# Strahlenbiophysik

Zusammenfassung der Vorlesungsinhalte



# Zusammenfassung der Vorlesungsinhalte

Diese Zusammenfassung entstand im Rahmen der Vorlesung **Strahlenbiophysik** 

Wintersemester 2007/08 Technische Universität Darmstadt

Veranstalter: Prof. Dr. Thilo Elsässer, Michael Scholz

Verfasst von:

Andreas Schwarzkopf 1201387 | Dipl.-Informatik | 9. Semester





Über diese Zusammenfassung	. 5
Einleitung	. 6
Dosis und Kerma LET (Linear Energy Transfer)	6 7
Röntgenstrahlung	. 7
Bremsstrahlung Winkelabhängige Verteilung Röntgenspektrum Charakteristische Linien Auger Effekt	8 8 9 9
Photonen – Materie Interaktion	10
Absorption Photoelektrischer Effekt Compton Effekt Paarbildung Gesamt Absorption Zusammenfassung	10 11 11 11 12 12
Elektronen – Materie Interaktion	12
Wirkungsquerschnitt (Cross Section) Mittlere Freie Wegelänge	13 13
Teilchen – Materie Interaktion	13
Interaktionsarten Bragg-Peak	14 15
Eine Reise durch die Zelle	16
Zellmembran DNA Gene Transkription der DNA Ribosome Proteine	16 17 17 18 18 18
Mitochondrien	18 10
Zelltod Zellüberleben	19 19 20
DNA Schäden Tweische Anzahl der Zellschäden	20 20
Schadensreparatur	20 20
Chromosomenaberration	21
Organisation und Aufbau von Gewebe	21
Entwicklung von Krebs	22 22
Strahlungseffekte auf DNA und Chromosome	23

Messverranren für Stranlungsschaden	23
Gelelektrophorese an Plasmiden	23
Rasterkraftmikroskop (AFM, Atomic Force Microscopy)	25
Detektion von Schaden in Zellen	25
Einzelzeligeleiektrophorese	26
IMMUNIUORESZENZ	26
DNA Reparaturvernalten	27
reinteparaturen	27
Ionenspur – Track structure	. 28
Energieverlust	28
Elektronenstreuung	28
Einfacher Zusammenstoß (Binary encounter)	28
Zusammenstoss mit Atom (Three body encounter)	29
Auger Elektronen Emission	29
Convoy Electrons	29
Condensed Matter effects – Ionen in fester Materie	29
Padiala Vortailung dar Dagia	3U
Monte Carlo Porechnung	31 91
Applyticshes Modell (Katz)	JI 21
Analytisches Modell (Ratz)	21
Dhurische und biologische Desimetrie	ງ າ ວ າ
	. 32
Integrierte Dosis	32
Ionisationkammer (Ionization Chamber)	32
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis	33
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis Cell inactivation	33 . <b>3</b> 4
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis Cell inactivation DNA Schäden	33 . 34 34
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis Cell inactivation DNA Schäden Zellüberleben	33 . 34 34 35
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis Cell inactivation DNA Schäden Zellüberleben Zellüberleben nach Bestrahlung	33 . 34 34 35 35
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis Cell inactivation DNA Schäden Zellüberleben. Zellüberleben nach Bestrahlung Fraktionierung	33 . 34 34 35 35 36
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis Cell inactivation DNA Schäden Zellüberleben Zellüberleben nach Bestrahlung Fraktionierung Klassifikation von Strahlungsschäden	33 . 34 34 35 35 36 36
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis Cell inactivation DNA Schäden Zellüberleben Zellüberleben nach Bestrahlung Fraktionierung Klassifikation von Strahlungsschäden Modelle zum Zellüberleben (low LET)	33 . 34 34 35 35 36 36 37
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis Cell inactivation DNA Schäden Zellüberleben. Zellüberleben nach Bestrahlung Fraktionierung Klassifikation von Strahlungsschäden Modelle zum Zellüberleben (low LET)	33 . 34 34 35 35 36 36 37 37
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis Cell inactivation DNA Schäden Zellüberleben Zellüberleben nach Bestrahlung Fraktionierung Klassifikation von Strahlungsschäden Modelle zum Zellüberleben (low LET) Modell von Douglas Lea (1955) MTSH (Multi Target Single Hit)	33 . 34 34 35 35 36 36 37 37 38
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis Cell inactivation DNA Schäden Zellüberleben Zellüberleben nach Bestrahlung Fraktionierung Klassifikation von Strahlungsschäden Modelle zum Zellüberleben (low LET) Modell von Douglas Lea (1955) MTSH (Multi Target Single Hit) Lethal Potentially Lethal Model	33 . 34 35 35 36 36 37 37 38 38
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis Cell inactivation DNA Schäden Zellüberleben. Zellüberleben nach Bestrahlung Fraktionierung Klassifikation von Strahlungsschäden. Modelle zum Zellüberleben (low LET) Modell von Douglas Lea (1955) MTSH (Multi Target Single Hit) Lethal Potentially Lethal Model	33 . 34 35 35 36 36 37 37 38 38 38
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis Cell inactivation DNA Schäden Zellüberleben Zellüberleben nach Bestrahlung Fraktionierung Klassifikation von Strahlungsschäden Modelle zum Zellüberleben (low LET) Modell von Douglas Lea (1955) MTSH (Multi Target Single Hit) Lethal Potentially Lethal Model Molekulares Modell (Chadwick)	33 . 34 35 35 36 37 37 38 38 39 39 39
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis Cell inactivation DNA Schäden Zellüberleben Zellüberleben nach Bestrahlung Fraktionierung Klassifikation von Strahlungsschäden Modelle zum Zellüberleben (low LET) Modell von Douglas Lea (1955) MTSH (Multi Target Single Hit) Lethal Potentially Lethal Model Molekulares Modell (Chadwick) Abhängigkeiten beim Zellüberleben Zellüberleben und Zellzyklus	33 . 34 34 35 35 36 36 37 37 38 38 39 39 39
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis Cell inactivation DNA Schäden Zellüberleben Zellüberleben nach Bestrahlung Fraktionierung Klassifikation von Strahlungsschäden Modelle zum Zellüberleben (low LET) Modell von Douglas Lea (1955) MTSH (Multi Target Single Hit) Lethal Potentially Lethal Model Molekulares Modell (Chadwick) Abhängigkeiten beim Zellüberleben Zellüberleben und Zellzyklus Sauerstoffeffekt (Oxygen Effect)	33 . 34 35 35 36 36 37 37 38 38 39 39 39 40
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis Cell inactivation DNA Schäden Zellüberleben Zellüberleben nach Bestrahlung Fraktionierung Klassifikation von Strahlungsschäden Modelle zum Zellüberleben (low LET) Modell von Douglas Lea (1955) MTSH (Multi Target Single Hit) Lethal Potentially Lethal Model Molekulares Modell (Chadwick) Abhängigkeiten beim Zellüberleben Zellüberleben und Zellzyklus Sauerstoffeffekt (Oxygen Effect)	33 . 34 35 35 36 37 36 37 38 37 38 39 39 39 40 41
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis Cell inactivation DNA Schäden Zellüberleben Zellüberleben nach Bestrahlung Fraktionierung Klassifikation von Strahlungsschäden Modelle zum Zellüberleben (low LET) Modell von Douglas Lea (1955) MTSH (Multi Target Single Hit) Lethal Potentially Lethal Model Molekulares Modell (Chadwick) Abhängigkeiten beim Zellüberleben Zellüberleben und Zellzyklus Sauerstoffeffekt (Oxygen Effect) Medizinische Folgerungen.	33 . 34 35 35 36 37 37 38 37 38 39 39 39 40 41 . 41
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis Cell inactivation DNA Schäden Zellüberleben. Zellüberleben nach Bestrahlung Fraktionierung Klassifikation von Strahlungsschäden Modelle zum Zellüberleben (low LET) Modell von Douglas Lea (1955) MTSH (Multi Target Single Hit) Lethal Potentially Lethal Model Molekulares Modell (Chadwick) Abhängigkeiten beim Zellüberleben Zellüberleben und Zellzyklus Sauerstoffeffekt (Oxygen Effect) Medizinische Folgerungen. Biophysikalische Effekte von High LET Strahlung RBE für verschiedene Dosen.	33 . 34 34 35 35 36 37 36 37 37 38 39 39 39 39 39 40 41 41 41
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis         Cell inactivation         DNA Schäden         Zellüberleben         Zellüberleben nach Bestrahlung         Fraktionierung         Klassifikation von Strahlungsschäden         Modelle zum Zellüberleben (low LET)         Modell von Douglas Lea (1955)         MTSH (Multi Target Single Hit)         Lethal Potentially Lethal Model         Molekulares Modell (Chadwick)         Abhängigkeiten beim Zellüberleben         Zellüberleben und Zellzyklus         Sauerstoffeffekt (Oxygen Effect)         Medizinische Folgerungen         Biophysikalische Effekte von High LET Strahlung         RBE für verschiedene Dosen         Einführung: Wirkungsquerschnitt bei Poisson Verteilung	33 . 34 34 35 35 36 36 37 37 37 38 39 39 39 39 39 40 41 41 41 41
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis         Cell inactivation         DNA Schäden         Zellüberleben.         Zellüberleben nach Bestrahlung         Fraktionierung         Klassifikation von Strahlungsschäden         Modelle zum Zellüberleben (low LET)         Modell von Douglas Lea (1955)         MTSH (Multi Target Single Hit)         Lethal Potentially Lethal Model         Molekulares Modell (Chadwick)         Abhängigkeiten beim Zellüberleben         Zellüberleben und Zellzyklus         Sauerstoffeffekt (Oxygen Effect)         Medizinische Folgerungen         Biophysikalische Effekte von High LET Strahlung         RBE für verschiedene Dosen         Einführung: Wirkungsquerschnitt bei Poisson Verteilung         Niedrigdosis-Effekte und Strahlenschutz	33 . 34 34 35 35 35 36 37 37 37 37 38 39 39 39 39 40 41 41 41 41 44 45
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis Cell inactivation DNA Schäden Zellüberleben. Zellüberleben nach Bestrahlung Fraktionierung Klassifikation von Strahlungsschäden Modelle zum Zellüberleben (low LET) Modell von Douglas Lea (1955) MTSH (Multi Target Single Hit) Lethal Potentially Lethal Model Molekulares Modell (Chadwick) Abhängigkeiten beim Zellüberleben Zellüberleben und Zellzyklus Sauerstoffeffekt (Oxygen Effect) Medizinische Folgerungen Biophysikalische Effekte von High LET Strahlung RBE für verschiedene Dosen Einführung: Wirkungsquerschnitt bei Poisson Verteilung Niedrigdosis-Effekte und Strahlenschutz Strahlenbelastung und Risiko	33 . 34 34 35 35 36 37 37 37 37 37 38 39 39 39 39 39 40 41 41 41 44 45 45
RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis Cell inactivation DNA Schäden Zellüberleben. Zellüberleben nach Bestrahlung Fraktionierung Klassifikation von Strahlungsschäden Modelle zum Zellüberleben (low LET) Modell von Douglas Lea (1955) MTSH (Multi Target Single Hit) Lethal Potentially Lethal Model Molekulares Modell (Chadwick) Abhängigkeiten beim Zellüberleben Zellüberleben und Zellzyklus Sauerstoffeffekt (Oxygen Effect) Medizinische Folgerungen Biophysikalische Effekte von High LET Strahlung RBE für verschiedene Dosen Einführung: Wirkungsquerschnitt bei Poisson Verteilung Niedrigdosis-Effekte und Strahlenschutz Strahlenbelastung und Risiko Was bedeutet "niedrige Dosis"?	33 . 34 34 35 35 36 37 37 37 37 38 39 39 39 39 39 39 40 41 41 41 41 45 45 45 46

Strahlenschutz	. 47
Abschätzen des Strahlenrisikos	. 47 . 48
Risikofaktoren	. 48
Bystander Effect	. 50
Tumortherapie mit schweren Ionen	50
Biologische Aspekte	. 51
Technische Umsetzung, Raster-Scan	. 51
Raster Scan Geometrie Anforderungen an den Beschleuniger	. 53 . 53
Biophysische Modelle für Schwerionen Therapie	53
Ansatz von Katz	. 54
Schwerionen Wirkungsquerschnitt nach Katz	. 54
Local Effect Model (LEM)	. 55
Bewegte Ziele (Moving Targets)	56
Interferenzen bei bewegten Zielen	. 58
Abbildungsverzeichnis	59

# Über diese Zusammenfassung

Diese Zusammenfassung der Vorlesungsinhalte entstand im Rahmen meines Nebenfachstudiums "Bionik" im Wintersemester 2007/08 an der Technischen Universität Darmstadt. Die Vorlesung "Strahlenbiophysik", eingestuft als interdisziplinäre Lehrveranstaltung, läuft offiziell im 5. Fachbereich: "Physik".

Sei es der unregelmässige Angebotsturnus, die Deklaration als "englische Veranstaltung" oder die Tatsache, dass die Vorlesung bereits um 8 Uhr im Wintersemester stattfand: Die Veranstaltung war nicht sehr gut besucht – und das zu unrecht! Als Informatikstudent im Nebenfach Bionik habe ich mich selbst aufgrund des relativ reichen Angebots von den Titeln der vielen Veranstaltungen beeinflussen lassen und die Vorlesung mit Titel "Strahlenbiophysik" beinahe ohne driftigen Grund nicht besucht.

*Strahlenbiophysik* – das klingt für einen Aussenstehenden nicht gerade sehr interessant und auch die Übersicht der Vorlesungsinhalte suggerierte eher trockene Physik. Das die Veranstalter aber direkt Ergebnisse aus der Forschung der GSI (Gesellschaft für Schwerionenforschung, http://www.gsi.de) vermitteln, die physikalischen Inhalte auch für jeden nicht-Mathematiker zu verstehen waren und eher qualitative Zusammenhänge erläutert wurden ist im Vorfeld schlecht abzuschätzen. Ausserdem hat sich die Vorlesung wirklich den Titel "interdisziplinär" verdient, wurden doch wirklich viele physikalische, informatische und biologische Zusammenhänge erklärt und ergänzten sich inhaltlich auch gut mit den anderen Angeboten des Bionikstudiums.

Die hier vorliegende Zusammenfassung kann einen Einblick in das Thema geben, Hörern dieser Vorlesung in der Lernphase helfen oder auch als Reader für die folgenden Veranstaltungen dienen. Ich habe die meiner Meinung nach wichtigsten Aspekte der Vorlesung gewissenhaft zusammengefasst und mit Bildern aus den Vorlesungsfolien oder in wenigen Fällen auch aus der Wikipedia ergänzt (siehe Abbildungsverzeichnis).

Grundlage der Inhalte sind also fast ausschließlich die Folienätze der Vorlesung sowie meine eigenen Mitschriften. Für die Richtigkeit des Zusammengetragenen übernehme ich natürlich keine Gewähr, aber ich hoffe nachfolgenden Studentengenerationen einen vernünftigen Einblick in die Thematik geben zu können!

Andreas Schwarzkopf im März 2008

Matrikelnummer: 1201387 http://www.as-hu.de asmailbox@gmx.de

# Einleitung

- 1895 wurden Röntgenstrahlen erfunden.
- Wir untersuchen Strahlungsmechanismen und die Effekte auf Zellen und Gewebe, z.B. welcher Strahlungslevel Menschen schädigt oder welche Strahlung wieviele Tumorzellen abtötet
- Der Fortschritt auf diesem Gebiet basiert hauptsächlich auf Fortschritten der Zellbiologie
- Es ist wichtig herauszufinden, wie Zellen Schaden reparieren, der durch Strahlung entstanden ist
- Neben Dosisbetrachtungen werden auch verschiedene Strahlenarten betrachtet; Neutronenstrahlung, Röntgenstrahlung
- Oft hat man es mit unbekannter oder nicht genau bekannter Dosis verschiedener Strahlungstypen zu tun
- Die Weltraumforschung ist neben der klassischen Strahlentherapie ebenfalls an den Ergebnissen interessiert

## **Dosis und Kerma**

Dosis = 
$$\frac{\text{absorbierte Energie}}{\text{Masse Einheit}}$$
 =  $\frac{\Delta E_{abs}}{\Delta M}$  [1Gy =  $\frac{1 \text{ Joule}}{1 \text{ kg}}$ ]  
Kerma =  $\frac{\text{kinetische Energie}}{\text{Masse Einheit}}$  =  $\frac{\Delta E_{kin}}{\Delta M}$  [1Gy =  $\frac{1 \text{ Joule}}{1 \text{ kg}}$ ]

#### Kerma =

Kinetic Energy Released in Matter

Die Kerma ist die auf Sekundärteilchen der ersten Generation übertragene Bewegungsenergie dividiert durch die bestrahlte Masse.

