

## **Biophysikalische Modelle biologischer Strahlenwirkungen**

D. Harder

### **Kurzfassung**

Die biophysikalische Modellierung biologischer Strahlenwirkungen wird am historischen Beispiel der „Treffertheorie“ in der Dessauerschen Originalfassung, d.h. mit zeitabhängigem Erwartungswert der Trefferzahl pro Trefferbereich, und anhand der eigenen PLI- und HLE-Modelle erläutert.

Das Modell der paarweisen Läsions-Induktion (PLI) beschreibt die nichtlinear von der Dosis abhängige Ausbeute an fehlerhaften molekularen Verbindungen (misrepair) zwischen in Reparatur befindlichen DNA-Doppelstrangbruchstellen. Dabei werden die Einflüsse ihrer Reparaturkinetik und die statistischen Schwankungen der molekularen Prozesse berücksichtigt. Wird die fehlerhafte molekulare Verbindung, z.B. in Form einer instabilen Chromosomenaberration, als cytolethal angesehen, so lassen sich die Überlebenskurven für akute, protrahierte und fraktionierte Bestrahlung richtig vorhersagen. Die Schulterform mit exponentiellem Ausläufer entsteht durch den bimolekularen Charakter der misrepair-Reaktion, die bei hoher Dosis zu einer Reaktion 1. Ordnung entartet.

Das Modell der korrelierten Gruppen hoher lokaler Energiedepositionen (HLE) geht z.B. bei Photonenstrahlung von Monte-Carlo-Simulationen der Bahnen von Photo- und Comptonelektronen aus. Durch Augerelektronen, Deltateilchen und Bahnenden der ersten Elektronengeneration entstehen räumlich und zeitlich korrelierte Paare, Tripel und Quadrupel von HLE von mehr als ca. 100 eV. Nimmt man an, dass eine HLE eine schnelle lokale Denaturierung der 30 nm-Chromatinfaser verursachen kann, so kann den korrelierten HLE-Gruppen die Deletion von Schleifenstücken der Chromatinfaser zugeordnet werden. Deletionen stellen kurzzeitig sehr reaktionsfähige molekulare Läsionen dar, die mit intaktem Chromatin reagieren können. Hierdurch lässt sich die charakteristische starke Photonenenergieabhängigkeit der linearen Ausbeutekomponente von dizentrischen Chromosomen erklären.

Der Aufsatz schließt mit Vorhersagen dieser biophysikalischen Modelle auf dem Gebiet der zellulären Strahlenwirkungen.

### **Biophysical models of biological radiation effects**

Biophysical modelling of biological radiation effects is illustrated by the historical example of the "hit-and-target theory" in Dessauer's original version, i.e. with time-dependent expectation value of the hit number per target, and by considering our PLI and HLE models.

The model of "pairwise lesion interaction" (PLI) describes the nonlinear dose dependence of the yield of faulty molecular associations (misrepair) between repairing DNA dsb breakpoints. Dsb repair kinetics and statistical fluctuations of the molecular processes are allowed for. Considering the faulty molecular associations, e.g. instable chromosomal aberrations, as cytotoxic, the survival curves for acute, protracted and fractionated irradiation can be predicted. The "shoulder" shape with exponential curve "tail" is a consequence of the bimolecular nature of the underlying reaction, which degenerates to a first order reaction at high doses.

The model of correlated groups of high local energy depositions (HLE) is based on Monte Carlo simulations of ionizing particle tracks. For example, in the case of the photon radiations, the tracks of photo- and Compton-electrons are the locations of spatially and temporally correlated pairs, triples and quadruples of HLE of more than ca. 100 eV due to Auger electrons, delta rays and track ends of the first electron generation. Assuming that a HLE can cause the fast local denaturation of the 30 nm chromatin fibre, correlated groups of HLE can be associated with deletions of loops of the chromatin fibre. Since deletions can be regarded as highly reactive lesions able to interact with intact chromatin, the characteristic photon energy dependence of the linear yield component of dicentric chromosomes can be explained.

The paper concludes with model-based predictions of further cellular radiation effects.

## Einleitung

Das erste biophysikalische Modell einer biologischen Strahlenwirkung, die „Treffertheorie“, verdanken wir Dessauer [3] und seinen Mitarbeitern Blau und Altenburger [1]. Es beschreibt die Verteilungsfunktion der Anzahl  $n$  der in einem gegebenen Zeitraum eingetretenen strahleninduzierten Treffer (molekularen Schäden) pro Zelle in einer Gesamtheit von lebenden Zellen, wenn sich die Treffer mit einer zeitabhängigen mittleren Rate  $r(t)$  pro Zelle ereignen. Das System von stochastischen Differentialgleichungen, das diese Pioniere der Biophysik entwarfen, heißt heute „Markov-Kette“, und die Lösung ist eine Poisson-Verteilung mit dem Erwartungswert

$$\bar{n} = \int_0^t r(t) dt \quad (1)$$

Beispielsweise gilt für Zellen, in denen sich bei chronischer Bestrahlung, entsprechend einer mittleren Rate  $r(t)$ , strahleninduzierte somatische Mutationen ansammeln, eine Poisson-Verteilung der Anzahl  $n$  der bis zum Zeitpunkt  $t$  eingetretenen Mutationen.

Ist ein biophysikalisches Modell durch Experimente bestätigt, so kann man es zur Grundlage quantitativer Vorhersagen über biologische Strahlenwirkungen machen. Zum Beispiel kann man die Treffertheorie verwenden, um bei der Ansammlung strahleninduzierter Mutationen den Bruchteil der Zellen zu berechnen, die infolge der Zufallsschwankungen der Treffer zur Zeit  $t$  noch keine Mutation erhalten haben, oder den Bruchteil der Zellen vorherzusagen, die nach Ansammlung einer erkrankungstypischen Mindest-Anzahl von Mutationen bis zur Zeit  $t$  in die neoplastische Transformation eingetreten sind. Aus eigenen Arbeiten sollen nun zwei aktuelle biophysikalische Modelle biologischer Strahlenwirkungen vorgestellt werden.

