

Strahlenbiologie

**beschäftigt sich mit der Wirkung energiereicher Strahlung
(ionisierende Strahlung, Ultraviolettstrahlung) auf lebende
Objekte (Viren, Bakterien, Pflanzen und Tiere
insbesondere Mensch)**

Wechselwirkung ionisierender Strahlung mit biologischen Objekten

Aufbau und Funktion der Erbinformation (DNA)

Schädigung und Reparatur der DNA

Stochastische und nichtstochastische Strahlenschäden

Genetische / Somatische Strahlenschäden

Frühschäden / Spätschäden

Wechselwirkung ionisierender Strahlung mit biologischen Objekten

Aufbau und Funktion der Erbinformation (DNA)

Schädigung und Reparatur der DNA

Stochastische und nichtstochastische Strahlenschäden

Genetische / Somatische Strahlenschäden

Frühschäden / Spätschäden

Belastung des menschlichen Körpers durch natürliche Strahlung

$$\sim 2 \text{ mSv} = 2 \cdot 10^{-3} \text{ J/kg/Jahr}$$

Die Ionisationsenergie von Wasser beträgt:

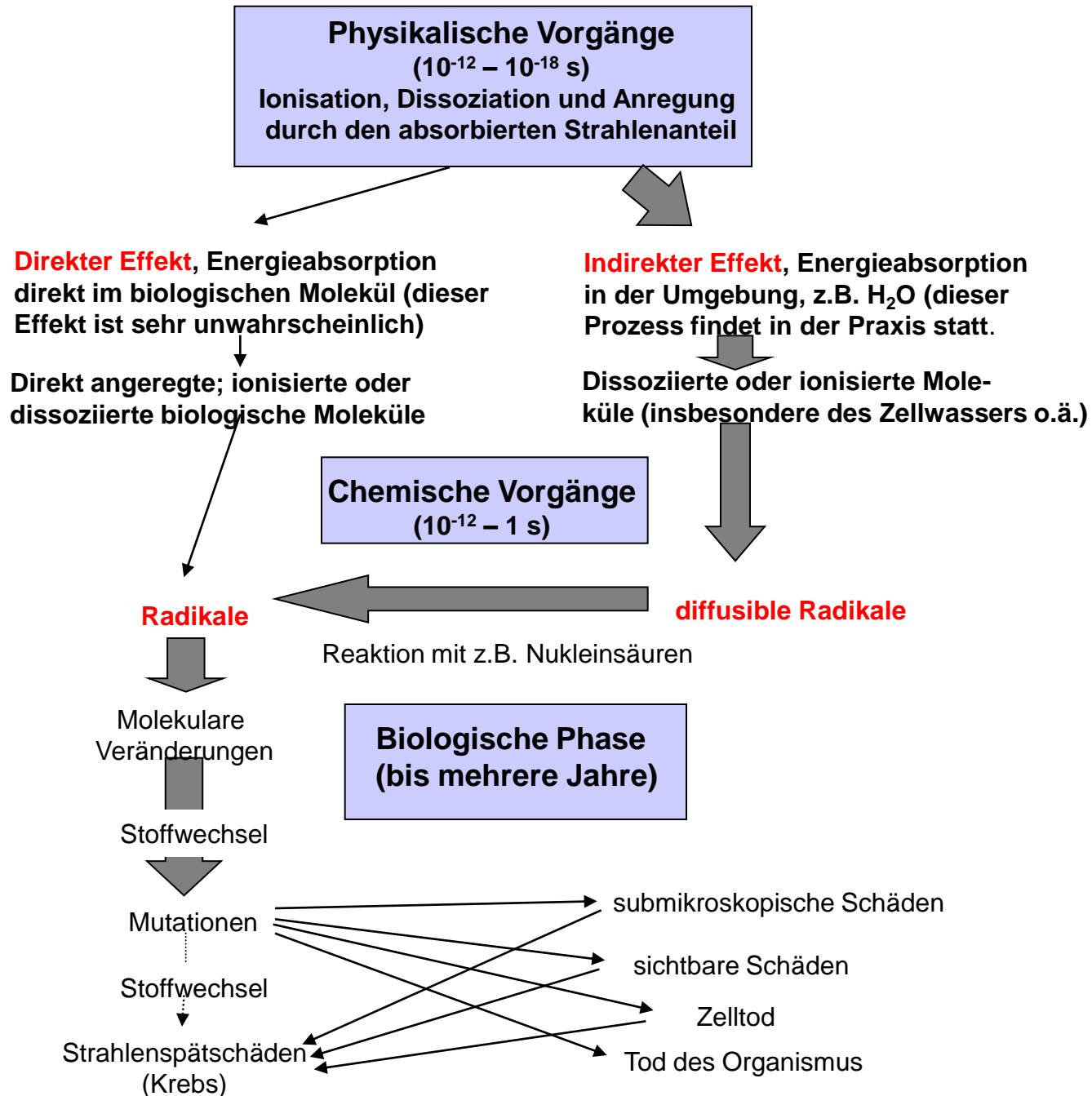
$$\sim 30 \text{ eV} = 48 \cdot 10^{-19} \text{ J}$$

→ $4 \cdot 10^{14}$ Ionenpaare/Jahr/kg

→ 10^9 Ionisationen/s/Mensch

Effektives Reparatursystem ist absolute Voraussetzung zum Überleben

Einwirkung von Strahlung auf Zellen und Organismen

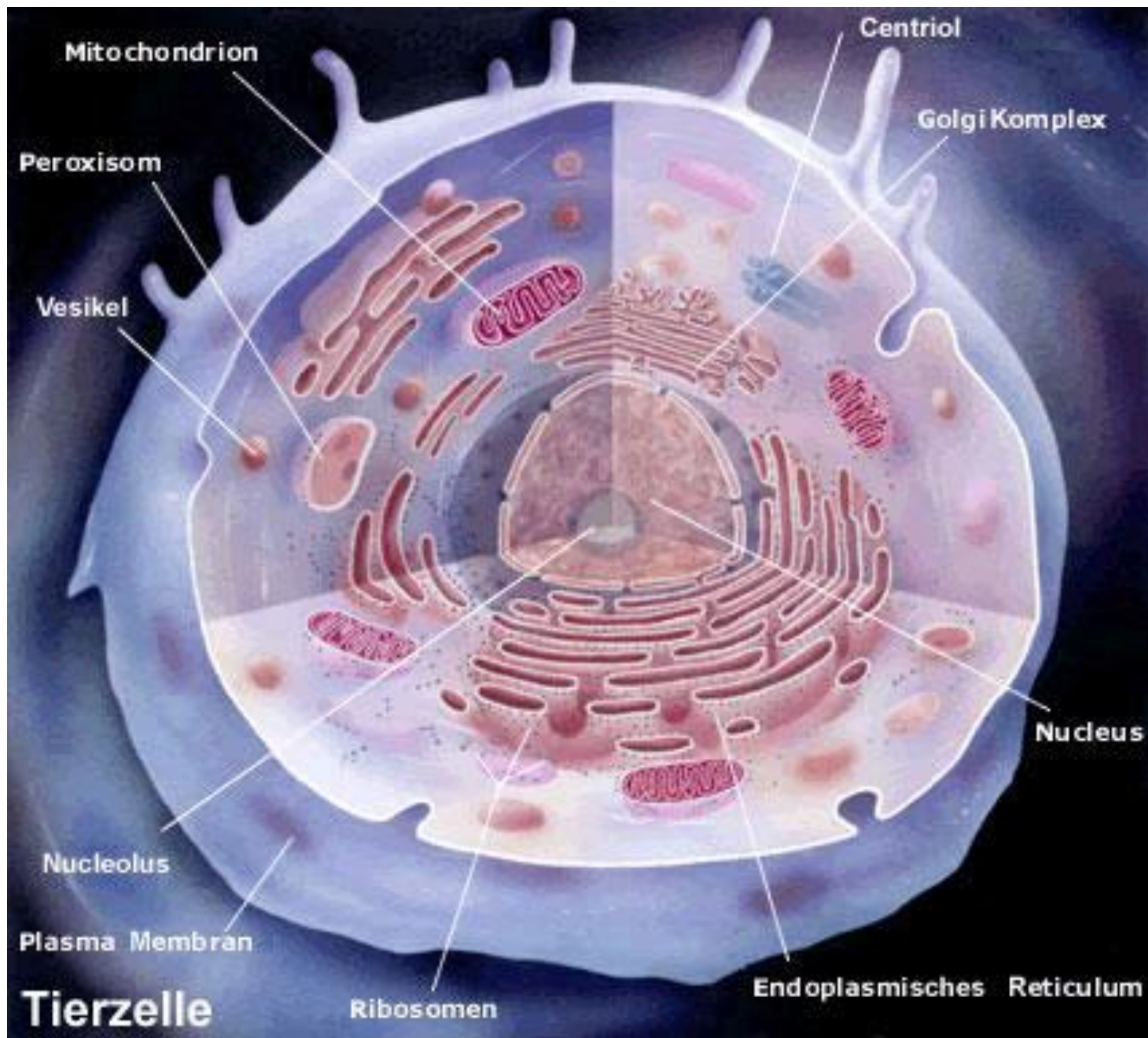


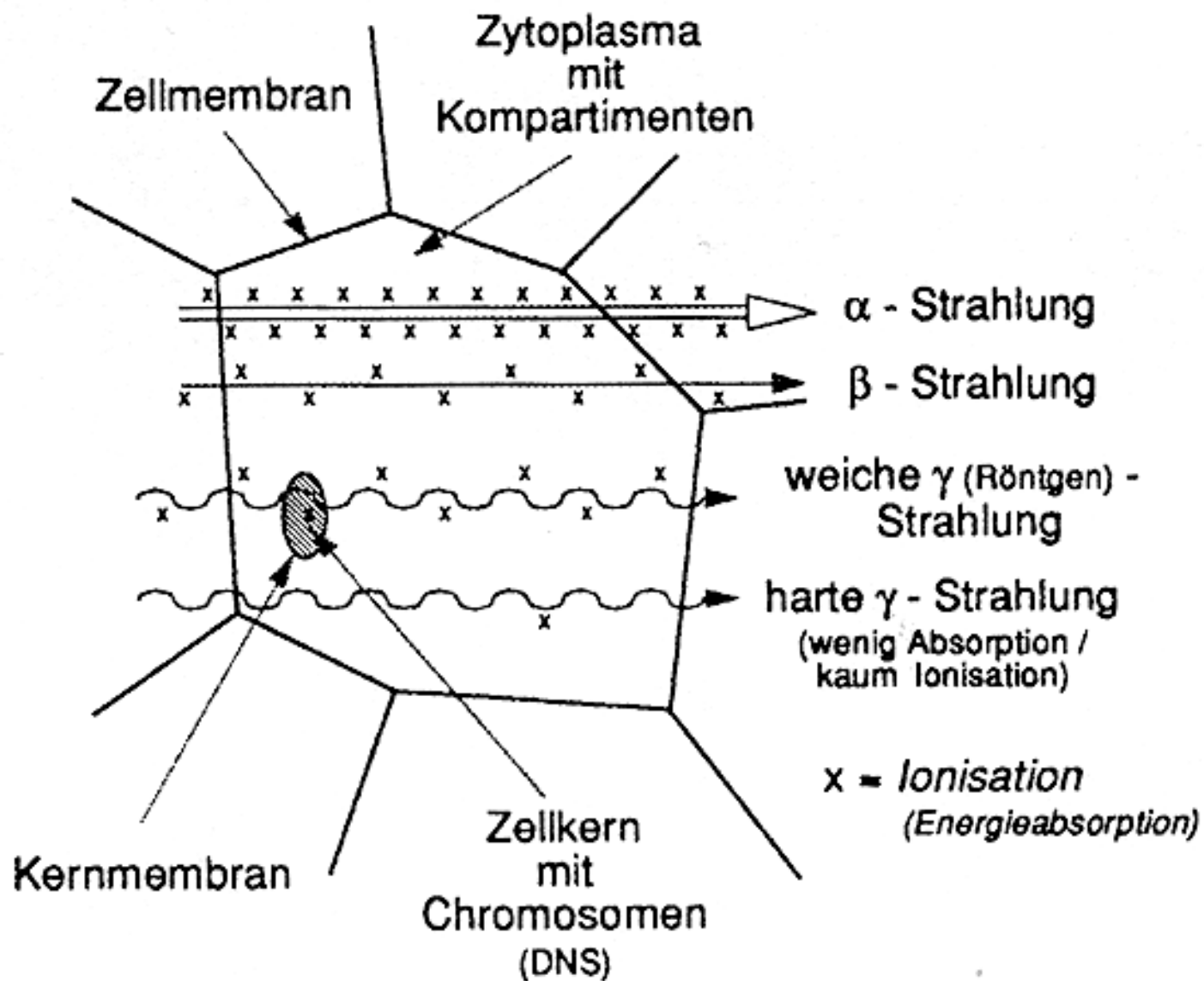
GOTTHUS-DRAPER Gesetz

**Von einer auf ein biologisches Objekt treffenden
ionisierenden Strahlung wird nur der absorbierte
Anteil wirksam**



Unterschiedliche Strahlung - unterschiedliche Wirkung





Quantifizierung der Ionenergebnisse

Warum? Anzahl der Ionisationsereignisse ist ein Maß für die zu erwartende biologische Bedeutung

Ionendichte: Anzahl der Ionisationsereignisse entlang des Weges durch das Gewebe

Linearer Energie-Transfer (LET):

Energieverlust (dE) eines primären ionisierenden Teilchens entlang eines Weges (ds)

Quantifizierung der biologische Wirkung

Relative Biologische Wirksamkeit (RBW)

$$(RBW)_U = \left(\frac{D_{ref}}{D_x} \right)_U$$

Verhältnis zweier Energiedosen D , die zum gleichen Bestrahlungsergebnis führen

Referenz-Energiedosis: Co-60- γ -Strahlung oder
250 keV-Röntgenstrahlung

Äquivalenzdosis ($Sv = J/kg$)

$$H = RBW * D \quad \text{bzw.} \quad H = Q * D$$

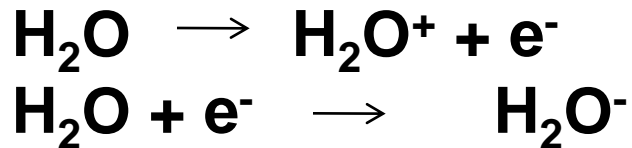
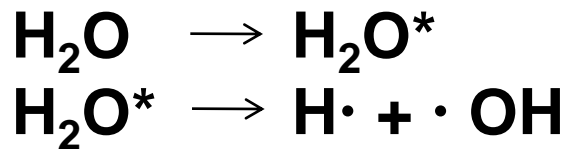
Linearer Energietransfer verschiedener Strahlenarten und daraus resultierender Qualitätsfaktor QF

	Strahlenart	Energie (MeV)	LET (KeV/μm)	QF
grosser LET	α-Strahlen	5,0	90	20
	schnelle Neutronen	6,2	21	10
	Protonen	2,0	17	10
kleiner LET	Röntgenstrahlen	0,2	2,5	1
	⁶⁰Cobalt-γ-Strahlen	1,3	0,3	1
	β-Strahlen	2,0	0,3	1

Indirekte Wirkung von Strahlung

Bei der indirekten Wirkung entstehen durch ionisierende Strahlung (hauptsächlich aus Wasser) diffusible Radikale. Erst sekundär wird die Strahlenenergie an die Makromoleküle weitergegeben. Energieabsorption und biologische Wirkung erfolgen hier also in verschiedenen Molekülen.

