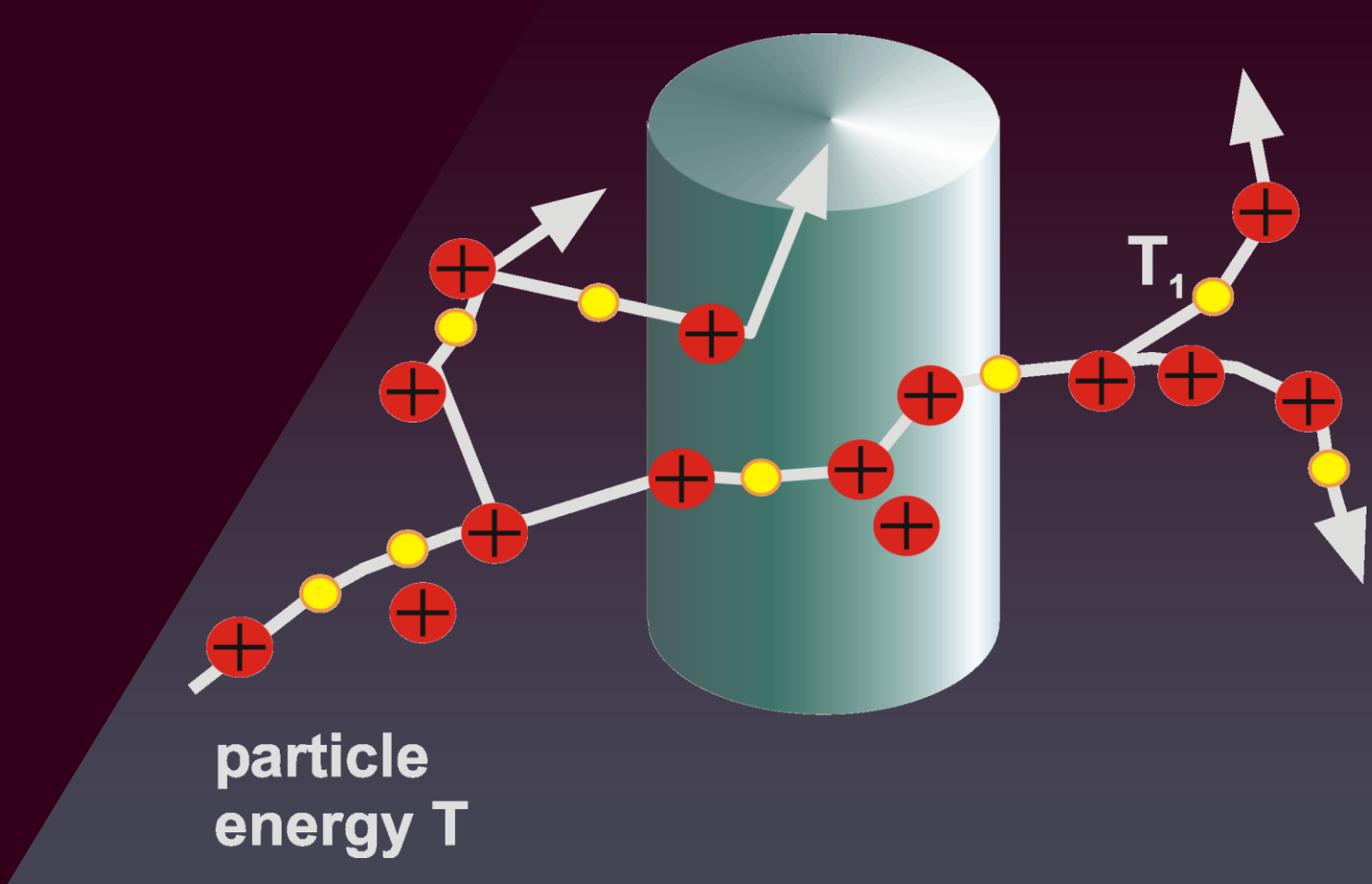


Grundlagen der Mikro- und Nanodosimetrie



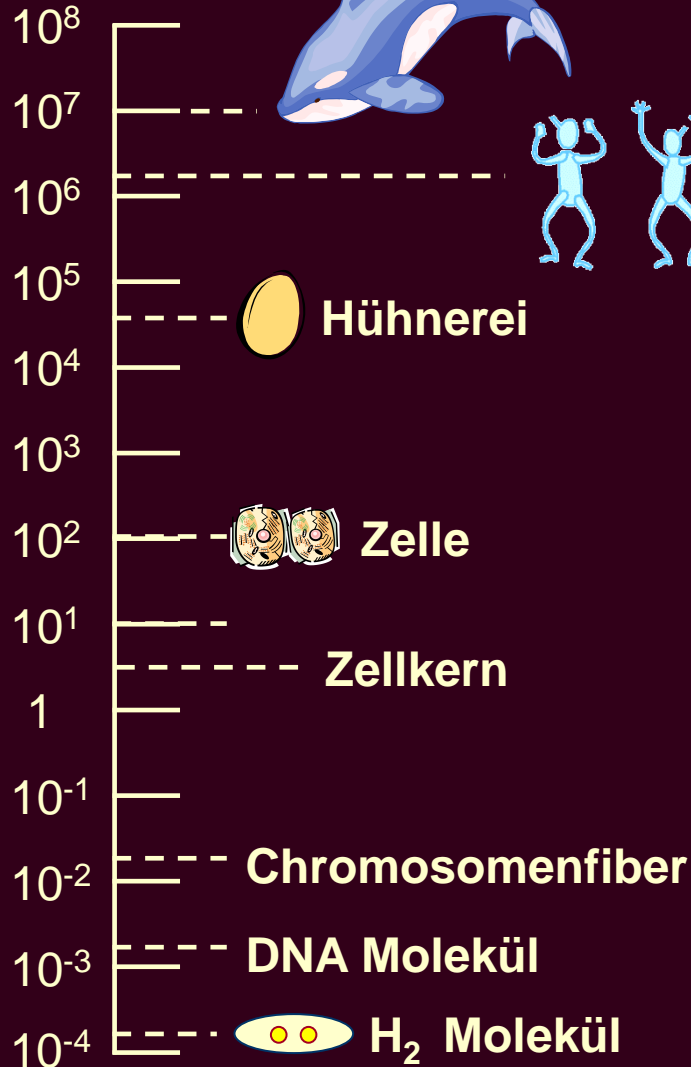
Bernd Grosswendt, Physikalisch-Technische Bundesanstalt,
Braunschweig & AIT Austrian Institute of Technology, Wien

Strahlenschädigung: Die charakteristischen Targetabmessungen in der 'Life Science'



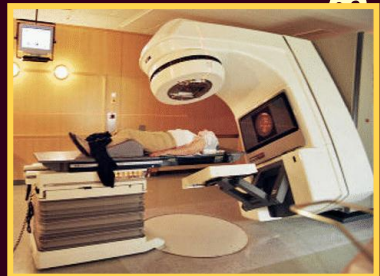
Biological Systems/ μm

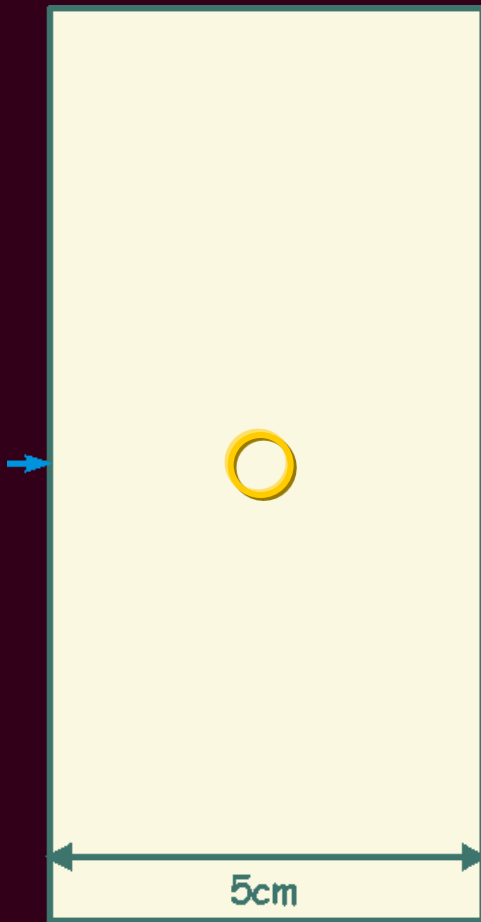
Typical



Strahlenschutz

Bestrahlungsplanung in der Strahlentherapie





$$D = \frac{\Delta E}{\Delta m}$$

Die goldene Regel der konventionellen Strahlenphysik

Bestrahlungseffekte sind eng mit der in einem Target deponierten Energie verbunden,