## Modell der paarweisen Läsions-Interaktion (PLI)

Der Vergleich zwischen den Zeitkonstanten von Reparaturprozessen auf molekularer und zellulärer Ebene hat gezeigt, dass der DNA-Doppelstrangbruch (dsb) ein wichtiger strahleninduzierter molekularer Schaden ist, der zu zellulären Strahlenwirkungen, wie Chromosomen-Aberrationen oder Reproduktivtod der Zelle, führt. Zusätzlich lieferten Zellfusionsexperimente den Nachweis, dass jeweils *zwei* Doppelstrangbrüche – genauer gesagt zwei in Reparatur befindliche Doppelstrang-Bruchstellen – als „Primärläsionen“ wirken, die durch eine zwischen ihnen stattfindende „paarweise Läsions-Interaktion“ (PLI, lesion-lesion interaction, auch als „misrepair“ bezeichnet), eine fehlerhafte Chromatin-Verbindung zur Folge haben können. Der Reproduktivtod der Zelle entsteht durch teilungsbehindernde (asymmetrische) oder inkomplette (zu Chromosomenfragmenten führende) Chromatin-Verbindungen.

Schon bevor die „Primärläsion“ als DNA-dsb identifiziert war, hatten Lea [18] und Neary [19] eine auf dem PLI-Modell beruhende Theorie der Dosisabhängigkeit und der Reparaturkinetik von Chromosomenaberrationen vom Austauschtyp entworfen. Entstehen die beiden Primärläsionen längs einer gemeinsamen Teilchenbahn, dann ist die Reaktionsausbeute der Dosis proportional ( $\alpha$ -Komponente). Entstehen sie statistisch unabhängig voneinander und daher auch nicht gleichzeitig, so ergibt sich eine *nichtlineare* Dosisabhängigkeit der Reaktionsausbeute ( $\beta$ -Komponente), und im Zeitraum zwischen den beiden Entstehungszeitpunkten kann sich dann die Läsions-Reparatur auswirken. Wir haben versucht, das PLI-Modell für die  $\beta$ -Komponente zu einer Theorie des Zellüberlebens auszubauen und dabei den oft beobachteten exponentiellen Kurvenausläufer der Zell-Überlebenskurven bei einmaliger kurzzeitiger Bestrahlung sowie die Fraktionierungs- und Protrahierungseffekte zu modellieren, die durch die „kinetische Konkurrenz“ zwischen den Zeitmustern der Bestrahlung und der Reparaturkinetik zustande kommen. Da es sich bei der PLI um eine bimolekulare Reaktion handelt, soll auch eine Verbindungslinie zu der „dual action theory“ von Kellerer und Rossi [16] gezogen werden.

Die Berechnung der Zell-Überlebenswahrscheinlichkeit nach dem PLI-Modell [8, 10, 13–15] beruht auf zwei biophysikalischen Modellannahmen:

1. Den interaktionsfähigen Primärläsionen eines Zellkerns wird eine zeitabhängige Rate  $g(t)$  von „intermolekularen Kontakten“ in „intermolekularen Kontaktregionen“ (Abb. 1) zugeordnet. Bei Chromosomenaberrationen vom Austauschtyp muss eine derartige „Kontaktregion“ Bereiche zweier verschiedener Chromosomendomänen

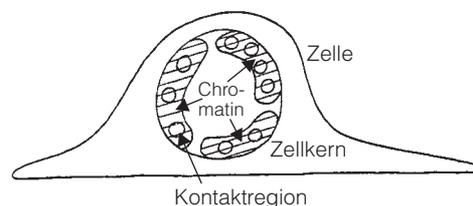


Abb. 1: Schema der „Paarweisen Läsions-Interaktion“ (PLI). Es zeigt Zelle, Zellkern, Chromatin (Ruhephase des Mitosezyklus) und intermolekulare Kontaktregionen, in denen strahleninduzierte interaktionsfähige Chromatinläsionen miteinander vernetzt werden können (nach [8]).

oder verschiedener Abschnitte der gleichen Domäne umfassen. Die Anzahl der möglichen molekularen Interaktionen bei einem Kontakt einer interaktionsfähigen Läsion in einer Kontaktregion wird als poissonverteilt mit dem Erwartungswert  $h(t)$  angenommen.

2. Die Zeitabhängigkeit von  $g(t)$  und  $h(t)$  wird durch das Zeitmuster der Bestrahlung und die Reparaturkinetik bestimmt. Die Läsions-Reparatur, welche die Interaktionsfähigkeit einer Läsion beendet, erfolgt nach einer Reaktion 1. Ordnung mit einer dosisunabhängigen Reaktionskonstanten  $\lambda$ , d.h. das Reparatursystem wird nicht als strahlengeschädigt oder erst durch Strahlung angeregt betrachtet.  $\tau = 1/\lambda$  ist die mittlere Lebensdauer interaktionsfähiger Läsionen.