Ionisation von Wasser:



Radiolyse von H₂O

1. Anregung
2. Molekül zerfällt > Radikalbildung
3. e⁻ reagiert mit weiterem H₂O > Radikal

ungepaarte e⁻ od. e⁻ Lücke
bestrebt e⁻ von anderen Atomen
einzufangen

Schutz vor Folgen ionisierender Strahlung

indirekte Wirkung

direkte Wirkung

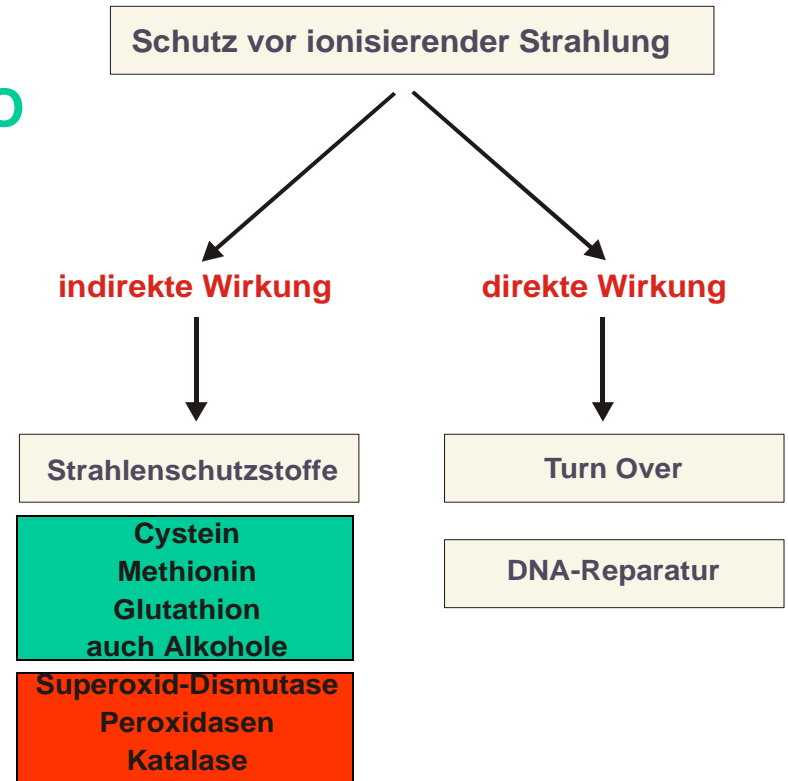
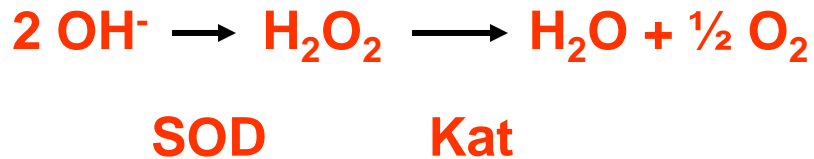
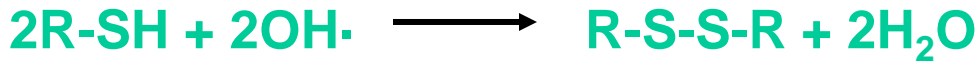
Strahlenschutzstoffe

Turn Over

Cystein
Methionin
Glutathion
auch Alkohole
Superoxid-Dismutase
Peroxidasen
Katalase

DNA-Reparatur

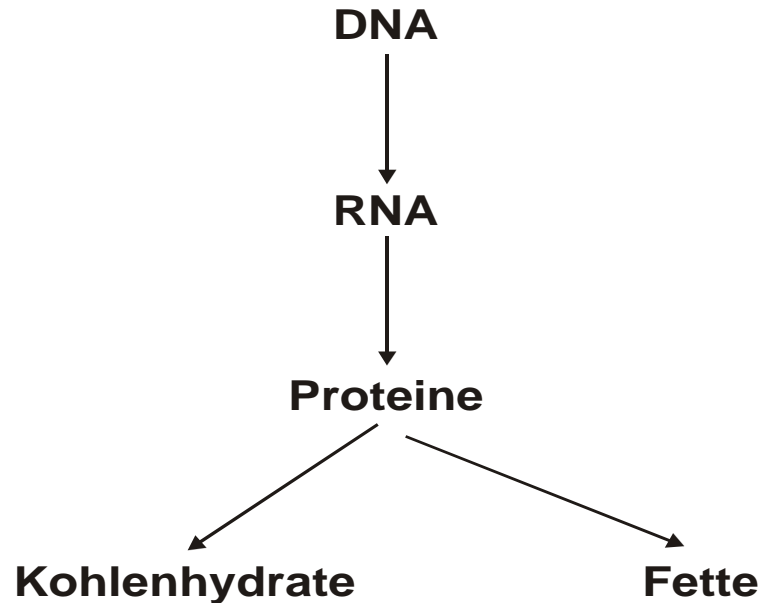
Oxidation von -SH u. -OH Gruppen

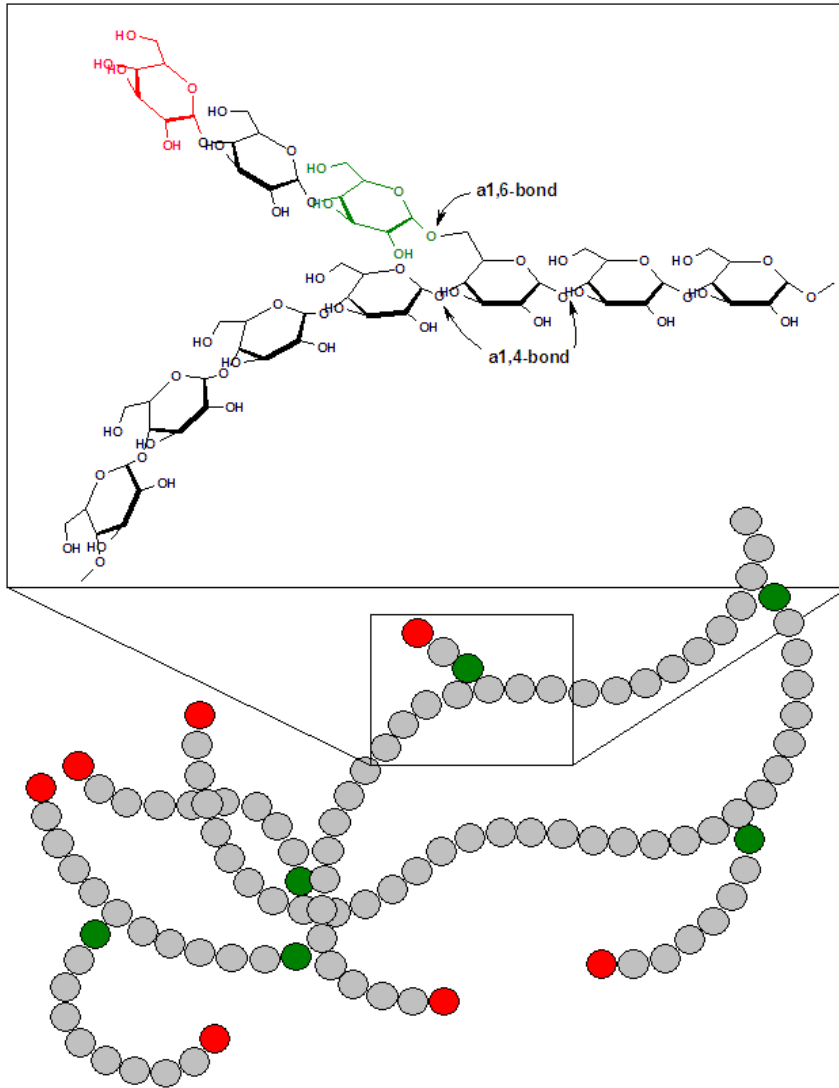


Direkte Wirkung von Strahlung

Die direkte Wirkung ionisierender Strahlung ist dadurch gekennzeichnet, daß die Energieabsorption im empfindlichen biologischen Molekül selbst erfolgt. Treffer, die Nukleinsäuren, insbesondere im Zellkern, chemisch verändern, können für die Zelle schwerwiegende Folgen haben.

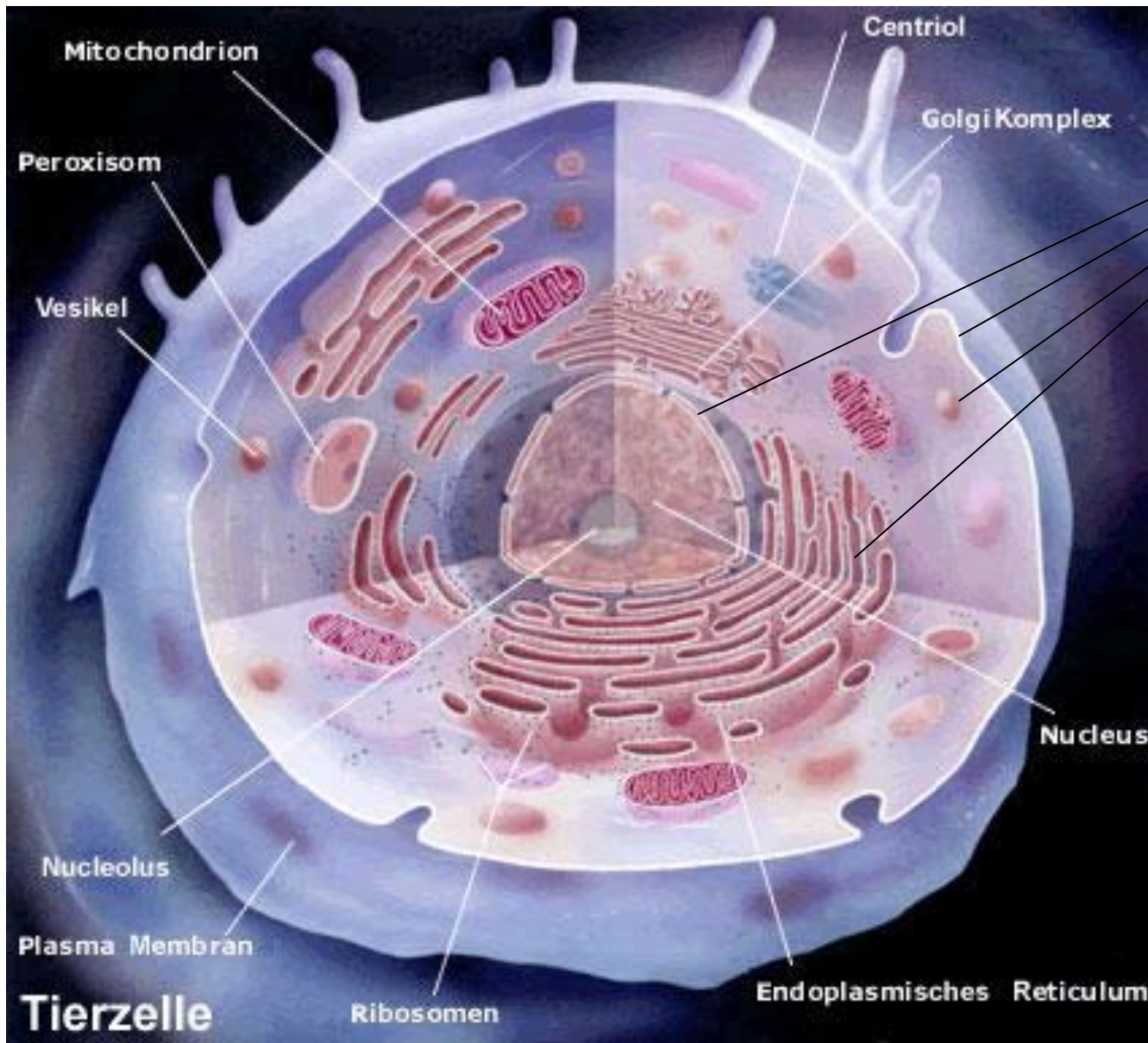
Hierarchie der Makromoleküle in einer Zelle





