

**Träger der
Hanns-Langendorff-Medaille
1995**

Röntgen's Erbe und Strahlenphobie: Eine Herausforderung für die Strahlenforschung und den Strahlenschutz

L. E. Feinendegen,
Medical Department, Brookhaven National Laboratory, Upton NY, U.S.A.

Trotz des unzweifelhaften Nutzens der Röntgenstrahlen ist die Strahlenphobie aus mißverstandenen Konzepten kultiviert worden, die mit einfachen mathematischen Ausdrücken erklärt und bewertet werden können.

- Das Risiko (R) von Späteffekten wie Krebs in bestrahltem Gewebe wird üblicherweise ausgedrückt als eine lineare Funktion der absorbierten Dosis (D) für eine bestimmte Art von Effekt und Strahlenqualität, mit α als Proportionalitätskonstante: $R = \alpha \cdot D$. Dieser Ansatz berücksichtigt weder die mikroskopische Verteilung der energiedeponierenden Ereignisse (die hier als Treffer bezeichnet werden) aus Bahns Spuren ionisierender Teilchen in Gewebe, noch die individuellen Gewebezellen, die elementaren Einheiten des Lebens, die in mannigfacher Weise als vollständiger Mikroorganismus, d.h. als ein Ganzes, auf physiologische oder pathologische Eingriffe reagieren. Es wurde gezeigt, daß Späteffekte wie Krebs aus einzelnen Zellen entstehen.
- Mit zunehmender Dosis D werden einzelne Zellen anfangs nur einmal während eines definierten Zeitintervalls getroffen, aber schließlich erfahren alle Zellen mehrere Treffer, mit n_H als der Zahl der Treffer für die exponierten Zellen (für jede Zelle wird eine Masse von 1 ng angenommen). Die Menge der absorbierten Energie je Einheit Zellmasse und je Treffer (hier bezeichnet als einzelne Zelldosis, z_1) ist immer Teil eines Spektrums von z_1 's, das typisch für eine gegebene Strahlenqualität ist und ein charakteristisches mittleres z_1 liefert, \bar{z}_1 . Mehrere Treffer je Zelle ergeben die Zelldosis, z [7]. D wird bei hohen Werten gleich z . Für eine vorgegebene Anzahl von exponierten Zellen, N_e , ergibt sich $D = \bar{z}_1 \cdot n_H / N_e$. Es folgt, daß $R = \alpha \cdot D$ sich verwandelt $R = \alpha \cdot \bar{z}_1 \cdot n_H / N_e$, oder mit $R = N_q / N_e$, der Anzahl der strahleninduzierten Krebsfälle innerhalb der exponierten Zellen $N_q = \alpha \cdot \bar{z}_1 \cdot n_H$. Folglich wurde die Dosis-Risiko Funktion in eine Trefferanzahl-Wirksamkeits-Funktion umgewandelt [1], in der das Produkt $\alpha \cdot \bar{z}_1$ als konstant angenommen wird.

