen *in vitro* nur ein Teil der linearen Komponente auf duale Strahlenwirkung zurückgeht. Trotz dieser Komplikation bestätigt sich die mikrodosimetrische Deutung jedoch darin, daß die relative biologische Wirksamkeit dieselbe charakteristische Abhängigkeit von der Neutronenenergie hat wie die Größe ζ .

9.4.4.3. Relative biologische Wirksamkeit als Funktion der Dosis

Bei den mikrodosimetrischen Überlegungen bezieht man sich auf zelluläre Läsionen. Obwohl wichtige Aussagen über die Natur dieser Läsionen möglich sind und auch Argumente dafür bestehen, daß es sich um Chromosomenaberrationen handelt, ist doch bisher keine endgültige Identifikation möglich. Auch kann man aus der Analyse der Dosis-

wirkungsbeziehung im allgemeinen nicht ableiten, wie der beobachtete Effekt von der Anzahl zellulärer Läsionen abhängt, wie groß also der Koeffizient in Gl. (4.1) ist. Es bleibt daher offen, ob eine einzelne Läsion mit großer Wahrscheinlichkeit zum Verlust der proliferativen Fähigkeit führt oder ob eine Zelle erst beim Vorliegen zahlreicher Läsionen die Teilungsfähigkeit verliert.

Weitere Komplikationen ergeben sich bei strahleninduzierten geweblichen Veränderungen. Der Zusammenhang zwischen zellulärer Überlebensrate und Ausmaß einer Gewebsreaktion kann komplizierter Art sein. So nimmt man zwar häufig an, daß beispielsweise ein Tumor genau dann inaktiviert wird, wenn auch die letzte Krebszelle sterilisiert ist; trotz der Nützlichkeit solcher Modelle muß man sich jedoch bewußt bleiben, daß zusätzliche Faktoren, wie etwa die Wechselwirkung zwischen Tumor und Tumorbett, eine wichtige Rolle spielen. Überlegungen, die auf Untersuchungen an Zellkulturen beruhen, sind also stets nur näherungsweise gültige Hilfovstellungen. Daß trotz dieser Einschränkungen die hier diskutierten strahlenphysikalischen Überlegungen selbst auf gewebliche Effekte anwendbar sind, soll an zwei Beispielen gezeigt werden.

Das erste Beispiel betrifft strahleninduzierte Linsentrübungen bei der Maus. Es wurden dazu von J. Bateman sehr ausführliche Untersuchungen durchgeführt, die die Wirkung von 430 keV Neutronen mit der von Röntgenstrahlen verglichen. Junge Tiere wurden einer einzigen Bestrahlung ausgesetzt. Die mit zunehmendem Alter verstärkt auftretenden Linsentrübungen wurden sodann während der gesamten Lebenszeit der Tiere quantitativ erfaßt. Bemerkenswert ist, daß ein außerordentlich weiter Dosisbereich von 20 mrad Neutronenbestrahlung bis zu einigen 100 rad untersucht werden konnte.

In einem solchen Experiment hat eine Dosiswirkungskurve keinen absoluten Ausgabewert. Das liegt daran, daß bereits die Skala für das Ausmaß einer Linsentrübung auf einer mehr oder minder willkürlichen Definition beruht. Die Rangordnung verschiedener Linsentrübungen auf einer einmal festgelegten Skala hat objektive Bedeutung; keine objektive Bedeutung haben die verwendeten Kennziffern.

Jedoch können auch bei solchen Versuchen die Werte der relativen biologischen Wirksamkeit bestimmt werden, indem man diejenigen Dosen von Röntgenstrahlung und Neutronen bestimmt, die ein gleiches Ausmaß von Linsentrübung hervorrufen. Das Verhältnis dieser Dosen, die relative biologische Wirksamkeit, kann dann als Funktion beispielsweise der Neutronendosis bestimmt werden. Obwohl die beobachtete Schädigung in komplizierter Weise von der Zahl der zellulären Läsionen abhängt, darf angenommen werden, daß die gleiche Ausbeute von Läsionen gleiche beobachtbare Schäden hervorrufen. Daraus folgt aber, daß die relative biologische Wirksamkeit so von der Dosis abhängen sollte, als habe man es mit der linearen Dosiswirkungsbeziehung für Neutronen und mit der nahezu quadratischen Dosiswirkungsbeziehung für Röntgenstrahlen zu tun:

$$\varepsilon_x(D) = kD_x^2 \quad \text{und} \quad \varepsilon_n(D) = k\zeta_n D_n \quad (4.31)$$

wobei die Indizes x und n auf Röntgen- und Neutronenstrahlung verweisen. Setzt man die beiden Größen einander gleich, so erhält man:

$$\frac{D_x}{D_n} = \text{RBW} = \sqrt{\zeta_n/D_n}. \quad (4.32)$$

Man erwartet also, daß die relative biologische Wirksamkeit der Neutronen mit abnehmender Dosis zunimmt, und daß sie umgekehrt proportional zur Quadratwurzel der Neutronendosis ist.

Tätsächlich hat sich diese Beziehung für zahlreiche zelluläre und gewebliche Effekte bestätigt. Auch die in Abb. 9.26 dargestellten Resultate für die Linsentrübung stehen im Einklang mit der theoretischen Beziehung – in der hier gewählten logarithmischen Darstellung einer Geraden der Neigung $-1/2$.

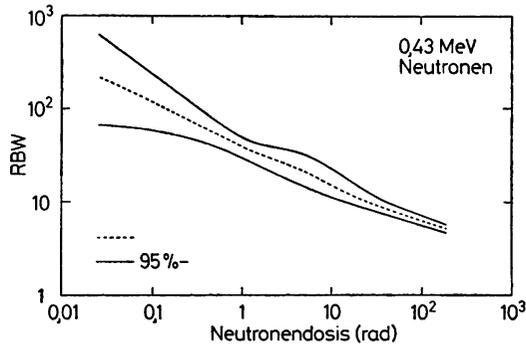


Abb. 9.26: RBW von 430 keV Neutronen relativ zu Röntgenstrahlen bei der Erzeugung von Linsentrübungen in der Maus (nach BATEMAN et al., 1972 sowie KELLERER und BRENOT, 1973)

Die auch bei Röntgenbestrahlung zu erwartende lineare Komponente wurde hier nicht berücksichtigt. Eine solche lineare Komponente sollte nach den Überlegungen des vorangehenden Abschnitts und nach den Daten der Abb. 9.24 dazu führen, daß sich bei kleinen Dosen ein Grenzwert der RBW von etwa 40 ergibt. Abb. 9.26 weist jedoch auf einen wesentlich höheren Grenzwert hin. Der Grund für diesen erhöhten Wert ist bisher ungeklärt. Es ist jedoch möglich, daß die Ausbeute von Subläsionen von der Strahlenart abhängt und mit zunehmender Ionisationsdichte größer wird. Da anzunehmen ist, daß Chromosomenbrüche auf Doppelstrangbrüche der DNA zurückgehen, und da dicht ionisierende Strahlung möglicherweise eine erhöhte Ausbeute an Doppelstrangbrüchen bewirkt, könnte dieser Faktor die beobachtete hohe relative biologische Wirksamkeit der Neutronen erklären. Für Gl. (4.30) würde dies bedeuten, daß die Konstante k zwar dosisunabhängig ist, jedoch von der Strahlenqualität abhängt.

Die Erzeugung von Mammatumoren bei der Ratte ist ein weiteres Beispiel, in dem sich komplizierte und nicht im einzelnen verstandene Dosisabhängigkeiten ergeben, andererseits sich jedoch die theoretisch geforderte Dosisabhängigkeit der RBW bestätigt. Experimentelle Beobachtungen von SHELLABARGER und Mitarbeitern sind in Abb. 9.27 dargestellt. Bemerkenswert ist auch bei diesen Untersuchungen, daß ein statistisch signifikanter Effekt bereits bei einer einmaligen Neutronenbestrahlung von 0.1 rad auftritt. Auch hier läßt sich kein Grenzwert der relativen biologischen Wirksamkeit von Neutronen bei geringen Dosen angeben. Die Daten deuten jedenfalls darauf hin, daß der Wert 100 überschritten wird.