Die Kerma ist immer vom bestrahlten Medium abhängig.

Sie wird nur bei indirekt ionisierender Strahlung (Neutronen, Photonen) in einem Volumenelement eines Materials und seiner Masse, z.B. Wasser, Luft, berechnet oder gemessen.



Eindringtiefe im Absorber

Abbildung 1: Kerma vs. Dosis

## LET (Linear Energy Transfer)

• Ist nur für geladene Teilchen definiert

$$LET_{\infty} = \frac{dE_{I}}{dx} [\frac{keV}{\mu m}]$$

Das Konzept des LET beschreibt den Energieverlust (und damit Geschwindigkeitsverlust), den ein geladenes Teilchen bei seinem Weg durch Materie erfährt. <u>High-LET-Ionen</u> geben beim Durchqueren des Gewebes ihre Energy schnell ab, während <u>Low-LET-Ionen</u> bis zum nächsten Ionisationsereignis tiefer in die Materie bzw. das Gewebe eindringen.

Ionen gleicher Masse haben eine höhere LET, je langsamer sie sind; Gleich schnelle Teilchen haben demnach eine niedrigere LET, wenn sie kleiner sind.

Die LET eines Teilchens kann sich über die zurückgelegte Strecke ändern (Grund für Bragg-Peak).

# Röntgenstrahlung

- Elektromagnetische Welle
- Zusammenhang von Ausbreitunggeschwindigkeit (Konstante c), Wellenlänge und Frequenz
- $c = \lambda \cdot f$  Energie eines Photons:  $E = \hbar \cdot f$ • Impuls:  $x = \frac{\hbar \cdot f}{C}$  c = Lichtgeschwindigkeit E = Energie x = Impuls  $\lambda = \text{Wellenlänge}$  f = Frequenz  $\hbar = \text{Plancksches Wirkungsquantum}$

Röntgenstrahlung wird in einer Röntgenröhre (xRay Tube) erzeugt. Aufbau und Ablauf sind wie folgt:

In der Röntgenröhre herrscht ein Vakuum. Auf der einen Seite befindet sich eine Kathode (negativ geladen) mit einer Heizspule. Gegenüber liegt eine Anode in die eine Wolframfläche eingebaut ist. Die Heizspule emittiert Elektronen, die nun beschleunigt werden und auf die Wolframfläche auftreffen. Dabei werden zwei Effekte genutzt, die Röntgenstrahlung erzeugen:

Einerseits Bremsstrahlung (nur durch das abrupte Auftreffen; die Beschleunigung durch die Anode ist zu gering), die homogene Röntgenstrahlung erzeugt, sowie Elektronensprünge auf den Schalen der Wolframatome, aus denen Elektronen geschlagen wurden. Je nach Material (Wolfram, Molybdän, etc..) entsteht hier eine charakteristische Röntgenstrahlung.

#### Bremsstrahlung

Sobald geladene Teilchen (z.B. Elektronen) eine Beschleunigung (Richtungsänderung durch Eintritt in ein Coulombfeld [Punktladung], Abbremsen,...) erfahren, wird elektromagnetische Strahlung freigesetzt.

Wird ein Teilchen mit der Energie  $E_{kin}$  auf  $E'_{kin}$  gebremst ( $E'_{kin} < E_{kin}$ ) gilt der Zusammenhang:

$$E_{kin} - E'_{kin} = \hbar \cdot f =$$
  
Energie der freigesetzten Strahlung

Bremsstrahlung im engeren Sinne bezieht sich auf die elektromagnetische Strahlung, die beim Abbremsen der Teilchen in Materie erzeugt wird.

#### Winkelabhängige Verteilung

Da die Bremsstrahlung beim Ablenken z.B. eines Elektrons hauptsächlich orthogonal zur tangentialen Richtung der Ablenkung gestreut wird und sie von der Stärke der Ablenkung abhängt, ergibt sich eine winkelabhängige Bremsstrahlungsverteilung zur ursprünglichen Einstrahlrichtung des Teilchenstrahls:

Der 'Impact Parameter' ist der Abstand der Flugbahn des Teilchens zur Coulombladung, also im einfachsten Fall der Abstand des passierenden Elektrons zum Atomkern. Je höher der Impact Parameter ist, desto schwächer wird das Elektron abgelenkt und desto weniger Energie enthält die Bremsstrahlung. 100% Bremsstrahlung erhält man beim Impact Parameter 0, d.h. das Elekron trifft genau auf den Atomkern und wird abgestoppt. Die gesamte Energie wird in Bremsstrahlung umgesetzt.

#### Röntgenspektrum



Das durch eine Röntgenröhre erzeugte Spektrum setzt sich also aus homogener Bremsstrahlung und charakteristischer Strahlung (je nach Material der Anode) zusammen.

Die hochenergetische Strahlung (also die Röntgenstrahlung mit der höchsten Frequenz) wird dabei von der Anodenspannung determiniert:

Je höher diese ist, desto mehr kinetische Energie erhalten die Elektronen, die dann natürlich in

Röntgenstrahlung umgewandelt werden kann: Für eine Anode, die mit der Spannung U betrieben wird gilt:

$$E_{\max} = E_{kin} - E'_{kin} = E_{kin} - 0 = e \cdot U \quad (= h \cdot f_{\max})$$

#### Charakteristische Linien

Können teilweise über Bohrsches Atommodell erklärt werden; Bohr postuliert:

- Nur diskrete Orbitradien / Schalen, daher nur diskrete Energien
- Atomare Strahlung basiert auf den Sprüngen der Elektronen auf den Schalen

Radius der Schalen:

$$r_n = r_0 \cdot \frac{n^2}{Z}$$
 mit  $r_0 = 0.5 \cdot 10^{-8} cm$ 

Energielevel:

$$E_n = Ry \cdot \frac{Z^2}{n^2}$$
 mit  $Ry = 13,6 \ eV$  (Rydbergkonstante)

Energiesprung beim Übergang von Schalen (Rydberg – Formel):

$$E_{n^2 \to n^1} = E_{n^1} - E_{n^2} = Ry \cdot Z^2 (\frac{1}{n_1} - \frac{1}{n_2}) = h \cdot f$$

#### Auger Effekt

Der Augereffekt beschreibt das Phänomen eines strahlenlosen Schalenüberganges eines Elektrons; das heisst, das keine Energie in Form von Röntgenstrahlung freigesetzt wird, sondern stattdessen ein anderes Elektron aus der äußeren Schale gelöst wird.

Hilfsweise kann man sich vorstellen, dass die Energie, die beim Besetzen einer durch Ionisation freigewordenen Elektronenposition durch ein weiter außen gelegenes Elektron Röntgenstrahlung emittiert, die aber sofort wieder dazu genutzt wird das Atom zu ionisieren, also ein anderes Elektron herausschlägt.



 Abbildung 3: Auger Effekt und Röntgenstrahlung



Verhältnis Strahlung zu Augereffekt

Strahlungsausbeute (Fluorescence yield) Leichte Materialien (Gewebe) tendieren dazu hauptsächlich über den Auger Effekt Elektronen zu emittieren, während schwere Ziele (Pb, W) Röntgenstrahlung emittieren. Fluorescence Yield ist das Verhältnis

$$\eta = \frac{\# photons}{\# Auger \ Electrons}$$

# Photonen – Materie Interaktion

Elastische Streuung (elastic scattering):

- Kein Energietransfer, das Photon behält seine Energie
- Richtungsänderung der Photonen
- Uninteressant für Strahlungsbiologische Betrachtung

Inelastische Streuung (inelastic scattering):

- Prozesse, bei denen das Photon Energie verliert und schließlich <u>Absorbiert</u> wird
  - o Photoelektrischer Effekt (Photoabsorption)
  - o Compton Effekt
  - o Paarbildung

# Absorption

Eine Anfangsmenge  $N_0$  von Photonen trifft auf eine Volumen der Dicke dx, in der ein Teil dN der Photonen absorbiert wird, die Restmenge N wird aus dem Volumen transmittiert.

Es gilt der Zusammenhang  $dN = -\mu \cdot N \cdot dx$ Die absorbierte Menge ist proportional zur einfallenden Menge und der Dicke des Volumens (korrigiert um  $\mu$ , den *Absorptionskoeffizienten*).

Wir erhalten das Verhältnis Absorption zu Anfangsstrahlung:

$$\frac{dN}{N} = -\mu \cdot dx$$

 $\ln N\Big|_{N_0}^N = -\mu x$ 

 $N = N_0 e^{-\mu x}$ 

Die Integration über die Strecke ergibt

Und wir erhalten

Bzw. durch Nutzung des Masse-Absorptionskoeffizienten  $\mu/\rho$  [cm<sup>2</sup>/g]:

$$N = N_0 e^{-(\mu/\rho) x \rho}$$

Mit anderen Worten: Die Absorption ist exponentiell an die Dicke des absorbierenden Materials geknüpft.

#### Photoelektrischer Effekt

- Typischerweise sind die Energien der einfallenden Photonen weitaus größer als die Bindungsenergien der Schalen (z.B. 700eV K–Schalen Bindung im Sauerstoffatom vs. 200 keV Röntgenstrahlung)
- Trifft das Photon auf ein Elektron, kann es dieses aus der Schalenbindung lösen
- Die Energie des freigesetzten Elektrons hängt von der Photonenenergie und der benötigten Energie zum Aufbrechen der Bindung ab:  $E_e = E_{photon} E_{bindung}$
- Der Photoelektrische Effekt besteht zunächst aus der Absorption des Photons und der Emission eines Elektrons, die Energie wird also vom Material aufgenommen
- Gerade bei Gewebe sind nun weiterfolgende Auger Elektronen zu erwarten, also Ketten von Elektronen, die andere Elektronen aus der Schale entfernen und durch den Auger Effekt weitere Elektronen aussenden
- Die im Gewebe freigesetzte Energie ist winkelverteilt, die meiste Energie wird bei 0° also entlang der Einfallsrichtung abgegeben

## Compton Effekt

- Das einfallende Photon stößt gegen ein Elektron und wird nicht absorbiert, sondern abgelenkt. Dabei gibt es – abhängig vom Winkel – einen Teil seiner Energie an das getroffene Elektron ab.
- Niedrigster Energietransfer logischerweise bei 0° Ablenkung des Photons, maximaler Energietransfer bei 180° ("Backscattering' des Photons)
- Der Comptoneffekt macht den Teilchencharakter des Lichts deutlich (Impulserhaltung), das abgelenkte Photon überträgt einen Teil seiner Energie auf das Elektron und kann aber im Folgenden genügend Restenergie vorausgesetzt erneut Effekte hervorrufen oder absorbiert werden...
- Der Energieverlust verringert die Frequenz, die abgegebene Energie geht auf die Geschwindigkeit des Elektrons über

• 
$$E_{photon} = \hbar \cdot f$$
  $E_e = \frac{1}{2}m_e v^2$   $\rightarrow$   $E_{photon} = \hbar \cdot f'$   $E_e = \frac{1}{2}m_e v'^2$ 

## Paarbildung

- Ist die Energie des Photons hinreichend gross (mindestens die Summe der Ruheenergie der beiden neuen Teilchen) kann es, wenn es auf den Atomkern trifft in ein Elektron und ein Positron zerfallen
- Elektron und Positron werden in zwei verschiedene Richtungen gestreut
- Das Positron wird entweder langsamer und neutralisiert sich mit einem freien Elektron oder zerfällt wieder in 2 bis 3 Photonen



#### **Gesamt Absorption**



Der jeweiligs dominierende Effekt hängt zum einen von der Energie der Strahlung ab (Photonen-Energie) und zum anderen vom Material selbst (Magnetfeld des Atomkerns).

Die gesamte Absorption ist die Summe der beschriebenen drei Effekte:

 $\mu_{total} = \mu_{photoeffekt} + \mu_{comptoneffekt} + \mu_{paarbildung}$ 

## Zusammenfassung

- 1. Moleküle werden ionisiert
  - Photoelektrischer Effekt, Compton Effekt, Auger Effekt
  - Gebundene Elektronen werden freigesetzt
- 2. Energiereiche Elektronen werden erzeugt
  - Photoelektrischer Effekt, Compton Effekt, Auger Effekt, Paarbildung
  - Die Elektronen rufen weitere Interaktionen hervor

Die Effekte unterliegen einer winkelabhängigen Stärkeverteilung, in die ursprüngliche Richtung werden die energiereichsten Folgeprozesse weitergeleitet. Dennoch wird direkt nach dem Eindringen der elektromagnetischen Strahlung in das Gewebe bereits das Peak (höchste Dosis) erreicht, danach nimmt diese exponentiell ab.

# Elektronen – Materie Interaktion

Wieder gibt es zwei Möglichkeiten: Elastische Streuung ( $\Delta E = 0$ ) oder Inelastische Streuung ( $\Delta E > 0$ ).



Bei der elastischen Streuung wird nur die Richtung geändert, es erfolgt keine Energieübertragung. Die inelastische Streuung bewirkt im Atom entweder eine *Anregung* (Excitation), dabei wird ein Elektron auf eine höhere Schale verschoben oder eine *Ionisation*, das Elektron wird also komplett entfernt.



Anregung  $\Delta E = E - E' > 0$ 

Abbildung 9: Ionisation Primary Energy > Binding Energy

Seite: 12/60

#### Wirkungsquerschnitt (Cross Section)

Der Wirkungsquerschnitt beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass zwischen einem einfallenden Teilchen und dem Zielteilchen (Target) eine Interaktion stattfindet.

Anschaulich kann man sich den Wirkungsquerschnitt wie eine Zielscheibe vorstellen, die dem Target zugeordnet ist.

Die Wahrscheinlichkeit  $\omega$ , dass ein einzelnes einfallendes Teilchen eine Interaktion bewirkt kann wie folgt ausgedrückt werden:

$$\omega = \frac{\sigma \cdot N_T}{F}$$

*F* ist die gesamte bestrahlte Fläche,  $N_{\tau}$  die Anzahl der Targetteilchen in der Fläche und  $\sigma$  ist schließlich der Wirkungsquerschnitt [cm<sup>2</sup>].

Eine äquivalente Beschreibung ist das Verhältnis der wechselwirkenden Teilchen  $N_w$  zu allen einfallenden Teilchen N.

$$\omega = \frac{N_W}{N}$$

#### Mittlere Freie Wegelänge

Die mittlere freie Wegelänge (mean free path length)  $\lambda$  beschreibt die durchschnittliche Strecke, die ein Teilchen ohne Interaktion mit anderen Teilchen zurücklegt.

Eine Abschätzung liefert  $\lambda = \frac{1}{n \cdot \sigma}$ ,

wobe<br/>i $\sigma$ den Wirkungsquerschnitt und ndie Teilchendichte (Anzahl der Teilchen pro<br/> Volumeneinheit) darstellt.

Bei Elektronen ist die mittlere freie Wegelänge von der kinetischen Energie abhängig und erreicht in Festkörpern bei Werten um die 100eV ihr Minimum; niedrigere und höhere Energien liefern größere freie Wegelängen.

#### Teilchen – Materie Interaktion

Im Folgenden sind wir an der Interaktion schwerer geladener Teilchen mit Materie bzw. Gewebe interessiert. Solche Strahlung kann  $\alpha$ -Strahlung ( $_2^4He^{++}$ ) (Radioaktiver Zerfall), Kosmische Strahlung oder Strahlung aus Teilchenbeschleunigern sein.