Da nicht nur die Anzahl der möglichen Interaktionen pro Kontakt, sondern auch die Anzahl  $g(t) \Delta t$  der intermolekularen Kontakte interaktionsfähiger Läsionen in einer Kontaktregion in einem kurzen Zeitintervall  $\Delta t$  poissonverteilt ist, folgt die Anzahl der möglichen Interaktionen in dieser Region einer Neyman-Verteilung vom Typ A [23]. Die Wahrscheinlichkeit für keine Interaktion in der Zeit  $\Delta t$  ist dann

$$P(0)_{\Delta t} = \exp \left[ -g(t) \Delta t \left( 1 - e^{-h(t)} \right) \right] \quad (2)$$

Bei „akuter“ Bestrahlung, d.h. bei einer im Vergleich zu  $1/\lambda$  kurzen Bestrahlungsdauer, werden  $g(t)$  und  $h(t)$  der Dosis  $D$  proportional sein und nach Bestrahlung entsprechend der dsb-Reparaturkinetik exponentiell mit der Zeit abnehmen:

$$g(t) = \gamma D e^{-\lambda t} \quad \text{und} \quad h(t) = \eta D e^{-\lambda t} \quad (3a,b)$$

Die Wahrscheinlichkeit, dass sich während *aller* Zeitintervalle nach Bestrahlung, in der interaktionsfähige Läsionen vorhanden sind, keine PLI ereignet, ist dann das Produkt aus Wahrscheinlichkeiten der Form der Gleichung (2), wobei sich die Exponenten summieren:

$$P(0) = \exp \left[ -\int_0^{\infty} g(t) \left( 1 - e^{-h(t)} \right) dt \right] \quad (4)$$

Sind im Chromatin eines Zellkerns  $N$  gleiche „Kontaktregionen“ enthalten, in denen sich PLI ereignen können, die mit dem Zellüberleben nicht verträglich sind, so gilt für die Überlebenswahrscheinlichkeit

$$S = P(0)^N = \exp \left[ -N \int_0^{\infty} g(t) \left( 1 - e^{-h(t)} \right) dt \right] \quad (5)$$

Mit  $g(t)$  und  $h(t)$  nach Gleichung (3a,b) ist die Lösung des Integrals in Gleichung (5)

$$S = \exp \left[ -(\ln n) \left( e^{-D/D_q} \right) + D/D_q - 1 \right] \quad (6)$$

mit den Abkürzungen

$$n = \exp(\gamma N / \lambda \eta) \quad \text{und} \quad D_q = 1/\eta \quad (7a,b)$$

Gleichung (6) stellt die zuerst in [13] abgeleitete Formel für die Überlebenskurve  $S(D)$  dar, wenn man annimmt, dass die betrachteten Zellen durch *mindestens eine* paarweise Läsions-Interaktion inaktiviert werden. Der nichtlineare, bei niedrigen Dosen

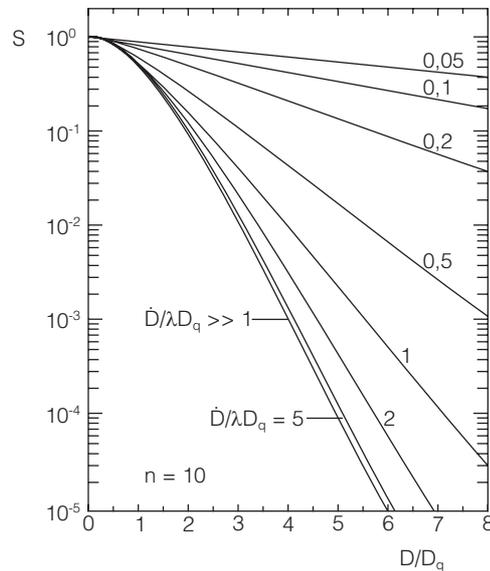


Abb. 2: Nach dem PLI-Modell theoretisch berechnete Überlebenskurven. Unterste Kurve: akute Bestrahlung, Gleichung (6), mit exponentiellem Kurvenausläufer. Übrige Kurven: Protrahierte Bestrahlung mit verschiedenen Quotienten aus der Dosisleistung  $\dot{D}$  und der Bezugsgröße  $\lambda D_q$ . Die oberste Kurve gilt für eine extrem protrahierte Bestrahlung, bei der die Schulterkurve zu einer Geraden entartet (nach [14]).

parabolische Kurvenverlauf ist in Abbildung 2 als unterste Kurve (Grenzfall der akuten Bestrahlung) dargestellt. Die Nichtlinearität folgt aus der Annahme der statistischen Unabhängigkeit der paarweise miteinander reagierenden Primärläsionen. Ferner wird angenommen, dass die Funktion  $S(D)$  infolge anderer, im nächsten Abschnitt dieses Beitrages betrachteter Wirkungen einzelner Teilchenbahnen zusätzlich einen Faktor vom Typ  $\exp(-\alpha D)$  enthält.

Wie eine Taylorentwicklung von  $e^{-D/D_q}$  zeigt, geht der nichtlineare Verlauf nach Gleichung (6) im unteren Dosisbereich  $D \ll D_q$  in eine quadratische Dosisabhängigkeit über. Dagegen ergibt sich für hohe Dosen  $D \gg D_q$  der exponentielle Verlauf  $S = \exp[-(\ln n)(D/D_q - 1)]$ , dessen Verlängerung zu kleinen Dosen hin die Ordinatenachse bei  $S = n$  („Extrapolationszahl“) und die Abszissenachse bei  $D = D_q$  („Schulterdosis“) schneidet. Das Gesamtergebnis der Gleichung (6) ist also die im Experiment oft beobachtete „Schulterkurve“ mit exponentiellem Ausläufer (unterste Kurve in Abb. 2). Nach Gleichung (7b) und (3b) bedeutet  $D \gg D_q$  bzw.  $\eta D \gg 1$ , dass der Faktor  $(1 - e^{-\eta D})$  sich von 1 praktisch nicht unterscheidet, gleichbedeutend mit einer *sicheren* Interaktion pro intermolekularem Kontakt. Hierdurch geht die Reaktionskinetik nach Gleichung (4) von einer bimolekularen in eine monomolekulare Reaktion über. Der exponentielle Ausläufer der Überlebenskurve wird also als der für hohe Dosen typische Übergang der PLI in eine Reaktionskinetik 1. Ordnung gedeutet, im Gegensatz zu anderen Annahmen, die von der Hypothese einer Schädigung des Reparatursystems Gebrauch machen. Curtis [2] hat dieses reaktionskinetische Phänomen als „saturated misrepair“ bezeichnet.