Glycogen

Kohlenhydrat /
Energiespeicher
im
Muskelgewebe



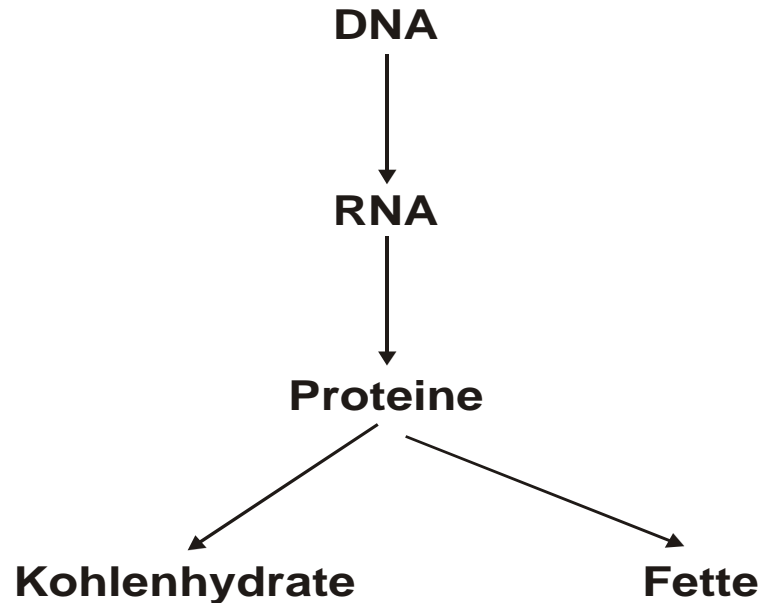
Lipide
=Fette

Als Speicher
oder als
Membranlipid

Direkte Wirkung von Strahlung

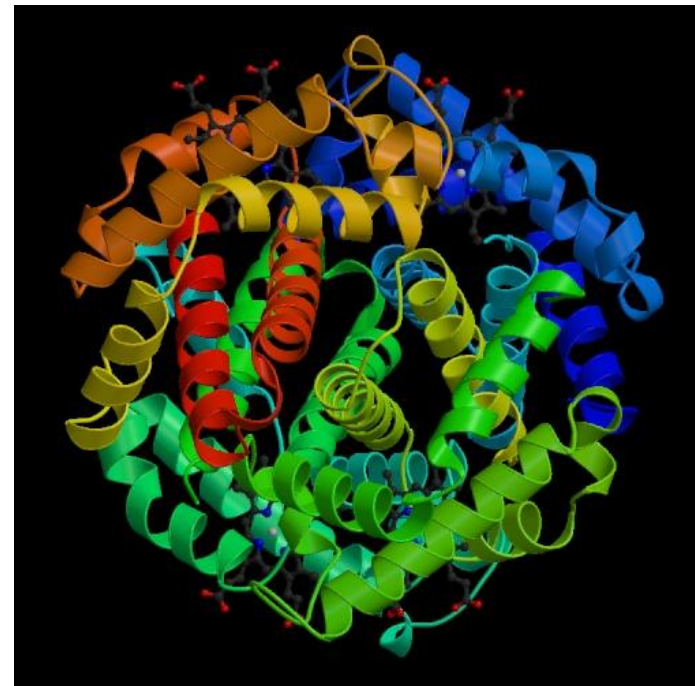
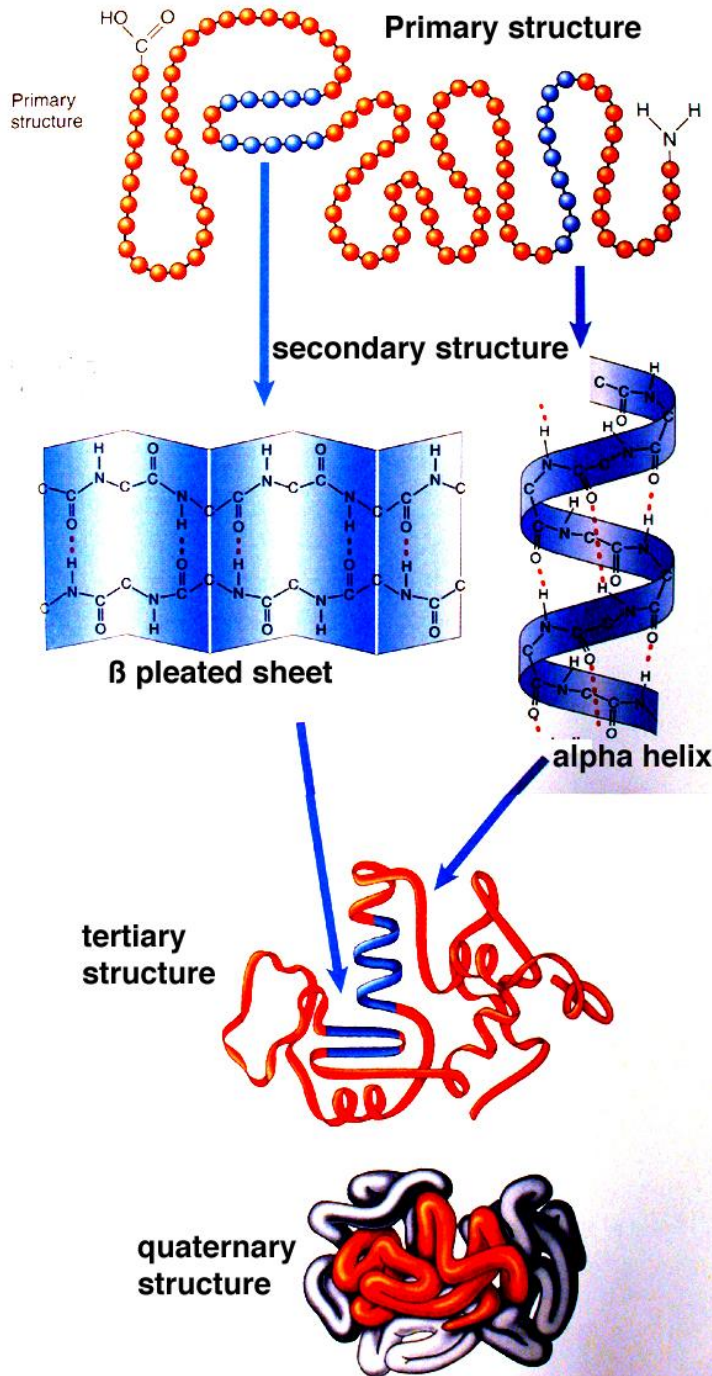
Die direkte Wirkung ionisierender Strahlung ist dadurch gekennzeichnet, daß die Energieabsorption im empfindlichen biologischen Molekül selbst erfolgt. Treffer, die Nukleinsäuren, insbesondere im Zellkern, chemisch verändern, können für die Zelle schwerwiegende Folgen haben.

Hierarchie der Makromoleküle in einer Zelle



PROTEINE

22 Aminosäuren

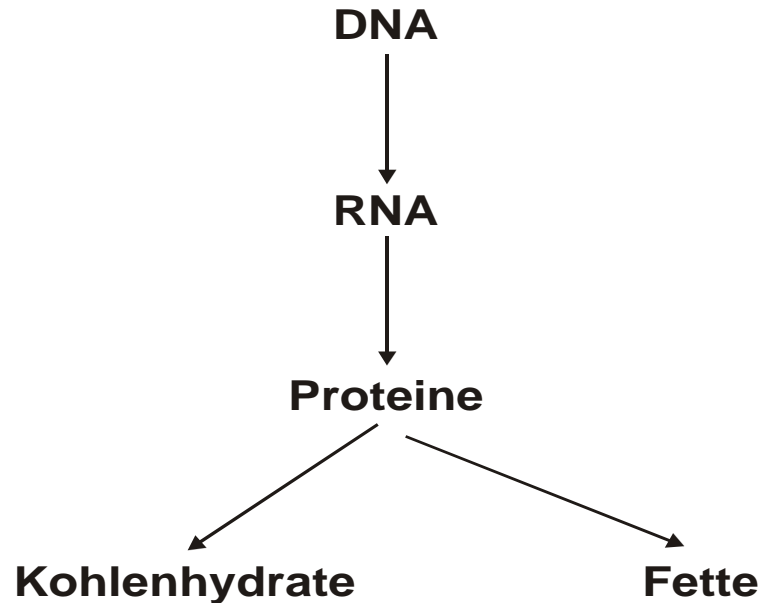


Enzym

Direkte Wirkung von Strahlung

Die direkte Wirkung ionisierender Strahlung ist dadurch gekennzeichnet, daß die Energieabsorption im empfindlichen biologischen Molekül selbst erfolgt. Treffer, die Nukleinsäuren, insbesondere im Zellkern, chemisch verändern, können für die Zelle schwerwiegende Folgen haben.

Hierarchie der Makromoleküle in einer Zelle



Wechselwirkung ionisierender Strahlung mit biologischen Objekten

Aufbau und Funktion der Erbinformation (DNA)

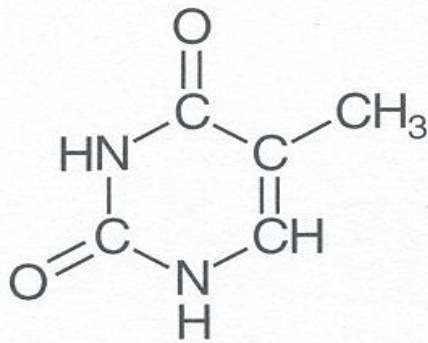
Schädigung und Reparatur der DNA

Stochastische und nichtstochastische Strahlenschäden

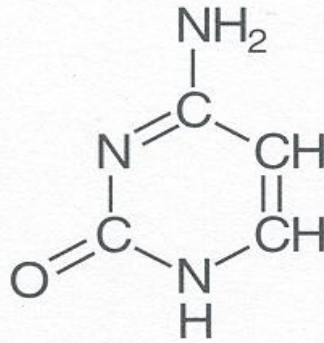
Genetische / Somatische Strahlenschäden

Frühschäden / Spätschäden

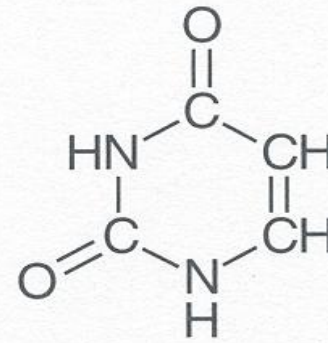
Pyrimidine



Thymin
T
(DNA)

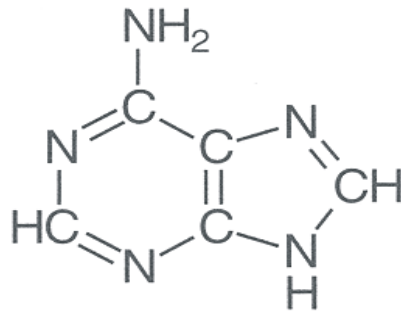


Cytosin
C

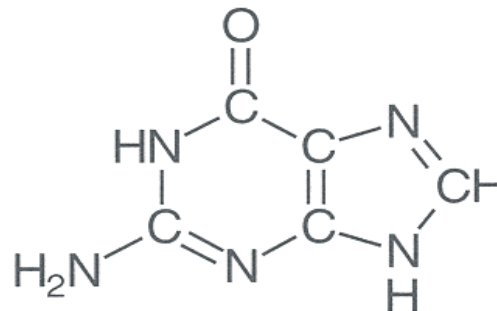


Uracil
U
(RNA)

Purine

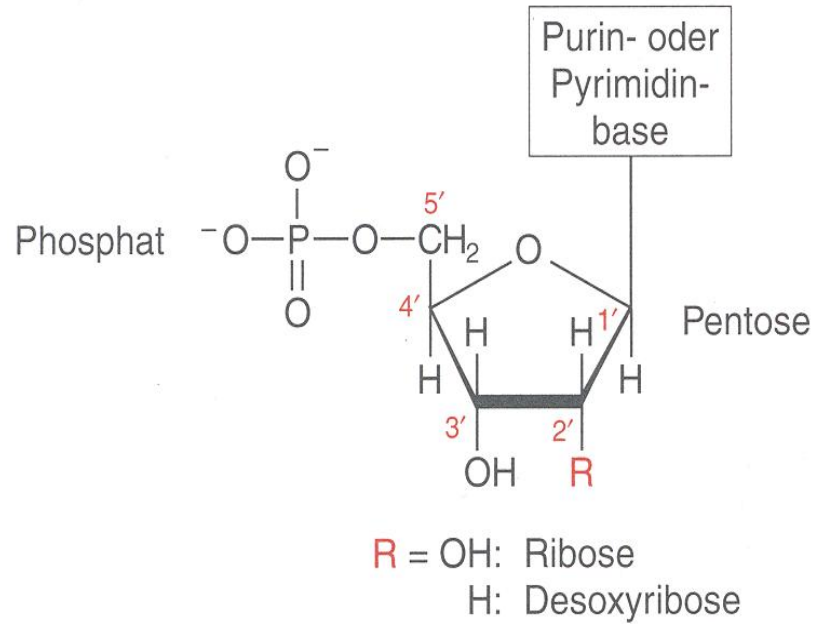
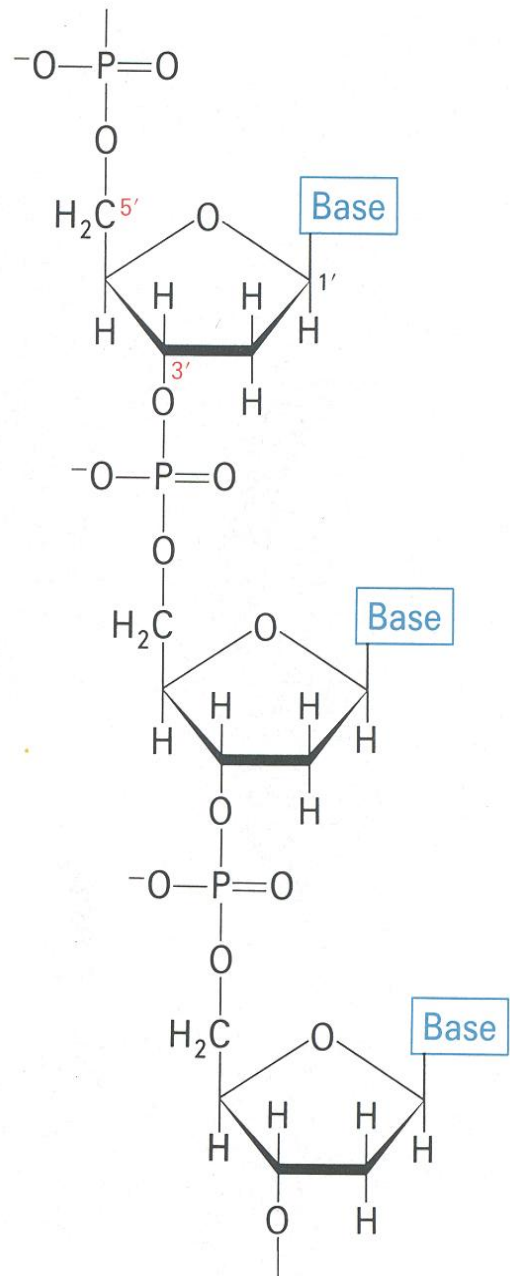


