

Ressortforschungsberichte zur kerntechnischen Sicherheit und zum Strahlenschutz

**Bestimmung der RBW für hochenergetische, quasi
monoenergetische Photonenstrahlung und hochenergetische
Neutronenstrahlung – Vorhaben 3605S04499**

Auftragnehmer:
Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Braunschweig

H.-M. Kramer

Das Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) und im Auftrag des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) durchgeführt.

Dieser Band enthält einen Ergebnisbericht eines vom Bundesamt für Strahlenschutz im Rahmen der Ressortforschung des BMU (UFOPLAN) in Auftrag gegebenen Untersuchungsvorhabens. Verantwortlich für den Inhalt sind allein die Autoren. Das BfS übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, die Genauigkeit und Vollständigkeit der Angaben sowie die Beachtung privater Rechte Dritter. Der Auftraggeber behält sich alle Rechte vor. Insbesondere darf dieser Bericht nur mit seiner Zustimmung ganz oder teilweise vervielfältigt werden.

Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung des Auftragnehmers wieder und muss nicht mit der des BfS übereinstimmen.

BfS-RESFOR-19/09

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:
urn:nbn:de:0221-2009120407

Salzgitter, Dezember 2009

Abschlussbericht zum Vorhaben 3605S04499

„Bestimmung der RBW für hochenergetische, quasi monoenergetische Photonenstrahlung und hochenergetische Neutronenstrahlung“

H.-M. Kramer

Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Braunschweig

04. Oktober 2007

1	Einleitung und Zielsetzung	2
2	Durchführung.....	3
2.1	Bestrahlung im quasi-monoenergetischen Photonenfeld.....	3
2.1.1	Allgemeine Vorgehensweise	3
2.1.2	Erzeugung quasi-monoenergetischer Photonenstrahlung	4
2.1.3	Messplatzaufbau	4
2.1.4	Die Ionisationskammer MF2	6
2.1.5	Kalibrierung der Ionisationskammer MF2	6
2.1.6	Bestimmung des Photonen-Fluenzspektrums	7
2.1.7	Verifikation des Fluenzspektrums.....	9
2.1.8	Ermittlung des Korrektionsfaktors für den Einfluss der Strahlungsqualität k_Q	11
2.1.9	Weitere Korrekturen	14
2.1.9.1	Korrektur des Polaritätseffektes	14
2.1.9.2	Korrektur unvollständiger Sättigung durch Rekombination.....	15
2.1.9.3	Korrektur des Leckstromes.....	15
2.1.10	Kalibrierung des Monitors	16
2.1.11	Bestrahlung der Blutproben	16
2.1.12	Ermittlung der Messunsicherheit	17
2.1.12.1	Messunsicherheit der Monitorkalibrierung.....	17
2.1.12.2	Messunsicherheit der Dosis bei der Blutbestrahlung	21
2.2	Bestrahlung mit Neutronenstrahlung	22
2.2.1	Produktion hochenergetischer Neutronen	22
2.2.2	Charakterisierung des Neutronenstrahls	23
2.2.3	Bestrahlung der Blutproben	27
2.2.4	Berechnung der Energiedosis	28
2.2.5	Einfluss der Mittelung über die spektrale Neutronenverteilung.....	30
2.3	Chromosomenanalysen in menschlichen Lymphozyten	32
2.3.1	Blutkultur und Chromosomenanalyse	34
3	Ergebnisse	35
3.1	Bestrahlung mit hochenergetischen Photonen	35
3.2	Bestrahlung mit hochenergetischen Neutronen (100 MeV und 200 MeV)	40
4	Literatur	45

1 Einleitung und Zielsetzung

Bei der Bestrahlung biologischen Gewebes mit ionisierender Strahlung hängt die biologische Wirksamkeit (d.h. die Art und Anzahl der in den Zellen erzeugten Strahlenschäden) u.a. von der Art und Energie der Strahlung (d.h. der Strahlungsqualität) ab. Um die biologische Wirkung von Strahlung unterschiedlicher Qualitäten vergleichen zu können, wird die **Relative Biologische Wirksamkeit (RBW)** angegeben. Diese stellt das Verhältnis der bei gleicher Dosis für einen wohldefinierten biologischen Endpunkt erzeugten biologischen Wirkungen der interessierenden Strahlungsqualität und einer Referenzstrahlungsqualität dar.

Viele der bisherigen Untersuchungen der RBW sind aus wissenschaftlicher Sicht mit methodischen Mängeln behaftet. So stammen z.B. die verwendeten biologischen Proben von unterschiedlichen Donatoren, die eine unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit besitzen können, oder es treten große Unsicherheiten bei der Bestimmung der applizierten Dosis auf. Beide Effekte führen zu einer großen Streuung der ermittelten RBW-Werte.

In den zurückliegenden Jahren wurden systematische und methodisch einwandfreie Untersuchungen der RBW von Photonenstrahlung im Energiebereich von 3 keV bis 16 MeV und von Neutronenstrahlung mit Energien zwischen 36 keV und 200 MeV an menschlichem Blut durchgeführt [1][2][3][4][5][6][7]. Der biologische Endpunkt war dabei stets das Auftreten dizentrischer Chromosomen. Für die Untersuchungen wurde stets das Blut desselben Spenders verwendet; die Dosimetrie war durchgehend rückführbar auf die Primärnormale der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB).

Bestrahlungen von Blutproben, die in den Jahren 2003-2005 am klinischen Linearbeschleuniger der PTB mit Photonenstrahlung der nominellen Beschleunigungsspannungen 8 MV und 16 MV durchgeführt wurden, wiesen auf einen unerwarteten Anstieg der RBW von Photonenstrahlung mit Energien größer als 1 MeV hin¹. Diese Erkenntnisse über die RBW hochenergetischer Photonenstrahlung sind z.B. für die Beurteilung möglicher Spätschäden in der Strahlentherapie von Bedeutung; sie können möglicherweise das Therapieschema beeinflussen.

Auf Grund der breiten Energieverteilung der in diesen Untersuchungen verwendeten Strahlungsfelder – es handelt sich um ein Bremsstrahlungsspektrum – ist jedoch die Zuordnung der erhaltenen RBW zu einer bestimmten Photonenenergie schwierig. Letzten Endes konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachtete Erhöhung der RBW durch die niederenergetischen Anteile im Spektrum verursacht wurden.

Um die erhaltenen Ergebnisse zu verifizieren, sollten daher Experimente zur Bestimmung der RBW in einem quasi-monoenergetischen Photonenstrahlungsfeld hoher Energie durchgeführt werden, aus denen eine genauere Kenntnis der Abhängigkeit der RBW von der Photonenenergie erlangt werden kann.

Zur Bewertung des Strahlenrisikos des fliegenden Personals wird die RBW hochenergetischer Neutronen, wie sie in den oberen Schichten der Erdatmosphäre vorkommen, benötigt. Die spektrale Verteilung der hochenergetischen Neutronen in typischen Flughöhen hat ein charakteristisches Maximum bei einer Energie von etwa 100 MeV. Auch hier ist die Datenlage unklar – von der ICRP wird für solche Neutronen eine relative biologische Wirksamkeit von 10 angenommen, in einem in vitro Experiment wurde jedoch anhand von Chromosomenaberrationen eine RBW von 110 für kosmische Strahlung ermittelt.

¹ Diese Ergebnisse wurden bislang noch nicht publiziert.

In einem Experiment soll daher die RBW quasi-monoenergetischer Neutronen mit Energien von ca. 100 MeV und 200 MeV bestimmt werden.

2 Durchführung

2.1 Bestrahlung im quasi-monoenergetischen Photonenfeld

2.1.1 Allgemeine Vorgehensweise

Zur Ermittlung der RBW quasi-monoenergetischer, hochenergetischer Photonenstrahlung, wurden fünf Blutproben in einem Wasserphantom mit Wasser-Energiedosen von ca. 0,2 Gy, 0,4 Gy, 0,6 Gy, 0,8 Gy und 1,0 Gy bestrahlt. Anschließend wurde die Anzahl der erzeugten dizentrischen Chromosomen in Abhängigkeit von der Dosis bestimmt.

Dazu war es zunächst notwendig, die im quasi-monoenergetischen Photonenstrahlungsfeld erzeugte Wasser-Energiedosis an einem Referenzpunkt im Wasserphantom zu messen. Dies geschah in Anlehnung an die in der Strahlentherapie mit hochenergetischer Photonenstrahlung etablierten Dosimetrieprotokolle [10][11][12] mit einem Ionisationsdosimeter.

Da sich aus früheren Untersuchungen [8] abzeichnete, dass wegen der im Vergleich zur Strahlentherapie sehr geringen Dosisleistung im quasi-monoenergetischen Photonenstrahlungsfeld Dosismessungen nur mit großvolumigen Ionisationskammern sinnvoll sind, musste zunächst eine geeignete großvolumige und wasserdichte Ionisationskammer entwickelt werden (s. Abschnitt 2.1.4).

Die Wasser-Energiedosis D_w an einem Referenzpunkt im Wasserphantom ergibt sich dann aus der mit dem Ionisationsdosimeter gemessenen Ladung M nach

$$D_w = N \cdot M \cdot k_{\text{leak}} \cdot k_p \cdot k_S \cdot k_P \cdot k_Q \quad (1)$$

Hierbei sind

- N der im ^{60}Co -Strahlungsfeld bestimmte Kalibrierfaktor des Dosimeters für die Wasser-Energiedosis,
- k_{leak} der Korrektionsfaktor für den Einfluss des Leckstromes,
- k_p der Korrektionsfaktor für den Einfluss der Luftdichte,
- k_S der Korrektionsfaktor für die unvollständige Sättigung durch Rekombination von Ladungsträgern,
- k_P der Korrektionsfaktor für den Einfluss der Polarität der Kammeranspannung und
- k_Q der Korrektionsfaktor für den Einfluss der Strahlungsqualität.

Der Kalibrierfaktor N und die Korrektionsfaktoren k_{leak} , k_p , k_S und k_P können experimentell bestimmt werden (s. hierzu z.B. [10], [11] oder [12]). Werte des Strahlungsqualitäts-Korrektionsfaktors k_Q sind für viele in der Strahlentherapie verwendete Strahlungsqualitäten und Ionisationskammertypen in Dosimetrieprotokollen angegeben. Allerdings unterscheiden sich die spektralen Eigenschaften des hier verwendeten quasi-monoenergetischen Strahlungsfeldes deutlich von denen typischer Therapie-Strahlungsfelder; darüber hinaus handelt es sich bei der verwendeten Ionisationskammer um ein Unikatum. Die in den Dosimetrieprotokollen angegebenen Werte von k_Q können deshalb hier nicht verwendet werden. Der Wert des Korrektionsfaktors k_Q musste stattdessen speziell für das quasi-monoenergetische Photonenfeld und die hier verwendete Ionisationskammer bestimmt werden. Eine experimentelle Ermittlung des Wertes von k_Q (die unter anderen Bedingungen möglich ist – siehe z.B. [13]) kommt hierbei nicht

in Frage, da die im quasi-monoenergetischen Photonenstrahlungsfeld erzeugte Dosisleistung zu gering für den Betrieb eines Wasser-Kalorimeters [14] ist. Der Strahlungsqualitätskorrektionsfaktor k_Q wurde deshalb durch Monte-Carlo-Simulation des Strahlungstransportes im quasi-monoenergetischen Photonenfeld berechnet (s. Abschnitt 2.1.7). Für diese Simulationsrechnungen wird das Spektrum der Photonenfluenz benötigt, das zuvor gemessen wurde.

Nach Ermittlung aller erforderlichen, in Gl. (1) auftretenden Parameter war es möglich, die Wasser-Energiedosisleistung im quasi-monoenergetischen Photonenstrahlungsfeld rückführbar auf das deutsche Primärnormal für die Wasser-Energiedosis zu messen und anschließend die Blutproben mit den entsprechenden Dosen zu bestrahlen.

2.1.2 Erzeugung quasi-monoenergetischer Photonenstrahlung

In der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt wird hochenergetische, quasi-monoenergetische Photonenstrahlung erzeugt, indem Protonen, die mittels eines 3,5 MV Van-de-Graaff-Beschleunigers auf eine Energie von 2,7 MeV beschleunigt wurden, auf ein dünnes Ca_2F -Target treffen [8][9] (Nr. ② in Abbildung 1). Um eine Zerstörung des Targets, dessen Flächendichte nur etwa $6\text{-}7\text{ mg/cm}^2$ beträgt, in Folge einer Aufheizung durch den Protonenstrahl zu vermeiden, wird der Protonenstrahl defokussiert und das Target, das auf eine ca. 2 mm dicke Graphitschicht aufgedampft wurde, rotiert und durch Wasser gekühlt.

Bei der im Ca_2F durch den Protonenbeschuss ausgelösten Kernreaktion $^{19}\text{F}(p,\alpha\gamma)^{16}\text{O}$ entstehen Photonen mit Energien von 6,13 MeV, 6,92 MeV und 7,12 MeV (vgl. Abschnitt 2.1.5). Zusätzlich entstehen durch die Reaktion $^{19}\text{F}(p,p'\gamma)^{19}\text{F}$ niederenergetische Photonen mit Energien kleiner als ca. 1,5 MeV (s. Abbildung 5), deren Beitrag zu der durch Photonenstrahlung insgesamt erzeugten Dosis jedoch nur wenige Prozent beträgt (vgl. Tab. 1 in [8]). Im Strahlungsfeld befinden sich darüber hinaus Kontaminationselektronen und -positronen mit einer kinetischen Energie von etwa 2,5 MeV, die durch innere Paarerzeugung beim Übergang des angeregten ^{16}O in den Grundzustand entstehen. Beim Auftreffen der Positronen auf das Wasserphantom entstehen Annihilationsphotonen mit einer Energie von 511 keV.

2.1.3 Messplatzaufbau

Die Bestrahlung der Blutproben sowie die vorherige Messung der Wasser-Energiedosis erfolgten im kubischen Wasserphantom (Nr. ④ in Abbildung 1), das vor dem als Photonenquelle wirkenden Ca_2F -Target (Nr. ②) positioniert wurde. Der Abstand vom Target bis zur Phantomfrontwand betrug 15 cm. Die Innenabmessungen des Phantoms betragen $30\text{ cm} \times 30\text{ cm} \times 30\text{ cm}$; bei den Phantomwänden handelt es sich um 1 cm dicke PMMA-Platten. Das Phantom ist vollständig mit Wasser gefüllt. Mittels einer elektrisch betriebenen Positioniervorrichtung (Nr. ⑤), kann (rechnergesteuert) die Tiefe der Ionisationskammer oder der Blutproben im Phantom eingestellt werden.

Im Wasserphantom befindet sich ein Temperaturfühler (in Abbildung 1 nicht sichtbar), mit dem die Wassertemperatur gemessen wird. Der aktuelle Luftdruck wurde während der Ionisationskammermessungen mit einer Druckmessdose erfasst.

Außerhalb des Phantoms befinden sich zwei Zählrohre (Nr. ③), die bei Bestrahlungen als Dosis-Monitore dienen.