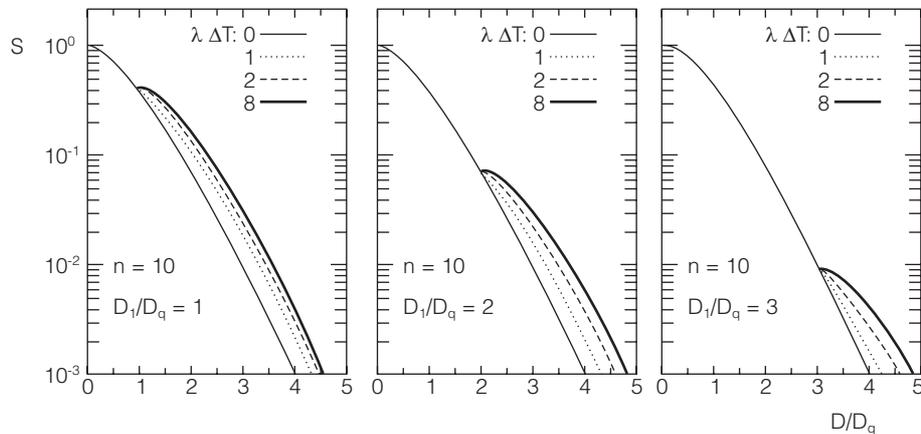


Abb. 3: Nach dem PLI-Modell theoretisch berechnete Überlebenskurven für fraktionierte Bestrahlung mit zwei Fraktionen  $D_1 = D_2 = D/2$  und der Pausendauer  $\Delta T$ . In der Rechnung wurde der Quotient  $D_1/D_q$  sowie das Produkt aus der Reparatur-Reaktionskonstanten  $\lambda$  und der Pausendauer  $\Delta T$  variiert (nach [14]).

Die Fälle der protrahierten und fraktionierten Bestrahlung haben wir mit den hierfür geltenden Funktionen  $g(t)$  und  $h(t)$  ebenfalls durchgerechnet [14]. Die Ergebnisse stimmen ausgezeichnet mit den Beobachtungen bei zellulären Überlebensexperimenten überein. Abbildung 2 zeigt die für protrahierte Bestrahlung mit der Dosis  $D$  und der Dosisleistung  $\dot{D}$  berechneten Überlebenskurven, Abbildung 3 zeigt die Überlebenskurven für fraktionierte Bestrahlung mit zwei Fraktionen  $D_1 = D_2 = D/2$  und der Pausendauer  $\Delta T$  für verschiedene Werte von  $D_1/D_q$ .

Eine Reaktionskinetik 2. Ordnung zwischen strahleninduzierten „Subläsionen“ wird auch in der „dual action theory“ von Rossi und Kellerer [16] angenommen, die eine linear-quadratische Dosisabhängigkeit der Überlebenswahrscheinlichkeit liefert. Der nichtlineare Verlauf der Überlebenskurve wird also im PLI-Modell im gleichen Sinne wie in der „dual action theory“ auf Interaktionen zwischen primären molekularen Schäden zurückgeführt; zusätzlich berücksichtigt das PLI-Modell die Reparaturkinetik dieser Schäden.

### Modell der korrelierten Gruppen hoher lokaler Energiedepositionen (HLE)

Lea [18] und Neary [19] haben versucht, auch die proportional zur Dosis zunehmende „lineare Komponente“  $\alpha D$  der Ausbeute an Chromosomenaberrationen vom Austauschtyp durch das Modell der paarweisen Läsions-Interaktion (PLI) zu erklären. In diesem Fall müssen zwei Chromatindomänen oder zwei Teile der gleichen Domäne von einer Teilchenbahn getroffen werden. Auch wir schließen die Möglichkeit der „intratrack pairwise lesion interaction“ bei ausreichender Teilchenreichweite nicht grundsätzlich aus [15]. Dadurch, dass auch ultraweiche Röntgenstrahlung, z.B. Kohlenstoff-K-Strahlung (Photonenenergie 280 eV), in der Lage ist, Chromosomenaberrationen vom

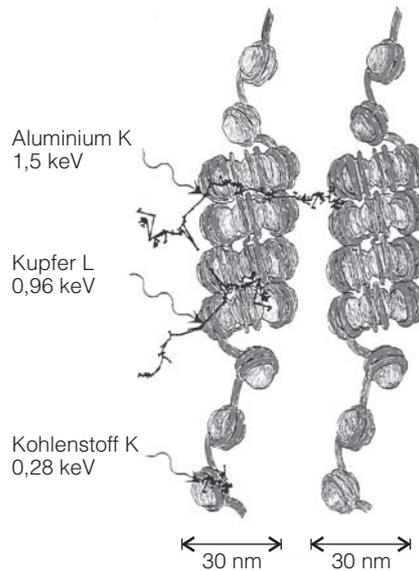


Abb. 4: Monte-Carlo-berechnete Bahn eines im Zellgewebe am Sauerstoffatom freigesetzten Photoelektrons einer Kohlenstoff-K-Strahlung sowie kombinierte Bahnen von Photo- und Augerelektronen einer Kupfer-L- und einer Aluminium-K-Strahlung im Vergleich zum Durchmesser der Chromatinfaser (30 nm) und eines Nukleosoms (11 nm), schematische Darstellung. Im Unterschied zu den beiden höheren Photonenergien reicht die Photonelektronenreichweite im Falle der Kohlenstoff-K-Strahlung nicht für einen Teilchendurchgang durch beide Chromatinfasern aus (modifiziert nach [4]).