Im Modell betrachten wir dazu Teilchenstrahlung  $N_{in}$  eingehende Teilchen der Energie  $E_{in}$ , die auf ein Volumen der Dicke  $\Delta x$  treffen und die  $N_{out}$  austretenden Teilchen der Energie  $E_{out}$ . Es gilt:

$$\Delta E = E_{in} - E_{out}$$

Der Energieverlustes von Teilchenstrahlung wird über das *Bremsvermögen* (stopping power) definiert als:

$$S(E) = -\frac{dE}{dx}$$

Das Bremsvermögen ist abhängig von der Energie des Teilchens. Das Minus sorgt dafür, dass der Energie*verlust* zu einem positiven Wert des Bremsvermögens führt. X Beschreibt die Weglänge. Ähnlich wird auch das *Masse-Bremsvermögen* (mass stopping power) definiert als:

$$-\frac{dE}{dX} = \frac{1}{\rho} \left( -\frac{dE}{dx} \right)$$

In der Strahlenbiologie/Strahlentherapie wird S auch oft als LET bezeichnet.

#### Interaktionsarten

Es gibt verschiedene Typen von Teilchen Materie Interaktion:

- 1. Elastische Streuung durch den Atomkern (,nuclear stopping')
- 2. Inelastische Streuung durch Elektronen (,electronic stopping')
- 3. Nukleare Reaktionen, Bremsstrahlung, Cherenkov



Abbildung 8: Nuclear vs. electronic stopping

Wir interessieren uns hauptsächlich für die inelastische Streuung durch Elektronen. Das Bremsvermögen hängt im Wesentlichen von den Materialeigenschaften und der Geschwindigkeit der Teilchen ab, es beschreibt also die Abbremsung der schnellen Ionen durch die Elektronen des durchquerten Mediums. Für Energien von einigen hundert keV kann man das Bremsvermögen annäherungsweise mit der Bethe-Bloch Formel beschreiben:

$$-\frac{dE}{dx} = 4\pi \frac{Z_{eff}^2 e^4}{m_e c^2 \beta^2} N \left[ \ln \frac{2m_e c^2 \beta^2}{I(1-\beta^2)} - \beta^2 \right]$$

Für uns wichtig:

- $=\frac{V}{C}$
- *V* Geschwindigkeit des Teilchens
- *E* Energie des Teilchens
- X Weglänge
- *C* Lichtgeschwindigkeit
- $Z_{eff}$  Anzahl der Ladungen des Teilchens
- e Ladung des Elektrons
- *m*<sub>e</sub> Ruhemasse des Elektrons
- **N** Elektronendichte des Materials
- *I* Mittleres Anregungspotential des Ziels
- Beethe-Bloch Formel beschreibt den Energieverlust von Ionen in Materie
   Für große Energien ist

$$-\frac{dE}{dx} \propto \frac{Z^2}{v^2} = \frac{Z^2}{E}$$

Strahlungsbiologie:  $-\frac{dE}{dx} \rightarrow$  linear energy transfer (LET)  $\left\lfloor \frac{\text{keV}}{\mu \text{m}} \right\rfloor$ 

#### **Bragg-Peak**

Die Ionisation ist proportional zu  $\frac{dE}{dx}$ , daraus resultiert das sogenannte Bragg Peak bei Ionenbestrahlung von Gewebe:



Abbildung 9: Zusammenhang von Bremsvermögen und Energieverlust

Da das Bremsvermögen für sehr energiereiche Ionen suboptimal ist, werden diese beim Eindringen in die Materie nur relativ langsam gebremst, geben also wenig Energie ab. Je langsamer sie jedoch werden – logischerweise bei höherer Eindringtiefe – desto mehr Energie geben sie ab, da das Bremsvermögen optimal wird.

Hier erreicht die sogenannte Bragg-Kurve schließlich ihr Maximum, das Bragg-Peak,



das von einem abrupten Abfall gefolgt wird, da hier den Ionen maximal Energie entzogen wird, sie also sehr viel schneller gebremst werden und damit ihre Hauptenergie relativ lokal begrenzt abgegeben wird.

Dieser Effekt unterscheidet Ionenstrahlung grundsätzlich von elektromagnetischer Strahlung, was deren Bedeutung für die Krebstherapie erklärt – kann doch vor- und nachgelagertes gesundes Gewebe viel besser ausgespart werden und die gewünschte Dosis in der Tiefe genauer verabreicht werden.

Die Tiefe in der das scharf begrenzte Bragg – Peak auftritt, lässt sich über die auf das Material abgestimmte Energie des Ionenstrahls bestimmen.

Soll ein definierter Tiefenbereich (z.B. die Tiefenausdehnung eines Tumors) bestrahlt werden, kann durch geschickte Überlagerung verschiedener Bragg – Kurven ein weiter gestrecktes Plateau erreicht werden.

# Eine Reise durch die Zelle

Im Folgenden soll eine Einführung in den für die Strahlenbiologie relevanten Aufbau einer Zelle bzw. einzelner Zellenorganellen gegeben werden.

Themenschwerpunkte sind Zellmembran, Zellkern, Mitochondrien, DNA, Gene, Proteine. Danach werden Zellzyklus, Zelltod und DNA Schäden betrachtet.

In einem letzten Abschnitt wird auf die Organisation von Geweben, die Zellkommunikation und die Regulation des Zellzyklus eingegangen.

> Abbildung 12: ► Schematischer Aufbau einer Zelle



#### Zellmembran

- Besteht aus einer phospholipid Doppelschicht
- Hydrophiler Kopf, lipophiler (hydrophober) Rest
- Die Phospholipid-Doppelschicht dient als chemische und physische Barriere
- Sie trennt Cytoplasma (Zellinnenraum) und extrazellulären Raum ab
- Eingebettete Proteine können Informationen ohne Materialtransport vom Inneren der Zelle nach außen führen
- Tunnelproteine (Ionenkanäle) ermöglichen den Materialtransport durch die Phospholipid-Doppelschicht
- Membran ist das Bindeglied vom Inneren zum Äußeren der Zelle
- Die Effizienz des Austausches hängt vom Verhältnis Oberfläche / Volumen ab
- Oberfläche steigt quadratisch, Volumen kubisch zur Ausdehnung; daher ist es sinnvoller einen Raum mit vielen kleinen Zellen zu füllen es ermöglicht einen besseren Austausch



#### DNA

Die DNA (Desoxyribonucleinsäure) besteht aus zwei Zucker-Phosphat Strängen, zwischen denen Basenpaare binden.

Diese Struktur trägt die Erbinformation über die Sequenz in der die Basenpaare auftreten. Die Kopplung der Basenpaare ist festgelegt:

- 1. An Guanin koppelt Cytosin
- 2. An Adenin koppelt Thymin

Abschnitte auf dieser um sich gewundenen Helixstruktur, die zur Herstellung einer biologisch aktiven Ribonukleinsäure (RNA) genutzt werden, nennt man *Gene*.



▲ Abbildung 14: oben links DNA Phosphat, oben rechts DNA Zucker, unten: Aufbau des Zucker-Phosphat-Backbones mit Basenpaaren

Helixdurchmesser:2 nmHelixwindung:3,4 nmAbstand der Paare:0,34 nm (also eine Windung ~ 10 Basenpaare)

Aus einem einzelnen Teilstrang kann über die festgelegte Kopplung ("Negativcodierung") der zweite Teilstrang reproduziert werden. Dies ist insbesondere für die im Folgenden erklärte Transkription der DNA von Bedeutung.

#### Gene

Gene sind Abschnitte auf der DNA, welche die Informationen in Form von Basenpaaren (Nukleobasen) beinhalten. Da bei der Translation der DNA durch Ribosome Proteine hergestellt werden und diese aus 20 verschiedenen Aminosäuren bestehen, müssen Gene aus Aminosäure codierenden Abschnitten bestehen, die demnach auch mindestens 20 Möglichkeiten abdecken:

Jeweils drei Nukleobasen (Basentriplett) werden zusammengefasst als *Codon* bezeichnet. Da es 4 mögliche Nukleobasen gibt, existieren daher  $4^3 = 64$  Codons, diese können nun die 20 Aminosäuren (redundant) codieren. Ausserdem werden Start– und Endmarkierungen möglich, damit Ribosome die richtigen Abschnitte der Gene bei der Synthese ablesen.

Codons, welche die gleiche Aminosäuren codieren unterscheiden sich nur geringfügig, auf diese Weise wird die minimale Hammingdistanz des Coderaumes genutzt und die Fehlertoleranz bei falschem Ablesen erhöht, da durch falsches Ablesen mit hoher Wahrscheinlichkeit dennoch die richtige Aminosäure synthetisiert wird.

#### Transkription der DNA

Ein Gen besteht aus mehreren Abschnitten, den Exons (coding DNA) und Introns (non - coding DNA). Wird die DNA abgelesen, trennt das Enzym RNA-Polymerase die Basenpaare auf und es wird eine (,negativ') Kopie der Sequenz, die mRNA erstellt. Die Ableserichtung wird durch den Backbone vorgegeben und verläuft vom 3'er zum 5'er Ende des Zuckermoleküls.

Der Anteil nicht codierender DNA liegt bei komplexeren Lebewesen höher:

- Prokaryoten: 5-25%
- Einzellige Eukaryoten: 40-60%
- Pilze und Pflanzen: 60-75%
- Säugetiere: 80-90%
- Mensch: ca. 95%

#### Ribosome

Auf den mRNA Fäden können sich nun Ribosome anlagern. Sie legen sich wie Klammern um den mRNA Faden und decodieren die Basenpaare. Je nach Basenpaarsequenz, können sie dann verschiedene Proteine bilden.

#### Proteine

- Proteine sind im wesentlichen durch ihre 3D Struktur charakterisiert
- Es sind große Moleküle (Makromoleküle), die aus Aminosäuren bestehen
- Der räumliche Aufbau kann auf vier Ebenen betrachtet werden:
  - Primäre Struktur: Die Anordnungen der Aminosäuren
    - Sekundäre Struktur: Aus den Aminosäuren zusammengesetzte Strukturmuster (Alpha-Helix, Beta-Faltblatt oder Beta-Schleifen)
    - Tertiäre, Quartäre Struktur: Makrokomposition der Strukturmuster bzw.
       Verbindung mehrerer Proteine zu Proteinkomplex
- Proteine erfüllen verschiedenste Aufgaben und lassen sich in verschiedene Gruppen einteilen:
  - Struktur Proteine (z.B.: Kollagen)
  - Transport (z.B.: Hämoglobin)
  - o Hormone (z.B.: Insulin)
  - o Rezeptoren
  - o ,Motor'-Proteine
  - o Enzyme

#### Mitochondrien

- Sind die 'Kraftwerke' der Zellen
- Bilden ATP Moleküle (,Chemische Energiespeicherform')
- ATP kann zu ADP + P gespalten werden, wobei Energie freigesetzt wird
- Sie sind eine relativ eigentsändige Struktur, haben eigene Ribosome

#### Zellzyklus und Zellvermehrung

- Der Zellzyklus lässt sich in 4 Phasen unterteilen: G1, S, G2 und M Phase
- Synthese und Mitosephase sind für die eigentliche DNA Synthese und Zellteilung verantwortlich
- Checkpoints: Die G Phasen werden nur verlassen, wenn die S oder M Phasen eingeleitet werden sollen
  - G1: Genug Nährstoffe? Zellvolumen?  $\rightarrow$  Start der S Phase
  - G2: DNA Integrität? Replikation vollständig? → Start der M Phase
- Normale Zellen werden auf einem Nährboden wachsen, bis sie die Fläche ausgefüllt haben (Kontakt-Inhibition)
- Krebszellen breiten sich unvermindert aus
- Die Wachstumsrate ist durch die Teilungsvorgänge exponentiell:

# $N(t) = N_0 2^{t/t_{cycle}}$

- Die Regulation des Zellzyklus erfolgt über Proteine (Cyklin A-D)
- G1 + S + G2 = Interphase
- Flow-cytometrie (Durchflusszytometrie): Zellen werden in einer Lösung mit einem Laserstrahl durchleuchtet und je nach Eigenschaften (die mit der Zellzyklusphase korellieren) des gestreuten, gebrochenen, transmittierten Lichtes können Sie kategorisiert werden.
- Nur der M Phase liegt die DNA als Chromosom (besondere räumliche Anordnung) vor

#### Zelltod

## Mitotischer Zelltod:

Man spricht vom mitotischen Zelltod, wenn eine Zelle sich nicht mehr reproduzieren kann. Die G1 oder G2 Checkpoints können dabei nicht mehr überwunden werden, obwohl die eigentlichen Zellfunktionen (Metabolismus) weiterlaufen und die Zellen auch über längere Zeit vorhanden bleiben. Langfristig: Nekrose oder Apoptose.

#### Nekrose:

Unkontrollierter Prozess. Zellen schwellen an, Zellmembran reißt auf. Intrazelluläre Strukturen werden ausgeschwemmt. Es kann sogar zu Entzündungen kommen.

## Apoptose:

Programmierter Zelltod; aktiver Prozess. Kann aufgrund von DNA Fehlern getriggert werden. Das Zellmaterial wird an die umliegenden Zellen abgegeben, es kommt nicht zu Entzündungen.

#### Zellüberleben

Um Messungen zum Überleben von Zellen zu quantifizieren, muss ein Kriterium gefunden werden, das Zellen als *überlebend* einstuft. Die – prinzipiell willkürlich gewählte – Definition lautet: Eine Zelle zum Zeitpunkt  $t_0$  ist ein *Survivor*, wenn aus ihr zum Zeitpunkt  $t_{7d}$  (nach sieben Tagen) mehr als 50 Zellen hervorgegangen sind. Es handelt sich also um eine retrospektiv anzuwendende Betrachtung, ob eine Zelle eine Zellkultur begründen kann ("colony forming")

## DNA Schäden

Zellen sind in der Lage (strahleninduzierte) Schäden zu erkennen und zu reparieren.



Abbildung 15: Überblick verschiedener DNA Schäden

Hierzu gehören außer den Schäden an den Basenpaaren (Verlust, Modifikation, Dimer) im Wesentlichen Schäden am Zucker-Phosphat-Backbone der DNA.

Der einfachste Schaden ist der Single Strand Break (SSB), ein einseitiger Durchbruch des Backbones.

Schwieriger zu reparieren ist

der zweiseitige Durchbruch des Backbones, der sogenannte Double Strand Break (DSB). Hier zerfällt der DNA Strang in zwei getrennte Teile. Der DSB kann als lokales Auftreten zweier SSB Fehler angesehen werden, diese müssen sich nicht exakt gegenüberliegen, sondern müssen lediglich im Bereich weniger Basenpaare lokalisiert sein.

## Typische Anzahl der Zellschäden

Die typische Anzahl induzierter Schäden pro verabreichtem Gy liegt pro Zelle bei ca.:

•	SSB:	1000
•	DSB:	30-40
•	DNA-Protein Crosslinks:	50
•	Complex Dmage:	60

(SSB + Base lesion)

# Schadensreparatur

Die Reparatur eines SSBs oder DSBs umfasst vier wesentliche Schritte:

- 1. Erkennung (Recognition)
- 2. Freilegung (Incision/Excision)
- 3. Polymerase (Re-Synthesis)
- 4. Ligase (Ligation)

Polymerasen sind Enzyme, die katalysierende Funktionen bei der Bildung von Nukleotiden übernehmen (Nukleotid = Grundabschnitt der DNA, ein "Segment" mit Base). Ligasen sind Enzyme, die katalysierende Funktionen bei der Verbindung des Backbones übernehmen: Das 3'-Hydroxy und das 5'-Phosphat Ende werden dabei verbunden.