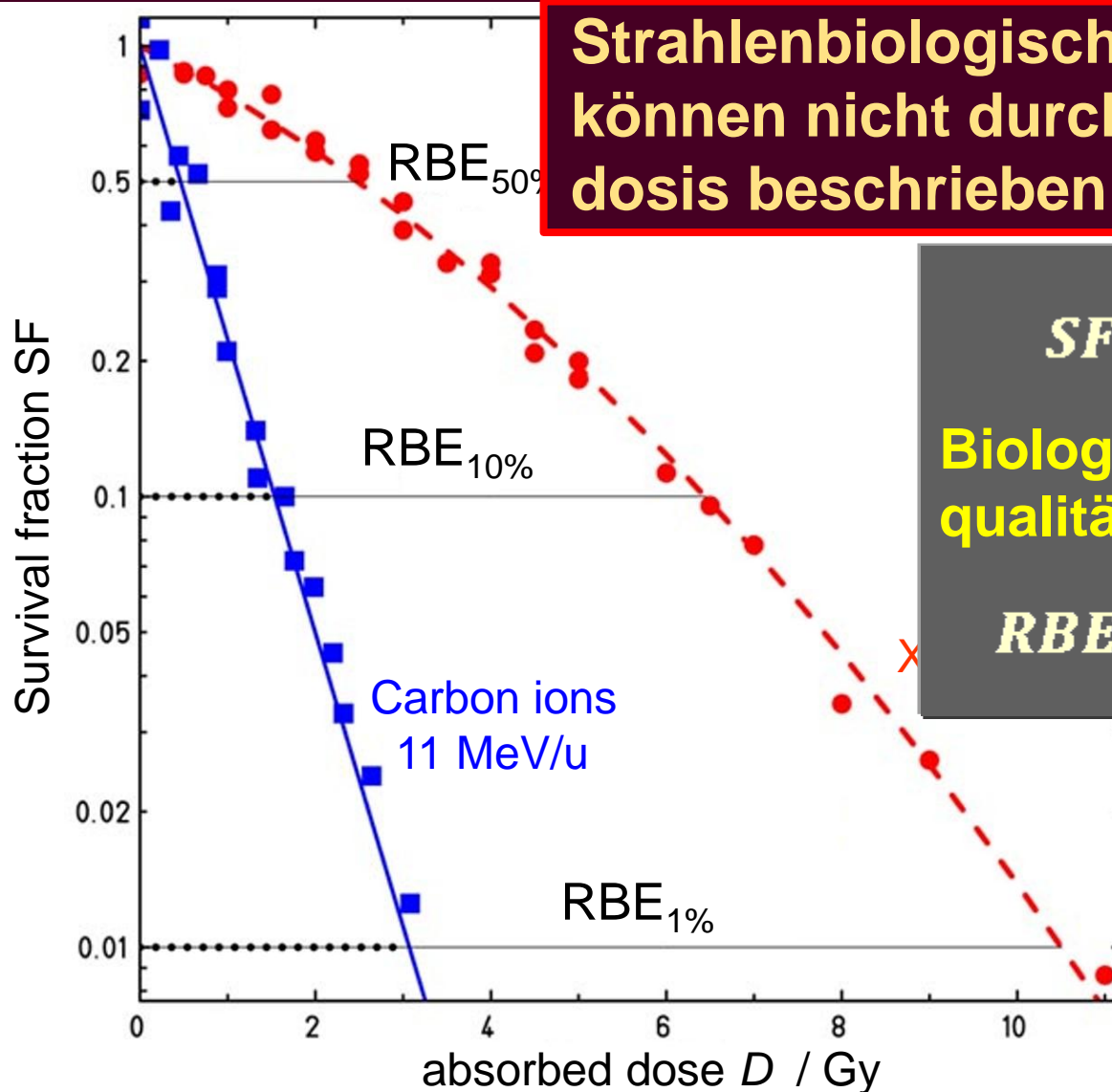


Die Energieabhängigkeiten

- Homogene Verteilung der Energieübertragungspunkte $D = \frac{\Delta E}{\Delta m}$
- Sekundärelektronengleichgewicht
- Bestrahlungseffekte sind wirklich proportional zur Energiedosis

Das Versagen des Energiedosiskonzepts: Definition der 'Relative Biological Effectiveness' (RBE)

Überlebenskurve von CHO-K1 Goldhamster-Zellen



Strahlenbiologische Effekte können nicht durch die Energiedosis beschrieben werden

Biologische Strahlenqualität

$$SF = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$
$$RBE = \frac{D_{ref}(SF)}{D(SF)}$$

Die Energiedosis ist leicht messbar und allgemein anerkannt, aber

sie berücksichtigt nicht die biologische Wirksamkeit einer ionisierenden Strahlung

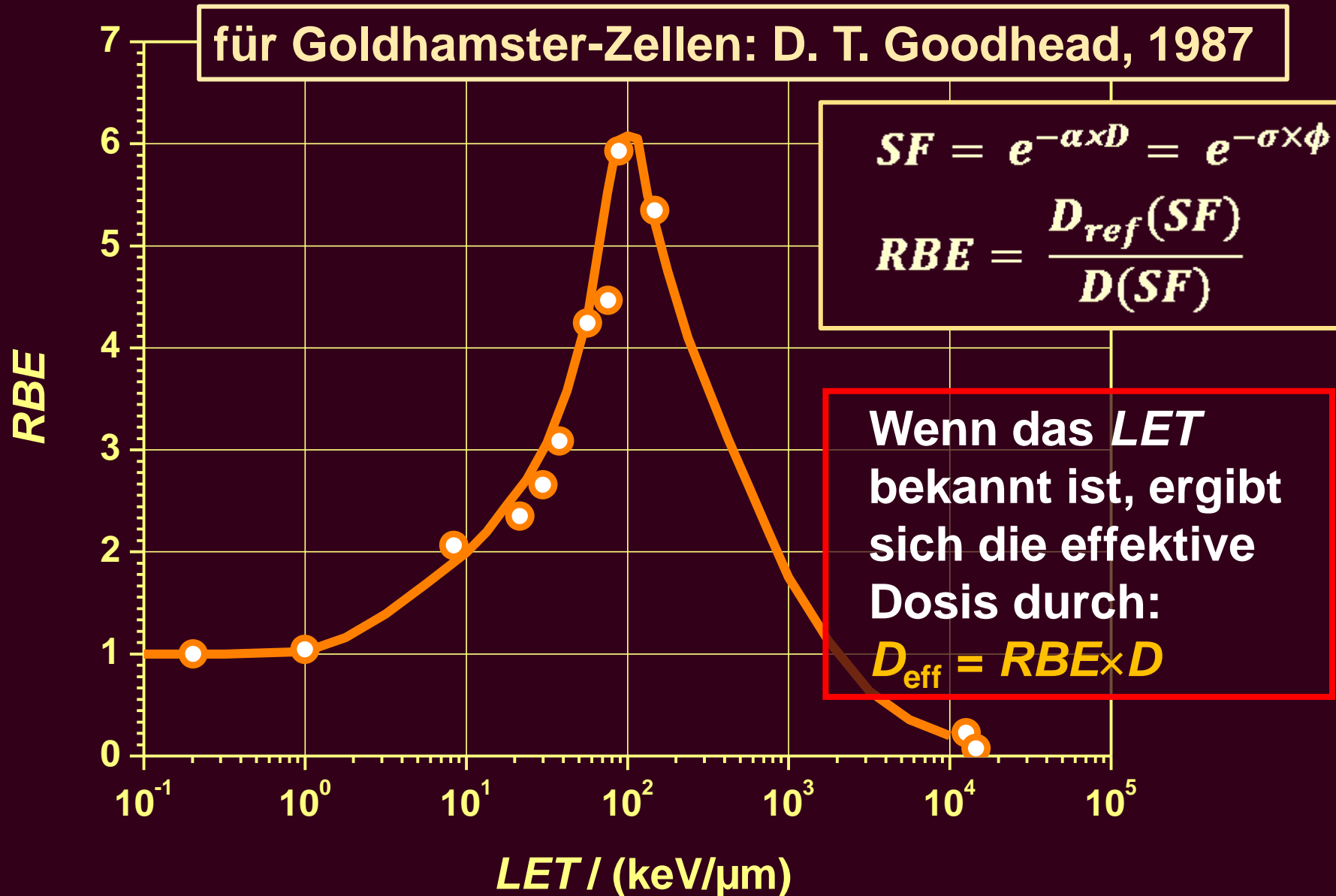
Energie zum Erhitzen von 1 l Wasser um 1 K: **4190 J**

Energiedosis $D_{\text{heating}} = \mathbf{4190 \text{ Gy}}$

Eine Energiedosis von **5 Gy**, die bei kurzzeitiger Verabreichung lethal ist, führt zu einer Erhitzung von lediglich **0.001 K**

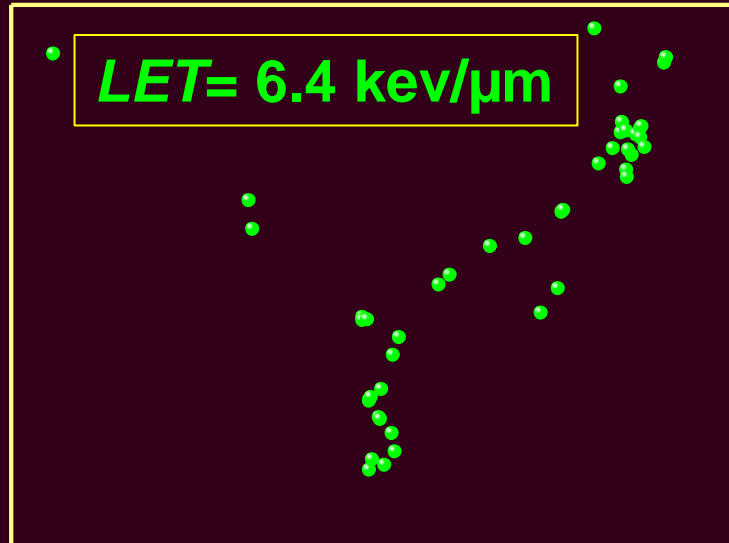


'Relative Biologische Effectiveness' (RBE) als Funktion des linearen Energieübertragungsvermögens (LET)