Zur Erfassung aller erforderlichen Messsignale wurde der im Fachbereich 6.2 der PTB entwickelte transportable ionometrische Messplatz verwendet, der während der Messungen direkt im Bestrahlungsraum hinter einer Abschirmwand aus Betonsteinen

positioniert wurde. Der Messplatz enthält als wesentliches Element ein Elektrometer des Typs Keithley 616, mit dem die durch ionisierende Strahlung in der Ionisationskammer erzeugte Ladung gemessen wird. Darüber hinaus enthält er diverse Elemente zum Erzeugen der erforderlichen Kammer Spannung, zum Erfassen der Monitor signale, des Luftdrucks und der Wassertemperatur sowie zum Steuern des Beschleunigers (z.B. Timer). Alle Elemente des Messplatzes wurden über einen ebenfalls im Messplatz enthaltenen PC mittels einer selbst entwickelten Mess-Software gesteuert. Dieser PC wurde während der Messungen aus dem Bedienungsraum des Beschleunigers ferngesteuert (über Computernetz).

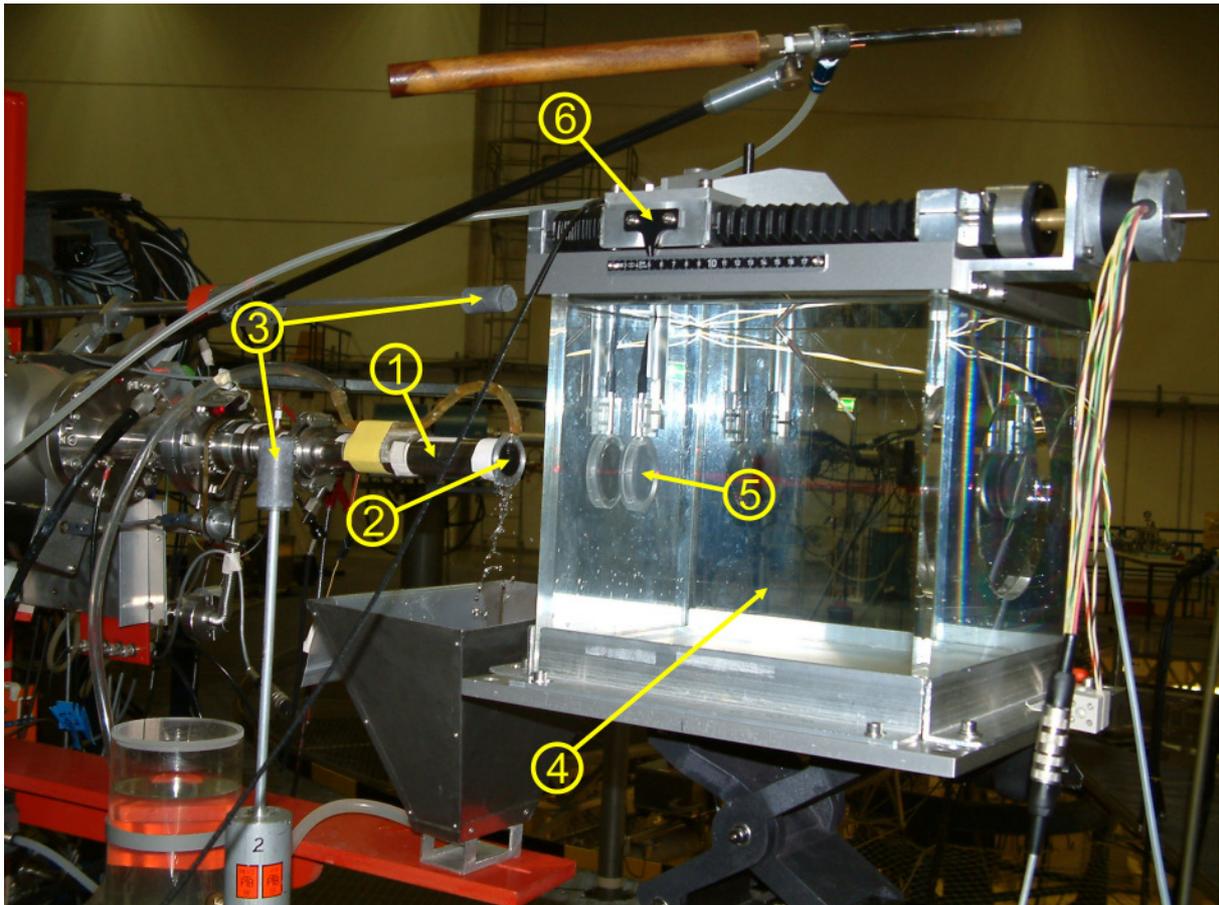


Abbildung 1: Messplatzaufbau. Es bedeuten: ① – Strahlrohr, ② – wassergekühltes Target, ③ – Monitor-Zählrohr, ④ – Wasserphantom, ⑤ – Ionisationskammer (Sekundärnormal), ⑥ – Positioniervorrichtung

2.1.4 Die Ionisationskammer MF2

Da aus vorhergehenden Untersuchungen [8] bekannt war, dass die im quasi-monoenergetischen Photonenstrahlungsfeld im Abstand von 1 m vom Target erzeugte Luftkermaleistung nur höchstens etwa 1,3 mGy/h beträgt, konnten für die Dosismessungen im Wasserphantom keine der üblicherweise für Dosismessungen in der Strahlentherapie benutzten (kleinvolumigen) Ionisationskammertypen² verwendet werden. Stattdessen wurde der in [9] beschriebene Aufbau einer großvolumigen (nicht-wasserdichten) Flachkammer zu Grunde gelegt, um nach diesem Muster eine wasserdichte Ionisationskammer zu konstruieren³.

Diese speziell für die Dosismessung im quasi-monoenergetischen Photonenfeld gebaute Kammer, die in Abbildung 2 dargestellt ist, hat ein Messvolumen von 3,1 cm³. Die Messelektrode hat einen Durchmesser von 2,8 cm und ist von einer 6 mm breiten Schutzring-Elektrode umgeben; der Abstand zwischen Mess- und Hochspannungselektrode beträgt 5 mm. Die Kammerwand besteht aus PMMA; die Dicke des Eintrittsfensters der Kammer beträgt 1 mm.

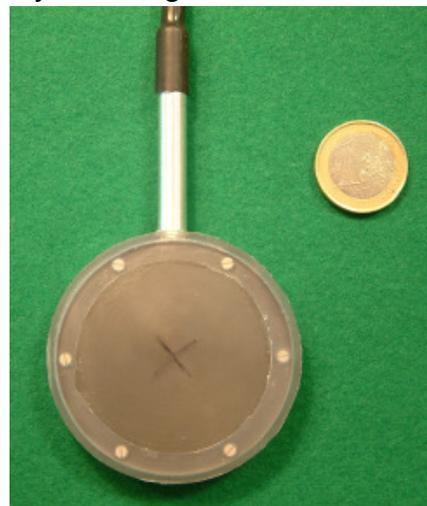


Abbildung 2: Die wasserdichte Flachkammer MF2. Zum Größenvergleich ist eine 1€-Münze abgebildet.

2.1.5 Kalibrierung der Ionisationskammer MF2

Die Ionisationskammer MF2 wurde im Verlauf eines halben Jahres mehrfach im ⁶⁰Co-Referenzstrahlungsfeld der PTB kalibriert, um die Reproduzierbarkeit des Kalibrierfaktors abschätzen zu können⁴. Die Ergebnisse dieser Kalibrierungen sind in Abbildung 3 dargestellt. Die zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmten Kalibrierfaktoren weichen um höchstens 0,1 % vom Mittelwert ab.

² Die für Dosismessungen in der Strahlentherapie typischerweise verwendeten Ionisationskammern haben Messvolumina, die kleiner als 1 cm³ sind. Daten zu solchen Kammern finden sich z.B. in [10].

³ Der Aufbau dieser Kammer ist – mit Ausnahme der Abmessungen – dem der in der Strahlentherapie häufig verwendeten Roos-Kammern sehr ähnlich.

⁴ Bei neu hergestellten Ionisationskammern beobachtet man oftmals in den ersten Monaten eine Änderung des Kalibrierfaktors, die vermutlich auf das „Ausgasen“ von Lösungsmitteln aus den beim Bau verwendeten Klebern und Lacken zurückzuführen ist.

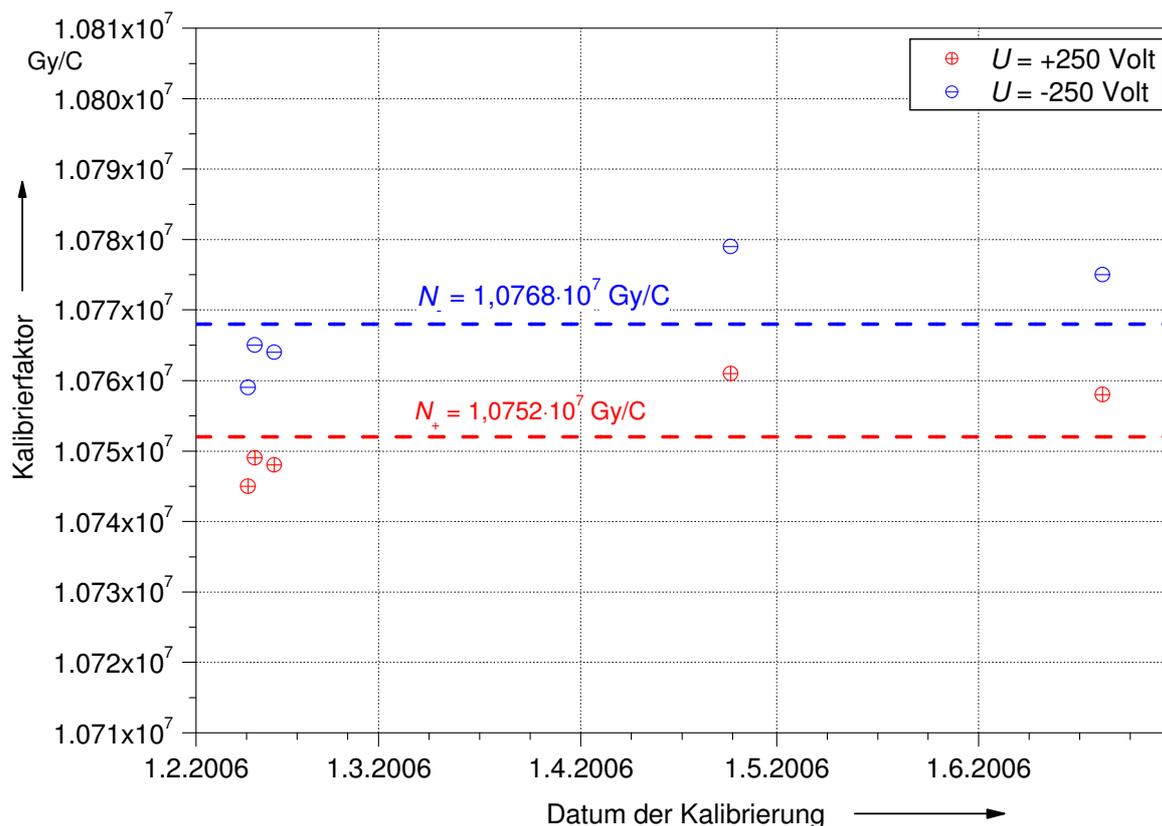


Abbildung 3: Kalibrierfaktoren der Kammer MF2 für beide Polaritäten der Kammer Spannung. Die zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb einen halben Jahres bestimmten Kalibrierfaktoren weichen vom jeweiligen Mittelwert (durch die gestrichelten Linien dargestellt) um höchstens 0,1 % ab.

2.1.6 Bestimmung des Photonen-Fluenzspektrums

Für die Monte-Carlo-Berechnung des Korrekturfaktors k_Q (s. Abschnitt 2.1.1) ist die Kenntnis der spektralen Verteilung der Fluenz der auf das Phantom auftreffenden Photonen notwendig. Die spektrale Photonenfluenz im quasi-monoenergetischen Photonenfeld wurde mit einem hochreinen Ge-Detektor mit einem empfindlichen Volumen von 160 cm³ gemessen, der anstelle des Wasserphantom in verschiedenen Abständen vom Target und in verschiedenen Winkeln zur Symmetrieachse des Strahlenfeldes positioniert wurde. Die Vorgehensweise entsprach dabei der in [8] im Detail beschriebenen. In Abbildung 4 sind gemessene Pulshöhenspektren zusammen mit dem in [8] angegebenen Pulshöhenspektrum dargestellt.

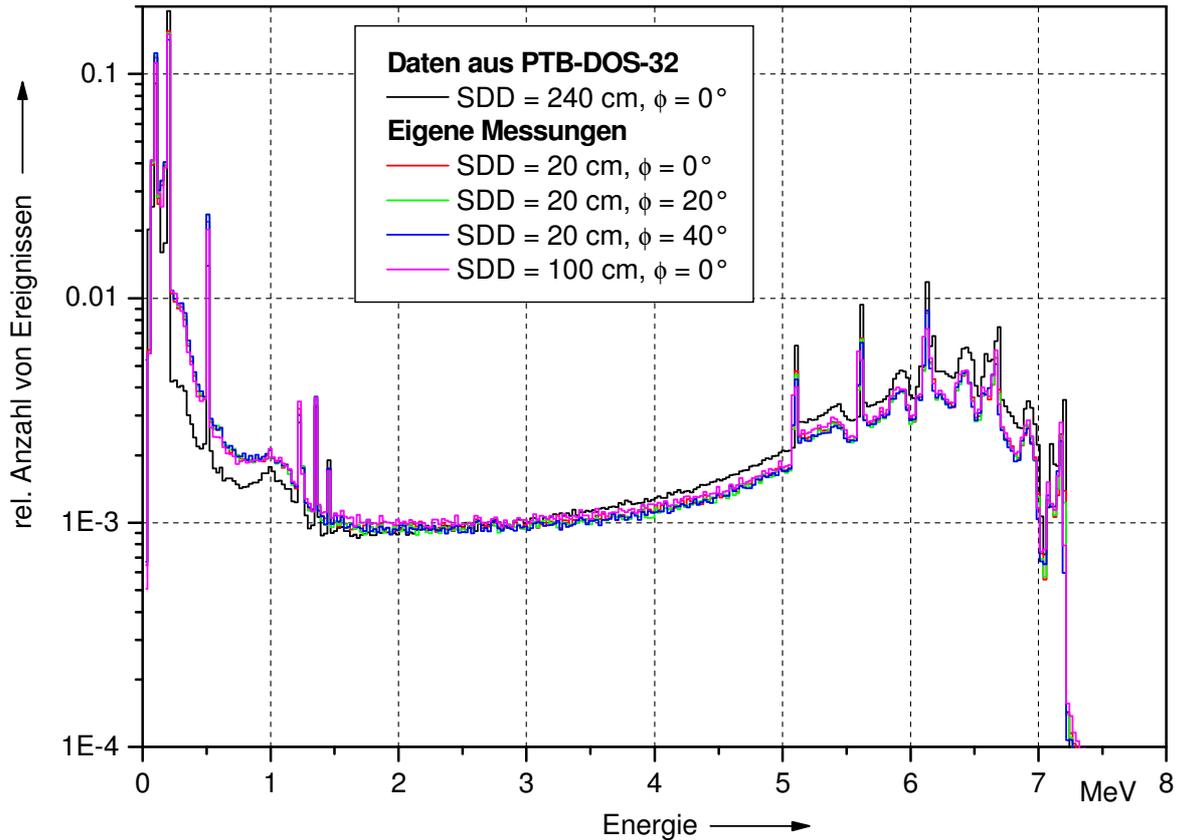


Abbildung 4: Im quasi-monoenergetischen Photonenstrahlungsfeld gemessene Pulshöhenspektren für verschiedene Abstände vom Target (SDD) und verschiedene Winkel zur Symmetrieachse des Strahlungsfeldes (ϕ). Zum Vergleich ist das in [8] angegebene Pulshöhenspektrum dargestellt.

