

Skript für die 1. Teilprüfung zum Schweizer Facharzt Radiologie

Einleitung

Dieses Skript ist meine **private „Review“** zur Prüfung 2001; es basiert neben einem Stapel diverser Fachbücher, Websites und Lexika vor allem auf Unterlagen und Informationen aus dem **Vorbereitungskurs 2000/2001 in Zürich** (empfehlenswert!), die von den jeweils genannten Referenten stammen. Für die Richtigkeit und Vollständigkeit dieses Skripts, insbesondere wenn es um Medikamente, Dosierungen usw. geht, kann ich trotz aller zeitraubenden Bemühungen natürlich keine Gewähr übernehmen!!

Fabian Hässler

Wie wurde die Prüfung 2001 benotet?

Die Gliederung dieses Skripts in fünf Kapitel entspricht dem Gegenstandskatalog und der Prüfung selbst, die in diese fünf Themenblöcke jeweils mit Multiple-Choice-Fragen unterteilt wird. Jeder Block wird separat mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 benotet, wobei die 6 in der Schweiz die *Bestnote* ist. Diese Noten werden zusätzlich mit Wichtungsfaktoren zwischen 2 und 4 multipliziert (siehe unten) und letztendlich zu einer Durchschnittsnote¹ verrechnet. Um zu bestehen, muss dieser Durchschnitt mindestens 4,0 sein, man darf höchstens eine 3 und keine 1 oder 2 haben. Wenn es nicht klappt: Die Prüfung kann beliebig oft wiederholt werden!

Inhalt

1	Biophysikalische Grundlagen (20 Fragen, Wichtung 2).....	2
1.1	Strahlenphysik	2
1.2	Radiobiologie	14
2	Strahlenschutz / Medizinrecht (15 Fragen, Wichtung 2)	25
2.1	Strahlenschutz	25
2.2	Medizinrecht.....	28
3	Apparatekunde und Informatik (30 Fragen, Wichtung 3).....	29
4	Anatomie (100 Fragen zu 20 Bildern, Wichtung 4)	29
5	Pharmakologie, Wissenschaftstheorie und Qualitätsförderung (20 Fragen, Wichtung 2).....	30
5.1	Pharmakologie.....	30
5.2	Wissenschaftstheorie und Qualitätsförderung.....	43

¹ Wie im Statistikkapitel 5.2.2.2 erklärt wird, bilden Noten eine Ordinalskala, die Berechnung des „Notendurchschnitts“ als arithmetisches Mittel der Noten ist somit statistisch unzulässig. Die Prüfungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Radiologie setzt sich hier grosszügig über ihren eigenen Gegenstandskatalog hinweg...

1 Biophysikalische Grundlagen (20 Fragen, Wichtung 2)

1.1 Strahlenphysik

Basiert teilweise auf dem Skript von Dr. Roman Menz, Medizinphysiker am Kantonsspital Winterthur. Im Jahr 2001 hatten die biophysikalischen Grundlagen den schlechtesten Notendurchschnitt von 4,01.

1.1.1 Physikalische Grundlagen

Atommodell - Bestandteile und Kräfte

Nukleonen = Protonen und Neutronen bilden den Atomkern, der von der **Elektronenhülle** umgeben ist. Die Elektronenhülle wird durch elektrostatische Anziehung (=Coulomb-Wechselwirkung) von den Protonen festgehalten. Die Nukleonen werden dagegen durch sehr starke, aber nur auf kurzer Distanz wirksame **Kernkräfte**² zusammengehalten. Werden Teile des Atomkerns weit genug voneinander entfernt, überwiegt die Protonen auseinandertreibende elektrostatische Kraft die Kernkräfte, der Kern zerfällt. Auf Neutronen als ungeladene Teilchen wirkt die elektrostatische Kraft nicht, sie sind deshalb quasi der „Klebstoff“ des Atomkerns.

Soweit bekannt, sind Proton, Elektron, Photon (Quant der elektromagnetischen Strahlung, siehe unten) und Neutrino³ **stabile Elementarteilchen**. *Freie* Neutronen verwandeln sich mit Halbwertszeit von ca. 13 Minuten in Proton + Elektron + Antineutrino, nur in einem Atomkern können sie stabil sein.

Die zugehörigen **Antiteilchen** haben ggf. eine gegensätzliche Ladung, ansonsten aber identischen Eigenschaften (zum Beispiel Positron zum Elektron, Antineutrino zum Neutrino).

Der Massendefekt

Die Masse eines Atomkerns ist kleiner als die Summe der Massen seiner Bauteile, die Differenz heißt **Massendefekt**. Nach $E=mc^2$ (Einsteins Formel, Massen-Energie-Äquivalenz) ergibt dieser Massendefekt, multipliziert mit dem Quadrat der Lichtgeschwindigkeit, die Bindungsenergie B, die im Kern „drinsteckt“.

Die B/A-Kurve - Warum liefern sowohl Kernfusion als auch Kernspaltung Energie?

Pro Nukleon betrachtet, haben „mittelgroße“ Kerne mit ca. $A = 60$ Nukleonen den größten Massendefekt, entsprechend ca. 8-9 MeV Bindungsenergie pro Nukleon. Größere und kleinere Kerne haben jeweils geringere Massendefekte pro Nukleon, das Maximum der B/A-Kurve liegt also bei ca. $A=60$. Eine Vergrößerung des Massendefekts (die „verschwindende“ Masse wird zu Energie nach $E=mc^2$) kann sowohl durch Fusion kleinerer Kerne als auch durch Spaltung schwerer Kerne erreicht werden.

Nomenklatur

	<p>Zeichenerklärung:</p> <p>X Elementsymbol (zum Beispiel Fe für Eisen)</p> <p>p Protonenzahl = Ordnungszahl = Kernladungszahl Z (hiernach Einordnung in Periodensystem)</p> <p>m Atommasse = Protonenzahl Z plus Neutronenzahl N = Nukleonenzahl A</p> <p>l Ladung = Protonenzahl minus Elektronenzahl</p> <p>n Anzahl miteinander verbundener Atome in chemischen Verbindungen</p>
--	--

Das Bohrsche Schalenmodell der Elektronenhülle

Termschema und charakteristische Röntgenstrahlung

Bohr sagt: Elektronen können nicht (wie zum Beispiel Satelliten im Weltall) beliebig um einen Atomkern kreisen, sondern nur auf festgelegten Bahnen (Schalen). Beim Wechsel zwischen diesen Bahnen werden deshalb exakt vorgegebene Energieportionen (Quanten) aufgenommen bzw. abgegeben. Normalerweise befindet sich ein Atom im energieärmsten Grundzustand. Durch Energiezufuhr (Wärme, Bestrahlung usw.) kann das Atom angeregt werden, das heißt seine Elektronen gelangen auf ein höheres Energieniveau. Von dort fallen sie irgendwann wieder runter und geben dabei die Energie in Form von elektromagnetischer Strahlung (s.u.) wieder ab.

Das **Energieniveauschema = Termschema** stellt für ein bestimmtes Atom graphisch die Energieniveaus der

² Nach ihrem Ursprung lassen sich alle Kräfte zurückführen auf *Gravitation* (sehr große Reichweite), *elektromagnetische oder Coulomb-Wechselwirkung* (mittlere Reichweite, für chemische Bindungen und Zusammenhalt der Atomhülle) sowie *starke und schwache Wechselwirkung* (kurze Reichweite, halten die Nukleonen im Atomkern zusammen).

³ Neutrinos sind nahezu masselose Teilchen, die extrem seltenen mit Materie wechselwirken: Von 10 Milliarden Neutrinos bleibt nur eines in der Erde stecken, der Rest schießt durch sie hindurch. Für den Strahlenschutz sind Neutrinos deshalb irrelevant. Von praktischer Bedeutung sind sie indirekt bei β -Zerfällen (s.u.), da sie hier variable Energiemengen abgeben und so den entstehenden Elektronen bzw. Positronen zu einem **kontinuierlichen Energiespektrum** verhelfen.

Elektronenhülle mit den entsprechenden Energiedifferenzen (in eV, s.u.) bzw. den entsprechenden Wellenlängen dar. Diese können in verschiedenen Bereichen des elektromagnetischen Spektrums liegen.

Hierdurch erklärt sich auch die **charakteristische Röntgenstrahlung**: Der Beschuss von Materie (zum Beispiel durch den Elektronenstrahl einer Röntgenröhre) schlägt Elektronen aus tiefen Bahniveaus heraus, diese Lücken werden von äußeren Elektronen aufgefüllt. Es entsteht („charakteristisch“ je nach Anodenmaterial) elektromagnetische Strahlung mit exakt definierten Energieniveaus, hierdurch „Peaks“ im ansonsten kontinuierlichen Spektrum der Röntgenbremsstrahlung.

Elektromagnetischen Strahlung

Elektromagnetische Strahlung kann man sowohl als **Partikelstrom** (mit Photonen als den Quanten der elektromagnetischen Strahlung) als auch als **Welle** betrachten (**Dualismus**).

Frequenz, Wellenlänge und die Photonenenergie

$$\text{Photonenenergie } E_{\text{Photon}} = h \cdot f$$

Hierbei ist h = Plancksches Wirkungsquantum oder kurz Planck-Konstante, eine Naturkonstante entsprechend der kleinsten bei Wechselwirkungen noch übertragbaren Wirkung, etwa $6,626 \cdot 10^{-34}$ Js. Wie man sieht, liefert diese Formel die Photonenenergie in Joule, meist erfolgt eine Umrechnung in eV, das entspricht der kinetischen Energie eines in einem 1 Volt-Feld beschleunigten Elektrons von ca. $1,6 \cdot 10^{-19}$ Joule.

f ist die Frequenz in Hertz = 1/s. Sie ist umgekehrt proportional zur Wellenlänge λ :

$$f \cdot \lambda = c = \text{Lichtgeschwindigkeit (eine Naturkonstante, ca. 300.000 km/s)}$$

(so wie Schrittlänge mal Schrittfrequenz eines Wanderers seine Geschwindigkeit ergibt)

Das elektromagnetische Spektrum (teilweise überlappend)

- Radiowellen („Lang/Mittel/Kurz/Ultrakurz“) sind meter- bis kilometerlange Wellen
- Fernsehwellen
- Radar
- Mikrowellen
- Infrarotes Licht
- Sichtbares Licht mit ca. **400-750** Nanometer ($=10^{-9}$ m) Wellenlänge, somit so um die **2-3 eV** Energie
- Ultraviolettes Licht
- Röntgen- und Gammastrahlen. Die Unterscheidung beruht auf dem Entstehungsort: Röntgenstrahlen stammen aus der Atomhülle, die meist höherenergetischen Gammastrahlen aus dem Atomkern (s.u.).

Isotope, Isotone, Isobare, Isomere und das Schalenmodell des Atomkerns

Ein **Nuklid** ist durch seine Protonenzahl p (links unten) und seine Atommasse m (links oben) definiert. Das ideale Protonen-Neutronen-Verhältnis eines Nuklids liegt etwa bei 1:1, bei hohen Atomgewichten mit etwas mehr Neutronen als „Klebstoff“. Die „Karlsruher Nuklidkarte“ (6. Auflage 1999) verzeichnet 112 Elemente und über 2700 Nuklide, davon sind die meisten instabile **Radionuklide**, die wegen „Übergewicht“ oder einem ungünstigen Protonen-Neutronen-Verhältnis radioaktiv zerfallen (s.u.). Verschiedene Nuklide *desselben* Elements (**Isotope**) unterscheiden sich durch unterschiedliche Neutronenzahl und somit unterschiedliche Atommasse, sind aber *chemisch* identisch.

${}^4_2\text{He}$ („Helium vier“) und ${}^3_2\text{He}$ („Helium drei“) sind zum Beispiel Heliumisotope.

Da der Elementname die Protonenzahl bereits vorgibt, kann man sie auch weglassen und nur die Atommasse vor oder hinter das Elementsymbol setzen, also zum Beispiel 4-He und 3-He oder U-238.

Ähnlich wie für die Elektronenhülle existiert auch für den **Atomkern** ein Schalenmodell mit einem energetisch günstigen Grundzustand und verschiedenen Anregungszuständen für die Nukleonen (siehe Isomere).

Isotope Kerne mit gleicher Protonenzahl, aber unterschiedlicher Neutronenzahl.
Beispiel: Wasserstoff (kein Neutron), Deuterium (ein Neutron) und Tritium (zwei Neutronen).
Chemisch identisches Verhalten!

Isotone Kerne mit gleicher Neutronenzahl, aber unterschiedlicher Protonenzahl.
Beispiel: 18-O, 19-F, 20-Ne mit je 10 Neutronen.

Isobare (=griech. „gleich schwer“) Kerne mit gleicher Massezahl. Beispiel: 16-N, 16-O und 16-F.
Da die Kernkräfte nichts mit Ladungen zu tun haben, sind sich Isobare *kernphysikalisch* ähnlicher als (*chemisch* identische) Isotope!

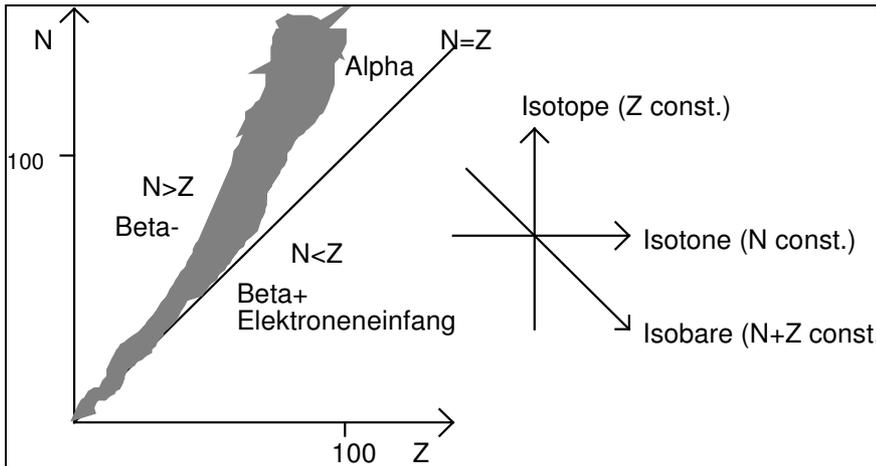
Isomere In der *Chemie* sind Isomere Stoffe mit derselben Bruttoformel, aber unterschiedlicher Anordnung der Atome im Molekül. In der *Kernphysik* versteht man darunter verschiedene Energieniveaus innerhalb

eines Kerns, die die unter Aufnahme bzw. Abgabe von γ -Strahlen ineinander übergehen können.
Beispiel: Metastabiler Gammastrahler ^{99m}Tc wird mit 6h HWZ zu ^{99}Tc .

1.1.2 Radioaktivität

Zur Wiederholung: Das ideale Protonen-Neutronen-Verhältnis liegt etwa bei 1:1, bei hohen Atomgewichten mit etwas mehr Neutronen. Sehr schwere Kerne oder solche mit ungünstigem Protonen-Neutronen-Verhältnis sind instabil = radioaktiv und heißen **Radionuklide**. Dieses Phänomen wurde 1896 von Henri Becquerel entdeckt, dem zufällig eine Photoplatte durch uranhaltiges Gestein geschwärzt wurde. Aus der uranhaltigen Pechblende gewann das Ehepaar Curie daraufhin in mühseliger Arbeit weitere radioaktive Elemente (Polonium und Radium). Grundsätzlich sind spontane Zerfälle nur möglich, wenn die Produkte eine geringere Masse haben als die ursprünglichen Teilchen, die „verschwindende“ Masse liefert dabei kinetische Energie für die emittierten Zerfallsprodukte (zum Beispiel Alphateilchen oder Elektronen) nach $E=mc^2$.

N-Z-Diagramm



Z = Protonenzahl, N=Neutronenzahl. Die graue Zone ist der Stabilitätsbereich. Daneben liegen die instabilen Kerne mit ihren bevorzugten Zerfallsarten.

Arten des radioaktiven Zerfalls

Links der Stabilitätszone herrscht Neutronenüberschuß, deshalb zerfallen die Neutronen:

β^- Neutron wird zu Proton, Elektron und Antineutrino

Es entsteht ein Isobar (Kernmasse bleibt, Ordnungszahl steigt)

Emittiert werden Elektronen mit kontinuierlichem Energiespektrum (von 0 bis $E_{\max.}$), da die Antineutrinos variable Energiemengen erhalten. Die meisten Elektronen erhalten dabei etwa $1/3 E_{\max.}$

Ein medizinisch genutzter β^- -Strahler (mit nachfolgendem γ -Zerfall) ist das Jod 131 zur Radiojodtherapie bei metastasierenden Schilddrüsenkarzinomen oder diffusen Schilddrüsenautonomien, mit physikalischer HWZ von ca. 8 Tagen.

Rechts der Stabilitätszone herrscht Protonenüberschuß, deshalb zerfallen die Protonen:

β^+ Proton wird zu Neutron, Positron und Neutrino

Es entsteht ebenfalls ein Isobar (Kernmasse bleibt, Ordnungszahl sinkt)

Emittiert werden Positronen mit ebenfalls kontinuierlichem Energiespektrum (von 0 bis $E_{\max.}$), da die Neutrinos variable Energiemengen erhalten. Die Positronen treffen in der umgebenden Materie sehr bald auf ein Elektron, die beiden löschen sich gegenseitig aus, ihre Masse wird nach $E=mc^2$ in **Vernichtungsstrahlung** umgesetzt. Aus Impulserhaltungsgründen entstehen zwei Photonen mit je 511 KeV Energie, die in exakt entgegengesetzter Richtung auseinander fliegen. Anwendung: PET.

Alternativ ist Protonenverminderung auch durch **Elektroneneinfang = EC = K-Einfang** möglich:

EC Ein Elektron aus einer *inneren* Schale (meist K, seltener L) verschmilzt mit einem Proton zu Neutron und Neutrino. Daraufhin rutschen Elektronen aus höheren Schalen nach unten, bis das Loch in die äußerste Schale gewandert ist. Hierbei entsteht ebenfalls die oben schon erwähnte **charakteristische**

(meist Röntgen)strahlung⁴. Nochmal zur Erinnerung: Bei der Röntgenröhre war es ein Elektronenstrahl, der in der Anode die Elektronen aus tiefen Schalen herausschlug...

α Schwere Kerne emittieren Alphateilchen = Heliumkerne und setzen zwei überzählige Elektronen aus ihrer Hülle frei. Die Kernladungszahl sinkt um 2, die Neutronenzahl um 4. **Diskretes Energiespektrum:** Die Alphateilchen sind monoenergetisch (ca. 6 MeV), daher sind ihre Bahnen alle etwa gleich lang. Sobald sie zur Ruhe kommen, fangen sie zwei Elektronen ein und werden so zu Heliumatomen.

γ Im Gegensatz zu den bislang genannten Zerfallsarten entsteht γ -Strahlung spontan erst **nach** einer Kernumwandlung, .wenn angeregte Kerne (oft nach α - und β -Zerfällen) in ihren Grundzustand übergehen. Die dabei freiwerdende Energie wird als harte elektromagnetische Strahlung abgegeben. Das Photon heißt in diesem Fall γ -Quant. Angeregte Kerne werden mit einem * gekennzeichnet, wenn sie *schnell* in den Grundzustand übergehen, ansonsten heißen sie **metastabil** (mit „m“ vor dem Elementnamen).

Beispiele für medizinische Anwendung von γ -Strahlung:

- „Kobaltkanone“
60-Co wird durch β - Zerfall (HWZ ca. 5 Jahre) zu 60-Ni*. Dieser angeregte Nickelkern geht blitzschnell in zwei Schritten unter Abgabe zweier radiotherapeutisch nutzbarer γ -Quanten (1,17 MeV und 1,33 MeV) zu 60-Ni über.
- Nuklearmedizin (Gammakamera, SPECT)
In der „Molybdänkuh“ zerfällt das relativ langlebige, an einem Absorber fest gebundene 99-Mo (HWZ 67h) zu 99m-Tc, das mit einem Lösungsmittel ausgewaschen („abgemolken“) wird und mit 6h HWZ zu 99-Tc zerfällt. Im Patienten wird nur γ -Strahlung frei, keine gefährliche α - und β -Strahlung.

Innere Konversion

Alternativ kann besonders bei schweren Kernen die Energiedifferenz zwischen angeregtem Zustand und Grundzustand auch auf ein Hüllenelektron übertragen werden, daß sich dann mit hoher Geschwindigkeit entfernt. Im Ggs. zum β -Zerfall hat diese **Elektronenstrahlung** eine **diskrete Energie** (keine energieklaudenden Antineutrinos). Auch hier wird das „Elektronenloch“ sukzessive nach außen durchgereicht mit Abgabe charakteristischer (Röntgen)strahlung (oder Abgabe eines Auger-Elektrons, siehe vorige Seite).

Spontane Spaltung

Eigenschaft sehr schwerer Atomkerne, sich ohne Anregung von außen zu spalten; meist überlagert durch andere Zerfallsarten. Die Halbwertszeit für Spontanspaltung bei U-238 beträgt 8×10^{15} Jahre, so daß pro Gramm U-238 sich etwa alle 2,5 Minuten ein Kern durch Spontanspaltung umwandelt. Die Halbwertszeit des U-238 für Alphazerfall beträgt demgegenüber „nur“ $4,5 \times 10^9$ Jahre, pro Gramm U-238 wandeln sich daher 750 000 Uranatome pro Minute durch Alphazerfall um.

Natürliche Zerfallsreihen

In der Natur gibt es drei Zerfallsreihen, deren Muttersubstanzen (aufgrund ihrer extrem langen HWZ) die Jahrmilliarden seit der Elemententstehung teilweise überdauert haben. Diese Reihen bestehen jeweils aus einer Kette von α und β - Zerfällen, wobei innerhalb einer Reihe manchmal zwei parallele Wege zum übernächsten Element führen können (entweder zuerst α , danach β -oder zuerst β -, danach α).

- Thoriumreihe* Th-232 $\rightarrow \dots \rightarrow$ Pb-208
- Uran-Radium-Reihe* U-238 $\rightarrow \dots \rightarrow$ Pb-206
- Uran-Actinium-Reihe* U-235 $\rightarrow \dots \rightarrow$ Pb-207

Alle drei Reihen enden bei unterschiedlichen, stabilen Bleisotopen. Die vierte, vom Pu-241 ausgehende *Neptuniumreihe* kommt nur noch künstlich erzeugt vor.

Aktivität und das Zerfallsgesetz (Achtung Mathematik!!)

Aktivität = Anzahl der Kernumwandlungen, die in einem bestimmten Zeitraum in einem radioaktiven Präparat stattfinden.

Einheit: 1 **Bequerel** = 1 Bq = 1 Zerfall / Sekunde

Alte Einheit war das Curie = Aktivität von 1 g reinem Radium 226 = ca. 37.000.000.000 Bq.

⁴ Alternativ kann bei leichten Kernen die Energie auch auf ein Elektron übertragen werden, daß sich aus der Hülle löst (Auger-Elektron).

Spezifische Aktivität = Aktivität pro Masse oder Volumen, zum Beispiel betrug nach der Tschernobyl-Katastrophe der Grenzwert für die spezifische Aktivität von deutschen Lebensmitteln wie Kuhmilch 600 Bq/kg.

Kernumwandlung ist ein zufälliger Prozeß, ob ein *einzelner* U-238-Kern in 1 Sekunde oder erst in 1000000 Jahren zerfällt, kann niemand voraussagen. Man kann nur die *Wahrscheinlichkeit* angeben, mit der sich der Zerfall dieses einen Kerns innerhalb eines bestimmten Zeitraums ereignet. Je mehr Kerne man *gemeinsam* betrachtet, desto bessere *statistische Voraussagen* über die Anzahl der Zerfälle insgesamt sind möglich (Gesetz der großen Zahl). Bei einer isotonen Quelle (mit extrem vielen Kernen) ist die Anzahl der Kernumwandlungen, also die *Änderung* der Anzahl Mutterkerne, statistisch betrachtet proportional zur Anzahl noch *vorhandener* Mutterkerne. Diese Aussage verwandeln wir nun in eine mathematische Formel:

Herleitung des radioaktiven Zerfallsgesetzes

Sei $N(t)$ die Anzahl Mutterkerne zum Zeitpunkt t , dann ist die Abnahme der Mutterkernanzahl $dN/dt = N'(t)$ proportional zu $N(t)$. Diese Proportionalität kann man durch eine nuklidspezifische Zerfallskonstante λ ausdrücken. Da $N'(t) < 0$ ist, aus praktischen Gründen jedoch $\lambda > 0$ sein soll, verwendet man in der Formel ($-\lambda$) als Proportionalitätsfaktor:

$$dN/dt = N'(t) = -\lambda N(t)$$

Durch Integration erhält man hieraus

$$N(t) = N(0) e^{-\lambda t} \quad (\text{radioaktives Zerfallsgesetz})$$

Der Zeitpunkt $t_{1/2}$, zu dem die Hälfte der Kerne zerfallen ist, nennt man **Halbwertszeit** (HWZ).

Setzt man $t_{1/2}$ in das radioaktive Zerfallsgesetz ein, ergibt sich $t_{1/2} = \ln 2 / \lambda$.

Die **mittlere Lebensdauer** τ eines Mutterkerns errechnet sich aus $N(\tau) = N(0)/e$ und beträgt $\tau = 1/\lambda$.

Damit beträgt die mittlere Lebensdauer τ das $\ln 2$ -fache $\approx 144\%$ der HWZ - also deutlich länger als die HWZ!

Prinzipiell gilt dieselbe Formel auch für die Aktivität - allerdings natürlich nur bezogen auf die Aktivität der *Muttersubstanz*. Wenn die Umwandlungsprodukte weiter zerfallen, überlagern sich bald viele einzelne Kurven...

Bei inkorporierten Radionukliden muß neben der bisher betrachteten **physikalischen HWZ** auch die **biologische HWZ** (Ausscheidung des Radionuklids durch den Stoffwechsel) betrachtet werden. Aus der Kombination von physikalischer und biologischer HWZ resultiert die **effektive HWZ** $t_{\text{eff}} = (t_{\text{phys}} \cdot t_{\text{bio}}) / (t_{\text{phys}} + t_{\text{bio}})$. Sie beträgt zum Beispiel bei Jod-131 etwa 7,6 Tage ($t_{\text{phys}} = 8$ Tage, $t_{\text{bio}} = 138$ Tage).

1.1.3 Röntgenstrahlung

Zur Wiederholung: Röntgenstrahlung ist eine kurzwellige („harte“) elektromagnetische Strahlung. Von Gammastrahlen unterscheidet sie sich nur durch den Entstehungsort: **Röntgenstrahlen stammen aus der Atomhülle**, die meist noch „härteren“ Gammastrahlen aus dem Atomkern. Wie jede elektromagnetische Strahlung kann man Röntgenstrahlen einerseits als Partikelstrom (Photonen), andererseits als Welle betrachten (Dualismus).

Im Ggs. zu Alpha- und Betastrahlung breitet sich Röntgenstrahlung (und natürlich auch Gammastrahlung) in Luft nahezu ungehindert aus. **Quadratisches Abstandsgesetz: Doppelter Abstand ergibt bei punktförmiger Quelle noch ein Viertel der Strahlung**. Folglich gilt nicht nur für Alpha- und Betastrahlung (die schon durch die Luft geschwächt werden), sondern auch für Röntgen- und Gammastrahlen: **„Abstand ist der beste Strahlenschutz“**

Wie funktioniert eine Röntgenröhre?

Eine Röntgenröhre ist ein evakuierter Glaskolben mit glühendem Heizfaden, der als Glühkathode dient. Durch die Hitze können Elektronen aus der Kathode austreten und werden zum Fokus der Anode beschleunigt. Sie erhalten dabei kinetische Energie analog zur Röhrenspannung (zum Beispiel 100 KeV Energie bei 100 KV Spannung). In der Anode werden die Elektronen gebremst und geben dabei ihre kinetische Energie wieder ab, was neben Wärme auch Röntgenstrahlung liefert - siehe unten. Da schwere Kerne Elektronen besonders gut abbremsen können, wird als Anodenmaterial meist das schwere (und hitzefeste) Wolfram verwendet, als Drehanode zum Schutz vor Überhitzung (grosser, da ringförmiger „thermischer Brennfleck“).

Es gibt **zwei Arten von Röntgenstrahlung** (siehe dazu auch 1.1.7.)

1. Charakteristische Röntgenstrahlung

Der Beschuss der Anode durch Elektronen („Stossbremsung“ der Elektronen) schlägt Sekundärelektronen aus tiefen Bahnniveaus heraus, die resultierenden „Löcher“ werden von höheren Elektronen aus höheren Bahnen aufgefüllt, die bei ihrem Sturz in ein tieferes Energieniveau die Energiedifferenz als charakteristische Röntgenstrahlung abgeben. Hierdurch ergibt sich ein **Linienpektrum**. Auch Röntgenstrahlen selbst können über den Photoeffekt ihrerseits wieder charakteristische Röntgenstrahlung erzeugen (s.u.). Die herausgeschlagenen Sekundärelektronen werden u.U. ebenfalls „stossgebremst“ mit Erzeugung weiterer Bremsstrahlung usw.

Zur Erinnerung: Charakteristische Röntgenstrahlung entsteht auch beim radioaktiven Zerfall durch

- a) Elektroneneinfang⁵, eine Zerfallsart von Radionukliden mit „Protonenüberschuß“
 - b) Innerer Konversion⁶, einem „Ersatz“ für Gammastrahlung bei besonders schweren angeregten Kernen
- Als Alternative zur Emission charakteristischer Röntgenstrahlung kann u.U. ein „**Auger-Elektron**“ [oscher] das bereits ionisierte Atom auch noch verlassen und statt eines Photons die Energie mitnehmen, die seine Kollegen beim Sprung auf ein tieferes Energieniveau liefern.

2. Bremsstrahlung

entsteht bei Abbremsung geladener Teilchen im elektrischen Feld (Coulomb-Feld) von Atomkernen. Die gebremsten Teilchen geben die verlorene Energie in Form von elektromagnetischer Strahlung (Photonen) ab. Beschuß von Materie mit Protonen oder Alphateilchen liefert nur sehr wenig Bremsstrahlung, starke Bremsstrahlung erhält man durch Elektronen in der Anode von Röntgenröhren. Es ergibt sich dabei ein **kontinuierliches Energiespektrum (Bremspektrum)** der emittierten Photonen von Null bis zu einer **maximalen Grenzenergie** von zum Beispiel 100 KeV, wenn die gesamte kinetische Energie eines Elektrones in Bremsstrahlung umgesetzt wird: **Grenzenergie** \leftrightarrow **Röhrenspannung** (in unserem Beispiel 100 KV). Die zu weichen Anteile des Bremspektrums werden außer zur Mammographie durch mindestens 2,5 mm Aluminiumfilter zwischen Röhre und Patient abgefangen (Schweizer Röntgenverordnung, Anh.12).