Adenin
A



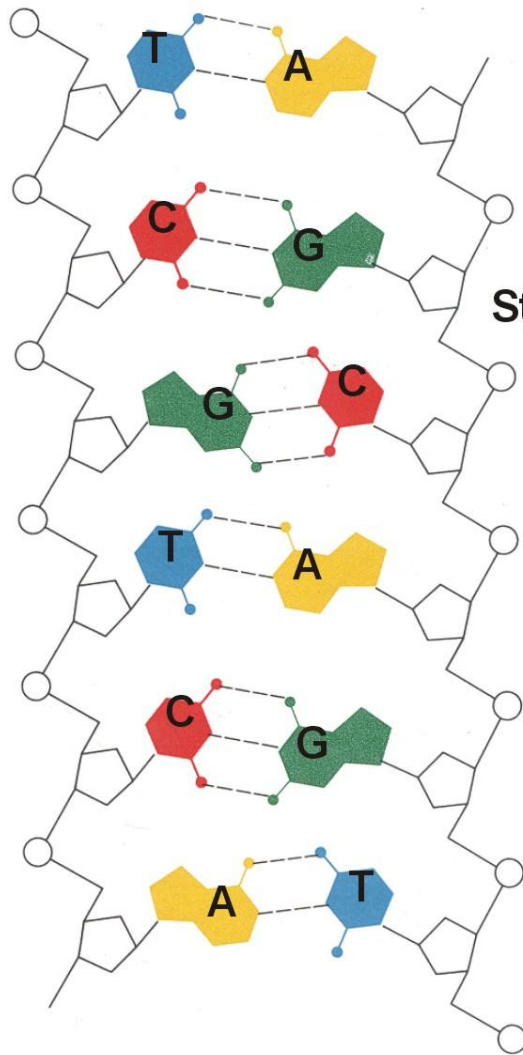
Guanin
G

Aufbau von Nukleinsäuren



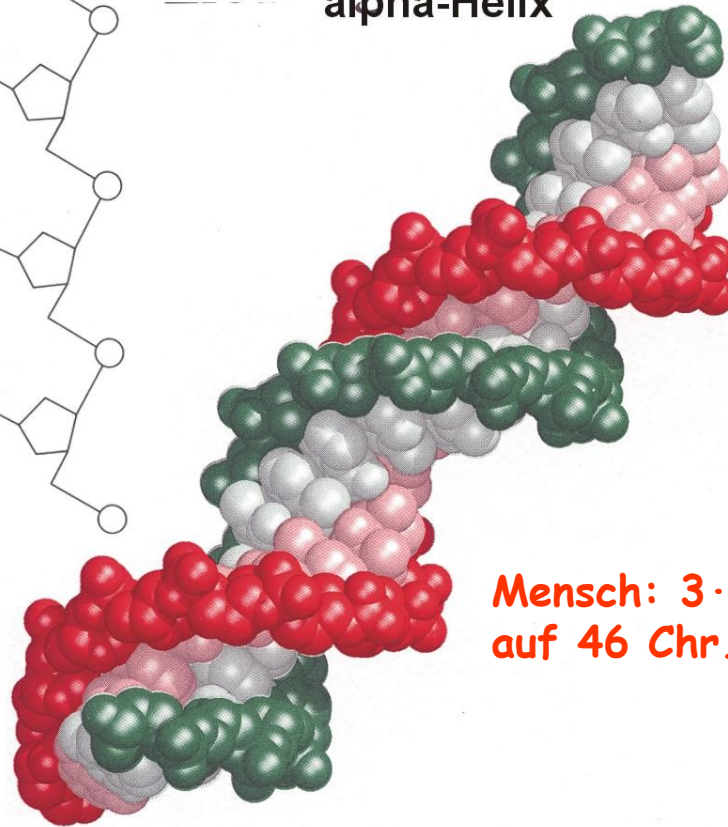
Phosphatgruppe am C5 des einen Zuckers ist mit OH-Gruppe am C3 des anderen Zuckers verestert

DNA-Struktur



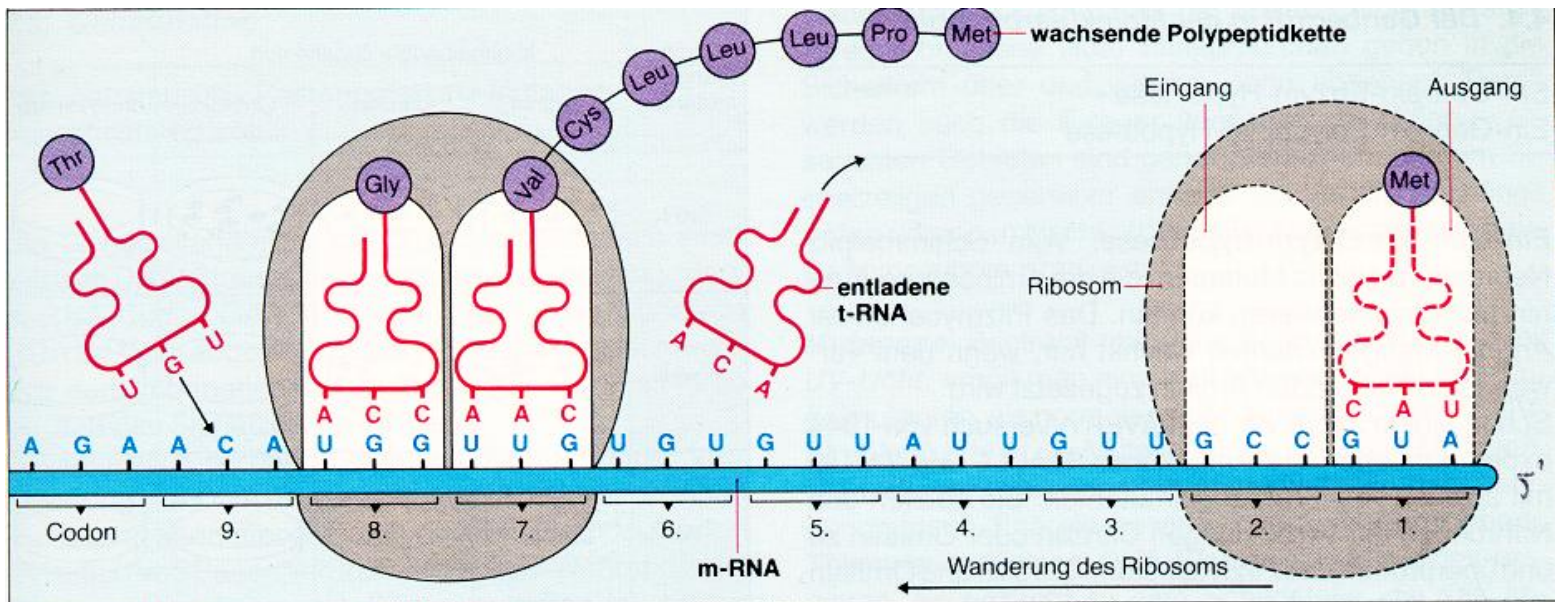
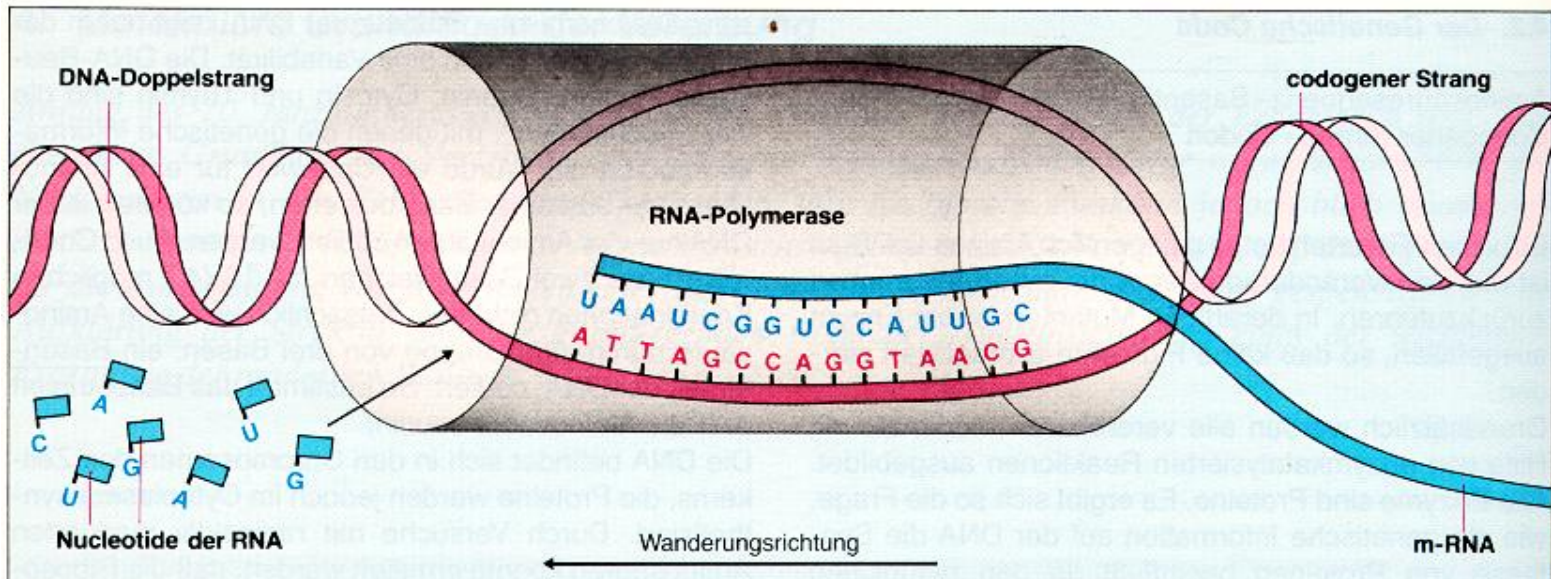
Strickleitermodell

alpha-Helix



**komplementäre Basenpaarung
semikonservative Duplikation**

**Mensch: $3 \cdot 10^9$ Basenpaare
auf 46 Chr. aufgeteilt = $2n$**



Genetischer Code

1st position (5' end) ↓	2nd position				3rd position (3' end) ↓
	U	C	A	G	
U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G
C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G