Aus der Abbildung ist ersichtlich, dass die Änderung der spektralen Fluenz mit dem Abstand vom Target und dem Winkel zur Symmetrieachse (zumindest in dem hier interessierenden Bereich von Abständen und Winkeln) vernachlässigbar ist. Weiterhin besteht eine gute Übereinstimmung der aktuell gemessenen Pulshöhenspektren mit dem in [8] angegebenen, so dass auf eine (numerisch anspruchsvolle) erneute Entfaltung der Pulshöhenspektren verzichtet wurde. Stattdessen wurde das in [8] angegebene, entfaltete Photonen-Fluenzspektrum verwendet. Dieses ist in Abbildung 5 dargestellt. Es sind deutlich die drei Linien bei Energien von 6,13 MeV, 6,92 MeV und 7,12 MeV sowie der (im Hinblick auf die erzeugte Dosis vernachlässigbare) niederenergetische Anteil zu erkennen.

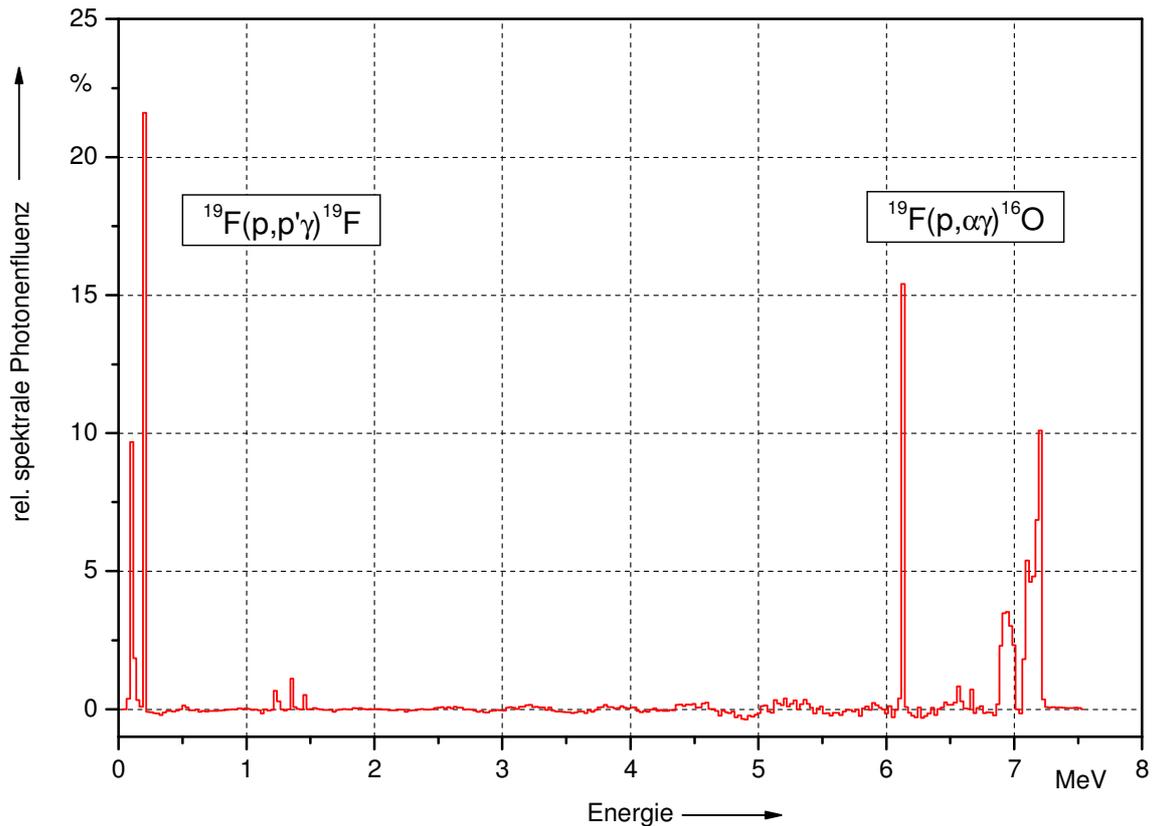


Abbildung 5: Spektrale Photonenfluenz im quasi-monoenergetischen Photonenstrahlungsfeld (aus [8]).

2.1.7 Verifikation des Fluenzspektrums

Zur Verifikation des in Abbildung 5 dargestellten Photonen-Fluenzspektrums wurde mit dem Monte-Carlo-Simulationsprogramm EGSnrc [15] eine relative Tiefendosisverteilung im Wasserphantom berechnet und mit einer gemessenen Tiefendosisverteilung verglichen.

Dazu wurde mit dem EGSnrc-Usercode `DOSRZnrc` die Energiedeposition in einem Wasserphantom berechnet, dessen Abmessungen denen des realen Phantoms entsprechen und das sich in einem Abstand von $\text{SSD} = 15 \text{ cm}$ vor einer punktförmigen Strahlungsquelle befindet, die isotrop Photonen mit dem in Abbildung 5 angegebenen Spektrum emittiert.

Zum Vergleich wurde die relative Tiefendosisverteilung entlang der Strahlenfeldachse im Phantom mit der Ionisationskammer MF2 gemessen. Das Phantom befand sich bei dieser Messung in einem Abstand von $\text{SSD} = 15 \text{ cm}$ von der Strahlungsquelle (Ca_2F -Target) entfernt; die Anzeige des Ionisationsdosimeters wurde hinsichtlich der Luftdichte und des Polaritätseffektes korrigiert. In Abbildung 6 ist die gemessene Tiefendosisverteilung zusammen mit zwei per Monte-Carlo-Simulation berechneten Dosisverteilungen dargestellt.

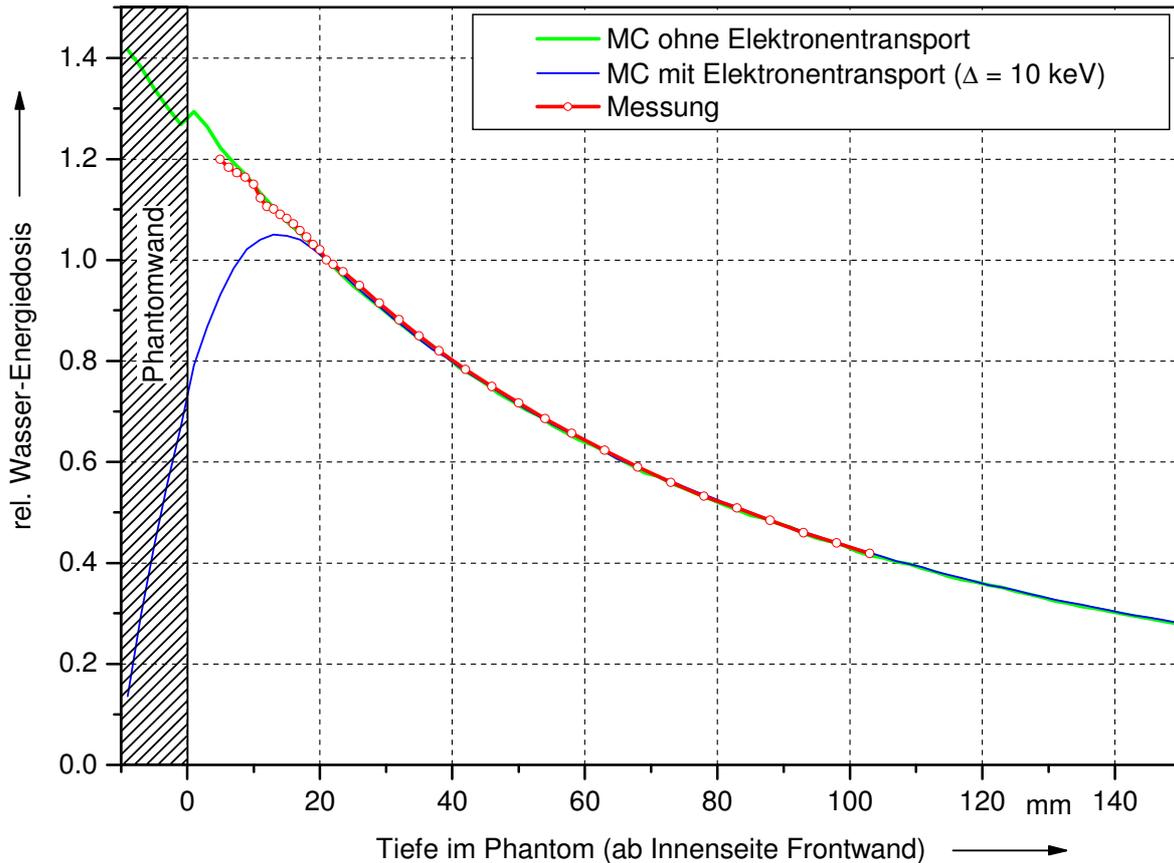


Abbildung 6: Vergleich der experimentell bestimmten Tiefendosiskurve mit den per Monte-Carlo-Simulation des Strahlungstransports berechneten. Alle Kurven wurden in der Tiefe 21 mm auf den Wert 1,0 normiert.

Die beiden in Abbildung 6 dargestellten, berechneten Dosisverteilungen wurden mit unterschiedlichen Parametern der Monte-Carlo-Simulation ermittelt. Die in Abbildung 6 grün dargestellte Kurve wurde in der sogenannten „Kerma-Näherung“ berechnet. Dabei wurde der Transport von erzeugten Sekundärelektronen nicht berücksichtigt, die bei Photonenwechselwirkungen übertragene Energie wird direkt am Ort der Wechselwirkung übertragen. Für die blaue Kurve wurde der Transport von Sekundärelektronen bis zu einer unteren Grenzenergie von $\Delta = 10$ keV simuliert – es ergibt sich hier in geringen Tiefen der typische Dosisaufbau, ehe die Kurve dann nach dem Aufbau des Sekundärelektronengleichgewichts mit der in Kerma-Näherung berechneten Kurve (näherungsweise) übereinstimmt.

Dieser Dosisaufbau ist jedoch bei den experimentellen Daten nicht zu beobachten, diese folgen für geringe Messtiefen eher der in Kerma-Näherung berechneten Kurve. Ein Grund hierfür könnte sein, dass in der Gesamtfluenz der auf das Phantom auftreffenden Partikel ein nicht zu vernachlässigender Anteil von Kontaminationselektronen und -positronen enthalten ist (s. Abschnitt 2.1.2), die in Messtiefen kleiner als 20 mm zu einer Erhöhung der Dosis führen. Da die spektrale Fluenz dieser Kontaminationselektronen und -positronen nicht bekannt ist, konnten sie in der Monte-Carlo-Simulation nicht berücksichtigt werden. Untersuchungen in [9] zeigen jedoch, dass ein für das quasi-monoenergetische Photonenfeld als plausibel angenommenes Spektrum von Kontaminationselektronen und -positronen tatsächlich eine Erhöhung der Dosis im Anfangsbereich der Tiefendosiskurve bewirkt.

Aus Abbildung 6 ist ersichtlich, dass ab einer Tiefe von etwa 20 mm im Phantom der Einfluss der Kontaminationselektronen abgeklungen ist, ab dieser Tiefe stimmen die beiden berechneten und der gemessene Dosisverlauf sehr gut überein. Als

Referenztiefe für die Dosismessung und die anschließende Bestrahlung der Blutproben wurde deshalb die Tiefe $z_{\text{ref}} = 21$ mm festgelegt. Diese Tiefe wurde als Kompromiss gewählt, um einerseits die Bestrahlungen mit möglichst hoher Dosisleistung durchführen zu können (geringe Tiefe), andererseits aber die notwendigen Monte-Carlo-Rechnungen (s. Abschnitt 2.1.8) unbeeinflusst von den (unbekannten) Kontaminationselektronen und -positronen durchführen zu können (große Tiefe).

2.1.8 Ermittlung des Korrekturfaktors für den Einfluss der Strahlungsqualität k_Q

Der Korrekturfaktor für den Einfluss der Strahlungsqualität k_Q wird nach folgender Beziehung berechnet (s. z.B. [10], [11] oder [12]):

$$k_Q = \frac{(s_{w,\text{air}})_Q}{(s_{w,\text{air}})_{\text{Co}}} \cdot \frac{(W_{\text{air}})_Q}{(W_{\text{air}})_{\text{Co}}} \cdot \frac{\rho_Q}{\rho_{\text{Co}}} \quad (2)$$

Hierbei sind $(s_{w,\text{air}})_Q$ und $(s_{w,\text{air}})_{\text{Co}}$ die Verhältnisse der mittleren Massen-Stoßbremsvermögen für Wasser und Luft jeweils im quasi-monoenergetischen Photonenstrahlungsfeld (Index „Q“) und unter Bezugsbedingungen (Index „Co“), W_{air} ist die mittlere Energie für die Erzeugung eines Ionenpaares in Luft und ρ_Q und ρ_{Co} sind Störungsfaktoren, die die Abweichung von idealen Bragg-Gray-Bedingungen bei der Verwendung einer realen Ionisationskammer korrigieren. Üblicherweise wird angenommen, dass die mittleren Energien zur Erzeugung eines Ionenpaares im ^{60}Co - und hochenergetischen Photonenfeld gleich sind und sich deshalb die W_{air} -Werte in Gl. (2) herauskürzen (die mit dieser Annahme verbundene Unsicherheit wird bei der Ermittlung der Messunsicherheit im Abschnitt 2.1.12.1 berücksichtigt). Die in Gl. (2) auftretenden Bremsvermögensverhältnisse und Störungsfaktoren wurden mittels Monte-Carlo-Simulation des Strahlungstransports im Wasserphantom unter Verwendung des zuvor bestimmten Photonenspektrums (s. Abschnitt 2.1.5) berechnet.

Zur Berechnung der Bremsvermögensverhältnisse wurde der User-Code `SPRRZnrc` aus dem Monte-Carlo-Simulationsprogramm EGSnrc [15] verwendet. Die Simulationsrechnung ergab im quasi-monoenergetischen Photonenfeld den in Abbildung 7 dargestellten Verlauf des Bremsvermögensverhältnisses $(s_{w,\text{air}})_Q$ in Abhängigkeit von der Tiefe im Wasserphantom.