Durch Überlagerung von Bremsstrahlung und charakteristischer Strahlung sowie der Filterung entsteht so das klinisch genutzte Röntgenspektrum - kontinuierlich mit den charakteristischen „Peaks“. Eine Röhrenspannung von 100 KV mit Wolframanode und 4 mm Aluminiumfilterung liefern so ein Photonenspektrum zwischen ca. 20 und 100 KeV mit Peaks ca. bei 60 KeV und 65 KeV.

Vorausgreifend ein paar Grundlagen zur Röntgendiagnostik (eigentlich Stoff aus Kapitel 3):

Röntgenstrahlen gelten bis 100 KeV als weich, bis 3 MeV als hart, darüber als ultrahart. Weiche Röntgenstrahlen werden mit Aluminium, harte zum Beispiel mit Kupfer, Eisen oder Zinn gefiltert.

Nur zur Mammographie braucht man extrem weiche Strahlen: Röhrenspannung 26 KV bei ganz kleinen bis 30 KV bei grossen Mammae, Molybdänanode mit Molybdänfilter („Mo/Mo“). Schon das Glas der Röntgenröhre würde Mammographiestrahlung zu stark filtern, stattdessen verwendet man hier Röhren mit einem Fenster aus leichtem, wenig absorbierendem Beryllium. Halbiertes, dank „Heel-Effekt“ (erkläre ich hier nicht) inhomogenes Nutzstrahlenbündel.

Das Nutzstrahlenbündel wird durch Blenden begrenzt. Ansonsten muß das Gehäuse um die Röhre gut abgeschirmt sein, um die Gehäusedurchlaßstrahlung zu reduzieren. Das Röntgenbild ist eine Zentralprojektion. Je kleiner der Fokus, desto schärfer das Bild. Gegen Unschärfe durch Streustrahlung hilft gutes Einblenden und ein bewegtes Streustrahlenraster. Fluoreszierende Verstärkerfolien senken die nötige Strahlendosis, verursachen aber ein unschärferes Bild. Die Belichtungsautomatik arbeitet mit einer Ionisationskammer (s.u.) vor dem Film, nur bei der Mammographie hinter dem Film.

Der konventionelle Film enthält in Gelatine eingebettete Silberbromidkristalle mit gezielt eingebrachten „Verunreinigungen“ = Reifekeime. Belichtung: Strahlung löst Elektronen von Brom-Ionen ab, diese Elektronen sammeln sich an den Reifekeimen und ziehen Silberionen an, mit denen sie metallisches Silber bilden. Im belichteten Teil bildet dieses metallische Silber einen Entwicklungskeim, der sich in der Entwicklung (durch Reduktion umgebender Silberionen) millionenfach zu einem Silberkorn vergrößert. Aus den unbelichteten Teilen wird bei der Fixierung das übrige Silberbromid entfernt. Den Fixierer im Wasserbad auswaschen, Film trocknen – und fertig!

1.1.4 Überblick über die Wechselwirkung ionisierender Strahlung mit Materie

Wirkung von Strahlung auf Organismen (was die Radiobiologen erforschen...)

1. **Physikalische Phase** (10⁻¹³ Sekunden)
 - a) Anregung: Elektronen werden in höhere Schale gehoben, fallen dann wieder zurück und setzen Photonen frei (falls sichtbares Licht: Fluoreszenz bzw. Phosphoreszenz)
 - b) Stoßanregung: Atome werden in Schwingung versetzt (Erwärmung)
 - c) Ionisation: Elektronen werden aus der Atomhülle losgelöst. Mindestens 33 eV Energie nötig, deshalb wirkt sichtbares Licht (2-3 eV) nicht ionisierend.
2. **Chemische Phase**

Angeregte und insbesondere ionisierte Moleküle neigen zur **Dissoziation**, dabei entstehen äußerst reaktionsfreudige freie **Radikale**, die teilweise für die biologische Strahlenwirkung verantwortlich sind (in weniger als Millisekunden).

⁵ Ein Elektron aus einer *inneren* Schale (meist K, seltener L) verschmilzt mit einem Proton zu Neutron und Neutrino. Daraufhin rutschen Elektronen aus höheren Schalen nach unten.

⁶ Die Energiedifferenz zwischen angeregtem Zustand und Grundzustand wird auf ein Hüllenelektron übertragen, das sich dann mit hoher Geschwindigkeit entfernt. Im Ggs. zum β -Zerfall hat diese Elektronenstrahlung eine diskrete Energie (keine energieklauenden Antineutrinos). Auch hier wird das „Elektronenloch“ nach außen durchgereicht mit Abgabe charakteristischer (Röntgen)strahlung (oder Abgabe eines Auger-Elektrons).

3. **Biologische Phase** Dauert Stunden bis Jahre (Tu-Entstehung), **DNA = „critical target“**

Was passiert in der physikalischen Phase?

Einteilung der Strahlung nach Wirkungsweise in der physikalischen Phase:

1. **Nicht ionisierend** Niedrigenergetische Photonen (zum Beispiel Licht mit 2-3 eV) machen nur Anregung und Stossanregung.
2. **Indirekt ionisierend** Ungeladene Teilchen, z.B. energiereiche Photonen (Röntgen- bzw. Gammastrahlen)
3. **Direkt ionisierend** Geladene Teilchen (zum Beispiel Alphastrahlung = Heliumkerne, Betastrahlung)

1.1.5 Wechselwirkung von energiereichen Photonen mit Materie

a) Wechselwirkungen mit der Atomhülle

Klassische Streuung = Kohärente Streuung =Raleigh-Streuung, nur bis ca. 10 KeV relevant.

Die Atomhülle nimmt dabei die Energie des einfallenden Photons auf und gibt sie als Photon gleicher Energie wieder ab - allerdings in eine andere Richtung. Die blaue Himmelfarbe entsteht z.B. durch Sonnenlichtstreuung.

Photoeffekt = Photoabsorption (Photon wird absorbiert)

Ein Elektron wird aus einer inneren Schale herausgeschossen, ein Teil Photonenenergie wird zum Überwinden der Bindungsenergie verwendet, der Rest als kinetische Energie dem Elektron mitgegeben. Beim Wiederauffüllen des „Elektronenlochs“ entsteht wie immer die charakteristische Röntgenstrahlung (in Gewebe um die 0,5 KeV und damit wenig relevant) oder ein Auger-Elektron fliegt davon. Die ausgelösten Sekundärelektronen können nun ihrerseits weitere Atome ionisieren. **Der Photoeffekt ist jeweils in ca. 3. Potenz abhängig von niedriger Strahlungsenergie E und hoher Ordnungszahl Z des bestrahlten Elements!!**

De facto ist der Photoeffekt in Wasser - und damit auch in Patienten - dominierend für die Photonenabsorption bis ca. 100 KeV, in Blei (sehr hohes Z) dominiert er bis ca. 1 MeV, deshalb ist eine Bleischürze auch bei härterer Röntgenstrahlung noch sinnvoll.

Die ausgeprägte Abhängigkeit des Photoeffekts von Z ermöglicht der Röntgendiagnostik die gute Unterscheidung von Knochen (Kalzium mit $Z=20$) gegen Gewebe - deshalb für Knochen Röhrenspannung deutlich unter 100 KeV.

Comptoneffekt (Photon wird inkohärent gestreut)

Ein **freies oder locker gebundenes** Elektron aus einer äußeren Schale wird herausgeschossen (dieses Sekundärelektron heißt dann Comptonelektron), es kann seinerseits weitere Atome ionisieren. Das Photon wird dabei im Ggs. zum Photoeffekt nicht absorbiert, sondern nur unter Energieverlust gestreut. Je höher die Photonenenergie, desto eher laufen sowohl das Elektron als auch das gestreute Photon in Vorwärtsrichtung weiter. **Der Comptoneffekt hängt kaum von der Ordnungszahl, sondern von der Elektronendichte (korreliert mit der physikalischen Dichte) des bestrahlten Materials ab.** Da um 1MeV herum fast nur der Comptoneffekt relevant ist, kann man in diesem Bereich keine Röntgendiagnostik betreiben, dafür eignet er sich zur Radiotherapie (möglichst gewebsunabhängige Dosisverteilung). Der Comptoneffekt dominiert in Wasser und damit im Patienten von ca. 100 KeV bis ca. 5 MeV, was man z.B. beim Röntgenthorax in Hartstrahltechnik zur Differenzierung Luft/Lungengewebe ausnutzt. Auch im CT nutzt man Hartstrahltechnik (ca. 140 KeV), so dass die Hounsfield-Werte gut mit der Dichte des untersuchten Gewebes korrelieren. Die gestreuten Photonen bilden einen Anteil der **Streustrahlung** (daneben zum Beispiel aber auch Bremsstrahlung durch abgebremste Sekundärelektronen)

b) Wechselwirkungen mit dem Kernfeld

Paarbildung (Photon wird zu Elektron/Positronpaar verwandelt)

Quasi der Umkehreffekt zur Zerstrahlung des Positron-Elektron-Paares (siehe β^+ Zerfall).

Aus einem Photon mit über $2 \times 511 \text{ KeV} = 1,022 \text{ MeV}$ Energie materialisiert sich im Kernfeld ein Positron und ein Elektron. Was zusätzlich zu diesen 1,022 MeV noch an Energie im Photon steckte, geht als kinetische Energie an das Positron und Elektron über, die dementsprechend davonflitzen. Da Positron und Elektron zusammengenommen keinen Impuls haben, wird dieser auf ein Atom übertragen. Möglich ab 1,022 MeV, dominant ab ca. 5 MeV. Die Paarbildung korreliert mit der Ordnungszahl Z des bestrahlten Materials.

Die meisten Ionisationen werden erst durch die freigesetzten Elektronen (Sekundärelektronen) hervorgerufen, die wiederum auch Bremsstrahlung erzeugen, was zur Streustrahlung beiträgt. Das Positron trifft bald wieder auf ein Elektron, und verwandelt so beide in Vernichtungsstrahlung (siehe β^+ Zerfall).

c) Wechselwirkung mit dem Atomkern selbst

Kernphotoeffekt, erst ab ca. 10 MeV

Nukleonen werden aus dem Kern herausgeschlagen, zum Beispiel im Linearbeschleuniger. Kaum relevant.

<u>Zusammenfassung der WW Photon/Materie</u>	Klassische Streuung	Nur Richtungswechsel, bis 10 KeV (Raleigh, Himmelsblau)
	Photoeffekt	<u>Inneres</u> Elektron freigesetzt, je nach Z bis 100 KeV / 1 MeV Photon wird absorbiert (Photoeffekt = Photoabsorption)
	Comptoneffekt	<u>Äußeres</u> Elektron freigesetzt + Photon (Streustrahlen) ab 100 KeV Photon wird inkohärent gestreut
	Paarbildung	Elektron/Positronbildung, ab 1,022 MeV, relevant ab 5 MeV Photon wird zu Masse und kinetischer Energie
	Kernphotoeffekt	Nukleonen werden aus Kern herausgeschlagen, ab 10 MeV
	Photoeffekt und Paarbildung	abhängig von Ordnungszahl, Comptoneffekt von e^- -Dichte.

1.1.6 Das Schwächungsgesetz

Trifft ein paralleles Photonenbündel auf eine Materieschicht, so wird durch die o.g. Wechselwirkungen

- ein Teil der Photonen absorbiert
- ein weiterer Anteil tritt als Streustrahlung in alle Richtungen aus
- der Rest fliegt unbeeinflusst geradeaus weiter - zum Beispiel für ein schönes Röntgenbild...

Analog zum radioaktiven Zerfallsgesetz nimmt auch in die Anzahl der monoenergetischer Photonen und damit die Strahlungsintensität I auf der Wegstrecke x durch die homogene Materieschicht exponentiell ab:

$$I(x) = I(0) e^{-\mu x} \quad (\text{Schwächungsgesetz})$$

wobei μ ein materialspezifischer Schwächungskoeffizient ist, der die *Summe* aller Wechselwirkungen (klassische Streuung, Photoeffekt, Comptoneffekt usw.) wiedergibt. Analog zur HWZ kann man eine Halbwertsschichtdicke (HWD, $D_{1/2}$) definieren mit $D_{1/2} = \ln 2 / \mu$. Da die Absorptionfähigkeit eines Materials u.a. von Z und von seiner Elektronendichte (und damit indirekt von der physikalischen Dichte) abhängt (siehe zum Beispiel Photoeffekt), verwendet man statt μ teilweise auch den Massenschwächungskoeffizienten μ/ρ (ρ =Dichte).

Für **polyenergetische Strahlen**, zum Beispiel Röntgenstrahlen, gilt das Schwächungsgesetz nur näherungsweise, da sich der Charakter der verbleibenden Strahlung mit zunehmender Eindringtiefe verändert, die weichen Anteile werden zuerst ausgefiltert. Dadurch wird die HWD_2 (von 50% auf 25% der ursprünglichen Strahlung) größer als die HWD_1 (von 100% auf 50%). Die Angabe von erster und zweiter HWD liefert so indirekt einen Eindruck von der spektralen Zusammensetzung der Strahlung. Der **Homogenitätsgrad H** = HWD_1 / HWD_2 beträgt 1 für homogene Strahlung, er nähert sich um so weiter der Null, je heterogener die Strahlung ist.

Das Schwächungsgesetz betrachtet nur die *Anzahl* absorbierter Photonen; für die Auswirkungen einer Bestrahlung relevanter ist jedoch die übertragene Energie. Statt des Massenschwächungskoeffizienten μ/ρ kann man hierzu den Massenenergieumwandlungskoeffizienten η/ρ einsetzen. Da ein Teil der *umgewandelten* Photonenenergie dem Absorbermaterial gleich wieder verloren geht (Bremsstrahlung bei Abbremsung von Sekundärelektronen), erhält man nach Abzug dieser Verluste den Massenenergieabsorptionskoeffizienten.

1.1.7 Wechselwirkung direkt ionisierender Strahlung und Neutronenstrahlung mit Materie

Wie bei den Wechselwirkungen energiereicher Photonen mit Materie, so gibt es auch bei den Wechselwirkungen geladener Teilchen mit Materie prinzipiell Wechselwirkungen mit der Atomhülle (Stoßbremsung \Rightarrow Anregung, Ionisation), dem Kernfeld (Strahlungsbremsung \Rightarrow Bremsstrahlung) und dem Kern selbst. Durch die Stoß- und Strahlungsbremsung werden die geladenen Teilchen immer langsamer und kommen schließlich zum Stillstand. Deshalb haben geladene Teilchen in Materie nur eine bestimmte Reichweite - im Gegensatz zu den Photonen, die nach $I(x) = I(0) e^{-\mu x}$ nie komplett gestoppt werden (für endliches x ist $I(x) > 0$).

a) Wechselwirkungen mit der Atomhülle

Stoßbremsung: Geladene Teilchen verlieren ihre kinetische Energie im wesentlichen durch Stöße mit Hüllenelektronen, die dadurch aus der Atomhülle entfernt werden (**ionisation**). Beim Auffüllen des Elektronenlochs entsteht charakteristische Strahlung. Daneben kann es - bei sehr niedriger Energie - auch lediglich zur **Anregung** kommen (Elektronen werden in höhere Schale gehoben, fallen dann wieder zurück und setzen Photonen frei). Bei der Ionisation freiwerdende Sekundärelektronen können als sog. Delta-Elektronen ihrerseits wieder ionisierend wirken. Zur Erinnerung: Angeregte und insbesondere ionisierte Moleküle neigen zur Dissoziation, es entstehen äußerst reaktionsfreudige Radikale, die größtenteils für die biologische Strahlenwirkung verantwortlich sind.

b) Wechselwirkungen mit dem Kernfeld

Strahlungsbremung \Rightarrow **Bremsstrahlung**: Entsteht bei Abbremsung geladener Teilchen im elektrischen Feld (Coulomb-Feld) von Atomkernen (siehe unter Röntgenstrahlen).

Daneben gibt es noch die **Elastische Streuung**: Das stossende Teilchen ändert seine Richtung, verliert aber keine Energie.

c) Wechselwirkung mit dem Atomkern selbst

Solche Kernreaktionen (z.B. Kernspaltung unter Neutronenbeschuss in Atombombe und Atomreaktor) spielen in der Diagnostik und Strahlentherapie keine Rolle.

LET - der lineare Energietransfer

Ein geladenes Teilchen hinterläßt auf seinem Weg durch Materie eine Spur angeregter und ionisierter Atome und Moleküle. **Die Ionisationsdichte steigt am Ende der Flugbahn stark an**, wenn die Teilchen langsam werden. Je dichter die beschossene Materie, desto rascher werden die Teilchen gebremst: **Stoffspezifisches lineares Bremsvermögen $S = \text{Energieverlust} / \text{Flugstrecke}$** , bezogen auf die Dichte: Massebremsvermögen $= S/\rho$.

Ein Teil dieses Energieverlustes wird aus dem biologisch relevanten bestrahlten Bereich herausgetragen (zum Beispiel durch schnelle Sekundärelektronen). Für die biologische Strahlenwirkung betrachtet man die Energie, die in ein begrenztes Volumen um die Teilchenbahn übertragen wird:

$$\text{LET} = \text{Energieabgabe an die Umgebung} / \text{Flugstrecke}$$

Nun zu den Teilchenarten im Einzelnen:

a) Alphateilchen (gilt ähnlich auch für Protonen)

Alphateilchen bewegen sich - aufgrund ihrer gegenüber Elektronen sehr viel größeren Masse - mit enormer Wucht durch Materie und verursachen auf kurzer Wegstrecke Tausende von Ionisierungen \Rightarrow **hoher LET**. Der LET steigt bis zum „**Braggschen Maximum**“ kurz vor Ende ihrer Reichweite an. Dort setzen sich die Alphateilchen dann zur Ruhe, heiraten zwei Elektronen und verbringen so den Rest ihres Lebens als brave Heliumatome.

Beim Zerfall schwerer Radionuklide entstehende Alphateilchen sind **monoenergetisch**, mit ihren paar MeV haben sie in Luft einige cm, im Gewebe sogar nur Millimeterbruchteile Reichweite. Erst in einem Beschleuniger mit hunderten von MeV auf Touren gebracht, können Alphateilchen tiefer eindringen.

Für die Strahlentherapie interessant, aber teuer: Wenn das Braggsche Maximum im Zielvolumen liegt, wird das dahinterliegende Gebiet von den Alphastrahlen absolut verschont.

b) Elektronen (Beta-)

Im Ggs. zu Alphateilchen ist die Masse der Elektronen gleich der ihrer Stoßpartner; sie stoßen zwar wesentlich seltener an (**geringerer LET**, höhere Reichweite), werden bei einem Stoß dann aber wesentlich stärker gestreut und schon nach wenigen Kollisionen gestoppt. Dadurch wirken sich statistische Schwankungen sehr viel mehr aus als bei den Alphateilchen, die Reichweite der Elektronen ist nicht so genau festgelegt. In Wasser und damit auch in Gewebe gilt:

$$\text{Faustregel: Reichweite in cm} = \text{halbe Elektronenenergie in MeV}$$

Die Reichweite kann definiert werden als

Mittlere Reichweite (noch 50% der Elektronen übrig) oder maximale Reichweite; dazwischen liegt die „praktische Reichweite“ (wird über eine Tangente definiert, siehe Abb. 20 im Skript von Dr. Menz).

Radiotherapie: Wie hochenergetische Photonen (bei der Kobaltkanone mit ihren nur ca. 1 MeV jedoch noch nicht sehr ausgeprägt) zeigen auch schnelle Elektronen einen Aufbaueffekt, der wegen der Hautschonung erwünscht ist. Sie erhalten in einem Ring- oder Linearbeschleuniger 10-50 MeV Energie und werden dann direkt auf den Patienten oder aber auf ein Target geschossen - das Target liefert so hochenergetische Photonen analog zur Röntgenröhre, wo ja auch ein Elektronenstrahl benutzt wird.

c) Positronen (Beta+)

Verhalten sich wie Elektronen - aber sobald sie zur Ruhe kommen, dematerialisieren sie sich durch die Vereinigung mit einem Elektron, ihre gemeinsame Masse wird nach $E=mc^2$ in Vernichtungsstrahlung umgesetzt. Zur Erinnerung: Aus Impulserhaltungsgründen entstehen zwei Photonen mit je 511 KeV Energie, die in exakt entgegengesetzter Richtung auseinander fliegen und ihrerseits wieder ionisierend tätig werden.

Neutronenstrahlung

Zur Erinnerung: *Freie* Neutronen verwandeln sich mit einer HWZ von ca. 13 Minuten zu ein Proton + Elektron + Antineutrino, wobei 0.78 MeV Energie frei werden. Nur in einem Atomkern können Neutronen stabil sein.

Schnelle Neutronen sind ungeladen, also **indirekt** ionisierend, sie können in einem elektr. Feld nicht beschleunigt werden und entstehen zum Beispiel durch Beschuß eines Targets mit Deuteronen. Als schwere Teilchen sind sie wie Protonen usw. dicht ionisierend (**hoher LET**). Sie wechselwirken aber als elektrisch neutrale Teilchen nur mit den Atomkernen (im Gewebe meist Wasserstoff), an denen sie gestreut werden bzw. aus denen sie Protonen, Alphateilchen oder größere Kernfragmente ausschlagen (Kernspaltung). Sie dringen deshalb viel tiefer in Materie und zeigen einen ähnlichen Tiefendosisverlauf wie hochenergetische Photonen. Neutronen können wie Photonen zur Radiotherapie eingesetzt werden. In Kernreaktoren dienen sie unter anderem zur Herstellung von Radionukliden.

1.1.8 Dosisbegriffe

In der Radiologie verwendet man immer **auf Masse bezogene** Dosisbegriffe („...pro Kilogramm“).

	Definition	SI-Einheit	Alte Einheit
Ionendosis	In 1 kg Luft erzeugte Ladungen	1 Coulomb/kg (C/kg)	1 Röntgen (R) 1 R = 0,000258 C/kg
Energiedosis $D_{T,R}$ = absorbierte Dosis ≈ Kerma (s.u.)	Durch die Strahlung R absorbierte Energie in 1 kg Gewebe T	1 Gray (Gy) = 1 J/kg	100 rad = 1 Gy
Äquivalentdosis H_T $H_T = \sum_R (W_R \times D_{T,R})$	Energiedosis mit strahlenspezifischer Gewichtung	1 Sievert (Sv) = 1 J/kg bei Röntgenstrahlung	100 rem = 1 Sv
Effektive Dosis E $E = \sum_T (W_T \times H_T)$	Äquivalentdosis mit gewebsspezifischer Gewichtung	1 Sievert (Sv) = 1 J/kg bei Röntgenstrahlung und Ganzkörperbestrahlung	100 rem = 1 Sv
Energiedosisleistung Äquivalenzdosisleistung	Leistung = Arbeit pro Zeit, hier: Dosis pro Zeit	Gy bzw. Sv pro Zeit, z.B. 1 Gy/s oder 1 mSv / y	rad bzw. rem pro Zeit

Der Gegenstandskatalog nennt zusätzlich als Dosisbegriff **Kerma**, laut Webrecherche ist das „kinetic energy released in materials“ = Summe der kinetischen Energien aller *Ionen*, die durch *indirekt* ionisierende Strahlung (Photonen, Neutronen) pro Masse freigesetzt werden, wird manchmal **näherungsweise statt der Energiedosis** benutzt. Einheit ist wie bei der Energiedosis das Gy = J/kg.

Oberflächendosis: Dosis pro Fläche, gemessen entweder als hautnahe Energiedosis oder als Ionendosis in der Luft vor/hinter dem Patienten (Eintritts- bzw. Austrittsdosis).

Dosisflächenprodukt DFP: Dosis mal bestrahlter Fläche - bei punktförmiger Quelle unabhängig vom Abstand, deshalb ist die Gesamtdosis (Integraldosis) mit einer Ionisationskammer im Nutzstrahlenbündel direkt nach den Blenden eines Röntgengeräts meßbar. Aufnahmen mit viel Energiedosis, aber kleinem Untersuchungsfeld (z.B. Zahnaufnahmen) werden dadurch mit grossflächigen Aufnahmen (z.B. Thorax) vergleichbar:

DFP einer Zahnaufnahme mit $10 \text{ mGy} \times 10 \text{ cm}^2 = \text{DFP Thoraxbild mit } 0,1 \text{ mGy} \times 1000 \text{ cm}^2 = 0,1 \text{ Gy} / \text{cm}^2$

Wichtig für die Praxis: Die einfachste Massnahme, um das DFP zu verringern, ist *Einblenden*.

a) Wichtungsfaktoren für die Äquivalentdosis

Wichtungsfaktoren W_R geben an, um wievielfach schädlicher eine Strahlenart im Vergleich zu mittelharten Photonen ist. Die Werte hängen mit dem LET der Strahlenart zusammen (s.o.).

Äquivalentdosis $H_T = \text{Summe der Energiedosen} \times \text{Wichtungsfaktoren} = \sum_R (W_R \times D_{T,R})$

Die Wichtungsfaktoren wurden empirisch geschätzt und in der **Schweizer StSV** (Anh.1, S.48) wie folgt festgelegt:

- Photonen und Betastrahlung W_R 1
- Protonen W_R 5
- Neutronen je nach Energie
 - < 10 keV W_R 5
 - 10 - 100 keV W_R 10
 - 100 keV - 2 MeV W_R 20
 - 2 MeV - 20 MeV W_R 10
 - > 20 MeV W_R 5
- Alphateilchen, schwere Kerne, Kernfragmente W_R 20

Diese **Wichtungsfaktoren gelten nur für stochastische Effekte** (=Mutations- und damit Krebsrisiko); für deterministische Effekte (*vorhersehbare* Gewebsschädigung z.B. bei Kataraktentstehung oder Strahlentherapie) werden dagegen andere RBW-Faktoren (RBW=Relative Biologische Wirksamkeit) benutzt.

b) Wichtungsfaktoren für die Effektive Dosis

Zum Vergleich verschiedener Teilkörperexpositionen dient die Berechnung der **Effektiven Dosis (Ganzkörperdosis)**. Hierzu werden die Äquivalentdosen je nach bestrahltem Gewebe mit ebenfalls empirisch geschätzten Wichtungsfaktoren W_T multipliziert, die von 0,01 für Haut bis zu 0,20 für die Gonaden reichen (StSV Anh.1 S.49). Alle W_T zusammen ergeben logischerweise 1 (= Ganzkörperbestrahlung).

Effektive Dosis E = Summe der Äquivalentdosen x Wichtungsfaktoren = $\sum_T (W_T \times H_T)$

c) Computed Tomography Dose Index: Der CTDI-Wert (Nachtrag Februar 2008⁷)

Im CT ist es nicht so, dass wirklich alle Strahlung nur in der gerade untersuchten Schicht landet, ein Teil landet auch nebensächlich, und auch innerhalb der Schicht ist die Dosis im Randbereich schon kleiner als in Schichtmitte. Wenn aber ein längeres Volumen untersucht wird, gibt jede Schicht der Nachbarschicht soviel an Dosis ab, wie sie selbst von den Nachbarschichten abbekommt, und die Dosis wird doch wieder fast homogen appliziert. (**MSAD** = Multiple Scan Average Dose).

Nehmen wir nun erstens an, es wäre in einem „virtuellen“ CT möglich, exakt *nur* die eine nominelle Schicht zu bestrahlen, und das auch noch völlig homogen. Und diese Bestrahlung würde zweitens zur selben Dosis führen wie zuvor das „echte“ CT. In diesem Fall entspricht die Dosis für das „virtuelle“ CT dem CTDI, der im Prinzip mit der MSAD übereinstimmt. Als Messgröße für die Dosis wird die *Luftkerma in mGy* verwendet, d.h. der CTDI wird in mGy angegeben.

In der Praxis verwendet man zwei Phantome mit 32 cm (simuliert den Körper) bzw. 16 cm Durchmesser (simuliert Kopf oder Kinder) mit jeweils fünf Messkammern (eine zentral, vier peripher), um den CTDI eines bestimmten CT-Protokolls zu messen. Der Tisch muss dabei ausreichend weit fahren (100 mm, Pitch 1), denn real misst man die MSAD, die aber dem CTDI sehr nahem kommt. Als Gesamtwert errechnet man den **CTDI_w** (w für gewichtet):

$$CTDI_w = 1/3 \times CTDI_{\text{zentrale Messkammer}} + 2/3 \times (\sum CTDI_{\text{periphere Messkammern 1 bis 4}} / 4)$$

Der CTDI_w wird mit einem Pitch von 1 gemessen. In der Praxis gebraucht man deshalb den „effektiven CTDI“ oder „Volumen-CTDI“: **CTDI_{vol}=CTDI_w / Pitch**.

Analog zum Dosisflächenprodukt beim Röntgen bildet man im CT das **Dosislängenprodukt (DLP)**, das auch die Größe des untersuchten Bereichs einbezieht: $DLP = CTDI_{vol} \times \text{Länge des Untersuchungsgebiets [mGy x cm]}$.

1.1.9 Dosismessmethoden

Die Wirkung von medizinisch benutzter Strahlung ist direkt (in Form von Gewebeerwärmung) sehr schlecht messbar. Selbst eine tödliche Strahlendosis kann weniger Energie heben, als die Wärmeenergie einer heißen Tasse Kaffee dem Körper zuführt. Deshalb verwendet man indirekte Methoden, die statt Wärmemessungen z.B. die ionisierende Wirkung von Strahlen ausnutzen. Statt Meßsonden im Gewebe behilft man sich mit Messungen in gewebsäquivalenten Phantomen im Maßstab 1:1 (Streuung usw. identisch).

Ionisationsdosimetrie / Ionisationskammer

Prinzip: Meßkammer mit Kathode/Anode und dazwischen einem trockenen Gas als Isolator. Das Gas wird durch Strahlung ionisiert, die neu entstandenen Ladungsträger wandern zu Kathode bzw. Anode. Wenn die Kammer nur initial aufgeladen wurde, entlädt sich hierdurch die Spannung langsam. Wird die Spannung dagegen konstant aufrecht erhalten, fließt bei Strahlung ein meßbarer elektrischer Strom zwischen den beiden Elektroden. Bei hoher Spannung (ab ca. 300 Volt) werden Sekundärelektronen ihrerseits so stark beschleunigt, daß sie weitere Ionisationen verursachen - es entsteht eine Schneeballeffekt zunächst nur in der Nähe der Anode, ab 500 Volt (Geiger-Müller-Bereich) auch in der gesamten Kammer. Pro einstrahlendem Teilchen entsteht so eine ganze Elektronenlawine, die im **Geigerzähler** (=Geiger-Müller-Zählrohr) als „Klick“ hörbar wird.