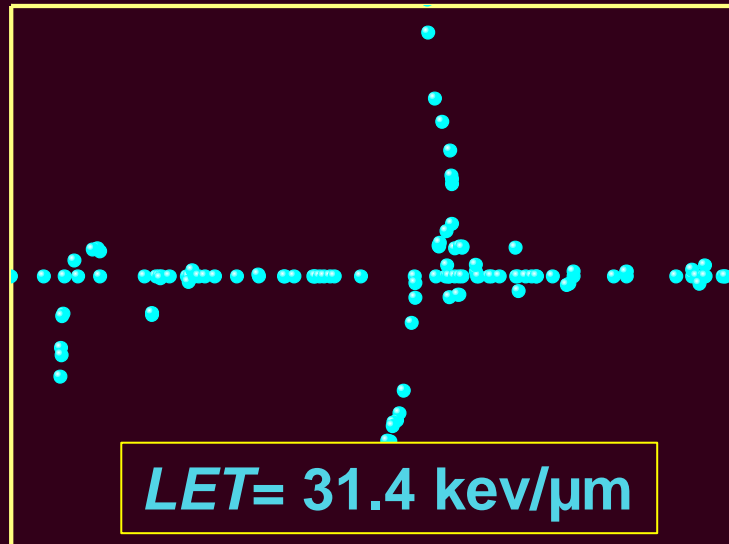


Teilchen-Spurstrukturen: Spursegmente in Wasser, Länge 100 nm

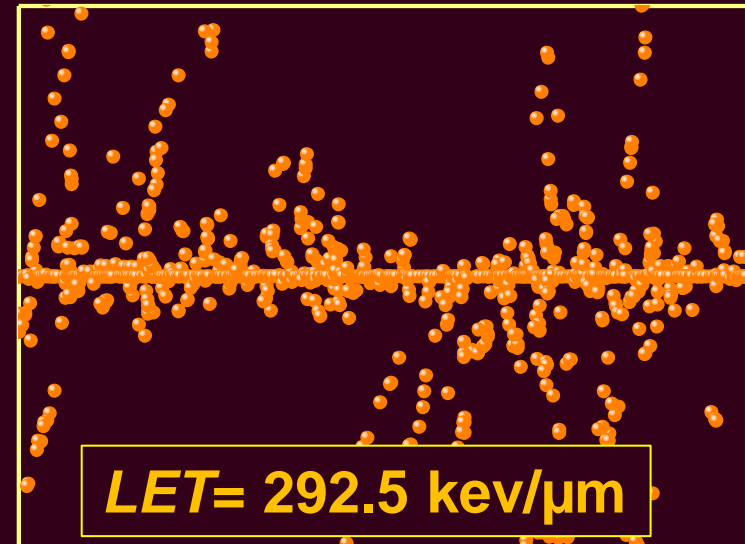
2.72 keV electron



5 MeV proton



20 MeV He²⁺-ion

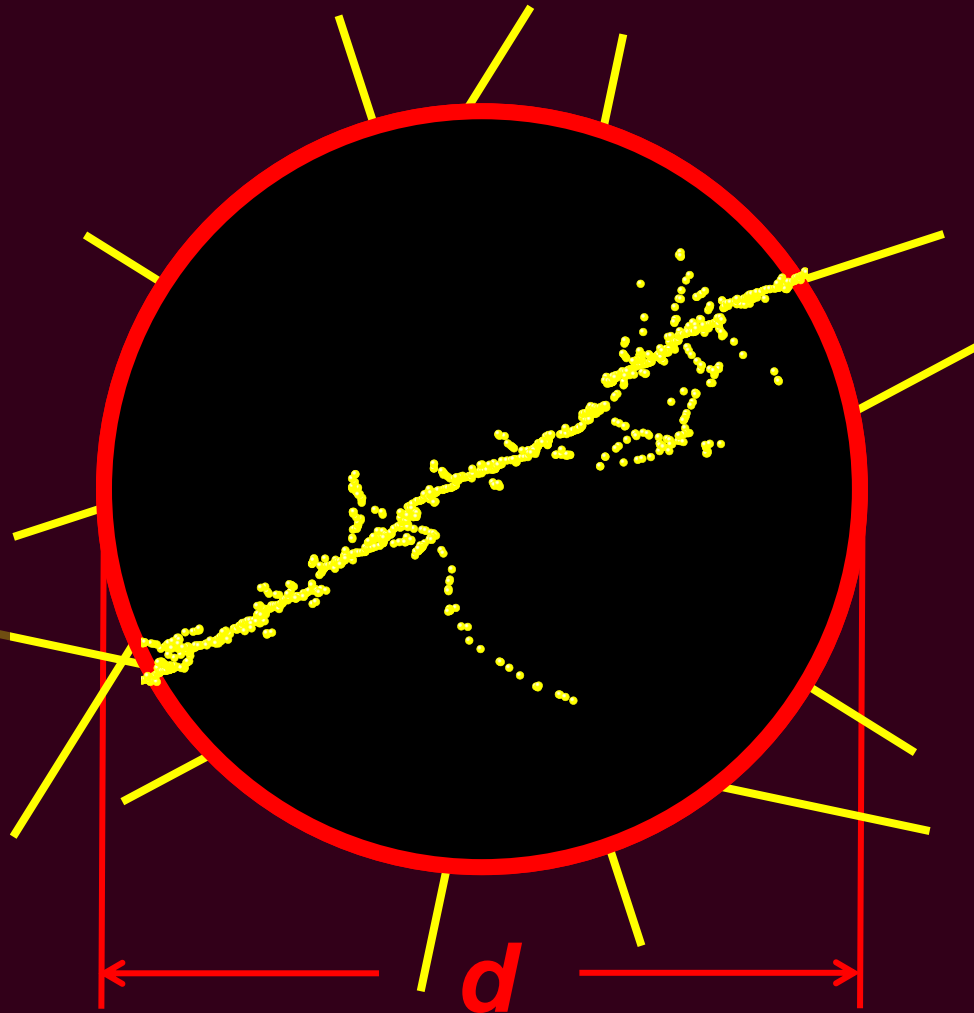


60 MeV C⁶⁺-ion

Die Idee der Mikrodosimetrie: Messung der linearen Energiedichte (lineal energy) als Ersatz für das LET

Ein homogenes isotropes Strahlenfeld führt in einem kugelförmigen Target zu einer Häufigkeitsverteilung für die Sehnenlängen mit einer mittleren Sehnenlänge von

$$\bar{l} = \frac{2}{3} \times d$$



In einem Strahlungsfeld kann durch ein eintretendes Teilchen entsprechend seiner Weglänge im Target und seiner Strahlenqualität eine Energie ε auf das Target übertragen werden

$$\text{Lineare Energiedichte } y \text{ ('lineal energy')} \quad y = \frac{\varepsilon}{\bar{l}}$$

Mikrodosimetrische Messgrößen

Messgrößen:

Lineare Energiedichte y

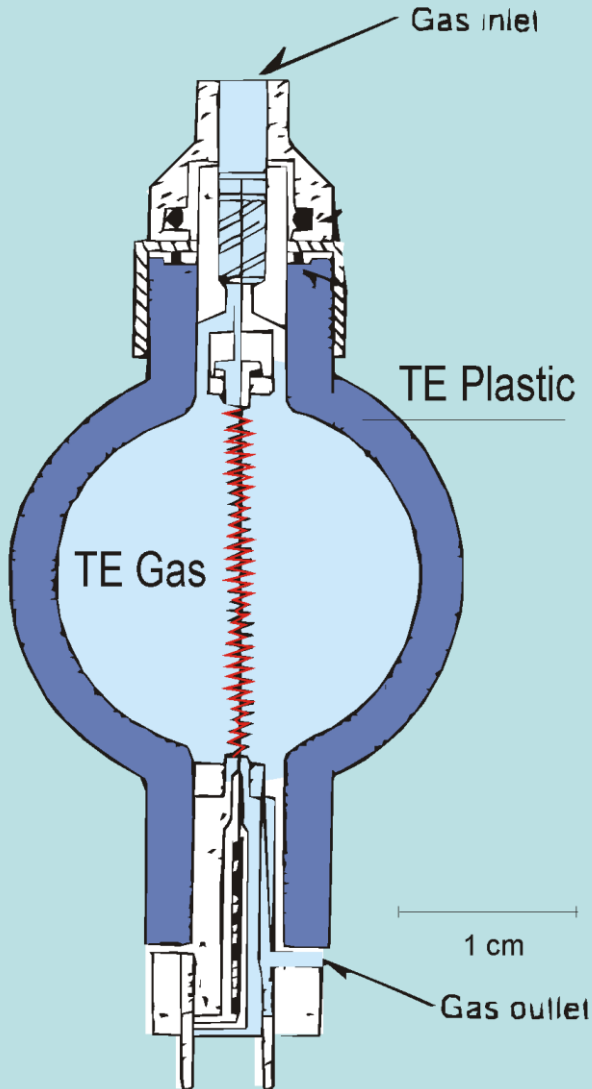
Relative Häufigkeit $f(y)dy$ mit $\int_0^{\infty} f(y)dy = 1$

‘frequency mean’ $y_F = \int_0^{\infty} y f(y)dy$

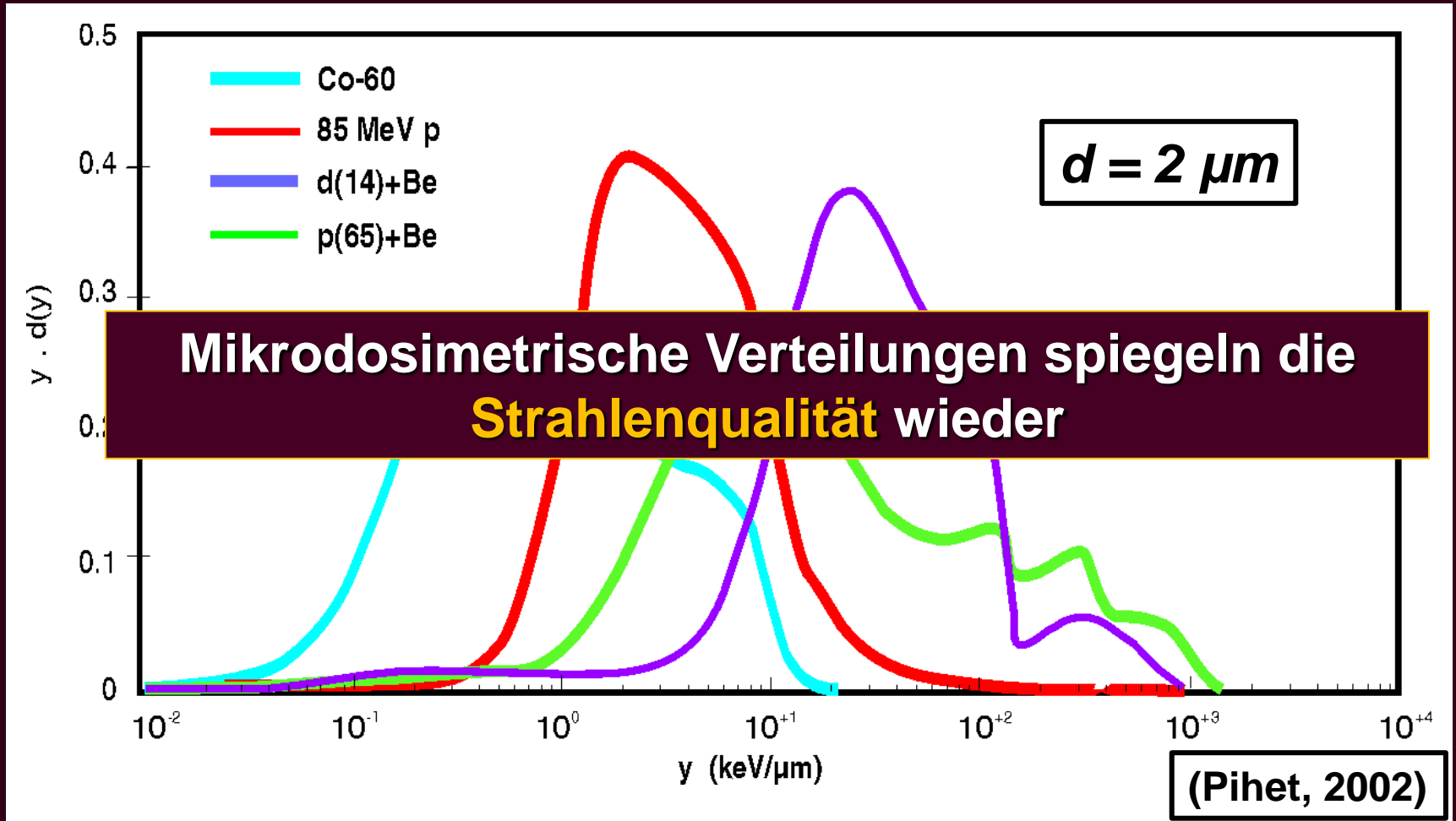
Dosisverteilung $d(y)dy = \frac{y \times f(y)dy}{y_F}$