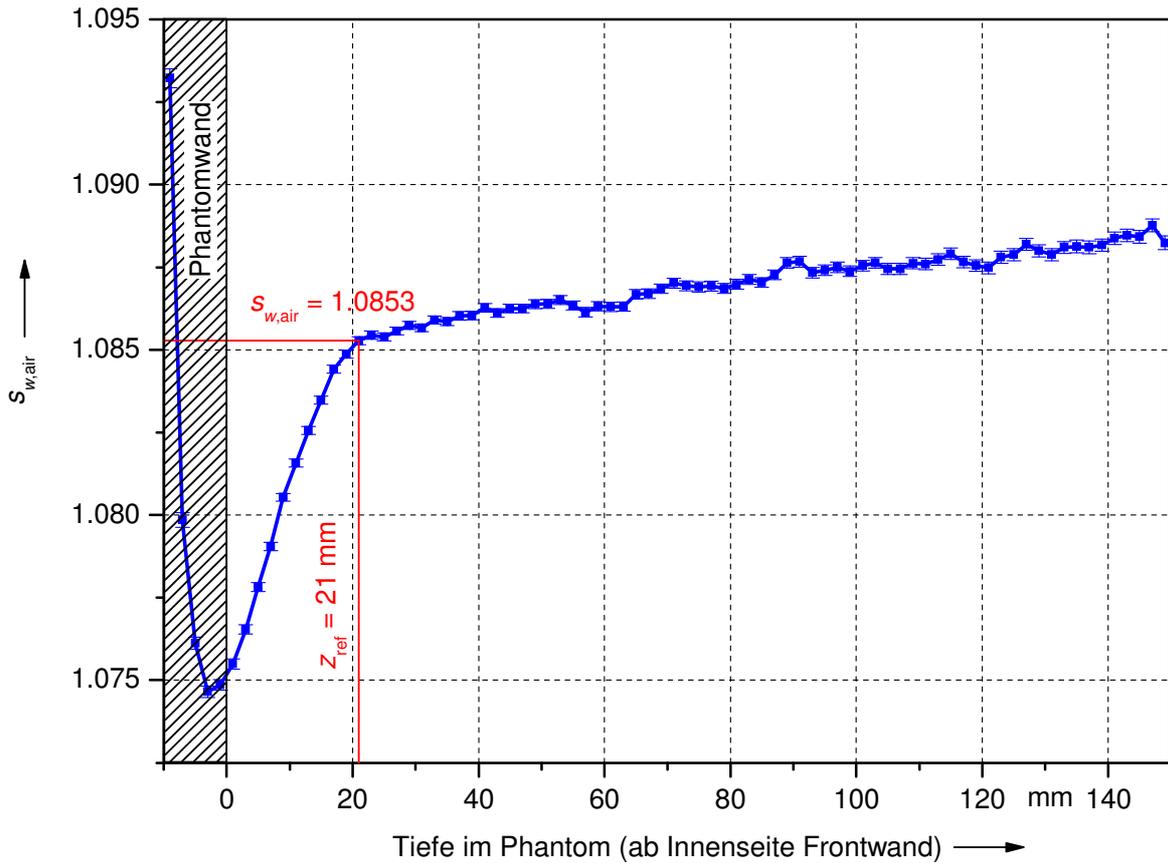


Abbildung 7: Per Monte-Carlo-Simulation berechnete Bremsvermögensverhältnisse Wasser/Luft im quasi-monoenergetischen Photonenfeld in Abhängigkeit von der Tiefe im Wasserphantom.

In der Referenztiefe für die Bestrahlung ($z_{\text{ref}} = 21 \text{ mm}$) ist

$$(s_{w,\text{air}})_Q = 1,0853. \quad (3)$$

Zur Verifikation dieser Monte-Carlo-Rechnung wurde mit demselben User-Code `SPRRZnrc` das bereits aus der Literatur (z.B. [10], [11], [12]) bekannte Bremsvermögensverhältnis $(s_{w,\text{air}})_{\text{Co}}^{\text{Lit}} = 1,133$ für ^{60}Co berechnet. Die eigene Monte-Carlo-Rechnung ergab unter Verwendung des Photonenspektrums der PTB- ^{60}Co -Bestrahlungsvorrichtung [16] den Wert $(s_{w,\text{air}})_{\text{Co}}^{\text{MC}} = 1,1337$, der um weniger als 1 ‰ vom Literaturwert abweicht.

Als zusätzliche Plausibilitätsprüfung wurde das Verhältnis der hier per Monte-Carlo-Simulation ermittelten Bremsvermögensverhältnisse $k'_Q = (s_{w,\text{air}})_Q / (s_{w,\text{air}})_{\text{Co}}$ mit den tabellierten Werten für typische Therapie-Photonenstrahlungsfelder annähernd gleicher mittlerer Photonenenergie verglichen. Aus den berechneten Bremsvermögensverhältnissen für das ^{60}Co -Strahlungsfeld und das quasi-monoenergetische Photonenfeld, dessen mittlere Photonenenergie $\bar{E} = 4,57 \text{ MeV}$ beträgt, ergibt sich ein Wert von $(k'_Q)^{\text{qm}} = 0,9573$. Für typische Therapie-Strahlungsfelder mit mittleren Photonen-Energien⁵ von ca. 4,5 MeV erhält man (aus

⁵ Spektren der von verschiedenen Therapie-Beschleunigertypen erzeugten Photonenstrahlungsfelder sind z.B. in [17] angegeben. Demnach haben Strahlungsfelder mit nominellen Beschleunigungsspannungen von etwa 18 MV eine mittlere Energie, die der mittleren Energie des quasi-monoenergetischen

Dosimetrie-Protokollen) k'_Q -Werte, die im Bereich von 0,95...0,97 liegen und somit den hier per Monte-Carlo-Simulation berechneten Wert für das quasi-monoenergetische Photonenfeld umfassen.

Nachdem die Bremsvermögensverhältnisse berechnet und verifiziert wurden, konnten die in Gl. (2) auftretenden Störungsfaktoren p_Q und p_{Co} folgendermaßen ermittelt werden:

Die Wasser-Energiedosis am Messort D_w erhält man nach der Bragg-Gray-Theorie aus der mittleren im Messvolumen der Ionisationskammer erzeugten Luft-Energiedosis \bar{D}_{air} durch (s. z.B. [18], [19])

$$D_w = \bar{D}_{air} \cdot s_{w,air} \cdot p. \quad (4)$$

Aus dieser Beziehung, die sowohl für die Dosismessung im quasi-monoenergetischen Photonenfeld als auch unter Bezugsbedingungen im ^{60}Co -Feld gilt, ergibt sich für den Störungsfaktor

$$p = \frac{D_w}{\bar{D}_{air}} \cdot \frac{1}{s_{w,air}}. \quad (5)$$

Das hier auftretende Bremsvermögensverhältnis ist bereits bekannt, das Verhältnis der Wasser-Energiedosis am Messort und der mittleren Luft-Energiedosis im Messvolumen der Kammer kann mittels Monte-Carlo-Simulation berechnet werden. Dazu wurde die Ionisationskammer MF2 (s. Abschnitt 2.1.4) auf der Grundlage der Konstruktionsunterlagen detailliert modelliert (einschließlich z.B. der nur wenige μm dicken Graphitschicht auf den Elektroden) und die mittlere Luft-Energiedosis \bar{D}_{air} im Messvolumen berechnet. Die Berechnung der Wasser-Energiedosis D_w erfolgte analog zu der Berechnung der Tiefendosiskurve in Abschnitt 2.1.7. Aus diesen Simulationsrechnungen, die sowohl im quasi-monoenergetischen Photonenfeld „Q“ als auch im ^{60}Co -Referenzstrahlungsfeld durchgeführt wurden, ergeben sich für die Feldstörungs-Korrektionsfaktoren die Werte

$$p_Q = 1,0259 \quad (6)$$

und

$$p_{Co} = 1,0091. \quad (7)$$

Zur Plausibilitätsprüfung kann der hier berechnete Wert des Feldstörungsfaktors im ^{60}Co -Strahlungsfeld mit den Werten für andere, ähnliche Flachkammer-Typen verglichen werden. So wurde z.B. von Mainegra-Hing et al. [20] für Flachkammern vom Roos-Typ, deren prinzipieller Aufbau dem der hier verwendeten Kammer MF2 sehr ähnlich ist, der Wert $p_{Co} = 1,009$ berechnet. Aus eigenen Untersuchungen [21] ist jedoch bekannt, dass oftmals eine Diskrepanz zwischen experimentell bestimmten und per Monte-Carlo-Simulation berechneten Feldstörungs-Korrektionsfaktoren besteht. Dieser Tatsache wird im Rahmen der Ermittlung der Messunsicherheit (s. Abschnitt 2.1.12.1) Rechnung getragen.

Aus den hier ermittelten Werten der Bremsvermögensverhältnisse und der Feldstörungs-Korrektionsfaktoren ergibt sich nach Gl. (2) für den Strahlungsqualitäts-Korrektionsfaktor der Wert

$$k_Q = 0,9733. \quad (8)$$

Photonenfeldes entspricht. Der Strahlungsqualitätsindex ([11], [12]) dieser Strahlungsfelder variiert im Bereich von $Q = \text{TPR}_{20,10} = 0,75...0,79$.

2.1.9 Weitere Korrekturen

2.1.9.1 Korrektur des Polaritätseffektes

Der Polaritätseffekt der Ionisationskammer MF2 im quasi-monoenergetischen Photonenstrahlungsfeld wurde bestimmt, indem bei beiden Polaritäten der Kammeranspannung (mehrfach) das Verhältnis der Dosimeteranzeige zur Anzeige der Monitore gemessen wurde. Der Korrekturfaktor für den Polaritätseffekt

$$(k_{\text{pol}})_Q = \frac{|M_1| + |M_2|}{2|M_1|} \quad (9)$$

(M_1 ... Anzeige bei der üblicherweise verwendeten Polarität der Kammeranspannung, M_2 ... Anzeige bei der entgegengesetzten Polarität) ist in Abhängigkeit von der Messtiefe im Phantom in Abbildung 8 dargestellt; es ist ersichtlich, dass die Kammer MF2 im quasi-monoenergetischen Photonenstrahlungsfeld einen sehr geringen Polaritätseffekt aufweist.

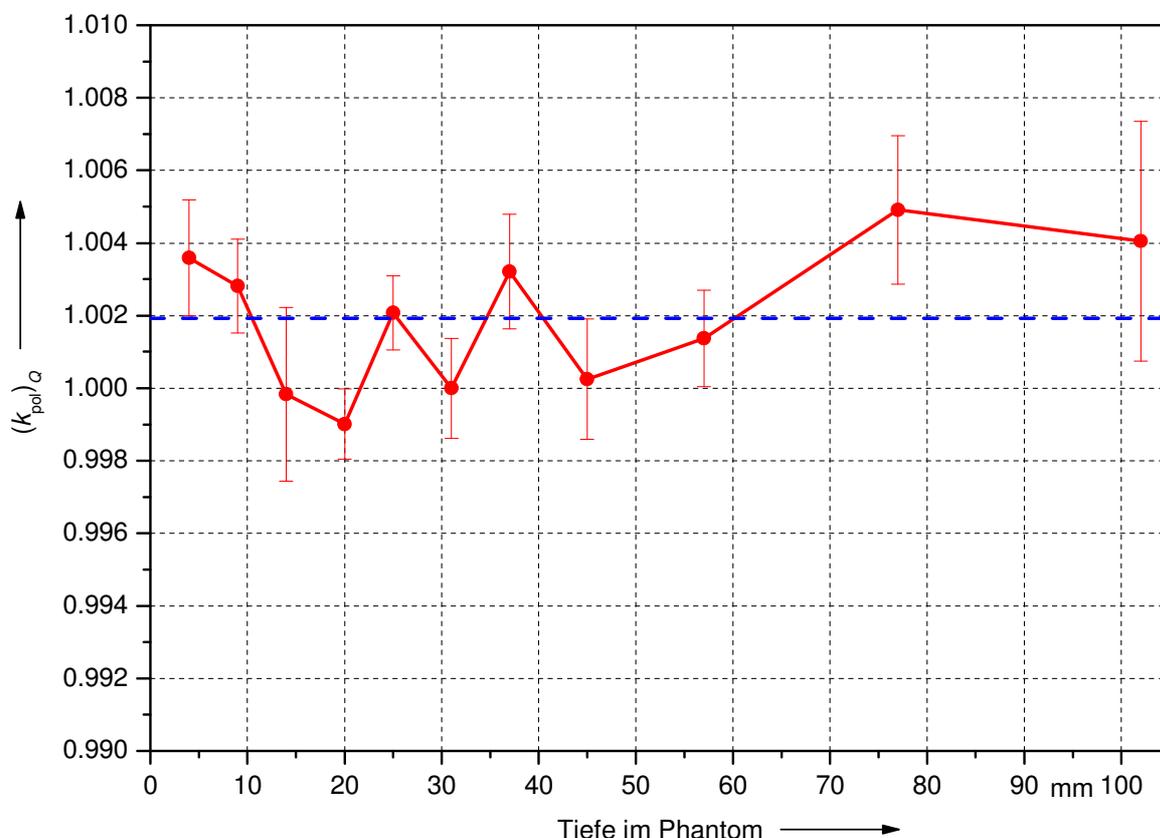


Abbildung 8: Korrektur des Polaritätseffektes in Abhängigkeit von der Messtiefe im quasi-monoenergetischen Photonenfeld. Die blaue, gestrichelte Linie ist der Mittelwert der Messungen in allen Tiefen $(\bar{k}_{\text{pol}})_Q = 1,0019$.

Der Polaritätseffekt im ^{60}Co -Referenzstrahlungsfeld kann aus Abbildung 3 entnommen werden. Er beträgt $(k_{\text{pol}})_{\text{Co}} = 0,9993$.

Insgesamt erhält man somit für die Korrektur der Änderung des Polaritätseffektes bei der Kalibrierung und der Messung

$$k_p = \frac{(k_{\text{pol}})_Q}{(k_{\text{pol}})_{\text{Co}}} = 1,0026. \quad (10)$$

2.1.9.2 Korrektur unvollständiger Sättigung durch Rekombination

Nach den von Derikum [22] durchgeführten Untersuchungen zu Rekombinationseffekten in kontinuierlichen Photonenstrahlungsfeldern unterschiedlicher Dosisleistung ist der Unterschied der Ladungsverluste durch Rekombination im ^{60}Co -Referenzstrahlungsfeld und im quasi-monoenergetischen Photonenfeld vernachlässigbar gering (kleiner als 0,1 %). Es wurde daher keine Korrektur der unterschiedlichen Rekombinationsverluste bei der Kalibrierung und der Messung vorgenommen; die Sättigungskorrektur wird stattdessen im Unsicherheitsbudget (s. Abschnitt 2.1.12.1) berücksichtigt.

2.1.9.3 Korrektur des Leckstromes

Der Leckstrom der Kammer MF2 (ohne Bestrahlung) wurde an verschiedenen Tagen mehrfach gemessen (typischerweise vor Beginn und nach Abschluss der Untersuchungen und ggf. zwischen den Bestrahlungen). In Abbildung 9 sind die gemessenen Leckströme dargestellt, die im Rahmen der Messunsicherheit reproduzierbar sind. Danach beträgt der Leckstrom der Kammer MF2 etwa 0,43% des Kammerstromes bei Bestrahlung der Kammer in der Referenztiefe im quasi-monoenergetischen Photonenfeld.