Im Falle eines DSBs gibt es zwei Arten der Reparatur:

- 1. Non-Homologous End-Joining
  - Die Bruchenden werden stabilisiert und über Ligasen verbunden
  - Die Basensequenz wird dabei *nicht* wiederhergestellt
- 2. Homologous Recombination
  - Der Backbone wird freigelegt
  - Auf einem zweiten, gleichen DNA Strang wird der Backbone gelöst
  - Die Sequenz wird kopiert und eine korrekte Reparatur ermöglicht

#### Chromosomenaberration

In der Regel werden alle DNA Schäden von der Zelle recht schnell erkannt und korrigiert. Dabei kann es jedoch zu Fehlreparaturen kommen, die in der Mitose Phase der Zelle, wenn die DNA Stränge als Chromosome vorliegen, gut sichtbar sind.

Werden zwei DNA Stränge durch Strahlung aufgebrochen und kommen deren Enden in räumlicher Nähe zu liegen, können die Reparaturmechanismen der Zelle die jeweils falschen Enden zusammenführen. Dabei gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten:

Gut sichtbar ist die asymmetrische Zusammenführung, da hier nun ein dizentrisches Chromosom (zwei Zentromere) und ein azentrisches Chromosom (kein Zentromer) vorliegen.

Aber auch der andere Fall, die Zusammenführung mit dem jeweils falschen DNA Bruchstück, kann sichtbar gemacht werden, obwohl die zwei Chromosome dann natürlich optisch in Ordnung zu sein scheinen und nur ein Zentromer haben:

Mit der Multicolor-FISH Methode werden biologische, fluoreszierende Stoffe an die Chromosome gekoppelt und in der Mitosephase durch Bestrahlung sichtbar gemacht.

Durch verschiedene Farbgebung können die Chromosome unterschieden und falsche Reparaturstellen aufgezeigt werden.



#### Organisation und Aufbau von Gewebe

- Beginn: Totipotente Stammzelle (Zygote)
- Diese Zellen können sich weiter ausdifferenzieren und spezialisieren
- Die Abstammungslinie (cell lineage) kann als Baum dargestellt werden und zeigt die Entstehung der verschiedenen Gewebezellen aus der totipotenten Stammzelle bzw. den in den nächsten Ebenen folgenden pluripotenten Stammzellen
  - Totipotent = kann alle anderen Zellen hervorbringen
  - Pluripotent = verschiedene, aber nicht mehr alle Gewebe
- Zur Entwicklung strukturierter Gewebe und Organe wird Positionsinformation und Zell-Zell-Kommunikation benötigt. Realisiert wird dies über:
- 1. Stoffkonzentrations Gradienten
- 2. Direkte Zell-Zell Kommunikation: Zellkanäle (gap junctions, lat. Nexus)
- Indirekte Zell-Zell Kommunikation: Signale durch den extrazellulären Raum (s. Abb. 19)



Abbildung 17: Zellkanäle (gap junctions)

## Entwicklung von Krebs

- Normale Zellen: Limitierte Teilungskapazität, 20-50 Teilungen
- Krebs: Unkontrollierter/unlimitiertes Wachstum von Tumorzellen
- Gutartige Tumoren (benign tumors): Lokales Wachstum, feste Größe
- Bösartige Tumoren (malignant tumors): Invasives Wachstum, Metastasen
- Mechanismen: Zelltransformation
  - Ativierung von Onkogenen (Normale Gensequenzen zum Zellwachstum mutieren)
  - o Inaktivierung von Tumor-Unterdrückungsgenen
- Das Gleichgewicht zwischen Stimulatoren (Onkogene) und Inhibitoren (Tumor – Unterdrückungsgene) wird gestört
- Krebsentstehung (Carcinogenese) ist ein Mehrschrittiger Prozess:
  - 1. Initiation: Inaktivierung von Tumor-Unterdrückungsgenen
  - 2. Promotion: Wachstum und Teilung der modifizierten Zellen
  - 3. Progression: Akkumulierung zusätzlicher Veränderungen, invasives Wachstum und Metastasenbildung

# Strahlungseffekte auf DNA und Chromosome

Strahlungsschäden können gut an Plasmiden untersucht werden:

Plasmide sind kleine, ringförmig aufgebaute, autonom replizierende DNA Moleküle die in einigen Bakterien vorkommen. Da die DNA als Helix vorliegt und um sich selbst gewunden ist, entsteht eine Torsionsspannung, die dazu führt, dass der Ring in sich

selbst mehrfach verdreht ist (supercoiled form).

Bei einem einseitigen Durchbruch des Backbones (SSB) kann diese Torsionsspannung abgebaut werden, indem sich der offene Strang um den Fixierten aufdreht und das Plasmid als offenkettige Form vorliegt.

Bei einem Doppelstrangbruch geht die Ringstruktur gänzlich verloren, das Plasmid liegt linear vor.



Abbildung 18: Verschiedene Plasmidformen

#### Messverfahren für Strahlungsschäden

Strahlungsschäden können durch die im Folgenden vorgestellten Verfahren gemessen werden:

- o Plasmide
  - > Gelelektrophorese
  - Atomic Force Microscopy (AFM)
- o Zellen
  - ➢ Gelelektrophorese
  - Einzelzellen Gel Elektrophorese (Comet Assay)
  - > Fluoreszenzvisualisierung der Reparaturproteine

#### Gelelektrophorese an Plasmiden

Die durch ein elektrisches Feld hervorgerufene Wanderung geladener Teilchen in einem als Trägermaterial dienenden Stoff wird als Elektrophorese bezeichnet.

Die Wanderungsgeschwindigkeit und damit der zurückgelegte Weg sind außer von der Ladungs- und Feldstärke, sowie der Viskosität des Trägermediums im Wesentlichen vom Radius der Teilchen abhängig, man erreicht eine Auftrennung des Probengemisches entsprechend der Migrationseingenschaften der Probenteile (im Falle der Plasmide verhalten sich so zum Beispiel Supercoil-Ringe, offenkettige Form und die lineare Form grundsätzlich verschieden).

Durch die Analyse der Verteilung kann ermittelt werden, wieviele Schäden die verabreichte Strahlung hervorgerufen hat .



Über diese Experimente können Kurven für Strahlungsschäden gewonnen werden, allerdings muss beachtet werden, dass Plasmide kleine Strukturen sind (1-25 Basenpaare) und tausend daher die verabreichte Strahlung nicht wie bei Zellversuchen im Bereich [0..10] Gy, sondern [0-1200] Gy liegt.





$$P_{Intact} = e^{-\alpha_{SSB} \cdot D} \cdot e^{-\alpha_{DSB} \cdot D}$$
$$P_{NoDSB} = e^{-\alpha_{DSB} \cdot D}$$
$$\alpha_{SSB} : \alpha_{DSB} = 20 : 1$$

Neben den direkten Schäden können auch indirekte Schäden durch erzeugte 'OH Radikale induziert werden. Das Verhältnis direkter zu indirekten Schäden ist ca. 1:1, was bedeutet, dass sie nicht vernachlässigt werden können. Da Radikale jedoch auch neutralisiert werden können, ist es wichtig, dass die Bestrahlungsversuche unter den gleichen Bedingungen stattfinden, wie sie auch in Zellen herrschen.

Das Auftreten von Single Strand Breaks ist linear an die Dosis gekoppelt.

$$N_{SSB} = \alpha D$$

Double Strand Breaks können jedoch auch durch zwei hinreichend nahe SSBs induziert werden (Abstand < 25 Basenpaare), die Wahrscheinlichkeit hierfür ist proportional der Wahrscheinlichkeit zweier gemeinsam auftretenden unabhängigen Ereignisse. Das Auftreten der DSBs ist also aus einem linearen und einem quadratischen Term zusammengesetzt:

$$N_{DSB} = \alpha D + \beta D^2$$

#### Rasterkraftmikroskop (AFM , Atomic Force Microscopy)

Das Rasterkraftmikroskop wird zunächst genutzt, um ein Bild einer unbestrahlten Kontrollprobe zu erhalten. Hier kann nun durch einfaches Abzählen der Strukturen eine Verteilung festgehalten werden zu der die auf gleiche Weise gewonnenen Werte der bestrahlten Proben in Bezug gesetzt werden können.

Bei sehr hohen Dosen können sehr detailliert die Zahlen der Fragmente die durch DSBs entstehen erfasst werden.

#### Detektion von Schäden in Zellen

Die Trägersubstanz der Gel-Elektrophorese wirkt wie ein Molekulares Sieb, zu große Strukturen werden nicht migrieren und sind nicht meßbar. Das Auflösungslimit liegt bei max. ca. 10<sup>6</sup> bp, die Größe der Chromosome liegt jedoch im Bereich über 10<sup>7</sup> bp.

Daher müssen zunächst große Dosen im Bereich [50..100]Gy appliziert werden, um kleinere und somit messbare Fragmente zu erhalten. Da in der Probe in der Regel eine homogene Mischung vieler Fragmentgrößen vorliegt und um eine Probe unbekannter Größen quantifizieren können, muss ein Marker zu bekannter Größe Referenz als verwendet werden.

Die Ergebnisse der Probe liegen dann als gefärbter Bereich vor, in dem eine Verteilung erkennbar ist.







#### Einzelzellgelelektrophorese

Diese Untersuchung (auch Comet Assay genannt) zeigt eindrucksvoll die Verteilung der DNA Bruchstücke.

An eine einzelne Zelle wird ein elektrisches Feld angelegt, das die DNA Bruchstücke dazu bringt, sich gemäß ihrer Größe – wie bei der Gelelektrophorese auch – zu verteilen. Die intakte DNA ist zu groß um als Ganzes zu wandern, geschädigte bzw. fragmentierte DNA kann jedoch aus dem Zellkern herausgezogen werden. Werden die Zellen mit fluoreszierenden Mitteln behandelt und unter dem UV Mikroskop betrachtet, sieht man deutlich einen kometenartigen Schweif, der die Lage und Verteilung der DNA Bruchstücke widergibt.

Abbildung 25: Comet Assay

#### Immunfluoreszenz

Diese Methode bedient sich der immunhistochemischen Färbung (Antikörperfärbung), bei der Proteine mit Hilfe von Antikörpern sichtbar gemacht werden. Die an das Ziel gebundenen Antikörper sind durch ein Enzym oder Fluorochrom mikroskopisch auffindbar, man kann sie als leuchtenden Punkt im Gewebe wahrnehmen.

Der Vorteil dieser Methode ist einerseits, dass die Lokation der untersuchten Proteine deutlich wird und dass man mit verschiedenen Färbungen für verschiedene Proteine und Überlagerung der Bilder zumindest ein Indiz dafür erhält, welche Proteine miteinander wechselwirken (colocalization).

DSBs können über die Reparatur Proteine, die an die 4 Bruchenden des Zucker-Phosphat-Backbones ankoppeln sichtbar gemacht werden.

Einerseits können hiermit gut die Zahlen der Schäden ermittelt werden und es kann bestimmt werden, welche Proteine zusammenarbeiten, andererseits kann auch das Reparaturverhalten der Zellen über die Zeit gut beobachtet werden.



Abbildung 26: Fluoreszierende DSB Repair-Proteine

#### **DNA Reparaturverhalten**

Das Schlüsselprotein der DSB Reparatur nennt sich ATM. ATM aktiviert eine Reihe anderer Proteine und steuert so über eine Prozesskaskade den DNA Reparaturvorgang. Einer der Kaskadenzweige steuert den Zellzyklus, so dass registrierte DNA Schäden den Zellzyklus stoppen (,Checkpoints'). Auf diese Weise ist sichergestellt, dass die Zelle nicht die nächste Phase einleitet, solange Schäden an der DNA vorliegen.

Neben der Tatsache, dass verschiedene Zellarten / Gewebetypen auch verschiedene absolute Reparaturfähigkeiten haben, kann allgemein dennoch eine anfangs steil



#### Fehlreparaturen

Fehlreparaturen sind das Ergebnis nahe beieinanderliegender Doppelstrang-Brüche, deren Enden durch Reparaturproteine falsch aneinandergesetzt wurden.

Hierzu zählen dizentrische (zwei Zentromere) und azentrische (kein Zentromer) Chromosome. Die Konsequenzen solcher Fehlreparaturen sind Missbildungen bei der Zellteilung:

a) "Micronuclei": Da die Zentromere als Ansatzpunkte dienen um die Chromosomenteile auseinander zu ziehen, bevor die neuen Zellkerne entstehen, kommt es zu sogenannten Micronuclei, falls ein (a)

azentrisches Chromosom vorlag – dieses wird nämlich auf keine Seite gezogen und bildet später einen kleinen abgekapselten Kern aus.

b) "Anaphase bridge": Bei einem dizentrischen Chromosom kann es geschehen, dass die beiden Zentromerteile in die jeweils andere Richtung gezogen werden und so das Chromosom eine Verbindung zwischen die neu zu bildenden Kerne legt, was bei der eigentlichen Zellteilung zu ernsten Problemen führt.



▲ Abbildung 28: Micronuclei & Anaphase bridge

## Ionenspur – Track structure

Die Bahnstruktur hängt von verschiedenen Faktoren wie Ionenladung, Energie und Zielmaterie ab. Die eigentliche Ionenspur wird zwar beim Eindringen in die Materie kleiner, jedoch gibt das Ion am Ende seiner Bahn, wenn es langsamer geworden ist, mehr Energie ab. Während das Ion auf seiner Bahn das Gewebe durchdringt, löst es Elektronenstreuung aus.

#### Energieverlust

Der Energieverlust wird durch die bereits genannte Bethe-Bloch Formel beschrieben, in der Biologie wird der Zusammenhang dann als LET ausgedrückt:

$$\frac{dE}{dx} = LET \quad \left[\frac{keV}{\mu m}\right] \qquad \text{(Im Gegensatz zu} \left[\frac{MeV}{mg/cm^2}\right] \text{ in der Physik)}$$

dE steht dabei für die Energie, die lokal beim Durchdringen dx an das Medium abgegeben wird.

Der Zusammenhang von Dosis und LET lautet:

$$D[Gy] = 1,6 \cdot 10^{-9} \cdot LET\left[\frac{keV}{\mu m}\right] \cdot F\left[\frac{particles}{cm^2}\right] \cdot \frac{1}{\rho}\left[\frac{cm^3}{g}\right]$$

#### Elektronenstreuung

Ein Gewebe traversierendes Ion wird Elektronen freisetzen, dabei gilt für die abgegebene Energie ungefähr folgendes:

Anregung neutraler Atome:	10-15%
Überwindung von Bindungsenergie:	10-20%
Kinetische Energie der gestreuten Elektronen:	65-80%

Als Faustregel kann man also festhalten, dass über 2/3 der Energie in kinetische Energie nachfolgender Elektronen übergeht, die in alle möglichen Richtungen gestreut werden (das verursachende Ion selbst wird als schnelles und schweres Teilchen seine ursprüngliche Richtung nicht sonderlich ändern).

Die auftretenden Emissionsprozesse sollen im Folgenden umrissen werden:

Einfacher Zusammenstoß (Binary encounter)

- Kollision zweier ungebundener Teilchen
- Wenn der Impact-Parameter d (Abstand zwischen passierendem Ion und gestreutem Elektron) sehr klein ist, findest ein hoher Energietransfer statt

• Wir nehmen an, dass hier klassische mechanische Formeln zum Einsatz kommen:

$$E = \frac{4m_e}{m_p} E_p \cos^2 \theta$$

 $m_e$  Masse Elektron  $m_p$  Masse Projektil

 $E_p$  Energie Projektil  $\theta$  Streuwinkel

• Daumenregel für maximale Elektronen Energie:

 $E_{\max} [keV] = 2 \cdot E_{specific} [MeV / u]$ 

- Die größte Energieübertragung findet in die Vorwärtsrichtung des Ions statt
- Soft Collisions
  - o Zeichnen sich durch große Impact-Parameter aus
  - Großer Streu-Querschnitt
  - Hohe biologische Effizienz

#### Zusammenstoss mit Atom (Three body encounter)

- große Impact Parameter
- es findet eine Interaktion zwischen Projektil, Ziel-Elektron und -Nucleus statt
- die Winkelverteilung ist nahezu isotrop

#### Auger Elektronen Emission

- Auger Elektronen können sowohl im Projektil als auch im Ziel (Target) freigesetzt werden
- Die Winkelverteilung für den Target-Augereffekt ist isotrop
- Der Projektil-Augereffekt hat ein Peak in Vorwärtsrichtung

#### Convoy Electrons

- Projektil Elektronen gehen in den ungebundenen Zustand über
- Ziel Elektronen werden an den unbesetzten Stellen des Projektil eingefangen
- Fast keine kinematische Energie
- Bei schweren Ionen sind die Auger-Effekte eher im Hintergrund, Kontinuum-Effekte sind dominant

#### Condensed Matter effects - Ionen in fester Materie

- Bei schnellen Elektronen: Verschiedene Elektronen-Konfigurationen, da die Materie keine Zeit zur Erholung vor dem Traversieren des nächsten Ions hat
- Das Ziel wird polarisiert (Plasmonen / Dichteschwankungen)
- Gegenseitige Anregung
- wake effect

- Coulomb explosion
  - o Das Ion passiert die Materie "wie eine Gewehrkugel"
  - Unmittelbar um den Durchflugskorridor findet die Ionisation der Materie statt
  - Kurz darauf wird die ionisierte Materialstruktur durch die Coulombfelder der Atomladungen auseinanderbersten
  - Schließlich findet eine Rekombination der freien Elektronen mit den Ionen der Materie statt



#### Elektronentransport

Bisher lag der Fokus auf den primären Interaktionen, jetzt steht eher der zusätzliche durch Elektronen hervorgerufene Schaden im Vordergrund.