‘dose mean lineal energy’

$$y_D = \int_0^{\infty} y \times d(y)dy = \frac{1}{y_F} \int_0^{\infty} y^2 \times f(y)dy$$



Mikrodosimetrische Verteilungen in einem Targetvolumen mit den Abmessungen des Zellkerns

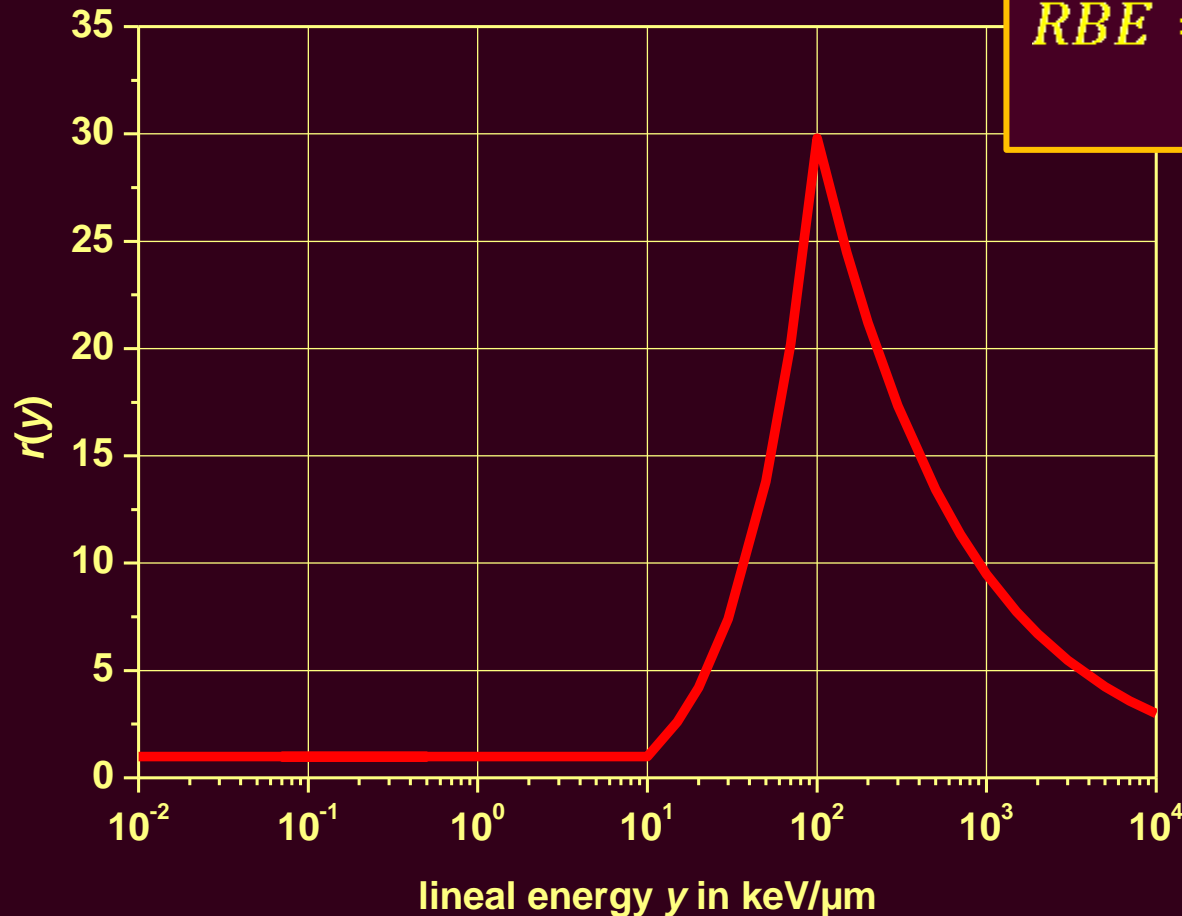


Mikrodosimetrische Verteilungen in mikrometrischen Volumina unterscheiden sich stark für unterschiedliche **Strahlenqualitäten**

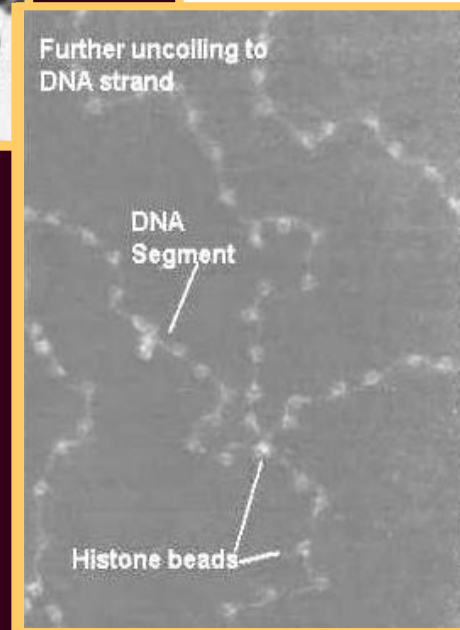
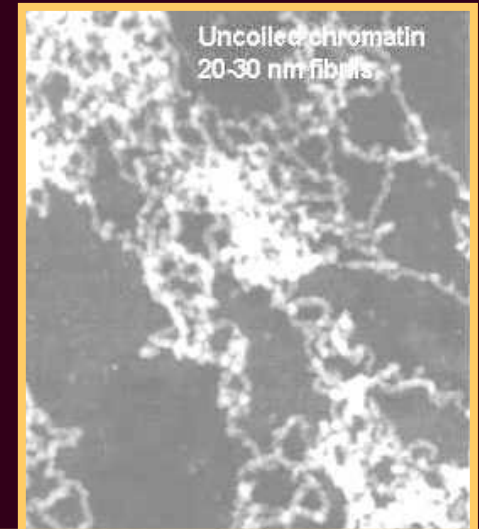
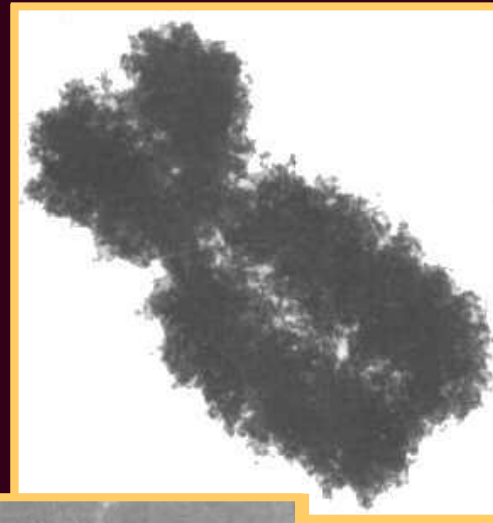
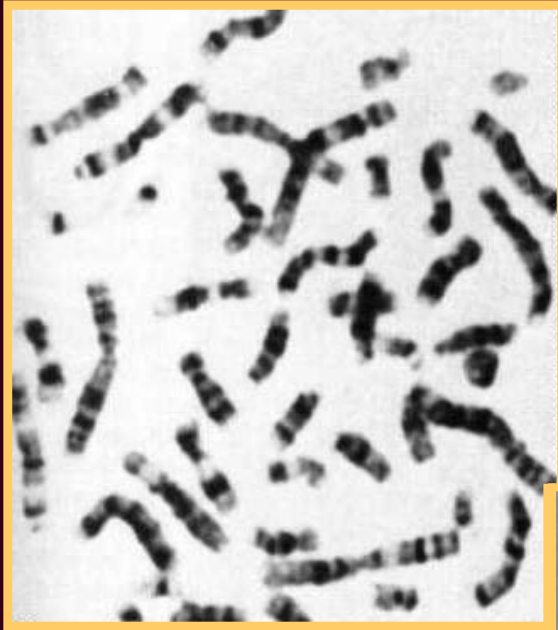
Die Verbindung zwischen der mikrodosimetrischen Strahlenqualität und der Strahlenbiologie

Mikrodosimetrische Verteilungen sind nicht direkt mit strahlenbiologischen Ergebnissen korreliert. Diese Verbindung wird über eine Konversionsfunktion $r(y)$ hergestellt:

$$RBE = \int_0^{\infty} r(y) \times d(y) dy$$

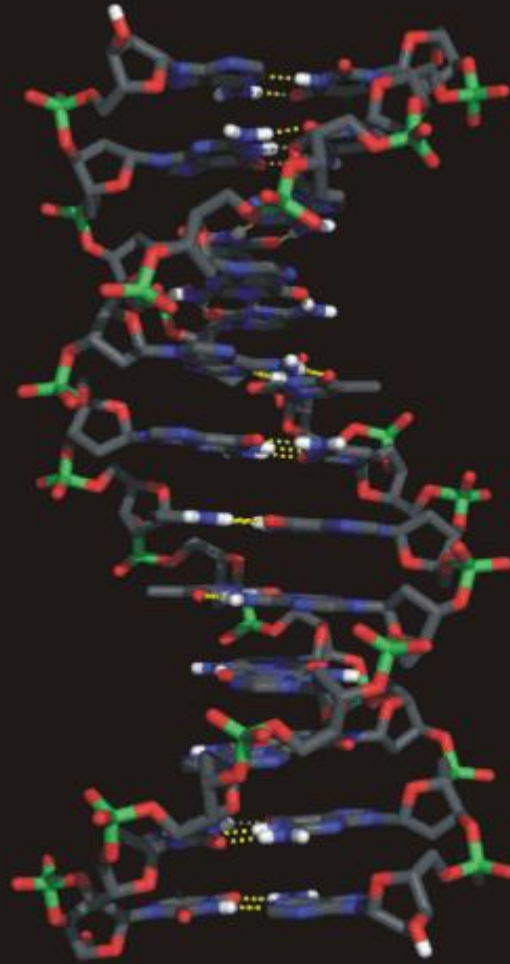


Die "wahren" Targetvolumina in der 'Life Science'