Austauschtyp mit linearer Ausbeutekomponente zu erzeugen [22], obwohl die Reichweite des zugehörigen Photoelektrons (ca. 8 nm) es nicht zulässt, dass die Elektronenbahn zwei 30 nm-Chromatinfasern gleichzeitig trifft (Abb. 4), sind jedoch Zweifel an der Ausschließlichkeit dieses Modells aufgekommen [21].

Einen Anhaltspunkt dafür, dass es sich bei der  $\alpha$ -Komponente vorwiegend um einen anderen als den PLI-Mechanismus handelt, lieferten auch Experimente zur Untersuchung strahleninduzierter Chromosomenaberrationen mit der Technik der „premature chromosome condensation“ („PCC-Technik“). Durch Variation des Zeitabstandes zwischen der Bestrahlung und der durch Zellfusion künstlich herbeigeführten Chromosomenkondensation konnte man die Kinetik der allmählichen Formierung und Stabilisierung der strahleninduzierten Chromatinverbindungen verfolgen. Es zeigte sich, dass die Bildungskinetiken der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Komponente große Unterschiede aufweisen, nämlich Gesamtdauern von weniger als 30 min bzw. von mehreren Stunden [5]. Dieser Effekt wurde bei 150 kV-Röntgenstrahlung beobachtet; bei 5 MeV-Alphaeilchen und Kohlenstoff-K-Röntgenstrahlung zeigte sich nur die schnell gebildete  $\alpha$ -Komponente. Auch in der Temperaturabhängigkeit des Koeffizienten  $\alpha$  im Vergleich zur Temperatur-Unabhängigkeit des Koeffizienten  $\beta$  äußert sich ein Unterschied im Wirkungsmechanismus [6].

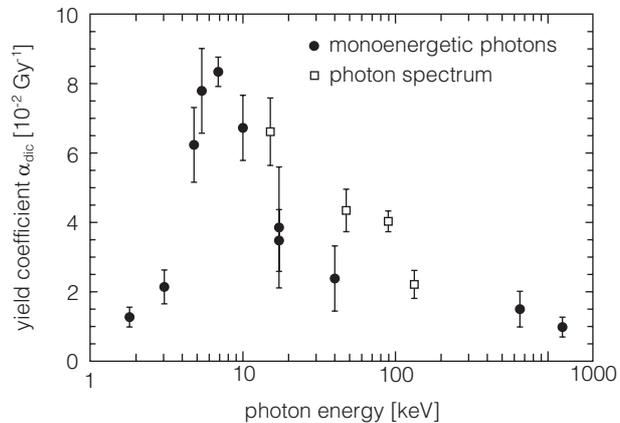


Abb. 5: Ausbeutekoeffizient  $\alpha_{dic}$  für dizentrische Chromosomen in menschlichen Lymphozyten nach in-vitro-Bestrahlung mit monoenergetischen Photonen (●) und Röntgenspektren (□). Die Werte für Röntgenspektren sind bei der dosisgewichteten mittleren Energie eingetragen (Daten nach E. Schmid (GSF) [20] und pers. Mitteilung 2004).

In dieser Situation hat Goodhead [4] vorgeschlagen, für die  $\alpha$ -Komponente das Modell einer „lesion-nonlesion interaction“ in Betracht zu ziehen. Als „lesion“ hat man sich hierbei eine durch einen einzigen Teilchendurchgang entstandene *komplexe*, d.h. Einzel- und Doppelstrangbrüche, Basen- sowie Histonschäden umfassende Läsion der Chromatinfaser vorzustellen, die zur Interaktion mit *intaktem* Chromatin fähig ist. Angeregt durch die von der Funktionsweise der Blasenkammer her bekannte und durch Experimente zur Chromosomenfragmentierung durch Auger-Elektronen belegte starke strukturelle Wirksamkeit von hohen lokalen Energiedepositionen (HLE), haben wir die Entstehung dieser komplexen molekularen Schäden studiert. Vergleiche mit Untersuchungen zur thermischen und photochemischen Denaturierung organischer Polymere ergaben das Bild einer „schnellen lokalen Chromatindenaturierung“ nach HLE der Größenordnung  $\geq 100$  eV im Chromatin durch ionisierende Teilchen [12]. Irreparable DNA-Fragmentierungen, die oft durch Messung von DNA-Längenverteilungen und  $\gamma$ -H2AX-Markierung beobachtet werden, ebenso wie zytogenetisch beobachtete Chromosomenfragmentationen deuten wir als Folgen der schnellen lokalen Chromatindenaturierung. Auch locker ionisierende Teilchen, wie Elektronen oder hochenergetische Protonen, sollten mittels ihrer niederenergetischen Sekundärelektronen zu HLE in der Lage sein.

Diese Vorstellungen über die Natur der  $\alpha$ -Komponente der Chromosomenaberrationen vom Austauschtyp konnten wir dadurch überprüfen, dass verschiedene Arbeitsgruppen den Ausbeutekoeffizienten  $\alpha$  für dizentrische Chromosomen in menschlichen Lymphozyten bei in-vitro-Bestrahlung von Blutproben mit Photonen verschiedener Energie bestimmt haben [20]. Bei den bisher genauesten Messungen im Energiebereich von ca. 1 keV bis 1 MeV, die E. Schmid (GSF) mit monochromatischer Synchrotronstrahlung, Röntgen- und Gammastrahlung durchgeführt hat, ergab sich die in Abbildung 5 dargestellte charakteristische Energieabhängigkeit von  $\alpha$ . Man erkennt ein Maximum des Koeffizienten  $\alpha$  bei 7 keV Photonenenergie, ein Plateau oder möglicherweise zweites Maximum bei etwa 100 keV sowie niedrigere Werte von  $\alpha$  bei höheren Photonenergien