Wir kennen elastische  $(\Delta E = 0)$  und inelastische Streuung  $(\Delta E > 0)$ , unterteilt in Anregung und Ionisation. Der gesamte Querschnitt dieser Prozesse ist für Wasser (H<sub>2</sub>O) in Abbildung 30 skizziert.



Hier kann man gut erkennen, dass Ionisationsprozesse eine Mindestenergie voraussetzen, für große Energien Ionisationsprozesse dominieren und dass bei ca. 100 eV maximale Ionisation erreicht wird. Gleichzeitig hat natürlich die mittlere freie Wegelänge ihr Minimum erreicht.

Insgesamt nimmt der Wirkungsquerschnitt bei großen Energien jedoch ab.

Ausserdem gibt es noch direkte und resonante Streuprozesse:

- > Direkt: Das Elektron wird direkt abgelenkt (bei hohen Elektronenenergien)
- Resonant: Das Elektron umkreist das Molekül einige Male (bei niedriger Elektronenenergie)

#### Radiale Verteilung der Dosis

Es gibt drei konzeptionell verschiedene Ansätze:

- 1. Monte Carlo Methoden
- 2. Analytische Modelle
- 3. Empirische Modelle

Ausserdem kann man die gesamten Prozesse in drei Teilbereiche kategorisieren:

- 1. Physikalische Ebene (Ionisation, Anregung, Elektronenanlagerung (DEA)) Im Bereich  $< 10^{-12}$  sec
- 2. Chemische Ebene (Radikal diffusion) Im Bereich  $< 10^{-6}$  sec
- 3. Biologische Ebene (Reparaturmechanismen) Im Bereich  $> 10^{-3}$  sec

#### Monte Carlo Berechnung

- ➢ Für jede Ebene durchzuführen
- > Beispiel: Monte Carlo Berechnung auf physikalischer Ebene; Input:
  - o Winkel und Energieverteilung der primär emittierten Elektronen
  - o Wirkungsquerschnitt für elastische Streuung
  - Wirkungsquerschnitt für Anregung
  - Wirkungsquerschnitt für Ionisation
  - o (Solid state Effekte werden vernachlässigt)

#### Analytisches Modell (Katz)

- ➢ Input:
  - Energieverteilungsfunktion für Gammastrahlen (vereinfachte Methode um Elektronenemission zu handhaben)
  - Alle Elektronen werden senkrecht zur Ionenspur gestreut
  - o Empirisch ermittelter Elektronenradius r



#### Empirisches Modell (Chatterjee)

▲ Abbildung 31: Protonen- vs. Kohlenstoffionenspur in Wasser

- > Annahmen:
  - o Gleichverteilung der Energie zwischen Anregung und Ionisation
    - Hälfte der Energie im Trackzentrum (core)
    - Hälfte der Energie radial verteilt entlang des Tracks (1/r<sup>2</sup>) (penumbra)

# Physische und biologische Dosimetrie

- Vgl. Einleitung  $Dose = \frac{Energy \ deposited}{massunit} = \frac{\Delta E}{\Delta m}$
- Einheit Gray  $[Gy] = \frac{[Joule]}{[kg]} = 2,4 \cdot 10^{-3} [cal]/[g]$
- Diese Dosis nennt sich Energie-Dosis (energy dose)
- Lethale Dosis: ~3Gy
- $3 \cdot 2, 4 \cdot 10^{-3} \sim \Delta T \ 10^{-3} \ ^{\circ}C$
- Eine Tasse Kaffee am Morgen hebt die Temperatur bereits um ein halbes Grad
- Strahlung != Hitze
- Alte Einheit: [rad] = 1/100 [Gy] = [cGy] (centi Gy)

## Integrierte Dosis

- Lokale Dosis vs. gesamte Dosis in einem definierten Volumen
- Wichtig für medizinische Anwendungen, Tumor Therapie

• 
$$\overline{D} = D_{integral} = \int_{V} D(x, y, z) \, dV$$

#### Ionisationkammer (Ionization Chamber)

- Besteht im Wesentlichen aus einem Kondensator mit hoher Spannung U
- Ionen, die den gasgefüllten Bereich zwischen den Platten passieren ionisieren die Moleküle, trennen diese also in Elektronen und positive Ionen auf
- Je nachdem wie hoch die angelegte Spannung gewählt ist arbeitet der Detektor nun anders:

## 1. Rekombinationsbereich

Die Spannung an den Kondensatorplatten ist sehr gering, ein Großteil der geladenen Teilchen kann sich rekombinieren, bevor die jeweilige Kondensatorplatte erreicht ist. Nur ein kleiner Teil würde zum Signal beitragen, weshalb dieser Bereich für Detektoren nicht sinnvoll ist.

## 2. Ionisationsbereich

Die Spannung ist groß genug, die Teilchen sofort zu trennen, alle Teilchen tragen also zum Signal bei – die Stärke des Signals entspricht also der tatsächlichen Anzahl von Ionisationen innerhalb der Kammer.

## 3. Proportionalbereich

Die Elektronen werden so stark zur Platte beschleunigt, dass sie auf dem Weg weitere Moleküle ionisieren können. Das Ausgangssignal ist also größer, aber immerhin proportional zur Anzahl der Ionisationen.

## 4. Geiger-Bereich (Sparks area)

Eine Ionisation führt zu einer Kaskade weiterer Ereignisse, man spricht oft von einer "Elektronen-Lawine'. Das Signal ist ein einzelnes starkes Signal, der Detektor kann lediglich Ereignisse messen (Dieses Prinzip wird im Geiger-Müller-Zähler genutzt).

# 5. Entladungsbereich

Hier erfolgt nach dem ersten Event ein Spannungsdurchbruch, die Kammer entläd sich vollständig und ist für weitere Messungen nicht mehr zu gebrauchen.

Probleme beim Entwurf / Einstellen einer Ionisationkammer:

# 1. Streufeld

Nur die parallelen Ionisationsanteile sollten gemessen werden, bedingt durch die Endlichkeit der Platten werden am Rand ,zuviele' Teilchen detektiert. Lösung: Am Rand werden die Kondensatorplatten nicht mit den Hauptplatten verbunden, so dass sie nicht zu Detektion beitragen.

# 2. Rekombination

Damit die Rekombination das Signal nicht verzerrt, muss eine genügend hohe Spannung angelegt werden.

# 3. Sparks (Funken, Stossentladung)

Bei sehr hohen Spannungen. Vermeidung durch richtige Einstellung der Spannung und Wahl der richtigen Gasmoleküle.

Um gute Ergebnisse zu erzielen, muss im Proportionalbereich gearbeitet werden. Die Kalibrierung eines Detektors, so dass er aussagekräftige Ergebnisse in Bezug auf die Strahlendosis liefert erfordert viel Forschungsarbeit. Geometrie, Materialdichte, Energieverlust und viele andere Faktoren fliessen hier mit ein.

# RBE, Biologischer Effekt vs. Dosis

Die Dosis und die biologische Effektivität sind zwei verschiedene Sachverhalte. Während elektromagnetische Strahlung homogen im Zielgebiet verteilt ist, hat Teilchenstrahlung lokale Peaks und große Bereiche ohne Impact.

Um also die Dosis verschiedener Strahlungen vergleichbar zu machen, muss über einen Umweg, den biologischen Effekt, argumentiert werden. Dieses Konzept nennt sich RBE (relative biological effectiveness) bzw. RBW (relative biologische Wirksamkeit).

Die Definition der RBE lautet

$$RBE_{Y,f} = \frac{D_Y}{D_{ref}}$$

Y steht hier für die Art der Strahlung, f für die biologische Wirkung. Das bedeutet, dass die RBE eine dimensionslose Zahl ist; genauer: ein Verhältnis von einer zu quantifizierenden Strahlendosis D<sub>Y</sub> zu einer Referenzstrahlungsdosis D<sub>ref</sub>.

Die Fragestellung lautet also in etwa "wieviel Stahlung der Art Y wird benötigt um den gleichen Effekt f zu erreichen wie ihn die Dosis der Strahlung ref hervorruft).

Beipiel: Referenzstrahlung sei Röntgenstrahlung, die pro Gy ca. 1000 SSBs in einer Zelle hervorruft. Untersucht wird nun Alphastrahlung, die pro Gy pro Zelle ,nur' 250 SSBs hervorruft (f = SSB).

Es gilt also  $RBE_{\alpha, SSB} = 4Gy / 1Gy = 0,25$ 

Die RBW von Alphastrahlung in Bezug auf SSBs ist also nur ein Viertel so groß wie die der Röntgenstrahlung.

# Zusammenfassung:

Die gleiche physikalische Dosis kann also durch unterschiedliche zeitliche Dosisleistung (1 Tag Anwendung zu 1 Gy hat nicht die gleiche RBE wie 4 Tage zu 0,25 Gy), unterschiedliche örtliche Dosisverteilung (verschiedene LET), die Beschaffenheit des Gewebes oder der Ionisationsdichte der Strahlung beeinflusst verschiedene RBE Werte annehmen. Ausserdem kommt der betrachtete biologische Effekt hinzu, so dass z.B. die RBE in Bezug auf SSBs oder DSBs verschiedene Werte annimmt.

# Cell inactivation

Zellinaktivierung ist ein Schlüsselprozess bei der Behandlungsplanung. Im Folgenden sollen stichpunktartig relevante Fakten der bereits abgeschlossenen Vorlesungen rekapituliert werden, bevor die Modelle zum Zellüberleben und (klinische) Implikationen erörtert werden.

## DNA Schäden

- DNA-Helix: ca. 2nm Durchmesser
- eine Phase hat ca. 10 Basenpaare und ist 3,4nm lang
- Schäden pro Gy: 1000 SSBs, 30-40 DSBs, 50 DNA-Protein Crosslinks, 60 Complex Damages (SSB + base lesion)
- Fehlerhafte Reparaturen führen zu Chromosomenaberrationen und eventuell zur Inaktivierung der Zelle
- Arten des Zelltodes:
  - 1. *Mitotischer Zelltod* Zellzyklus blockiert, Vermehrung nicht möglich, Zelle verschwindet nicht sofort, Langfristig: Apoptose o. Nekrose
  - 2. *Nekrose* Unkontrollierter Prozess, Zellmembran zerstört, Strukturverlust
  - 3. Apoptose

Programmierter Zelltod / ,Selbstmord', Ausgelöst durch DNA Schäden, Abbau durch Immunsystem (Makrophagen vernichten Zellreste), Nachbarzelle teilt sich, um Platz auszufüllen

#### Zellüberleben

Koloniebildung als Kriterium für das Zellüberleben

- Es muss ein Kriterium für den Sachverhalt "Überleben" gefunden werden
- Hamsterzellen: Eine gesunde Zelle kann innerhalb von sieben Tagen rund 1000 neue Zellen durch Teilung hervorbringen
- Das [willkürliche] Überlebenskriterium lautet: Eine Survivor-Cell ist eine Zelle, die nach 7 Tagen mehr als 50 weitere Zellen ausbildet

Experimentell können Zahlen wie folgt bestimmt werden:

Eine feste Anzahl s an Zellen wird auf Nährböden ausgesetzt (seed), nach einer festgelegten Inkubationszeit ohne Bestrahlung werden die ausgebildeten Kolonien k < s gezählt.

Für die Kontrollgruppe ohne Bestrahlung wird nun die Effizienz (plating-efficiency)  $p_0 = k / s$  ermittelt und als Überlebensanteil 1 (surviving fraction) festgelegt.



▲ Abbildung 32: Clonogenic Survival

Für alle anderen Startzell-Anzahlen wird ebenfalls die Plating-Effizienz  $p_x$ 

ermittelt und ins Verhältnis zur Plating-Effizienz des Kontroll-Versuches gesetzt (surviving fraction =  $p_x / p_0$ ).

Zellüberleben nach Bestrahlung

Überleben:

$$S = \frac{N_{col}}{N_{seed}} = e^{-(\alpha \cdot D + \beta \cdot D^2)}$$

 $\alpha$  [Gy<sup>-1</sup>]

ist die Initialsteigung der Kurve (linearer Anteil)

 $\beta [Gy^{-2}]$ 

ist die Krümmung der Kurve (quadratischer Anteil)

 $\alpha / \beta$  [*Gy*] ist die Dosis, bei welcher der lineare = dem quadratischen Anteil der Dosis ist.





Fraktionierung

- Beobachtung: Gesunde Zellen reparieren Strahlungsschäden relativ schnell
- Überlebende Zellen verhalten sich wenn sie genügend Zeit zur Erholung hatten – wieder wie normale, unbestrahlte Zellen
- Reparaturdefiziente Zellen / Gewebe (keine ausgeprägte Schulter in der Survival Kurve) ,summieren' Strahlungsschäden auf, bis sie lethal sind
- Der absolute Effekt einer verabreichten Dosis wird geschwächt, wenn die Dosis fraktioniert wird
- Im Idealfall kann so gesundes Gewebe mit guten Reparaturmechanismen geschont werden und gleichzeitig die Strahlendosis für Krebsgewebe nahezu auf den selben Effekt aufsummiert werden, den eine einzelne Bestrahlung mit voller Dosis erreicht hätte

Klassifikation von Strahlungsschäden

- 1. Lethaler Schaden (LD) Irreparabler, schwerer Schaden, der zum Zelltod führt.
- Sublethaler Schaden (SLD) Schaden, der zum lethalen Schaden werden kann, wenn er mit anderen sublethalen Schäden kombiniert wird.
- Potenziell Lethaler Schaden (PLD) Schaden, der zum Zelltod führt, wenn nicht ein anderer Prozess (z.B. Reparatur) den Ausgang verändert.

D/2 D Split dose

Fraktionierte Dosis

Die Ausprägung der "Schulter' der Überlebensfunktion hängt vom Reparaturverhalten der jeweiligen Zellen ab.

Abbildung 34 zeigt verschiedene Überlebenskurven typischer Versuchszellen:

V79 – Hamster Lungenzellen

- CHO Chinesische Hamster Eierstockzellen
- XRS Reparaturdefiziente CHO Zellen

Das Ziel für die Zellinaktivierung ist gemäß folgendem Experiment definitiv der Zellkern:

Mit einer Polonium Nadel kann sehr genau Alpha Strahlung platziert werden. Berührt die Spitze der Nadel das Zytoplasma überlebt die Zelle, eine Bestrahlung des Nucleus führt hingegen zum Absterben der Zelle. Die mechanistischen Gründe für den Zelltod sind nicht genau bekannt.

- SSBs sind relativ einfach zu reparieren und nicht lethal (SLD)
- DSBs sind normalerweise nicht lethal (SLD)
- Komplexe oder mehrere DSBs können lethal sein (PLD)
- Studien sind sich nicht einig ob die initiale oder verbleibende Anzahl an DSBs mit der Häufigkeit von Zellinaktivierungen korreliert
- Chromosomenaberrationen spielen eine Rolle beim Zelltod

Man kann davon ausgehen, dass es keinen einzelnen, einfachen Grund für die Inaktivierung einer Zelle gibt.