Die Beobachtungen lassen sich nicht unmittelbar auf den Menschen übertragen; sie sind jedoch von so allgemeiner Art, daß ihre Bedeutung für die Fragen des Strahlenschutzes nicht übersehen werden kann. Es liegen zwar wenig direkte Erfahrungen am Menschen vor. Beobachtungen der Leukämierate unter den Überlebenden der Atombombenexplosionen in Nagasaki und Hiroshima bestätigen aber die allgemeinen Überlegungen zur biologischen Wirksamkeit von Neutronen. Im Bereich geringer Dosen rief die Strahlung in Hiroshima wesentlich mehr Leukämiefälle als in Nagasaki hervor. Dies erklärt sich daraus, daß im Gegensatz zu Nagasaki die Strahlung in Hiroshima eine

beträchtlichen Anteil von Neutronen hatte. Die statistische Analyse der bisher aufgetretenen Leukämiefälle deutet auf RBW-Werte für Neutronen hin, die jedenfalls wesentlich höher liegen als der Qualitätsfaktor 10, der im Strahlenschutz für Neutronen angenommen wird.

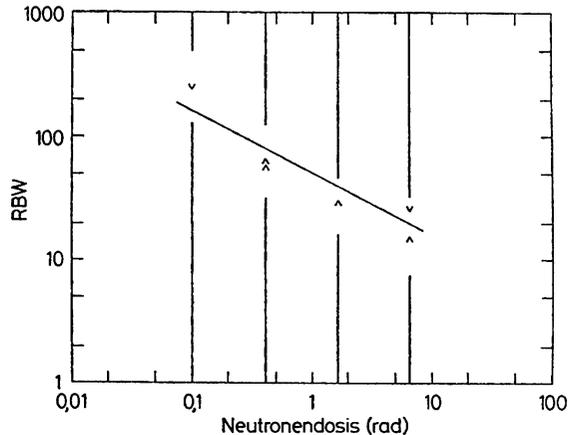


Abb. 9.27: RBW von 430 keV Neutronen relativ zu locker ionisierenden Strahlen für die Erzeugung von Mammatumoren in der Ratte (nach SHELLABARGER et al., 1974). Die vertikalen Balken überdecken die RBW Bereiche, die mit einer statistischen Sicherheit von mehr als 95% auszuschließen sind

9.5. Medizinische Aspekte

Fragestellungen, die heute in der Strahlenbiophysik im Vordergrund stehen, gehen in vielfacher Weise auf theoretische Überlegungen zurück, die sich bereits in den treffertheoretischen Ansätzen ausdrückten. In der Anfangsphase der Strahlenbiophysik ging es um grundsätzliche Probleme, die zu einem besseren theoretischen Verständnis des Organismus führen sollten. Die meisten dieser Probleme sind auch heute noch ungelöst; ohne Zweifel wird das Verständnis der zellulären Strahlenwirkung so lange lückenhaft bleiben, wie die Theorie der Organisation und Funktion der Zelle unvollständig ist. Charakteristisch für die neuere Entwicklung der Strahlenbiophysik ist jedoch, daß sie nicht nur an grundsätzlichen Fragen, sondern ebenso sehr an praktischen Gesichtspunkten orientiert ist. Die wichtigsten Gesichtspunkte sind Strahlenschutz und Strahlentherapie.

Fragen des Strahlenschutzes waren stets von Bedeutung im Zusammenhang mit der diagnostischen und therapeutischen Anwendung ionisierender Strahlen. Da sich diese Anwendungen stark vermehrt haben, werden sie auch weiterhin wichtig bleiben. Darüber hinaus sind jedoch neue Probleme im Zusammenhang mit der Entwicklung nuklearer Technologie aufgetreten. Diese Fragen stehen heute im Mittelpunkt des öffentlichen Interesses, und ihre endgültige Beantwortung wird erst möglich sein, wenn die in den vorangehenden Abschnitten erörterten theoretischen Entwicklungen weitere Fortschritte machen. In Abschnitt 9.5.1 werden einige wichtige Aspekte angedeutet.

Die Anwendung ionisierender Strahlen in der Therapie maligner Erkrankungen hat nicht nur quantitativ zugenommen, sondern in jüngster Zeit auch qualitativ neue Aspekte erhalten. Besonders charakteristisch für die heutige Entwicklung ist der Versuch, neben

den bisher verwendeten locker ionisierenden Strahlen auch schwere Teilchen zu benutzen. Auf einige der hauptsächlichen Gründe, die diese Entwicklung rechtfertigen, wird in Abschnitt 9.5.2 eingegangen.

Die gegenwärtigen Entwicklungen in der Strahlenbiophysik sind aber für die Strahlentherapie nicht nur deshalb von Bedeutung, weil sie zum Einsatz neuer Strahlenarten führen; ebenso bedeutsam sind neue Interpretationen älterer, dem Strahlentherapeuten vertrauter Probleme. Ein charakteristisches Beispiel ist das Problem der Fraktionierung einer Bestrahlungsserie. Hier deuten die neueren, auf strahlenbiologischen Untersuchungen basierenden Vorstellungen Lösungsmöglichkeiten an, die dem Strahlentherapeuten zwar die klinische Erfahrung nicht ersetzen, ihm aber wichtige Hilfe leisten können. Um die Verbindung der theoretischen Überlegungen zu medizinischen Problemen anzudeuten, wird daher auch dieses Problem skizziert.

9.5.1. Probleme des Strahlenschutzes

Eine wesentliche Aufgabe des Strahlenschutzes besteht darin, für die Gesamtbevölkerung und für besondere Gruppen – etwa für beruflich strahlenexponierte Personen – Höchstgrenzen der Strahlenbelastung festzulegen. Ziel kann es dabei nie sein, Strahlenschäden mit absoluter Sicherheit auszuschließen. Bei kleinsten Dosen ist zwar für die einzelne Zelle die Wahrscheinlichkeit gering, von einem geladenen Teilchen durchquert zu werden. Die Zahl der dennoch getroffenen Zellen ist jedoch groß, und an diesen Zellen können somatische oder genetische Schäden ausgelöst werden. Zur Veranschaulichung sei erwähnt, daß allein aufgrund der natürlichen Strahlenbelastung im menschlichen Körper pro Sekunde mehrere Millionen Zellen von einem geladenen Teilchen durchquert werden. Dies ist der Fall, obwohl die Dosisleistung nur etwa 10^{-8} rad/s beträgt.

Bei den kleinen Dosen, die für den Strahlenschutz von Bedeutung sind, und insbesondere bei dicht ionisierenden Strahlen, hängt die in der einzelnen Zelle absorbierte Energie nicht von der Dosis ab, da es sich stets um Energiebeträge handelt, die durch einzelne geladene Teilchen übertragen werden. Mit zunehmender Dosis erhöht sich lediglich die Anzahl der Zellen, in denen ein Ereignis auftritt. Da durch einzelne Absorptionsereignisse genetische Schäden bewirkt werden können und da auch durch Transformation einzelner somatischer Zellen strahleninduzierte Tumoren auftreten können, besteht selbst bei kleinsten Dosen stets ein endliches Risiko. Es gibt keine kritische Schwellendosis der Strahlenwirkung für genetische Effekte oder für strahleninduzierte Carcinogenese.