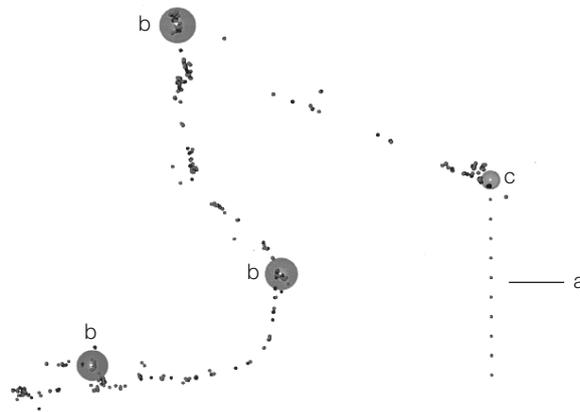


Abb. 6: Beispiel eines in [11] für Wasser als Absorber durch Monte-Carlo-Rechnung berechneten Elektronenschicksals nach dem Photoeffekt eines 7 keV-Photons am Sauerstoffatom. Kleine Punkte rechts unten (a): Flugbahn des Photons und Bildmaßstab (10 nm von Punkt zu Punkt). Kleine Punkte: Ionisationen und Anregungen. Große Punkte (b): Tripel aus drei Deltateilchenbahnen; Punkt (c): Sauerstoffatom als Startpunkt eines Auger-Elektrons.

einschließlich der Gammastrahlung des Co-60 (1,17 und 1,33 MeV). Die RBW von 7 keV-Photonen, bezogen auf Co-60-Gammastrahlung, ist etwa gleich 8.

Diese starke Variation der RBW lässt sich nicht allein mit der dosisbezogenen *Häufigkeit* der HLE – dargestellt durch die Bahnen der Photo- und Comptonelektronen, der Deltateilchen und der beim Photoeffekt an der K-Schale mit emittierten Auger-Elektronen – erklären. Aus früheren RBW-Analysen entwickelte biophysikalische Vorstellungen [7] legen es vielmehr nahe, dass ein Mechanismus, der die *Nachbarschaft* zwischen zwei oder mehreren HLE-Ereignissen entlang einer Teilchenbahn fordert, zu dieser starken Variation der RBW als Funktion der Energie der Photonen bzw. der Photo- und Comptonelektronen führt. Das biologisch besonders wirksame Ereignis könnte daher eine *örtlich und zeitlich korrelierte Gruppe*, d.h. ein Paar oder eine eng benachbarte kleine Dreier- oder Vierer-Gruppe, von *hohen lokalen Energiedepositionen* sein. Das würde auch die Abnahme der Wirksamkeit bei Energien unterhalb 7 keV erklären, weil hier aus energetischen Gründen die Chance kleiner wird, dass sich korrelierte HLE-Gruppen bilden.

Wir haben daher für 40 Photonenenergien im Bereich von 2 keV bis 1,33 MeV eine Monte-Carlo-Simulation der Schicksale der Photo-, Compton- und Auger-Elektronenbahnen in einem Wasser-Kubus von 20 mm Kantenlänge durchgeführt [11]. Der Elektronendurchgang durch die Außenfläche des Kubus wurde durch rechnerische Reflexion verhindert, dagegen wurde Compton-gestreuten Photonen das Entweichen gestattet, da kleine Blutproben simuliert werden sollten. Abbildung 6 zeigt als Beispiel die zweidimensionale Projektion des dreidimensionalen Elektronenschicksals beim Photoeffekt eines 7 keV-Photons an einem Sauerstoff-Atom. An jeder berechneten Elektronenbahn wurde die Anzahl der entstandenen Paare, Tripel und Quadrupel hoher lokaler Energiedepositionen abgezählt, und diese Ausbeutewerte wurden auf eine in dem

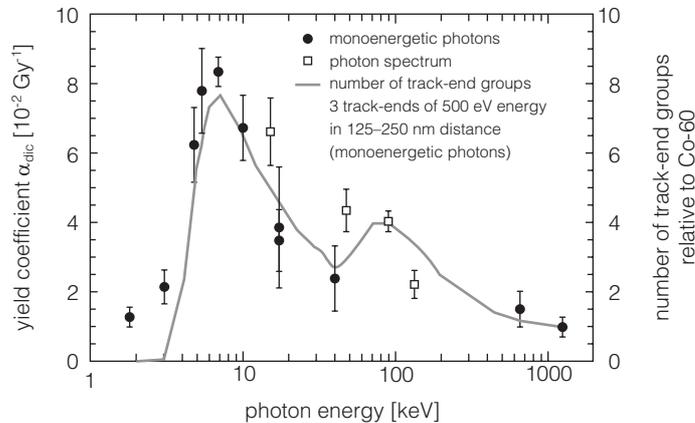


Abb. 7: Ausbeutekoeffizient  $\alpha_{dic}$  für dizentrische Chromosomen in menschlichen Lymphozyten nach in-vitro-Bestrahlung mit monoenergetischen Photonen (●) und Röntgenspektren (□) (Daten nach E. Schmid (GSF) [20], wie in Abb. 5). Als Kurve ist die in [11] für 40 Energiewerte berechnete dosisnormierte Ausbeute an Tripeln hoher lokaler Energiedepositionen von min. 500 eV mit mittleren gegenseitigen Abständen im Bereich 125–250 nm, normiert auf den Ausbeutewert für Co-60-Gammastrahlung, eingetragen (rechte Ordinate).

Kubus deponierte Gesamtenergie von 2 GeV normiert. So ergab sich für jede Photonenenergie eine dreidimensionale Matrix der normierten Ausbeutewerte der HLE, aufgeschlüsselt nach

- der Größe der HLE-Gruppe (Paar, Tripel, Quadrupel),
- dem mittleren gegenseitigen Abstand der HLE in dieser Gruppe und
- der Mindestenergie einer HLE (250 eV, 500 eV, 1 keV und 2 keV).