Anwendungen: Geigerzähler, Ionisationskammer im Röntgen-Nutzstrahlenbündel zur Dokumentation der eingestrahelten Dosis, Ionisationskammer hinter dem Patienten bei Belichtungsautomatik. Früher auch in „Taschen- oder Füllhalterdosimetern“ (Vorteil: jederzeit ablesbar).

Szintillationsdosimetrie / Szintillationszähler

Szintillationszähler (Gammakamera usw.) haben außen einen Kollimator, er schirmt gegen Strahlung aus unerwünschten Richtungen ab. Dahinter liegt ein Natriumjodidkristall; Hier wird Gammastrahlung durch Photoeffekt, Comptoneffekt und Paarbildung absorbiert (s.o.), jeweils mit Aussendung von Sekundärelektronen.

⁷ Nach H.D. Nagel, siehe http://www.laekb.de/40/10aesqr/05aesr/64fb_zaes_dl/02vt.pdf

Diese werden von anderen ionisierten Atomen im Kristallgitter wieder eingefangen, mit denen sie unter Aussendung von Photonen (Lichtquanten) rekombinieren. Das Licht gelangt in den Photomultiplier, trifft auf die Photokathode und löst dort einen Elektronenstrahl aus, der durch mehrere Prallanoden immer weiter vervielfacht und schließlich im Analysator gefiltert wird - je nach Resultat (über Schwellenwert?) wird der Impuls dann vom Zähler registriert.

Thermoluminiszenzdosimeter für die Personendosimetrie

LiF- und CaF₂-Kristalle im Dosimeter haben durch z.B. Mangandotierung „Störstellen“, in denen von ionisierender Strahlung freigesetzte Elektronen gefangen werden. Bei Erwärmung werden diese Elektronen wieder frei, rekombinieren und emittieren dabei analog zur vorangegangenen Strahlendosis sichtbares oder UV-Licht (daher der Name der Methode). Der Dosimeter wird danach nochmals kräftig erwärmt und so komplett gelöscht, er kann nun wiederverwendet werden. Vorschriftsmässig misst man am Rumpf unter der Bleischürze, bei Schwangeren auf dem Bauch. Durch verschiedene Filter erhält man die Dosis Hp(0,07) und Hp(10) entsprechend 0,07 mm und 10 mm Gewebetiefe. Laut Dosimetrieverordnung muss dabei der Messbereich von 0,1 mSv für Hp(10) bzw. 1 mSv für Hp(0,07) bis 5 Sv reichen. Bei einer möglichen Extremitätendosis über 25 mSv/Jahr kann zusätzlich ein Extremitätendosimeter verlangt werden; die zulässige Extremitätendosis beträgt maximal 500 mSv/Jahr. Bei besonders dosisintensiven Arbeiten kann ein zweites Dosimeter *über* der Bleischürze verlangt werden, dessen Wert zu 10% bzw. zu 5% (mit Schilddrüsenschutz) zur Hp(10) addiert wird.

Filmdosimetrie

Dabei wird die Dosis anhand der Schwärzung eines Röntgenfilms bestimmt. Ungenau, da abhängig von Einfallrichtung der Strahlung, Temperatur usw.

1.2 Radiobiologie

Dieses Kapitel basiert - wie der Gegenstandskatalog - auf Eric Halls Standardwerk „Radiobiology for the Radiologist“, von mir noch in der 4. Auflage gelesen, ein sehr flüssig geschriebenes Buch, inzwischen in 5. Auflage erschienen. Die von PD N. Crompton ausgeteilten Unterlagen habe ich punktuell eingearbeitet.

1.2.1 Grundlagen (Hall Kap. 1)

Zur Wiederholung: Wirkung von Strahlung auf Organismen (was die Radiobiologen erforschen...)

1. **Physikalische Phase** (10⁻¹³ Sekunden) Wechselwirkungen mit der Atomhülle, dem Kernfeld oder dem Kern selbst führen zu
 - a) Anregung: Elektronen werden in höhere Schale gehoben, fallen dann wieder zurück und setzen Photonen frei (falls sichtbares Licht: Fluoreszenz bzw. Phosphoreszenz)
 - b) Stoßanregung: Atome werden in Schwingung versetzt (Erwärmung)
 - c) Ionisation: Elektronen werden aus der Atomhülle losgelöst (ca. 33 eV Energie nötig)
2. **Chemische Phase** Es entstehen äußerst reaktionsfreudige freie **Radikale** (< Millisekunden).
3. **Biologische Phase** Dauert Stunden bis Jahre (Tu-Entstehung, bei Keimbahnmutationen sogar Schaden für nachfolgende Generationen möglich), **DNA = „critical target“**

Daß wirklich die DNA entscheidend ist, zeigte sich zum Beispiel durch die Bestrahlung von Hamsterzellen mit Alphastrahlen, die aufgrund der extrem kurzen Reichweite *selektiv* nur Cytoplasma oder auch den Zellkern trafen. Nach 250 Gy im Cytoplasma wuchsen die Zellen weiter, wenige Alphateilchen im Zellkern waren dagegen letal.

Was passiert in der chemischen und biologischen Phase?

- **direct action** = Direkte DNA-Schädigung, dominiert **bei hohem LET (Neutronen, Alphastrahlung usw.)**
- **indirect action** = Durch **Gamma- oder Röntgenstrahlung** entstehen reaktionsfreudige **freie Radikale** (mit ungerader Elektronenzahl, unpaares Elektron in der äußersten Schale, dem sein Partner mit entgegengesetztem Spin abhandeln kam). Macht ca. 2/3 der Wirkung von Röntgen- und Gammastrahlen aus.

Da der Mensch zu ca. 80% aus Wasser besteht, ist die Radikalbildung aus Wasser besonders relevant.

Schritt 1: $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}^+ + \text{e}^-$ (Ionisation eines Wassermoleküls)

H_2O^+ ist sowohl Ion als auch Radikal (9 Elektronen, Ordnungszahl von Sauerstoff ist 8). Ionenradikale sind besonders instabil, sie reagieren sofort weiter zu ungeladenen Radikalen:

Schritt 2: $\text{H}_2\text{O}^+ + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}\bullet$

Das Hydroxylradikal $\text{OH}\bullet$ (ebenfalls mit 9 Elektronen, aber ungeladen) kann nun - wenn es in einem ca. 4 nm „dicken“ Korridor um eine DNA-Doppelhelix auftritt - die DNA zerstören.

Nur die indirekte Wirkung kann durch den Sauerstoffeffekt (O_2 fixiert radikalbedingte Schäden) gesteigert werden. Radioprotektoren (=Radikalfänger) vermindern den Sauerstoffeffekt.

1.2.2 Was passiert mit der DNA? (Hall Kap. 2)

Einzelstrangbrüche sind gut reparabel, problematisch sind **Doppelstrangbrüche** (zeigen sich zum Beispiel in der Chromatographie als schnelle kleine DNA-Fragmente). Meist entstehen lokal unter Bestrahlung mehrere Ionen, diese Kleingruppen unterteilt man willkürlich in Spurs (ca. 4 nm, ca. 3 Ionisationen) oder Blobs (ca. 7 nm, ca. 12 Ionenpaare) sowie short tracks. Die Größe eines Spurs führt bereits zu einer komplexen DNA-Läsion („multiply damaged sites“) mit Doppelstrangbruch und Schäden in bis zu 20 Basenpaaren.

Beispiele für strahleninduzierte Aberrationen

Doppelstrangbrüche führen zu „sticky“ („klebrigen“) Strangenden, die sich wieder verbinden oder an einen anderen Strangbruch anheften können. Falls der Doppelstrangbruch *vor* der S-Phase (DNA-Synthese, s.u.) auftritt, entsteht logischerweise eine **Chromosomenaberration** (der Fehler wird verdoppelt), *während und nach* der S-Phase entsteht dagegen nur eine **Chromatidaberration** (das andere Chromatid bleibt intakt).

Viele Arten von Aberrationen sind möglich, Hall bringt auf S.19ff zunächst drei für die Zelle „tödliche“ Beispiele (wobei Tod hier als Verlust der weiteren Teilungsfähigkeit definiert ist, siehe unten bei „Cell Survival Curves“).

Letale Aberrationen

1. **Dizentrisches Chromosom** (plus azentrisches Chromosomenfragment)
2. **Ringchromosom** (plus azentrisches Chromosomenfragment)
3. **Dizentrisches Chromatid**, das zu einer **Anaphasenbrücke** führt, die eine Zellteilung verhindert (plus azentrisches Chromatidfragment)

Das azentrische Fragment geht jeweils verloren, da es zu keinem Pol gezogen wird. Diese Aberrationen können in einer Blutprobe an Lymphozyten (bis zu deren Lebensdauer von ca. 4 Jahren) zur Quantifizierung einer vorangegangenen Ganzkörperbestrahlung verwendet werden. **Es liegen den letalen Aberrationen jeweils zwei Dopplestrangbrüche zugrunde**, bei niedriger Dosis i.d.R. durch ein einziges Teilchen, bei höherer Dosis aber zunehmend durch zwei verschiedene Teilchen verursacht. Daraus folgt ein linear-quadratischer Dosis-Aberrations-Zusammenhang (zuerst linear, dann zunehmend parabolisch).

Neben diesen letalen Aberrationen sind auch weitere Mechanismen (Apoptose usw.) am strahleninduzierten Zelltod beteiligt. Insgesamt korrelieren Aberrationen und Zelltod in Bestrahlungsexperimenten jedoch sehr gut.

Pathomorphologisch sieht man Nekrosezeichen, unter anderem Kernwandhyperchromasie (vermehrte, teils klumpige Anfärbung der Kernmembran), Kernpyknose (dichter Zellkern) und Karyorhexis (tropfiger Kernzerfall), schließlich Karyolyse usw.

Nichtletale Aberrationen

1. **Symmetrische Translokation**: Zwei in der G1-Phase abgebrochene Chromosomenenden tauschen ihre Position.
2. **Deletion**: ein kleines Stück DNA wird ausgeschnitten und geht als azentrischer Ring verloren; bei Verlust von Suppressorgenen droht hierdurch die Tumorentstehung.

Translokationen sind mit „chromosome painting“ (fluorescent in situ hybridization) noch Jahrzehnte nach einer größeren Strahlenexposition (zum Beispiel in Hiroshima) nachweisbar.

1.2.3 Cell Survival Curves (Hall Kap. 3)

...beschreiben, welcher Anteil Zellen (Surviving fraction = SF) eine bestimmte Strahlendosis D „überlebt“.

Was bedeutet „überleben“? Das bloße Weiterleben von Zellen (ohne Teilung) ist eventuell bis ca. 100 Gy möglich. Zum Beispiel bei einer Tumorbstrahlung sind aber nur Zellen problematisch, die sich danach weiter teilen, was nur bis zu einigen Gray Einzeldosis möglich ist. Deshalb gilt die Definition:

Überleben = erhaltene Teilungsfähigkeit.

Zur Messung der SF werden Zellkulturen benutzt, bei denen enzymatisch separierte Einzelzellen - wenn sie diese Behandlung und eine eventuelle Bestrahlung überleben - in ein paar Tagen zu zählbaren Kolonien heranwachsen. Vor den eigentlichen Bestrahlungsversuchen wird die **Plating efficiency (PE)** bestimmt, denn auch ohne Strahlung überleben nur 50%-90% der Zellen das „Plating“ (sie bleiben „clonogenic“). Verwendet man statt etablierter Zelllinien frische menschliche Zellen, wachsen sogar weniger als 1%. Um eine verwertbare Koloniezahl zu erhalten, wird die ausgesäte Zellzahl der PE und der erwarteten Überlebensrate angepaßt.

$$SF(D) = \frac{\text{Colonies counted}}{\text{Cells seeded} \cdot PE} \quad \text{wobei } D = \text{Dosis ist}$$

Wie sehen diese Kurven nun aus? Üblicherweise wird die Dosis auf der x-Achse linear, die Überlebensrate (Surviving Fraction = SF) auf der y-Achse dagegen logarithmisch aufgetragen. Dadurch kommen **exponentielle Funktionen als Geraden** zur Darstellung. Experimentelle Daten nähern sich zwei Kurvenformen:

1. **Hoher LET** (zum Beispiel Neutronen oder Alphastrahlung): Eine Gerade schräg nach unten...
2. **Kleiner LET** (zum Beispiel Röntgenstrahlen): Zuerst eine Gerade schräg nach unten, dann im Bogen weiter abwärts und bei extrem hohen Dosen wieder gerade weiter... Warum das so ist, darüber gibt es konkurrierende Theorien und mathematische Modelle. Im therapeutischen Bereich populär und ausreichend ist ein „linear-quadratisches Modell“, das (analog zu den oben beschriebenen letalen Aberrationen) zwei Komponenten postuliert - eine proportional zur Dosis, die andere proportional zum *Quadrat* der Dosis. Hieraus ergibt sich

$$SF(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2}$$

wobei die Konstanten α die lineare und β die quadratische Komponente repräsentieren.

Wenn $-\alpha D = -\beta D^2 \Leftrightarrow D = \alpha/\beta$, dann sind der lineare und quadratische „Anteil“ am Zelltod identisch.

Das linear-quadratische Modell berücksichtigt aber *nicht* den geraden Kurvenverlauf bei extremen Dosen.

Vergleich der Surviving Fraction von normalen und Tumorzellen, Tumor Cell Kill

Vergleichsparameter sind die D_0 (Dosis, bei der $1/e = \text{ca. } 37\%$ überleben, bei dieser Dosis bei „single hit“-Kinetik *im Durchschnitt* ein Treffer pro Zelle) oder die $D_{10} = \ln 10 \times D_0 \approx 2,3 \times D_0$ (Dosis, bei der 10% überleben).

Die Strahlenempfindlichkeit variiert zwischen verschiedenen Tumorzellpopulationen in beiden Richtungen stärker als zwischen normalen Zellpopulationen.

Die effektive Überlebenskurve bei einer **fraktionierten Bestrahlung** setzt sich aus lauter kleinen, jeweils leicht bogigen „Cell survival Curves“ zusammen, die zusammen aber praktisch eine **Gerade** ergeben und somit (aufgrund der logarithmischen SF-Skala) eine **Exponentialfunktion** repräsentieren.

Testfrage: Angenommen, ein Tumor enthält 10^9 wachstumsfähige („clonogenic“) Zellen. Die dose-response-curve zeigt einen geraden Verlauf mit $D_0 = 3 \text{ Gy}$ (**typischer Wert für menschliche Zellen**). Welche Dosis wird diesen Tumor mit 90%iger Wahrscheinlichkeit komplett vernichten?

Lösung: Die Tumorzellzahl muß um den Faktor $10^9 / (1-90\%) = 10^{10}$ reduziert werden. Die D_{10} beträgt etwa $D_0 \times 2,3 \text{ Gy} = 6,9 \text{ Gy}$. Um statt einer Dekade 10 Dekaden zu töten, braucht es $10 \times D_{10} = 69 \text{ Gy}$ ⁸.

1.2.4 Der Zellzyklus (Hall Kap. 6)

Übersicht über den Zellzyklus⁹

Interphase	G ₁ -Phase (G steht für <u>G</u> ap, Vorbereitung der DNA-Synthese, sehr variable Dauer) S-Phase (DNA-Verdopplung, <u>S</u> steht für <u>S</u> ynthese von DNA, 6-8h) G ₂ -Phase (Vorbereitung der Zellteilung, 3-4h)
Mitose: 1h	Prophase (Kondensation der Chromosomen, Zentromere werden sichtbar) Metaphase (Chromosomen richten sich am Zelläquator aus, Spindeln bilden sich) Anaphase (Chromosomen wandern zu den Polen der Zelle) Telophase (Zelle teilt sich, Chromosomen entfalten sich wieder)

Die Zyklusdauer variiert bei Säugern hauptsächlich aufgrund unterschiedlich langer G₁-Phasen.

Hersellung synchronisierter Zellpopulationen zur Messung der Radiosensitivität in einzelnen Zyklusphasen:

- „Mitotic Harvest“: Auswaschen und Kultivieren speziell der mitotischen Zellen aus einer Kultur
- Zeitweise chem. Blockade der DNA-Synthese stoppt Zellzyklen am Ende der G₁-Phase (mit „hydroxyurea“)

Radiosensitivität in einzelnen Zyklusphasen

Mit einigen Ausnahmen besteht folgendes Grundmuster: Zellen sind am strahlenempfindlichsten zu Beginn (spätes G₂) und während der Mitose (M) sowie zu Beginn der DNA-Synthese (spätes G₁ / frühes S). Dagegen sind sie besonders unempfindlich nach der DNA-Synthese (spätes S / frühes G₂) und nach der Mitose (frühes G₁), falls die nächste DNA-Synthese noch nicht gleich beginnt (d.h. eine lange G₁-Phase, die ja sehr variabel ist). Warum das so ist, bleibt unklar; möglicherweise spielen neben der DNA-Verteilung auch zyklusabhängige Konzentrationschwankungen von Radioprotektoren („sulfhydryl“) eine Rolle.

Fazit: Sensibel zu Beginn der DNA-Synthese und zu Beginn/während der Mitose
Unsensibel nach DNA-Synthese und nach Mitose (falls nicht sofort wieder DNA-Synthese folgt)

Fraktionierte Radiotherapie bewirkt und nutzt eine teilweisen Synchronisation der Tumorzellzyklen, da zunächst überdurchschnittlich viele Tumorzellen in sensiblen Zyklusphasen sterben. Die überlebenden Zellen haben bis zur nächsten Dosiszeit, ebenfalls in eine sensiblere Phase zu gelangen. Falls zum Beispiel bei Hamsterzellen (Zykluszeit 11h) die nächste Dosis nach sechs Stunden gegeben wird, erwischt man die hauptsächlich aus der späten S-Phase stammenden „Überlebenden“ am Beginn der Mitose, wo sie jetzt besonders strahlensensibel sind. Nichttumöröse Zellen mit langen Zykluszeiten werden weniger geschädigt als rasch proliferierende Tumorzellen. Zusätzlich hilfreich sind **Checkpoint-Gene**, sie stoppen den Zellzyklus, wenn vorangehende Schritte nicht korrekt beendet wurden. Zur Reparatur von Chromosomenschäden kommt es deshalb zu einer Zyklusblockade in der späten G₂-Phase, was die Zellen bei fraktionierter Bestrahlung ebenfalls synchronisiert und bei der nächsten Bestrahlung tötet, da sie am Ende von G₂ besonders radiosensitiv sind.

Der Sauerstoffeffekt (Strahlenresistenz hypoxischer Zellen) variiert nur geringfügig innerhalb des Zellzyklus. Versuche mit jejunalem Mäuseepithel *in vivo* sowie mit Neutronen statt Röntgenstrahlen ergaben in etwa dieselben Resultate bezüglich Strahlenempfindlichkeit in den Zellzyklusphasen wie bereits beschrieben.

⁸ Da es während der Bestrahlung zu einer weiteren Vermehrung der Tumorzellen kommt, muß dies strenggenommen in die Rechnung mit einbezogen werden, zum Beispiel 3 Zellteilungen unter Radiotherapie bedeuten $2^3 = 8 \times$ mehr Tumorzellen, von 8 auf 10 aufgerundet sind also etwa eine Dekade mehr Zellen zu töten und damit nochmals 6,9 Gy mehr Dosis nötig! Der Sauerstoffeffekt (Tötung zuerst der sensitiveren aeroben Tumoranteile, dann erst Reoxygenierung der anaeroben Areale) ist ebenfalls nicht berücksichtigt.

⁹ Die „Schwarze Reihe“ Radiologie (VCH Verlag, 4.Aufl. 1988) beschreibt auch eine G₀-Phase (Ruhende Zelle)

1.2.5 Reparaturmechanismen, Dosisleistung¹⁰ und fraktionierte Bestrahlung (Hall Kap. 7)

Eine Bestrahlung kann für Zellen letal, potentiell letal oder subletal sein. *Potentiell letal* bedeutet Überleben durch *wachstumsfeindliche* Umweltbedingungen nach der Bestrahlung, so daß die nächste Zellteilung für mindestens 6 Stunden vermieden wird - damit bleibt Zeit für die DNA-Reparatur. Nennenswerte Reparaturen sind aber nur bei kleinem LET (Röntgen- und γ -Strahlen) möglich, nicht bei Neutronen- oder Alphastrahlung, bei denen somit auch keine *potentiell* letale Dosis existiert.

Effekte bei fraktionierter Bestrahlung („Vier R“):

1. **Reparatur** der DNA: Vereinfacht kann man postulieren, daß letalen Aberrationen jeweils *zwei* Doppelstrangbrüche mit Vertauschung von „abgebrochenen“ Chromosomenenden zugrunde liegen (siehe oben), somit kann die Reparatur eines Bruches *vor* Auftreten des nächsten Bruches die Zelle retten. Dieser „sublethal damage repair“ (wie bereits gesagt, nur bei kleinem LET) ermöglicht es, eine fraktionierte Gesamtdosis zu geben, die als Einmaldosis nicht mehr tolerabel wäre.
2. **Reassortment** - Wie oben beschrieben, sterben zunächst überdurchschnittlich viele Zellen, die sich gerade in sensiblen Zyklusphasen befinden. Die überlebenden Zellen gelangen bis zur nächsten Dosis in eine andere (oft sensiblere) Phase des Zellzyklus.
3. **Repopulation** - Nachwachsen von Zellen während längerdauernden Bestrahlungen
4. **Reoxygenation** - Initial hypoxische Tumorzellen werden unter fraktionierter Bestrahlung besser oxygeniert und damit strahlensensibler (akut durch Gefäßwiedereröffnung, chronisch durch verkürzte Diffusionswege)

Wie oben bereits beschrieben, setzt sich die effektive Überlebenskurve bei einer fraktionierten Bestrahlung aus lauter kleinen, jeweils leicht bogigen „Survival Curves“ zusammen, die sich bei immer kleineren Einzeldosen einer Gerade annähern, welche man auch bei Niedrigdosis-Dauerbestrahlung erhält. Aufgrund der logarithmischen Survival Fraction-Skala entspricht diese Gerade einer Exponentialfunktion.

Paradox: Mehr Wirkung durch kleinere Dosisleistung - der „inverse dose rate effect“:

Bei fraktionierter Bestrahlung mit **hoher** Dosisleistung (z.B. 1,5 Gy/h) „frieren“ alle überlebenden Zellen in ihrer jeweiligen Zyklusphase ein. Besser sind deshalb **niedrige** Dosisleistungen (0,4 Gy/h), hierdurch wird der Zellzyklus bis zu einem Block in der späten G₂-Phase fortgesetzt (siehe oben), was zu **höherer** Strahlensensitivität der überlebenden Zellen bei der nächsten Bestrahlung und somit im Endeffekt zu besserer Wirkung bei gleicher Gesamtdosis führt.

Brachytherapie

Intrakavitär zum Beispiel bei Cervix-Ca, **interstitiell** (seeds) zum Beispiel bei Prostata-Ca. **Temporäre Implantate** (normalerweise mit Afterloading) enthalten meist **Iridium-192** (günstig durch seine geringe Photonenenergie, früher nahm man Radium oder Cäsium). Als einzige Therapie ca. 60 Gy, bei Kombination mit externer Radiotherapie entsprechend weniger. **Permanente Implantate** enthalten Radionuklide mit kurzer HWZ (zum Beispiel Jod-125).

1.2.6 Der Sauerstoffeffekt (Hall Kap. 8)

Viele Substanzen beeinflussen die Strahlenwirkung - Sauerstoff ist die wirksamste und wichtigste.

Zur Wiederholung:

- a) direct action = Direkte DNA-Schädigung, dominiert bei hohem LET.
- b) indirect action = Durch Gamma- oder Röntgenstrahlung entstehen reaktionsfreudige freie Radikale.

Sauerstoff beeinflusst nur die indirekte Strahlenwirkung, indem es sich in der „chemischen Phase“ der Strahlenwirkung (s.o.) mit freien Radikalen verbindet und dadurch die Schäden „fixiert“, die von den freien Radikalen angerichtet werden.

Oxygen Enhancement Ratio = OER = Dosis ohne O₂ / Dosis gleicher Wirkung mit O₂

Da freie Radikale ca. 2/3 der Wirkung von Gamma- oder Röntgenstrahlung vermitteln, wird durch totalen Sauerstoffentzug eine gesteigerte Strahlenresistenz maximal um den Faktor drei bewirkt. Umgekehrt genügen bereits sehr geringe Sauerstoffmengen, um die Sensitivität gegenüber Röntgen- und Gammastrahlung erheblich zu steigern: Bei nur 3 mm Hg O₂-Partialdruck wird bereits eine OER von 2,0 erreicht, normale Gewebepartialdrücke von ca. 20-40 mm Hg (noch weit unter dem atmosphärischen O₂-Partialdruck von ca. 155 mm Hg) führen schon zu einer OER knapp unter dem theoretische Maximum von 3,0.

- OER = ca. 2,5 - 3,0 für Röntgen- bzw. Gammastrahlung

¹⁰ Dosisleistung = Dosis pro Zeit

- OER = ca. 1,6 für Neutronenstrahlung
- OER = ca. 1,0 für Alphastrahlung (d.h. kein Sauerstoffeffekt bei sehr hohem LET, da fast nur „direct action“)

Warum bereitet der Sauerstoffeffekt den Radiotherapeuten meistens keine Probleme?

Sauerstoff diffundiert in ausreichender Menge nur rund 0,1 mm weit durch Gewebe - in Malignomen findet man deshalb oft einen Saum **chronisch hypoxischer Tumorzellen** um Nekrosen herum. Zusätzlich treten **akut hypoxische Tumorzellen** durch Gefäßverschlüsse auf. Mit Entdeckung des Sauerstoffeffekts nahm man an, daß durch Hypoxie strahlenresistente Tumorzellen nicht ausreichend bestrahlt werden und experimentierte deshalb mit Sauerstoffkammern sowie Strahlung mit höherem LET. Das „Hypoxieproblem“ ist aber praktisch keines, denn tierexperimentell fanden sich zwar meist rund 10-15% hypoxische Tumorzellen, jedoch nahm der Anteil hypoxischer Zellen unter einer *fraktionierten* Radiotherapie *nicht* zu. Folglich kam es zur **Reoxygenation** - initial hypoxische Zellen werden unter fraktionierter Bestrahlung besser mit Sauerstoff versorgt und damit sensibler.

Fazit: Wenn Reoxygenation stattfindet, sind hypoxische Tumorzellen kein Problem.

Reoxygenation beruht auf zwei Mechanismen:

- a) akut - durch Wiedereröffnung verschlossener Gefäße
- b) chronisch - durch verkürzte Diffusionswege infolge Tumorreduktion

1.2.7 Radioprotektoren - die chemische Keule gegen den Sauerstoffeffekt (Hall Kap. 9)

Neben Giften wie Kohlenmonoxid, die durch generelle Hypoxie zu vermehrter Strahlenresistenz führen, gibt es eine bemerkenswerte Gruppe „echter“ Radioprotektoren. Ein typisches Beispiel ist das Cysteamin mit der Strukturformel $\text{SH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$. Diese Radioprotektoren bestehen aus einer SH-Gruppe, dann folgt eine Kette von 2-3 Kohlenstoffatomen und am anderen Ende eine stark basische Gruppe wie NH_2 . **Der Schutzeffekt beruht größtenteils auf der Abblockung des Sauerstoffeffekts, da die SH-Gruppe dem Sauerstoff freie Radikale „wepschnappt“.**

Dose Reduction Factor = DRF = Dosis mit Radioprotektor / Dosis gleicher Wirkung ohne Radioprotektor

Da freie Radikale ca. 2/3 der Wirkung von *locker* ionisierender Strahlung (Gamma- oder Röntgenstrahlung) vermitteln, wird durch Radioprotektoren analog zur OER (s.o.) **maximal ein DRF von etwa drei** erreicht. Bei hohem LET (zum Beispiel Alphastrahlung) mit geringer OER sind Radioprotektoren dagegen nur gering wirksam. Auch hypoxische Zellen können sie nicht strahlenresistenter machen, da hier kein Sauerstoffeffekt besteht.

Das amerikanische Militär hat im „Walter Reed Army Hospital“ über 3000 Verbindungen getestet, um für einen eventuellen Atomkrieg den perfekten Radioprotektor zu finden (maximaler Schutz und minimale Nebenwirkungen). Die SH-Gruppe wurde zur Verringerung der Toxizität mit einer Phosphatgruppe „abgeschirmt“, die am Wirkort wieder abgespalten wird. Die getesteten Substanzen wurden WR-1, WR-2, WR-3 usw. durchnummeriert. WR-638 (Cystaphos) soll angeblich als Tablette von der russischen Infanterie mitgeführt worden sein, es wirkt aber nur parenteral. **WR-2721 (Amifostin)** ist die beste geprüfte Substanz mit einem DRF nahe am theoretischen Maximum von drei und tolerabler Toxizität. Allerdings hilft auch Amifostin in einem Atomkrieg zwar gegen die Gammastrahlung des Fallouts, aber wenig gegen die initiale Neutronenstrahlung.

Amifostin wirkt in gesundem Gewebe (möglicherweise aufgrund einer geringeren Phosphataseaktivität in Tumorgefäßwänden) in der Regel rascher als in Tumoren. Einige Minuten nach Amifostingabe könnte man deshalb versuchen, einen noch ungeschützten Tumor mit einer Dosis bestrahlen, die sonst viel zu hoch für die Umgebung wäre. Wegen der Blut-Hirn-Schranke ist das ZNS jedoch für Amifostin i.v. unerreichbar. Auch andere Gewebe wie die Lunge werden nur wenig geschützt. Radiotherapieversuche unter Amifostin i.v. sind derzeit experimentell und prinzipiell riskant, bei fehlerhaftem Schutz droht eine fatal hohe Strahlendosis. Klinisch einsetzbar ist Amifostin als Spray, um vor einer Radiotherapiesitzung die Mundschleimhaut zu schützen.¹¹

1.2.8 Akute Ganzkörperbestrahlung - die akute Strahlenkrankheit (Hall Kap. 18)

Daten aus Tierversuchen und Daten von verstrahlten Menschen (Hiroshima und Nagasaki, Marshallinseln, Tschernobyl) zeigten insgesamt **drei Todeswege**, die sich aber teilweise vermischen können.