JAN KAM VOR ELF UHR ZUM TOR

ANK AMV ORE LFU HRZ UMT OR

Wechselwirkung ionisierender Strahlung mit biologischen Objekten

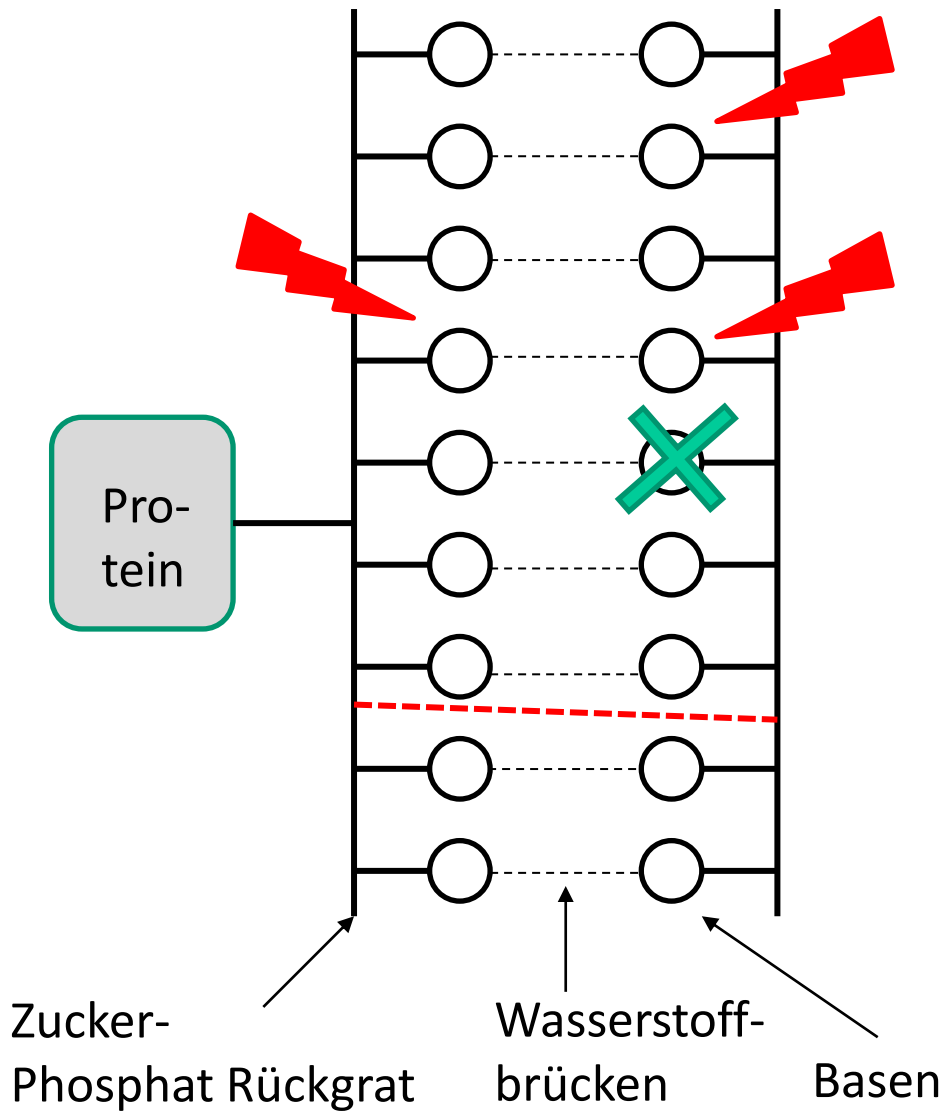
Aufbau und Funktion der Erbinformation (DNA)

Schädigung und Reparatur der DNA

Stochastische und nichtstochastische Strahlenschäden

Genetische / Somatische Strahlenschäden

Frühschäden / Spätschäden



Einzelstrangbrüche

Doppelstrangbrüche

Basenveränderung u.
Verlust

Vernetzung der
komplementären
Stränge

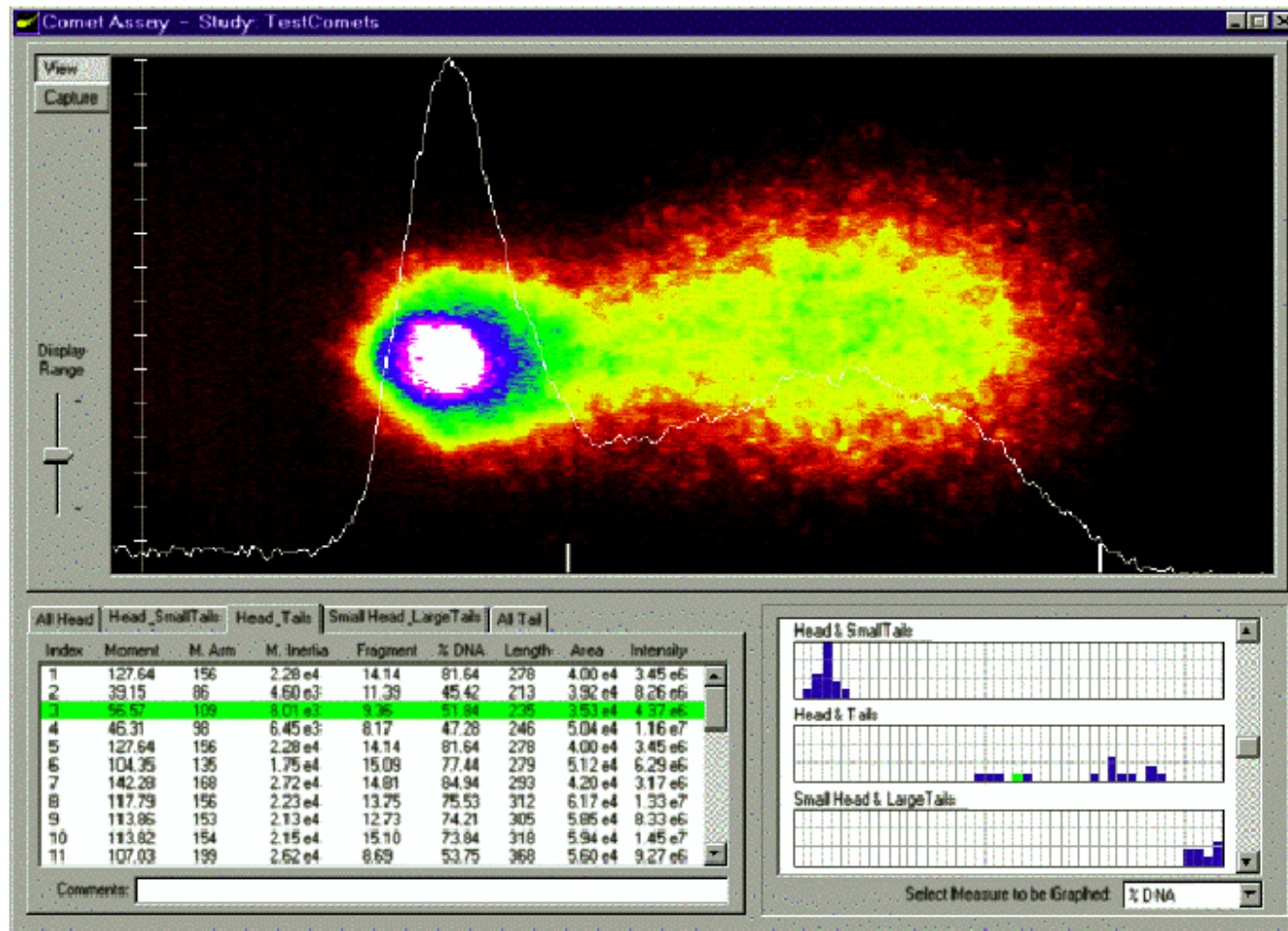
DNA-Protein Vernetzung

Art der Schädigung	Anzahl der Schädigungen pro Gray pro Zelle
Einzelstrangbrüche	1000
Basenveränderung (Adenin)	700
Basenveränderung (Thymin)	250
Doppelstrangbrüche	40
DNA-Protein Vernetzung	150



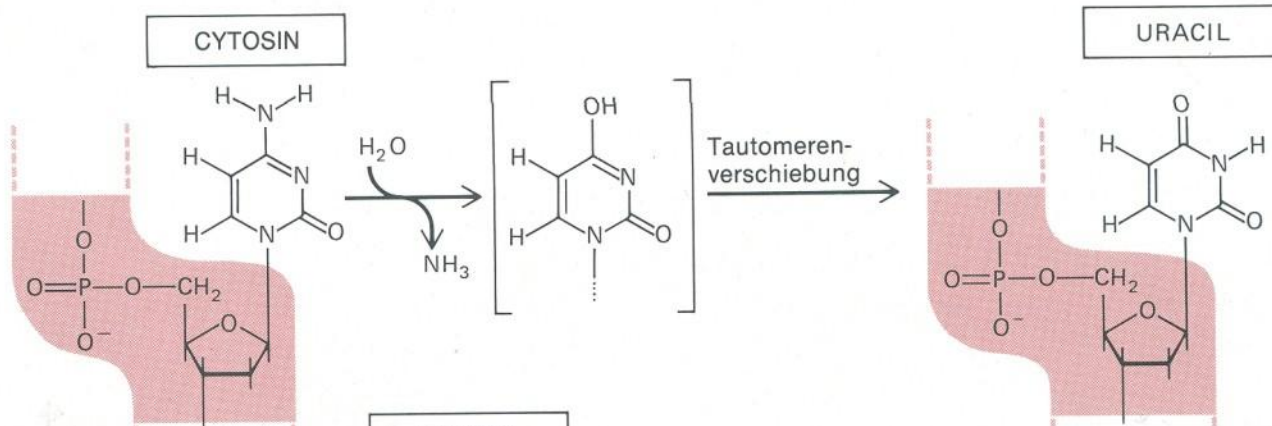
Comet assay:

- Single-cell gel electrophoresis.
- Cells embedded in gel, lysed to remove proteins, then subjected to electric field.
- Smaller DNA fragments migrate further making a “tail” that can be stained and viewed under a fluorescent microscope.

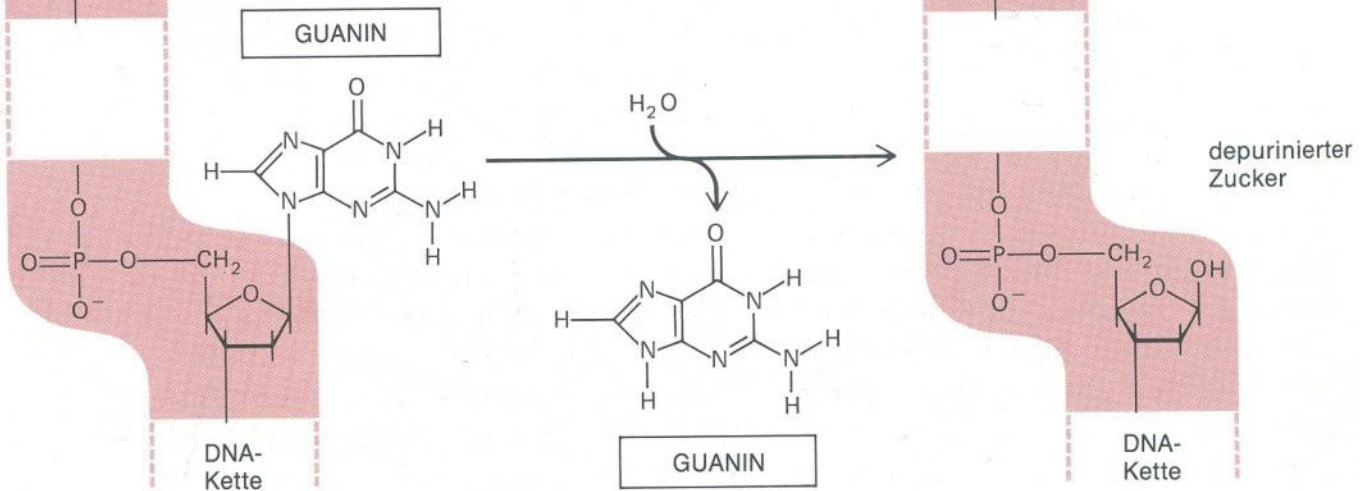


Häufige Schäden durch Desaminierung und Depurinierung

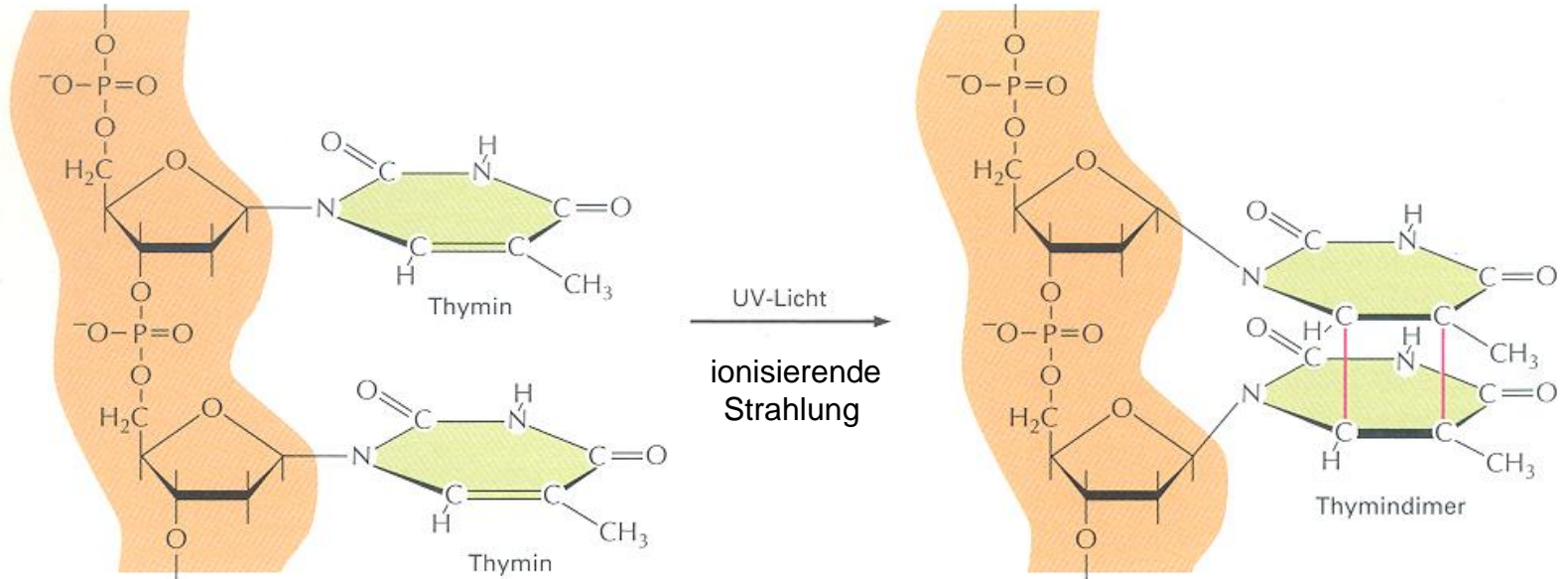
DESAMINIERUNG durch spontane Hydrolyse (z. B. Cytosin → Uracil)