# Modelle zum Zellüberleben (low LET)

Alle Modelle zum Überleben von Zellen haben einige Grundannahmen:

- 1. Zellinaktivierung ist ein mehrschrittiger Prozess
- 2. Ein Schlüsselmerkmal ist die Absorption von Energie in einem gewissen Ziel
- 3. Die Entladung von Energie wie im Falle einer Erregung oder Ionisation führt zu einer molekularen Läsion
- 4. Solche Läsionen können den Verlust der Vermehrungseigenschaften der Zelle herbeiführen

Modell von Douglas Lea (1955)

- Es gibt ein sensitives Ziel (Target) v
- Die Energie wird stochastisch verteilt aber diskret abgegeben
- Es müssen h Treffer in v landen
- V ist das gesamte Zellvolumen
- D ist die Dichte der Ereignisse (Proportional zur Dosis)
- H(h) ist die Treffer-Überlebensfunktion; sie gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass eine Zelle h Treffer überlebt
- Die Trefferwahrscheinlichkeit liegt bei ρ = vD / VD = v / V (z.B. Volumen Nucleus / Volumen Zelle)

Die allgemeine Überlebensgleichung lautet:

$$S(\rho, VD) = \sum_{h=0}^{h=VD} P(\rho, h, VD)$$
$$P(\rho, h, VD) = \rho^{h} (1-\rho)^{VD-h} \frac{(VD)!}{h!(VD-h)!} H(h)$$
$$P(\rho, h, VD) = \frac{(VD)^{h} e^{-vD}}{h!} H(h)$$

P ist eine Poisson Verteilung. Eine Vereinfachung liefert die sogenannte Single-Hit Equation; hier wird angenommen, dass ein einziger Treffer in v zum Absterben der Zelle genügt, was in folgender Gleichung ausgedrückt wird und S vereinfacht:

$$H(0) = 1$$
 ;  $H(h) = 0$   $h > 0$  ;  $S = e^{-\nu D}$ 

MTSH (Multi Target Single Hit)

Annahmen:

1. Es gibt m Targets in der Zelle

2. Alle Targets haben die gleiche Wahrscheinlichkeit getroffen zu werden

$$S = 1 - \left(1 - \sum_{h=0}^{k-1} e^{-D/D_0} \frac{(D/D_0)^h}{h!}\right)$$
  
for  $k = 1$ :  
$$S = 1 - \left(1 - e^{-D/D_0}\right)^m$$
 MTSH

Nachteile:

- Es handelt sich um ein rein physikalisches Modell
- Es findet keine Interaktion zwischen den Läsionen statt
- Reparaturmechanismen werden ignoriert
- Jeder Treffer ist lethal
- Die Zahl m hat keine realistische Entsprechung
- Ist die Initialkrümmung wirklich 0?

Lethal Potentially Lethal Model



Die Modellierung erfolgt über einen "endlichen Automaten" gemäß nebenstehender Abbildung 36.

Es gibt einen unbeschadete Grundzustand A. Von hier führen lethale Läsionen in den lethalen Zustand C oder sublethale Läsionen in den Zustand B. Potentiell lethale Läsionen (Zustand B) führen entweder wieder zu A (Reparatur) oder in den lethalen Zustand C

Abbildung 36: LPL Modell

Die Transitionen lauten AB (possibly lethal hit), AC (lethal hit), BA (repair), BC (cummulatet sublethal hits leading to lethal state).

Die Modellierung beruht damit auf einer Differentialgleichung, die durch die Übergangsgewichte der Zustände charakterisiert wird.

$$\frac{dB(t)}{dt} = \eta_{AB}D' - \varepsilon_{BA}B(t) - \varepsilon_{BC}B^{2}(t)$$
$$\frac{dC(t)}{dt} = \eta_{AC}D' + \varepsilon_{BC}B^{2}(t)$$

#### Molekulares Modell (Chadwick)

Annahmen:

- 1. Es gibt bestimmte kritische Moleküle in der Zelle
- 2. DNA ist das kritische Molekül und der Doppelstrangbruch (DSB) ist der kritische Schaden
- 3. Strahlung verursacht Strangschäden
- 4. Es gibt zwei Arten von DSBs
  - a. DSB durch ein Strahlungsereignis linear mit der Dosis
  - b. DSB als Kombination zweier SSBs quadratisch mit der Dosis
- 5. Es gibt Prozesse, die Strahlungsschäden reparieren

Linear quadratische Überlebenskurve:

$$S = e^{-\alpha \cdot D - \beta \cdot D}$$
  

$$\alpha = p f_0 n_0 k_0 \Delta$$
  

$$\beta = p f_0 \varepsilon n_1 n_2 f_1 f_2 k^2 (1 - \Delta)^2$$

р	Konstante, die DSB und Zelltod verbindet
$f_0$	Anteil der nicht reparierten DSBs
<i>n</i> <sub>0</sub>	Anzahl der Lokationen für direkte DSBs
k <sub>0</sub>	Wahrscheinlichkeit eines direkten single hit DSBs
$\Delta$	Quote von D, die aufgrund eines direkten DSBs inaktiviert
ε	Anteil der SSBs, die indirekt DSBs erzeugen
$n_1 = n_2$	Anzahl der kritischen Verbindungen im Strand 1, 2
<i>f</i> <sub>1,2</sub>	SSBs die auf jedem Strang noch nicht repariert sind
k	Wahrscheinlichkeit eines SSBs

## Abhängigkeiten beim Zellüberleben

Das Zellüberleben bei Bestrahlung ist von weiteren Effekten abhängig, von denen hier noch zwei kurz angesprochen werden sollen: Die Abhängigkeit vom Zellzyklus, sowie der Sauerstoffeffekt (Oxygen Effekt).

## Zellüberleben und Zellzyklus

Je nachdem, wo sich die Zelle in Ihrem Zellzyklus befindet, sind unterschiedliche Empfindlichkeiten auf Strahlung festzustellen. Experimente mit "synchronisierten Zellen" werden durch Dispersion kontaktinhibierter – z.B. als Monolayer vorliegender – Zellen ermöglicht. Die Synchronität von Zellen kann dabei mittels Flusszytometrie kontrolliert werden. Das Überleben einzelner Zellen als Funktion des Zellzyklus sieht für verschiedene Zelltypen anders aus, was aber auch zum Teil an der unterschiedlichen Länge der einzelnen Zyklusphasen liegt. Zusammenfassend lässt sich aufgrund durchgeführter Experimente folgendes festhalten:

Es gibt im Zellzyklus Phasen in denen Zellen resistenter oder weniger resistent gegenüber Strahlung sind. In der G1 und speziell in der Synthesephase sind sie besonders Strahlungsresistent, was eventuell daran liegt, dass zu diesen Zeiten viele Proteine vorhanden sind, die sofort mit der Reparatur der Strahlungsschäden beginnen können.

## Sauerstoffeffekt (Oxygen Effect)

Es gibt – natürlich auch in normalem Gewebe – verschieden stark mit Sauerstoff versorgte Zellen.

Der Sauerstoffgehalt des Gewebes hat Einfluss auf die Empfindlichkeit der Zellen gegenüber Bestrahlung, vermutlich da Sauerstoff durch Bestrahlung Radikale freisetzt, die hochreaktiv sind und Strangbrüche fixieren, also zu deren Irreparabilität beitragen.



▲ Abbildung 37: Sauerstoffversorgung im Gewebe



Die OER (Oxgen Enhancment Ratio) ist eine Größe die beschreibt, wieviel mehr Strahlung einer hypoxischen (sauerstoffarmen) Zelle zugeführt werden muss, um den gleichen Strahleneffekt zu erzielen, wie bei normalem, mit Sauerstoff versorgtem Gewebe.

Bei vielen Tumoren wird lediglich der äußere Ring mit Sauerstoff versorgt, daher ist in der Regel die äußere Tumorschicht anfälliger für Bestrahlung.

Hier bietet sich auch wieder das Konzept der fraktioniert applizierten Bestrahlung an:

Die äußere, besser mit Sauerstoff versorgte Tumorschicht spricht auch besser auf Bestrahlung an und baut sich ab; in der Folgezeit wird die freigelegte hypoxische Zellschicht des Tumors besser mit Sauerstoff versorgt und kann nun bestrahlt werden.

#### Medizinische Folgerungen

Die "4 R's" der Strahlenbiologie:

- 1. Repair verschiedene Gewebe = verschiedene Reparaturvermögen
- 2. Reassortment die Verteilung der Gewebezellen im Zellzyklus
- 3. Repopulation Tumore neigen eher zu einer beschleunigten Proliferation
- 4. Reoxygenation verschiedene Sauerstofflevel bewirken unterschiedliches Ansprechen auf Bestrahlung

Diese Effekte und Prozesse determinieren den Erfolg einer Strahlenbehandlung und müssen daher bei der Behandlungsplanung berücksichtigt werden.

## Biophysikalische Effekte von High LET Strahlung

Die Überlebensraten von Zellen, die mit Photonenstrahlung behandelt wurden, liegen beträchtlich höher, als bei Ionenstrahlung. Man sieht ausserdem deutlich die



▲ Abbildung 39: Überlebenskurven bei Photonen und Ionenbestrahlung

#### **RBE für verschiedene Dosen**

Da die RBE so definiert ist, dass die Wirkung der untersuchten Strahlung ins Verhältnis zu einer Referenzstrahlung gesetzt wird und andererseits die linear quadratischen Überlebenskurven nicht über eine Konstante verbunden sind (deutlich an der unterschiedlichen Ausprägung der Schulter), muss die RBE auch noch in Abhängigkeit der Dosis angegeben werden.

Die RBE als Funktion der Dosis nähert sich für große Dosen in Richtung des Werts eins an, die maximale RBE wird also bei niedrigen Dosen erreicht (siehe Abb.: 41).



Ausprägung einer Schulter bei der linearquadratisch abfallenden Überlebensfunktion;

bei Bestrahlung mit schweren Ionen ist ein

zurückzuführen ist. (Linearer Anteil wird hervorgerufen durch einzelne lethale Ereignisse, der quadratische Anteil durch die Kombination mehrerer sublethaler Ereignisse...).







Normalerweise haben kleinere Ionen auch einen kleineren Radius, in dem sie um ihren Track Energie verteilen, daher ist ihr Energietransfer pro Volumen höher und sie sind bereits bei niedrigem LET wirksamer. (Zur Erinnerung: LET nimmt zu = Geschwindigkeit nimmt ab)

Die RBE nimmt mit dem LET zu, allerdings ist deutlich zu sehen, dass bei sehr hohem LET, also bei sehr geringer Energie die RBE wieder abnimmt. Selbst große Uranium Ione sind, wenn sie sehr hohen LET haben, bzw. sehr langsam sind nicht mehr so effektiv wie Photonen Strahlung (s. Abb.: 45)

#### Abbildung 45: ► Überlebenskurven für verschiedene Strahlenarten

Dieser Effekt kann erklärt werden, wenn wir uns die Definition der Dosis betrachten (die RBE ist der Quotient aus zwei Dosen):



$$D[Gy] = 1,602^{-9} \cdot F\left[\frac{1}{cm^2}\right] \cdot LET\left[\frac{keV}{\mu m}\right] \cdot \frac{1}{\rho}\left[\frac{cm^3}{g}\right]$$

Diese Formel erlaubt es uns Fluenz in Dosis zu konvertieren. Allerdings maskiert sie dabei folgenden Zusammenhang: Eine Dosis von 2Gy kann durch 150 keV C Ionen, aber auch mit 15000 keV Uranium Ionen erzeugt werden: F(150 keV/ $\mu$ m): 4 · 10<sup>6</sup> T / cm F(15000 keV/ $\mu$ m): 4 · 10<sup>4</sup> T / cm

Wir haben es hier mit einem makroskopischen Effekt zu tun: Das Target hat eine Fläche von ca. 100  $\mu$ m<sup>2</sup>, die durchschnittliche Anzahl #n von Treffern liegt bei # $n = A_{t \text{ arg}et} \cdot F$ , also bei #n = 4 Treffern für Kohlenstoff und bei #n = 0,04 Treffern für Uranium.

G

Dose

Local I

Die wenigen Zellen, die von den Uranium Atomen getroffen werden sind definitiv zerstört – aber die meisten Zellen wurden nicht einmal getroffen!

Im Falle von High–LET Strahlung sollte also eine für die Wirksamkeit sinnvolle Kurve das Zellüberleben in Abhängigkeit von der Fluenz skizzieren.

Wir gehen davon aus, dass eine Interaktion, also "ein Treffer", sofort zur Inaktivierung der betreffenden Zelle führt. Im Folgenden betrachten wir dazu den Wirkungsquerschnitt.

 Abbildung 48: Visualisierung der Particle-Tracks. (B. Jakob et al.)





#### Einführung: Wirkungsquerschnitt bei Poisson Verteilung

• Einfache Annahme: Die Treffer unterliegen einer Poisson Verteilung

$$p(n,\overline{N}) = \frac{\overline{N}^n}{n!} e^{-\overline{N}}$$

 Jeder Ionentreffer führt zur Inaktivierung der Zelle, Überleben (Survivor) nur für n=0

$$P_{Effekt} = \sum_{n=1}^{\infty} p(n, \overline{N}) = 1 - p(0, \overline{N})$$
$$S = 1 - P_{Effekt} = p(0, \overline{N}) = \frac{\overline{N}^0}{0!} e^{-0} = e^{-\overline{N}} = e^{-A_{Target} \cdot F}$$

• Wenn die Wahrscheinlichkeit einen Effekt hervorzurufen  $\varepsilon < 1$  ist, gilt:

$$S = \sum_{n=0}^{\infty} (1-\varepsilon)^n p(n,\overline{N}) = \sum_{n=0}^{\infty} (1-\varepsilon)^n \frac{\overline{N}^n}{n!} e^{-\overline{N}}$$
$$= e^{-\overline{N}} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{((1-\varepsilon)\overline{N})^n}{n!}$$

• Der letzte Term ist eine Taylor Reihe für die Exponentialfunktion  $(1-\varepsilon)^N$ 

$$S = e^{-\overline{N}} e^{-(1-\varepsilon)\overline{N}} = e^{-\varepsilon\overline{N}} = e^{-\varepsilon A_{T}} = e^{-\sigma F}$$

- $\sigma$  ist der Wirkungsquerschnitt für die Inaktivierung (inactivation cross section)
- Interpretation des Wirkungsquerschnitts: Krümmung der Fluenz-Effekt-Kurve

$$\frac{S}{S_0} = e^{-\sigma F} \iff \ln \frac{S}{S_0} = \sigma F$$
 für S/S<sub>0</sub> = 0,37:  
$$\ln \frac{S}{S_0} = -1 \qquad \sigma = \frac{1}{F_{0,37}}$$

• Umrechnung  $\alpha \leftrightarrow \sigma$ 

$$e^{-\alpha D} = e^{-\sigma F} \iff \alpha D = \sigma F$$
  

$$D[Gy] = 1,602 \cdot 10^{-9} \cdot F[1/cm^{2}] \cdot LET[keV/\mu m] \cdot \frac{1}{\rho} [cm^{3}/g]$$
  

$$\sigma[\mu m^{2}] = \alpha[Gy^{-1}] \cdot 0,1602 \cdot LET[keV/\mu m]$$

# Niedrigdosis-Effekte und Strahlenschutz

- Dosis:
  - o Energie / Masse
  - Einheit: Gray
  - $\circ \quad 1 \, Gy = 1 \, J/Kg$
- Äquivalenzdosis
  - o Berücksichtigt zusätzlich die Effektivität verschiedener Strahlungsarten
  - o Einheit: Sievert
  - $\circ \quad 1 Sv = 1 Gy \cdot Q$ 
    - Q ist der "Qualitätsfaktor"
    - $\gamma$  Strahlen / Photonen: Q = 1 (so definiert)
    - $\alpha$  Teilchen: Q = 20

Achtung: Es handelt sich hier nicht um die RBE! Q ist ein qualitativer Faktor, man will "auf der sicheren Seite sein". Sievert ist eine Einheit des Strahlenschutzes und nicht geeignet korrekte Berechnungen durchzuführen.