Falls nicht eine unmittelbar tödliche Dosis gegeben wird, beginnt das Strahlensyndrom mit einer **Prodromalphase**: Sie weist auf eine potentiell tödlicher Dosis hin (mindestens einige Gray) und gibt einen Hinweis auf den weiteren Verlauf. Kurz nach der Exposition zeigen sich gastrointestinale und neurologische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Kopfweg. Sofortiger Durchfall, Fieber und Blutdruckabfall sind Zeichen einer sicher tödlichen Dosis von über 10 Gy. Nach 1-2 Tagen gehen die Prodromalsymptome in eine - je nach Dosis - kaum erkennbare bis wochenlange asymptomatische **Latenzphase** über.

¹¹ Lindegaard JC, Grau C: Has the outlook improved for amifostine as a clinical radioprotector? Radiother Oncol 2000 Nov;57(2):113-8

Ganzkörperdosis	Syndrom	Klinik
100 Gy	cerebrovascular syndrome (letal)	Akute neurologische Ausfälle und HerzKreislaufversagen. Genaue Todesursache unklar, geänderte intracranielle Gefäßpermeabilität? Wenige dokumentierte Fälle.
über 10 Gy	Gastrointestinale syndrome (letal)	Schwere Prodromalphase, nach einigen Tagen Latenzzeit Tod durch nicht mehr nachwachsendes Darmepithel (Absterben der Stammzellen). Hartnäckiger Durchfall, Erbrechen, Lethargie.
ca. 2 - 8 Gy	hematopoietic syndrome = "bone marrow death" (nicht immer letal)	Leichte Prodromalphase, dann Latenzzeit, eventuell gastrointestinale Symptome (Epitheldefekte/Ulcera). Hauptproblem wird dann die fehlende Hämatopoese, es kommt nach bis zu 30 Tagen zu Leuko- und Thrombozytopenie mit lebensgefährlichen Infekten und Blutungen. Anämie ist eher hämorrhagisch als aplastisch bedingt. Die menschliche LD _{50/60} (50% Tote ohne spezifische Therapie nach 60 Tagen) liegt bei etwa 4 Gy.

Therapieempfehlungen

unter 4-5 Gy: Symptomatisch, ggf. Antibiotika bei Infekten, Thrombozytenkonzentrate bei Blutungen usw.

5-8 Gy: Antisepsis, totale Isolation, hochdosierte prophylaktische Antibiotikgabe. Man könnte die menschliche LD_{50/60} so aufgrund von Tierversuchen vermutlich auf ca. 8 Gy steigern.

8 - 10 Gy In diesem (schmalen!) Bereich wäre möglicherweise eine KM-Transplantation sinnvoll, wie sie auch zur „Rettung“ von Leukämiepatienten nach therapeutischer Ganzkörperbestrahlung angewandt wird. Risiko von graft-versus-host-Reaktionen. Bislang nur ein einziges erfolgreich transplantiertes Strahlunfallopfer (Tschernobyl).

über 10 Gy Symptomatisch, infauste Prognose.

Sowohl bei der Auswertung früherer Fälle als auch in der konkreten Therapiesituation besteht oft das Problem, daß die wirkliche **Gesamtkörperdosis nur ungenau zu schätzen** ist. Die Methode, Aberrationen in stimulierten Lymphozyten aus einer Blutprobe zu zählen, versagt bei einer Dosis über 4-5 Gy, die zu einem raschen Verschwinden peripherer Lymphozyten führt. Das macht es natürlich schwierig, die Indikation zur KM-Transplantation zu stellen, die bei 8-10 Gy erfolgen soll.

Krebs nach akuter Ganzkörperbestrahlung?

Aufgrund von epidemiologischen Daten japanischer Atombombenopfer schätzt man, daß zusätzlich zur natürlichen Krebsrate **pro erhaltenem Sievert** Strahlung bei der Gesamtbevölkerung ca. 5-10% dazugezählt werden muß (siehe nächstes Kapitel). Bei einer spontanen Krebshäufigkeit von ca. 20% wird das Krebsrisiko nach einer akuten Ganzkörperbestrahlung mit 2 Sievert also vermutlich auf mindestens 30% erhöht. Bei Unfallopfern aus der Industrie usw. sind die Fallzahlen für eine aussagekräftige Statistik zu klein.

1.2.9 Krebs durch ionisierende Strahlung (Hall Kap. 19)

a) Stochastische Strahlenwirkung = Mutationen

Mit der Dosis ändert sich zwar die Schadenswahrscheinlichkeit, nicht aber das Schadensausmaß (Krebs oder Erbkrankheiten). Es existiert **kein messbarer Schwellenwert**; es gibt keinen Grund, nicht anzunehmen, daß bereits ein einziges Photon eine Mutation verursachen kann, die letztendlich zu Krebs führt.

b) Deterministische Strahlenwirkung = Beendet Leben oder Fortpflanzungsfähigkeit von Zellen

Tritt ab einem **Schwellenwert** auf, **dosisabhängiges Schadensausmaß** (zum Beispiel strahlungsinduziertes Katarakt, Strahlendermatitis usw.)

Historische Beispiele für statistisch nachweisbare stochastische Strahlenwirkung:

- Hautkrebs bei den ersten Röntgenologen (diese hatten ausserdem oft auch chronische Strahlendermatitis).
- Lungenkrebs bei Pechblende- und Uranbergwerksarbeitern (durch Radon).
- Knochentumoren bei Arbeiterinnen, die Ziffernblätter mit radiumhaltigen Leuchtfarben bemalten und den Pinsel mit der Zunge anspitzten, und nach therapeutischer Radiuminjektion wegen M. Bechterew oder Tbc (Einbau des Alphastrahlers Radium statt Kalzium im Knochen).
- Lebertumoren durch das thoriumhaltige Kontrastmittel Thorotrast (Alphastrahler).
- Überlebende der Atombomben von Hiroshima und Nagasaki
Aus diesen Daten wurden wegen der großen Anzahl Betroffener praktisch alle Risikoschätzungen abgeleitet.

- a) nach 5-15 Jahren AML und CML (nicht aber ALL oder CLL, nur myeloische Leukämien), wurden wegen der kurzen Latenzzeit früher irrtümlich für häufiger als solide Tumoren gehalten.
 b) nach über 20 Jahren solide Malignome.

Dabei besteht offenbar eine variable Latenzzeit: Solide Tumoren behielten ihre typische Altersverteilung, das heißt egal ob mit 20 oder 40 bestrahlt, der Brustkrebs kommt im selben Alter wie bei nicht bestrahlten Frauen, nur eben *häufiger*.

- AML und CML nach Radiotherapie wegen M. Bechterew.
- Brustkrebs bei mit Pneumothorax behandelten, mehrere hundertfach durchleuchteten Tbc-Patientinnen und Atombombenopfern.
- Schilddrüsenkrebs (meist gut differenziert, über 90% Heilungsschance) bei Atombombenopfern, Bewohnern der Marshallinseln (Atomtestgebiet), Kinder nach Röntgenepilation wegen Tinea capitis usw.

Je höher die Dosis, desto mehr Tumoren werden induziert; erst bei sehr hoher Dosis (mehrere Gy) nimmt die Tumorrage wieder ab, da die Tumorzellen gleich abgetötet werden (Bestrahlung als Ursache und Therapie).

Absolute Risk Model: Addition strahleninduzierter Tumoren unabhängig und zusätzlich zur natürlichen Krebsrate

Relative Risk Model: Relative Erhöhung der natürlichen Krebsrate und damit viele Tote vor allem im hohen Alter
 Die Wahrheit liegt irgendwo dazwischen in einer komplizierten Formel... Aufgrund der lückenhaften epidemiologischen Daten bleibt Interpretationsspielraum für verschiedene Modelle. Die Wirkung kleiner Dosen wie zum Beispiel von Radongas im Keller, von benachbarten Atomkraftwerken (wenn es nicht grade Tschernobyl ist) oder auch von diagnostischen Röntgenuntersuchungen lässt sich statistisch *nicht* sicher beurteilen. Radiotherapie führt zu einer leicht erhöhten Rate von Zweitkarzinomen (anscheinend sind ca. 5% aller Zweitkarzinome strahleninduziert). Einige Studien zeigen ein erhöhtes Risiko kindlicher Tumoren nach Röntgenuntersuchungen der Mutter in der Schwangerschaft (s.u.). Grob zusammengefaßt schätzt(!) die ICRP (International Commission on Radiological Protection) folgendes:

Das Risiko, im Laufe des restlichen Lebens an Krebs zu erkranken, steigt im Durchschnitt aller Altersklassen pro Sievert effektive Dosis um 5-10% (5% für niedrige Dosen und Dosisleistungen bis 10% für hohe Dosen und Dosisleistungen). Für die arbeitende Bevölkerung (also ohne Kinder) erhält man 4-8%.¹² Im Strahlenschutzkurs wurden 4%/Sv für Berufstätige und 5%/Sv für die Gesamtbevölkerung genannt.

Dabei verliert der strahlenbedingte Tumorpateint laut E.Hall aber schätzungsweise *durchschnittlich* nur 13-15 Lebensjahre, da er bei Erkrankungsbeginn im Schnitt schon ca. 70 Jahre alt ist.

Anhand dieser Schätzwerte ergibt sich (immer unter der unbeweisbaren Annahme einer linearen Dosis-Wirkungskurve bis zum Nullpunkt!!) bei einem Röntgenthorax (0,08 mSv effektive Dosis) folgendes Krebsrisiko:
 $0,08 \text{ mSv} \times 5\%/\text{Sv} = 0,08 \text{ mSv} \times 0,05 / 1000 \text{ mSv} = 0,000004$ zusätzliche Krebstote pro Röntgenthorax
 = 4 zusätzliche Krebstote pro eine Million Thoraxaufnahmen. Ein „Lungenembolie-CT“ mit 20 mSv verursacht nach dieser Berechnungsmethode schon einen Krebstoten pro 1000 untersuchte Patienten...

Mechanismen der Karzinogenese

Tumorentstehung ist möglich durch Aktivierung von **Onkogenen**, durch Verlust von **Suppressorgenen** oder durch eine Kombination von beidem. Strahlung oder Chemikalien könne Proto-Onkogene aktivieren. Das ist möglich durch Punktmutationen, Aberrationen oder „gene amplification“ (Aktivierung durch das Vorhandensein vieler Kopien des Proto-Onkogens). Aktivierte Onkogene werden außerdem auch durch Retroviren in Zellen eingeschleust.

Grundsätzlich müssen mehrere (mindestens zwei) Onko- und/oder Suppressorgene zur endgültigen malignen Entartung zusammenwirken. Aktivierte Onkogene sind dominant, das heißt nur *einer* Kopie des Onkogens genügt für seine Wirkung. Fehlende Suppressorgene sind rezessiv, d.h. sie machen sich nur phänotypisch bemerkbar, wenn *beide* Kopien des Gens defekt sind (zum Beispiel beim Retinoblastom). Das bekannteste Suppressorgen dürfte *p53* sein. Auch zahlreiche Onkogene (zum Beispiel *ras*) wurden bereits identifiziert.

¹² Hall schreibt auf S. 335 von 4 bis 8×10^{-2} bzw. 5 bis 10×10^{-2} Krebstoten pro Sievert je nach Population, Dosis und Dosisleistung, also 4-8% bzw. 5-10%. Auf S.336 und S. 346 schreibt er dagegen von 4 bis 8×10^{-4} bzw. 5 bis 10×10^{-4} Krebstoten pro Sievert. Vermutlich hat er dabei aber Krebstote *pro rem = 0,01 Sv* gemeint...

Ataxie-Teleangiectasie-Syndrom

Die Träger dieser Mutation auf Chromosom 11 können DNA-Schäden nicht richtig reparieren; **Homozygote** haben neurologische Ausfälle, okulokutane Teleangiectasien und ein massiv erhöhtes spontanes Krebsrisiko. Übliche Radiotherapiedosen führen bei ihnen zu verheerenden Nekrosen. Die klinisch unauffälligen **heterozygoten** Merkmalsträger (1-3% der Bevölkerung) sind ebenfalls einem (allerdings weniger stark) erhöhten Krebsrisiko ausgesetzt. 20% der Brustkrebsfälle bei jungen Frauen sollen darauf beruhen. Vermutlich sind sie auch sensibler gegen ionisierende Strahlung, deshalb Mammakarzinomrisiko durch Mammographie bei Heterozygoten??

1.2.10 Sterilität und Erbkrankheiten durch ionisierende Strahlung (Hall Kap. 20)

a) Sterilität durch ionisierende Strahlung

Männer: Die Spermaproduktion beginnt ab der Pubertät und hält lebenslang an. Die Stammzellen (Spermatogonien) wandeln sich über diverse Zwischenstufen innerhalb von 2-3 Monaten in Spermatozoen um. Da die Stammzellen wie üblich am sensibelsten sind, tritt Sterilität erst 2-3 Monate nach Bestrahlung ein.

Temporäre Sterilität: Ab einer Dosis von ca. 0,15 Gy bzw. einer Dosisleistung von ca. 0,4 Gy/Jahr.

Permanente Sterilität: Ab einer Dosis von ca. 3,5 - 6 Gy bzw. einer Dosisleistung von ca. 2 Gy/Jahr. Hormonstoffwechsel, Potenz usw. werden bei dieser Dosis nicht beeinträchtigt.

Frauen: Die Oozyten werden bereits im Embryo produziert und ruhen, bis sie benötigt werden. **Permanente Sterilität** besteht ab einer Dosis von ca. 2,5 - 6 Gy bzw. einer Dosisleistung von ca. 0,2 Gy/Jahr über viele Jahre. Im Gegensatz zu Männern wird bei Frauen der **Hormonstoffwechsel gestört**, es tritt eine Art strahleninduzierte Menopause auf.

b) Erbkrankheiten durch ionisierende Strahlung – das genetische Strahlenrisiko

Ionisierende Strahlen verursachen dieselben Mutationen, die auch sonst auftreten. Deshalb kann man sie nur statistisch nachweisen und braucht große Fallzahlen. In Hiroshima und Nagasaki wurden Totgeburten, Kindersterblichkeit, größere kongenitale Defekte und speziell kindliche Abnormalitäten der Geschlechtschromosomen sowie die Mutationen diverser Plasmaproteine und Erythrozytenenzyme untersucht. Die erhöhten Mutationsraten waren dort *nicht* statistisch signifikant, werden aber dennoch zusammen mit Mäuseexperimenten zu einer groben Risikoschätzung benutzt. Die „doubling dose“ (s.u.) für diese Ereignisse/Mutationen betrug ca. 1,5 Gy.

Insgesamt beruht die Abschätzung des genetischen Strahlenrisikos zu einem guten Teil auf Mäuseversuchen. Eine Versuchsserie testete den Nachwuchs bestrahlter Mäuse auf Skelettanomalien. Das hochkomplizierte „**Megamouse Project**“ (mit ca. 7.000.000 Mäusen) untersuchte sieben auch spontan auftretende Mutationen mit bekanntem Genlokus, die zu bestimmten Farbvarianten oder Ohrveränderungen führen. Diese Mutationen wurden unter Bestrahlung häufiger - mit folgenden Resultaten:

- Die Radiosensitivität bezüglich verschiedener Mutationen ist um bis zu Faktor 35 unterschiedlich.
- Die Spermatogenese ist besonders radiosensitiv - bei niedrigen Dosisleistungen steigt die Mutationsrate in Eizellen dagegen kaum. Deutlicher „Dose-rate-effect“: Kleine Dosisleistungen über längere Zeit verursachen in der Spermatogenese viel weniger Mutationen als eine akute Einzeldosis.
- Die genetischen Folgen nehmen ab, je länger man zwischen Bestrahlung und Befruchtung wartet. Offenbar werden mutierte Zellen während der Spermatogenese repariert oder ausgesondert. Deshalb wird empfohlen, daß bestrahlte Männer ab ca. 0,1 Gy etwa 6 Monate warten (theoretisch würden 3 Monate reichen), bevor sie Kinder zeugen.
- Sowohl serielle als auch PS/2- und USB-Mäuse sind extrem strahlenresistent (siehe Informatikkapitel).

Relatives und absolutes Mutationsrisiko durch ionisierende Strahlung

a) Relatives Risiko: Faktor, um den die Mutationsrate gegenüber der spontanen Mutationsrate ansteigt. Die „**Doubling Dose**“ verdoppelt die Spontanmutationsrate.

b) Absolutes Risiko: Betrachtet wird nur der Anteil strahleninduzierter Mutationen (ohne Spontanmutationen)

Abschätzung des relativen Mutationsrisikos beim Menschen

Grundannahmen: Die meisten Mutationen - spontan oder strahleninduziert - sind schädlich. Jede Dosis, egal wie klein, erhöht das Risiko. Mäusedaten lassen sich mit Einschränkungen/Korrekturen auf Menschen übertragen.

Schätzwerte: Die humane „doubling dose“ (Verdopplung der Spontanmutationsrate) wird insgesamt grob geschätzt auf 1 Gy bei niedriger Dosisleistung und auf 0,4 Gy bei hoher Dosisleistung. Nur 1-6% der Spontanmutationen werden durch natürliche Hintergrundstrahlung verursacht. Die direkte Schädigung von Embryonen ist (in Bezug auf

verlorene Lebensjahre und Behinderungen) insgesamt relevanter als die genetische Strahlenwirkung (siehe nächstes Kapitel).

1.2.11 Intrauterine Strahlenschäden (Hall Kap. 21)

Abhängig von Schwangerschaftswoche, Dosis und Dosisleistung kann ionisierende Strahlung katastrophale Folgen für ungeborene Kinder haben, es besteht vor allem in der frühen Schwangerschaft eine hohe Strahlenempfindlichkeit.

a) Tod, Missbildungen und Wachstumsstörungen

Die Wochenangaben der Tabelle beziehen sich auf *Menschen*. Die analogen Zeiten bei Mäusen sind kürzer.

Präimplantation, frühe Embryonalphase	Kleinste LD₅₀, aber „Alles oder Nichts“: Spontanabort oder normale Entwicklung.
Organogenese in der Embryonalphase	Etwa 4. - 11. Woche: In der Organogenese kommt es bei Nagetieren zu Missbildungen und temporären Wachstumsstörungen , die Nachkommen sind teilweise nicht extrauterin lebensfähig. Bei 2 Gy sind praktisch alle Mäusebabys missgebildet, viele sterben perinatal. In dieser Phase sind beim Menschen neben Strahlung auch Thalidomid (Contergan®) oder Rötelnviren gefährlich. Beim Menschen dauert im Gegensatz zur Maus die Migration der Nervenzellen besonders lange, vermutlich entstanden deshalb bei den japanischen Atombombenopfern hauptsächlich ZNS-Defekte . Vor der 8. Woche ist Mikrozephalie meist nicht mit IQ-Defizit verbunden. Besonders kritisch für die geistige Entwicklung ist die 8. - 15. Woche (geringer bis zur 25. Woche): Es droht Mikrozephalie mit IQ-Defizit . Es handelt sich dabei insgesamt um deterministische Effekte, das Schadensausmass ist also dosisabhängig (30 IQ-Punkte pro Gray) , und es besteht ein Schwellenwert von ca. 0,1 Gy .
Fetalzeit	In der Frühphase eventuell persistierende Wachstumsstörungen .

Ab ca. 1 Gy werden intrauterin die Gonaden so geschädigt, daß später Fertilitätsstörungen auftreten.

b) Krebs

Hier geht es im Gegensatz zu den Missbildungen um **stochastische Effekte**. Mehrere Studien belegen ein **erhöhtes Krebsrisiko intrauterin geröntgter Kinder**. Da Röntgenaufnahmen jedoch eher bei *kranken* Müttern angefertigt werden, müssen für einen Nachweis von Strahlenschäden sonstige mit Krankheit assoziierte Ursachen (denkbar wäre zum Beispiel eine mütterliche Medikamenteneinnahme oder eine generell ungünstigere mütterliche Konstitution) ausgeschlossen werden. Dies gelang durch Studien mit *anderweitig gesunden* Müttern, die nur wegen einer Zwillingsschwangerschaft geröntgt wurden - es ergaben sich auch für diese Zwillinge ähnlich erhöhte Krebsrisiken.

Fazit: Bereits wenige intrauterine Röntgenaufnahmen erhöhen das (allerdings natürlicherweise geringe) Krebsrisiko im Kindesalter signifikant. **Das zusätzliche kindliche Krebstodesrisiko wird auf ca.- 0,01% pro mSv in utero geschätzt.** Das bedeutet, daß zum Beispiel aufgrund einer Strahlenexposition von 1 mSv in utero jedes 10.000ste Kind später an Krebs sterben wird¹³. Möglicherweise steigt auch die Krebsrate in weit höherem Alter noch an (die japanischen Atombombenopfer kommen jetzt in dieses Alter...)

Aus diesen Daten zog die Eidgenössische Kommission für Strahlenschutz (EKS) folgende Konsequenzen:

c) Konsequenzen für *beruflich strahlenexponierte Schwangere*

In der Schweiz gelten in Umsetzung der ICRP-Empfehlungen (International Commission on Radiological Protection) folgende Vorsichtsmaßnahmen:

1. Vor Feststellung der Schwangerschaft genügt (auch dank der „Alles-oder-Nichts“-Regel) der übliche Schutz der Arbeitenden mit folgenden **Dosisgrenzwerten**:
 - a) Effektive Dosis für 16-18-jährige unter 5 mSv/Jahr, ab 18 Jahre **20 mSv/Jahr**
 - b) Effektive Organdosis Augenlinse unter 150 mSv/Jahr
 - c) Effektive Organdosis Haut/Hände/Füsse unter 500 mSv/Jahr

¹³ Je nach Technik usw. kommt man zum Beispiel mit einer Beckenübersichtsaufnahme bereits auf mindestens 1 mSv. Weitere Dosisangaben siehe unter d).

2. Nach Feststellung der Schwangerschaft „Dosisbegrenzung auf das Niveau der Allgemeinbevölkerung“ von 3 mSv/Jahr:
 - a) Effektive Dosis auf Bauchoberfläche unter 2 mSv für die restliche Schwangerschaft
Das sollte bei Röntgenstrahlung unter 1 mSv für das ungeborene Kind bedeuten.
 - b) Effektive Dosis durch Radionuklidinkorporation am Embryo unter 1 mSv für die restliche Schwangerschaft
3. Keine Anwesenheit in Untersuchungsräumen, während dort Röntgenstrahlen appliziert werden.
Kein direkter Kontakt mit nuklearmedizinischen Patienten.

Diese Grenzwerte gelten *nicht* für nichtberuflich Pflegende und Flugpersonal. Natürliche Strahlung und allfällige medizinische Massnahmen werden *nicht* zur beruflich erhaltenen Dosis addiert.

d) Konsequenzen für schwangere Patientinnen

1. Die alte „10-Tage-Regel“ (Röntgen nur in den ersten 10 Zyklustagen) als Vorsichtsmaßnahme ist obsolet.
2. Gebärfähige Frauen immer nach Schwangerschaft fragen - Im Zweifel von einer Schwangerschaft ausgehen.
Die juristische Verantwortung trägt der Arzt.
3. Die folgenden Dosiswerte schwanken je nach Untersuchungstechnik bis zu einem Faktor von drei.
Das ungeborene Kind erhält laut EKS durchschnittlich an Dosis bei ...

... Röntgenaufnahmen von Thorax, Schädel, Extremitäten	< 0,01 mSv
... Beckenübersichtsaufnahme	1 mSv
... Nuklearmedizin (Schilddrüsen- oder Knochenszintigraphie)	bis zu 5 mSv
... CT mit Uterus im Untersuchungsgebiet	20 mSv
... Zweiminütiger Durchleuchtung	20 mSv

Röntgenaufnahmen von Thorax, Schädel, Extremitäten (natürlich ohne Hüftgelenke) können aufgrund dieser Daten zu jedem Zeitpunkt einer Schwangerschaft angefertigt werden. Sonstige Untersuchungen (Abdomen, Nuklearmedizin usw.) nur bei vitaler Indikation und besonders dosissparend (Medizinphysiker fragen).

e) Wenn es doch passiert ist - Dreistufenplan nach einer pränatalen Strahlenexposition¹⁴

1. Uterusdosis unter 20 mSv ⇒ keine weiteren Massnahmen
Hiervon kann immer ausgegangen werden, wenn der Uterus nicht im Nutzstrahlenbündel lag. Auch in der Nuklearmedizin ergeben sich erfahrungsgemäß maximal ca. 5 mSv. Andernfalls - bei CT Abdomen, Angiographie, AUG, Zystographie, Kolonkontrasteinlauf usw. erfolgt Schritt 2:
2. Dosisberechnung am Uterus anhand von Standardwerten der benutzten Anlage und den Grössenverhältnissen der Patientin. Falls diese Berechnung über 50 mSv ergibt, geht man über zu Schritt 3:
3. Rekonstruktion der Untersuchung mit Phantommessungen durch Medizinphysiker, um die exakte Dosis zu berechnen. 50 mSv bedeuten ein zusätzliches kindliches Krebsrisiko von ca. 0,5%. Die Schwangere ist laut EKS hierüber aufzuklären.

Bis 100 mSv sind nur die stochastischen Effekte (Krebsrisiko) relevant - Ab dem Schwellenwert von ca. 100 mSv in der 4.-25. Woche treten zusätzlich deterministische Effekte wie Mikrozephalie und geistige Defizite auf. Diese Schwelle wird oft (vgl. Hall S. 376) als Grenze angesehen, ab der eine Abtreibung aus medizinischer Indikation in Frage kommt - wobei für eine solche Entscheidung natürlich nicht nur die Millisievert relevant sind...

1.2.12 Strahlenkatarakt (Hall Kap. 22)

Katarakt¹⁵ = Jegliche Trübung der Augenlinse von kleinen Flecken bis zu völliger Lichtundurchlässigkeit, egal welcher Ursache. Vorne besteht die Linse aus lebenslang teilungsfähigem Epithel, die reifenden Zellen werden kernlos und wandern nach hinten aus. Wenn Strahlung Linsenzellen in der Zellteilungsphase schädigt, werden die „verletzten“ Zellen nicht abgebaut, sondern sammeln sich ebenfalls am hinteren Linsenpol. Da sie undurchsichtig sind, entsteht ein Katarakt. Er beginnt nach einer Latenzzeit von Monaten bis Jahren punktförmig am Linsen-hinterpol und wird dann eventuell größer und inhomogener. Es handelt sich um eine **deterministischen Strahlenspätchaden**, es gibt also einen Schwellenwert, ab dem mit steigender Dosis bei immer kürzerer Latenzzeit zunehmend gravierendere Katarakte auftreten.

¹⁴ Gemäß Empfehlungen der einschlägigen Fachgesellschaften incl. Schweiz. Gesellschaft für Med. Radiologie, publiziert in der Schweizerischen Ärztezeitung Heft 18/1994, übernommen von der Eidgenössische Kommission für Strahlenschutz (EKS).

¹⁵ Vom griechischen „herabstürzend“, deshalb auch die als Katarakte bezeichneten Nilstromschnellen.

Der Schwellenwert wird beim Menschen auf eine Einzeldosis von ca. **2 Gy** Röntgenstrahlung geschätzt. Im Dosisbereich von 2,5 - 6,5 Gy liegt die Latenzzeit bei durchschnittlich 8 Jahren. *Progressive* Katarakte drohen ab ca. **5 Gy**.

Die relative biologische Wirksamkeit von Neutronen und anderen dicht ionisierenden Strahlenarten bezüglich der Kataraktentstehung ist extrem hoch, im Bereich kleiner Dosen bis zu RBW = 50, d.h. 100 mGy Neutronen wirken wie 5000 mGy = 5 Gy Röntgenstrahlung. Deshalb bekamen einige Physiker und Ingenieure nach der Entwicklung der ersten entsprechenden Beschleunigersysteme Strahlenkatarakte. Ansonsten ist der Strahlenkatarakt ein Problem von Strahlentherapiepatienten bei Tumoren im Kopfbereich.

In der Schweiz beträgt die maximal erlaubte effektive Organdosis an der Augenlinse für beruflich exponierte Personen 150 mSv/Jahr.

Nachtrag Februar 2008: Bei *fraktionierter* Bestrahlung wurde (laut ICRP-Guideline 60) bislang sogar ein Schwellenwert von 5 Gy für Strahlenkatarakte angenommen. Neue Studien an japanischen Atombombenüberlebenden (*Neriishi et al, Radiat Res 2007 Oct;168(4):404-8*) bzw. an „Liquidatoren“ in Tschernobyl (*Worgul et al, Radiat Res 2007 Feb;167(2):233-43*) haben aber erheblich tiefere Schwellenwerte ergeben, die wahrscheinlich **deutlich unterhalb von 1 Gray** liegen (statistisch leider nicht genauer bestimmbar).

Ein Schädel-CT hat typischerweise eine effektive Dosis von grob 2 mSv pro Serie, eine CT-Angio (Kopf plus Hals) etwa 4 mSv. Damit wird man auch nach dutzenden CT-Untersuchungen kein Katarakt induzieren. Meiner Meinung nach ist es deshalb ein Irrglaube, dass die Augenlinsen im CT geschont werden müssen. Ausnahme ist die Perfusionsbildgebung: Hier wird ein schmaler Bereich z.B. 60 mal gescannt, und es sind relativ hohe Dosen pro Scan üblich (man braucht eine gute Kontrastauflösung). Dabei sollen laut Cohnen et al. (AJNR 2006 Sep;27(8):1741-5) lokale Dosen im Bereich von etwa 0,1-0,4 Gy auftreten, die für die Linsen eventuell gefährlich sind.

1.2.13 Radiologische und nuklearmed. Diagnostik: Vergleich Nutzen/Risiken (Hall Kap. 24)

Wird im nachfolgenden Themenblock Strahlenschutz abgedeckt.

1.2.14 Strahlenschutz (Hall Kap. 25)

Wird ebenfalls im nachfolgenden Themenblock Strahlenschutz abgedeckt.

2 Strahlenschutz / Medizinrecht (15 Fragen, Wichtung 2)

2.1 Strahlenschutz

Für dieses Kapitel sind auch die Abschnitte 1.1.8 (Dosisbegriffe) und 1.1.9 (Dosimetrie) relevant, eventuell nochmals durchlesen. **In der Prüfung wurden immer wieder Dosisgrenzwerte abgefragt!**
Die Themenauswahl in diesem Kapitel basiert auf dem Skript von Frau Dipl.phys. I. Cordt.
Notendurchschnitt in Strahlenschutz und Medizinrecht 2001 war 4,61.