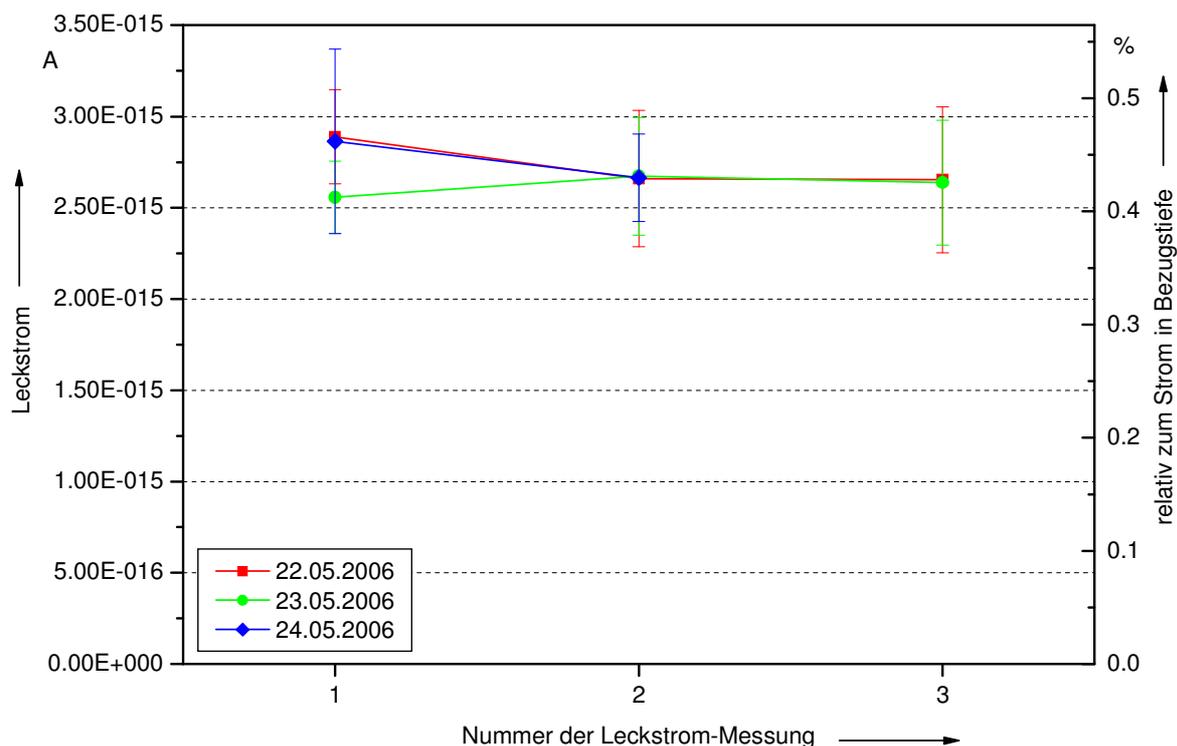


Abbildung 9: Leckstrom der Kammer MF2. An drei aufeinander folgenden Tagen wurde jeweils mehrfach der Leckstrom gemessen (üblicherweise vor Beginn und nach Abschluss der jeweiligen Untersuchungen und ggf. während einer Messpause).

Für den Korrekturfaktor k_{leak} ergibt sich damit der Wert

$$k_{\text{leak}} = 0,9957. \quad (11)$$

2.1.10 Kalibrierung des Monitors

Während der Bestrahlung der Blutproben erfolgt die Dosismessung mit den als Monitoren fungierenden Zählrohren (s. Abbildung 1), die zuvor entsprechend kalibriert werden müssen.

Dazu wurde (mehrfach) die Wasser-Energiedosis $D_w(z_{\text{ref}})$ im quasi-monoenergetischen Photonenstrahlungsfeld in der Referenztiefe z_{ref} mit der Sekundärstandard-Kammer MF2 gemessen und gleichzeitig die Monitoranzeige M_{Mon} bestimmt. Den Kalibrierfaktor des Monitors zur Anzeige der Wasser-Energiedosis in der Referenztiefe im quasi-monoenergetischen Photonenstrahlungsfeld N_{Mon} erhält man daraus nach

$$N_{\text{Mon}} = \frac{D_w(z_{\text{ref}})}{M_{\text{Mon}}}. \quad (12)$$

Verwendet man hier die Beziehung für die Ermittlung der Wasser-Energiedosis mit einer Ionisationskammer (Gl. (1)), so ergibt sich

$$N_{\text{Mon}} = \frac{M_{\text{MF2}}}{M_{\text{Mon}}} \cdot N \cdot k_{\text{leak}} \cdot k_p \cdot k_s \cdot k_p \cdot k_Q. \quad (13)$$

Diese Gleichung zur Bestimmung des Kalibrierfaktors des Monitor-Zählrohrs dient gleichzeitig als Modellgleichung für die Ermittlung der Messunsicherheit (s. Abschnitt 2.1.12.1), wobei bei der Unsicherheitsermittlung ggf. weitere (zusätzliche) Korrekturfaktoren berücksichtigt werden, deren Wert generell als 1,0 angenommen werden kann, deren Unsicherheit jedoch nicht vernachlässigt wird (z.B. eine Korrektur für den Einfluss der Luftfeuchte).

2.1.11 Bestrahlung der Blutproben

Unmittelbar nach der Kalibrierung der Monitore wurden die Blutproben im Wasserphantom bestrahlt.

Dazu wurde die Ionisationskammer MF2 aus dem Phantom entfernt (ohne die Positionierung des Phantoms und der Monitor-Zählrohre zu verändern). Es wurde ein eigens angefertigter PMMA-Halter für die Ampullen mit den Blutproben in das Phantom eingebracht. Dieser Halter, mit dem drei nebeneinander angeordnete blutgefüllte Ampullen simultan bestrahlt werden können (s. Abbildung 10), wurde so positioniert, dass sich die Mittelachse der Ampullen in der Referenztiefe $z_{\text{ref}} = 21 \text{ mm}$ befand. Das Zentrum der mittleren Ampulle befand sich auf der Strahlenfeldachse, die beiden äußeren Ampullen hatten einen lateralen Abstand von 1 cm von der Strahlenfeldachse.



Abbildung 10: Blutproben im Wasserphantom.

Die gesamte Bestrahlung erfolgte in drei Fraktionen mit Dosen von ca. 0,6 Gy, 0,2 Gy und 0,2 Gy; die genaue Dosis jeder Fraktion D_w wurde aus der zugehörigen

Monitoranzeige M_{Mon} und dem zuvor bestimmten Kalibrierfaktor des Monitors N_{Mon} nach

$$D_w = N_{\text{Mon}} \cdot M_{\text{Mon}} \quad (14)$$

bestimmt. Nach jeder Fraktion wurde eine der blutgefüllten Ampullen entnommen und durch eine Ampulle mit unbestrahltem Blut ersetzt. In Tabelle 1 ist angegeben, welche Ampulle mit welchen Fraktionen bestrahlt wurde.

Nummer der Fraktion	Dosis D_w in Gy	bestrahlte Ampullen	Dauer der Bestrahlung in h
1	0,5935	1 + 2 + 3	18,63
2	0,1982	4 + 2 + 3	6,72
3	0,1977	4 + 2 + 5	6,85

Tabelle 1: Fraktionen der durchgeführten Bestrahlung und bestrahlte Blutproben.

Insgesamt wurden somit die fünf Blutproben mit den in Tabelle 2 angegebenen Dosen bestrahlt.

Ampulle-Nr.	bestrahlte Fraktionen	Dosis D_w in Gy
1	1	0,594
2	1 + 2 + 3	0,989
3	1 + 2	0,792
4	2 + 3	0,396
5	3	0,198

Tabelle 2: Dosen der fünf bestrahlten Blutproben.

2.1.12 Ermittlung der Messunsicherheit

Die Messunsicherheit der Dosis bei den Bestrahlungen der Blutproben wird in zwei Schritten ermittelt. Im ersten Schritt wird die Messunsicherheit für den Kalibrierfaktor des Monitors (s. Abschnitt 2.1.10) ermittelt; im zweiten Schritt wird dann – unter Verwendung der Unsicherheit der Monitorkalibrierung – die Messunsicherheit der Dosis bei der Bestrahlung der Blutproben bestimmt.

2.1.12.1 Messunsicherheit der Monitorkalibrierung

Das Unsicherheitsbudget für den Kalibrierfaktor des Monitors ist in Tabelle 3 angegeben; im Anschluss an die Tabelle sind die einzelnen Unsicherheitskomponenten näher erläutert. Als Modellgleichung zur Ermittlung der Messunsicherheit diene Gl. (13).

Index i	Einflussgröße, Quelle der Unsicherheit X_i	Rel. erweiterte Messunsicherheit U_i / X_i	Erweiterungsfaktor k_i	Rel. Standard-Messunsicherheit $u(X_i) / X_i$
1	Kalibrierfaktor der Ionisationskammer MF2			
1.1	Unsicherheit der Kalibrierung	0,500 %	2	0,250 %
1.2	Langzeitstabilität	0,100 %	1,73	0,058 %
2	Verhältnis der Anzeigen von Kammer und Monitor			
2.1	Zufällige Schwankung des Verhältnisses	1,500 %	1,73	0,866 %
2.2	Unsicherheit der Elektrometerkalibrierung	0,100 %	1	0,100 %

3	Korrektur des Leckstromes			
3.1	Nichtberücksichtigung einer evtl. Variation des Leckstromes bei Bestrahlung	0,300 %	1,73	0,173 %
3.2	Statistische Unsicherheit des gemessenen Leckstromes	0,060 %	1	0,060 %
4	Korrektur des Polaritätseffektes			
4.1	Unsicherheit von k_p	0,100 %	1	0,100 %
5	Luftdichtekorrektur k_p			
5.1	Unsicherheit der Barometerkalibrierung	0,005 %	1	0,005 %
5.2	Höhenunterschied zwischen Barometer und Kammer	0,012 %	1,73	0,007 %
5.3	Unsicherheit der Thermometerkalibrierung	0,034 %	1	0,034 %
5.4	Abweichung der gemessenen Temperatur von der Lufttemperatur im Kammervolumen	0,034 %	1,73	0,020 %
6	Luftfeuchtekorrektur			
6.1	Abweichung der rel. Luftfeuchte vom Bezugswert	0,020 %	1,73	0,020 %
7	Sättigungskorrektur k_s			
7.1	Unterschiedliche Sättigungseffekte bei Kalibrierung und Messung	0,100 %	1,73	0,100 %
8	Bremsvermögensverhältnisse k'_o			
8.1	Statistische Unsicherheit der MC-Simulation	0,011 %	1	0,011 %
8.2	Unsicherheit der Wechselwirkungsquerschnitte usw.	0,707 %	1	0,707 %
8.3	Ungenauigkeit des verwendeten Spektrums	0,316 %	1	0,316 %
8.4	Ungenauige Positionierung der Kammer in der Referenztiefe	0,002 %	1,73	0,001 %
9	Verhältnis der Störfaktoren p_o/p_{Co}			
9.1	Statistische Unsicherheit der MC-Simulation	0,266 %	1	0,266 %
9.2	Unsicherheit der Wechselwirkungsquerschnitte usw.	0,707 %	1	0,707 %
9.3	Ungenauigkeit des verwendeten Spektrums	0,316 %	1	0,316 %
9.4	Ungenauige Modellierung der Kammer	1,000 %	1,73	0,577 %
10	W_{air}-Werte			
10.1	im ^{60}Co -Feld	0,200 %	1	0,200 %
10.2	im hochenergetischen Photonenfeld	0,500 %	1	0,500 %

Tabelle 3: Unsicherheitsbudget für die Kalibrierung des Monitors im quasi-monoenergetischen Photonenstrahlungsfeld.

Aus den in Tabelle 3 angegebenen Unsicherheitskomponenten erhält man für die relative Standard-Messunsicherheit des Monitor-Kalibrierfaktors den Wert

$$\frac{u(N_{\text{Mon}})}{N_{\text{Mon}}} = 1,67 \%. \quad (15)$$

2.1.12.1.1 Erläuterung der Unsicherheitskomponenten

1. Kalibrierfaktor der Ionisationskammer MF2

Hier wird die Messunsicherheit der Kalibrierung einer Ionisationskammer im ^{60}Co -Referenzstrahlungsfeld von 0,5 % ($k=2$) berücksichtigt. Der zusätzliche Anteil von 0,1 % (Rechteckverteilung) für die Langzeitstabilität des Kalibrierfaktors wurde aus Abbildung 3 abgeschätzt.

2. Verhältnis der Anzeigen von Kammer und Monitor

Das Verhältnis der Anzeigen der Sekundärstandardkammer MF2 und der Zählrohrmonitore im quasi-monoenergetischen Photonenfeld wurde mehrfach an verschiedenen Tagen bestimmt. In Abbildung 11 ist die Abweichung der gemessenen Verhältnisse $M_{\text{MF2}}/M_{\text{Mon}}$ vom jeweiligen Mittelwert für beide Zählrohre dargestellt. Anhand dieser Daten wurde abgeschätzt, dass das Verhältnis der Anzeigen von Kammer und Zählrohr um maximal $\pm 1,5 \%$ (Rechteckverteilung) variiert.

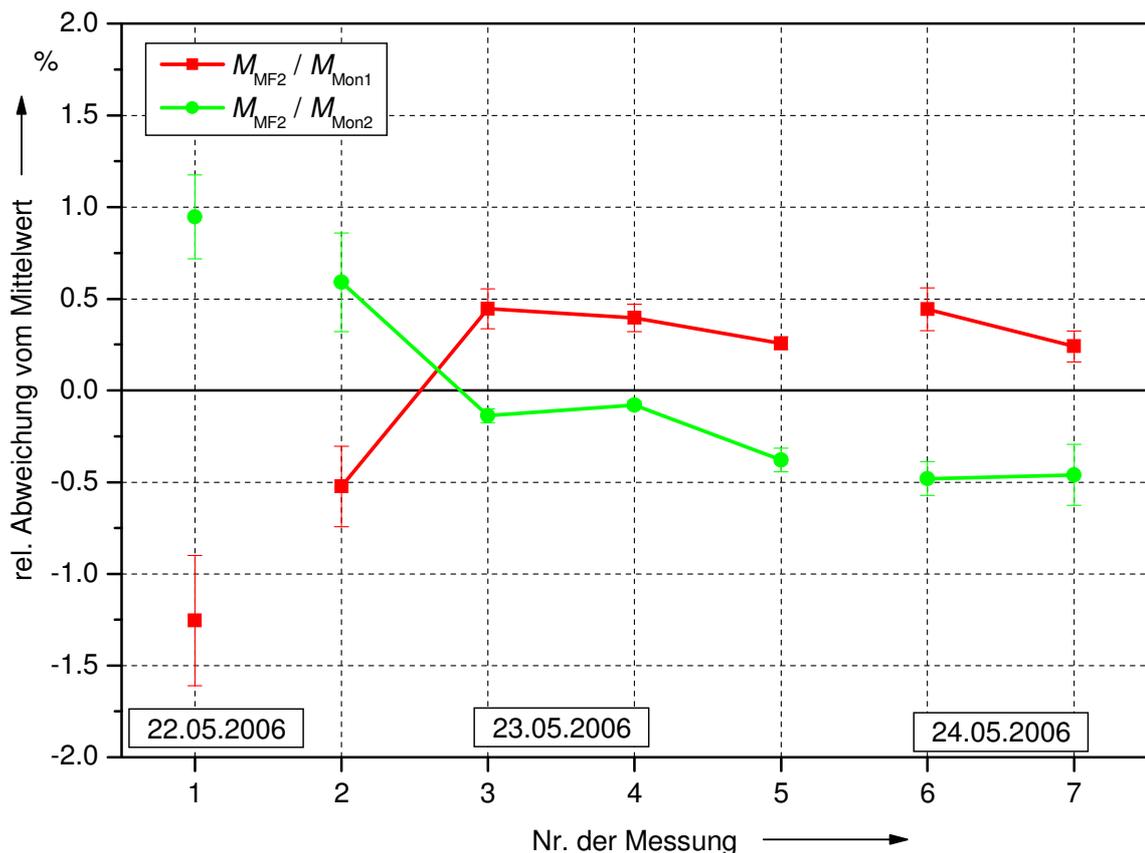


Abbildung 11: Variation des Verhältnisses der Anzeigen von Ionisationskammer und Monitor bei wiederholter Messung.