Es zeigte sich, dass die Ausbeuten korrelierter Paare oder Tripel mit lokalen Energiedepositionen von mindestens 250 oder 500 eV bei 125–250 nm mittlerem Abstand innerhalb der Gruppe gut mit der gemessenen Energieabhängigkeit des Koeffizienten  $\alpha$  korrelieren (Abb. 7). Bei dem Maximum an der Stelle 7 keV wird die Energie des primären Photons über den Photo- und Augereffekt optimal zur Erzeugung eines HLE-Tripels ausgenutzt. Dieses Maximum wiederholt sich bei etwa 100 keV noch einmal in abgeschwächtem Ausmaß, weil hier zur Bildung solcher Gruppen nur die Energie der Comptonelektronen ausgenutzt werden kann, da im Unterschied zum Photoeffekt Augerelektronen in der Regel nicht zur Verfügung stehen.

Dass die Energieabhängigkeit der Ausbeute an dizentrischen Chromosomen mit der Energieabhängigkeit der Ausbeute an kleinen Gruppen räumlich und zeitlich korrelierter hoher lokaler Energiedepositionen so gut übereinstimmt, lässt sich durch eine geometrische Betrachtung deuten. Nach [17] bestehen die Chromatindomänen menschlicher Lymphozyten aus Schleifen („loops“) der 30 nm-Chromatinfaser mit 126 kbp Schleifengröße und 126 kbp Linker-Größe, was einem Schleifendurchmesser von etwa 200 nm entspricht (Abb. 8). Beim Vergleich einer Gruppe von HLE, deren mittlerer gegenseitiger Abstand im Intervall 125–250 nm liegt, mit der Form einer Chromatin-

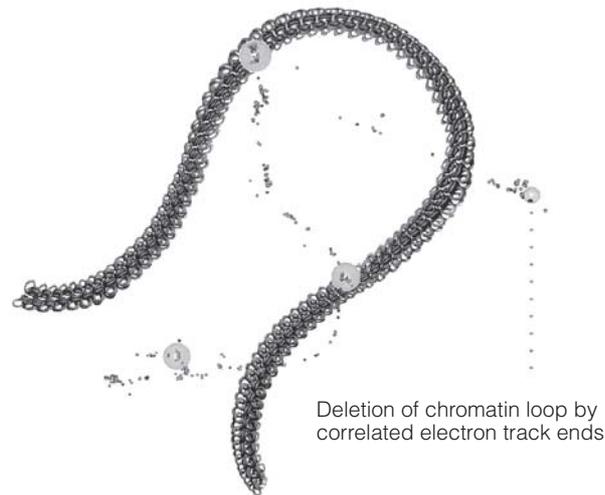


Abb. 8: Maßstabgerechte Projektion des in Abbildung 6 dargestellten Elektronenschicksals auf eine Schleife der 30 nm-Chromatinfaser von Chromosom 15 eines menschlichen Lymphozyten. Bedingt durch die Lage der hohen lokalen Energiedepositionen an den Delta-Teilchenbahnen kommt es dort zur lokalen Chromatindenaturierung, gefolgt von der Deletion eines Stückes der Chromatinfaser.

schleife erkennt man, dass die Chromatinfaser von zwei räumlich und zeitlich korrelierten HLE getroffen werden kann. An diesen Stellen kommt es zur schnellen lokalen Denaturierung des Chromatins und damit zur Deletion des dazwischen liegenden Chromatinstücks. Wir vermuten, dass diese Deletion die Chromatinläsion ist, die zur lesion-nonlesion interaction mit intaktem Chromatin in der Lage ist. Anhand der Monte-Ergebnisse ist auch gesichert, dass die Häufigkeit der beschriebenen HLE-Gruppen für diese Deutung ausreicht.

## Schlussfolgerungen

Dass die beiden hier vorgestellten biophysikalischen Modelle biologischer Strahlenwirkungen mit den experimentellen Beobachtungen, die zur Aufstellung dieser Modelle angeregt haben, in guter Übereinstimmung stehen, überrascht nicht. Der Wert dieser Modelle sollte sich vielmehr, wie einleitend bemerkt, an den aus ihnen abgeleiteten Vorhersagen erweisen.

Ein wichtiger Parameter des PLI-Modells ist die Reaktionskonstante  $\lambda$  der dsb-Reparatur, der Kehrwert der mittleren Lebensdauer von dsb im interaktionsfähigen Zustand. Wie Gleichung (7a) sowie Abbildung 3 und 4 zeigen, hat der Zahlenwert von  $\lambda$  großen Einfluss auf die Form der Überlebenskurven bei akuter, protrahierter und fraktionierter Bestrahlung. Messungen von  $\lambda$  in einfachen Labortests, z.B. im Comet-Assay, sollten daher für die Form von Überlebenskurven sowie für Protrahierungs- und Fraktionierungseffekte prädiktiven Wert haben.

Die zentrale Erkenntnis aus der Anwendung des Modells der hohen lokalen Energiedeposition ist die Vorhersage der Produktion von Deletionen der 30 nm-Chromatinfaser durch kleine Gruppen räumlich und zeitlich korrelierter HLE-Ereignisse. Hieraus kann z.B. für die Zellinaktivierung durch energiereiche Protonen sowie leichte und schwere Ionen eine Doppeltarget-Treffertheorie abgeleitet werden, die zum Verständnis des RBW-Maximums bei energiereichen Ionen einer bestimmten Art und Energie dienen könnte [20]. Das Deletionskonzept kann darüber hinaus dem Verständnis somatischer Mutationen im Rahmen der radiogenen Karzinogenese einschließlich der Einflüsse der Strahlenqualität dienen.