2.1.1 Natürliche Strahlenexposition¹⁶

Ortsdosisleistung in der Schweiz je nach Standort ca. 100-200 nSv/h. Der Durchschnittsschweizer erhält aus **natürlicher Strahlung insgesamt ca. 3 mSv/Jahr effektive Dosis**, hauptsächlich durch **Radon** und dessen Zerfallsprodukte (s.u.). In besonders radonexponierten Häusern erreichen die Bewohner sogar den beruflichen Grenzwert von 20 mSv/Jahr! Neben Radon gibt es noch

- a) Terrestrische (excl. Radon) und kosmische Strahlung mit ca. 0,9 mSv/Jahr („1 Röntgenthorax/Monat“)
Spezielles zur kosmischen Strahlung:
Auf 300 m.ü.M. 40 nSv/h hauptsächlich Sekundärstrahlung, auf Reiseflughöhe 10.000 m.ü.M. dagegen 5000 nSv/h und teils Primärstrahlung (Neutronen, Protonen). **Ein Transatlantikflug entspricht mit einer effektiven Dosis von 0,04-0,09 mSv etwa einer Thoraxaufnahme.**
- b) Mit der Nahrung aufgenommene Radionuklide mit ca. 0,4 mSv/Jahr, im Jahr 1986 ca. 0,15 mSv mehr wegen Tschernobyl.
Dazu kommen **durchschnittlich ca. 1 mSv/Jahr durch Röntgendiagnostik (alterskorrigiert ca. 0,5 mSv).**

2.1.2 Radon (Rn)

Farbloses radioaktives Edelgas, mit über 20 bekannten Isotopen Bestandteil aller drei natürlichen Zerfallsreihen (Thoriumreihe, Uran-Radium-Reihe, Uran-Actinium-Reihe). Rn-222 hat mit 3,8 Tagen die längste HWZ. Es droht Lungenkrebs durch Radon bzw. seine ebenfalls radioaktiven, in der Atemluft schwebenden Zerfallsprodukte (Alphastrahlung mit Wichtungsfaktor 20!). Radon kann durch den „Kamineffekt“ (Unterdruck durch im Haus aufsteigende Warmluft) in Untergeschosse eindringen. Voraussetzung sind uranhaltige Gesteine, ein gasdurchlässiger Untergrund (keine Lehmschichten) und gasdurchlässige Kellerböden. Die Radonbelastung kann also durch Baumassnahmen reduziert werden. Schweizer Radongebiete sind Jura, Graubünden und Tessin.

Art. 110 StSV Radongrenzwert für private Räume: **1000 Bq/m³** (am Arbeitsplatz bis 3000 Bq/m³)
Richtwert nach Neu- und Umbauten: **400 Bq/m³**

2.1.3 Medizinische Strahlenexposition

Durchschnittlich in der Schweiz ca. 1 mSv/Jahr effektive Dosis durch Röntgendiagnostik (alterskorrigiert ca. 0,5 mSv).

Untersuchungen mit Röntgenstrahlen kann man dabei grob in drei Gruppen einteilen (Roth 1997-2000, Shannoun et al im Dt. Ärzteblatt 18.01.08), wobei die angegebenen Dosen stark variieren.

- a) **Hohe Dosis (ab 10 mSv)** z.B. bei CT oder bei Angiographie/Durchleuchtungen im Bauch/Beckenbereich
2% CT machen 29% der Kollektivdosis! CT Thorax/Abdomen/LWS mit effektiver Dosis ca. 10 mSv/Serie.
- b) **Mittlere Dosis (um 1 mSv)** bei iv-Urographie (5 mSv), CCT (1,5-2 mSv), Rö. LWS (0,7 mSv),
Abdomenübersicht (0,5 mSv)
- c) **Niedrige Dosis (<0,1 mSv)** bei Zahn- oder Extremitätenröntgen (0,01 mSv), Thorax (2 Eb. 0,07 mSv) usw.

Nuklearmedizin (berechnet von Roser + Roth nach ICRP-Daten)

Skelettszintigraphie	effektive Dosis 3,5 mSv
SD-Szintigraphie mit Pertechetat	effektive Dosis 0,8 mSv
Lungenszintigraphie (Ventilation und Perfusion)	effektive Dosis 1,7 mSv (viel weniger als Thorax-Spiral-CT!)
Nierenszintigraphie (Tc-99m-DTPA)	effektive Dosis 2,1 mSv
Myokardszintigraphie	effektive Dosis 16 mSv

¹⁶ Werte aus: Umweltradioaktivität und Strahlendosen in der Schweiz, BAG 1998

2.1.4 Strahlenschutzrecht

Auf der Grundlage von ICRP-Empfehlungen gibt es in der Schweiz:

- a) Strahlenschutzgesetz (StSG)
- b) Strahlenschutzverordnung (StSV)
- c) Röntgenverordnung (Röv.)
- d) Dosimetrieverordnung (DosV.), technische Details zur Dosimetrie siehe Abschnitt 1.1.9.

- StSG Art.6 **Nur Sachkundige dürfen gefährliche ionisierende Strahlen nutzen.**
Anforderungen an die Sachkunde werden vom Bundesrat festgelegt.
Näheres regelt StSV Art.10ff: Das Arztdiplom gilt als Sachkunde, für *dosisintensive* Arbeiten (Interventionen usw., siehe 2.1.5) ist zusätzlich auch ein entsprechender Facharzttitel nötig.
Nichtärztliche Chiropraktiker brauchen zum Röntgen eine spezielle Zusatzausbildung.
StSV Art.18 definiert darüber hinaus mit speziellen Kursen ausgebildete **Sachverständige**, die Strahlenschutzaufgaben gegenüber anderen Mitarbeitern usw. haben.
- StSG Art.8 Strahlenexposition ist nur erlaubt, wenn die Vorteile die Gefahren überwiegen!!
Unter 10 $\mu\text{Sv}/\text{Jahr}$ ist jedoch generell erlaubt (s.u.).
- StSG Art.9 Strahlenexposition minimieren nach Stand von Wissenschaft und Technik!!
Hierzu sagt StSV Art.6: **ALARA-Prinzip** (As Low As Reasonably Achievable)!!
Gilt *ohne weitere Prüfung* als erfüllt unter 10 $\mu\text{Sv}/\text{Jahr}$
bzw. 100 $\mu\text{Sv}/\text{Jahr}$ für beruflich Strahlenexponierte.
- StSG Art.10 **Dosisgrenzwerte** werden vom Bundesrat festgelegt.

2.1.4.1 Dosisgrenzwerte

1. Dosisgrenzwerte für beruflich Strahlenexponierte¹⁷

- a) Effektive Dosis für 16-18-jährige **5 mSv/Jahr**, ab 18 Jahre **20 mSv/Jahr**
Dieser Wert wird i.d.R. weit unterboten: 1999 hatten 97% der 60.136 beruflich strahlenexponierten Personen Werte unter 1 mSv/Jahr.
- b) Effektive Organdosis Augenlinse **150 mSv/Jahr**
- c) Effektive Organdosis Haut/Hände/Füsse **500 mSv/Jahr**
1999 wurden bei 1.381 Personen Handdosen gemessen, die zu 97% unter 25 mSv/Jahr lagen.

Frühwarnsystem: Die Personendosimetriestelle muss dem Bewilligungsinhaber kurzfristig informieren, wenn ein Dosimeter über **2 mSv** effektive Dosis anzeigt (bzw. 10 mSv Organdosis). Kommt es trotzdem zu Grenzwertüberschreitungen, muss der Bewilligungsinhaber¹⁸ die Aufsichtsbehörde informieren und eine Untersuchung durch Sachverständige veranlassen. Falls 20 mSv vor Ablauf eines Kalenderjahres erreicht sind, werden für den Rest des Jahres nur noch **1 mSv zusätzlich** erlaubt. Über 250 mSv/Jahr (2500 mSv für Haut oder über 1000 mSv für andere Organe) sind ärztliche Untersuchungen des Bestrahlten vorgeschrieben. Bei **Störfällen** dürfen zum Schutz Dritter die Dosisgrenzwerte überschritten werden. Wird bei einem Störfall eine Person einer Dosis über **50 mSv** ausgesetzt, liegt ein **Strahlenunfall** vor.

2. Nach Feststellung einer Schwangerschaft „Dosisbegrenzung auf Niveau der Allgemeinbevölkerung“

- a) Effektive Dosis auf Bauchoberfläche unter **2 mSv** für die restliche Schwangerschaft
Das sollte bei Röntgenstrahlung unter **1 mSv** für das ungeborene Kind bedeuten.
- b) Effektive Dosis durch Radionuklidinkorporation am Embryo unter **1 mSv** für die restliche Schwangerschaft
- c) Keine Anwesenheit in Untersuchungsräumen, während dort Röntgenstrahlen appliziert werden.
- d) Kein direkter Kontakt mit nuklearmedizinischen Patienten.

Cave: Diese Grenzwerte gelten *nicht* für nichtberuflich Pflegenden und Flugpersonal. Natürliche Strahlung (durchschnittlich ca. 3 mSv/Jahr) und allfällige medizinische Massnahmen werden *nicht* zur beruflich erhaltenen Dosis addiert. Bezüglich der verschiedenen Dosisbegriffe und Wichtungsfaktoren siehe Abschnitt 1.1.8.

¹⁷ „Beruflich strahlenexponiert“ ist laut StSV Anh.1 jeder, der bei Beruf oder Ausbildung durch *kontrollierbare* Strahlung eine effektive Dosis über **1 mSv/Jahr** erhalten kann oder der regelmässig in „kontrollierten Zonen“ (z.B. Röntgenabteilungen) tätig ist. Kosmische Höhenstrahlung in Flugzeugen ist schlecht abschirmbar und deshalb *unkontrollierbar* - Flugpersonal gilt trotz ca. 2-5 mSv/Jahr *nicht* als beruflich strahlenexponiert, trägt somit keine Dosimeter, muss aber über die Strahlenexposition informiert werden, und Schwangere dürfen Flugdienstbefreiung verlangen. Auch „nichtberuflich strahlenexponiert“ wird man nur durch gegenüber der natürlichen Strahlung erhöhte, *kontrollierbare* Strahlung.

¹⁸ Bewilligungsinhaber = a) Praxisinhaber oder b) Klinik als solche, vertreten durch einen benannten Sachverständigen.

2.1.5 Dosisflächenprodukt, Dokumentation dosisintensiver Strahlenanwendungen

StSV Art.25: Dosisintensive oder interventionelle Strahlenanwendungen müssen so dokumentiert werden, dass die *Dosis auch nachträglich rekonstruiert* werden kann. Als „dosisintensiv“ gelten dabei CT, Durchleuchtungen (ausser Unterarme/Hände/Füsse), KM-Untersuchungen, Interventionen, Untersuchungen des Achsenskeletts und Abdomens (vgl. hierzu auch Abschnitt 2.1.3). Da die *effektive Dosis* nicht automatisch ermittelt wird (dazu fehlen dem Computer in der BV-Anlage noch die Anatomiekenntnisse), benutzt man am einfachsten die **Oberflächendosis D [mGy] bzw. das Dosisflächenprodukt DFP [mGy • cm²]** zur Dokumentation.

$$D = G \cdot \frac{U^2 \cdot I \cdot t}{r^2}$$

G ist eine gerätespezifische (durch Messung bestimmte) Konstante. Die Oberflächendosis D ist also proportional zum Röhrenstrom I [mA] und zur Belichtungszeit t [s], zum *Quadrat* der Röhrenspannung [KV] und nach dem quadratischen Abstandsgesetz umgekehrt proportional zum *Quadrat* des Fokusabstandes r [cm].

Die **Oberflächendosis** liegt für...

... **Röntgenbilder** im Bereich etwa bei **1-4 mGy**

... **CT** im Bereich **20-40 mGy**

... z.B. **Koronarangiographie** im Extremfall bei über **1 Gray** (Hautrötung als deterministischer Effekt!)

Dabei entsteht die höchste Dosis in der Angiographie oft nicht bei Durchleuchtung, sondern bei den Serien.

Diagnostische **Durchleuchtung** ist nur mit automatischer Dosisleistungsregulierung erlaubt und muss vom Arzt ausgeführt werden. Für Reihenuntersuchungen (z.B. Tbc-Ausschluss) ist die Durchleuchtung nicht mehr erlaubt.

2.1.6 Die Röntgenverordnung

2.1.6.1 Wartung und Unterhalt von Röntgengeräten

Grundsatz aus Art. 73 StSV: „Der *Bewilligungsinhaber* muß dafür sorgen, dass Anlagen in angemessenen Zeitabständen umfassend geprüft und gewartet werden.“ Jede Prüfung/Wartung muß dokumentiert werden.

1. **Abnahmeprüfung:** Vor Inbetriebnahme einer Röntgenanlage usw. ist eine Abnahmeprüfung durch den Lieferant vorgeschrieben. Es sind min. 2,5 mm Al-Filter vorgeschrieben. Film-Folien-Material, Dunkelkammer und Filmentwicklung sind von den Film- und Kassettenlieferanten bei Auslieferung zu prüfen.
2. **Zustandsprüfung:** Röntgengeräte müssen nach Reparaturen, mindestens aber alle drei Jahre gewartet werden, Strahlentherapieanlagen jährlich. Es ist ein Qualitätssicherungsprogramm anzuwenden. Die Filmverarbeitungseinrichtung muß jährlich gewartet werden. kV- und mAs-Anzeige müssen übrigens nur eine Genauigkeit von ±10% haben.
3. **Konstanzprüfung** anhand der bei Zustandsprüfung festgelegten Referenzwerte: Röntgenanlagen jährlich, **Konstanzprüfung der Filmverarbeitung wöchentlich** (besser täglich), um die heikle Chemikalienmischung in den Entwicklungsmaschinen zu kontrollieren. Hierzu wird ein vom „Sensitometer“ mit einem Testbild belichteter Film entwickelt und dann in den „Densitometer“ gesteckt, der die optische Dichten (Definition s.u.) prüft. Entwickler und Fixierer müssen (je nach Filmdurchsatz) mit der richtigen Menge Regenerierlösung aufgefrischt werden.

2.1.6.2 Schutz von Patienten und Personal (Art.2+3 RöV)

Art.2: Sorgfältige Indikationsstellung, minimale Dosis und optimales Equipment um die erforderliche Information zu erhalten. Einblenden, Kompression usw. Eher mehr KV und dafür weniger mAs geben. Möglichst großer Fokus-Haut-Abstand. Bei suboptimalen Bildern, die jedoch die diagnostisch nötige Information liefern, darf die Untersuchung jedoch *nicht* wiederholt werden.

Art.3: Abgeschirmter Schaltraum für die MTRA während der Aufnahme, zwingend natürlich während der Strahlentherapie. Notfalls Bleischürzen. Wichtig: Beruflich strahlenexponierte Personen dürfen Kinder oder sonstige unruhige Patienten nur dann festhalten, wenn diese nicht anderweitig fixiert werden können und auch keine anderen Hilfspersonen zur Verfügung stehen. *Grundsätzlich* verboten ist es also nicht!

Minimal vorgeschriebene Schutzmittel in Arztpraxis und Spital (RöV Anh.2): Vollschrzen und Lendenschürzen min. 0,25 mm Bleiäquivalent. Hodenkapseln und Ovarabdeckung min. 1 mm Bleiäquivalent. Sonstiges Abdeckmaterial min. 5 mm Bleiäquivalent.

Grundsätzlich bei punktförmiger Strahlenquelle an das **Abstandsquadratgesetz** denken:

Die Dosis ist umgekehrt proportional zum Quadrat des Abstands!

2.1.7 Empfehlungen für Film-Folien-Systeme, Gonadenschutz usw.

In Röntgenfilmkassetten befinden sich i.d.R. vor und hinter dem Film zwei **Verstärkerfolien**, nur bei der Mammographie ist es nur eine Folie. Diese enthalten winzige Kristalle mit fluoreszierenden Lanthaniden (La, Gd, Eu, Tb, Y). Je dicker die Kristallschicht, desto mehr Verstärkungseffekt, jedoch auch desto mehr Streulicht \Leftrightarrow Unschärfe.

Die Folien werden in die **Empfindlichkeitsklassen** 25 (unempfindlich), 50, 100, 200, 400 und 800 (empfindlich) eingeteilt.

Definition: Eine 100er Folie liefert mit 10 mGy eine optische Dichte¹⁹ von 1.
Eine 200er Folie liefert mit 5 mGy eine optische Dichte von 1.
usw. - somit ist die Empfindlichkeit umgekehrt proportional zum Dosisbedarf (mAs).

Folienempfehlungen des Schweizer Bundesamtes für Gesundheit 6/2000 (analog zu European Guidelines)

- a) Erwachsene
Normalerweise **400**
Für kleine Gelenke (Ellenbogen, Hand, Fuss) 200
Für HWS und Schädel 200 oder 400
Für LWS 400 oder 800
- b) Kinder
Normalerweise **400 oder 800**
Für kleine Gelenke (Ellenbogen, Hand, Fuss) nur 400.

Bleiabdeckungen und Gonadenschutz für die Patienten?

Laut Roth et al, SGSMP Basel, 10/2000:

Hodenkapsel sehr effektiv, bringt im Schnitt rund 90% Schwächung, empfohlen für Röntgenaufnahmen im Abdomen/Beckenbereich und vor allem bei CT Schädel/Abdomen/Thorax, wobei das CT Abdomen die mit Abstand grösste Dosis auf den Hoden bringt (Hodendosis 29 mGy ohne/ 1 mGy mit Kapsel).

Ovarabdeckung rundum bzw. „Schmetterling“ (bei Beckenübersicht) bringe dagegen für den Aufwand zu wenig, wird aber in den deutschen Leitlinien empfohlen.

Daneben wird noch die *Abdeckung der kontralateralen Mamma* in der Mammographie empfohlen.

2.1.8 Das NADAM-System

NADAM = Netz für Automatischen Dosis-Alarm und Messung, insgesamt 51 Stationen in der Schweiz mit Fernübertragung der 10-Minuten-Dosisleistung, seit 1987 in Betrieb.

2.2 Medizinrecht

Hier geht es um drei Themen, zu denen jeweils ein Artikel in der Schweizerischen Ärztezeitung (SAEZ) erschienen ist. Diese Artikel können unter <http://www.saez.ch/> als PDF-Dateien heruntergeladen werden:

- a) Arztgeheimnis (SAEZ 2000; 37: 2053-2059)
- b) Patientenaufklärung (SAEZ 2000; 34: 1838-1851)
- c) FMH-Gutachterstelle (SAEZ 2000; 36: 1999-2002)

Es empfiehlt sich, alle drei Artikel vor der Prüfung zu lesen!

¹⁹ Optische Dichte = $\log(\text{einfallende Lichtmenge} / \text{ausfallende Lichtmenge})$. Wenn also 1% des einfallenden Lichtes durch einen belichteten Röntgenfilm gelangen, hat er an dieser Stelle eine optische Dichte $D = \log(1/0,01) = \log 100 = 2$. Ziel ist eine mittlere optische Filmdichte von 1,0 bis 1,4. Diagnosewichtige Strukturen sollen zwischen 0,5 und 2,2 liegen (darüber ist das Bild so schwarz, dass es nur über einer Grellampe beurteilbar ist). Die Messung der optischen Dichte erfolgt mit einem Densitometer.

3 Apparetekunde und Informatik (30 Fragen, Wichtung 3)

Hierzu gibt es aus dem Vorbereitungskurs Skripte von:

- T.Mittelmeier (BV, konventionelle Tomographie)
- B.Kaufmann (eines über Röntgengeräte, eines über Röntgenfilme und -folien)
- J. Knutti (CT)
- KP Jungius (Sono/Doppler)
- D.Nanz (MRI)
- D.Voellmy (Informatik)

Mit diesen Skripten, etwas technischem Verständnis, einem unverkrampften Verhältnis zu Computern und einem MRI-Crashkurs (z.B. das von Schering verteilte „MRI made easy“) sowie eventuell noch dem „Laubenberger“ (Technik der medizinischen Radiologie, Deutscher Ärzte-Verlag) ist man sicher ausreichend vorbereitet. Leider habe ich es nicht mehr geschafft, meine Notizen zu diesem Thema in einem „richtigen“ Skript zusammenzufassen, irgendwann möchte ich das aber zumindest für den MRI-Teil noch nachholen... Notendurchschnitt 2001 war in Apparetekunde und Informatik 4,41.

4 Anatomie (100 Fragen zu 20 Bildern, Wichtung 4)

Anatomie kann und muss man (im Gegensatz zu den meisten anderen Prüfungsthemen) ständig im radiologischen Alltag trainieren, so dass für viele Prüfungsteilnehmer eine spezielle Vorbereitung nicht nötig sein dürfte. Ansonsten würde ich empfehlen, anstatt einen ganzen Anatomieatlas durchzugehen, lieber auf ein paar „typischen“ Bildern die Anatomie zu rekapitulieren, z.B.

- Schulterarthrographie, Schulter-MRI, Kniegelenk MRI (Muskeln, Bänder usw.)
- CT Schädel (Basalganglien, Foramina,...)
- Mesenterialangiographie, Carotisangiographie
- Handwurzel- und Fusswurzelknochen
- MR oder CT Mundboden

Man bekommt 20 Bilder von Kopf bis Fuss vorgelegt (konventionelles Röntgen, Arthrographie, Angiographie, CT, MRI usw.). Auf jedem Bild sind 5 Strukturen zu benennen, macht $5 \times 20 = 100$ Fragen. Keine Angst, es werden *nicht* die allerfeinsten Nebenäste verlangt, sondern hauptsächlich alltagsrelevante Strukturen gefragt. Die Anatomie hatte übrigens im Jahr 2001 mit 4,76 die höchste Durchschnittsnote aller fünf Themenblöcke!

5 Pharmakologie, Wissenschaftstheorie und Qualitätsförderung (20 Fragen, Wichtung 2)

5.1 Pharmakologie

Die Pharma-Prüfungsfragen 2001 waren anhand des Vorbereitungskurs-Skripts beantwortbar. Deshalb basiert dieses Pharma-Kapitel auf dem Skript von Frau PD Dr. Kubik-Huch, mit ein paar Ergänzungen von mir. In Pharmakologie, Wissenschaftstheorie und Qualitätsförderung lag der Durchschnitt 2001 bei 4,61.

5.1.1 Allgemeine Pharmakologie

<u>Arzneimittel:</u>	Stoffe chemischen oder biologischen Ursprungs zur Diagnostik(!) oder Therapie.
<u>Pharmakodynamik:</u>	Wirkungsmechanismen (wo? wie?) der Arzneimittel. Dosis-Wirkungsbeziehungen.
<u>Pharmakokinetik:</u>	Was macht der Organismus mit dem Arzneimittel? Stichworte hierzu: Resorption, First-Pass-Effekt, Speicherung (z.B. Proteinbindung), Elimination.
<u>Toxikologie:</u>	Pharmakologie der Giftstoffe. Hierzu Paracelsus: „Dosis sola facit venenum“!
<u>Compliance:</u>	Mitwirkungsbereitschaft und Zuverlässigkeit des Patienten z.B. bei Medikamenteneinnahme.
<u>Generika:</u>	Oft billigere, bioäquivalente Kopien eines Medikaments nach Ablauf des Patentschutzes (nach 20 Jahren).
<u>Wirkungen...</u>	...sind lokal oder systemisch. Bei mehreren Pharmaka ev. Addition oder Potenzierung.
<u>ED₅₀</u>	Dosis, die bei 50% der Probanden eine bestimmte Wirkung erzielt.
<u>LD₅₀</u>	Dosis, die bei 50% der Probanden (hoffentlich nur Versuchstiere) tödlich wirkt.

Grundsätzliche Einteilung von Pharmaka und Rezeptoren.

- **Strukturunspezifische Arzneimittel:** z.B. Osmotische Laxantien, Röntgenkontrastmittel, Desinfektionsmittel wirken nicht über Rezeptoren.
 - **Strukturspezifische Arzneimittel** wirken aufgrund ihrer chemischen Struktur schon in kleiner Konzentration, meist über eine „pharmakophore Gruppe“ an irgendeinem körpereigenen Rezeptor. Diese **Rezeptoren** sind:
 - Ligandengesteuerte Ionenkanäle
z.B. nikotinischer ACH-Rezeptor: 2 von 5 Untereinheiten mit ACH-Bindungsstellen, wenn beide besetzt sind, öffnet sich der Kanal. Curare als Antagonist.
 - G-Proteingekoppelte Rezeptoren
für Katecholamine, Histamine, Prostaglandine, Opiate, muscarinische ACH-Rezeptoren.
Der Rezeptor ist ein 600 AS langer Peptidfaden, der sich 7-fach durch die Zellmembran windet.
 - Rezeptoren mit Tyrosinaseaktivität
für Insulin und verschiedene Wachstumsfaktoren. Bindung führt zu Substratphosphorylierung im Zellinneren.
 - DNS-Transkription regulierende Rezeptoren
für Steroide und Schilddrüsenhormone, als einzige *intrazellulär*, steuern direkt die Genexpression.
- Agonisten** (z.B. Histamin) besetzen den Rezeptor mit Aktivierung, **kompetitive Antagonisten** (z.B. Antihistaminika) besetzen ihn ohne Aktivierung und halten so die Agonisten fern.

Die **Dosis-Wirkungskurve** setzt sich für strukturspezifische Arzneimittel aus drei Faktoren zusammen:

1. **Pharmakokinetik** (Bioverfügbarkeit – wieviel Wirkstoffanteil kommt tatsächlich im Plasma / am Wirkort an?)
Abhängig von Dosis, Applikationsart, galenischer Verfügbarkeit, präsystemischer Elimination (z.B. Leber), Verteilung in den einzelnen Kompartimenten, Bindung an z.B. Plasmaproteine, Metabolismus, Elimination.
2. **Rezeptorkinetik** = Konzentrations-Bindungs-Kurve (welcher Anteil der Rezeptoren wird bei der gegebenen Konzentration tatsächlich vom Pharmakon besetzt?)
3. **Transduktionskinetik** = Bindungs-Wirkungs-Kurve (Wieviel Wirkung entsteht durch die Besetzung der Rezeptoren?) *Partielle* Agonisten verursachen z.B. weniger Wirkungen als „richtige“ Agonisten.

Pharmakokinetik – aus dem Leben einer Tablette

1. „**Galenische Verfügbarkeit**“: Desintegration und Dissolution ist abh. von der Zubereitungsform (s.u.).
2. **Resorption** ⇒ Resorptionsquote abhängig von Art und Menge zuvor gegessener Nahrung. Je mehr Obstipation, desto mehr Resorption, es gibt auch Wechselwirkungen (z.B. sollen Flavonoide in Orangen die Vit. C-Resorption fördern), eventuell auch aktiver Wirkstofftransport (z.B. Glucose, Vit. B12). Ausschaltung des diffusionsfähigen Wirkstoffs z.B. durch HCl, Enzyme, Komplexbildner. Dazu zahlreiche weitere Resorptionsfaktoren...
3. **First-Pass-Effekte:** Präsystemische Elimination in Darmschleimhaut, Leber (da über Pfortadersystem zunächst Leberpassage) oder Lunge.
4. **Systemische Verteilung**

5. Eventuell **Speicherung**
 - Plasmaproteinbindung (z.B. Antidiabetika)
 - Speicherung in Fettgewebe (z.B. Anästhetika, Schwermetalle)
6. **Elimination** = alles, was ein Pharmakon unwirksam macht. Quantifizierung durch die Halbwertszeit.
 - **Ausscheidung** über
 - a) **Nieren** → Urin
 - b) **Leber** → Galle → Darm mit eventueller Rückresorption → Stuhl
 - c) Atemluft (Xenon, Lachgas)
 - d) Haut, Schweiß, Speichel, Muttermilch usw. (quantitativ unbedeutend)
 - **Biotransformation** = chemische Umwandlung (teils wirksame, teils unwirksame Metaboliten)

Therapeutische Breite = LD_{50} / ED_{50} . Je grösser die therapeutische Breite, desto mehr „Sicherheitsabstand“ für die Patienten bei eventueller Überdosierung. Typisches Beispiel für geringe therapeutische Breite: Digitalispräparate.

Nebenwirkungen (NW)

Jeder Begleiteffekt neben einer Hauptwirkung, egal ob erwünscht oder unerwünscht. Kann akut, subakut oder chronisch sein. Manche NW sind dosisabhängig und voraussehbar (z.B. Gefäßschmerz durch KM in der Angiographie), andere dagegen nicht (z.B. allergische Reaktion). Gelegentlich wird eine NW zur Hauptwirkung, z.B. war Viagra® ursprünglich als Medikament gegen Herzinsuffizienz gedacht...

Einige Beispiele für Nebenwirkungen:

1. Toxische Reaktionen
 - a) Dosisabhängig = Intoxikation
 - b) Nicht dosisabhängig = Idiosynkrasie (altgriechisch sowas wie „eigentümliche Vermischung“) z.B. Überempfindlichkeit mancher Patienten gegen RKM = *pseudo*allergische KM-Reaktionen
2. Beispiele für Wechselwirkungen zwischen Pharmaka
 - a) Phenylbutazon (NSAR) + Marcumar® = erhöhtes Blutungsrisiko, da das Antikoagulans aus der Plasmaeiweissbindung verdrängt wird und so vermehrt wirkt.
 - b) Physikochemische Inkompatibilität: Antazida führen zu pH-Anstieg und damit zu Ausfällung von Antibiotika im Magen.
 - c) Abbau von Antihistaminika und Erythromycin über gleichen Stoffwechselweg ⇒ Arrhythmien
 - d) Antibiotika ⇒ Darmflora gestört ⇒ Sexualhormonresorption gestört ⇒ „Pille“ versagt
3. Unerwünschte Wirkorte

z.B. Müdigkeit durch Antihistaminika vor allem der 1. Generation
4. Konkurrenz um Plasmaeiweissbindung
 - a) Neugeborenen-Kernikterus bei Sulfonamiden etc.: Durch hohe Plasmaeiweissbindung, da bei Neugeborenen das Plasmaprotein mit Bilirubin gesättigt ist und keine Kapazitäten für sonstige Stoffe mehr hat.
5. Arzneimittelabhängigkeit
 - a) psychisch (Gewohnheitsbildung), keine Dosissteigerung, z.B. bei Schmerzmitteln, Kaffee, LSD, Cannabis
 - b) physisch (Dosissteigerung durch Enzyminduktion) z.B. bei Opiaten, Barbituraten, Alkohol, Benzodiazepinen
6. Reaktionen durch Sensibilisierung
 - a) **Allergietypen** nach Coombs & Gell:

Frühtypen

 - Typ I Anaphylaktisch: IgE bindet an Mastzellen, Histaminfreisetzung, hierdurch Vasodilatation usw.
 - Typ II Zytotoxisch: Antigene wie z.B. Medikamente auf Blutzellen fixiert. IgG, IgM, Komplementaktivierung. Die Blutzellen werden zerstört ⇒ Agranulozytose, hämolyt. Anämie, thrombozytopenische Purpura.
 - Typ III Immunkomplexreaktion: Ablagerung von Immunkomplexen (IgG, IgM, IgA plus Antigen) an Membranen ⇒ Immunkomplexvaskulitis, Serumkrankheit, Farmerlunge usw.