3. Korrektur des Leckstromes

Der in Tabelle 3 angegebene Unsicherheitsbeitrag wurde Abbildung 9 entnommen.

4. Korrektur des Polaritätseffektes

Die angegebene Unsicherheit ist ein Erfahrungswert.

5. Luftdichtekorrektion

Die angegebenen Unsicherheiten für die Barometer- und Thermometerkalibrierung wurden dem Kalibrierschein der Geräte entnommen. Zwischen dem Barometer und der Ionisationskammer bestand ein Höhenunterschied von ca. 1 m, der – nach der barometrischen Höhenformel – einem Druckunterschied von 0,012 % entspricht.

Da die Ionisationskammer vor Beginn der Messungen ausreichend Zeit hatte, sich im Wasserphantom zu akklimatisieren, wird angenommen, dass der Unterschied zwischen der gemessenen Wassertemperatur des Phantoms und der Lufttemperatur im Messvolumen der Kammer höchstens 0,1 K beträgt (entspricht 0,034 % bei einer Lufttemperatur von 20 °C).

6. Luftfeuchtekorrektion

Die Luftfeuchte während der Messung wurde nicht gemessen; in Folge der Klimatisierung des Bestrahlungsraumes variiert die relative Feuchte jedoch höchstens im Bereich von 40 % ... 60 %, wodurch sich das Ansprechvermögen der Ionisationskammer höchstens um 0,02 % ändert [23].

7. Sättigungskorrektion

Wie in Abschnitt 2.1.9.2 erläutert wurde, beträgt der Unterschied der Rekombinationsverluste bei der Kalibrierung und der Messung höchstens 0,1 %.

8. Bremsvermögensverhältnisse

Die angegebene statistische Unsicherheit wurde aus der Anzahl der in der Monte-Carlo-Rechnung simulierten Teilchenschicksale ermittelt.

Der Einfluss der Unsicherheiten der Wechselwirkungsquerschnitte und des Spektrums wurde anhand der Unsicherheitsangaben in TRS-398 ([10], Abschnitte II.2.1 und II.3.1) abgeschätzt.

Der Unsicherheitsbeitrag infolge der Tiefenpositionierung der Kammer ergibt sich aus der Variation des Bremsvermögensverhältnisses mit der Tiefe (s. Abbildung 7). Der in Tabelle 3 angegebene Wert von 0,002 % entspricht einer Unsicherheit der Tiefenpositionierung der Kammer von 1 mm.

9. Verhältnis der Störungsfaktoren

Die angegebene statistische Unsicherheit wurde aus der Anzahl der in der Monte-Carlo-Rechnung simulierten Teilchenschicksale ermittelt.

Der Einfluss der Unsicherheiten der Wechselwirkungsquerschnitte und des Spektrums wurde anhand der Unsicherheitsangaben in TRS-398 [10] abgeschätzt.

Anhand der verschiedenen in der Literatur angegebenen Werte des Störungsfaktors für Ionisationskammern vom Roos-Typ [21] wird der Unsicherheitsbeitrag in Folge der notwendigen Näherungen bei der Modellierung der Kammer zu 1,0 % (Rechteckverteilung) abgeschätzt.

10. W_{air} -Werte

Die angegebenen Unsicherheiten der W_{air} -Werte wurden TRS-398 ([10], Abschnitte II.2.2 und II.3.2) entnommen.

Das in Tabelle 3 angegebene Unsicherheitsbudget enthält *keine* Unsicherheitsbeiträge in Folge der Positionierung der Kammer im Phantom und der Positionierung des Phantoms im Strahlungsfeld. Die angegebene Messunsicherheit des Kalibrierfaktors der Monitore gilt damit für eine Dosismessung unter den während der Kammermessung gültigen Bedingungen (auch wenn z.B. die Tiefe des Bezugspunktes der Ionisationskammer geringfügig von der Referenztiefe $z_{\text{ref}} = 21$ mm abweicht). Für die spätere Ermittlung der Unsicherheit der Dosis bei der Bestrahlung der Blutproben ist nur der Unterschied der Positionierung der Blutproben bezogen auf die vorherige Positionierung der Ionisationskammer relevant. Deshalb

wird der Unsicherheitsbeitrag in Folge der Positionierung im nächsten Schritt berücksichtigt.

2.1.12.2 Messunsicherheit der Dosis bei der Blutbestrahlung

Das Unsicherheitsbudget für die Dosis ist in Tabelle 4 angegeben; im Anschluss an die Tabelle sind die einzelnen Unsicherheitskomponenten näher erläutert. Als Modellgleichung zur Ermittlung der Messunsicherheit diene Gl. (14).

Index <i>i</i>	Einflussgröße, Quelle der Unsicherheit <i>X_i</i>	Rel. erweiterte Messunsicherheit <i>U_i / X_i</i>	Erweiterungsfa- ktor <i>k_i</i>	Rel. Standard- Messunsicherheit <i>u(X_i) / X_i</i>
1	Kalibrierfaktor des Monitors			
1.1	Unsicherheit der Kalibrierung	1,67 %	1	1,67 %
1.2	Langzeitstabilität	1,50 %	1,73	0,87 %
2	Positionierung der Blutproben und des Phantoms			
2.1	Tiefenpositionierung im Phantom	1,30 %	1,73	0,75 %
2.2	Quelle-Oberflächen-Abstand (SSD)	0,00 %	1	0,00 %
2.3	Feldkrümmung	0,60 %	1,73	0,35 %

Tabelle 4: Unsicherheitsbudget für die Dosis bei der Bestrahlung von Blutproben.

Aus den in Tabelle 4 angegebenen Unsicherheitskomponenten erhält man für die relative Standard-Messunsicherheit der Dosis den Wert

$$\frac{u(D_w)}{D_w} = 2,1\% . \quad (16)$$

2.1.12.2.1 Erläuterung der Unsicherheitskomponenten

1. Kalibrierfaktor des Monitors

Die Unsicherheit des Kalibrierfaktors des Monitors wurde in Abschnitt 2.1.12.1 ermittelt (Gleichung (15)).

Nach Abbildung 11 variiert das Verhältnis der Anzeigen der Ionisationskammer und der Monitorzählrohre um ca. ±1,5 %. Da entsprechend Abbildung 3 die Langzeitstabilität des Ansprechvermögens der Sekundärstandardkammer MF2 besser als 0,1% ist, kann näherungsweise angenommen werden, dass diese Variation allein auf die „Instabilität“ des Ansprechvermögens der Monitorkammer zurückzuführen ist. Für die Langzeitstabilität des Kalibrierfaktors des Monitors wird deshalb hier eine relative Unsicherheit von 1,5 % (Rechteckverteilung) angenommen.

2. Positionierung der Blutproben und des Phantoms

Da die Position des Phantoms seit der Kalibrierung des Monitors nicht verändert wurde, wird der mit der Positionierung des Phantoms verbundene Unsicherheitsbeitrag hier vernachlässigt.

Aus Abbildung 6 ist ersichtlich, dass die Änderung der Dosis mit der Tiefe (in der Referenztiefe $z_{ref} = 21$ mm) etwa 1,3 %/mm beträgt. Unter der Annahme, dass der Unterschied der Tiefenpositionierung der Sekundärstandardkammer MF2 und der Blutproben höchstens 1 mm beträgt, entspricht dies einem Unsicherheitsbeitrag von 1,3 % (Rechteckverteilung).

Für die beiden äußeren Ampullen (s. Abbildung 10) muss der Einfluss des lateralen Feldprofils berücksichtigt werden. Aus Messungen und Monte-Carlo-Rechnungen kann die Änderung der Dosis bei Abweichung von der

Strahlenfeldachse zu etwa 0,6 %/cm abgeschätzt werden. Da die Mittelpunkte der beiden äußeren Ampullen ca. 1 cm von der Strahlenfeldachse abweichen, entspricht dies einem Unsicherheitsbeitrag von etwa 0,6 % (Rechteckverteilung).

2.2 Bestrahlung mit Neutronenstrahlung

2.2.1 Produktion hochenergetischer Neutronen

Die Bestrahlungen mit hochenergetischen Neutronen wurden am iThemba Laboratory for Accelerator Based Sciences (TLABS) in Somerset West (Südafrika) durchgeführt. TLABS verfügt über ein Separated Sector Cyclotron (SSC), mit dem Protonen auf eine Energie von bis zu 200 MeV beschleunigt und zur Erzeugung hochenergetischer Neutronen durch Reaktionen mit leichten Atomkernen eingesetzt werden können. Die Neutronenstrahlanlage an TLABS [24] besteht aus einer Streukammer, in der der Protonenstrahl auf verschiedene auf einer Targetleiter angeordnete Targets trifft. Die Targetdicke wird so gewählt, dass der Energieverlust der Protonen nur wenige MeV beträgt. Nach Passieren des Targets wird der Protonenstrahl magnetisch abgelenkt und in einen gut abgeschirmten Strahlfänger abgebremst. Das Neutronenproduktionstarget ist vom Experimentierbereich durch eine 2 m dicke Eisenabschirmung getrennt. In der Abschirmung sind fünf quadratische Strahlkanäle mit einer Querschnittsfläche von 4.75 cm × 4.75 cm angeordnet. Durch diese Kanäle werden kollimierte Neutronenstrahlen unter Emissionswinkeln von 0°, 4°, 8°, 12° und 16° zum Protonenstrahl ausgeblendet.

Für dieses Projekt wurden die Neutronenstrahlen durch (p,n)-Reaktionen von Protonen in einem 6 mm dicken ^{nat}Li-Target (Protonenenergie 100 MeV) und in einem 12 mm dicken ⁹Be-Target (Protonenenergie 200 MeV) erzeugt. Bei diesen Kernreaktionen werden monoenergetische Neutronen bei Gamow-Teller Übergänge emittiert, die in den Grundzustand und die niedrigliegenden Anregungszustände der Produktkerne ⁷Be und ⁹B führen. Bei den zusätzlich auftretenden Übergängen in hochangeregte Zwischenzustände kommt es zu Mehrteilchen-Aufbruchreaktionen und zur Emission von Neutronen mit einer kontinuierlichen Energieverteilung. Die spektrale Verteilung der Neutronenstrahlen zeigt deshalb ein hochenergetisches Maximum und ein daran anschließendes Aufbruchkontinuum, dass sich bis zu sehr niedrigen Energien erstreckt.

Die Neutronenemissionswahrscheinlichkeit nimmt für die Übergänge in den Grundzustand und die ersten angeregten Zustände sehr stark mit dem Emissionswinkel ab, so dass bei 16° nur noch ein sehr geringer Anteil der Neutronen über diesen Mechanismus produziert wird. Wegen des bei Aufbruchreaktionen zur Verfügung stehenden großen Phasenraums ist die Abhängigkeit des Aufbruchkontinuums vom Emissionswinkel dagegen viel schwächer, so dass sich die spektralen Verteilungen für einen Emissionswinkel von 0° und 16° weniger stark unterscheiden. Mit den an der TLABS-Anlage zur Verfügung stehenden Kollimatoren können deshalb gleichzeitig Bestrahlungen in Neutronenstrahlen mit einem ausgeprägten hochenergetischen Maximum (0°) und ohne hochenergetisches Maximum (16°) durchgeführt werden.

Diese Eigenschaften wurden an zwei aufeinanderfolgenden Strahlzeitwochenenden im März/April 2006 zur Bestimmung der maximalen relativen biologischen Wirksamkeit (RBW_M) für die Produktion von dizentrischen Chromo-

somen in menschlichem peripheren Blut verwendet. Der Aufbau des Neutronenstrahlanlage und des Bestrahlungsexperiments ist in Abbildung 12 wiedergegeben.

Zusätzlich zu den Ergebnissen des oben erwähnten Experiments werden in diesen Bericht auch die Resultate eines in Jahr 2003 unter nominell sehr ähnlichen Bedingungen durchgeführten Experiments mit quasi-monoenergetischen 200 MeV Neutronen wiedergegeben [25]. Dieses Experiment bei 200 MeV wurden zusammen mit den Daten des zweiten Experiments bei 100 MeV und 200 MeV einheitlich ausgewertet. Dabei wurden die vorläufigen Resultate leicht revidiert.

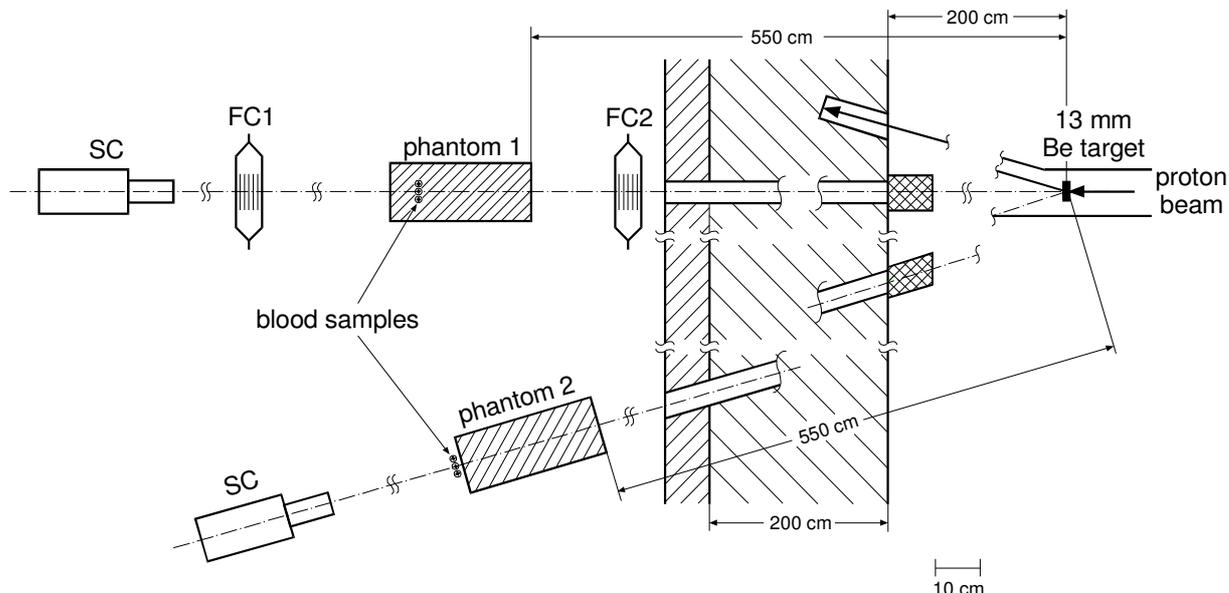


Abbildung 12: Schematischer Aufbau der TLABS Neutronenstrahl und des Bestrahlungsexperiments. Die spektrale Fluenz Φ_E wurde mit dem Szintillationsdetektor SC und der ^{238}U -Spaltionskammer FC1 gemessen. Die ^{238}U -Spaltionskammer FC2 diente als Monitordetektor. Die Graphitblöcke an der targetseitigen Kollimatoröffnung bremsen im Neutronenproduktionstarget gestreute Protonen ab, die nicht den Strahlfänger abgelenkt werden. Die in dieser Abbildung gezeigte Konfiguration entspricht dem in Jahr 2003 mit 200 MeV Protonen und einem 12 mm dicken Be-Target durchgeführten Experiment. Die Dicke der Aufbauschiicht vor den Blutproben betrug etwa 25 cm. Für das Experiment mit 100 MeV Protonen wurde ein 6 mm dickes natLi Target und eine 8,5 mm dicke Aufbauschiicht verwendet.