- Die zelluläre Antwort auf \bar{z}_1 verursacht die Wahrscheinlichkeit einer DNA-Veränderung mit der Folge einer malignen Transformation (p_{ind}), welche wie die Mutationsinduktion, über einen weiten Bereich von n_H im Fall der akuten Exposition mit niedriger Dosis oder der Exposition mit niedriger Dosisrate als konstant angenommen wird. Für menschliche hämatopoetische Stammzellen wurde p_{ind} auf 10^{-14} je Treffer geschätzt, unter Verwendung einer linearen Extrapolation der Inzidenz von tödlicher humaner Leukämie nach akuter Exposition mit hohen Dosen von Niedrig-LET-Strahlung [4, 5]. Zum Vergleich, die Wahrscheinlichkeit für eine spontane Leukämieentstehung wird je Stammzelle auf etwa 10^{-11} , (p_{spo}) geschätzt. Jedoch können individuelle Zellen in einem komplexen Gewebe akut und vorübergehend auf \bar{z}_1 durch eine Änderung der intrazellulären Enzymkontrolle der DNA-Synthese [2, 12] reagieren, wahrscheinlich wegen "Radikalstress" [3]. Dieser ist wie gezeigt wurde, begleitet von einer akuten zeitweiligen Verbesserung der intrazellulären Detoxifikation von sauerstoffenthaltenden Radikalspezies [3], die mit hoher Wahrscheinlichkeit für einen mittleren Röntgenstrahl-Treffer per Zelle nachweisbar ist. Außerdem wurde gezeigt, daß die zellulären Reaktionen auf niedrige Werte von z zeitweilig die Reparatur von DNASchäden erhöht, die durch ionisierende Strahlung oder andere toxische Agenzien [10, 11] verursacht wurden. Ebenso können niedrige Werte von z den Zelltod (Apoptose) induzieren und somit Schaden, der von der getroffenen Zelle getragen wird, eliminieren [8] und das Immunsystem stimulieren in Richtung einer verbesserten Überwachung gegenüber malignen Zellen in Geweben [9]. Diese zeitweiligen zellulären Reaktionen haben das Potential, vor DNASchäden in überlebenden Zellen zu schützen und reduzieren folglich p_{spo} und auch p_{ind} ; sie werden hier einer kumulativen Wahrscheinlichkeit p_{prot} je \bar{z}_1 zugewiesen. Falls der Wert von p_{ind} als eine Funktion von n_H erhöht ist, dann ist die entsprechende Wahrscheinlichkeit der Erhöhung je Treffer p_{enh} . Diese wird als Null angenommen, zumindest für Niedrig-LET-Strahlung. Es wird erwartet, daß die Werte von p_{ind} , p_{spo} und p_{prot} je nach Organismus, Zelltyp und \bar{z}_1 variieren; von p_{prot} wird erwartet, daß sie als eine inverse Funktion von n_H variiert. Es wurde tatsächlich mit abnehmendem n_H von Niedrig-LET-Strahlung gezeigt, daß eine Komponente von p_{prot} in Knochenmarkzellen der Maus bei niedrigen Werten von n_H zu einem Maximum ansteigt [6]. Um p_{ind} , p_{enh} , p_{spo} und p_{prot} zahlenmäßig zu vergleichen, müssen ihre Werte normalisiert werden, entsprechend der Dauer ihrer Wirksamkeit für ein gegebenes Gewebe.

- Die Antwort von Geweben auf niedrig Dosis Bestrahlung ist ein integrales Resultat von multiplen zellulären Reaktionen in dem exponierten Organismus [5]. Auf der einen Seite gilt $N_q = \alpha \cdot \bar{z}_1 \cdot n_H$, wie oben gezeigt, wobei $\alpha \cdot \bar{z}_1$ als eine Konstante betrachtet wird. Auf der anderen Seite ergibt sich, nach Zeitnormalisierung der p-Werte

$$N_q = p_{ind} \{ 1 + p_{enh} - p_{prot} (p_{spo} + p_{ind}) / p_{ind} \} n_H .$$

Es folgt von den zwei getrennten, aber sich entsprechenden Gleichungen, daß $\alpha = [p_{ind} \{ 1 + p_{enh} - p_{prot} (p_{spo} + p_{ind}) / p_{ind} \}] / \bar{z}_1$.

Die einzelnen p-Werte sind größtenteils unbekannt. Jedoch scheint α nicht konstant zu sein, mit Rücksicht auf Änderungen von n_H , da

1. ein Teil von p_{prot} , wie gezeigt wurde, in einer inversen Beziehung zu n_H steht;
2. p_{prot} potentiell p_{spo} und p_{ind} beeinflusst;
3. p_{spo} konstant für ein gegebenes Gewebe ist;
4. p_{ind} offensichtlich konstant über einen weiten Bereich von n_H ist;
5. P_{enh} zweifellos nicht unterschiedlich von Null ist, zumindest für Niedrig-LET-Strahlung.

In der Tat kann die Reduktion von N_q mit abnehmendem n_H bei Niedrig-LET-Strahlung im Prinzip von einer Linearität abweichen. Das Ausmaß dieser Abweichung ist abhängig von den relativen p -Werten und kann sogar in einer "Schwelle" resultieren oder N_q bei einem gegebenen z unter Null bringen. Zahlreiche experimentelle und epidemiologische Daten scheinen dieses Konzept zu unterstützen.