Unsinnig wäre es jedoch, aus diesen Überlegungen die Forderungen abzuleiten, jede Strahlenbelastung zu vermeiden. Dies ist allein schon wegen der natürlichen Strahlenbelastung, die pro Jahr etwa 0.2 rad beträgt, ausgeschlossen. Ziel des Strahlenschutzes kann es daher nur sein, die Risiken auf ein unbedeutendes Maß zu reduzieren. Dazu jedoch sind Kenntnisse über die Wirksamkeit kleinster Strahldosen nötig. Solche Kenntnisse lassen sich nicht durch direkte Beobachtung erhalten, weil man eben an Dosen interessiert ist, die keine signifikante Erhöhung spontan auftretender Schäden hervorrufen. Man ist daher auf die Extrapolation von Beobachtungen bei höheren Dosen angewiesen. Das ist ein notwendiges Verfahren; es bleibt jedoch unbefriedigend, solange es sich nicht zusätzlich auf theoretische Kenntnisse stützt. Die neueren Untersuchungen zur relativen biologischen Wirksamkeit verschiedener Strahlenarten im Bereich kleiner Dosen haben daher beträchtliche Bedeutung für den Strahlenschutz. Es ist dadurch

zum ersten Mal möglich, neben experimentelle Beobachtungen auch theoretische Aussagen zu stellen.

Besonders wichtig unter den theoretischen Feststellungen ist die Aussage, daß bei kleinen Dosen jeder durch die Strahlenwirkung auf einzelne Zellen hervorgerufene Effekt proportional zur Dosis sein muß. Dies folgt aus der Tatsache, daß mit Verringerung der Dosis selbst bei locker ionisierenden Strahlen der Punkt erreicht wird, bei dem nur mehr ein geringer Bruchteil aller Zellen von einem geladenen Teilchen durchquert wird. Da die Anzahl der betroffenen Zellen dann der Dosis proportional ist, muß jeder Effekt, der auf die Schädigung einzelner Zellen zurückgeht, dosisproportional sein.

Die mikrodosimetrische Analyse kommt zu dem Ergebnis, daß die relative biologische Wirksamkeit dicht ionisierender Strahlen mit abnehmender Dosis zunimmt und im Grenzfall beträchtliche Werte annehmen kann. Die in Abschnitt 9.4.4.3 zitierten experimentellen Resultate bestätigen diese Aussage und weisen auf RBW-Werte von Neutronen hin, die 100 überschreiten. Dies könnte eine Änderung der gegenwärtig für die verschiedenen Strahlenarten verwendeten *Qualitätsfaktoren* erzwingen.

Die Festlegung von Qualitätsfaktoren ist nötig, da die höchstzulässige Strahlenbelastung nicht durch einen Grenzwert der Energiedosis für die verschiedenen Strahlenarten, sondern durch einen Grenzwert des sogenannten *Dosisäquivalents* bestimmt wird. Das Dosisäquivalent ist definiert als Produkt der Energiedosis D und des für die verschiedenen Strahlenarten festgelegten Qualitätsfaktors:

$$H = QD. \quad (5.1)$$

Das Dosisäquivalent hat demnach die gleiche Dimension wie die Energiedosis und wird daher in denselben Einheiten gemessen. Um Verwechslungen zu vermeiden, benützt man jedoch die speziellen Namen rem oder Sievert statt der Bezeichnungen rad oder Gray.

Tab. 1

L_{∞} in Wasser keV/ μm	Q
3.5 und weniger	1
7.0	2
23	5
53	10
175 und mehr	20

Der Qualitätsfaktor ist von der ICRP (International Commission for Radiation Protection) als Funktion $Q(L)$ des linearen Energietransfers festgelegt worden. Numerische Werte sind in Tabelle 1 angegeben. Um in einem gemischten Strahlungsfeld den Qualitätsfaktor zu erhalten, muß man $Q(L)$ über die LET-Verteilung integrieren; zur Vereinfachung wurde jedoch auch die Möglichkeit offengelassen, für Neutronen summarisch den Qualitätsfaktor 10 zu benutzen.

Das höchstzulässige Dosisäquivalent für beruflich strahlenexponierte Personen ist gegenwärtig auf 5 rem pro Jahr festgelegt. Möglicherweise wird diese Bestimmung jedoch durch die Einführung spezieller Faktoren für einzelne Organe modifiziert werden. Eine neue Definition des Dosisäquivalents könnte dann auf einer Mittelung der für die einzelnen Organe erhaltenen Werte beruhen. Noch aktueller ist jedoch die Frage, ob

die bisherigen Qualitätsfaktoren sinnvoll sind und weiter verwendet werden sollen. Die in Abschnitt 9.4 erwähnten experimentellen Beobachtungen legen es nahe, entweder den Qualitätsfaktor dicht ionisierender Strahlen heraufzusetzen oder ihn für locker ionisierende Strahlen herabzusetzen. In beiden Fällen könnte es zu einer Revision der zulässigen Höchstwerte des Dosisäquivalents kommen.

9.5.2. Möglichkeiten neuer Strahlenarten in der Therapie

Der Strahlentherapeut hat in einer Vielfalt verschiedener Situationen das gleiche Grundproblem. Es besteht darin, den Tumor zu inaktivieren, ohne das gesunde Gewebe irreversibel zu schädigen. Zwei hauptsächliche Faktoren können dieses Ziel erschweren. Die erste Schwierigkeit ist, daß bei vielen Strahlenarten und in vielen Bestrahlungssituationen die Dosis so von der Tiefe im bestrahlten Gewebe abhängt, daß einerseits die vor dem Tumor liegenden Gewebereiche beträchtliche Dosen erhalten, andererseits noch hinter dem Tumor liegende Organe mitbestrahlt werden. Die zweite Schwierigkeit besteht darin, daß der Tumor häufig anoxische Zellbereiche aufweist, die erst bei höheren Strahlendosen ausgeschaltet werden und daher einen selektiven Überlebensvorteil gegenüber gesundem Gewebe haben.

Bei dicht ionisierenden Strahlen ist der Sauerstoffeffekt zwar nicht ausgeschaltet, aber, wie in Abschnitt 9.3 besprochen, im Vergleich zu locker ionisierenden Strahlen doch deutlich reduziert. Es war daher naheliegend, dicht ionisierende Strahlen in der Therapie einzusetzen. Erste Versuche, Neutronen in der Therapie maligner Erkrankungen anzuwenden, wurden bereits vor Jahrzehnten gemacht. Sie hatten zunächst keinen Erfolg, weil zuwenig über die biologische Wirksamkeit von Neutronen und insbesondere über das Fehlen von Erholungsvorgängen nach Neutronenbestrahlung bekannt war. Erst in jüngster Zeit wurde es möglich, aufgrund der an Zellkulturen gewonnenen experimentellen Daten besser fundierte Bestrahlungspläne aufzustellen. Auch stehen erst seit kurzem Beschleuniger zur Verfügung, die zur Erzeugung von Neutronen im geeigneten Energiebereich oberhalb von etwa 15 MeV verwendet werden können. Die Neutronentherapie steht erst am Anfang, doch zeichnen sich bereits gewisse Erfolge ab. Ein endgültiges Urteil über ihre Vor- oder Nachteile ist gegenwärtig noch nicht möglich.

Wenn die Neutronentherapie sich wegen des verringerten Sauerstoffeffektes als vorteilhaft erweist, so steht dem der Nachteil gegenüber, daß die Abhängigkeit der Dosis von der Tiefe im bestrahltem Gewebe fast dieselbe ist wie bei der in der konventionellen Therapie verwendeten γ -Strahlung; die Dosis fällt nahezu exponentiell mit der Tiefe ab. Das ist in vielen Fällen ungünstiger als die Tiefenabhängigkeit, die sich mit schnellen Elektronen erreichen läßt. Erstrebenswert ist eine Bestrahlungsweise, bei der die Dosis ihren maximalen Wert nicht nahe der Oberfläche, sondern erst in der Tiefe, d. h. im Herdgebiet erreicht. Diese Möglichkeit ist durch schwere geladene Teilchen gegeben. Man braucht zwar Teilchenenergien von vielen Millionen eV, um mit schweren geladenen Teilchen Reichweiten zu erhalten, die es gestatten, auch tiefliegende Tumoren zu erreichen. Einzelne Beschleuniger, die dafür geeignet sind, stehen jedoch bereits zur Verfügung.