Spättyp

 - Typ IV Zellvermittelte Allergie durch sensibilisierte T-Lymphozyten
 - Tuberkulin-Untertyp (wie bei Tine-Test)
 - Ekzem-Untertyp: Allergische Kontaktdermatitis, allergisches Kontaktekzem (z.B. durch Nickel)
 - b) Pseudoallergisch (allergieähnlich): KM-Reaktion, läuft ab wie Typ I-Reaktion
7. Erhöhte Photosensitivität: Z.B. bei Johanniskrautpräparaten
8. Teratogene NW, z.B. Contergan.

Bzgl. Kontrastmittel und Schwangerschaft / Stillzeit siehe Kap. 5.1.3.
9. Reaktion gegen Fremdeiweiss, z.B. Hühnerproteine in Grippeimpfstoffen

Vermeidung von NW: Klare Indikationsstellung, Monotherapie bevorzugen, Allergianamnese, Ggf. Laborkontrollen bei längerer Therapie (Blutbild, Gerinnung,...), Patienteninformation.

Arzneimittel im Alter

- Pharmakokinetik: Ausscheidung über Leber und Niere verlangsamt, extrazelluläres Kompartiment kleiner
 - Pharmakodynamik: z.B. mehr Sedation durch Betablocker da weniger Rezeptoren
- ⇒ Im Alter zurückhaltend und einschleichend dosieren

Klinische Arzneimittelprüfung

Eine Ethikkommission muss jede Arzneimittelforschung am Menschen erlauben; gefordert wird die Einhaltung der „Deklaration von Helsinki“. Es müssen Unbedenklichkeit und Wirksamkeit geprüft werden. Hierzu werden nach den üblichen Vorarbeiten (incl. Tierversuche) Studien in vier Phasen durchgeführt:

- Phase I mit gesunden Probanden: Pharmakokinetik und Verträglichkeit/Toxizität
- Phase II Kleine Patientenkollektive: Wirkung? Sicherheit?
- Phase III Grössere Patientenkollektive, Vergleich gegen Placebo bzw. gegen bisherige Therapie
Falls bis hier alles gut aussieht, folgt eventuell die Marktzulassung des Medikaments.
- Phase IV Nach der Zulassung Studien zu Langzeitwirkung, spezielle Patientenkollektive usw.

Heilmittel dürfen in der Schweiz grundsätzlich nur verabreicht werden

- a) wenn sie von der IKS (bzw. ab 6/2001 vom SHI = Schweizerischen Heilmittelinstitut) registriert sind
- oder b) im Rahmen einer durch die zuständige Ethikkommission abgesegneten Studie
- oder c) als ultima ratio im Rahmen des „compassionate use“ mit Bewilligung durch Kantonsarzt oder –apotheker

Verabreichungsformen

fest - oral

- Galenische Zubereitungsformen: Tablette, Kapsel, Pulver.
- nicht überzogen (Kautablette, sublingual, Brausetablette)
- oder überzogen (Dragee, Filmtabl., Retardtabl., Magensaftresistenz)

fest - rektal

- Suppositorien (Magenschutz, kein First-Pass-Metabolismus, aber Dosierung ungenauer)

halbfest – lokal

- Salbe, Creme, Gel, Paste. Je nach Salbengrundlage:
- hydrophil = kühlend, rasche Hautpenetration
- lipophil = okklusiv, rückfettend
- Paste = austrocknend, abdeckend

flüssig

- Anforderungen an Parenteralia: steril, pyrogenfrei (d.h. keine toten Mikroorganismen drin, sonst Fieber), möglichst isoton, schwebstofffrei (über 50 µm droht Kapillarverstopfung).

5.1.2 „Radiologierelevante“ Arzneimittelgruppen

5.1.2.1 Analgetika = Schmerzmittel

Sie hemmen in therapeutischer(!) Dosis die Schmerzempfindung *ohne* narkotisierende Wirkung durch

- a) Hemmung der Prostaglandinsynthese (eine Mittlersubstanz des Schmerzes), z.B. durch Aspirin.
 - b) Blockade der Nervenerregung lokal oder regional (Lokalanästhetika, Leitungsanästhesie).
 - c) Hemmung der Schmerzimpulsumschaltung auf Rückenmarksniveau (Opiate).
 - d) geringere Bewusstwerdung der Schmerzimpulse durch Opiate, Neuroleptika, Antidepressiva, Alkohol.
- Günstig ist oft die **Kombination** verschiedener Wirkprinzipien, z.B. Opiat + Prostaglandinsynthesehemmung oder zusätzlich zur Schmerzmedikation eine Spasmyolyse mit Novalgin® oder Buscopan®.

1. **Opiate** = Morphinderivate (Hauptalkaloid des Opiums) sind wie die körpereigenen Endorphine Agonisten an den Opiatrezeptoren: Antinozeptives System in Rückenmark und Hirnstamm, Steuerung von Schmerzverarbeitung/Emotionen und vegetativen Funktionen im Gehirn. Rezeptoren auch in Darm, Sphincteren, Auge.

Wirkungen und NW:

- starke Analgesie und leichte Sedation (Schmerzleitung *und* -verarbeitung werden beeinflusst)
- Wesensveränderung mit Nivellierung, Kritiklosigkeit, Dysphorie/Euphorie (hohes Suchtpotential!)
- zentral antitussiv (Hemmung des Hustenzentrums)
- Stimulation der Triggerzone in der Area postrema: Nausea, Erbrechen (*einzig stimulierende Wirkung!*)
- Atemdepression (Hemmung des Atemzentrums in der Medulla oblongata; Atemdepression wird jedoch durch Schmerzen reduziert). Ausserdem u.U. auch Bronchospasmus möglich (Cave Asthmatiker)!
- Blutdruckabfall
- Obstipation, Papillenspasmus (Cave bei Gallenkolik), Harnverhalt (oft postoperativ, cave bei BPH)
- Teilweise parasymphomimetische Wirkung mit Miosis (im Notarzteinsatz Hinweis auf Heroinintoxikation)

Opiate: Überblick über die einzelnen Wirkstoffe

- Morphin, Morphin retard (MST[®]). Wirkt einige Stunden.
Parenteral oder oral (oral 3-fache Dosis da First-Pass-Effekt im Darm ⇒ nur 35% bioverfügbar)
Orale Dosierung z.B. 5 – 10 – 20 mg alle 2-6h steigern, bis ausreichende Wirkung eintritt.
- Heroin: Besonders liquorgängig, hohes Suchtpotential.
- Methadon (Polamidon[®]): Wirkungsspektrum wie Morphin, aber weniger euphorisierend. Lange HWZ.
Sehr gute Daueranalgesie z.B. bei Tumorpatienten. Dient auch zur Heroinsubstitution bei Süchtigen.
- Piritramid = Dipidolor[®]: Etwa so stark wirksam wie Morphin und Methadon.
- **Kurzwirksame Opiate** (15-30 Min) für Narkosezwecke: Fentanyl, Ketamin
- Tramadol = Tramal[®], ca. 4 x schwächer als Morphin. 90% orale Resorption ⇒ Tropfen.
- Pethidin: Vollsynthetisches Opiat, ca. 10 x schwächer analgetisch als Morphin.
Z.B. 25 mg und ggf. nochmals 25 mg Pethidin i.v. (50 mg Pethidin entspricht ca. 5 mg Morphin)
- Pentazocin = Fortral[®], Fortalgesc[®]: Gute Analgesie, weniger atemdepressiv (partieller Antagonist)
- Buprenorphin = Temgesic subli.[®] (partieller Antagonist)
- Codein: Schwaches Opiat, nur die antitussive Wirkung ist fast so gut wie bei Morphin.
- Loperamid (Imodium[®]): Hat hauptsächlich antiarrhoische Wirkung

Opiatantagonisten:

- Naloxon: parenterales Antidot bei Opiatintoxikation, kurze HWZ (nach 30 Min. nachspritzen)
- Naltrexon: wirkt auch oral, längere HWZ, Einsatz bei Entwöhnungskuren

2. **Prostaglandinsynthesehemmer**

sind Analgetika mit antipyretischer und z.T. antiphlogistischer Wirkung. Sie hemmen die Cyclooxygenase, so dass Arachidonsäure nicht weiter zu schmerzrezeptorstimulierenden Prostaglandinen umgesetzt wird.

Einige besonders bekannte Vertreter:

- Salicylate wie ASS = Aspirin[®]
- Paracetamol: Bei Überdosis hepatotoxisch; *nicht* antiphlogistisch. Das verwandte Phenacetin ist „out“.
- Metamizol = Novalgin[®]
- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR, z.B. Voltaren[®])

Gemeinsame NW:

- Gastrointestinaltrakt: Übelkeit, Durchfall, Magenschleimhautschäden/**Ulcera** (Prostaglandine *schützen* die Magenschleimhaut, therapeutisch ausgenutzt durch Cytotec[®] = schutzschleimbildendes Prostaglandin)
- Haut: Urtikaria, Exantheme, Photosensitivität
- Niere: ANV, Analgetikanephropathie (chron. interstitielle Nephritis, Papillennekrosen bei „Phenacetinniere“)
- **Thrombozytenaggregationshemmung** (wird zur Prophylaxe bei KHK, pAVK usw. genutzt)
- Bronchospasmen (Salicylatasthma, da die Arachidonsäure statt zu Prostaglandinen vermehrt zu Leukotrienen umgesetzt wird, die Asthmamediatoren sind) (Asthma als KI)
- Bei Überdosis Ohrensausen, erst Hyper-, dann Hypopnoe.
- Verdrängung anderer Stoffe (Antikoagulantien!) aus Plasmaeiweissbindung ⇒ Wirkungsverstärkung

3. **Lokalanästhetika (Kokainderivate, XYcain)**

Sie blockieren Natriumkanäle, dadurch kein Aktionspotential. Deshalb führt die versehentliche iv-Gabe größerer Mengen Lokalanästhesie zu AV-Block, Herzstillstand, Krampfanfall, Atemstillstand.

Die Reihenfolge der peripheren Reizleitungsblockade ist abhängig von der Nervendicke: Schmerz, Kälte und Wärme, Berührung, Druck. Anwendung zur Schleimhaut-, Leitungs-, Infiltrations-, Spinal- und Epiduralanästhesie. In Endstromgebieten keine Kombination mit Vasokonstriktor (Adrenalin) erlaubt.

- Estertyp: Procain, Tetracain
- Amidtyp: Lidocain, Xylocain, Bupivacain = Carbostesin[®].

Scandicain und Mepivacain wirken länger, weniger Arrhythmiegefahr.

5.1.2.2 **Anästhetika**

Narkose war 2001 **nicht** prüfungsrelevant, trotzdem hier kurz das Wichtigste zu diesem Thema:

Drei Narkoseziele: Tiefe Bewußtlosigkeit, Analgesie und Muskelrelaxation

1. Prämedikation (z.B. Valium)
2. Einleitung mit **Injektionsnarkotikum**, z.B. Thiopental (Barbiturat) oder Hypnomidate 0,2 mg/kg, in Fettemulsion und fast kreislaufneutral, oder kurzwirksame Opiate (Fentanyl, Ketamin).
3. **Relaxantien** zur leichteren Intubation: Curare (nicht depolarisierend) oder Succinylcholin (Depolarisation, Patient zuckt erstmal). Beides sind peripher wirkende Stoffe, zentral relaxierend wäre z.B. Musaril.
4. Narkose-Aufrechterhaltung durch Inhalationsnarkose: Bewußtlosigkeit durch **Lachgas** (geht schlecht rein und schnell raus, daher gut steuerbar) plus **Enfluran**/Halothan (geht schnell ins ZNS, verteilt sich mit der Zeit im ganzen Körper, daher nur schlecht steuerbar). Analgesie mit **Fentanyl (Opiat)**, sobald es schmerzhaft wird.

Die vier Narkosestadien nach Guedel (am besten bei der altertümlichen Äthernarkose erkennbar):

1. Analgesie, aber Bewusstsein noch vorhanden, Rausch
2. Exzitation (bewusstlos und unruhig)

3. Toleranz (Ziel der Narkose, kreislaufstabil)
4. Paralyse (Atem- und Kreislaufdepression)

5.1.2.3 Beeinflussung des vegetativen Nervensystems

Das vegetative = autonome Nervensystem steuert - grösstenteils unwillkürlich - die Organfunktionen (Kreislauf, Atmung, Peristaltik usw.). Es besteht aus den „Gegenspielern“ Sympathicus und Parasympathicus. Transmitter: Sympathicus postganglionär Noradrenalin, Parasympathicus = Acetylcholin (ACH).

<p>Sympathomimetika</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin 2. <u>Direkte α-Mimetika</u>: Agonisten am α-Rezeptor, bewirken Vasokonstriktion. <ul style="list-style-type: none"> - Etilerfrin = Effortil[®] bei Hypotonie - Xylometazolinspray zur Abschwellung der Nasenschleimhaut - Mydriatika (Phenylephrin) 3. <u>Direkte β-Mimentika (XYol)</u>: Agonisten am β-Rezeptor, bewirken Erschlaffung glatter Muskulatur. <ul style="list-style-type: none"> - Bronchodilatoren: Fenoterol (Berotec[®]), Salbutamol usw. (Speziell für β2-Rezeptor) 4. <u>Indirekte Sympathomimetika</u>: Cocain, Amphetamin <p><u>NW</u>: Tachykardie/Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris usw.</p>	<p>Parasympathomimetika</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>direkt = muskarinische ACH-Rezeptor-Agonisten</u> Prinzip: Die Wirkstoffe (Carbachol, Pilocarpin) werden langsamer abgebaut als „echtes“ ACH. 2. <u>indirekt = Cholinesterasehemmer</u>. <ol style="list-style-type: none"> a) reversibel (XYstigmin) Neostigmin = Prostigmin[®] (Verdauungsfördernd) b) irreversibel, deshalb hochgiftig Organophosphate, z.B. Parathion = E605 <p><u>Anwendungen</u>: Therapie von postoperativen Blasen- und Darmatonien, Glaukomtherapie (erzeugen Miosis). Neostigmin auch bei Myasthenia gravis und zur Antagonisierung von Muskelrelaxantien bei Narkosen.</p>
<p>Sympatholytika</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>α-Sympatholytika</u>: Mutterkornalkaloide (Hydergin) oder synthetisch (Minipress[®]) bei Bluthochdruck, Phäochromozytom, BPH. NW: Übelkeit, Kopfweg, orthostatische Beschwerden, Müdigkeit, reaktive Tachykardie usw. Prisol[®] ist dagegen ein Vasodilatator mit direkter Wirkung an der glatten Gefässmuskulatur. 2. <u>β-Sympatholytika = Betablocker (XYolol)</u> β1-Rezeptor überwiegt kardial, sonst β2-Rezeptor. Propranolol = β1- und β2-Blocker. Dagegen sind z.B. Atenolol und Metoprolol (Beloc[®]) "kardioselektiv", sie wirken vor allem am β1-Rezeptor negativ chrono-, dromo- und inotrop (bei AV-Block sind Betablocker kontraindiziert) <p><u>Anwendung der Betablocker</u>: Bei Angina pectoris und Myokardinfarkt, gegen tachykarde Rhythmusstörungen, antihypertensiv, Miosis gegen Glaukom usw.</p> <p><u>NW</u>: Bronchokonstriktion (KI Asthma) vor allem bei nicht kardioselektiven Betablockern, Vasokonstriktion (durch die kardiale Wirkung jedoch kein RR-Anstieg), Müdigkeit, leichte angstlösende Wirkung, Libidoverlust, Bradykardie usw.</p>	<p>Parasympatholytika („anticholinerg“) = muskarinische ACH-Rezeptor-Antagonisten (neuromuskuläre Übertragung läuft über nikotinische Rezeptoren und bleibt somit unbeeinflusst). <u>Tertiäre N-Verbindungen</u> (Atropin, Scopolamin) sind liquorgängig und somit im ZNS wirksam. <u>Scopolamin</u> wird in Pflastern gegen Seekrankheit und in der Parkinsontherapie eingesetzt. <u>Atropin</u> ist Notfallmedikament bei bradykardem Schock, wird ansonsten auch lokal am Auge (Mydriasis zur ophtalmologischen Diagnostik) benutzt („Belladonna“-Effekt). <u>Quartäre N-Verbindungen</u> sind dagegen polar (N^+) und somit <i>nicht</i> liquorgängig. N-Butylscopolamin (Buscopan[®]) löst Spasmen (Gallen- und Ureterkolik, Magenkrämpfe) und relaxiert den Darm in der Diagnostik²⁰. Ipratropiumbromid (Itrop[®], Atrovent[®]) wird bei vagal bedingten Bradykardien und Bradyarrhythmien gegeben.</p> <p><u>NW</u>: Tachykardie, Mundtrockenheit, Akkomodationsfähigkeit sinkt (Cave Autofahrer), Mydriasis (Cave Glaukomanfall!). Pirenzipin wirkt ebenfalls anticholinerg, hauptsächlich als Antazidum.</p>

5.1.2.4 Hypnotika / Sedativa

- Barbiturate sind nicht mehr als „Schlafmittel“ zugelassen.
- Benzodiazepine: verstärken die GABA-Wirkung. Z.B. Diazepam, Midazolam = Dormicum[®]
- Einige Antihistaminika: Hier NW als Hauptwirkung
- Alkohol

5.1.2.5 Antihistaminika

Allergische Reaktion Typ I (anaphylaktisch): IgE bindet an Mastzellen, die Histamin freisetzen. Neben Histamin werden auch Lymphokine, Prostaglandine, Leukotriene usw. ausgeschüttet, hierdurch Juckreiz, Heuschnupfen

²⁰ Kontraindiziert bei Glaukom, kardialen Problemen, drohendem Harnverhalt bei BPH. Mundtrockenheit, Tachykardie, Akkomodationsproblemen.

usw. Neben Histamin sorgen übrigens vor allem Leukotriene für den Bronchospasmus bei Asthmatikern. Man kennt drei Typen von Histaminrezeptoren:

- **H1-Rezeptor:** Periphere Vasodilatation (Hypotonie), erhöhte Gefässpermeabilität (Quaddeln, Ödeme). **H1-Blocker** sind kompetitive Histaminantagonisten, sie wirken antiallergisch bei Heuschnupfen, Urtikaria, Sonnenbrand, Arzneimittelallergien incl. Prophylaxe vor KM-Gabe (plus H2-Blocker). H1-Blocker der *ersten* Generation (Tavegil[®], Fenistil[®]) sind *tertiäre* N-Verbindungen und zentral sedierend wirksam (Cave Autofahrer!). H1-Blocker der *zweiten* Generation (z.B. Zyrtec[®]) sind dagegen *quartäre* N-Verbindungen, sie gelangen als polare Moleküle kaum durch die Blut-Hirn-Schranke. **Anticholinerge Nebenwirkungen der H1-Blocker:** Mydriasis (Cave Glaukom), Mundtrockenheit, Miktionsprobleme bei Prostatikern. **Chinidinartige Nebenwirkungen der H1-Blocker am Herz:** Negativ chrono-, dromo- und inotrop.
- **H2-Rezeptor:** Säuresekretion des Magens wird stimuliert. Die beiden wichtigsten **H2-Blocker** sind
 - a) Ranitidin (Zantic[®]) (weniger NW als Cimetidin)
 - b) Cimetidin (Tagamet[®])
 Sie werden als Antazida und - zusammen mit H1-Blocker - zur Allergieprophylaxe vor KM-Gabe eingesetzt.
- **H3-Rezeptor:** Im ZNS (Histamin als neuronale Transmittersubstanz), deshalb wirken vor allem die H1-Blocker der ersten Generation zentral sedierend, anxiolytisch und antiemetisch. Cave Autofahrer!

Mastzellstabilisatoren wie Cromoglycat sind per definitionem *keine* Antihistaminika. Sie reduzieren die Histaminfreisetzung und eignen sich zur lokalen Heuschnupfen-Dauertherapie (Nasenspray, Augentropfen). Zur Allergieprophylaxe vor KM-Gabe sind sie nicht geeignet.

5.1.2.6 Glucocorticoide

ACTH-stimulierte Glucocorticoidsynthese in der Nebennierenrinde (neben dem Mineralcorticoid Aldosteron und Androgenen/Östrogenen). Wirkungen der Glucocorticoide (intrazellulär \Leftrightarrow langsamer Wirkungseintritt!):

- Gluconeogenese, der Blutzuckerspiegel steigt.
- Teilweise auch mineralcorticoide Wirkungen (natürlich geringer als bei Aldosteron): Die normale Natriumretention und Kaliumsekretion werden verstärkt.
- Antiphlogistisch, antirheumatisch, antiallergisch, immunsuppressiv.

Indikationen:

- a) Substitution z.B. bei M.Addison = primärer NNR-Insuffizienz (plus Mineralcorticoid) und adrenogen. Syndrom.
- b) Antirheumatische, antiallergische oder immunsuppressive Therapie

NW: „medikamentöser Cushing“ (die zahlreichen Symptome dürften bekannt sein), NNR-Suppression (deshalb nach längerer Gabe ausschleichen).

5.1.2.7 Schilddrüsenhormone und Thyreostatika

Jodid wird aktiv in die SD aufgenommen (Jodination) und zu Jod oxidiert (Jodisation), das sich mit dem Tyrosin des Thyreoglobulins (ein grosses tyrosinreiches Protein im Kolloid der Speicherfollikel) zu Mono- oder Dijodtyrosin verbindet. Durch Kopplung entsteht a) T3 = Trijodthyronin (Mono+Di) oder b) T4 = L-Thyroxin (Di+Di).

Bildung und Ausschüttung von T3 und T4 werden durch TSH stimuliert. Sie sind im Blut zu 99,9% „unfrei“, d.h. an Thyroxinbindendes Globulin (TBG) gebunden. T4 wird größtenteils peripher zu T3 umgewandelt, das *freie* T3 ist hauptsächlich wirksam, es beschleunigt den Stoffwechsel und bei Kindern das Wachstum bzw. die körperliche Entwicklung.

Hypothyreose: Hypothermie, niedriger BZ, niedriger RR, kindliche Entwicklungsstörung bis zum Kretinismus
Therapie: Jodid bei Jodmangel (blande Struma), SD-Hormone wie z.B. L-Thyroxin bei Hypothyreose.

Hyperthyreose: Hyperthermie, Abmagerung, Nervosität, Vorhofflimmern usw. (Stoffwechsel ist beschleunigt).
Therapie mit **Thyreostatika** – zwei Wirkstoffgruppen

- a) **Thioharnstoffderivate:** Thiamazol (**Favistan[®]**), Carbamazol. Sie hemmen die Jodübertragung auf das Thyreoglobulin, der Jodtransport in die Schilddrüse bleibt unbeeinflusst.
- b) **Perchlorat (Irenat[®]):** Kompetitive Jodidverdrängung hemmt den aktiven Jodidtransport in die Schilddrüse. Prophylaktische Anwendung bei Gabe jodhaltiger Kontrastmittel s.u.

5.1.2.8 Herz-Kreislaufmittel

Hier erwähnt das Skript u.a. die Digitalis-Glycoside, Diuretika wie Lasix und Spironolacton, Betablocker, Kalziumantagonisten wie Nifedipin (Adalat[®]), ACE-Hemmer (XYpril) und den Angiotensin II-Rezeptorantagonisten Candesartan (Blopess[®]).

In diesem Zusammenhang erinnern wir uns mal wieder an den **Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus:**
Verminderte Nierenperfusion \Rightarrow Reninfreisetzung \Rightarrow Angiotensinogen (aus der Leber) wird zu Angiotensin I verkürzt \Rightarrow Converting-Enzym (in der Lunge) verkürzt Angiotensin I weiter zu Angiotensin II \Rightarrow sehr starke

Vasokonstriktion, Durst, Aldosteronfreisetzung (Mineralcorticoid) aus NNR \Rightarrow renale Natrium- und Wasserrückresorption steigt, Nierenperfusion sollte sich wieder bessern.

5.1.2.9 Niere und Wasserhaushalt

Einige Aufgaben der Niere

1. Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen wie Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure
2. Regulation des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes
Normale Nierenfunktion: H_2O Na^+ Cl^- Ca^{++} rein / H^+ K^+ PO_4^{3-} Mg^{++} raus
 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System s.o.
3. Hormonproduktion und Blutdruckregulation, Proteinretention
 - Erythropoetin stimuliert Erythrozytenbildung, beliebtes Dopingmittel im Ausdauersport.
 - Vit. D3 entsteht zwar in der Haut aus Cholesterin (UV-Licht nötig), es wird aber erst in Leber und Niere hydroxyliert zu $1,25D_3$, welches dann die Ca^{++} -Resorption fördert. Bei renaler Osteopathie kommt es zu Ca^{++} -Mangel, den die Nebenschilddrüse durch sek. Hyperparathyreoidismus kompensiert.
 Merke: PTH - Nebenschilddrüse - Ca^{++} von Knochen ins Blut (deshalb Osteopathie), PO_4^{3-} raus
 Calcitonin - Schilddrüse - Ca^{++} von Blut in Knochen, PO_4^{3-} raus
 - Renin-Angiotensin-Aldosteron-System s.o.
 - Proteinretention: Zum Beispiel bei GN Proteinverlust (Nephrot. Syndrom zu 80% durch GN)

Diuretika erhöhen die renale Wasser- und Natriumausscheidung.

Indikationen: Herzinsuffizienz, Ödeme, Hypertonie, Niereninsuffizienz. Ggf. Bilanzierung / Wiegen nötig.

- b) + c) arbeiten nach dem „alles raus“-Prinzip: Sowohl H_2O und Na^+ als auch H^+ und K^+ raus.
 d) + e) „drehen dagegen die normale Nierenfunktion um“: H_2O und Na^+ raus, H^+ und K^+ rein.
 Sie vermeiden so die Hypokaliämie. Als Schutz vor *Hyperkaliämie* oft Kombination mit b) oder c).
- a) Osmotische Diuretika, z.B. Mannitol, Sorbit. Elektrolyte kaum beeinflusst.
 - b) Thiazide (Esidrix[®]) = Saluretika: Hemmung der Natriumrückresorption, damit auch vermehrte Wasserausscheidung. Kaliumverlust. Bei Niereninsuffizienz kontraindiziert, dann Lasix!
 - c) Schleifendiuretika (z.B. Furosemid = Lasix[®]): Hemmung der Chloridrückresorption, stärkste Diuretika, ebenfalls Kaliumverlust (Cave: *Hypokaliämie* mit Alkalose, vermehrter Digitalistoxizität, Arrhythmien). Falls Kalium zu niedrig: Kaliumsparer, bei Kaliumspiegel unter 3 mmol/l Kalium geben.
 - d) Kaliumsparende Diuretika (Triamteren, Amilorid): Hemmen den Na^+/K^+ -Austausch. Kombination mit nicht-kaliumsparenden Diuretika, z.B. Dytide H (Triamteren+Thiazid), als Schutz vor *Hyperkaliämie*!
 - e) Aldosteron-Antagonisten (Spironolacton = Aldactone) sind ebenfalls kaliumsparend, werden deshalb z.B. mit Lasix kombiniert. Wird bei Leberzirrhose zur Ascitesausschwemmung verwendet.

5.1.2.10 Respirationstrakt / Antiasthmatika

Expektorantien

Sekretolytika (ätherische Öle) reduzieren die Viskosität des zähen Bronchialsekrets.

Mukolytika (ACC) brechen Disulfidbrücken des Sekrets auf.

Antitussiva: Unterdrücken den Hustenreflex durch Hemmung des Hustenzentrums (Codein).

Antiasthmatika

Asthma = reversible Atemwegsobstruktion bei hyperreagiblem Bronchialsystem, gekennzeichnet durch Bronchospasmus + Ödem + vermehrte und zähe Schleimsekretion. DD extrinsic asthma (Atopiker) oder intrinsic asthma. Extrinsische Auslöser: Infektasthma, Staub, Kälte, Anstrengung. Salicylatasthma siehe 5.1.2.1.

Symptomatische Dreistufentherapie des Bronchialasthmas (nach deutscher Atemwegsliga 1993)

1. Eventuell Inhalation von Cromoglycat versuchen, ansonsten Steroidspray, bedarfsweise Inhalation *kurzwirksamer* Betamimetika (z.B. Berotec[®]), evtl. Parasympathikolytikum Ipratropiumbromid (Berodual[®], Atrovent[®]).
2. *Mehr* Steroidspray, zusätzlich auch Inhalation *langwirksamer* Betamimetika (Formoterol usw.) und dazu Theophyllinpräparate oral (Plasmaspiegel prüfen).
3. Zusätzlich orale Glucocorticoide.

5.1.2.11 Gastroenterologika

- Azida und Enzyme bei Säure- bzw. Enzymmangel
 Z.B. Panzytrat[®]: Amylase, Proteasen, Lipase \Rightarrow Fettverdauung und Resorption der Vit. A+D+E+K.
- Antacida neutralisieren die Magensäure. Magnesiumsalze wirken schnell und machen Diarrhoe, nicht bei Niereninsuffizienz geben (wegen verminderter Mg-Ausscheidung). Aluminiumsalze wirken langsam und führen zu Obstipation. Konsequenz: Mg und Al kombinieren (Aluacol[®], in Deutschland z.B. Maaloxan[®], Talcid[®], Riopan[®]).
- H₂-Blocker bei Ulcera, um die Säureproduktion zu senken: Cimetidin = Tagamet[®], Ranitidin = Zantic[®].
 Ranitidin hat weniger NW und WW, deshalb m.E. besser. Einzeldosis nach dem Abendessen.