In dem Tagungsvortrag, über den hier berichtet wird, wurde als drittes Thema das gegenwärtig aktuelle Thema der Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Karzinogenese bei niedrigen Dosen und Dosisleistungen in der Größenordnung der natürlichen Strahlenexposition sowie der Anwendungsgrenzen des LNT-Modells angesprochen. Dieses Kapitel ist in erweiterter Form bereits veröffentlicht [9].

## Literatur

- [1] Blau, M.; Altenburger, K.: Über einige Wirkungen von Strahlen II, Ztschr. Physik 12 (1922) 315
- [2] Curtis, S.B.: Lethal and Potentially lethal lesions induced by radiation: A unified repair model. Radiat. Res. 106 (1986) 252–270
- [3] Dessauer, F.: Über einige Wirkungen von Strahlen I, Ztschr. Physik 12 (1922) 38
- [4] Goodhead, D.T.: Initial events in cellular effects of ionizing radiation: Clustered damage in DNA. Int. J. Radiat. Biol. 65 (1994) 7–17
- [5] Greinert, R.; Detzler, E.; Volkmer, B.; Harder, D.: Kinetics of the formation of chromosome aberrations in X-irradiated human lymphocytes: Analysis by premature chromosome condensation with delayed fusion. Radiat. Res. 144 (1995) 190–197
- [6] Gumrich, K.; Virsik-Peuckert, R.P.; Harder, D.: Temperature and the formation of radiation-induced chromosome aberrations. I. The effect of irradiation temperature. Int. J. Radiat. Biol. 49 (1986) 665–672
- [7] Harder, D.: Diskussionsbemerkungen zur Deutung des Anstiegs der RBW mit der Tiefe. In: Symp. on high-energy electrons (Hrsg. A. Zuppinger, G. Poretti). Springer-Verl. 1965
- [8] Harder, D.: Pairwise lesion interaction – extension and confirmation of Lea's model. Proc. 8th Intern. Congr. Radiat. Res. 1987 (eds. E.M. Fielden, J.F. Fowler, J.H. Hendry, D. Scott), Taylor and Francis 1987
- [9] Harder, D.: Strahleninduziertes Krebsrisiko bei niedrigen Dosen und Dosisleistungen? Strahlenschutzpraxis 12 (2) (2006) 37–43
- [10] Harder, D.: The pairwise lesion interaction model. In: Quantitative mathematical models in radiation biology (Ed. J. Kiefer), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (1988) 159–170

- 
- [11] Harder, D.; Friedland, W.; Greinert, R.; Regulla, D.: Radiobiological significance of high local energy depositions in chromatin and of their spatial and temporal correlation by electron tracks. Internat. workshop on radiation health effects at low doses or low dose rates. GSF, Neuherberg, Germany, 16-18 February 2004
- [12] Harder, D., Greinert, R.: Vibrational energy relaxation – proposed pathway of fast local chromatin denaturation. *Rad. Prot. Dosim.* 99 ( 2002) 183–188
- [13] Harder, D.; Virsik-Peuckert, R.: Kinetics of cell survival as predicted by the repair/interaction model. *Brit. J. Cancer* 49, Suppl. (1984) 243–247
- [14] Harder, D.; Virsik-Peuckert, P.; Bartels, E.: Theory of pairwise lesion interaction. In: Workshop on biophysical modelling of radiation effects, Padua, Italy 1991 (eds. K.H. Chadwick, G. Moschini, M.N. Varma). Adam Hilger, Bristol 1992
- [15] Harder, D.; Virsik-Peuckert, R.P.; Bartels, E.R.: Theory of intratrack pairwise lesion interaction. *Radiat. Prot. Dosim.* 52 (1994) 13–16
- [16] Kellerer, A.M.; Rossi, H.H.: The theory of dual radiation action. *Curr. Top. Radiat. Res.* 8 (1974) 85–158
- [17] Knoch, T.A.; Münkler, Ch.; Langowski, J.: Visualization of chromosome 15 simulations with the random-walk/giant-loop model with 5 Mbp loop size and the multi-loop-subcompartment model with loop size 126 kbp and linker size 126 kbp. German Cancer Research Center, Heidelberg 1998. Internetseite (mit freundlicher Genehmigung zitiert)
- [18] Lea, D.E.: Actions of radiations on living cells, Univ. Press, Cambridge 1946
- [19] Neary, G.J.: Chromosome aberrations and the theory of RBE: 1. General considerations. *Int. J. Radiat. Biol.* 9 (1965) 477–502
- [20] Strahlenschutzkommission: Vergleichende Bewertung der biologischen Wirksamkeit verschiedener ionisierender Strahlungen. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission mit wissenschaftlicher Begründung. Veröff. d. Strahlenschutzkommission Bd. 53 (Hrsg. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit), Urban und Fischer 2005
- [21] Virsik, R.P.; Blohm, R.; Hermann, K.-P.; Harder, D.: Fast, short-ranged and slow, distant-ranged interaction processes involved in chromosome aberration formation. In 7th Symp. Microdosimetry, Oxford (Ed. H.G. Ebert). Harwood Academic Publ. London 1981
- [22] Virsik, R.P.; Schäfer, Ch.; Harder, D.; Goodhead, D.T.; Cox, R.; Thacker, J.: Chromosome aberrations induced in human lymphocytes by ultrasoft AlK and CK X-rays. *Int. J. Radiat. Biol.* 38 (1980) 545–557
- [23] Virsik-Peuckert, R.P.; Harder, D.: Statistical interpretation of the overdispersed distribution of radiation-induced dicentric chromosome aberrations at high LET. *Radiat. Res.* 85 (1981) 13–23

*Den wissenschaftlichen und technischen Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Physik und Biophysik der Universität Göttingen und meinen Kooperationspartnern in der GSF und in der SSK danke ich herzlich für die langjährige vertrauensvolle Zusammenarbeit.*