# Strahlenbelastung und Risiko

Die natürliche Strahlenbelastung besteht aus 2 Komponenten:

- 1. Kosmische Strahlung
- 2. natürliche Strahlung aus dem Boden

Im Mittel auf Meereshöhe: 2-4 mSv / Jahr

Der Wert schwankt jedoch beträchtlich und hängt zum Beispiel auch von der geologischen Beschaffenheit der Lokation ab (z.B.: entweichendes Radon aus dem Erdboden).

Im **Schwarzwald**: *15 mSv / Jahr* (max. terrestrischer Wert)

Flug in **10km Höhe**: 5 μSv/h (~ 50 mSv / Jahr) (geringe Absorption der kosmischen Strahlung)

Kosmische Strahlung im **freien Weltraum**: bis zu *10 Sv/h* (Nach dem Verlassen des Strahlenschutzgürtels der Erde)

Medizinische Behandlung

Röntgenaufnahme Thorax:ca. 0,2 - 2 mSv / BildCT des Thorax (viele Bilder):4,5 mSvMammographie:15-65 mSvHier muss man die zusätzliche Induktion von Krebsfällen durch Massenscreenings mit einem Qualitätsfaktor abschätzen: R:  $5 \cdot 10^{-2} / Sv$ Also ca. 50 Krebsfälle pro 1mSv / 1 Million Screenings

Anmerkung: Die im Erdorbit gemessene Strahlendosis schwankt zyklisch im 11 Jahres-Takt, da die Sonnenflecken ebenfalls alle 11 Jahre ihre Maximalwerte erreichen. Allerdings verhält sich die gemessene Dosis erstaunlicherweise genau umgekehrt zur Anzahl der Sonnenflecken: Nehmen die Sonnenflecken zu, ist die Sonne aktiver und der stärkere Sonnenwind (bestehend aus geladenen Teilchen) schützt die Erde vor der galaktischen Strahlung (ein Teil der Sonnenwinde dringt zwar ebenfalls in die Atmosphäre ein, ist jedoch vergleichsweise vernachlässigbar...)

#### Was bedeutet "niedrige Dosis"?

Zunächst ein kleines Rechenbeispiel:1 Gy = 1 J / kgZelldurchmesser: $10 \ \mu m$  $1 eV = 1,602 \cdot 10^{-19} J$ Zellvolumen: $\sim 500 \ \mu m^3$ 

Typischer Energieübertrag eines passierenden Elektrons:  $10 \ keV = 1,602 \cdot 10^{-15} J$ 

Die Dosis ist dabei:  $\frac{1,602 \cdot 10^{-15} J}{500 \cdot 10^{-15} kg} \approx 3 mGy$ 

(Achtung: Der Wert wird für kleinere Volumina schnell größer, E~d, V~d<sup>3</sup> !!)

Niedrige Dosis / High LET

Annahme: Zylindrisch geformter Nukleus,  $V = h \cdot A_{nucleus}$ 

Energieübertrag:  $E = LET \cdot h$ 

Dosis, die ein einzelnes passierendes Partikel induziert:





Particle beams

 $A_{nucleus} = 100 \mu m^2$ 

 $\alpha$  – Teilchen, 150 keV /  $\mu$ m  $D_1$  = 240 mGy Uranium, 15000 keV /  $\mu$ m  $D_1$  = 24 Gy

Bei niedriger Dosis muss bei Teilchenstrahlung immer an die stochastischen Effekte gedacht werden!

 Abbildung 50: Low-Dose: Photons vs. Ions



Abbildung 49: Zylindrisches Zellkernmodell

Niedrige Dosis ist auf mikroskopischem Level immer mit Vorsicht zu behandeln. Das Ion durchdringt die Zelle und trifft den Nukleus – dabei wird die ganze Dosis freigesetzt – oder passiert ihn ohne Interaktion. Niedrige Teilchendosis, bedeutet also, dass weniger Zellen betroffen sind, aber für die Getroffenen ändert sich prinzipiell nichts. Niedrige Dosis ist nur im Mittel niedrig, nicht auf mikroskopischem Level.

#### Strahlenschutz

Die Äquivalenzdosis wird in Sievert gemessen und beruht – wie die RBE – auf dem LET. Sie wird über den Qualitätsfaktor Q abgeschätzt und da die RBE für sehr hohe LET Werte wieder abfällt, wurde dies auch für den Qualitätsfaktor adaptiert, der nun bei 100 keV/ $\mu$ m seinen Maximalwert erreicht und danach wieder abfällt.

35 30 =nach ICRP20 nach ICRP 60 25 20 Q 15 10 5 0 1 10 100 1000 Linear Energy Transfer [keV/µm] ▲ Abbildung 51: Qualitätsfaktoren nach ICRP

Quality factor

Äquivalenzdosis:

$$H = Q(LET) \cdot D$$

#### Strahlungs-Gewichtungsfaktoren

In der Praxis werden die expliziten LET abhängigen Qualitätsfaktoren durch strahlungsabhängige Wichtungsfaktoren ersetzt, die der Tatsache Rechnung tragen, dass verschiedene Strahlen unterschiedliche Wirkung zeigen und dass verschiedene Gewebe ebenfalls unterschiedlich reagieren.

Werden verschiedene Gewebearten bestrahlt, summiert man die Teilterme auf. Die *effektive Dosis* bzw. *effektive Äquivalentdosis* ist definiert als:

$$D_{eff} = \sum_{T} \omega_{T} \cdot H_{T}$$

Die Organdosis H (abhängig von Gewebeart T und Strahlenart R) ist definiert als:

$$H_{T,R} = \omega_R \cdot D_{T,R}$$

Werden verschiedene Strahlenarten und Energien gemischt, berechnet sich H als:

$$H_T = \sum_R \omega_R \cdot D_{T,R}$$

 $\omega_T$  sind dabei die Gewebe-Wichtungsfaktoren  $H_T$  sind die Organdosen

 $\omega_R$  sind strahlungsabhängige Wichtungsfaktoren  $D_{T,R}$  ist die vom Gewebe T absorbierte Dosis D

Man summiert zunächst alle strahlengewichteten Dosen auf (=Organdosisleistungen, innere Summe), danach summiert man die gewebegewichteten Organdosen zur effektive Äquivalentdosis auf:

$$D_{eff} = \sum_{T} \omega_{T} \sum_{R} \omega_{R} \cdot D_{T,R}$$

Organe und Gewebe	$\omega_{T}$
Keimdrüsen	0,20
Knochenmark (rot)	0,12
Dickdarm	0,12
Lunge	0,12
Magen	0,12
Blase	0,05
Brust	0,05
Leber	0,05
Speiseröhre	0,05
Schilddrüse	0,05
Haut	0,01
Knochenoberfläche	0,01
übrige Gewebe/Organe	0,05

Strahlungsqualität R	$\omega_{R}$
Photonen, $\gamma$ -Strahlung	1
Elektronen, Myonen	1
Neutronen / < 10keV	5
eta -Zerfall 10-100keV	10
100keV-2MeV	20
2MeV-20MeV	10
>20MeV	5
Protonen >2MeV	5
lpha Teilchen/schwere Teilchen	20

.. ..

Gewebe-Wichtungsfaktoren nach Internationaler Strahlenschutz kommission (ICRP) 1991 Strahlenwichtungsfaktoren laut österreichischer Strahlenschutzverordnung vom 22. Mai 2006

#### Abschätzen des Strahlenrisikos

- Verschiedene Arten und Quellen strahleninduziertes Risiko abzuschätzen:
  - o In-vitro (Zelluläre Effekte)
  - o In-vivo (Tierexperimente)
  - o Epidemiologie
    - Medizinische Strahlenexposition
    - Zufällige Expositon / Arbeitsunfall
    - Unfälle in nuklearen Einrichtungen
    - Überlebende der Atombomben

Zelleffekte (in-vitro) können helfen verschiedene Mechanismen zu verstehen, Tierexperimente (in-vivo) erlauben es grundlegende Dosis-Effekt-Beziehungen zu untersuchen; die Ergebnisse können jedoch nicht direkt auf den Menschen transferiert werden.

#### Risikofaktoren

Die Quantifizierung des Strahlungsrisikos beruht ausschließlich auf epidemiologischen Daten.

Beispiel:	87000 Atombombenüberlebende in Japan
	7800 (N) Fälle von tödlichem Krebs / Jahr
	7400 ( $N_0$ ) sind statistisch zu erwarten
	400 ( $N_x = N - N_0$ ) "zusätzlich"

Relatives Risiko (RR):	$RR = N/N_0 > 1$	$= 7800 / 7400 \approx 1,05$
Erhöhtes Relatives Risiko (ERR):	$ERR = N_x / N_0 > 0$	$=400/7400 \approx 0.05$

Eine der offenen Fragen ist, wie sich das induzierte Risiko bei niedrigen Dosen verhält. Gibt es einen Schwellwert, ab dem Strahlung unschädlich ist? Immerhin können ja stochastische Ereignisse wie bei Teilchenbestrahlung dennoch mit einem Treffer Zellen verändern. Es gibt hierzu verschiedene Modelle, das bekannteste ist das LNT (Linear-Non-Threshold) Modell.

#### Kontrolle der Zell-Proliferation



▲ Abbildung 52: Karzinogenese Ein mehrschrittiger Prozess

Die Abläufe des Zellzyklus werden über verschiedene Proteine geregelt, von denen auch die Zellteilung hervorgerufen oder geblockt werden kann. Die Synthese der stimulierenden Proteine wird über *Oncogene*, die Synthese der inhibierenden Proteine über *Tumor Suppressor Gene* geregelt. Nur solange diese sich die Wage halten, überlebt das Gewebe und bleibt in einem gesunden Gleichgewicht.

Karzinogenese (Tumorentwicklung), die Entstehung von Krebs, ist ein mehrschrittiger Prozess. Es müssen mehrere genetische Veränderungen eintreten, um normale Zellen in bösartige, metastatische Tumorzellen zu transformieren.

Auch wenn der Prozess selbst unverstanden ist und komplex ist, geht man modellartig von 3 Schritten aus:

Initiation(die eigentliche Mutation des Erbgutes)Promotion(Wachstumsstimulus)

**Progression** (Onkogene synthetisieren stimulierende Proteine, Zellteilung erzeugt Tumormasse und Metastasen werden möglich)

#### **Bystander Effect**

Nachbarschaftsbeziehungen zwischen Zellen können dazu führen, dass initial nicht von der Strahlung betroffene Zellen dennoch beeinträchtigt werden können: Der Bystander Effect. Hier können Moleküle und Substanzen in direkt benachbarte Zellen induziert werden, indem lösliche Stoffe über das extrazelluläre Medium ausgetauscht werden oder der direkte Zellkontakt (gap junctions) ausgenutzt werden.

Versuchsaufbauten für Beeinträchtigungen über das extrazelluläre Medium werden über Zellmonolayer realisiert, die auf einer Mikroporenmembran (erlaubt die Diffusion von Stoffen), über einer weiteren Zellschicht in der Lösung angebracht sind.

Direkter Zellkontakt ist also nicht möglich, dennoch können Stoffe ausgetauscht werden.

Die direkte, interzelluläre Kommunikation kann über Färbemittel sichtbar gemacht werden.

Ionenstrahlen sind im Übrigen ein ideales Werkzeug um Bystandereffekte zu untersuchen:

Die Präzision eines Mikrobeams liegt bei ca.  $2\mu$ m, individuelle Zellen können bestrahlt werden. Das Mikrobeam Setup der GSI ist in der Lage ca. 1  $\mu$ m genau zu bestrahlen.



▲ Abbildung 53: Fluoreszierender Zellkern, hellgrün: Markierte Reparaturproteine

Konsequenzen: Der Bystander Effekt zeigt ein höheres Auftreten von Krebs an, als die LNT Extrapolation der epidemiologischen Daten vermuten lässt. Auch für die radiologischen Therapiemethoden bedeutet das verstärkt hervorgehobene Effekte als zunächst angenommen.

## Tumortherapie mit schweren Ionen



▲ Abbildung 54: Tiefendosisprofil konventioneller Strahlung

Das Senken der Belastung von gesundem Gewebe bei der Bestrahlung eines Tumors, ist – neben dem kompletten Aussparen von gefährdeten Organen (OAR – organs at risk) – mitunter der wichtigste Aspekt bei der Planung der zu verabreichenden Dosis. Im Tumorgewebe müssen 100% der verschriebenen Dosis appliziert werden – hier ist bei konventionellen Methoden (elektromagnetische Strahlung) ein einzelnes Feld nicht ausreichend.



Abbildung 55: Tumor im "Kreuzfeuer"; umliegende Gewebe können so besser geschont werden.

Die Aufteilung in mehrere Felder schont den Eingangskanal, führt jedoch dazu, dass viel mehr Gewebe bestrahlt wird. Durch das Bragg-Peak haben Schwerionen eine



Abbildung 56: Überlagerung mehrerer Bragg Peaks

bessere Tiefendosen Charakteristik in der Therapie. Die Bestrahlung eines ausgedehnten Tumors kann durch überlagerung mehrerer Bragg Peaks erfolgen.

## **Biologische Aspekte**

RBW: An den Bragg Peak Regionen herrscht eine sehr viel höhere Effektivität. Der Tumor absorbiert höhere Dosen.

Die exakte RBW hängt zwar von den exakten Teilchen, der Tiefe, dem Gewebe und dem Sauerstoffgehalt ab, aber: Die RBW ist höher für resistente Zellen! Beste Eigenschaften: C - Ionen!

## Technische Umsetzung, Raster-Scan

Die eigentliche Auslieferung der Dosis bzw. die Steuerung des Strahls wird durch aktive und passive Techniken gesteuert:

Passiv sind folgende Elemente:

1. Scattering System

Der original Strahl ist sehr dünn, dieses Element weitet den Strahl auf.

2. Range Modulator

Zick-Zack Profil, die dünnen Teile erzeugen hohe die dicken Teile niedrigere Strahlung.

3. Range Shifter

Material, welches das gesamte Tiefendosisprofil verschiebt

4. Collimator

Absorbierendes Material, das die gewünschte "Kontur" herausschneidet

5. Compensator

Ähnlich dem Range Shifter, liefert aber eine Tiefenform und erzeugt so Strahlung, die am distalen Tumorende annähernd direkt stoppt. (Wird für jeden Patienten individuell gefertigt)



Mit der aktiven Komponente bei der Steuerung des Strahls ist dessen Ablenkung in "Orthogonalebene" und die Steuerung der Strahlenergie (für die Tiefe) gemeint.

Der Tumor wird in der Tiefe in Scheiben (Slices) zerlegt und beginnend mit der distal gelegenen Scheibe im raster-scan Verfahren bestrahlt (Abb.: 58).

Dabei muss berücksichtigt werden, dass zwar die Hauptdosis in der gewünschten Tiefe appliziert wird, die proximalen Slices jedoch Vorbestrahlt werden. Sobald das raster-scan Verfahren diese Scheiben bestrahlt muss entsprechend adaptiert werden und es wird weniger Energie zugeführt. (Abb.: 59)



▲ Abbildung 58: Schematische Darstellung des raster-scan Verfahrens

 Abbildung 59: Vorbestrahlung der proximal gelegenen Slices

Es muss also in jedem Slice eine definiert inhomogene Bestrahlung stattfinden. Außerdem kommt noch folgender Aspekt hinzu: Die Slices sind Iso-Energy Slices, was bedeutet, dass sie nicht unbedingt physisch in einer Ebene liegen müssen (man stelle sich einen aus Sicht des Strahls vorgelagerten, den Tumor teilweise bedeckenden Knochen vor). Die im "Strahlschatten" gelegenen Anteile des Tumors bilden dann nämlich eine andere Iso-Energy Slice!