- **Filmbildner** (Ulcogant® 4x1g) als magenschützender „künstlicher Schleim“.
Misoprostol (Cytotec®) als schutzschleimbildendes Prostaglandin (Prostaglandine *schützen* die Magenschleimhaut, deshalb entstehen Ulcera durch Prostaglandinsynthesehemmer wie Aspirin).
- **Antimuskarinisches Anticholinergicum**: Pirenzipin = Gastrozepin® reduziert Magensäureproduktion.
- **Protonenpumpenhemmer** (z.B. Omeprazol = Antra®), zur Helicobactereradikation mit Antibiotika kombiniert. Sehr ausgeprägte Reduktion der Magensäureproduktion.
- **Antidiarrhoica**: Das Opiat Loperamid (Imodium®) hat hauptsächlich antidiarrhoische Wirkung.
- **Darmmotilitätsfördernde Mittel**: Metoclopramid = MCP = Paspertin® hemmt Dopaminrezeptoren in der Area postrema, somit antiemetisch, fördert Magenentleerung und Darmperistaltik.
Prostigmin siehe bei Parasympathomimetika (5.1.2.3.).
- **Laxantien Cave**: Kaliumverlust, hierdurch Zunahme der Atonie (Teufelskreis). Gewöhnungseffekte!
 - Quellstoffe (mit reichlich Wasser einnehmen) z.B. Leinsamen
 - Gleitmittel: Paraffinöl, Glycerin. Vit. A+D+E+K bleiben im Paraffin ⇒ Vitaminmangel.
 - Osmotische Wirkung nicht resorbierbarer Stoffe: Sorbit, Mannit, Sulfat (Natriumsulfat = Glaubersalz).
 - Pflanzliche Antrachinone (Glykoside): Aloe, Sennaablätter = X-Prep® zur Darmvorbereitung vor Diagnostik
 - Dulcolax® und Laxoberon® hemmen - nach komplizierter Verstoffwechslung - die Wasserresorption.
 - Ricinusöl wirkt durch Umwandlung in die dünndarmreizende (Bauchweh!) Ricinolsäure.
 - auch wasserlösliche RKM (Telebrix®, Gastrografin®) wirken als Laxantien, deshalb „Gastrografinpassage als Subileustherapie“.
- **Antidiarrhoica**: Das Opiat Loperamid (Imodium®) hat hauptsächlich antidiarrhoische Wirkung.

5.1.3 Kontrastmittel (KM)

Definition KM: Guter Kontrast bei i.d.R. *unveränderter Ausscheidung* und *minimaler pharmakologische Wirkung*²¹ auf den Organismus, somit problemlos in hoher Dosis verabreichbar, was wegen der *physikalischen Wirkung* mit *linearer Dosis-Wirkungsbeziehung* nötig ist. KM sind ebenso Pharmaka wie therapeutisch benutzte Arzneimittel, sie unterliegen denselben Anforderungen an die Hersteller (Phase I-IV-Studien, amtliche Zulassung, Qualitätsansprüche in der Herstellung usw.) und sind leider ebenfalls mit Nebenwirkungen behaftet.

5.1.3.1 Röntgenkontrastmittel (RKM)

Negative RKM: Geringe Dichte, Gase wie Luft oder Kohlendioxid.

Positive RKM: Enthalten Atome mit hoher Ordnungszahl (Jod, Barium, auch Gadolinium als RKM möglich), denn der Photoeffekt ist in ca. 3. Potenz abhängig von Ordnungszahl Z des bestrahlten Elements.
De facto ist der Photoeffekt in Wasser - und damit auch in Patienten - dominierend für die Photonenabsorption bis ca. 100 KeV.

Klassifikation der positiven RKM:

1. Jodhaltige RKM
 - a) ölige RKM
 - b) wasserunlösliche RKM (Suspensionen) z.B. Dijodpyridon
 - c) wasserlösliche RKM (für nahezu alle KM-Untersuchungen)
 - ionisch, monomer/hochosmolar oder dimer/nieder-osmolar
 - nichtionisch, monomer/nieder-osmolar oder dimer/isoosmolar
2. Bariumsulfat (BaSO₄), z.B. Micropaque®

²¹ Ausnahme: Erwünschte Phagozytose von eisenoxidhaltigem MR-KM.

ad 1.c): Wasserlösliche jodhaltige RKM

Warum Jod? Jod bietet hohe Ordnungszahl = Kontrastdichte, geringe Toxizität und feste Bindung an Benzolringe. Wasserlösliche organische Jodverbindungen sind seit 1929 eingeführt worden. 1953 kam das erste „moderne“ RKM in Form eines monomeren Trijodbenzoesäurederivates auf den Markt: Hierbei handelt es sich um einen Benzolring, an den drei Jodatome, eine COOH-Gruppe (deshalb ionisch) und zwei sonstige Seitenketten (R1 und R2) gebunden sind. Die Seitenketten bestimmen die weiteren Eigenschaften des RKM (lipophil/hydrophil, Verträglichkeit usw.). Je grösser das RKM-Molekül, desto geringer die Osmolarität bei gleicher Jodmenge. **Dimere RKM** bestehen aus zwei über Seitenketten verbundenen Trijodbenzolen, enthalten dadurch doppelt so viel Jod pro Molekül \Leftrightarrow besonders geringe Osmolarität. **Nichtionische RKM** (Benzolringe *ohne* COOH-Gruppe) sind **verträglicher und nebenwirkungsärmer**, sie haben ionische RKM weitgehend verdrängt. **Ionische RKM** sind z.B. Telebrix[®] (hochosmolar) und Hexabrix[®] (dimer, deshalb niederosmolar, hexa = 6 Jodatome).

Pharmakokinetik: Nach einer zwei- bis dreiminütigen vaskulären Phase erfolgt eine vaskulär-interstitielle Verteilung, renale Ausscheidung (passive glomeruläre Filtration) mit HWZ von ca. 90 Minuten. Die intakte Blut-Hirn-Schranke wird von RKM *nicht* übertreten.

Die **Osmolarität** wird eingeteilt in **a) hochosmolar b) niederosmolar und c) (am niedrigsten!) isoosmolar**. Niedrige Osmolarität erreicht man durch grosse Moleküle (insbesondere Dimere). Trivialerweise hängt die Osmolarität natürlich auch von der Verdünnung ab: Je mehr Wirkstoff \Leftrightarrow Jod, desto höher die Osmolarität. **Die Zahl hinter dem Namen**, z.B. Optiray **300**, steht dabei für den Jodgehalt von 300g Jod pro Liter, was 636g Ioversol pro Liter entspricht. Diese wenig wasserhaltige Mischung ist ziemlich viskös (zähflüssig), die **Viskosität** kann aber durch Erwärmung des RKM verringert werden.

Isoosmolare nichtionische RKM sind Dimere (zwei Produkte: **Visipaque[®]** und **Isovist[®]** - nomen est omen), sie sind optimal verträglich (leider mit Ausnahme der anaphylaktoiden Spätreaktionen!!), für die Myelographie und für die Bronchographie bzw. orale Gabe bei Aspirationsgefahr geeignet. Intravenös und intraarteriell benutzt man meistens eines der zahlreichen **niederosmolaren nichtionischen RKM** (Omnipaque[®], Iopamiro[®], Ultravist[®] usw.).

Dosis: Ionische RKM max. ca. 1-1,5 ml/kg KG, nichtionische RKM bis zu 5 ml/kg KG, falls keine Risikofaktoren. RKM nicht mit anderen Substanzen mischen (Ausfällungen!).

Nebenwirkungen

- Osmolaritätseffekte: Wassereinstrom nach intravasal mit Schmerz, Wärmegefühl, Volumenbelastung, mehr Diurese, pulmonalem Blutdruckanstieg ggf. mit Lungenödem, reflektorischer Bradykardie, Blutzellschrumpfung. Reaktiv nachfolgender Vasospasmus (\Rightarrow ggf. Priscol i.a., Adalat subl.)
- Erhöhtes Jodangebot an die Schilddrüse: Kleiner Jodidanteil und vor allem Abspaltung von Jodid aus RKM. Führt bei Kindern zur Verminderung(!) der Hormonsynthese, bei älteren Patienten mit SD-Autonomie dagegen zur Hyperthyreose bis hin zur thyreotoxischen Krise (1:50.000). Bei Schilddrüsenmalignomen, manifester Hyperthyreose oder szintigraphisch höhergradiger Autonomie ist RKM (natürlich nach Irenat + Favistan) nur bei vitaler Indikation erlaubt. Auch eine Radiojodtherapie in nächster Zeit wird durch RKM unmöglich. Bei Patienten über 60Jahren wird vor jodhaltiger RKM-Gabe empfohlen, routinemässig das TSH basal bestimmen.
Procedere bei Patienten mit latenter Hyperthyreose und/oder Knotenstruma und/oder geringgradiger, szintigraphisch nachgewiesener Schilddrüsenautonomie: Spätestens 2h vor KM-Gabe beginnend 3 x 20 Tr. Irenat über 2 Wochen. Bei „höherem Risiko“ zusätzlich 20-80 mg Favistan/d. Zuerst sollte möglichst die Schilddrüsenkrankheit behandelt werden (siehe Dt Ärztebl 2001; 98: A 402-406 [Heft 7]).
Andere Irenatdosierung (Kantonsspital Münsterlingen): 2 h vor RKM 50 Tr., danach 3 x 20 Tr. über 5 Tage.
- Hemmung der Blutgerinnung, vor allem durch die früher üblichen ionischen RKM
- Schlechtere neurale Verträglichkeit ionischer RKM (für Myelographie kontraindiziert)
- Nierenversagen (Pat. gut hydrieren und Nierenfunktionsstörung ausschliessen!). Cave Metformin bei Niereninsuffizienz wegen seltener, aber oft letaler Laktatazidose. Kreatininmaximum am 3.Tag...
- Pseudoallergie (idiosynkratische Reaktion) bis hin zum anaphylaktischen Schock. Cave: Anaphylaktoide Spätreaktionen treten vor allem bei den (wegen niedriger Osmolarität sonst verträglicheren) Dimeren auf!! Eventuell Prophylaxe (s.u.). Schwere Akutreaktionen < 1:1000, Todesfälle ca. 1:100.000.
- Schwangerschaft und Stillzeit: Die Hersteller halten sich aus Angst vor Schadenersatzklagen sehr bedeckt, raten von KM-Gabe bei Schwangeren ab, und empfehlen teils 24-48h Stillpause. In dieser Situation helfen Empfehlungen von Fachgesellschaften (besonders der ESUR = European Society of Urogenital Radiology). Laut der Guideline der ESUR Ver.7.0 (2008) kann normal weitergestillt werden (Quelle: www.esur.org)! Die Mutter sollte für ihre eigene Entscheidung aber über die Problematik adäquat informiert werden. Auch die teraogene Wirkung von jodhaltigen KM ist weder nachgewiesen noch wahrscheinlich. Die KM-Gabe sollte deshalb zwar generell möglichst vermieden werden, ist aber *notfalls erlaubt!!* In diesem Fall sollten in der ersten Woche nach der Geburt die Schilddrüsenwerte des Babys überprüft werden (Ausschluss einer Hypothyreose). Näheres siehe Fröhlich und Kubik-Huch in RÖFo 2013; 185:13-25.

Wasserlösliche jodhaltige RKM	Monomer (3 Jodatome)	Dimer (6 Jodatome)
Ionisch	Hochosmolar Gastrografin [®] , Telebrix [®]	Niederosmolar Hexabrix[®] (Hexa = 6)
Nicht-Ionisch	Niederosmolar Omnipaque [®] , Iopamiro [®] , Ultravist [®] usw.	Isoosmolar Visipaque[®] und Isovist[®]

Ad 2.: Bariumsulfat

Z.B. Micropaque[®] HD für Kolon-KE (200 ml Wasser mit 400 g BaSO₄ mischen) bzw. stark verdünntes Micropaque Scanner[®] fürs CT²². Ohne die starke Verdünnung kommt es im CT zu extremen Artefakten. Bariumsulfat (BaSO₄) dient generell zur **Darstellung des Gastrointestinaltraktes**, bei Doppelkontrasttechnik in Kombination mit Methylzellulose (Dünndarmeinlauf), Luft oder Kohlendioxid. Man benutzt Mikropartikel mit Schutzkolloiden, Stabilisatoren, haftende Zusätzen (Sorbit, Pectin) für optimale Darmwandbenetzung. Bariumsulfat ist temperaturkritisch, Lagerung bei 6-22 °C.

Gastrografin statt Barium?

Bei möglicher Perforation, nekrotisierender Kolitis, Fistelbildung, prä- und postoperativ (Anastomosensuffizienz?) usw. ist Barium wegen drohender **Bariumperitonitis bzw. -mediastinitis mit hoher Letalität** kontraindiziert! Ein obstruierender „Barolith“ ist eine (seltene) Ileusursache. Auch bei Babys, sehr alten oder kranken Patienten soll man kein Barium nehmen. Bei oraler Gabe und **Aspirationsgefahr** ist weder Barium noch Gastrografin erlaubt, dann **isoosmolares Bronchographie-KM** verwenden (**Visipaque[®]** oder **Isovist[®]**), eventuell wie Barium oder Gastrografin mit Stärke („Thicken-Up“) eingedickt.

5.1.3.2 MR-Kontrastmittel (MR-KM)

1. Gadoliniumhaltige KM

Von superparamagnetischen Eisenpartikeln (siehe unten) abgesehen, ist **Gadolinium** (Symbol Gd, Element aus der Reihe der seltenen Erden) *das* MR-Kontrastmittel. Gd ist durch 7 ungepaarte Elektronen **stark paramagnetisch: Verkürzung der T1- und T2-Relaxationszeit umliegender Protonen**. Freie Gadoliniumionen (Gd³⁺) sind als Kalziumantagonist toxisch, ausserdem würde bei pH>6,4 Gd(OH)₃ ausfallen, mehr oder weniger stabile und ungiftige Gd-Komplexe sind aber mit diversen **Komplexbildnern** wie z.B. DTPA möglich. Gd-DTPA (Magnevist[®]) wurde 1989 als erstes MR-KM von der Firma Schering vorgestellt, Schering hat sich damals schlauerweise alle Gd-haltigen KM patentieren lassen.

Stabilität von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln (Nachtrag 2007)

Die Stabilität oder Instabilität von Gd-Chelaten (und damit die Freigabe von potentiell gefährlichen Gd³⁺-Ionen²³) hängt von der chemischen Struktur ab:

- Nichtionische lineare Gd-Chelate** sind wenig stabil, verwendet werden Gadodiamid = Omniscan[®] und Gado-versetamid = Optimark[®].
- Ionische lineare Gd-Chelate** (z.B. Gd-DTPA = Magnevist[®]) sind schon deutlich stabiler.
- Makrozyklische Gd-Chelate** (z.B. Gd-DOTA = Dotarem[®]) sind in vivo praktisch inert.

Probleme mit Gd-haltigen Kontrastmitteln konzentrieren sich sehr stark auf die erste Gruppe, die *nichtionischen linearen Gd-Chelate* Omniscan[®] und Optimark[®].

Dosierung/Anwendung

Es gibt je nach Komplexbildner lineare oder makrozyklische Gd-Komplexe. Alle sind wasserlöslich und fast alle werden 0,5-molar geliefert, lediglich Gadovist[®] wird 1-molar verkauft. Mit 2 ml 0,5-molarem KM pro 10 kg KG erhält man die **Standarddosis von 0,1 mmol/kg KG**. Maximal zulässiger Bolus 0,3 mmol/kg KG, Gesamtdosis bis zu 1 mmol/kg KG in der Angiographie.

Nachtrag 2007: Gd-KM sind besser verträglich als jodhaltige KM – früher galt die Niereninsuffizienz bei Gd-KM als unproblematisch, Gd ist wegen seiner sehr hohen Ordnungszahl röntgendicht, es wurde bei Niereninsuffizienz „off-label“ deshalb auch für Röntgenuntersuchungen benutzt (intraarteriell ist Gd-KM eigentlich nicht zugelassen). Seit

²² Allerdings werden stark verdünnte wasserlösliche jodhaltige KM (10-20 ml Gastrografin oder Telebrix Gastro auf 1 l Wasser) wegen der schnellere Passage (und damit kürzeren Wartezeit vor der Untersuchung) im CT oft bevorzugt.

²³ Transmetallierung, das Gd-Ion wird durch endogene Kationen wie Zink, Kalzium, Kupfer oder Eisen ersetzt

der Entdeckung der NSF-Problematik (s.u.) ist dieser off-label-Einsatz wohl weitgehend obsolet. Bei der Schulterarthrographie vor MR wird wegen der starken Gd-Verdünnung (soll nicht konzentriert in geschlossene Kompartimente) jodhaltiges KM beigemischt.

Der T1-Effekt erhöht die Signalintensität (T1w Pulssequenzen) bis zu einer Gd-Konzentration von 0,3 mmol/l; darüber wird die Signalintensität durch den zunehmend durchschlagenden T2-Effekt wieder vermindert ⇒ „Schwarze Harnblase“ in T2-Sequenzen nach KM-Gabe.

Gd-KM in Schwangerschaft und Stillzeit

Wie bei den jodhaltigen KM halten sich die Hersteller auch hier wohl aus Angst vor Schadenersatzklagen sehr bedeckt, KM-Gabe bei Schwangeren gehe nur mit strenger Indikationsstellung, teils werden 24h-48h Stillpause empfohlen. In dieser Situation helfen Empfehlungen von Fachgesellschaften wie der ESUR = European Society of Urogenital Radiology (www.esur.org) und des ACR.

Laut der Guideline der ESUR Ver.7.0 (2008) soll nach strenger Indikationsstellung die geringstmögliche Dosis eines möglichst stabilen (d.h. makrozyklischen) Kontrastmittels benutzt werden. Im ACR Manual on Contrast Media (Ver.7 von 2010) wird die strenge Indikationsstellung wie folgt erläutert: Die benötigte Information ist nur mit einem MRI mit KM erhältlich und therapeutisch relevant, Zuwarten bis nach der Geburt ist nicht möglich, die Patientin ist adäquat aufgeklärt.

Bezüglich Stillen enthielten die ESUR-Guidelines in Ver.6.0 (2007) noch keine Einschränkungen, in der Ver. 7.0 (2008) wird dann eine 24-stündige Stillpause empfohlen. Der ACR (Manual on Contrast Media, Ver.7 von 2010) erachtet dagegen die Fortsetzung des Stillens als unbedenklich, die Mutter muss über die Problematik aber adäquat informiert werden, damit sie selbst über eine eventuelle Stillpause entscheiden kann.

Nur etwa 1% des der Mutter i.v. verabreichten KM landet in der Milch, und der Säugling resorbiert davon zumindest bei einem makrozyklischen KM wiederum höchstens ca. 1%, die stabilen makrozyklische KM sind auch magensäureresistent. MR-Untersuchungen von Babys mit KM i.v. führen deshalb zu deutlich höheren KM-Konzentrationen im kindlichen Blut als MR-Untersuchungen der stillenden Mutter. Die geringe Ausscheidung über die Muttermilch erfolgt über mehrere Tage, weshalb eine 24-stündige Stillpause eigentlich zu kurz wäre - insgesamt ist eine Stillpause aber ohnehin nicht nötig. Näheres siehe Fröhlich und Kubik-Huch in RÖFo 2013; 185:13-25.

Nebenwirkungen von Gd-KM

Pseudoallergische, anaphylaktoide Reaktionen sind selten, gehen aber bis hin zum Schock: Hierzu ca. 20 Publikationen, Schockgefahr steigt bei vorbestehender Allergie, eine Sensibilisierung auch speziell gegen Gd scheint möglich zu sein. Gesetzlicher Warnhinweis: Pat. soll nach der Untersuchung noch 30 Min warten.

Nachtrag 2007: NSF

Neu geht man davon aus, dass Gd-KM bei Niereninsuffizienz selten eine Nephrogene Systemische Fibrose (NSF) verursacht. Gute Übersicht: Deutsches Ärzteblatt 20.04.07 (Heft 16) S.C950

NSF ist ein erstmals 1997 beschriebenes Krankheitsbild mit Schmerzen, Juckreiz, Parästhesien, Rötung und Schwellung der Haut (zuerst an den Extremitäten). Schliesslich kommt es zur Fibrosierung der Haut, mit Beugekontrakturen manchmal bis zur Bettlägrigkeit. Im weiteren Verlauf können auch inneren Organe beteiligt sein. Selten verläuft die NSF fulminant (5%), im Extremfall kann sie tödlich enden. Sie tritt *nur bei schwerer, häufig bereits dialysepflichtiger Niereninsuffizienz* auf.

Erste Hinweise auf einen Zusammenhang mit MR-Kontrastmittel wurden Anfang 2006 entdeckt²⁴, bis Ende 2006 wurden der FDA 90 Fälle von NSF nach KM-Gabe gemeldet²⁵. Häufig, aber nicht immer wurde mehr als die Standarddosis gegeben. Weltweit sind bis Sommer 2007 über 200 Fälle von NSF bekannt geworden (Yale registry). In einer retrospektiven Studie von Deo et al.²⁶ trat die NSF bei 3 von 87 terminal niereninsuffizienten Patienten nach der KM-Gabe auf, d.h. dass das NSF-Risiko in dieser Patientengruppe wohl bei einigen Prozent liegen dürfte.

Erste Symptome treten nach 2 Tagen bis 18 Monaten auf, meist 2-11 Wochen nach der KM-Gabe. Davon wiederum traten **die weitaus meisten Fälle nach Gabe von Gadodiamid (Omniscan®)** auf. Nur in Einzelfällen waren auch Gadoversetamid (Optimark®, in Europa nicht zugelassen), Gd-BOPTA (MultiHance®) und Dimeglumin (Magnevist®) mutmassliche Auslöser der NSF. Mit dem makrozyklischen Gd-Chelat Dotarem® wurde bislang kein Fall gemeldet.

Der Pathomechanismus der NSF ist bislang unbekannt. In Hautbiopsien von NSF-Patienten wurde Gadolinium nachgewiesen; dass es ursächlich beteiligt ist, gilt (auch anhand von Versuchen mit Ratten und hohen Dosen

²⁴ Erste Publikation: Grobner T in Nephrol Dial Transplant, 2006 Apr;21(4):1104-8. Epub 2006 Jan 23

²⁵ DÄB 20.04-07 S. C 950, Mitteilung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

²⁶ Am Soc Nephrol 2007;2:264-7

Omniscan®) als wahrscheinlich, aber momentan ist es noch nicht bewiesen. Die schwächere Chelatbindung von Omniscan® mit vermehrter Gadoliniumfreisetzung dürfte die Erklärung sein, warum vor allem Omniscan® NSF auslöst. MR-Kontrastmittel kann durch Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden, der Nutzen der Dialyse zur NSF-Prophylaxe ist anzunehmen, aber bislang nicht belegt.

Fazit: Keinesfalls instabile Gd-KM wie Omniscan® ...

- bei schwerer Niereninsuffizienz (insbesondere nicht bei GFR unter 30 ml/min, unter 60 ml/min schon kritisch)
- vor/nach Lebertransplantation

Nur nach besonders strenger Indikationsstellung Omniscan®

- bei Kindern im ersten Lebensjahr
- bei stillenden Müttern (oder 24h Stillpause)

Mit stabilen Gd-KM wie z.B. Dotarem® gelten diese Einschränkungen nur bedingt, eine strengere Indikationsstellung bei Niereninsuffizienz ist aber ebenfalls nötig.

Nachtrag 2007: Pseudohypercalciämie

Hauptquelle: Artikel von Prof. L. Thomas im Deutschen Ärzteblatt 101, Ausgabe 36 vom 03.09.2004, Seite A-2386 / B-2006 / C-1934, <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=43198>.

Relevante Pseudohypokalziämie ist *nur* nach Gabe von Gadodiamid (Omniscan®) beobachtet worden werden. Pseudohypokalziämie bedeutet, dass der Kalziumwert (Norm über 2 mmol/l) durch eine fehlerbehaftete Messung *falsch niedrig* bestimmt wird. Gadodiamid (Omniscan®) stört die gängigen komplexometrischen Verfahren zur Kalziumbestimmung. Der Messfehler kann bis über 0,5 mmol/l betragen. Bei normaler Nierenfunktion sollte nach 6-12 Stunden keine Pseudohypokalziämie mehr bestehen. Bei Niereninsuffizienz treten Fehlmessungen bis zu 2 Tage nach dem MRI auf, vor allem bei erhöhter Omniscan-Dosis von über 0,1 mmol/kg.

Es gibt alternative, nicht vom Omniscan® gestörte Labormethoden (z.B. kalziumselektive Elektrode). Klinische Hypokalziämiesymptome (Tetanie) fehlen natürlich. Der Messfehler kann weniger ausgeprägt auch bei der Bestimmung anderer Elektrolyte auftreten.

2. Superparamagnetische Eisenpartikel

sind neben Gd die einzigen weiteren MR-KM. Sie werden eingesetzt

- a) als Leber-KM nach Phagozytose durch das RES (z.B. Endorem®)
- b) als negatives KM zur Ausschaltung der Darmlumensignals, nützlich bei MRCP (z.B. Lumirem®)

Beachte: Magnevist enteral® ist dagegen ein positives Gd-haltiges Darm-KM.

5.1.3.3 Ultraschall-Kontrastmittel

sind kleine i.v. gegebene Gasbläschen, die Schallwellen nahezu vollständig reflektieren und so Gefäße echogen machen. Klinisch wenig verbreitet, Indikationen z.B. in der Echokardiographie oder zur Hysterosalpingokontrastsonographie als Ersatz für die konventionelle Hysterosalpingographie. Präparat: Echovist® (Schering AG).

5.1.3.4 Kontrastmittelprobleme

Prophylaxe generell:

- a) Risikofaktoren prüfen, also z.B. (KM-)Allergie? Asthma? AZ, kardiopulmonaler Status? Niereninsuffizienz? Kreatininwert? Diabetes? Medikation? Schwanger? Immunologische Probleme? Schilddrüsenerkrankung?
- b) Pat. aufklären und ggf. beruhigen, KM-Dosis klein halten (hilft aber nicht gegen pseudoallerg. Reaktion), auf Hydratation achten usw.

1. Extravasat

Prophylaxe: NaCl vorspritzen, KM-Injektion beobachten, bei Schmerz oder Schwellung stoppen. Die Schwellung nimmt durch hohe KM-Osmolarität (saugt Wasser an) nach der Injektion weiter zu! Wenn es doch passiert ist: Hochlagern, Kühlen (Alkoholumschlag), wegen Nekrosegefahr **obligate Nachkontrolle!**

2. „Echte“ Kontrastmittelzwischenfälle

sind unvorhersehbare, pseudoallergische (idiosynkratische) Reaktionen und damit dosisunabhängig. Sie können sowohl als **Akutreaktion** als auch als **Spätreaktion** nach bis zu 72h (bei dimeren RKM!) auftreten. Abzugrenzen hiervon sind die dosisabhängigen, teilweise voraussehbaren Nebenwirkungen wie Gefäßschmerz, Hitzegefühl usw.

Leichte und mittelschwere pseudoallergische KM-Reaktionen

- Übelkeit, Brechreiz, Husten, Juckreiz im Rachen und Metallgeschmack
- umschriebene Hautreaktionen: Urtikaria (oft am Hals/Brust), Lidödem, Juckreiz.

Schwere pseudoallergische KM-Reaktionen (Hospitalisation erforderlich)

- generalisierte Hautreaktion (Rötung, Urtikaria)
- Agitation, Schüttelfrost, Erbrechen
- Tachypnoe, Stridor, Asthmaanfall
- Kaltschweissigkeit, Blässe, Blutdruckabfall, Tachy- oder Bradykardie, Schock
- im Extremfall tödlich (Risiko ca. 1:100.000)

Die Pathophysiologie ist unklar: IgE erhöht, aber ein „KM-Allergietest“ (z.B. durch probatorisches „Vorspritzen“ eines KM-Bolus) ist leider nicht aussagekräftig. Allergiker und insbesondere Personen mit „KM-Allergie“ in der Anamnese sind generell vermehrt gefährdet. Nichtionische KM sind weniger riskant als ionische KM. Junge Erwachsene sind übrigens etwas häufiger betroffen als ältere Patienten. Jeder KM-Zwischenfall und seine Therapie sollte gut dokumentiert und gemeldet werden. Notiz auf Röntgentüte usw.

Bei bekannter RKM-Pseudoallergie: Alternative Methode ohne RKM möglich? z.B. Sonographie? MRI?? Information des Patienten, jedoch „ohne Verängstigung“. Patient ausnahmsweise nüchtern untersuchen. Diverse Prämedikationsschemata, Beispiel:

- a) H1- und H2-Blocker je 1-3 Amp. i.v. spätestens 20 Min. vor der Untersuchung(!)
Cave Sedation (nicht Autofahren), Glaukom, Harnverhalt!!!
- b) Glucocorticoide mind. 60 Min. vor Untersuchung i.v., z.B. Fortecortin® Fertigspritze 40 mg i.v.
Der Effekt ist allerdings umstritten.
- c) laut Skript von Frau PD Dr. Kubik-Huch auch Sedation mit Dormicum 1-5 mg i.v. erwägen???

Therapie pseudoallergischer KM-Reaktionen

a) leichte Reaktionen

Basismassnahmen: Beruhigung (notfalls Valium i.v.), Frischluft/O₂, Blutdruck- und Pulskontrolle.

Medikamente: a) H1- und H2-Blocker je 1-3 Amp. i.v.

- b) ev. Glucocorticoid: Prednisolon (5 x stärker als Cortisol) = Ultracorten H® z.B. 250 mg oder Dexamethason (30 x stärker als Cortisol) = Fortecortin® Fertigspritze 40 mg i.v.
Verzögerte (da intrazellulärer) Wirkung, Wirkungsmaximum erst nach 2 h.

b) schwere Reaktionen

Basismassnahmen: Anästhesist rufen! Beruhigung, Frischluft/O₂, Blutdruck- und Pulskontrolle.

Medikamente grundsätzlich: H1-Blocker, H2-Blocker und eventuell Glucocorticoid i.v. (siehe oben).

Bei Schock aber zuerst Beine hoch, Adrenalin und Volumen!

Pat. wird (ev. intensivmedizinisch) hospitalisiert. Zusätzliche Therapie je nach spezifischer Symptomatik:

- Erbrechen: stabile Seitenlage, Atemwege freihalten, Antiemetika?
- Bronchospastik: Inhalation eines Beta-2-Mimetikums (z.B. Berotec®), 5 mg Euphyllin *langsam* i.v.
eventuell Sedation, eventuell Epinephrin 0,1 mg i.v.
- Glottisödem (Schluck- und Sprechstörung, Dyspnoe/Stridor): Zusätzlich zur Basistherapie Adrenalininhalation, notfalls Intubation/Koniotomie.
- Vasovagale Reaktion (**Bradykardie** und Blutdruckabfall): Beine hoch, O₂ hochdrehen
AV-Block im EKG? Eventuell anticholinerge Therapie mit 0,25 - 1 mg Atropin langsam i.v.
- Anaphylaktischer Schock (Extreme Typ I-Reaktion: **Tachykardie** und Blutdruckabfall, kaltschweissig)
Beine hoch, O₂ hochdrehen. Ggf. Grosslumigen Zugang legen, solange es noch geht. Parallel rasch spezifische Therapie: **Adrenalin** 1 mg in 10 ml NaCl 0,9%, davon 3 ml pro Minute i.v., danach die übliche Medikation mit H1-Blocker, H2-Blocker und Glucocorticoid i.v. Volumengabe über Druckinfusion (z.B. 1000 ml Plasmaexpander).
- Zerebrale Reaktion (Erregung, Verwirrtheit, tonisch-klonischer Krampfanfall):
Benzodiazepine (Dormicum, Valium) langsam (da atemdepressiv) i.v.