Schwere geladene Teilchen, die nahezu geradlinig in das Gewebe eindringen, verlieren mit zunehmender Tiefe an Energie und haben dann höhere Ionisationsdichte. Dies führt nicht nur zu einem Anstieg der Dosis in der Tiefe, sondern wegen der mit wachsendem LET erhöhten biologischen Wirksamkeit zu einer noch ausgeprägteren Verstärkung des

biologischen Effektes. Bei Protonen ist dieser Aufbau eines Gipfels der Dosis und der zellulären Wirksamkeit relativ gering; künftig werden jedoch schwerere Teilchen anwendbar sein, bei denen dieses Phänomen weit mehr ins Gewicht fällt.

Eine zusätzliche Möglichkeit ist schließlich durch die Verwendung negativer π -Mesonen gegeben. Diese mittelschweren Teilchen haben zwar eine relativ geringe Ionisationsdichte, jedoch werden sie am Ende ihrer Reichweite in Atomkernen absorbiert, um deren Zertrümmerung in zahlreiche dicht ionisierende Fragmente auszulösen. Daher ist die Dosis zunächst nahezu konstant, am Ende der Reichweite ergibt sich dagegen ein ausgeprägter Gipfel mit merklich erhöhter biologischer Wirksamkeit. Durch geeignete Wahl der Teilchenenergien läßt sich dieser Gipfel der Lage des Tumors anpassen. Prinzipiell ist es auf diese Weise möglich, mit fast beliebiger Genauigkeit einen gewünschten Dosisverlauf im Tumor und in den dem Tumor benachbarten Geweben zu erreichen.

Zusätzlich zu dem günstigen Verlauf der Dosis mit der Tiefe haben die schweren geladenen Teilchen den Vorteil, daß der Sauerstoffeffekt im Vergleich zu locker ionisierenden Strahlen verringert ist. Ob die Reduktion des Sauerstoffeffektes jedoch ein wesentlicher Faktor ist, bleibt offen. In vielen Situationen reicht die bei einer fraktionierten Bestrahlung auftretende Reoxygenierung aus, um das Problem der hypoxischen Gewebereiche selbst bei Verwendung konventioneller Strahlenarten zu lösen. Zudem deutet sich neuerdings die Möglichkeit der klinischen Verwendung chemischer Verbindungen an, die die Strahlenempfindlichkeit hypoxischer Zellen erhöhen.

9.5.3. Der Zeitfaktor in der Strahlentherapie

Es war eine frühe klinische Erfahrung, daß sich in den meisten Fällen eine erfolgreiche Strahlentherapie nur durch vielfache Fraktionierung der Dosis über mehrere Wochen hinweg erreichen läßt. Je größer die Anzahl der Einzelfraktionen und je länger die Gesamtdauer der Bestrahlung ist, umso stärker ist dabei die Gesamtdosis zu erhöhen. Es dauerte jedoch lange, bis Regeln gefunden wurden, die diese Abhängigkeit quantitativ ausdrücken. Es ist hier nicht möglich, auf diesen wichtigen Fragenkomplex im einzelnen einzugehen. Es soll daher nur beispielhaft ein wesentlicher Aspekt behandelt werden.

F. ELLIS schlug aufgrund klinischer Daten eine Formel vor, die es erlaubt, die Toleranzdosis D_t der Haut für eine Bestrahlungsserie zu berechnen, die aus N Einzelfraktionen besteht und eine Gesamtdauer von T Tagen hat:

$$D_t = (\text{NSD})N^{0.24}T^{0.11}. \quad (5.2)$$

Die Größe NSD, die in der Gleichung als Koeffizient auftritt, wurde von Ellis Nominal Standard Dose genannt. In typischen Fällen ist $\text{NSD} = 1800$ rad, jedoch hängt der tatsächliche Wert von der Art des Gewebes und von der Größe des Bestrahlungsfeldes ab. Auch gilt die Gleichung in dieser Form nur für locker ionisierende Strahlung.

Die Formel von Ellis wird sehr allgemein in der klinischen Praxis angewandt. Sie stellt eine empirische Relation dar und ist nicht an ein bestimmtes Modell gebunden, das die Toleranz der Haut mit einer gewissen zellulären Überlebensrate verknüpft. Dies ist gerechtfertigt, da sich die Praxis vor allem auf klinische Erfahrung und erst in zweiter Linie auf theoretische Modelle stützen muß. Andererseits hat die rein empirische Formulierung den Nachteil, daß sie sich nicht ohne weiteres auf Sonderfälle verallgemeinern läßt. Da die Ellis-Formel nur für gleichmäßige Bestrahlungsserien gilt, fehlt eine

entsprechende Relation für die nicht immer vermeidbaren unregelmäßigen oder unterbrochenen Bestrahlungsserien. Man behilft sich hier mit Näherungsformeln.

Diese Nachteile vermeidet ein anderes Verfahren, das L. COHEN einführte. Die Toleranzgrenze wird dabei bestimmt, indem angenommen wird, jede Einzeldosis verringere den Anteil der überlebenden Zellen entsprechend einer durch Gl. (4.3) bestimmten Dosiswirkungsbeziehung. Der während der Bestrahlung einsetzenden Repopulation wird durch eine geeignete zeitabhängige Funktion Rechnung getragen. Kriterium dafür, daß die Toleranz der Haut nicht überschritten wird, ist die am Ende der Bestrahlungsserie erreichte zelluläre Überlebensrate; sie darf einen kritischen Wert nicht unterschreiten. Mit Hilfe dieses Verfahrens kann die Toleranzgrenze auch für beliebige, unregelmäßige Fraktionierungen bestimmt werden. Voraussetzung ist lediglich, daß die einzelnen Fraktionen einen zeitlichen Abstand von mindestens 8 Stunden haben, so daß sich in der Zwischenzeit der subletale Schaden (siehe Abschnitt 9.3.2) erholen kann.

Das Verfahren von Cohen ist sinnvoll und nützlich. Ein gewisser Nachteil ist allerdings, daß die Beziehung zur Ellis-Gleichung unbestimmt bleibt. Jedoch läßt sich dieser Nachteil dadurch vermeiden, daß man eine Überlebenskurve benützt, die im Spezialfall gleichmäßiger Fraktionierungen zur Ellis-Formel führt.

Es läßt sich zeigen, daß die Ellis-Formel folgender Gleichung für die Wirksamkeit einer Einzelfraktion der Dosis d entspricht:

$$S(d) = e^{-kd^{1.32}}. \quad (5.3)$$

Das Symbol d ist hier für die Dosis der Einzelfraktion benutzt, um eine Verwechslung mit der insgesamt in der Bestrahlungsserie applizierten Dosis zu vermeiden.

Es ist angenommen, daß die Einzeldosis d die zelluläre Überlebensrate um den Faktor $S(d)$ reduziert. Hat man es mit zahlreichen Einzelfraktionen d_i ($i = 1, 2, \dots, N$) zu tun, so resultiert folglich die Überlebensrate:

$$S = \prod_{i=1}^N S(d_i) \quad (5.4)$$

oder

$$\begin{aligned} -\ln S &= \sum_{i=1}^N -\ln S(d_i) \\ &= \sum_{i=1}^N kd_i^{1.32}. \end{aligned} \quad (5.5)$$

In diesen Überlegungen ist allerdings die im Normalgewebe schon während der Bestrahlungsserie einsetzende Repopulation noch vernachlässigt. Um die Repopulation zu berücksichtigen, nimmt man an, jeder die Wirkung einer Einzelfraktion darstellende, ursprüngliche Term $kd_i^{1.32}$ nehme mit der Zeit t ab. Übereinstimmung mit der Ellis-Formel wird erreicht, wenn man dafür folgende Relation annimmt:

$$\ln S(d_i) = kd_i^{1.32}/(t+1)^{0.145}. \quad (5.6)$$

Für die am Ende der Bestrahlungsserie erreichte zelluläre Überlebensrate erhält man damit die Gleichung:

$$\ln S = k \sum_{i=1}^N d_i^{1.32}/(T-t_i)^{0.145} \quad (5.7)$$

wobei t_i der Zeitpunkt der i -ten Bestrahlung und T der Zeitpunkt einen Tag nach der letzten Bestrahlung ist; alle Zeiten sind in Tagen ausgedrückt.

