

Physiologische Effekte kleiner Strahlendosen

Prof. Klaus-Rüdiger Trott

**St. Bartholomew's and the Royal London School of Medicine, Queen Mary College,
Universität von London**

Kleine und sehr kleine Strahlendosen haben vielfältige Wirkungen auf physiologische Prozesse in Zellen und Geweben. Diese Effekte werden seit 100 Jahren erfolgreich in der niedrig dosierten Strahlentherapie verschiedener gutartiger Erkrankungen ausgenutzt, insbesondere bei der Therapie schmerzhafter, degenerativer Gelenkerkrankungen und verschiedener akuter oder chronischer Entzündungsprozesse, wie z.B. dem M. Bechterew. Die wissenschaftliche Erforschung dieser physiologischen Strahlenwirkungen hat jedoch erst in den letzten Jahren begonnen. Die Ergebnisse dieser Forschung lassen sich zusammenfassend dahingehend beschreiben, daß die therapeutischen Wirkungen der niedrig dosierten Strahlentherapie nicht auf den charakteristischen Strahlenwirkungen auf die DNS beruhen, d.h. Doppelstrangbrüchen, Chromosomenaberrationen und Zelltod, sondern auf der Modulation der Expression verschiedener Gene und auf unspezifischen zellulären Stressreaktionen.

Diese physiologischen Effekte werden bereits nach Strahlendosen um 0,2 Gy beobachtet, bei denen signifikante zytotoxische Effekte noch nicht zu sehen sind. Die klinischen Reaktionen der niedrig dosierten Strahlentherapie treten schnell auf und können dramatisch sein, so vor allem nach Strahlentherapie der Mastitis oder von akuten Schweißdrüsenabszessen. Nur wenige Stunden nach 0,2 Gy auf einen sich entwickelnden Abszeß verschwinden Schmerzen, Schwellung und andere Entzündungszeichen. Antibiotika und chirurgische Eingriffe sind nicht mehr erforderlich.

Strahlendosen dieser Größenordnung führen innerhalb von 30 Minuten zur Expression akuter Stressgene. Sie sind die Schrittmacher für die später zu beobachtenden physiologischen Veränderungen in den bestrahlten Zellen, wie z.B. die Induktion verschiedener Reparaturprozesse, der Reduktion der induzierbaren Stickoxydsynthese oder der Expression verschiedener Zelladhäsionsmoleküle welche eine Schlüsselrolle für den Entzündungsprozeß spielen. Diese Reaktionen der Zellen auf die Bestrahlung sind nicht spezifisch für das auslösende Agens, die Bestrahlung, sondern spezifisch für den speziellen physiologischen Zustand der bestrahlten Zelle.

Diese Beobachtungen haben weitreichende Folgen für die Interpretation der Pathogenese der akuten und chronischen Nebenwirkungen der Strahlentherapie von Krebserkrankungen. Die gängigen Lehrbücher der Strahlenbiologie und Strahlentherapie führen diese Nebenwirkungen auf die Inaktivierung organspezifischer Stammzellen zurück. Die Inaktivierung selber wäre Folge unstabiler Chromosomenaberrationen und komplexer Doppelstrangbrüche der DNS - also Folge der charakteristischen Strahlenwirkungen auf die DNS. Neuere strahlenbiologische Forschungen haben aber gezeigt, daß physiologische Strahlenwirkungen und veränderte Expression verschiedener Genprodukte, die für die Signalübertragung zwischen Zellen und innerhalb von Zellen verantwortlich sind, eine weitaus größere Rolle spielen als die Inaktivierung von Stammzellen.