3. Niereninsuffizienz

Die Ursachen der KM-induzierten Niereninsuffizienz sind nicht sicher bekannt. Kreatininanstieg mit Maximum um den 3.Tag. Übrigens: Angeblich soll jeder dritte niereninsuffiziente Typ-2-Diabetiker dank *iatrogenen* Noxen wie RKM den letzten Schritt zur Dialyse machen (siehe Nephrol Dial Transplant 1999 Jan;14(1):129-36).

Prävention:

- Diabetes? Cave **Metformin** (typisches Präparat: Glucophage®) wegen Akkumulation mit seltener, aber oft letaler(!) Laktatazidose. Diverse Empfehlungen, eigentlich soll man Glucophage® laut Hersteller für zwei Tage vor(!) und nach RKM-Gabe absetzen. *Zumindest* ist eine Kreatininkontrolle nötig, falls das Kreatinin erhöht ist (besser: falls GFR < 60 ml/Min), sollte man Metformin auf alle Fälle zum Untersuchungszeitpunkt für zwei Tage absetzen und erst nach (nicht ansteigender) Kreatininkontrolle wieder geben²⁷.

²⁷ Bei GFR < 30 ml/min ist Metformin lt. Dr. J. Fröhlich (Guerbet) *generell* kontraindiziert ⇒ Rücksprache mit dem behandelnden Arzt!

- Auf ausreichende **Hydrierung**²⁸ vor allem *vor*, aber auch nach KM-Gabe achten.
- Hydratation plus Radikalfänger ACC 2 x 600 mg/d besser als nur Hydratation (NEJM 2000 Jul 20;343(3):210-2)
- Weitere Prophylaxeversuche liefern mit Theophyllin und Endothelinrezeptorantagonisten, bislang nicht etabliert.

5.2 Wissenschaftstheorie und Qualitätsförderung

Die Fragen 2001 konnten anhand des Kursskripts von M.Zanetti grösstenteils beantwortet werden. Ich habe den Lernstoff anhand des Vorbereitungskurses und sonstiger Quellen zum besseren Verständnis stellenweise korrigiert und ergänzt, meine Ergänzungen in diesem Kapitel 5.2 sind *kursiv* markiert.

5.2.1 Qualitätsförderung

- ... aus ärztlicher Sicht: Guidelines und Indikationenlisten (siehe 5.2.1.1)
Effizienz und Appropriateness der Bildgebung (siehe 5.2.2)
- ... aus Managementsicht: Messungen/Befragungen im Betrieb, Zertifizierungen (siehe 5.2.1.2)

Gesetzliche Grundlagen

Strahlenschutzrecht (siehe 2.1) mit StSG, StSV, RöV, DosV. Dazu die **Medizinprodukteverordnung** (MepV). In den Ausführungsbestimmungen wird vieles an die Serviceanbieter (Industrie) delegiert (⇒ Meldepflicht bei Zwischenfällen, Selbstkontrolle, Produktinformation, EG-Konformität usw.).

5.2.1.1 Guidelines und Indikationenlisten in der Radiologie

Guideline: Wann ist welche Methode bei welcher Fragestellung/Indikation nötig? Korrekte Technik? Hierdurch sollen die Strahlenbelastung, die Patientenbelastung allgemein und die Kosten sinken. Ausserdem sind Guidelines eine rechtliche Absicherung (*für den Arzt oder auch gegen ihn??*)

ACR (American College of Radiology) Guidelines

Im Internet unter Standards bei <http://www.acr.org/>

Auf USA ausgerichtet, 15 Monate vorbereitet und fachlich/standespolitisch breit abgestützt. Revision alle 4 Jahre.

1. Einführung, Definition, Ziele
2. Indikationsstellung
3. Anforderungen an die Qualifikation des Personals(!)
4. Untersuchungsspezifikation
5. Dokumentation
6. Beurteilung, Kommunikation
7. Qualitätskontrolle
8. Zuständigkeit, Literaturangaben

Guidelines des Royal College of Radiology

Im Internet unter Radiology Publications bei <http://www.rcr.ac.uk/>

"No-Nonsense": Kurz und prägnant, eventuell durch das knappe medizinische Angebot in GB beeinflusst.

Europäische Guidelines

für konv. Radiologie und CT, technisch orientiert, muss allen Ländern gerecht werden. Schwer zugänglich (?).

Ein Beispiel (CT-Qualitätskriterien) siehe unter <http://www.dr.dk/guidelines/ct/quality/index.htm>

Guidelines der SGR

werden analog zur ACR aufgestellt, aber nur in Bulletins veröffentlicht, sie sind nicht allgemein zugänglich.

Indikationslisten

empfehlen für bestimmte Fragestellungen die passende radiologische Methode, sie sind für Prof. Hodler(!) ein „rotes Tuch“: Zu uniform, zementieren Altes, behindern Neues...

5.2.1.2 TQM und ISO9000ff

Zum Thema TQM eine von mir gekürzte Fassung von <http://www.klaus-thoms.de/tqmfaq.htm>

²⁸ Hydrierungsschemata:

- a) **NaCl 0,9%** 1 ml/kg KG/Std je 12 Stunden vor und nach Kontrastmittelgabe; d.h. meist ca. 1000 ml vor und 1000 ml nach der KM-Untersuchung.
- b) **NaBic 1,4%** Natrium-Bicarbonat-Lösung (NaBic) 1,4%ig 3 ml/kg/h in der Stunde vor der KM-Untersuchung (240 ml bei 80 kg), dann 1 ml/kg/h während der Untersuchung und weiter bis 6 h später (ca. 500 ml). Hauptvorteil: Kürzere „Vorlaufzeit“! Cave: Infusion nicht mit der 8,4%-igen NaBic-Lösung verwechseln, die zur Behandlung der metabolischen Azidose bei Erwachsenen verwendet wird!

TQM

steht für Total Quality Management („Umfassendes Qualitätsmanagement“). TQM ist ein langfristiges Unternehmenskonzept unter Einbeziehung aller Hierarchiestufen, das Unternehmen soll kontinuierlich weiterentwickelt werden. Die Mitarbeiter werden dazu im Rahmen Ihrer individuellen Möglichkeiten gefordert und gefördert, Ziel ist die Vermeidung von Fehlern (Null-Fehler-Prinzip). Normen für die Einführung von TQM existieren nicht - dadurch unterscheidet sich die Einführung von Total Quality Management-Systemen grundsätzlich von Qualitätsmanagementsystemen nach DIN EN ISO 9000ff. Es existiert jedoch ein TQM-Modell, welches von der Europäischen Gesellschaft für Qualität (EFQM) im Jahre 1991 entwickelt wurde. Dieses Modell besteht z. Zt. aus neun unterschiedlich gewichteten Kriterien, die zum Aufbau und zur Bewertung des TQM-Systemes im Unternehmen herangezogen werden. Die Kriterien sind aufgeteilt in die drei grossen Gruppen Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität. Anhand der festgestellten Stärken und Schwächen (Ist-Zustand) wird ein Aktionsplan mit Prioritätenliste erstellt und umgesetzt.

5.2.1.3 ISO-9000ff

Hierzu ein von mir gekürzter Auszug aus <http://www.dominik-heinz.de/zert.htm>

Die Normenreihe ISO 9000 ff (ISO = Internationale Organisation für Standardisierung) wurde sowohl vom DIN wie auch von der Europäischen Union übernommen, so daß man auch Bezeichnungen wie DIN EN ISO 9000 ff antrifft. ISO 9000 liefert Allgemeines zum Aufbau eines Qualitätsmanagementsystems. ISO 9001 stellt Forderungen, die im QM-System eines Betriebs, der handelt, produziert und entwickelt, eingehalten werden sollen. ISO 9002 enthält die Forderungen für einen Betrieb, der nur produziert und ISO 9003 für einen Betrieb, der nur Endkontrollen durchführt. Es sind Zertifizierungen nach ISO 9001, ISO 9002 und ISO 9003 möglich. Fast alle Firmen lassen sich nach ISO 9001 zertifizieren. Das Zertifikat soll ein Wettbewerbsvorteil sein, weil es gegenüber potentiellen Kunden Kompetenz signalisiert und ein Qualitätsmanagement gemäß vorhandenen und einsehbaren QM-Unterlagen belegt.

Eine zertifizierende Drittinanz prüft also, ob und wie qualitätsfördernde Massnahmen (= Qualitätsmanagement) durchgeführt werden. Die ISO-Normen sind allgemeingültig, weil sie nicht das Produkt „an sich“ bewerten, sei es nun eine Wasschmaschine oder eine medizinische Dienstleistung, sondern nur das Qualitätsmanagement getestet wird. Typische Anforderungen sind die Existenz (nicht der tiefere Sinngehalt) folgender Punkte:

- Qualitätshandbuch
- Verfahrensanweisungen (flow charts)
- Arbeitsanweisungen („Kochrezepte“)
- die betrieblichen Abläufe sollen definiert und verfolgbar sein.
- Feedback → Input, d.h. Steuerung durch Rückkopplung
- messbare Tests (Zufriedenheitsscores, Wartezeiten usw.)

In einer radiologischen Abteilung könnte bei der Zertifizierung z.B. folgendes gefragt werden:

- a) Nichtärztliches Personal: Diplomierte MTRA oder Hilfskräfte? Verantwortlichkeit für Strahlenschutz, CT, MR, Hygiene usw. klar geregelt? Dokumentierte regelmässige Fortbildungen?
- b) Organisation: MR auch nachts? Genug Personal zu Spitzenzeiten? Dossiers bei Untersuchung vorliegend? Wartezeiten? Notfallorganisation?
- c) Technik: Raster, Auflösung, Blenden usw. Filmausschuss? Korrekte Patientenidentifikation? Notfallkoffer?
- d) Ärzte: Immer ein Arzt anwesend? Oberarzt bei jeder Untersuchung?

5.2.2 Wissenschaftstheorie**5.2.2.1 Effizienz der Bildgebung**

Hierarchisches Sechs-Stufen-Modell

1. Technische Effizienz
Beispiel: Mit welchen technischen Parametern bildet Methode X die Gallenblase am besten ab?
2. Diagnostische Effizienz
Vergleich der Diagnosen anhand von Methode X mit dem diagnostischen „Goldstandard“.
3. „diagnostic-thinking-efficacy“
Wie wird die **Diagnose des Klinikerns** von Methode X beeinflusst?
4. Therapeutische Effizienz
Wie wird die **Therapieentscheidung** (z.B. OP ja/nein) von Methode X beeinflusst?
5. Outcome-Effizienz
Wie wird das **Therapieergebnis** (z.B. Liegezeit, Überlebenszeit) von Methode X beeinflusst?

6. Sozioökonomische Effizienz

Welche Mehr- oder Minderkosten entstehen **volkswirtschaftlich** mit Methode X?

Begriffsdefinitionen

Diagnostic Performance	in obigem Modell Level 2
Diagnostic Impact	in obigem Modell Level 3+4
Efficacy...	...Wirksamkeit unter idealen Bedingungen
Effectiveness ²⁹dagegen Wirksamkeit im Alltag (Zeit- und Kostendruck usw.)
Kosteneffizienz	z.B. 3.000 SFR/übersehene Fraktur oder 10.000 SFR/zusätzliches Lebensjahr

Effizienzstudie zum Diagnostic Impact: Im Balgrist z.B. **vor** MRI (bei Anmeldung) Fragen an den Zuweiser bzgl. bisheriger Diagnose und geplanter Therapie, **nach** MRI dann nachfragen \Rightarrow Diagnose/Therapie geändert?

5.2.2.2 Statistik

Lang ist's her, da war einmal ein Biomathekurs an der Uni... Wie war das doch?

Datentypen

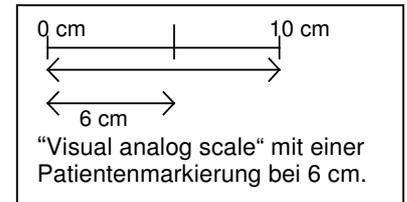
1. <u>Qualitativ = Kategorisch</u>	<u>Erlaubte Rechenoperationen</u>
a) <u>nominal</u> = ohne Rangfolge (z.B. Geschlecht)	= \neq
b) <u>ordinal</u> = mit Rangfolge (z.B. Schulnoten ³⁰)	= $\neq < >$ (nicht: Mittelwert!)
2. <u>Quantitativ = Numerisch</u>	
a) <u>diskret</u> (z.B. Kinderzahl), bei sehr grossen Zahlen quasi kontinuierlich	Mittelwerte, Differenzen
b) <u>kontinuierlich</u>	
- Intervallskala (z.B. Temperatur in °C)	Mittelwerte, Differenzen
- Verhältnisskala mit absolutem Nullpunkt (z.B. Temperatur in °K)	alle incl. Verhältnisse ³¹

Weitere wichtige Unterscheidung:

- gepaarte Daten, von **einem** Patient z.B. vor und nach Therapie oder bei Vergleich links gegen rechts.
- ungepaarte Daten – von unterschiedlichen Patienten

Noch ein paar spezielle Datentypen:

- Scores: Sie bilden eine Ordinalskala
- Zensierte Daten: Nur ein Teil der Studienteilnehmer liefert Daten für die Statistik. Beispiel: Bei einer Studie zur Überlebenszeit nach einer Therapie fallen alle Teilnehmer aus der Statistik, die bis zum Studienende überleben.
- Visual analogue scale: Möglichkeit, um Bewertungen durch Patienten zu erhalten. Der Patient soll z.B. die Schmerzlinderung durch eine Therapie auf einer 10 cm langen Linie markieren, wobei 0 cm für „wirkunglos“ und 10 cm für „absolut schmerzfrei“ steht. Man erhält so kontinuierliche numerische Daten.



Statistische Tests – das Grundprinzip

Wird heutzutage per Computer gemacht, nicht mehr mit „echten“ Tabellen auf Papier, das Prinzip ist aber gleich.

- Man vergleicht Resultate zweier Stichproben, z.B. zwei Patientengruppen mit Therapie X und Therapie Y. Zuerst die Nullhypothese H_0 formulieren:
 - einseitig: Therapie X ist nicht besser als Therapie Y (Tabelle bei $1-\alpha$ ablesen, siehe unten)
 - zweiseitig: Therapie X ist weder besser noch schlechter als Therapie Y (Tabelle bei $1-\alpha/2$ ablesen)
Die zweiseitige Variante ist i.d.R. die seriösere...
- Gewünschtes α festlegen, meist 5%. α = Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art, d.h. H_0 irrtümlich zu verwerfen, also einen rein zufälligen Unterschied als „signifikant“ zu verkaufen.
- Je nach Art der Daten den richtigen Test auswählen (siehe die folgende Übersicht), die dem gewählten Test zugehörige Prüfgrösse (z.B. beim t-Test das t) berechnen und mit Tabellenwert vergleichen: Je nach Ergebnis des Vergleichs muss H_0 angenommen oder verworfen werden. Wird H_0 angenommen, kommt β

²⁹ Laut Pucher: Dictionary of Medical Imaging wird sowohl "efficacy (for)" als auch "effectiveness" mit "Wirksamkeit" übersetzt. "Efficacy" ist dagegen die Leistungsfähigkeit im Sinne von Arbeitsleistung oder Wirkungsgrad.

³⁰ Schulnoten liegen auf einer Ordinalskala, denn z.B. ein Schüler mit Schweizer 6 ist zwar besser als ein anderer mit 5, aber NICHT „doppelt so gut“ wie einer mit 3 oder „sechsmal so gut“ wie einer mit 1. Die Berechnung des „Notendurchschnitts“ (arithmetisches Mittel der Noten) ist somit statistisch NICHT zulässig, obwohl das sogar von Mathematikern und der SGR ignoriert wird.

³¹ 20° K ist doppelt so warm („doppelt“ ist so ein Verhältnis) wie 10° K, aber 20°C ist *nicht* doppelt so warm wie 10°C.

ins Spiel, das ist die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 2. Art, d.h. H_0 irrtümlich anzunehmen, also einen realen Unterschied zwischen den beiden Therapien zu übersehen.

Welcher statistische Test passt zu meinen Daten?

Voraussetzung für den Test	Datenpaare $(x,y)_i$	Unpaarige Daten x_i und y_i
Chi-Quadrat und McNemar: keine!! Vorzeichentest: Ordinalskala, da x mit y verglichen wird	McNemar Test für dichotome gepaarte Merkmale ³² Vorzeichentest $H_0: p(x>y) = p(y>x)$	Chi-Quadrat-Test $H_0: \chi^2 = 0$ Falls einzelne Werte unter 5: Besser Fisher exact test nehmen.
Ordinalskala , da Rangsummen R verglichen werden	Paariger Wilcoxon-test $H_0: R(x>y) = R(y>x)$	Mann-Whitney-U-Test ³³ $H_0: R_x = R_y$ Unpaariger Wilcoxon-test $H_0: R_x = R_y$
Normalverteilung mit gleicher Streuung , d.h. $\sigma_x = \sigma_y$, man vergleicht die Mittelwerte.	Paariger t-Test $H_0: E(\bar{x}) = E(\bar{y})$ mit $v=n-1$ Freiheitsgraden	Unpaariger t-Test $H_0: E(\bar{x}) = E(\bar{y})$ mit $v=n-2$ Freiheitsgraden

Grundsätzlich den „stärksten“ erlaubten Test nehmen (erkennbar an den „härteren“ Voraussetzungen, also t-Test stärker als Wilcoxon usw.). Wie man sieht, werden a) ordinale und b) nicht normalverteilte quantitative Daten durch denselben Test geprüft! „Ausreisser“ nehmen dem t-Test schnell die Signifikanz, dann ist der Wilcoxon bzw. Mann-Whitney-U-Test „robuster“.

Kennzahlen der diagnostischen Effizienz³⁴

Sensitivität	= $RP / (RP + FN)$	Wahrscheinlichkeit, einen real positiven als solchen zu erkennen
Spezifität	= $RN / (RN + FP)$	Wahrscheinlichkeit, einen real negativen als solchen zu erkennen
Treffsicherheit	= $(RP + RN) / N$	Wahrscheinlichkeit einer richtigen (positiven oder negativen) Diagnose
PPV	= $RP / (RP + FP)$	Wahrscheinlichkeit, dass ein positives Ergebnis stimmt
NPV	= $RN / (RN + FN)$	Wahrscheinlichkeit, dass ein negatives Ergebnis stimmt

Rechenbeispiel (eine ähnliche Rechenaufgabe kommt eventuell in der Prüfung!!):

Gegeben sei $RP = 15, FN = 5, FP = 10, RN = 20$.

Folglich ist $N=50$ und **real** sind $RP+FN = 20$ Patienten positiv sowie $FP+RN = 30$ Patienten negativ.

Sensitivität	15 von 20 positiven erkannt = 75%
Spezifität	20 von 30 negativen erkannt $\approx 66,6\%$
Treffsicherheit	35 von 50 Diagnosen sind korrekt = 70%
PPV	15 von 25 positiv getesteten sind wirklich positiv = 60%
NPV	20 von 25 negativ getesteten sind wirklich negativ = 80%

Zwei weitere wichtige Kennzahlen, die im Skript aber nicht genannt werden, sind

$LR+$	= RP/FP	„Likelihood Ratio“ für pos. Resultat: Um diesen Faktor erhöht sich bei positivem Test die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient real positiv ist.
$LR-$	= RN/FN	„Likelihood Ratio“ für neg. Resultat: Um diesen Faktor erhöht sich bei negativem Test die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient real neg. ist.

In obigem Beispiel wäre $LR+ = 1,5$ und $LR- = 4$. Ein positiver Test macht also unsere Verdachtsdiagnose also nur ein wenig ($\times 1,5$) wahrscheinlicher...

Normalverteilung

Wichtige Verteilungsfunktion, beschreibt die „Gauß’sche Glockenkurve“. Viele Verteilungen nähern sich ihr bei grossen Fallzahlen an. Sie ist gekennzeichnet durch ihren Erwartungswert μ (das ist der häufigste Wert, entspricht dem x-Wert am Gipfel der Glockenkurve) und durch die Varianz σ^2 bzw. Standardabweichung $SD=\sigma$.

Merke: Im Bereich $\mu \pm \sigma$ liegen ca. **67%** aller Daten
Im Bereich $\mu \pm 2\sigma$ liegen ca. **95%** aller Daten

³² McNemar-Test: Spezielle Form der Chi-Quadrat-Verteilung für gepaarte dichotome Merkmale (nur **zwei** Merkmalsausprägungen sind möglich). Beispiel: Raucher/Nichtraucher vor und nach einem Medizinstudium \rightarrow Beeinflusst das Studium signifikant das Rauchverhalten?

³³ Der Mann-Whitney-U-Test (das U ist die Prüfgrösse wie beim t-Test das t) ähnelt dem Wilcoxon-Test, auch er vergleicht Rangsummen.

³⁴ RP = richtig positive; FP = falsch positive; RN = richtig negative; FN = falsch negative. N = alle = $RP+FP+RN+FN$. PPV = Positive Predictive Value, NPV = Negative Predictive Value. LR = Likelihood Ratio.

Kappa-Statistik

dient zur Bewertung des „Interobserver Agreement“ bei qualitativen Daten. Beispiel: Zwei Radiologen sollen unabhängig voneinander eine Stenose als leicht-, mittel- oder hochgradig einstufen. Kappa sagt uns, wie gut ihre Stenosebewertungen übereinstimmen:

< 0,2	poor
0,21 - 0,4	fair
0,41 - 0,6	moderate (bei schwierigen, subtilen Diagnosen ist das schon recht gut)
0,61 - 0,8	good (substantial)
0,81 - 1,0	very good, excellent

Korrelation

Kontinuierliche quantitative Wertepaare kann man in einem (x,y)-Koordinatensystem als Punktwolke darstellen und sollte diese Grafik dann auch publizieren – die Form der Punktwolke veranschaulicht nämlich recht gut die möglichen Zusammenhänge, „Ausreisser“ usw. Anhand einer ziemlich komplizierten Formel (gut, dass es Computer gibt...) kann man aus den Wertepaaren $(x,y)_i$ den **Korrelationskoeffizienten r berechnen, der irgendwo im Bereich –1 bis 1 liegt:**

$r > 0$ positive lineare Korrelation, d.h. grosses x bedeutet meistens auch grosses y

$r = 0$ keine lineare Korrelation

$r < 0$ negative lineare Korrelation, d.h. grosses x bedeutet meistens kleines y

Beachte: Korrelation ist nicht unbedingt auch kausaler Zusammenhang. Eine positive lineare Korrelation sagt uns nur, dass grosses x meistens mit grossem y einhergeht. Das beweist nicht, dass y gross ist, weil x gross ist.

Beispiel: Dass die Kinderzahl mit der Storchzahl positiv korreliert, beweist nicht, dass der Storch die Kinder bringt. Ländliche Gegenden sind eben sowohl für Störche als auch fürs Kinderkriegen günstiger...

Lineare Regression

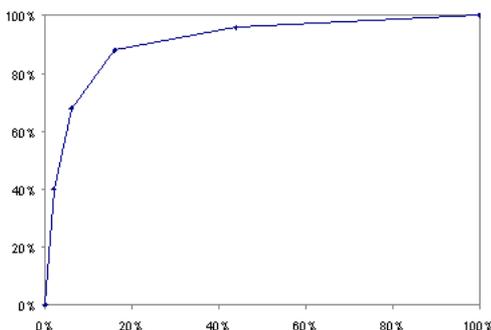
Um den Zusammenhang von x und y darzustellen, kann man nach bestimmten Formeln a und b berechnen, um eine **Regressionsgerade $y = ax + b$** durch die Punktwolke zu legen. Diese Gerade ist eine Schätzung von y bei gegebenem x. a ist die Steigung (slope) der Geraden.

Die „Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse“...

... habe ich im Kurs nicht verstanden. Aber <http://www.cmh.edu/stats/ask/roc.htm> erklärt ROC-Kurven sehr gut:

Ein wirklich guter Test ist spezifisch **und** sensitiv zugleich, es soll sowohl wenig falsch positive (FP) als auch wenig falsch negative (FN) Resultate ergeben. Das Verhältnis von FP zu FN verändert sich je nachdem, wie „scharf“ man einen Test einstellt, d.h. wo man den Grenzwert zwischen positiv und negativ setzt. Ein Screeningtest braucht z.B. vor allem eine gute Sensitivität, die man jedoch mit schlechter Spezifität erkaufen muss. Die ROC-Analyse stellt das Verhältnis zwischen FP und FN in Abhängigkeit vom Grenzwert graphisch dar: Für verschiedene Grenzwerte wird jeweils FP auf der X-Achse und das zugehörige (1-FN) auf der Y-Achse aufgetragen³⁵. Für einen rein zufälligen Test, also z.B. eine Diagnose per Würfel („Wenn ich eine Zahl über dem Grenzwert würfle, erkläre ich den Probanden für positiv“) erhält man eine Winkelhalbierende als ROC-Kurve. Tests mit solchen Kurven sind wenig hilfreich. Tests, die sowohl sensitiv als auch spezifisch sind, haben initial steile ROC-Kurven, die weit in die linke obere Ecke der Grafik ziehen.

Merke: Gute Tests erkennt man daran, dass ihre ROC-Kurve steil in die linke obere Ecke der Grafik steigt.



So sieht die ROC-Kurve eines mittelprächtigen Tests aus

5.2.2.3 Studien beurteilen und publizieren

Gliederung (wie bei der Doktorarbeit):

1. Einleitung = Einführung
2. Material und Methoden

³⁵ Das Kursskript verwendet hingegen $X = 1$ -Spezifität und $Y =$ Sensitivität.

3. Ergebnisse
4. Diskussion
5. Literaturangaben

Kritisches Lesen: Anforderungen an radiologische Studien:

1. Einleitung = Einführung
Sie soll **kurz** folgende Fragen beantworten:
Was wurde studiert, warum ist es wichtig?
Problemstellung? Wird eine Hypothese formuliert?
⇒ Zweck der Studie
2. Material und Methoden
Klare Ein- und Ausschlusskriterien? Wurden **konsekutiv** alle in Frage kommenden Patienten eingeschlossen?
Technik und Studiengröße (ausreichende Fallzahl?)
Referenzstandard? Dieser sollte vom Untersucher unabhängig sein (z.B. Histologie durch Pathologen, OP-Resultat, andere Bildgebung durch einen *unabhängigen* zweiten Radiologen)
Cave Bias = Verzerrung, Abweichung der Ergebnisse durch systematische Fehler
3. Ergebnisse
Am besten gleich gegliedert wie das vorangehende Methodenkapitel
"Nothing More – Nothing Less"-Prinzip: Die Resultate beinhalten, was in der Methodik beschrieben ist.
4. Diskussion
Kurzzusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse
Vergleich zu anderen Studien, Erklärung allfälliger Unterschiede
Limitationen der Studie, und warum man sie nicht verhindern konnte
Schlussfolgerungen mit Zukunftsvisionen

Peer Review

"peer" = "Gleichgestellter, Ebenwürdiger". Vertrauliche, in der Radiologie oft anonym durchgeführte Beurteilung einer eingereichten Publikation durch 2-3 Reviewer. Kritik ≠ Beleidigung.

Impact Factor

= Zitate pro publizierte Artikel in den letzten zwei Jahren. Beispiel: Ein Journal, das in den letzten zwei Jahren 300 Artikel publizierte, die insgesamt 90 mal anderweitig zitiert wurden, hat einen Impact Factor von 0,3 (das ist etwa der Wert der Swiss Medical Weekly). Wären es dagegen 1500 Zitate gewesen, wäre der Impact Factor 5 (das ist der imposante Wert von Radiology). Je mehr Impact Factor, desto wichtiger das Journal.

Wer ist Autor?

Publish or Perish –jeder möchte gerne in der Autorenliste stehen. Theoretische(!) Anforderungen an Koautoren:

- a) Beteiligung an Studienplanung oder Datenanalyse
- b) Selbst schreiben oder wenigstens kritisch redigieren
- c) Schlussversion lesen

Mehrfachpublikation („redundant“)

Erneute Publikation einer substantiell gleichen Arbeit (gleiche Patienten, gleiche Resultate, ähnliche Schlussfolgerungen) **ohne** Angabe der Originalquelle, oft in anderer Sprache (Englisch/Deutsch). Falls nicht mindestens ein Autor identisch ist, handelt es sich offenbar um Plagiat:

Plagiat

= Übernahme der Ideen anderer Arbeiten **ohne** Quellenangabe, wörtliches 1:1 Kopieren ganzer Sätze.

⇒ Vorsicht bei der Übernahme „gut klingender“ englischer Formulierungen, die im Prinzip sehr hilfreich sind, wenn man ohne perfekte Englischkenntnisse in Englisch publiziert.

Wer ganze Sätze aus anderen Arbeiten übernimmt, sollte sie mit Anführungszeichen markieren und die Quelle nennen. Ab ca. 300-500 Worten ist eine Bewilligung (Copyright!) des ursprünglichen Journals nötig.

Declaration of Helsinki

Wie in der Pharmaforschung muss auch bei radiologischen Studien die „Deklaration von Helsinki“ (1964-1996) beachtet werden:

- **Informed Consent:** Studienteilnehmer müssen die **Ziele** der Studie, die Methodik incl. den möglichen **Vor- und Nachteilen** (Risiken und Unannehmlichkeiten) kennen, bevor sie in die Teilnahme einwilligen.
- Es darf **kein Abhängigkeitsverhältnis** zwischen Proband/Patient und Untersucher geben! *Jeder Proband soll also frei entscheiden, ob er/sie einwilligen möchte. Das ist z.B. nicht gewährleistet, wenn für eine Studie zur technische Effizienz der Bildgebung (z.B. im MRI Vergleich verschiedener Sequenzen bei Darstellung der normalen Anatomie) die Mitarbeiter der Abteilung als Probanden herangezogen werden...*

Und nun viel Glück in der Prüfung!