Da zwei Bestrahlungsserien, die zum gleichen Endwert $\ln S$ führen, als äquivalent betrachtet werden, erlaubt Gl. (5.7) den Vergleich beliebiger, auch unregelmäßiger Bestrahlungsserien. Daß diese Behandlungsweise zu Resultaten führt, die der Ellis-Formel entsprechen, sei hier ohne Ableitung festgestellt. Da es im gegenwärtigen Zusammenhang mehr um die Grundgedanken als um die numerischen Auswertungen geht, wird auch nicht auf die Relation eingegangen, die zwischen der Konstanten k und dem kritischen Wert von $\ln S$ einerseits und dem in der Ellis-Formel auftretenden Koeffizienten NSD andererseits besteht.

Wichtig an diesen Überlegungen ist nicht nur ihre praktische Anwendbarkeit, sondern auch die Tatsache, daß hier indirekt aus klinischen Erfahrungen die Form einer Dosiswirkungskurve erschlossen wird. Die der Gl. (5.3) entsprechende Überlebenskurve ist in Abb. 9.28 wiedergegeben. Als verstärkte Linie angedeutet ist der Bereich gebräuchlicher Einzeldosen von etwa 200 bis 600 rad.

Es wäre ungerechtfertigt, die Gültigkeit des hier Gesagten und insbesondere die Gültigkeit von Gl. (5.3) auch außerhalb des klinisch erprobten Bereiches der Höhe und der Anzahl der Einzelfractionen anzunehmen. Nach Gl. (5.3) ist die Neigung der Überlebenskurve bei kleinsten Dosen null. Dies widerspricht allen an Zellkulturen gewonnenen Erfahrungen (siehe Abschnitte 3 und 4) und macht es daher von vorneherein unmöglich, die Gleichung auch auf die mehr und mehr an Bedeutung gewinnenden kontinuierlichen Bestrahlungen mit implantierten Radioisotopen anzuwenden. Der Grund ist, daß die Wirkung solcher kontinuierlicher Bestrahlungen durch die Anfangsneigung der Überlebenskurve bestimmt wird. Man kann jedoch versuchen, den klinisch belegten

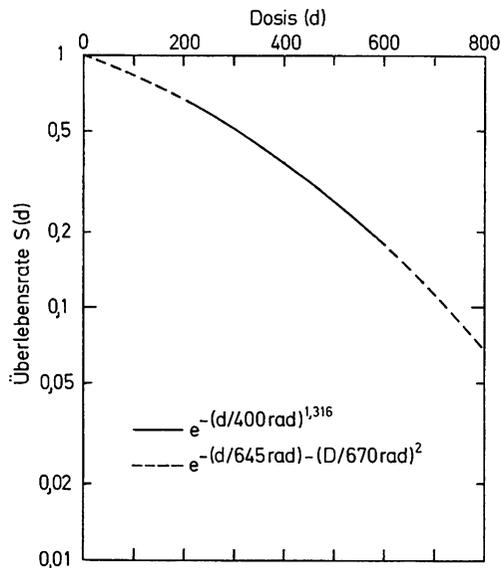


Abb. 9.28: Die der Ellis-Formel entsprechend Überlebenskurve ist im Bereich von 200–600 rad aufgetragen. Die gestrichelte Linie ist die Fortsetzung der Kurve durch die linear-quadratische Gleichung.

Die Überlebensskala ist aufgrund der Ellis-Formel nur bis auf einen konstanten Faktor festlegbar. Dieser Faktor ist hier so angenommen, daß die Überlebenskurve etwa den Beobachtungen an Zellkulturen entspricht

Bereich der Überlebenskurve durch die biophysikalisch begründbare linear-quadratische Überlebenskurve wiederzugeben. Eine solche Anpassung ist in Abb. 9.28 durch die gestrichelte Kurve dargestellt. Diese Kurve ist sinnvoll und könnte auch im Bereich kleiner Dosen gültig sein. Ihre Anwendbarkeit auf kontinuierliche Bestrahlungen kann aber nur durch den Vergleich mit klinischen Beobachtungen geprüft werden.

Das Problem der Toleranzdosis bei fraktionierter Bestrahlung verdeutlicht die Verbindung zwischen theoretischen Aspekten der Strahlenbiophysik und klinischen Anwendungen ionisierender Strahlen. Wie O. HUG betont hat, wird sich diese Verbindung noch vertiefen, wenn künftig versucht wird, optimale Fraktionierungsschemata aus Ergebnissen der Zellkinetik und der experimentellen Tumorthherapie abzuleiten.

Literaturhinweise

A Generelle Darstellungen

Advances in Radiation Biology. Academic Press, New York-London

Vol. 1: ed. by AUGENSTEIN, L. G., MASON, R. and QUASTLER, H., 1964.

Vol. 2: ed. by AUGENSTEIN, L. G., MASON, R. and ZELLE, M., 1966.

Vol. 3: ed. by AUGENSTEIN, L. G., MASON, R. and ZELLE, M., 1969.

Vol. 4: ed. by LETT, J. T., ADLER, H. and ZELLE, M., 1974.

BACQ, Z. M., ALEXANDER, P.: Fundamentals of Radiobiology. Pergamon Press, Oxford-London-New York-Paris, 1955, 2. Aufl. 1961.

DERTINGER, H., JUNG, H.: Molekulare Strahlenbiologie, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1969.

ERRERA, M., FORSSBERG, A.: Mechanisms in Radiobiology. Academic Press, New York-London, 1960.

FRITZ-NIGGLI, H.: Strahlenbiologie, Grundlagen und Ergebnisse. Thieme, Stuttgart, 1959.

Handbuch der Medizinischen Radiologie. Bd. II Strahlenbiologie, Springer, Berlin-Heidelberg-New York

Teil 1: Hrsg. ZUPPINGER, A., 1966.

Teil 2: Hrsg. ZUPPINGER, A., 1966.

Teil 3: Hrsg. HUG, O., ZUPPINGER, A., 1972.

HUG, O.: Medizinische Strahlenkunde. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1974.

LEA, D. E.: Action of Radiation on Living Cells, 2. Aufl., University Press, Cambridge, 1956.

Radiation Research: Biomedical, Chemical, and Physical Perspectives.

Ed. by NYGAARD, O. F. et al. Academic Press, New York-San Francisco-London, 1975.

B Generelle Darstellungen zu den einzelnen Abschnitten

Abschnitt 1

DESSAUER, F.: Quantenbiologie, herausgegeben und ergänzt von K. Sommermeyer, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1964.

HUG, O., KELLERER, A. M.: Stochastik der Strahlenwirkung. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1966.

SOMMERMEYER, K.: Quantenphysik der Strahlenwirkung in Biologie und Medizin. Akadem. Verlagsges. Leipzig, 1952.

SOMMERMEYER, K.: Die Entwicklung der Treffertheorie seit dem Jahre 1946 unter besonderer Berücksichtigung ihrer Anwendung auf die biologische Wirkung energiereicher Strahlen. In: Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin, Krebsforschung (Ergebnisse 1952-1958). Hrsg. Schinz, Holt-husen, Langendorff, Rajewsky und Schubert, Thieme, Stuttgart, 1959.

TIMOFEEFF-RESSOWSKY, N. V., IVANOV, V. I., KOROGODIN, V. J.: Die Anwendung des Trefferprinzips in der Strahlenbiologie, Fischer, Jena, 1972.