Haben diese neuen strahlenbiologischen Forschungsergebnisse auch Bedeutung für unser Verständnis der genetischen und karzinogenen Wirkungen kleiner Strahlendosen? Die Grundlage unseres derzeitigen Gedankengebäudes im Strahlenschutz ist die Treffertheorie: wir wissen, daß rein zufällig jedes geladene Teilchen, das durch einen Zellkern geht, mit einer kleinen aber doch endlichen Wahrscheinlichkeit über die Erzeugung von langsamen Teilchen zu komplexen Schädigungen der DNS-Doppelhelix führen kann, die von den physiologischen Reparatursystemen der Zelle nicht mehr geheilt werden können. Die nicht reparierten DNS-Doppelstrangbrüche werden zu unstabilen Chromosomenaberrationen umgewandelt, die die Ursache von Zelltod und Stammzellaaktivierung sind. Die LNT-Hypothese (linear, non-threshold) des Strahlenschutzes findet in diesem Wirkungsmechanismus, der auf Treffertheorie und Mikrodosimetrie beruht, ihre wissenschaftliche Rechtfertigung. Sie besagt schlicht, daß der Durchgang eines einzigen Teilchens durch den Zellkern Ursache einer späteren Krebserkrankung sein kann. Sicher, dieser Wirkungsmechanismus spielt in der Strahlenbiologie eine große Rolle und ist derjenige Mechanismus, über den Strahlentherapie Krebs heilen kann. Aber ist er der entscheidende Mechanismus aller Strahlenwirkungen, auch von Erbschäden und Krebsinduktion?

Neuere Untersuchungen über die Folgen der Strahleneinwirkung auf Zellen, die die Bestrahlung überlebt haben und die Proliferationsfähigkeit von Stammzellen behalten haben, haben gezeigt, daß es noch andere Strahlenfolgen gibt, die weit weniger spezifisch sind, die aber eine größere Rolle für das spätere Schicksal der Zelle spielen als direkte Treffer im kritischen Target. Diese Strahlenfolge wird strahleninduzierte Genominstabilität ge-

nannt. Es wird immer deutlicher, daß diese Strahlenfolge eine entscheidende Rolle bei der Krebsentstehung nach Bestrahlung spielt.

Strahleninduzierte Genominstabilität bezeichnet die Beobachtung, daß das Genom von Stammzellen *in vitro* oder *in vivo*, die die Bestrahlung überlebt haben, auf viele Zellgenerationen hinaus seine normale Stabilität verloren hat. Dies führt zur erhöhten Rate neuer Mutationen in den Folgegenerationen nach Bestrahlung. Im Gegensatz zu den Mutationen, die direkt durch Bestrahlung ausgelöst worden sind und die meist zum Absterben der Zelle führen, sind diese Mutationen Punktmutationen oder kleine Deletionen, d.h. Mutationen, die keine Einschränkung der Proliferationsfähigkeit der Zelle bewirken - was die Voraussetzung für die Transformation in eine Krebszelle ist. Wir glauben heute, daß dieser Mechanismus eine größere Rolle für die Auslösung von Krebserkrankungen durch Bestrahlung spielt als der direkte Treffer eines Teilchens in der DNS. Die Induktion der Genominstabilität erfordert nicht einmal eine direkte Wechselwirkung zwischen Strahlung und DNS, wie Untersuchungen mit dem Mikrobeamverfahren gezeigt haben. Es scheinen enge Beziehungen zwischen strahleninduzierter Genominstabilität und den physiologischen Veränderungen des persistierenden oxydativen Stresses nach Bestrahlung zu bestehen.

Diese neuen Forschungsergebnisse führen die Krebsentstehung nach Bestrahlung auf Änderungen der Zellphysiologie zurück, die ihrerseits unabhängig von DNS-Schäden sind. Das bedeutet aber auch, daß die Argumente für die LNT-Hypothese, die sich auf die Treffertheorie und die Mikrodosimetrie berufen, nicht länger unkritisch akzeptiert werden können. Krebsentstehung nach Bestrahlung erscheint immer mehr als seltene Folge einer unspezifischen Störung im komplexen physiologischen Regelspiel der Zelle als Folge unspezifischer Stressreaktionen. Um die Auswirkungen dieser neuen Forschungsergebnisse auf die Abschätzung des Krebsrisikos kleiner Strahlendosen abzuschätzen, sind völlig neue Konzepte und mathematische Modelle notwendig. Diese Forschungen fangen gerade erst an. Solange aber, bis Ergebnisse dieser Forschungen vorliegen, sollte unsere Beurteilung der Wirkungen kleiner Strahlendosen sich weniger auf fragwürdige mathematische Modelle, sondern mehr auf den gesunden Menschenverstand berufen.