Anmerkung: Da der Beschleuniger die Energie nicht so schnell adaptieren kann, wie es die korrekte Tiefenbestrahlung erfordert, wird ein Bauteil vorgeschaltet, das dreieckige Kegel gegen- oder auseinander fährt, um so die Tiefenwirkung zu verschieben.

#### **Raster Scan Geometrie**

Die Rasterauflösung ist sehr viel höher, als das Strahlenprofil. Das Profil wird bei der exakten Planung als gaussförmig verteilt angenommen. Das Raster hat eine Pixelauflösung von  $\Delta = 2$ mm. Das FHWM (Full width half maximum) Strahlenprofil liegt bei 2-3 ·  $\Delta$ 

#### Anforderungen an den Beschleuniger

- die Computersteuerung des kompletten Beschleunigers ist sehr komplex
- während der Bestrahlung kann keine Interaktion erfolgen
- es gibt feste Beschleunigerparameter für eine Bibliothek von 250 Strahlenenergien (5-35cm Eindringtiefe)
- Sicherheitssystem, das den Strahl während der Behandlung aktiv in den Patienten einlenken muss, so dass bei Ausfall der Steuerungs- / Ablenkungsmagnete der Strahl automatisch wieder über dem Patienten liegt



Abbildung 60: Raster und

Strahlenquerschnitt

Abbildung 61: Simulation der Bestrahlung einer Sphäre

- Mehrere unabhängige Ionisationskammern für Orts- und Intensitätskontrolle
- Interlock Unit (Beam Abort in  $< 500 \,\mu$ s)

#### Biophysische Modelle für Schwerionen Therapie

- 1. Vereinfachung der Bahn-Struktur indem stochastische Prozesse der sekundären Elektronenemission vernachlässigt werden. Das Konzept einer amorphen (gestaltlosen) radialen Dosisverteilung wird genutzt.
- 2. Es wird keine Unterscheidung in High- und Low-LET Strahlung gemacht, da jeder Schaden von Sekundärelektronen verursacht wird.
- 3. Die Faltung der Low-LET Überlebenskurve und der radialen Dosisverteilung ergibt die Auswirkungen der Schwerionentherapie

#### Ansatz von Katz

- 1.  $\delta$  -Strahlen Energie Verteilungsfunktion (vereinfachte Methode zur Handhabung von Elektronenemission )
- 2. Alle Elektronen werden senkrecht zur Ionenbahn emittiert
- 3. Empirischer Elektronenausweitungsbereich  $r = kE_e$

$$D(r, \beta, Z_{eff}) = \frac{CZ_{eff}^2}{2\pi\beta^2 r} \left(\frac{1}{r} - \frac{1}{R_{max}}\right)$$
$$C = \frac{4\pi e^4}{mc^2} \qquad R_{max} = kE_{max} \qquad k = 10\frac{\mu g}{cm^2 keV}$$

#### Schwerionen Wirkungsquerschnitt nach Katz

Für kleine Ziele (Enzyme, Viren) wird der Inaktivierungsquerschnitt  $\sigma$  mithilfe der low-LET Reaktion S und der radialen Dosisverteilung D(r) bestimmt:

$$\sigma = 2\pi \int_{0}^{R_{\text{max}}} \left[1 - S(D(r))\right] r dr$$

Für Säugetierzellen ist die Situation komplizierter: Es gibt die zwei Arten  $\gamma$ -Kill und Ion-Kill.

$$S_{\gamma}(D) = 1 - (1 - e^{D/D_0})^m$$
  $S_I = e^{-\sigma F}$ 

$$\sigma = 2\pi \int_{0}^{R_{\max}} \left(1 - e^{-\overline{D}(R)/D_0}\right)^m r dr$$

- *m*: Anzahl der Mikrometerziele
- $\overline{D}$ : Durchschnittliche Dosis im Subtarget

#### Local Effect Model (LEM)

Die gleiche Durchschnittsdosis hat eine unterschiedliche lokale Verteilung. Der biologische Schaden wird durch die lokale Dosis bestimmt. (Siehe Abbildung 46).

Die eigentlichen biologischen Prozesse der Zelle sind schwer zu verstehen und uns eigentlich unbekannt (z.B. Reparaturprotein-Aktivierungskaskaden).

Drei "Zutaten":



Abbildung 62: ► Schema LEM

Aufgrund der angegebenen Parameter wird über einen Zufallsprozess (Monte Carlo Algorithmus) die Bestrahlung simuliert und die Beiträge der Tracks integriert.

**Fracks** 

Cell Nucleus

# Bewegte Ziele (Moving Targets)

Schritte in der Bestrahlungstherapie:

Einmalig:

1. Imaging  $\rightarrow$  2.Segmentation  $\rightarrow$  3. Treatment Planning  $\rightarrow$  4. Plan verification

1-35x wiederhole:

 $\rightarrow$  5. Patient positioning  $\rightarrow$  6. Treatment delivery  $\rightarrow$  7. Verification  $\rightarrow$ 

Imaging:

Computer Tomographie (CT)

Der Patient wird in einer Ebene mit Röntgenstrahlung aus verschiedenen Richtungen durchleuchtet und aus den gemessenen Werten wird eine Dichte-Scheibe "density slice" errechnet. Das wird für mehrere Ebenen wiederholt und so entsteht ein 3D-CT, im Prinzip ein Kubus aus Dichtewerten.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Ähnlich wie beim CT werden hier bildgebende Schnitte durch den Körper erzeugt, allerdings über Anregung der Gewebeatome durch Anlegen eines extrem hohen magnetischen Feldes und der Messung der (in verschiedenen Geweben unterschiedlichen) Abklingzeit der sich ausrichtenden Atomkerne.

Segmentation:

Auf den Scheiben der bildgebenden Verfahren werden vom behandelnden Arzt die Konturen des Zielgewebes und auch der bedrohten Gewebe (sogenannte OARs – organs at risk) markiert.

Es gibt hierbei am Target verschiedene Volumina zu betrachten:



 Abbildung 63: Gross, clinical und planning target volume (GTV, CTV, PTV)

**GTV**: gross tumor volume, das eigentliche Gebiet in dem der Tumor liegt

**CTV**: clinical target volume, was das GTV einschliesst und den Sinn hat, auch das Gewebe mit einzubeziehen, das nah am Tumor liegt und mit eliminiert werden muss.

**PTV**: planning target volume, es schliesst das CTV ein und ist die geometrische Struktur auf der die eigentliche Behandlungsplanung stattfindet um sicherzustellen, dass im CTV die vorgeschriebene Dosis tatsächlich erreicht wird. Unsicherheiten:

- Positionierungs- und Orientierungsgenauigkeit
- Bewegung des Ziels
- imaging vs. treatment planning
- treatment planning vs. first delivery
- Dichte (Hounsfield Werte) ind Strahltiefe umrechnen

#### Treatment planning:

Basierend auf den Bild- und Segmentdaten wird ein Bestrahlungsplan erstellt, der die verordnete Dosis appliziert und OARs vermeidet.

Die Dosisverteilung wird berechnet und die eigentlichen Maschinenparameter ermittelt.

Treatment Plan für die in Abbilung 61



Plan verification:

Die Plandaten werden simuliert und die Ergebnisse verifiziert, bevor es zur eigentlichen Anwendung kommt.

Abbildung 64: ►

dargestellte bestrahlung

#### Patient positioning:

Die Positionierung erfolgt durch eine sorgfältige Fixierung mittels einer Gipsmaske.

Abweichungen: 1,8 +/- 0,6 mm (Im PTV enthalten)

> Abbildung 65: ► Positionierung des Patienten mittels einer festen Gipsmaske



#### Treatment delivery:

Mit Protonen oder C-12 Strahlung wird nach dem erstellten Plan mit dem bereits beschriebenen Rasterscan Verfahren die Bestrahlung durchgeführt.

#### Interferenzen bei bewegten Zielen

Durch Atmung und Herzschlag kommt es zu Bewegungen im zu bestrahlenden Gewebe. Durch die Bewegungen des Strahls (konkreter "Weg" des Strahls) und des Gewebes kommt es zu komplexen Interferenzen.

Abbildung 66 zeigt im oberen Teil die Ergebnisse einer Bestrahlung ohne Bewegung, im unteren Teil des Bildes die jeweiligen Bestrahlungsmuster bei Bewegung des Ziels.

Die Überlagerung hängt also sowohl von Bewegungsparametern (Atmung), als auch von der Scanning-Speed des Strahls ab.



Abbildung 66: Bewegung von Target und Strahl

Diese Interferenzen verhindern die sichere, homogene Applikation der gewünschten Dosis. Weitere Ränder (Margins) im PTV bringen hier ebenfalls keine Abhilfe: Selbst wenn sie groß genug wären, können durch ungünstige Überlagerungen dennoch Lücken im bestrahlten Gewebe entstehen! Es ist daher nötig die einzelnen Schritte der Bestrahlungstherapie abzuändern und Bewegungstechniken einzuführen.



▲ Abbildung 67: 4D CT

Alle genannten Schritte müssen um eine zeitliche Komponente ergänzt werden:

Aus den 3D Strukturen werden 4D Strukturen! Dies beginnt schon bei den bildgebenden Verfahren, welche die Einzelbilder der jeweiligen respiratorischen Phase zuordnen müssen und so mehrere 3D CTs für verschiedene Zeitpunkte erzeugen.

Entsprechend müssen mehrere 3D Konturen erzeugt werden um GTV, CTV und PTV über die Zeit zu erhalten.

Es muss im Endeffekt eine räumliche und zeitliche Quatifizierung der Patientengeometrie ermöglicht werden. Die eigentliche Behandlung muss dann entweder mit Gating- ("nur in den 20% der Zeit bestrahlen, wenn der Patient ausgeatmet hat) oder Tracking- (Umrechnen in Referenzphase & dynamisches Anpassen der Bestrahlungsparameter) Techniken erfolgen.

Anm.: Die Umrechnung der Phasen ineinander basiert nicht auf einfachen Translationen, denn Gewebe skaliert anisotrop...

# Abbildungsverzeichnis

Soweit nicht anders angegeben stammen die verwendeten Bilder aus den Vorlesungsfolien der Veranstaltung und sind auch im Rahmen dieser Zusammenfassung nur für lehrgerichtete Zwecke genutzt.

Abb.	1:	Kerma vs. Dosis
		Selbst erstellt nach Skript
Abb.	2:	Röntgenspektrum
Abb.	3:	Auger Effekt und Röntgenstrahlung
Abb.	4:	Verhältnis Strahlung zu Augereffekt
Abb.	5:	Paarbildung
Abb.	6:	Gesamt Absorption
Abb.	7:	Elastische Streuung, $\Delta E = 0$
Abb.	8:	Anregung $\Delta E = E - E' > 0$
Abb.	9:	Ionisation Primary Energy > Binding Energy
Abb.	10:	Nuclear vs. electronic stopping
		Artikel: http://de.wikipedia.org/wiki/Stopping_power,
		Bild: http://de.wikipedia.org/wiki/Bild:Electronic_nuclear_stopping_Al_in_Al.png
		Stand 30. März 22:12
Abb.	11:	Zusammenhang von Bremsvermögen und Energieverlust
		Selbst erstellt aus den Bildern 11 &
		http://de.wikipedia.org/wiki/Bild:Braggkurve_von_Alphas_in_Luft.png,
		Artikel: http://de.wikipedia.org/wiki/Bragg-Peak
		Stand 30. März 22:14
Abb.	12:	Dosis in Abhängigkeit der Gewebetiefe: Photonen- vs. Ionenstrahlung
		Bild: http://de.wikipedia.org/wiki/Bild:BraggPeak.png
		Artikel: http://de.wikipedia.org/wiki/Bragg-Peak
		Stand 30. März 22:17
Abb.	13:	Bragg - Peak Überlagerung
Abb.	14:	Schematischer Aufbau einer Zelle
Abb.	15:	Zellmembran
		Artikel: http://de.wikipedia.org/wiki/Zellmembran
		Bild: http://de.wikipedia.org/wiki/Bild:Cell_membrane_detailed_diagram_german.svg
		Stand 30. März 22:19
Abb.	16:	o.l. DNA Phosphat, o.r. DNA Zucker, u: Aufbau Zucker-Phosphat-Backbone mit Basenpaaren
		Artikel: http://www.ba-education.demon.co.uk/for/science/dnamain1.html
		Bild 1: http://www.ba-education.demon.co.uk/dna/phosphate.jpg
		Bild 2: http://www.ba-education.demon.co.uk/dna/sugar.jpg
		Bild 3: http://www.ba-education.demon.co.uk/dna/dnasection.jpg
		Stand 30. März 22:20
Abb.	17:	Uberblick verschiedener DNA Schaden
Abb.	18:	Multicolor - FISH Beispiel
Abb.	19:	Zellkanale (gap junctions)
		Artikel: http://de.wikipedia.org/wiki/Gap_junction
		Bild: http://de.wikipedia.org/wiki/Bild:Gap_cell_junction.svg
A 1 1	00	Stand 30. Marz 22:22
ADD.	20:	Verschledene Plasmidformen
		Artiker: http://de.wikipedia.org/wiki/Plasmid
		Dia: http://upioad.wikimedia.org/wikipedia/de/thumb/a/ad/Piasmid_em.jpg/400px-
		riasiliu_ciii.jpg

- Abb. 21: Bestrahlung von Plasmiden Abb. 22: Intakte DNA vs. NoDSB DNA 1 Abb. 23: Intakte DNA vs. NoDSB DNA 2 Abb. 24: DNA Fragment Erkennung Abb. 25: Comet Assay Abb. 26: Fluoreszierende DSB Repair-Proteine Abb. 27: Reparaturverhalten verschiedener Zellen Abb. 29: Coulomb explosion Abb. 30: Streuprozessprofil Abb. 31: Protonen- vs. Kohlenstoffionenspur in Wasser Abb. 32: Clonogenic Survival 33: Zellüberleben nach Bestrahlung Abb. 34: Überlebenskurven verschiedener Zelltypen Abb. Abb. 35: Fraktionierte Dosis Abb. 36: LPL Modell Abb. 37: Sauerstoffversorgung im Gewebe Abb. 38: Oxygen Effect und fraktionierte Bestrahlung 39: Überlebenskurven bei Photonen und Ionenbestrahlung Abb. 40: RBE für verschiedene ISO-Effekt-Level Abb. 41: RBE in Abhängigkeit der applizierten Dosis Abb. Abb. 42: RBE für verschiedene Ionen Abb. 43: RBE Kurven für verschiedene Zellarten Abb. 44: Survival Kurven für verschiedene Zellarten Abb. 45: Überlebenskurven für verschiedene Strahlenarten 46: Unterschiedliche lokale Dosisverteilung bei Ionen und Photonen Abb. Abb. 47: Vergleich von Teilchen und Photonenstrahlung Abb. 48: Visualisierung der Particle-Tracks. (B. Jakob et al.) Abb. 49: Zylindrisches Zellkernmodell Abb. 50: Low-Dose: Photons vs. Ions Abb. 51: Oualitätsfaktoren nach ICRP Abb. 52: Karzinogenese: Ein mehrschrittiger Prozess Abb. 53: Fluoreszierender Zellkern, hellgrün: Markierte Reparaturproteine Abb. 54: Tiefendosisprofilkonventioneller Strahlung 55: Tumor im "Kreuzfeuer"; umliegende Gewebe können so besser geschont werden. Abb. Abb. 56: Überlagerung mehrerer Bragg Peaks Abb. 57: Passive Komponenten zur Modulation des Strahls Abb. 58: Schematische Darstellung des raster-scan Verfahrens Abb. 59: Vorbestrahlung der proximal gelegenen Slices Abb. 60: Raster und Strahlenquerschnitt Abb. 61: Simulation der Bestrahlung einer Sphäre Abb. 62: Schema LEM Abb. 63: Gross, clinical und planning target volume (GTV, CTV, PTV) Abb. 64: Treatment Plan für die in Abbilung 61 dargestellte bestrahlung Abb. 65: Positionierung des Patienten mittels einer festen Gipsmaske Abb. 66: Bewegung von Target und Strahl
- Abb. 67: 4D CT