Die wirklichen Targets in der Strahlenbiologie, und damit auch in der Strahlenphysik, sind die Volumina von Teilstrukturen des Zellkerns

Die Strahlenschädigung von Genen und Zellen beginnt überwiegend mit der Schädigung der DNA

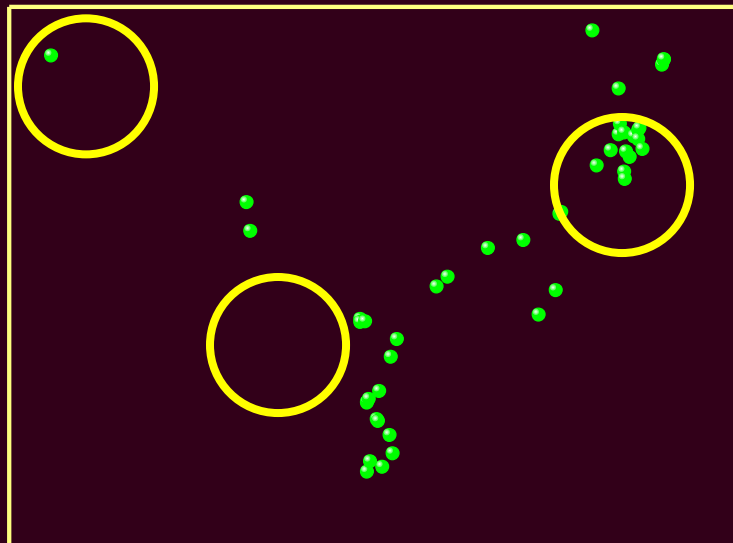


- Ionisation
- Anregung
- elastische Streuung

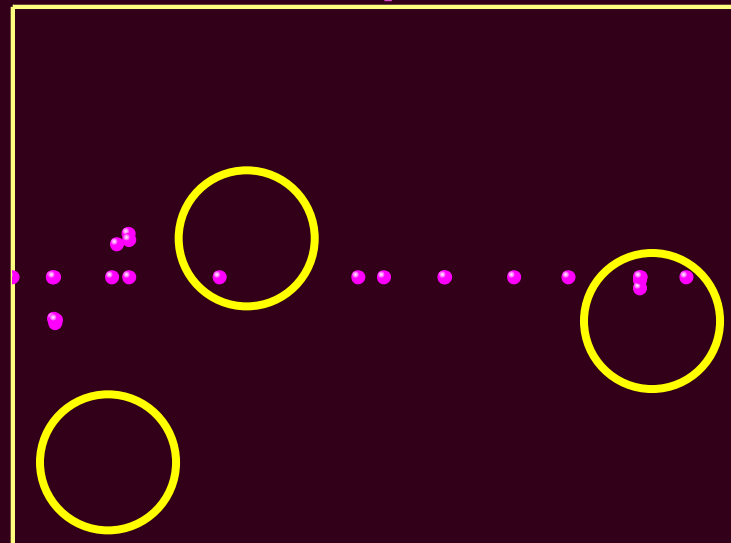
Die Strahlenschädigung wird durch die Anzahl relevanter Wechselwirkungen bestimmt und damit durch die Teilchen-Spurstruktur

Die Zahl der Wechselwirkungen in nanometrischen Volumina gibt ein Bild der Teilchen-Spurstruktur

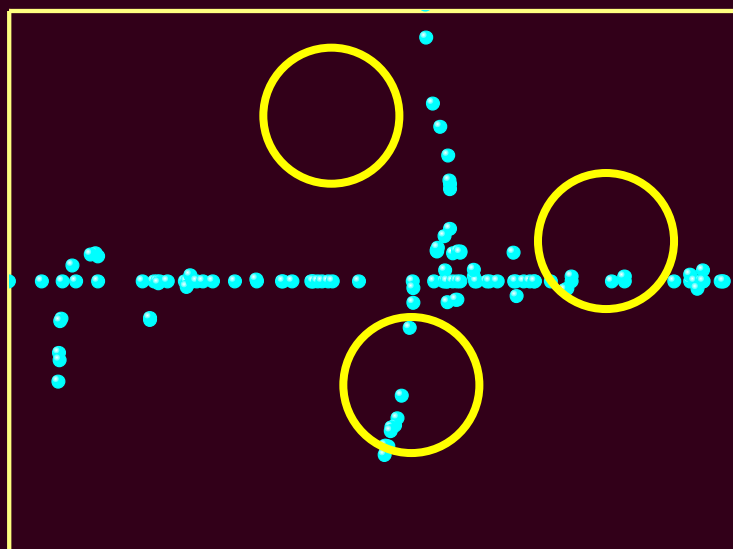
2.72 keV electron



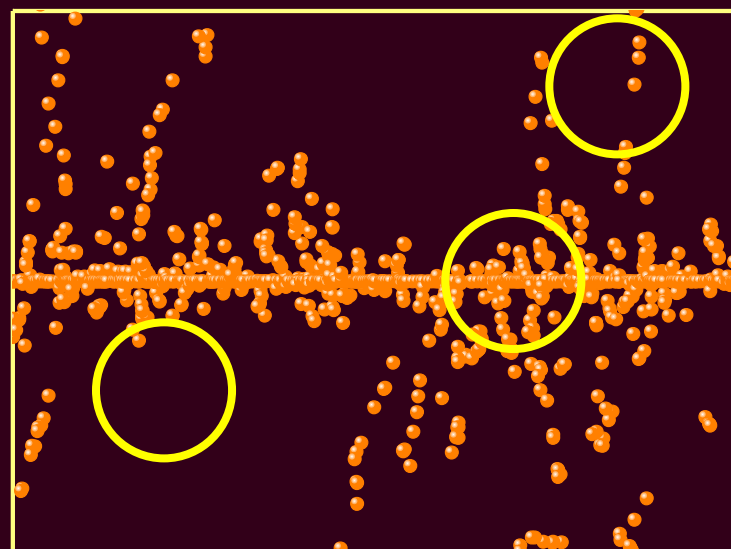
5 MeV proton



20 MeV He²⁺-ion



60 MeV C⁶⁺-ion

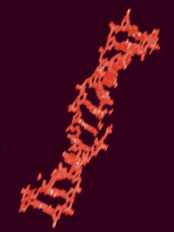
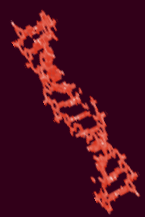


Strahlungseffekte werden durch die Struktur von Teilchenspuren bestimmt: Eine Herausforderung für die Strahlendosimetrie

Die Strahlenschädigung von Genen und Zellen beginnt überwiegend mit der Schädigung der DNA

Die Konsequenz: Für nanometrische Targetvolumina müssen die Messgrößen empfindlich auf die Teilchen-Spurstruktur und die Statistik von Einzelwechselwirkungen reagieren!

Die Hypothese: Die Schädigung von DNA-Segmenten wird überwiegend durch Ionisationsprozesse eingeleitet



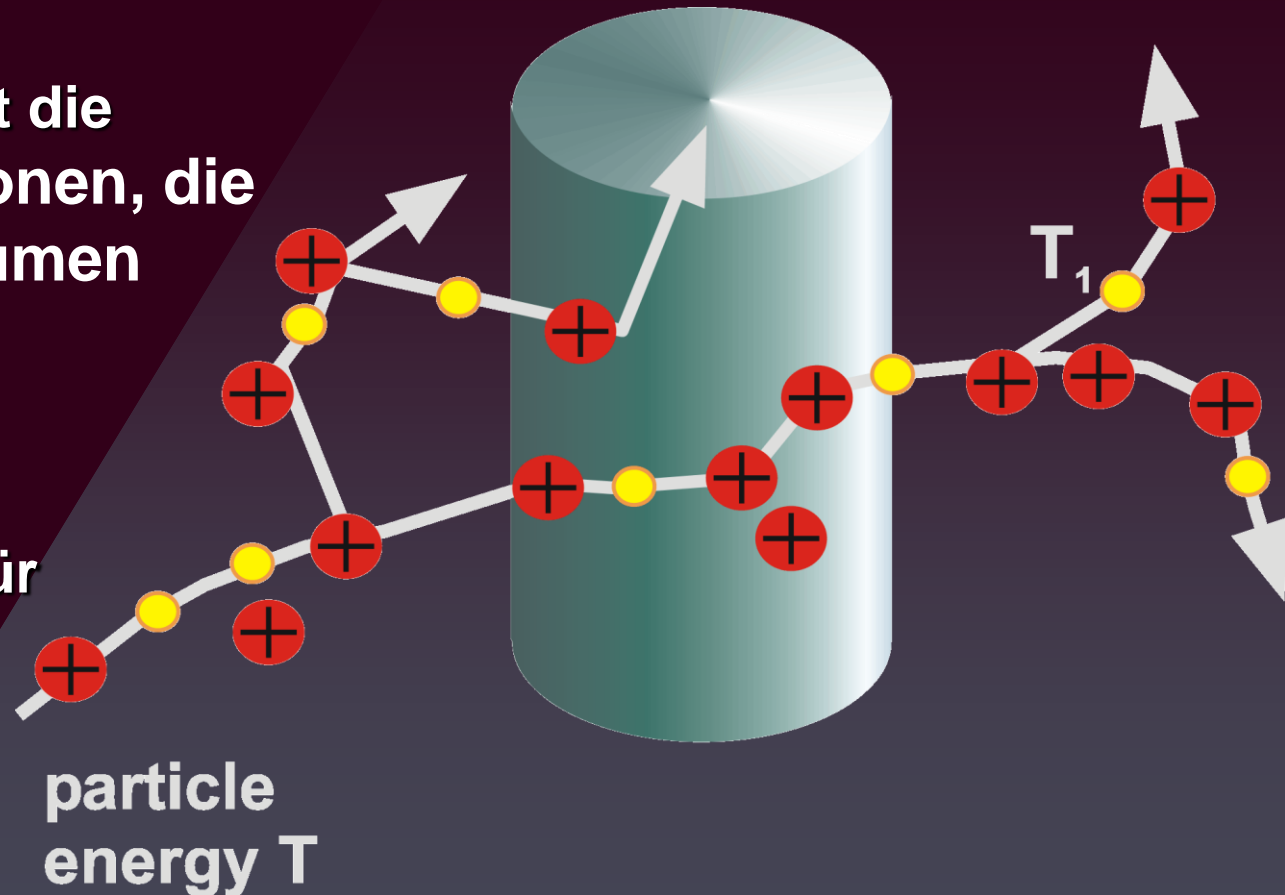
Die Idee der experimentellen Nanodosimetrie