TIMOFEEFF-RESSOWSKY, N. V., ZIMMER, K. G.: Das Trefferprinzip in der Biologie. Hirzel, Leipzig, 1947.

ZIMMER, K. G.: Studien zur quantitativen Strahlenbiologie. Verl. Akad. Lit. Mainz, Wiesbaden, 1966.

Abschnitt 2

- BUNDE, E.: Medizinische Röntgentechnik, Teil 2: Physikalisch-technischer Teil. 1. Grundlagen der Strahlendiagnostik und -therapie mit Apparatetechnik. Hrsg. Schoen. Thieme, Stuttgart, 1953.
- GLOCKER, R., MACHERAUCH, E.: Röntgen- und Kernphysik für Mediziner und Biophysiker, Thieme, Stuttgart, 1965.
- GOODWIN, P. N., QUIMBY, E. H., MORGAN, R. H.: Physical Foundation of Radiology. Harper & Row, New York-Evanston-London, 1970.
- HINE, G. J., BROWNELL, G. L.: Radiation Dosimetry. Academic Press, New York, 1956.
- JAEGER, R. G., HÜBNER, W.: Dosimetrie und Strahlenschutz, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, 1974.
- OLIVER, R.: Radiation Physics in Radiology. Blackwell, Oxford, 1966.
- Radiation Dosimetry. Academic Press, New York
- Vol. 1: Fundamentals. Ed. by ATTIX, F. H., ROESCH, W. C., 1968.
- Vol. 2: Instrumentation. Ed. by ATTIX, F. H., ROESCH, W. C., 1966.
- Vol. 3: Sources, Fields, Measurements, and Applications, Ed. by ATTIX, F. H., TOCHILIN, E., 1969.
- Suppl. 1: Topics in Radiation Dosimetry. Ed. by ATTIX, F. H., 1972.
- WHYTE, G. N.: Principles of Radiation Dosimetry. Wiley, New York, 1959.

Abschnitt 3

- BARENDSSEN, G. W.: Mechanism of Action of Different Ionizing Radiations on the Proliferative Capacity of Mammalian Cells, A. Cole ed., Marcel Dekker (New York). Theoretical and Experimental Biophysics 1, 167-231, 1967.
- BARENDSSEN, G. W.: Responses of cultured cells, tumours and normal tissues to radiations of different linear energy transfer. Current Topics in Radiat. Res. 4, 293-353, 1968.
- BAUCHINGER, M.: Strahleninduzierte Chromosomenaberrationen. In: Handbuch der Med. Radiologie, p. 127-178, Bd. 11/3. Hrsg. HUG, O. u. ZUPPINGER, A. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1972.
- ELKIND, M. M., WHITMORE, G.: The Radiobiology of Cultured Mammalian Cells. Gordon and Breach, London, 1967.
- HALL, E. J.: Radiobiology for the Radiologist. HARPER & ROW, New York, 1973.
- TROTT, K.-R.: Strahlenwirkungen auf die Vermehrung von Säugetierzellen. In: Handbuch der Med. Radiologie, p. 43-125, Bd. 11/3. Hrsg. HUG, O. u. ZUPPINGER, A. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1972.
- WOLFF, S.: Radiation induced chromosome aberrations. Columbia Univ. Press, New York-London, 1963.

Abschnitt 4

- KELLERER, A. M., HUG, O.: Theory of dose-effects relations. In: Handbuch der Med. Radiologie p. 1-42, Bd. II/3. Hrsg. HUG, O. u. ZUPPINGER, A. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1972.
- KELLERER, A. M., ROSSI, H. H.: The theory of dual radiation action. In: Current Topics in Radiat. Res. 8, 85-158, 1972, North-Holland.
- LEA, D. E.: Action of radiation on living cells. 2. Aufl., Univ. Press, Cambridge, 1956.
- Microdosimetry
1. Symposium, ed. by EBERT, H. G., Euratom 3747 d-f-e, Brussels, 1968.
 2. Symposium, ed. by EBERT, H. G., Euratom 4452 d-f-e, Brussels, 1970.
 3. Symposium, ed. by EBERT, H. G., Euratom 4810 d-f-e, Luxembourg, 1972.
 4. Symposium, ed. by BOOZ, J. et al., Euratom 5122 d-e-f, Luxembourg, 1974.
 5. Symposium, ed. by BOOZ, J. et al., Euratom 5452 d-e-f, Luxembourg, 1976.
- Physical Mechanisms in Radiation Biology. CONF-721001, ed. by COOPER, R. D. and WOOD, R. W.: National Technical Information Service, U.S. Department of Commerce, Springfield, Virginia 22151 1974.

Abschnitt 5

- ALEXANDER, P.: Atomic Radiation and Life, Penguin Books, Harmondsworth, 1957.
- HALL, E. J.: Radiation and Life. Pergamon Press, Oxford, 1976.
- HALL, E. J.: Radiobiology for the Radiologist. Harper and Row, New York, 1973.

- HUG, O., KELLERER, A. M., ZUPPINGER, A.: Der Zeitfaktor. In: Handbuch der Med. Radiologie, Bd. II/1, p. 271–354. Hrsg. ZUPPINGER, A., Springer, Berlin–Heidelberg–New York, 1966.
- ICRP. Annals of the ICRP, Publication 26. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Pergamon Press, Oxford–New York–Frankfurt 1, 3, 1977.
- KÄRCHER, K. H.: Einführung in die klinisch experimentelle Radiologie. Urban & Schwarzenberg, München–Berlin, 1964.
- KÄRCHER, K. H.: Aktuelle Probleme der klinischen Strahlenbiologie. Springer, Berlin–Heidelberg–New York, 1970.
- National Academy of Sciences–National Research Council. The Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Washington, D.C., 1972.
- SCHERER, E.: Strahlentherapie, Radiologische Onkologie. Springer, Berlin–Heidelberg–New York, 1976.
- UNSCEAR-Report: Report of the United Nations Scientific Commission on the Effects of Atomic Radiation. Ionizing Radiation: Levels and Effects. Vol. I, II, United Nations, New York, 1972.
- U.S. Atomic Energy Commission. Radionuclide Carcinogenesis, CONF-720505, AEC Symposium Series 29, Washington, D.C., 1973.

C Einzelarbeiten

Abschnitt 1

- BLAU, M., ALTENBURGER, K.: Über einige Wirkungen von Strahlen. *Z. Physik* 12, 315, 1922.
- CROWTHER, J. A.: Some considerations relative to the action of X-rays on tissue cells. *Proc. roy. Soc. (London) B* 96, 207, 1924.
- CROWTHER, J. A.: The action of X-rays on *Colpidium colpoda*. *Proc. roy. Soc. (London) B* 100, 390, 1926.
- DESSAUER, F.: Über einige Wirkungen von Strahlen. *Z. Physik* 12, 38, 1922.
- DESSAUER, F.: Über primäre Vorgänge der Strahlenwirkung. *Arch. exp. Zellforsch.* 11, 65, 1931.
- DESSAUER, F.: Untersuchungen über das Grundproblem der biologischen Strahlenwirkungen. In: Zehn Jahre Forschung auf dem physikalisch-medizinischen Grenzgebiet. Thieme, Leipzig, 1931.
- DESSAUER, F.: Quantenphysik der biologischen Röntgenstrahlen-Wirkungen. *Z. Physik* 84, 218, 1933.
- HUG, O., KELLERER, A. M.: Zur Interpretation der Dosiswirkungsbeziehungen in der Strahlenbiologie. *Biophys. J.* 20–32, 1963.
- JORDAN, P.: Biologische Strahlenwirkung und Physik der Gene. *Z. Physik* 39, 345, 1938.
- JORDAN, P.: Die Verstärkertheorie der Organismen in ihrem gegenwärtigen Stand. *Naturwissenschaften* 26, 537, 1938.
- JORDAN, P.: Die Stellung der Quantenphysik zu aktuellen Problemen der Biologie. *Arch. ges. Virusforschung* 1, 1, 1939.
- KELLERER, A. M., HUG, O.: Zur Kinetik der Strahlenwirkung. *Biophysik* 1, 33–50, 1963.
- POLLARD, E. C.: The action of ionizing radiation on virus. *Virus Res.* 11, 109, 1954.
- RÖNTGEN, W. K.: Eine neue Art von Strahlen. *Sitzungsberichte der Würzburger Physik-med. Gesellschaft* 1895, Stahl'sche Königliche Hof- und Universitäts-Buch- und Kunsthandlung, Würzburg, 1896.
- SWANN, W. F. G., del ROSARIO, C.: The effect of radioactive radiations upon euglena. *J. Franklin Inst.* 211, 303, 1931.