- In Anbetracht der gegenwärtigen Praxis der Anwendung einer linearen Dosis-Wirkungsbeziehung zur Risikoabschätzung - sogar bei Exposition von komplexen Gewebe mit einer sehr kleinen Dosis von ionisierender Strahlung -, was mit beträchtlichen Kosten für die Gesellschaft verbunden ist, verspricht die wissenschaftliche Befassung mit den p -Werten schließlich das wahre Risiko aufzudecken.

*Der Autor würdigt die kritische Diskussionen des Manuskripts durch Dr. K Altman der University of Rochester MedicalCenter, Dr. V.P. Bond des Medical Department of Brookhaven National Laboratory, Dr. C.A. Sondheim vom Radiation Control Office of the University of Arizona in Tuscon und die kritische Überprüfung der mathematischen Darstellungen in dem Manuskript durch Dr. W Simon der University of Rochester Medical Center.
(Übersetzung aus dem Englischen durch Dr. R. Lorenz, Würzburg.)*

Literatur

- [1] Bond, V.P., Benary, V., Sondheim, C.A., Feinendegen, L.E.: The meaning of linear dose-response relations, made evident by use of absorbed dose to the cell. Health Phys. 68 (1995) 786-792.
- [2] Feinendegen, L.E., Muehlensiepen, H., Lindberg, C., Marx, J., Porschen, W., Booz, J.: Acute and temporary inhibition of thymidine kinase in mouse bone marrow cells after low-dose exposure. Int. J. Radiat. Biol. 45 (1984) 205-215.
- [3] Feinendegen, L.E., Muehlensiepen, H., Bond, V.P., Sondheim, C.A.: Intracellular stimulation of biochemical control mechanisms by low-dose low-LET irradiation. Health Phys. 52 (1987) 663-669.
- [4] Feinendegen, L.E.: The cell dose concept; potential application in radiation protection. Phys. Med. Biol. 35 (1990) 597-612.

- [5] Feinendegen, L.E.: Radiation risk of tissue late effect, a net consequence of probabilities of various cellular responses. *Europ. J. Nucl. Med.* 18 (1991) 740-751.
- [6] Feinendegen, L.E., Loken, M., Booz, J., Muehlensiepen, H., Sondhaus, C.A., Bond V.P.: Cellular mechanisms of protection and repair induced by radiation exposure and their consequences for cell system responses. *Stem Cells* 13 (1) (1995) 7-20.
- [7] International Commission on Radiation Units and Measurements: Bethesda MD. Microdosimetry. ICRU Report 36, 1983.
- [8] Kondo, S.: Health Effects of Low Level Radiation. Kinki Univ. Press, Osaka, Japan; Medical Physics Publishing, Madison, WI; 1993.
- [9] Makinodan, T.: Cellular and subcellular alteration in immune cells induced by chronic, intermittent exposure in vivo to very low dose of ionizing radiation (ldr) and its ameliorating effects on progression of autoimmune disease and mammary tumor growth. In: *Low-Dose Irradiation and Biological Defense Mechanisms*; Amsterdam London New York Tokyo. *Excerpta Medica* 1992, 233-237.
- [10] Olivieri, G., Bodycote, J., Wolff, S.: Adaptive response of human lymphocytes to low concentrations of radioactive thymidine. *Science* 223 (1984) 594-597.
- [11] Wolff, S., Afzal, V, Wienke, J.K., Olivieri, G., Michaeli, A.: Human lymphocytes exposed to low doses of ionizing radiations become refractory to high doses of radiation as well as to chemical mutagens that induce double-strand breaks in DNA. *Int. J. Radiat. Biol.* 53 (1) (1988) 39-49.
- [12] Zamboglou, N., Porschen, W., Muehlensiepen, H., Booz, J., Feinendegen, L.E.: Low dose effect of ionizing radiation on incorporation of iododeoxyuridine into bone marrow cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 39 (1981) 83-93.