- ▶ Die Bildung von Ionisationsclustern in einem nanometrischen Wasservolumen ist der in der DNA sehr ähnlich

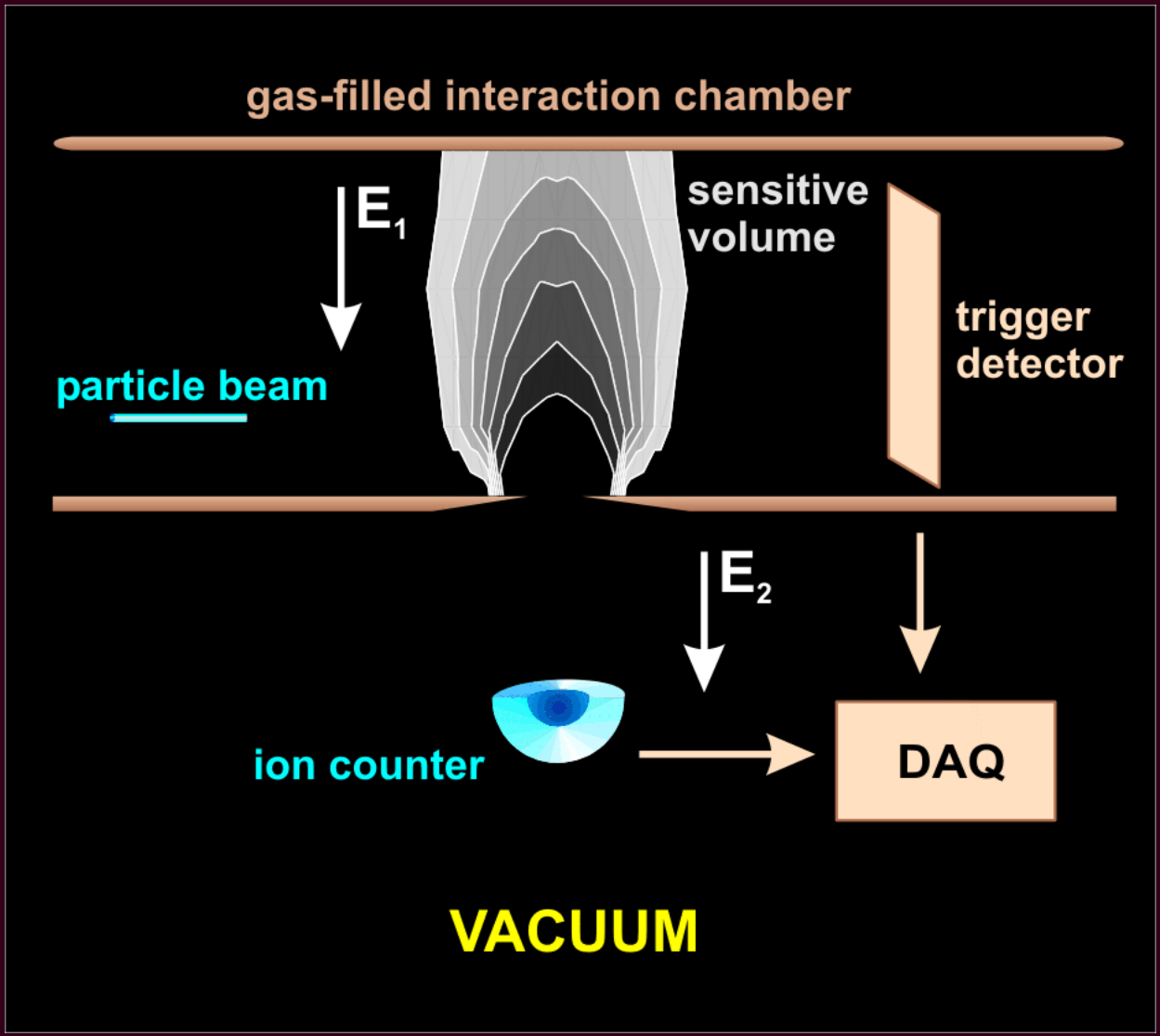
Definitionen:

Die Clustergröße ν ist die Anzahl von Ionisationen, die in einem Targetvolumen erzeugt werden.

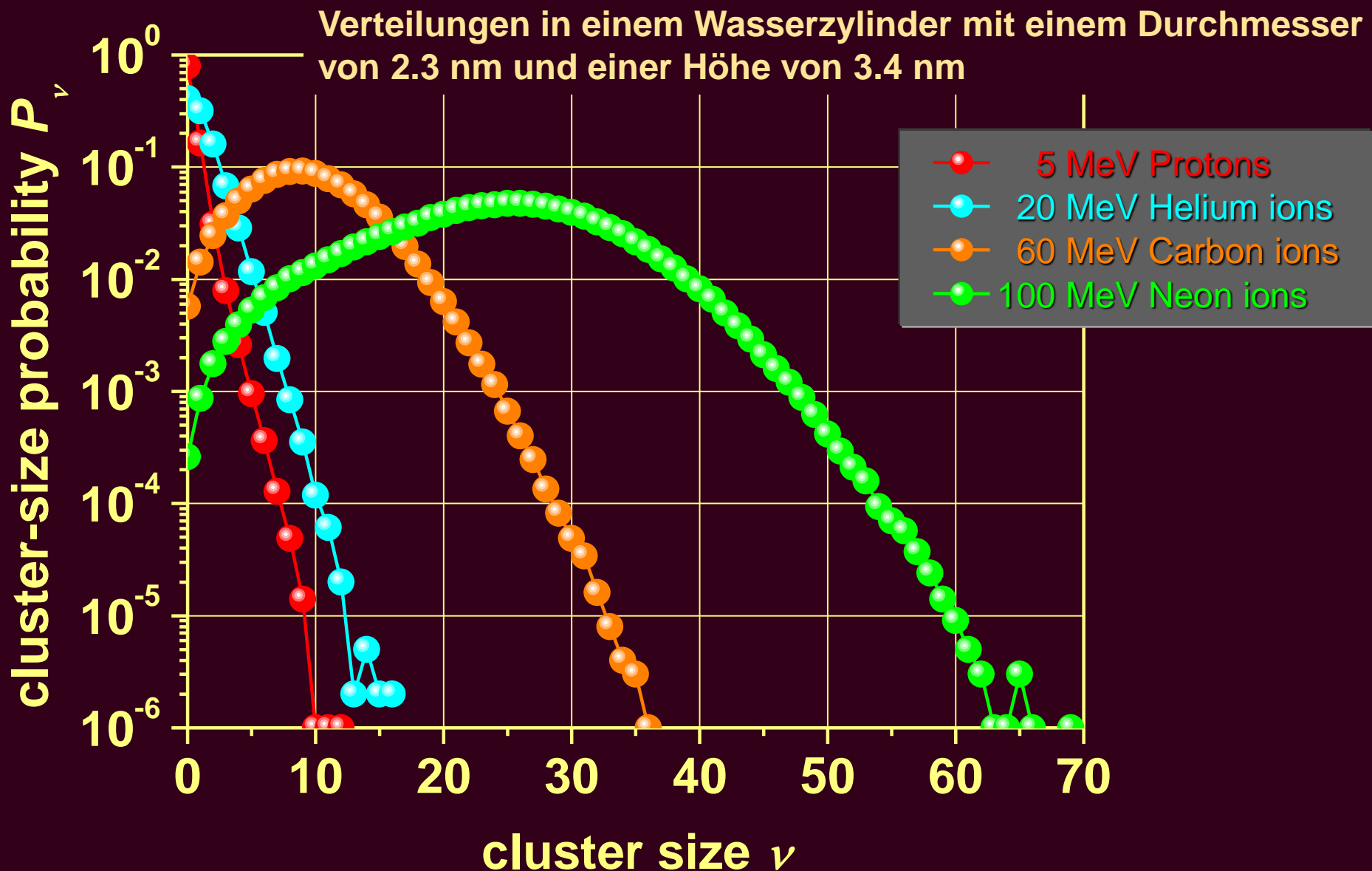
$P_\nu(T)$ ist die Wahrscheinlichkeit für die Erzeugung der Ionisationsclusters der Größe ν .