2.2.2 Charakterisierung des Neutronenstrahls

Die metrologische Charakterisierung des Neutronenfeldes wurde mit der Flugzeitmethode durchgeführt. Der Protonenstrahl des SSC hat eine von der Energie abhängige Wiederholfrequenz von 19,7 MHz bei 100 MeV und 26 MHz bei 200 MeV. Mithilfe des hinter dem Vorbeschleuniger angeordneten Impulsselektors kann die Wiederholfrequenz durch Austasten von Strahlpulsen auf 3,3 MHz (100 MeV) bzw. 3,7 MHz (200 MeV) reduziert werden, so dass bei Flugstrecken von 9 m die spektrale Verteilung der Neutronenimpulse oberhalb einer Energie von 5 MeV gemessen werden kann.

Die Dauer der einzelnen Protonenimpulse des SCC beträgt etwa 1 ns. Für hochauflösende Flugzeitmessungen müssen deshalb Detektoren mit einer entsprechenden Zeitauflösung verwendet werden. Daher wurde die Bestimmung der relativen spektralen Fluenz (Φ_E/Φ) für die beiden Neutronenemissionswinkel von 0° und 16° mit einem NE213 Szintillationsdetektor durchgeführt. Die Zeitauflösung dieses Detektors beträgt etwa 1,5 ns. Die Detektorzelle hat einen Durchmesser von 5,08 cm und eine Länge von 10,16 cm. Die in Abbildung 13 dargestellte Nachweis-

wahrscheinlichkeit des Detektors wurde mit den Monte Carlo Programmen SCINFUL [26] und MCNPX [27] berechnet und im Energiebereich von 15 MeV bis 200 MeV unter Verwendung experimenteller Daten empirisch korrigiert. Die Impulshöhenschwelle entspricht der von Elektronen mit einer kinetischen Energie von 2.5 MeV erzeugten Impulshöhe. Im Energiebereich zwischen 10 MeV und 200 MeV fällt die Nachweiswahrscheinlichkeit von etwa 20% auf ungefähr 5% ab. Wegen dieser relativ hohen Nachweiswahrscheinlichkeit wurden die Messungen mit dem Szintillationsdetektor bei reduzierten Protonenströmen von 50 nA (100 MeV) bzw 15 nA (200 MeV) durchführt.

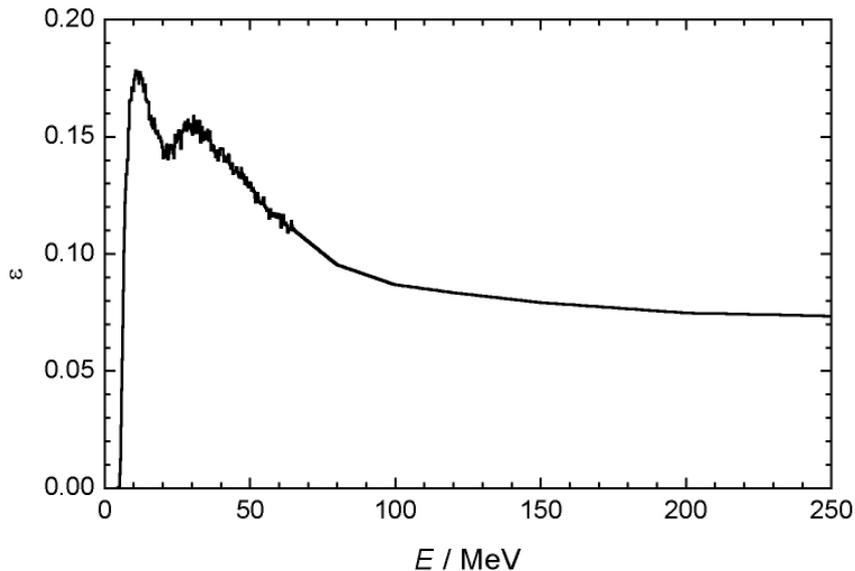


Abbildung 13: Neutronennachweiswahrscheinlichkeit ε des NE213 Szintillationsdetektors (Durchmesser 5.08 cm, Länge 10.16 cm) als Funktion der Neutronenenergie E für eine Nachweisschwelle, die der von 2.5 MeV Elektronen erzeugten Impulshöhe entspricht. Unterhalb von 100 MeV wurde die Nachweiswahrscheinlichkeit mit dem Monte Carlo Programm SCINFUL berechnet und im Energiebereich von 20 MeV bis 60 MeV empirisch korrigiert. Oberhalb von 60 MeV wurde MCNPX eingesetzt. Die mit MCNPX berechnete Nachweiswahrscheinlichkeit wurde mit einem Faktor 1.04 multipliziert, um sie im Energiebereich zwischen 60 MeV und 100 MeV an die mit SCINFUL berechnete Nachweiswahrscheinlichkeit anzupassen.

Die Messung der spektralen Fluenz Φ_E und der Fluenz Φ_0 im hochenergetischen Maximums der spektralen Verteilung wurde mit die ^{238}U -Spaltionskammer H21 der PTB unter Verwendung der Flugzeitmeßtechnik durchgeführt. Die Ionisationskammer enthält 10 Schichten aus $^{238}\text{U}_2\text{O}_3$ mit einer flächenbezogenen Masse von etwa $400 \mu\text{g cm}^{-2}$ und einem Durchmesser von 76 mm. Diese Kammer hat eine Zeitauflösung von etwa 5 ns und im Energiebereich oberhalb von 20 MeV ein Fluenzansprechvermögen von etwa $1 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^2$. Wegen des relativ niedrigen Ansprechvermögens wurden diese Messungen bei den unter Verwendung des Impulsselektors maximal möglichen Protonenströmen von 500 nA (100 MeV) bzw. 50 nA (200 MeV) durchgeführt. Die am 0° Kollimator zur Verfügung stehende Flugstrecke betrug 9,4 m. Wegen der kürzeren Flugstrecke am 16° Kollimator und aus Zeitgründen wurden für diesen Neutronenemissionswinkel keine Messungen mit der Ionisationskammer durchgeführt. Zur Auswertung der Messungen wurde unterhalb von 20 MeV die in der ENDF/B-VI Evaluation [28] und oberhalb von 20 MeV die in INDC(NDS)-368 [29] enthaltenen Daten für den $^{238}\text{U}(n,f)$ -Wirkungsquerschnitt benutzt, die in Abbildung 14 dargestellt sind.

Wegen der an der TLABS-Anlage gegebenen Randbedingungen konnte die spektrale Fluenz nur oberhalb einer Abschneidenergie von 5 MeV bestimmt werden. Für den Bereich unterhalb von 5 MeV wurde eine konstante Extrapolation der spektralen Fluenz verwendet. Diese Annahme stützt sich auf Ergebnisse von Messungen mit dem Bonner Kugel Spektrometer NEMUS der PTB am quasi-monoenergetischen 60 MeV Neutronenstrahl des CYCLONE Zyklotrons der Universität Catholique de Louvain (UCL) in Louvain-la-Neuve (Belgien) [30].

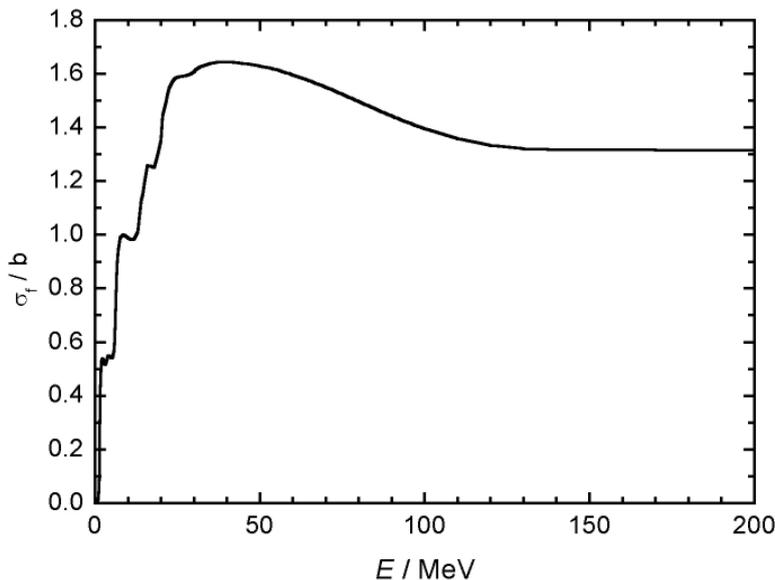


Abbildung 14: Wirkungsquerschnitt σ_f für die neutroneninduzierte Spaltung von ^{238}U als Funktion der Neutronenenergie E . Die Daten unterhalb von 20 MeV wurden aus der ENDF/B-VI Evaluation [28], die Daten oberhalb von 20 MeV aus INDC(NDS)-368 [29] entnommen.

Zur Monitorierung der Neutronenrate wurden eine zweite ^{238}U -Spaltionskammern sowie ein dünner NE102 Szintillationsdetektor verwendet. Diese Instrumente befanden sich während der gesamten Dauer der Experimente als Transmissionsdetektoren im Neutronenstrahl am Ausgang des 0° Kollimators. Mit diesen beiden Systemen war eine Monitorierung sowohl während der Messungen der relative spektralen Fluenz bei sehr niedrigen Protonenströmen als auch während der Bestrahlungen der Blutproben bei den maximal möglichen Strömen möglich.

Die mit hoher Zeitaufösung durchgeführten Messungen der relativen spektralen Fluenz mit dem Szintillationsdetektor wurden mit den Messungen mit der Spaltionskammer bei höheren Protonenströmen verglichen. Dabei zeigte sich, dass sich der relative Anteil des Aufbruchkontinuums an der totalen Neutronenfluenz um etwa 7% (100 MeV) bzw. 14% (200 MeV) erhöht hatte. Ähnliche Änderungen wurden schon bei früheren Experimenten an den Neutronenstrahlanlagen von UCL und TLABS beobachtet. Sie sind wahrscheinlich auf die Produktion von ‚parasitären‘ Neutronen an Strukturen im Strahlrohr vor dem Neutronenproduktionstarget oder an der Targethalterung zurückzuführen, die von Protonen aus dem Strahlhalo getroffen wurden. Der Durchmesser dieses Strahlhalos hängt von der Stromstärke und den Fokussierungsbedingungen ab. Im Strahlrohr produzierte parasitäre Neutronen würden nur einen Einfluß auf die am 0° Kollimator gemessene spektrale Fluenz haben, da sie vom 16° Kollimator abgeschirmt würden. Parasitäre Neutronen aus der

Targethalterung sollten dagegen einen Beitrag zur spektralen Fluenz für beide Emissionswinkel ergeben.

In Abbildung 15 sind die mit dem Szintillationsdetektor gemessenen spektralen Fluenzen für die beiden Protonenenergien und die beiden Emissionswinkel dargestellt. Das Verhältnis der Kontinuumsfluenzen zu den Fluenzen im hochenergetischen Maximum der 0° -Verteilungen wurde an die mit der Spaltionskammer gemessene spektrale Fluenz angepaßt. Für die 16° Verteilung wurde diese Korrektur nicht durchgeführt, d.h. es wurde angenommen, dass die zusätzliche parasitären Neutronen im wesentlichen im Strahlrohr produziert wurden. Die durch die parasitären Neutronen möglicherweise verursachte Änderung der spektralen Fluenz wurde als zusätzlicher Unsicherheitsbeitrag berücksichtigt. Die mittlere Energie der Neutronen aus dem hochenergetischen Maximum der spektralen Verteilungen betrug 98,2 MeV (100 MeV) bzw. 192 MeV (200 MeV). Für die 0° Spektren war der Anteil der Aufbruchneutronen an der Gesamfluenz in beiden Fällen etwa 50%.

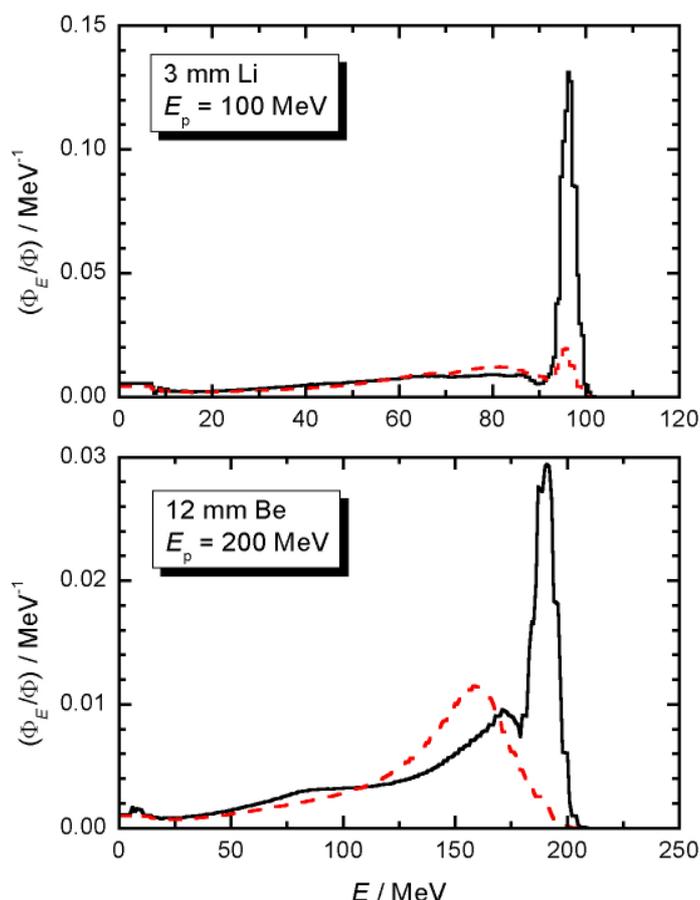


Abbildung 15: Spektrale Fluenz (Φ_E/Φ) der für die Bestrahlungen verwendeten quasi-monoenergetischen Neutronenstrahlen als Funktion der Neutronenenergie E . Die für die Emissionswinkel 0° und 16° mit dem Szintillationsdetektor gemessenen Verteilungen sind durch durchgezogene bzw. gestrichelte Linien dargestellt. Für die 0° -Verteilungen wurde die spektrale Fluenz im Bereich des Aufbruchkontinuums um 7% (100 MeV) bzw. 14% (200 MeV) erhöht, um Übereinstimmung mit den Messungen mit der ^{238}U -Spaltionskammer zu erzielen.

Das Strahlprofil wurde mit $^7\text{LiF:Mg,Ti}$ Thermolumineszenzdetektoren vermessen, die hinter einem 2 mm dicken Plexiglasradiator angebracht waren. Die Abbildung 16 zeigt das Strahlprofil und die Position der Blutproben in flachen Teil der Intensitätsverteilung.