Abschnitt 2

- BOAG, J. W.: The distribution of linear energy transfer or «Ion Density» for fast neutrons in water. *Radiat. Res.* 1, 323–341, 1954.
- BRUSTAD, T.: Heavy Ions and some Aspects of their Use in Molecular and Cellular Radiobiology. In: *Adv. Biol. Med. Phys.* 8, 161, Academic Press, 1962.
- HARDER, D.: Physikalische Grundlagen zur relativen biologischen Wirksamkeit verschiedener Strahlenarten, *Biophysik* 1, 225–258, 1964.
- HUGHES, D. J., SCHWARTZ, R. B.: Neutron Cross Sections. Brookhaven National Laboratory, Document 325, Government Printing Office, Washington, D.C.
- ICRU: Linear Energy Transfer. Report-16, International Commission on Radiation Units and Measurements (Washington, D.C.), 1970.
- ICRU: Radiation Quantities and Units, Report-19, International Commission on Radiation Units and Measurements (Washington, D.C.), 1971.

- KELLERER, A. M.: Analysis of Patterns of Energy Deposition. In: Proc. of the Second Symposium on Microdosimetry. Ed. by Ebert, H. G., Euratom 4452 d-f-e, Brussels, 107-134, 1970.
- KELLERER, A. M., CHMELEVSKY, D.: Criteria for the Applicability of the LET. *Radiat. Res.* 63, 226-234, 1975.
- KELLERER, A. M., ROSSI, H. H.: Summary of Quantities and Functions Employed in Microdosimetry. In: Proc. of the Second Symposium on Microdosimetry. Ed. by Ebert, H. G., Euratom 4452 d-f-e, Brussels, 843-853, 1970.
- ROSSI, H. H.: Specification of radiation quality. *Radiat. Res.* 10, 522-531, 1959.
- ROSSI, H. H.: Spatial distribution of energy deposition by ionizing radiation. *Radiat. Res., Suppl.* 2, 290-299, 1960.
- ROSSI, H. H.: Distribution of radiation energy in the cell. *Radiology* 78, 530-535, 1962.
- ROSSI, H. H.: Energy Distribution in the Absorption of Radiation. *Adv. in Biol. and Med. Physics* 11, 27-85, 1967.
- ROSSI, H. H.: Microscopic Energy Distribution in Irradiated Matter. *Radiation Dosimetry*. Academic Press, New York, 1, 43-92, 1968.
- ROSSI, H. H.: The Effects of Small Doses of Ionizing Radiation. *Phys. In Med. and Biology* 15, 255-262, 1970.
- ROSSI, H. H., BIAVATI, M. H., GROSS, W.: Local energy density in irradiated tissues. 1. Radiobiological Significance. *Radiat. Res.* 15, 431-439, 1961.
- ROSSI, H. H., ROSENZWEIG, W.: Measurements of neutron dose as a function of linear energy transfer. *Radiat. Res.* 2, 417-425, 1955.
- WILLIAMSON, C. F., BOUJOT, J. P., PICARD, J.: Tables of range and stopping power of chemical elements for charged particles of energy 0.05 to 500 MeV. Rapport CEA-R-3042 (1966). Service de Documentation. C.E.N. Saclay. B.P.2 - F-91190 Gif s. Yvette.
- WILSON, C. T. R.: Ionization by X-rays and β -rays. *Proc. roy. Soc. A* 104, 1, 192, 1923.

Abschnitt 3

- BIOLA, M. T., LE GO, R., DUCATEZ, G., BOURGUIGNON, M.: Formation de Chromosomes Dicentriques dans les Lymphocytes Humains Soumis in Vitro à un Flux de Rayonnement Mixte (Gamma, Neutrons) In: *Advances in Phys. and Biol. Radiat. Detectors* 633-645, IAEA, Vienna, 1971.
- BLOK, J., LOMAN, H.: The effects of γ -radiation in DNA. *Current Topics in Radiat. Res.* 9, 165-245, 1973.
- BROERSE J. J., BARENDSEN, G. W.: Relative biological effectiveness of fast neutrons on normal tissues. *Current Topics in Radiat. Res.* 8, 305-350, 1973.
- ELKIND, M. M., HAN, A., VOLZ, K. W.: Radiation response of mammalian cells grown in culture. *J. nat. cancer. Inst.* 30, 4, 705, 1963.
- ELKIND, M. M., SINCLAIR, W. K.: Recovery in X-irradiated mammalian cells. *Current Topics in Radiat. Res.* 1, 165-220, 1965.
- ELKIND, M., SUTTON, H.: X-ray Damage and Recovery in Mammalian Cells in Culture. *Nature* 184, 1293-1295, 1959.
- ELKIND, M. M., SUTTON, H.: Radiation response of mammalian cells grown in culture. *Radiat. Res.* 13, 556-593, 1960.
- ELKIND, M. M., SUTTON, H., MOSES, W. B.: Postirradiation survival kinetics of mammalian cells grown in culture. *J. cell. comp. Physiol. (Suppl.)* 58, 113, 1961.
- EPP, E. R., WEISS, H., LING, C. C.: Irradiation of cells by single and double pulses of high intensity radiation: oxygen sensitization and diffusion kinetics. *Current Topics in Radiat. Res.* 11, 201-250, 1976.
- GOOCH, P. C., BENDER, M. A., RANDOLPH, M. L.: Chromosome Aberrations Induced in Human Somatic Cells by Neutrons. In: *Biological Effects of Neutrons and Proton Irradiation. I. Proc. of a Symposium*, Upton, New York (1963), IAEA, Vienna, 1964.
- HAGEN, U.: Strahlenwirkung auf Struktur und Funktion der Desoxyribonukleinsäure. *Biophysik* 9, 279-289, 1973.
- HALL, E. J., BEDFORD, J. S.: Dose Rate: Its effect on the survival of HeLa cells irradiated with gamma rays. *Radiat. Res.* 22, 305-315, 1964.
- HALL, E. J., ROSSI, H. H., KELLERER, A. M., GOODMAN, L. J., MARINO, S.: Radiobiological studies with monoenergetic neutrons. *Radiat. Res.* 54, 431-443, 1973.
- HART, J., PLATZMAN, R. L.: Radiation Chemistry. In: *Mechanisms in Radiobiology*, 93-257. Ed. by M. Errera and A. Forssberg, Vol. I, Academic Press, New York-London, 1961.