Prinzip einer nanodosimetrischen Messung: Zählung einzelner Ionen



Häufigkeitsverteilungen für die Ionisations-Clustergröße in einem nanometrischen Volumen spiegeln die Struktur von Teilchenspuren wieder



Die Beziehung zwischen 'Life Science' und Ionisationscluster-Erzeugung

Die Wahrscheinlichkeit P_1 zur Erzeugung der Clustergröße $\nu = 1$ ist zur Bildung von SSBs in der DNA proportional

P_1

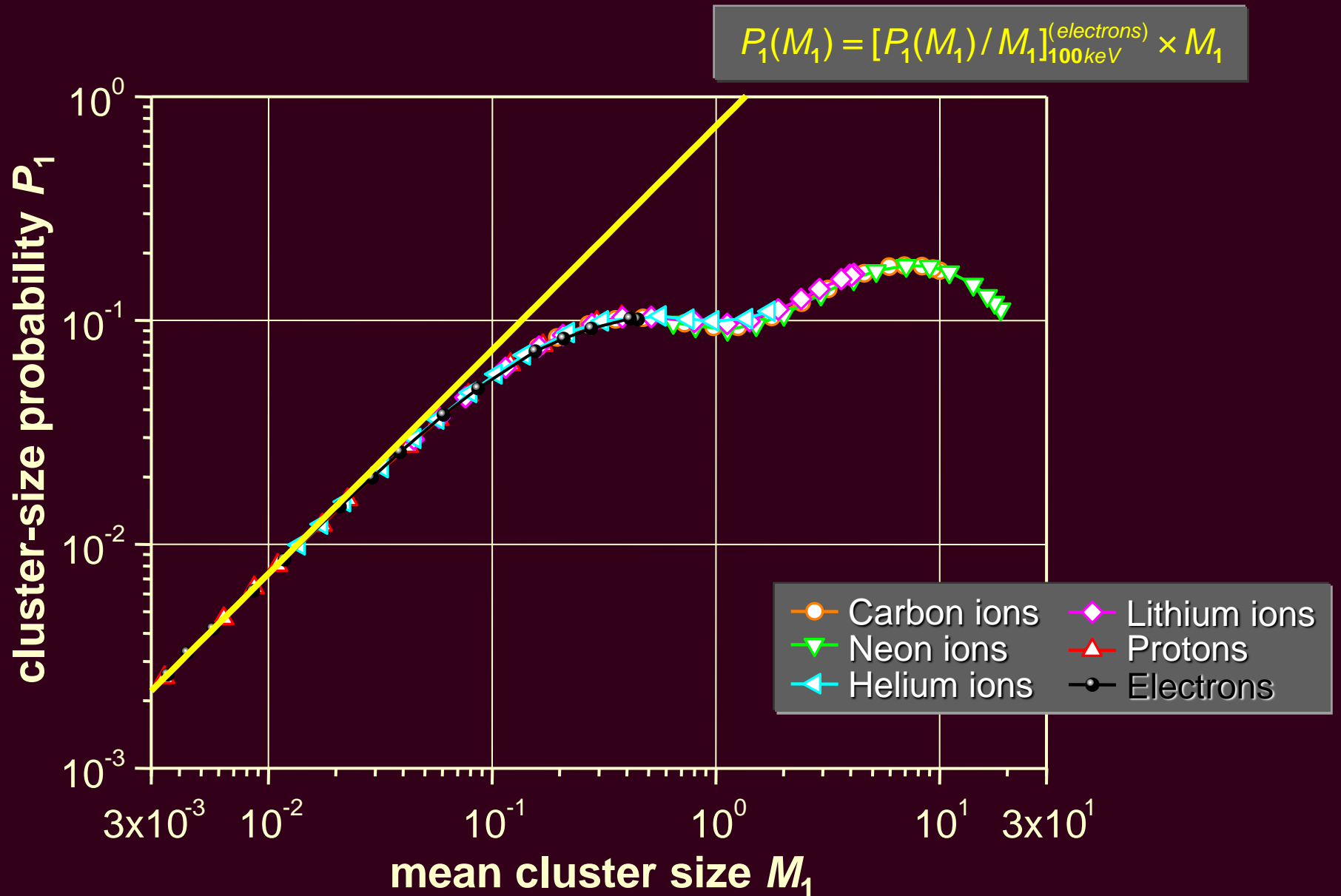


$$F_2 = \sum_{\nu=2}^{\infty} P_{\nu}$$

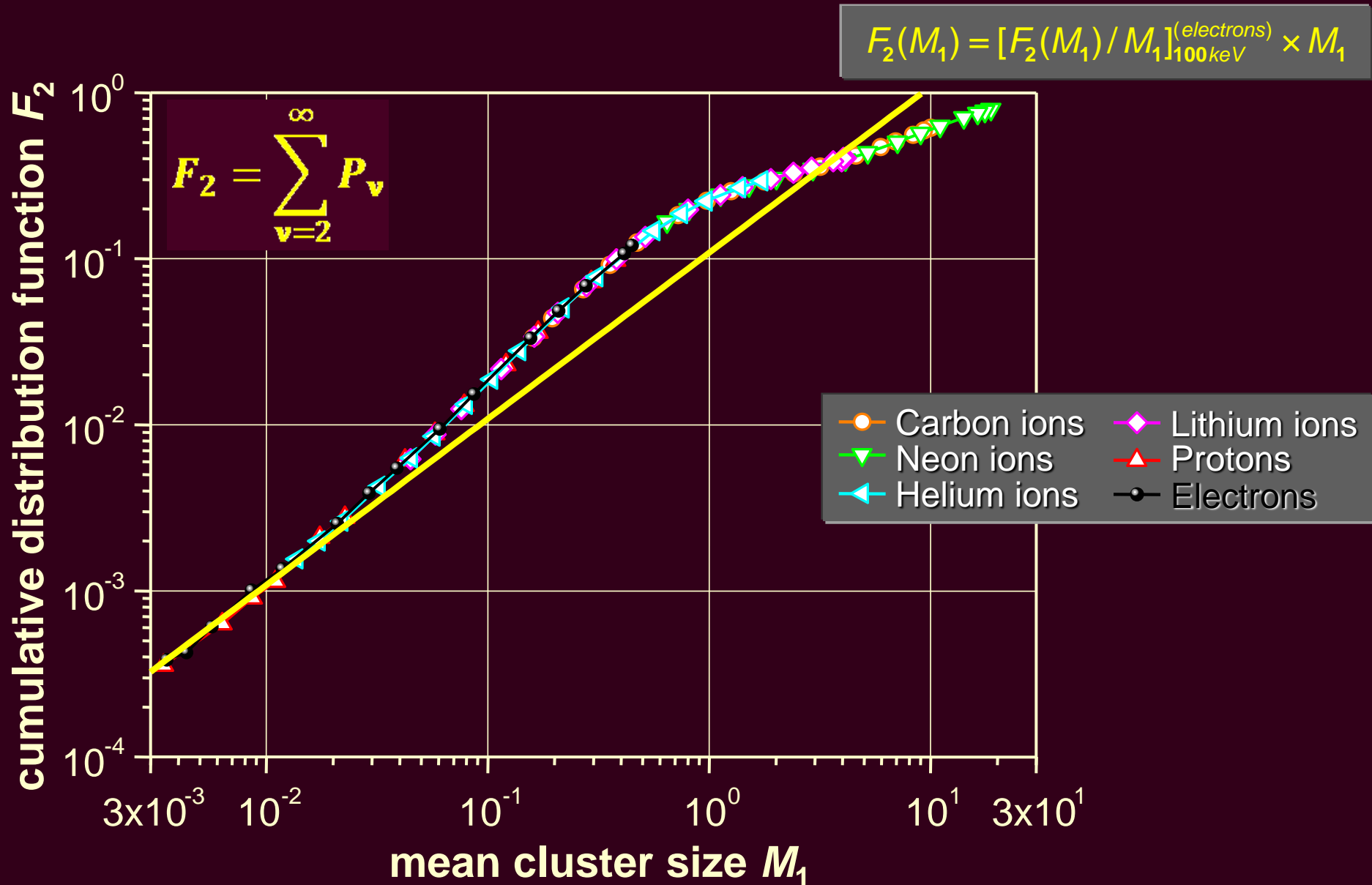


Die Wahrscheinlichkeit F_2 zur Erzeugung einer Clustergröße $\nu \geq 2$ ist zur Bildung von DSBs in der DNA proportional

Ionisationscluster-Wahrscheinlichkeit P_1 in einem Wasserzylinder: Durchmesser 2.3 nm, Höhe 3.4 nm

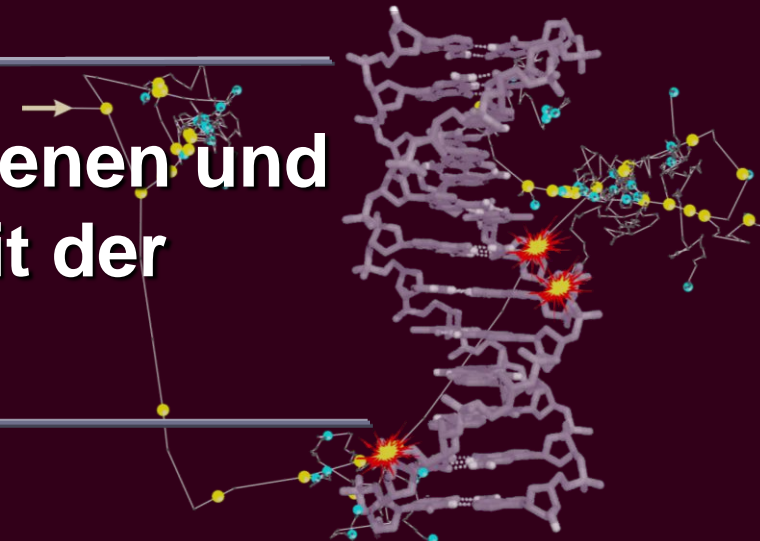


Ionisationscluster-Wahrscheinlichkeit F_2 in einem Wasserzylinder: Durchmesser 2.3 nm, Höhe 3.4 nm



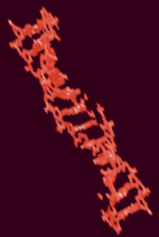
Nanodosimetrie, die Verbindung zwischen 'Life Science' und Strahlenphysik

Die Strahlenschädigung von Genen und Zellen beginnt überwiegend mit der Schädigung der DNA