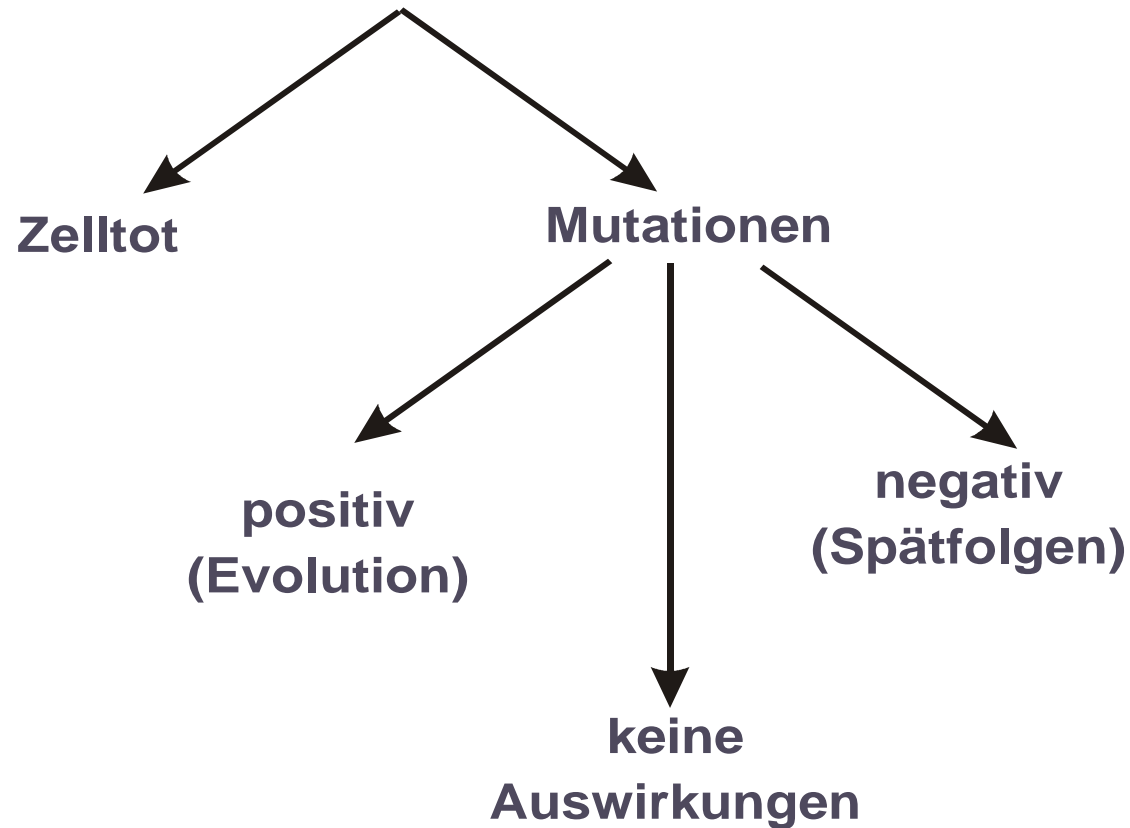
DEPURINIERUNG durch spontane Hydrolyse (z. B. Abspaltung von Guanin)



Bildung von Thymindimeren



Folgen der unreparierten Schäden



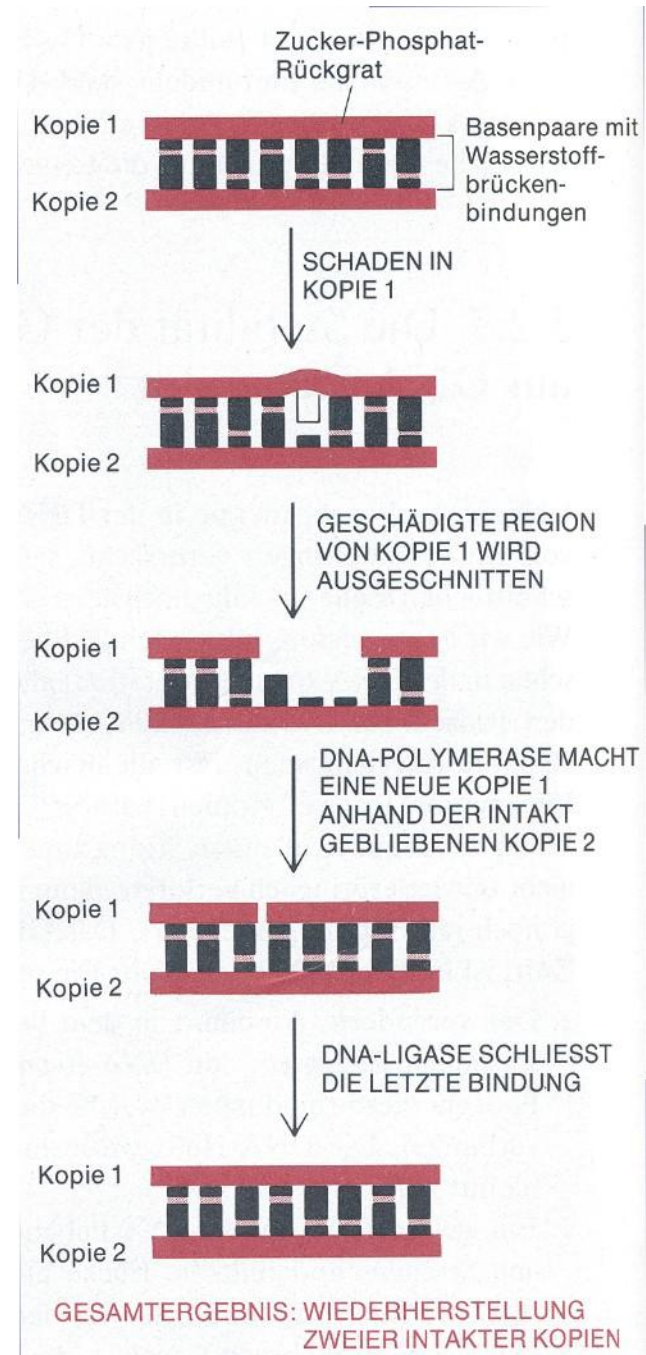
Allerdings: Die natürliche Strahlungsexposition verursacht nur 6% der natürlichen Mutationsrate

Prinzip der DNA-Reparatur

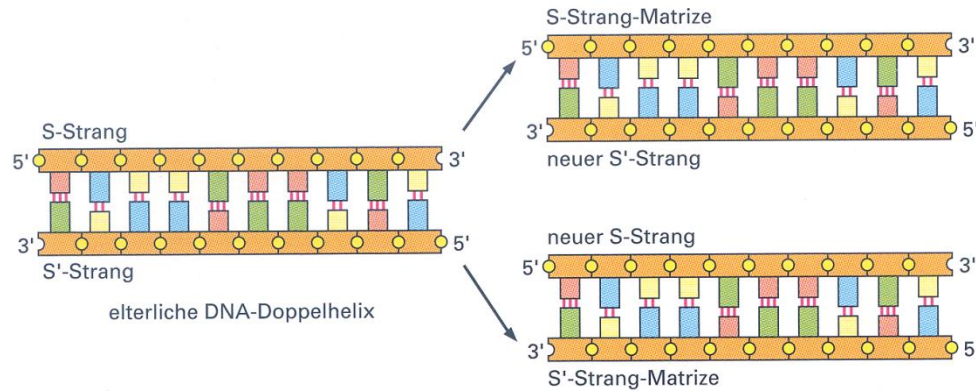
1.) Erkennung des veränderten Abschnitts durch DNA-Glycosylasen und DNA-Endonucleasen und Entfernung des betroffenen Bereiches

2.) Auffüllung der Lücke durch DNA-Polymerase

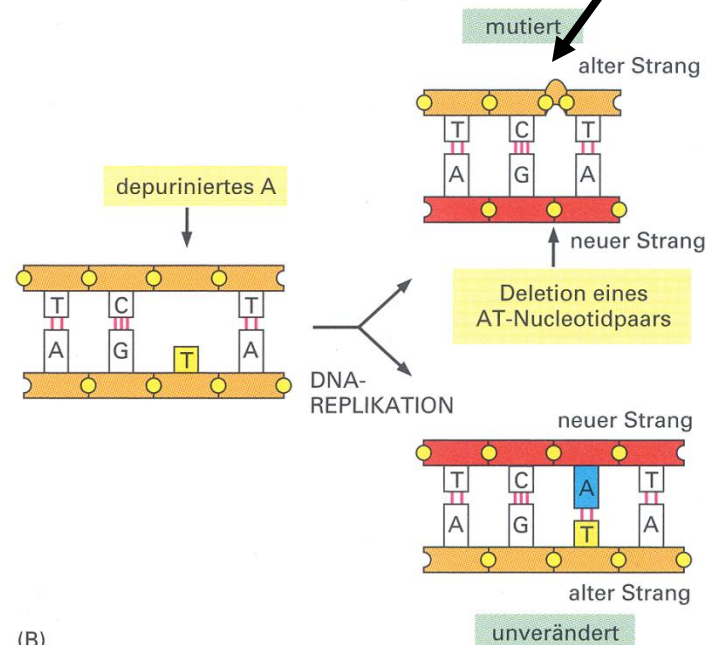
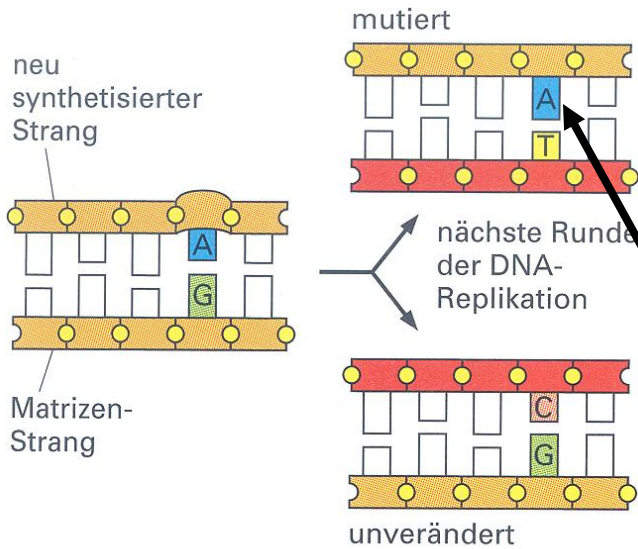
3.) Schließung des Einzelstranges durch DNA-Ligase



DNA muss vor der Replikation repariert werden



**Leseraster
verschiebung**



KEINE REPARATUR

Punktmutation

(B)

Mukoviszidose (zystische Fibrose) ist durch Deletion von drei Basenpaaren bedingt

- Die Mukoviszidose (zystische Fibrose) ist eine Erbkrankheit, d.h. sie beruht auf der Mutation eines Gens.
- Bei einer erkrankten Person fehlt aufgrund des Gendefekts in diesem Protein an der Stelle 508 die Aminosäure Phenylalanin.
- Dieses Protein fördert in der Zellmembran den Chloridtransport zwischen Zellinnerem und Zelläußeren.

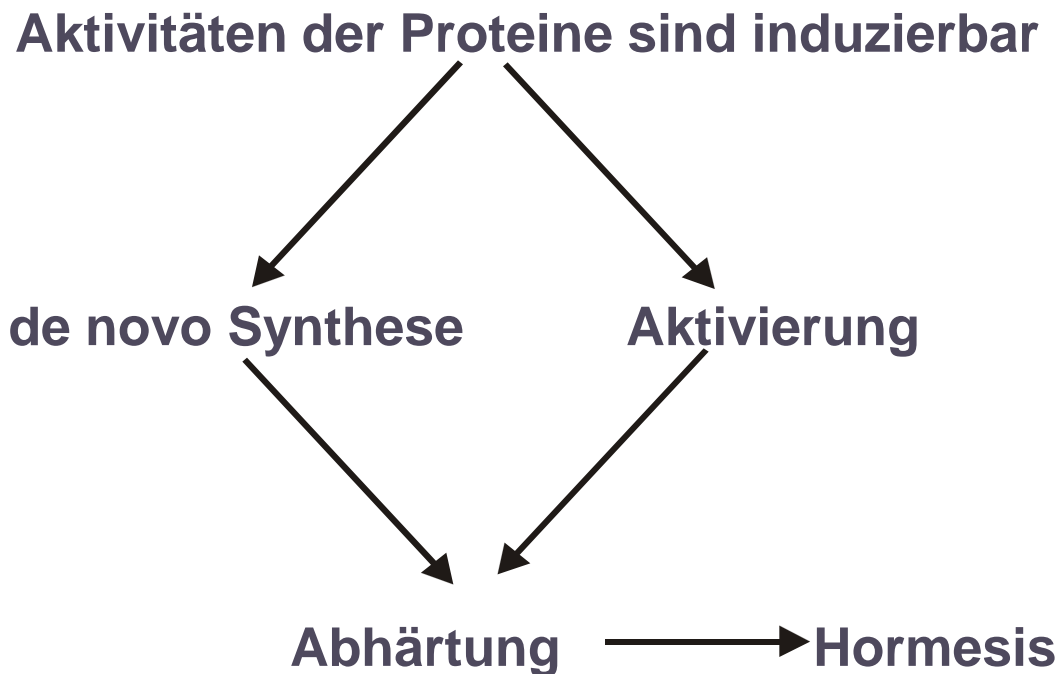


Mukoviszidose
Cl⁻ channel defect

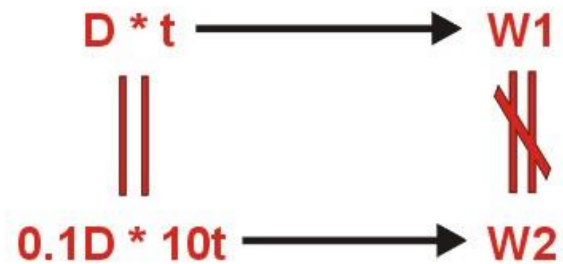
Zellen können auch größere Schäden reparieren
z. B. Dimere: T-T, T-C, C-C