- HOWARD-FLANDERS, P.: DNA-Repair. *Ann. Rev. Biochem.* 37, 175–200, 1968.
- HUTCHINSON, F., ARENA, J.: Destruction of the activity of desoxyribonucleic acid in irradiated cells. *Radiat. Res.* 13, 137–147, 1960.
- HUTCHINSON, F., NORCRONS, C.: Inactivation by ionizing radiation of coenzyme A in various cells. *Radiat. Res.* 12, 13–19, 1960.
- HUTCHINSON, F., PRESTON, A., VOGEL, B.: Radiation sensitivity of enzymes in wet and dry yeast cells. *Radiat. Res.* 7, 465–472, 1957.
- KELLERER, A. M., HALL, E. J., ROSSI, H. H., TEEDLA, P.: RBE as a Function of Neutron Energy. II. Statistical Analysis. *Radiat. Res.* 65, 172–186, 1976.
- LATARJET, R.: Interaction of radiation energy with nucleic acids. *Current Topics in Radiat. Res.* 8, 1–38, 1972.
- SASAKI, M. S.: Radiation induced chromosome aberrations in lymphocytes. Possible biological dosimeter in man. In: *Biol. Aspects of radiation protection* (Sugahara, T., Hug, O., Eds.). *Proc. Int. Symp. Kyoto 1969*. Igaku Shoin Ltd. Tokyo, 1971.
- SETLOW, R. B., CARRIER, W. L.: The disappearance of thymine dimers from DNA: An errors correcting mechanism. *Proc. natl. Acad. Sci. U.S.A.* 51, 226–231, 1964.
- SINCLAIR, W. K.: The Shape of Radiation Survival Curves of Mammalian Cells Cultured in vitro. In: *Panel on the Biophysical Aspects of Radiation Quality IAEA, Vienna, IAEA, Vienna 1968*.
- SINCLAIR, W. K., MORTON, R. A.: X-ray and Ultraviolet Sensitivity of Synchronized Chinese Hamster Cells at Various Stages of the Cell Cycle. *Biophys. J.* 5, 1–25, 1965.

Abschnitt 4

- BATEMAN, J. L., ROSSI, H. H., KELLERER, A. M., ROBINSON, C. V., BOND, V. P.: Dose-Dependence of Fast Neutron RBE for Lens Opacification in Mice. *Radiat. Res.* 51, 381–390, 1972.
- BOND, V. P., CRONKITE, E. P., LIPPINCOTT, S. W., SHELLABARGER, C. J.: Studies on radiation induced mammary gland neoplasia in the rat. *Radiat. Res.* 12, 276–285, 1960.
- CHMELEVSKY, D.: Distributions et moyennes des grandeurs microdosimétriques à l'échelle du nanomètre. Rapport CEA-R-4785, Service de Documentation, C.E.N. Saclay (1976). B.P.2 – F-91190 Gif s. Yvette.
- KELLERER, A. M.: A Survey of Approaches to Radiation Biophysics. In: *Proc. of the Fifth Symposium on Microdosimetry*. Ed. by Booz, J. et al., Euratom 5452 d-e-f, Luxembourg, 409–438, 1976.
- NEARY, G. J.: Chromosome Aberrations and the Theory of RBE. 1. General Considerations. *Int. J. Rad. Biol.* 9, 477–502, 1965.
- ROSSI, H. H.: The effects of small doses of ionizing radiation. *Phys. Med. Biol.* 15, 255–262, 1970.
- ROSSI, H. H., KELLERER, A. M.: Radiation carcinogenesis at low doses. *Science* 175, 200–202, 1972.
- ROSSI, H. H., KELLERER, A. M.: The validity of risk estimates of leukemia incidence based on Japanese data. *Radiat. Res.* 58, 131–140, 1974.
- SAVAGE, J. R. K.: Sites of radiation induced chromosome exchanges. In: *Current Topics of Radiat. Res.* 6, 131–194, North-Holland, Amsterdam, 1970.
- SCHMID, E., RIMPL, G., BAUCHINGER, M.: Dose-response relation of chromosome aberrations in human lymphocytes after in vitro irradiation with 3 MeV electrons. *Radiat. Res.* 57, 228–238, 1974.
- SHELLABARGER, C. J., BOND, V. P., CRONKITE, E. P., APONTE, G. E.: Relationship of dose of total-body ⁶⁰Co radiation to incidence of mammary neoplasia in female rats. *Radiat. Induced Cancer, IAEA-SM-118/19*, 1969.
- SHELLABARGER, C. J., KELLERER, A. M., ROSSI, H. H., GOODMAN, L. J., BROWN, R. D., MILLS, R. E., RAO, A. R., SHANLEY, J. P., BOND, V. P.: Rat mammary carcinogenesis following neutron or X-irradiation. In: *Biological Effects of Neutron Irradiation*, 391–401 IAEA, Vienna, 1974.
- SPARROW, A. H., UNDERBRINK, A. G., ROSSI, H. H.: Mutations induced in *Tradescantia* by small doses of X-rays and neutrons. Analysis of dose-response curves. *Science* 176, 916–918, 1972.
- VOGEL, H. H.: Mammary Gland Neoplasms after Fission Neutron Irradiation. *Nature* 222, 1279–1281, 1969.
- VOGEL, H. H., ZALDIVAR, R.: Experimental Mammary Neoplasms: A comparison of Effectiveness Between Neutrons, X- and Gamma-Radiation, USAEC Symposium at Oak Ridge, Tenn. CONF-691106, 207–229, 1969.
- WOLFF, S., ATWOOD, K. C., RANDOLPH, M. L., LUIPPOLD, H. E.: Factors Limiting the Number of Radiation-Induced Chromosome Exchanges. *J. Biophys. and Biochem. Cyt.* 4, 365–372, 1958.

Abschnitt 5

- BEWLEY, D. K.: Fast neutron beams for therapy. *Current Topics in Radiat. Res.* 6, 249–292, 1970.
- COHEN, L.: Theoretical 'iso-survival' formulae for fractionated radiation therapy. *Brit. J. Radiol.* 41, 522–528, 1968.
- ELLIS, F.: The relationship of biological effects to dose-time-fractionation factors in radiotherapy. *Current Topics in Radiat. Res.* 4, 357–398, 1968.
- ELLIS, F.: Dose, time and fractionation. A clinical hypothesis. *Clin. Radiol.* 20, 1–7, 1969.
- ELLIS, F.: Nominal standard dose and the ret. *Brit. J. Radiol.* 44, 101–108, 1971.
- ELKIND, M. M., WITHERS, H. R., BELLI, J. A.: Intracellular repair and the oxygen effect in radiobiology and radiotherapy. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 3, 55–87 1968.
- FIELD, S.: An historical survey of radiobiology and radiotherapy with fast neutrons. *Current Topics in Radiat. Res.* 11, 1–86, 1976.
- FOWLER, J. F.: Radiation biology as applied to radiotherapy. *Current Topics in Radiat. Res.* 2, 303–364, 1966.
- FOWLER, J. F.: Rationale of dose fractionation. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 3, 6–23 1968.
- GABRIEL-JÜRGENS, P., GREMEL, H., WENDHAUSEN, H.: Die Entwicklung und Anwendung der Nominal Standard Dose für die Toleranzdosis des gesunden Gewebes in der Strahlentherapie. *Strahlentherapie* 151, 99–112, 1976.
- HUG, O.: Einführung in das Problem des Zeitfaktors und seine therapeutische Bedeutung. *Strahlentherapie* 153, 362–370, 1977.
- ISHIMARU, T., HOSHINO, T., ICHIMARU, M., OKADA, H., TOMIYASU, T., TSUCHIMOTO, T.: Leukemia in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1. October 1950–30. September 1966, *Radiat. Res.* 45, 216–233, 1971.
- KELLERER, A. M.: Grundlagen der Ellis-Formel. *Strahlentherapie* 153, 384–392, 1977.
- LINDOP, P. J.: Tissue effects of radiation in relation to radiotherapy. *Current Topics in Radiat. Res.* 6, 293–324, 1970.
- RAJU, M. R., RICHMAN, C.: Negative pion radiotherapy: physical and radiobiological aspects. *Current Topics in Radiat. Res.* 8, 159–233, 1972.
- STRANDQVIST, M.: Studien über die kumulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung. *Acta radiol., Suppl. LV*, Stockholm, 1944.
- VAN DEN BRENK, H. A. S.: The oxygen effect in radiation therapy. *Current Topics in Radiat. Res.* 5, 197–254, 1969.