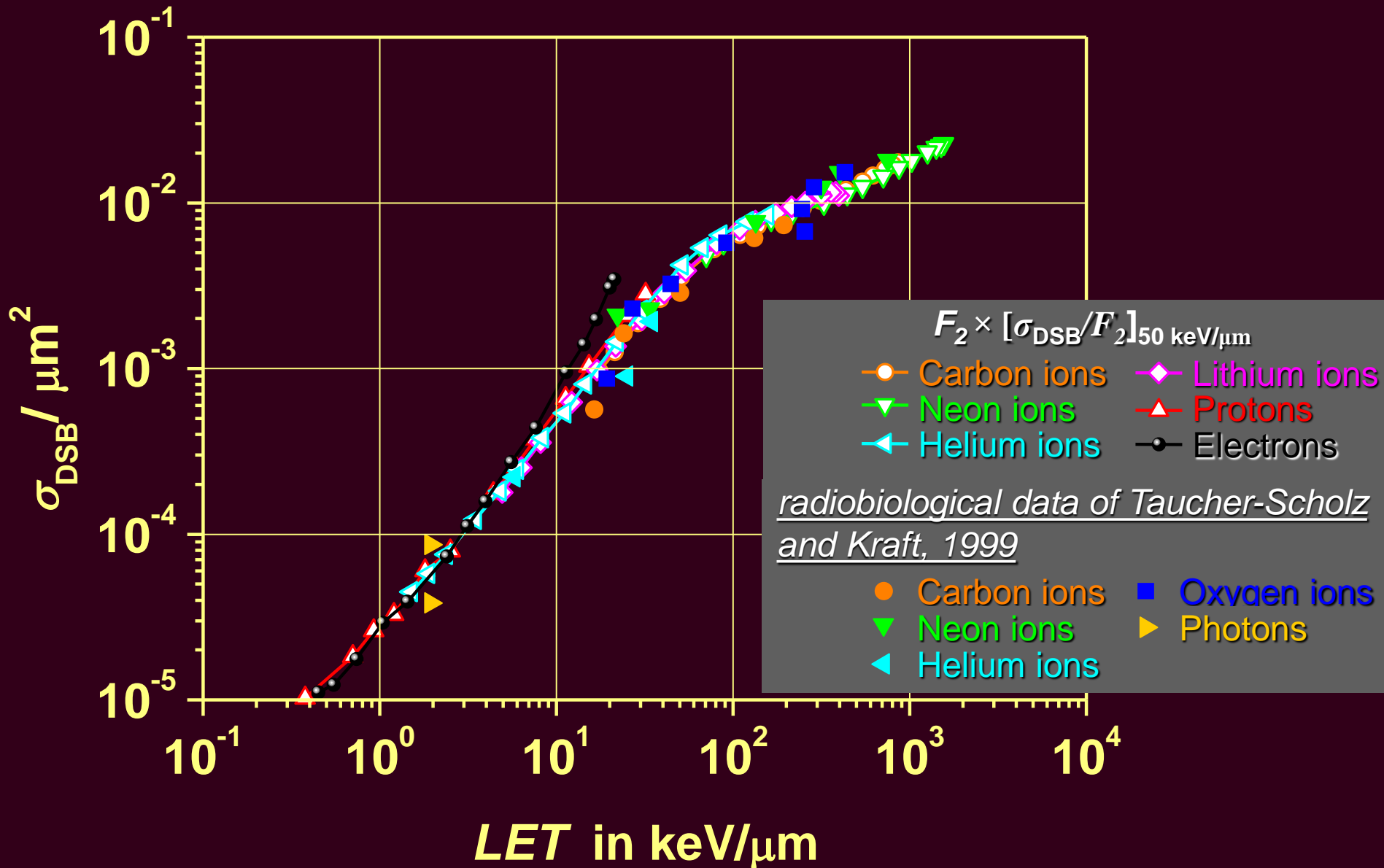


Strahlenqualität: Die Wahrscheinlichkeiten P_1 und F_2 sind die natürlichen Parameter zur Beschreibung der Strahlenqualität ionisierender Strahlung

Hypothese: Die Wahrscheinlichkeiten P_1 und F_2 für die Ionisationsclustergröße sind direkt mit der Schädigung der DNA korreliert

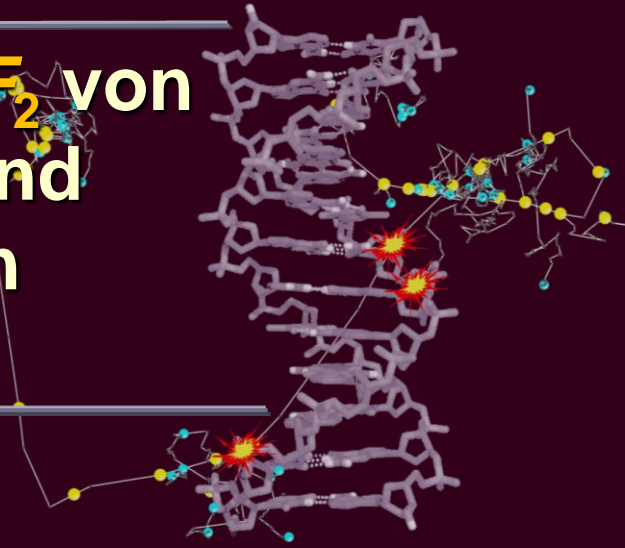


Wirkungsquerschnitt von SV40 DNA für die 'Double-strand-break'-Erzeugung als Funktion des LET



Die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Ionisationscluster-Größe in nanometrischen Volumina beschreibt die Teilchen-Spurstruktur

Die Wahrscheinlichkeiten P_1 und F_2 von Ionisationscluster-Verteilungen sind stark mit Strahlenschädigungen in der DNA verknüpft

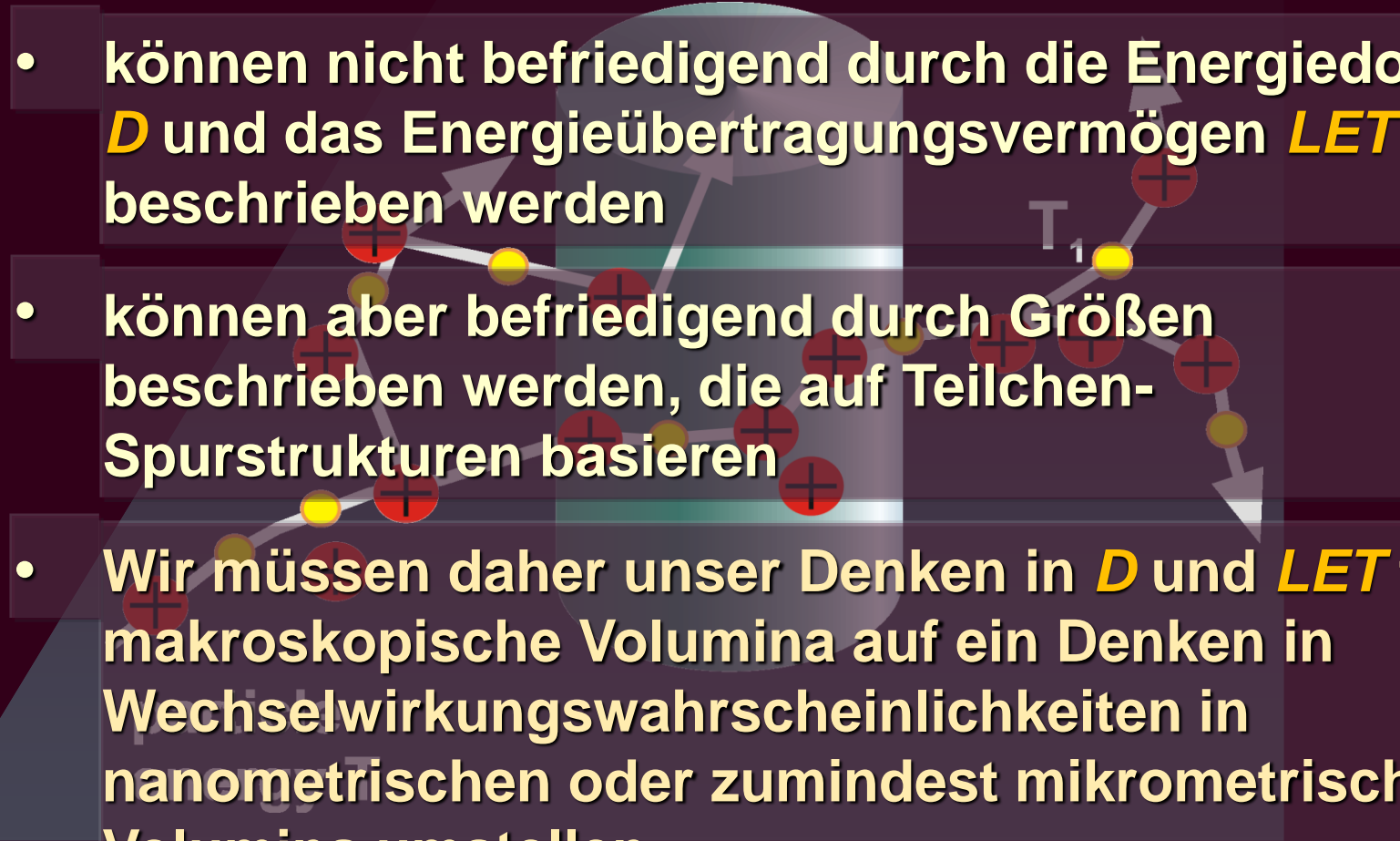


Zukunftsvision:

Die Energiedosis D wird durch die Fluenz Φ und eine **nanodosimetrische Zufallsvariable** ersetzt werden, zumindest in den Bereichen des Strahlenschutzes und der Strahlentherapie

Strahlenmesstechnik - Müssen wir immer genauer messen?

Strahlungsinduzierte Effekte

- können nicht befriedigend durch die Energiedosis D und das Energieübertragungsvermögen LET beschrieben werden
 - können aber befriedigend durch Größen beschrieben werden, die auf Teilchen-Spurstrukturen basieren
 - Wir müssen daher unser Denken in D und LET für makroskopische Volumina auf ein Denken in Wechselwirkungswahrscheinlichkeiten in nanometrischen oder zumindest mikrometrischen Volumina umstellen
- 
- Das Diagramm zeigt eine Teilchenspurspurstruktur. Ein zentraler grüner Zylinder stellt ein Volumen dar, durch das ein Teilchen (gelber Punkt) bewegt wird. Die Spur des Teilchens ist durch eine Kette von gelben Punkten verbunden, die durch rote Kreise mit einem Pluszeichen (+) repräsentiert werden. Ein Pfeil zeigt die Bewegungsrichtung an. Ein Punkt auf der Spur ist mit 'T
- ₁
- ' beschriftet.