Zellen betreiben einen großen Aufwand für die
DNA-Reparatur

**Mensch: es gibt mehr als 130 verschiedene Gene für
die DNA-Reparatur**



**Produktregel gilt nicht für die biologische
Wirkung von Strahlung**



**Die biologische Strahlenwirkung ist
von der Dosisleistung abhängig**

Voraussetzung: Ausreichend hohe Wirkung

Medizinische Anwendung

Einmalige Dosis

Dosis wird in kurzer Zeit aufgenommen

⇒ größte Wirkung

Fraktionierte Dosis

Dosis wird auf mehrere Einzeldosen aufgeteilt

⇒ Subletale Schädigung

⇒ Abhärtung

⇒ Größere Gesamtdosis erforderlich

Protrahierte Dosis

geringe aber konstante Dosis über längeren Zeitraum

Let's have a break



Wechselwirkung ionisierender Strahlung mit biologischen Objekten

Aufbau und Funktion der Erbinformation (DNA)

Schädigung und Reparatur der DNA

Stochastische und nichtstochastische Strahlenschäden

Genetische / Somatische Strahlenschäden

Frühschäden / Spätschäden

nichtstochastische Strahlenschäden

- ☢ Durch die Reparaturmechanismen der Zelle werden kleine Dosen kompensiert

⇒ oberhalb dieser Toleranzgrenze kommt es zu Strahlenfolgen, die mit zunehmender Stärke schwerer werden

Die nichtstochastische Strahlenwirkung ist durch eine direkte Proportionalität zwischen Strahlendosis und Schwere der Strahlenfolgeerscheinungen charakterisiert. Dieser Zusammenhang gilt erst oberhalb einer - individuell variierender - Schwellendosis.

Beispiel: Frühschäden

stochastische Strahlenschäden

- ☢ Stochastisch eintretende Wirkungen sind zufällig!!!!
- ☢ Eine noch so kleine Dosis kann eine Wirkung zeigen!!!
 - ⇒ es gibt keine untere Dosischwelle
 - ⇒ Wirkungen können nur durch völliges Vermeiden von Strahlen verhindert werden
 - ⇒ Mit zunehmender Dosis wird sich die Häufigkeit von Wirkungen erhöhen, nicht aber die Schwere des Einzelfalles

Problem: Um die Strahlenwirkung v. a. bei kleinen Dosen statistisch abzusichern, muß die betroffene Individuenanzahl sehr groß sein.

Die stochastische Strahlenwirkung ist durch eine direkte Proportionalität zwischen Strahlendosis und Wahrscheinlichkeit des Auftretens von erkennbaren Strahlenfolgen charakterisiert. Eine Schwellendosis, unterhalb der kein Effekt eintritt, existiert aufgrund von prinzipiellen theoretischen Überlegungen nicht.

Beispiel: Spätschäden

Wechselwirkung ionisierender Strahlung mit biologischen Objekten

Aufbau und Funktion der Erbinformation (DNA)

Schädigung und Reparatur der DNA

Stochastische und nichtstochastische Strahlenschäden

Genetische / Somatische Strahlenschäden

Frühschäden / Spätschäden

Im Körper lassen sich prinzipiell zwei Klassen von Zellen unterscheiden

**Geschlechtszellen (1n)
Keimzellen**

Somatische Zellen (2n)

**genetische
Strahlenschäden
(genetische
Mutationen)**

**somatische
Strahlenschäden
(somatische
Mutationen)**

vererbbar

nicht vererbbar

Wechselwirkung ionisierender Strahlung mit biologischen Objekten

Aufbau und Funktion der Erbinformation (DNA)

Schädigung und Reparatur der DNA

Stochastische und nichtstochastische Strahlenschäden

Genetische / Somatische Strahlenschäden

Frühschäden / Spätschäden

Frühschäden nach Teilkörperbestrahlung

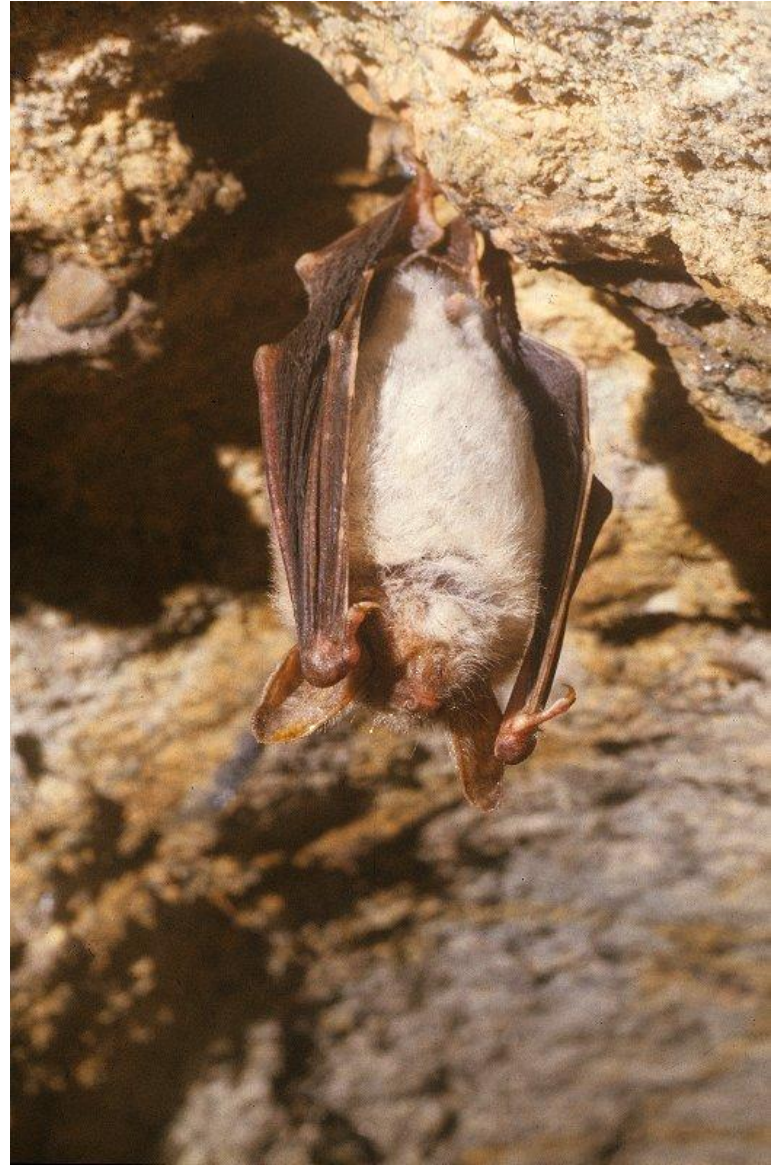
 Rötung der Haut (Erythem)	2-6 Sv
 Haarausfall	~5 Sv
 Trübung der Augenlinse Katarakt (grauer Star)	0.5 - 2 Sv ~5 Sv
 Hodensterilität (vorübergehend) (dauerhaft)	~ 0.15 Sv 3.5 - 6 Sv
 Ovariensterilität (total)	2 - 6 Sv

Frühschäden → nichtstochastischer Natur

Dosis	Wahrscheinlicher Effekt/Frühschaden
0,25 Sv	Schwellenwert ohne klinisch nachweisbare Manifestation
0,25-0,75 Sv	keine deutlichen Effekte; geringe <u>vorübergehende Veränderungen des Blutes</u> (bei Gruppenvergleichen nachweisbar)
0,8-1,2 Sv	Übelkeit und Erbrechen (bei ca. 10%), Müdigkeit, sonst keine ernsthaften Krankheitserscheinungen
1,3-1,7 Sv	<u>Übelkeit und Erbrechen innerhalb eines Tages (25%), meist leichte Strahlenkrankheit (Strahlenkater)</u>
1,8-2,2 Sv	Übelkeit und Erbrechen innerhalb eines Tages (50%), allgemeine Mattigkeit, Kreislaufschwäche (mittlerer Strahlenkater), deutliche Blutbildveränderung
2,2-3,3 Sv	Übelkeit und Erbrechen innerhalb eines Tages (nahezu 100%), schwere Strahlenkrankheit, 20% Todesfälle innerhalb 3-6 Wochen ohne Behandlung, Erholung der Überlebenden in 3 Monaten
4-5 Sv	Schwere Strahlenkrankheit, starke Blutbildveränderung, Schädigung des Immunsystems, 50% Todesfälle innerhalb eines Monats ohne Spezialbehandlung; Erholung der Überlebenden nach 6 Monaten
5,5-7,5 Sv	Übelkeit und Erbrechen innerhalb von wenigen Stunden, schwere Strahlenkrankheit und nahezu 100% Todesfälle innerhalb eines Monats ohne Spezialbehandlung; Erholung der Überlebenden nach ca. 6 Monaten
10 Sv	Übelkeit und Erbrechen innerhalb von 1-2 Stunden; <u>keine Überlebenschance ohne Spezialbehandlung;</u> auch mit Spezialbehandlung (Knochenmarktransplantation und völlig sterile Versorgung in Spezialkliniken u.a.m.) überlebt nur ein Teil der Bestrahlten
50-100 Sv	Cerebrales Erbrechen, schockartige Bewegungseinschränkung und Kreislaufversagen; Tod nach Stunden
1000 Sv	Zerebrale Lähmung und sofortige Zerstörung des Zentralen Nervensystems, Tod bereits während der Bestrahlung

Vergleich zwischen verschiedenen Organismen und Äquivalenzdosen LD 50/30 nach Ganzkörperbestrahlung

Organismus	Äquivalenzdosis LD 50/30 in Sv	
Tabak-Mosaik-Virus	2000	
Amöben, Wespen	1000	
Schnecke	200	
Fledermaus	150	
Escherichia Coli	50	
Forelle	15	200x
Hamster	9-11	
Goldfisch	8,5	
Kaninchen, Ratte	6	
Rhesusaffe	5,5	10x
Hund	4 - 5,5	
Mensch	4,5	
Schwein	4 - 5,5	
Ziege	3,5	
Meerschweinchen	2,5 - 4	



Vergleich zwischen verschiedenen Organismen und Äquivalenzdosen LD 50/30 nach Ganzkörperbestrahlung

Organismus	Äquivalenzdosis LD 50/30 in Sv	
Tabak-Mosaik-Virus	2000	
Amöben, Wespen	1000	
Schnecke	200	
Fledermaus	150	
Escherichia Coli	50	
Forelle	15	200x
Hamster	9-11	
Goldfisch	8,5	
Kaninchen, Ratte	6	
Rhesusaffe	5,5	10x
Hund	4 - 5,5	
Mensch	4,5	
Schwein	4 - 5,5	
Ziege	3,5	
Meerschweinchen	2,5 - 4	

ERBGUT-FESTUNG GEGEN RADIOAKTIVE STRAHLUNG

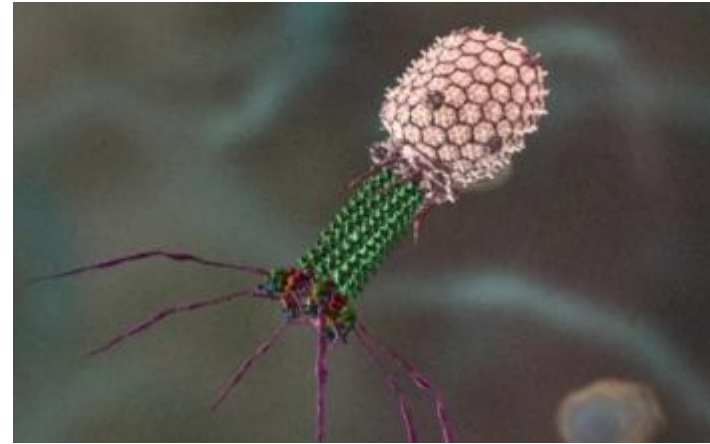
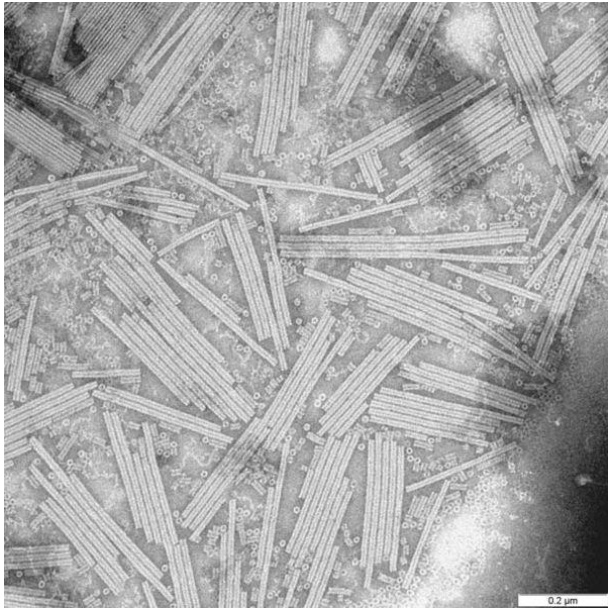
Ein rotes Bakterium ist Weltmeister der Strahlenresistenz: Es hält eine dreitausend Mal höhere Dosis aus als der Mensch.

Es hat sein Erbgut in extrem dicht gepackten Ringen organisiert. Wenn durch Strahlung ein Bruch im Erbgut entsteht, bleiben die Stränge nah beieinander - das Reparatursystem der Zelle hat dann Zeit, sie wieder zusammenzufügen.

Entdeckt wurde *Deinococcus radiodurans* schon vor Jahrzehnten in Lebensmitteln, wo es der Sterilisierung durch Bestrahlung trotzte. Vermutlich hat es seine Erbgut-Festung als Anpassung an extreme Trockenheit entwickelt und konnte dann weitere Lebensräume erobern - man findet es unter anderem am Nordpol und in **Uran-Schutthalden**.



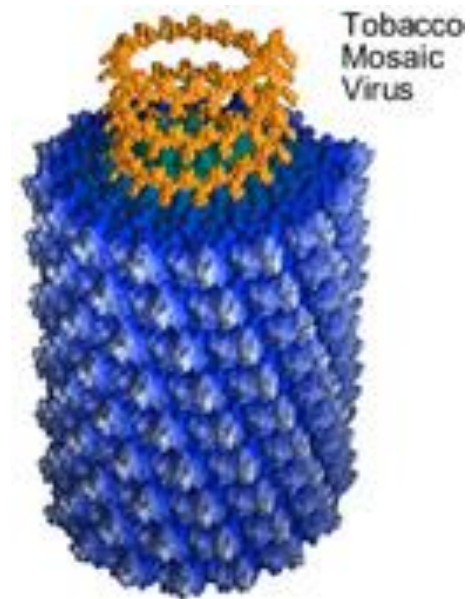
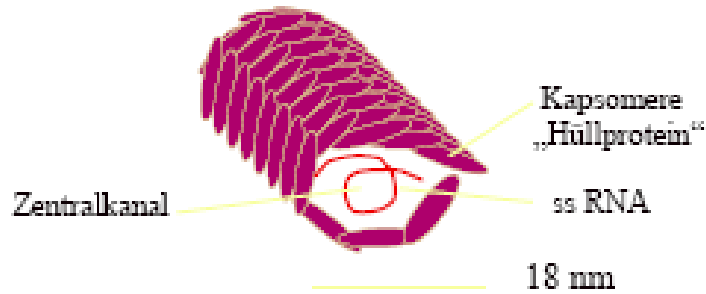
Deinococcus radiodurans



T4-DNA Phage

Aufbau des Tabak Mosaic Virus (TMV)

RNA = 10fache Länge des Virus



SPÄTSCHÄDEN

Krebsrisiko nach Ganzkörperbestrahlung mit 1 Sv

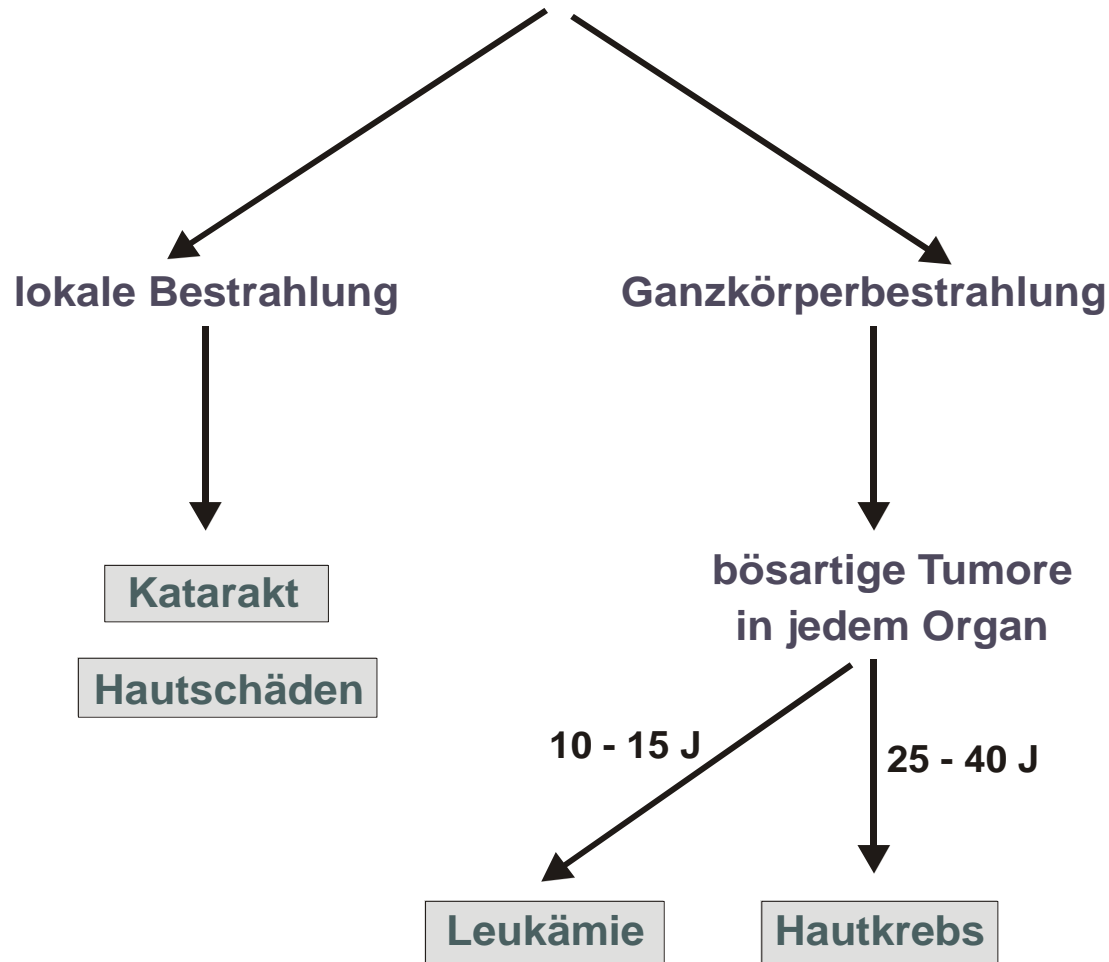
Natürliches Krebsrisiko: ca. 20%

Krebsart	Risiko-Koeffizient % pro Sv	letaler Anteil der Krebsfälle [%]
Magenkrebs	1,1	90
Leberkrebs	0,15	95
Lungenkrebs	0,85	95
Knochenmark/ Leukämie	0,5	99
Schilddrüse	0,08	10
Brustkrebs	0,2	50
Hautkrebs	0,02	0,2
Totales zusätz- liches Risiko	5	80

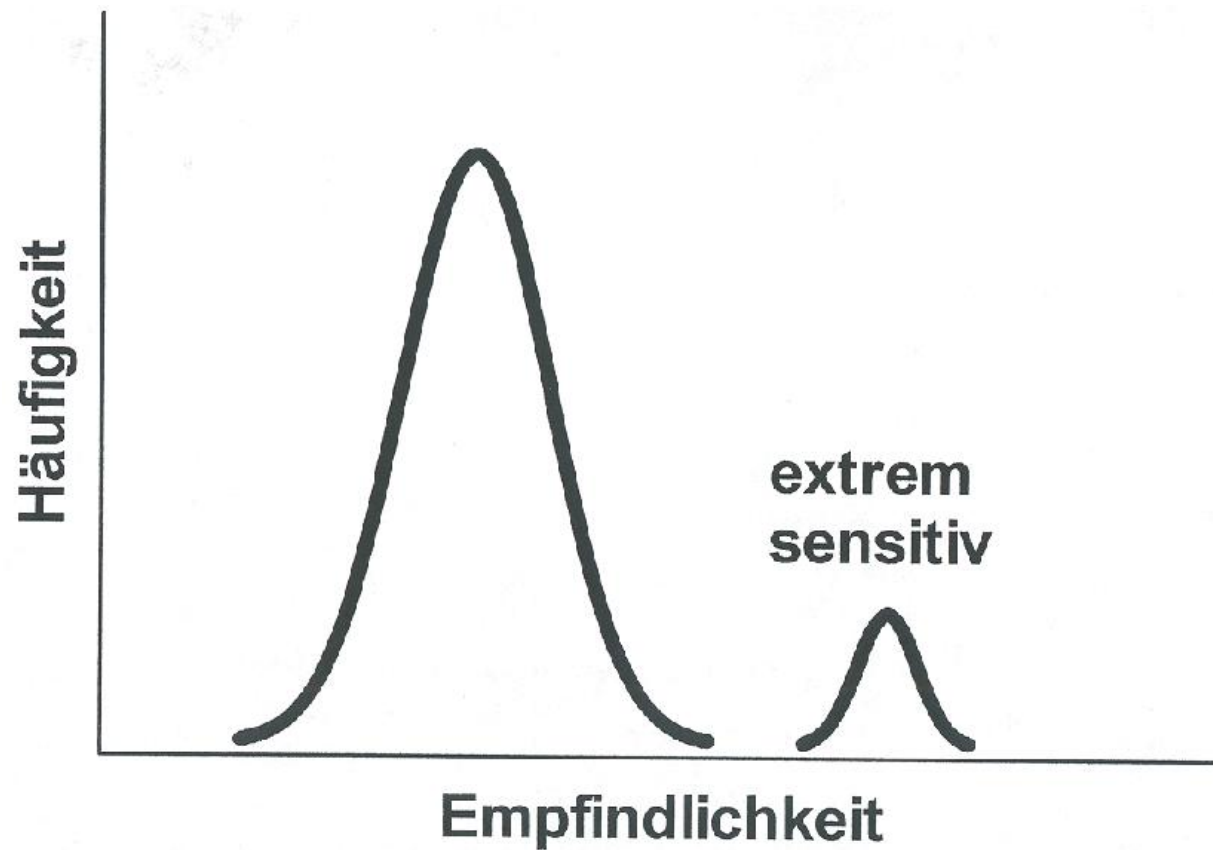
**Bestrahlungsdosen kleiner als 0.3 Sv lassen keine
Relevanz eines zusätzlichen Krebsrisikos mehr
erkennen**

Spätschäden → **stochastischer Natur**

Ab ca. 0.3 - 1 Sv kann es zu Spätschäden kommen



Verteilung von strahlenempfindlichen Personen in der Bevölkerung



Aus diesen Daten schließt man

Die individuelle Strahlenempfindlichkeit hat eine hohe Variabilität

Einzelne Individuen sind extrem strahlenempfindlicher als die anderen

Merkmal wird genetisch vererbt

Die erhöhte Strahlenempfindlichkeit korreliert mit eingeschränkten DNA-Reparatursystemen

Erhöhtes Risiko von Auftreten von Zweittumoren nach Strahlentherapie bei Kindern mit erhöhter Strahlenempfindlichkeit

Radiotoxizität

Maß für die Gesundheitsschädlichkeit eines Radionuklids, das in den Körper aufgenommen oder mit dem umgegangen wurde. Sie wird durch folgende Faktoren beeinflusst

Energiedosis (Aktivität)

je mehr Energie vom Körper absorbiert wird, um so toxischer

Strahlenart (Qualitätsfaktor)

alpha-Strahlen sind ca 20 mal toxischer als beta-Strahlen

Verteilung auf einzelne Organe

Effektive Halbwertszeit des Nuklids

Beschreibt die Verweilzeit im Körper

Effektive Halbwertszeiten (T_{eff}) verschiedener Radionukleotide

Radionukleotid	Strahler	T _{phy} (d)	T _{biol} (d)	T _{eff} (d)
³ H	β ⁻	4498	12.03	12
¹⁴ C	β ⁻	2033050	12	12
²² Na	β ⁺	950	11	11
³² P	β ⁻	14.3	667	14
³⁵ S	β ⁻	87.1	596	76
⁴⁵ Ca	β ⁻ , γ	164	6642	160
⁵⁹ Fe	β ⁻ , γ	45.1	1804	44
⁶⁵ Zn	β ⁺ , γ	245	387	150
⁹⁰ Sr	β ⁻	10403	12608	5700
¹³¹ I	β ⁻ , γ	8	120	7.5
¹³⁷ Cs	β ⁻	11013	100	138

Effektive Halbwertszeiten (T_{eff}) verschiedener Radionukleotide

Radionukleotid	Strahler	T _{phy} (d)	T _{biol} (d)	T _{eff} (d)
³ H	β ⁻	4498	12.03	12
¹⁴ C	β ⁻	2033050	12	12
²² Na	β ⁺	950	11	11
³² P	β ⁻	14.3	667	14
³⁵ S	β ⁻	87.1	596	76
⁴⁵ Ca	β ⁻ , γ	164	6642	160
⁵⁹ Fe	β ⁻ , γ	45.1	1804	44
⁶⁵ Zn	β ⁺ , γ	245	387	150
⁹⁰ Sr	β ⁻	10403	12608	5700
¹³¹ I	β ⁻ , γ	8	120	7.5
¹³⁷ Cs	β ⁻	11013	100	138

Die effektive Halbwertszeit, ein Maß für die Wirkungsdauer eines inkorporierten Radionuklids im Körper, ergibt sich aus der physikalischen und der biologischen Halbwertszeit.

$$T_{\text{eff}} = \frac{T_{\text{phys}} \times T_{\text{biol}}}{T_{\text{phys}} + T_{\text{biol}}}$$

Ende

nichtstochastische Strahlenschäden

- ☢ Durch die Reparaturmechanismen der Zelle werden kleine Dosen kompensiert

⇒ oberhalb dieser Toleranzgrenze kommt es zu Strahlenfolgen, die mit zunehmender Stärke schwerer werden

Die nichtstochastische Strahlenwirkung ist durch eine direkte Proportionalität zwischen Strahlendosis und Schwere der Strahlenfolgeerscheinungen charakterisiert. Dieser Zusammenhang gilt erst oberhalb einer - individuell variierender - Schwellendosis.

Beispiel: Fröhschäden