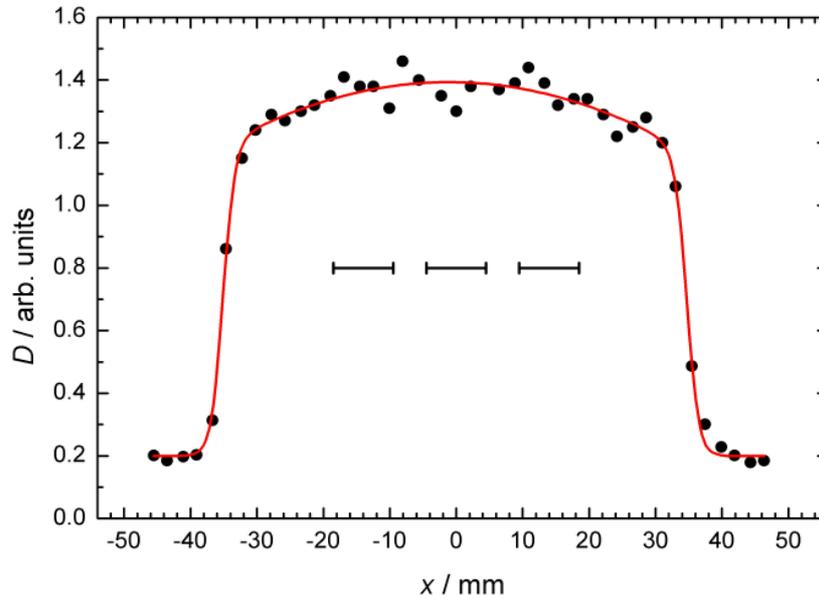


Abbildung 16: Horizontales Strahlprofil für den quasi-monoenergetischen 100 MeV Strahl. Der im Abstand vom Neutronenproduktionstarget betrug 5,7 m. Das Profil wurde mit LiF:Mg,Ti Thermolumineszenzdetektoren gemessen, die hinter einer 2 mm dicken Plexiglasradiator angebracht waren. Die horizontalen Fehlerbalken zeigen die Positionen der Blutproben.

2.2.3 Bestrahlung der Blutproben

Die Blutproben mit einem Volumen von 2 ml befanden sich in Spritzen, die in ein Miniphantom aus Plexiglas mit einer Querschnittsfläche von $13\text{ cm} \times 13\text{ cm}$ eingesetzt wurden. Jedes Phantom konnte sechs Spritzen mit Blutproben aufnehmen, von denen jeweils die drei vorderen Positionen zur Bestrahlung der Proben für die in diesem Bericht beschriebenen Untersuchungen dienten. An den drei übrigen Positionen wurden Blutproben für andere von TLABS Mitarbeitern durchgeführte strahlenbiologische Untersuchungen bestrahlt. Der Abstand der Blutproben vom Neutronenproduktionstarget betrug etwa 5,7 m. Der Neutronenstrahlen hatten am Ort der Blutproben eine Querschnittsfläche von $6,9\text{ m} \times 6,9\text{ cm}$. Die Dicke der Aufbauschicht vor den Blutproben wurde so gewählt, dass sie etwa der Reichweite von Rückstoßprotonen der maximalen Energie entsprach. Sie betrug 8,5 cm (100 MeV) bzw. 25 cm (200 MeV), so dass am Ort der Blutproben in Strahlrichtung näherungsweise eine Gleichgewichtsverteilung der gelandenen Sekundärteilchen herrschte. Dadurch wurde ein gut definiertes Feld von im Phantommaterial erzeugten geladenen Sekundärteilchen am Ort der Proben gewährleistet und eine Verfälschung der Energiedosis in den Blutproben durch eine Kontamination des Neutronenstrahls mit geladenen Teilchen verhindert.

Die Bestrahlungen wurden nach Ausschalten des Impulsselektors mit dem maximalen vom SSC zur Verfügung gestellten Protonenstrom von $4\text{ }\mu\text{A}$ (100 MeV) bzw. $0,3\text{ }\mu\text{A}$ (200 MeV) durchgeführt. Die Dosisleistung betrug etwa 20 mGy/h

(100 MeV) und 12 mGy/h (200 MeV). Durch eine geeignete Unterteilung der gesamten Bestrahlungszeit von 30 h (100 MeV) bzw. 46 h (200 MeV) wurden jeweils fünf Proben mit etwa 20%, 40%, 60%, 80% und 100% der maximalen Energiedosis bestrahlt.

2.2.4 Berechnung der Energiedosis

Die Energiedosis D für die am 0° Kollimator durchgeführten Bestrahlungen ergibt sich aus dem Fluenz-zu-Energiedosis Konversionskoeffizient $(D/\Phi)_{0^\circ}$ für die verwendeten spektralen Neutronenverteilungen, dem mit dem Szintillationsdetektor und der Spaltionisationskammer gemessene Verhältnis $(\Phi_0/\Phi)_{0^\circ}$ der Fluenz im hochenergetischen Maximum zur gesamten Neutronenfluenz, der mit der ^{238}U -Spaltionisationskammer gemessenen Fluenz pro Monitorereignis $(\Phi_0/M)_{0^\circ}$ und der Zahl M der während der Bestrahlung registrierten Ereignisse im Monitordetektor.

$$D = \left(\frac{D}{\Phi}\right)_{0^\circ} \cdot \left(\frac{\Phi}{\Phi_0}\right)_{0^\circ} \cdot \left(\frac{\Phi_0}{M}\right)_{0^\circ} \cdot M. \quad (17)$$

Für die am 16° Kollimator durchgeführten Bestrahlungen gilt

$$D = \left(\frac{D}{\Phi}\right)_{16^\circ} \cdot \left(\frac{\Phi_{16^\circ}}{\Phi_{0^\circ}}\right) \cdot \left(\frac{\Phi}{\Phi_0}\right)_{0^\circ} \cdot \left(\frac{\Phi_0}{M}\right)_{0^\circ} \cdot M. \quad (18)$$

Die Fluenz-zu-Energiedosis Konversionskoeffizienten (D/Φ) wurden mit dem Transportprogramm MCNPX [27] für die jeweiligen spektralen Fluenzverteilungen Φ_E berechnet. Das Verhältnis $(\Phi_{16^\circ}/\Phi_{0^\circ})$ der totalen Fluenzen wurde aus den mit dem Szintillationsdetektor gemessenen spektralen Verteilungen bestimmt. Wie erwähnt, wurden die 0° -Verteilungen so korrigiert, dass sie mit den Ergebnissen der Messungen mit der Spaltkammer konsistent waren. Im Neutronenenergiebereich unterhalb von 150 MeV wurden die Kerndatenbibliothek LA150 verwendet. Für den Energiebereich oberhalb von 150 MeV sowie für den Transport der geladenen Teilchen wurde das in MCNPX integrierte Intranukleare Kaskadenmodell (INC) mit den Standardeinstellungen verwendet (Intranukleares Kaskadenmodell von *Bertini*, MPM Pre-equilibrium Modell, Verdampfungsmodell von *Dresner* und Fermi-Aufbruchmodell). Neutronen, Protonen, Deuteronen, Tritonen, ^3He - und α -Teilchen sowie Photonen und Elektronen wurden transportiert bis die kinetische Energie unter die Abschneidenergie (0 MeV für Neutronen, 0,5 MeV für Protonen, Deuteronen, Tritonen und ^3He -Teilchen, 1 MeV für α -Teilchen) gesunken war.

Die mit vollem Transport geladener Teilchen berechneten Konversionskoeffizienten betragen etwa 69 pGy cm^2 (100 MeV) bzw. 74 pGy cm^2 (200 MeV). Die Unterschiede zwischen den für die spektralen Verteilungen am 0° und 16° Kollimator berechneten Konversionskoeffizienten sowie die Abhängigkeit von der Probenposition waren kleiner als 5%. Um den Einfluß des detaillierten Transports der geladenen Sekundärteilchen abzuschätzen, wurden zusätzlich Berechnungen mit der Kerma-Approximation, d.h. nur Transport der Neutronen, durchgeführt. Damit ergaben sich Konversionskoeffizienten von etwa 80 pGy cm^2 (100 MeV) bzw. 99 pGy cm^2 (200 MeV). Der relativ große Unterschied verdeutlicht die Notwendigkeit, für die Dosisberechnung den Transport der geladenen Sekundärteilchen detailliert zu modellieren.

Die Bestimmung der experimentellen Ausbeuten y dizentrischer Chromosomen für eine Zelle und die Ermittlung der Steigung der an die experimentellen Ausbeuten angepaßten linearen Dosis-Wirkung Beziehung

$$y = y_0 + \bar{\alpha} \cdot D \quad (19)$$

ist in Abschnitt 2.3 beschrieben. Hier bezeichnet $y_0 = 2,8 \times 10^{-4}$ die für das verwendete Spenderblut schon früher [31] bestimmte spontane Ausbeute dizentrischer Chromosomen ohne zusätzliche Neutronenstrahlung und $\bar{\alpha}$ den spektrumsgemittelten linearen Ausbeutekoeffizienten. Die für die verschiedenen quasi-monoenergetischen Neutronenverteilungen ermittelten spektrumsgemittelten Ausbeutekoeffizienten $\bar{\alpha}$ und ihre gesamte Standardunsicherheit (Überdeckungsfaktor $k = 1$, entsprechend einer Standardabweichung für normalverteilte Meßwerte) sowie die Teilunsicherheitskomponenten u_α für die Bestimmung der Steigung der Dosis-Effekt Kurve, u_Φ für die Messung der totalen Neutronenfluenz Φ und $u_{(D/\Phi)}$ für die Berechnung des Fluenz-zu-Dosis Konversionskoeffizienten (D/Φ) sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Teilunsicherheitskomponenten wurden quadratisch zur Gesamtunsicherheit addiert.

	0° Position		16° Position		u_Φ/Φ	$u_{(D/\Phi)}/(D/\Phi)$
	α / Gy^{-1}	u_α/α	α / Gy^{-1}	u_α/α		
60 MeV	0,144	0,021			0,046	0,130
100 MeV	0,107	0,015	0,086	0,021	0,093	0,090
200 MeV ¹⁾	0,119	0,025	0,078	0,018	0,063	0,180
200 MeV	0,082	0,018	0,060	0,014	0,087	0,180

Tabelle 5: Zahlenwerte für die spektrumsgemittelten linearen Ausbeutekoeffizienten $\bar{\alpha}$ und für die Teilunsicherheitskomponenten u_α , u_Φ , und $u_{(D/\Phi)}$ für die Anpassung der linearen Dosis-Wirkung Beziehung, die Fluenzmessung und die Berechnung der Fluenz-zu-Dosis Konversionskoeffizienten. Die beiden letzten Komponenten sind für die 0°- und die 16°-Daten zu fast 100% korreliert. Vorläufige Werte für das mit ¹⁾ bezeichnete Experiment wurden schon früher veröffentlicht [25].

Die Teilunsicherheitskomponente u_α ist für die verschiedenen Neutronenspektren nicht korreliert, da sie im wesentlichen von der statistischen Typ-A Unsicherheit der Ausbeuten y_i für die verschiedenen Dosiswerte D_i bestimmt wird. Die Teilunsicherheitskomponente u_D wird durch die oben beschriebene Unsicherheit der Korrektur für die Änderung des relativen Anteils der Fluenz der Aufbruchneutronen bestimmt. Da dieser Effekt bei allen Fluenzmessungen, auch bei vorhergehenden Experimenten an TLABS und UCL, beobachtet wurde, ist diese Unsicherheitskomponente sehr stark korreliert. Für die Abschätzung der Unsicherheit der Transportrechnung mit MCNPX wurde eine relative Unsicherheit von 5% für die die Fluenzschwächung im Phantom bestimmenden totalen und differentiellen Wirkungsquerschnitte für neutroneninduzierte Reaktionen angenommen. Die Unsicherheit der Beschreibung des Transports der geladenen Sekundärteilchen und der Dosisdeposition wurde aus der Differenz der mit voller Simulation des Transports geladener Teilchen und der unter Verwendung der Kerma-Approximation berechneten Fluenz-zu-Dosis Konversionskoeffizienten bestimmt. Dabei wurde angenommen, dass der wahre Wert eine Rechteckverteilung hat, deren halbe Breite durch die Differenz zwischen den mit unterschiedlichen Verfahren berechneten Werten gegeben ist.

2.2.5 Einfluss der Mittelung über die spektrale Neutronenverteilung

Die in Abschnitt 2.3 wiedergegebenen Werte für die spektrumsgemittelten Konversionskoeffizienten $\bar{\alpha}$ sind dort als Funktion der kerma-gewichteten mittleren Energie \bar{E} dargestellt.

$$\bar{E} = \int E k_{\Phi} \Phi_E^{(\text{Ph})} dE / \int k_{\Phi} \Phi_E^{(\text{Ph})} dE. \quad (20)$$

Hier bezeichnet $\Phi_E^{(\text{Ph})}$ die spektrale Neutronenfluenz im Phantom am Ort der Blutprobe und k_{Φ} den Fluenz-zu-Kerma Konversionsfaktor [32] für menschliches Vollblut. Die Beziehung der experimentellen spektrumsgemittelten Ausbeutekoeffizienten $\bar{\alpha}$ zu den Ausbeutekoeffizienten $\alpha(E)$ für monoenergetische Neutronen kann durch

$$\bar{\alpha} = \int \alpha(E) k_{\Phi} \Phi_E^{(\text{Ph})} dE / \int k_{\Phi} \Phi_E^{(\text{Ph})} dE, \quad (21)$$

approximiert werden. Dabei wird angenommen, dass die Kerma an Ort der Blutprobe eine geeignete Wichtungsfunktion ist. Die Funktion $\alpha(E)$ kann näherungsweise durch Parameterschätzung nach *Bayes* bestimmt werden wenn ein parametrisiertes Modell für $\alpha(E)$ vorliegt. Dazu werden für den Neutronenenergiebereich bis 14,6 MeV die in der PTB gemessenen Daten für monoenergetische Neutronen nach dem logarithmisch-logarithmischen Schema interpoliert. Oberhalb von $E_1 = 14,6$ MeV wird der Ansatz

$$\alpha(E) = \alpha(E_1) \cdot (E/E_1)^b \quad (22)$$

mit $\alpha(E_1) = 0,162 \text{ Gy}^{-1}$ und einem freien Parameter b verwendet [31].

Der Parameter b wurde mithilfe der WinBUGS Software [33] und unter Berücksichtigung aller an TLABS und UCL gemessenen Daten bestimmt. WinBUGS führt eine Parameterschätzung nach der Methode von *Bayes* unter Einsatz des Markov-Chain Monte Carlo Verfahrens durch. Für die a-priori Verteilung des Parameters b wurde eine Rechteckverteilung mit $-1 \leq b \leq 1$ angenommen. Die unteren Grenze $b = -1$ wurde gewählt, weil das für strahlenbiologische Effekte relevante uneingeschränkte lineare Bremsvermögens (LET) im nichtrelativistischem Grenzfall eine $1/v^2$ -Abhängigkeit von der Ionengeschwindigkeit v hat. Um mögliche Unsicherheiten in der Skalierung der experimentellen Daten zu berücksichtigen wurde angenommen, dass alle experimentellen Werte noch durch einen Skalierungsfaktor s dividiert werden müssen. Für diesen Skalierungsfaktor wurde eine nichtinformative a-priori Verteilung $\sim 1/s$ angenommen. Die Parameterschätzung ergab $b = -0,34(8)$. Die Unsicherheit wurde aus der Standardabweichung der marginalen a-posteriori Verteilung des Parameters b bestimmt. Die mit (6) berechneten spektrumsgemittelten Ausbeutekoeffizienten $\bar{\alpha}$ sind für die 0° Spektren etwa 20% - 30% und für die 16° Spektren etwa 10% - 25% größer als die aus (6) für die mittlere Energie \bar{E} mit der Parametrisierung (22) berechneten Werte $\alpha(\bar{E})$. Der sich aus der Analyse ergebende Reskalierungsfaktor s ist 1,11(15).

Im unteren Teil der Abbildung 17 sind die renormierten spektrumsgemittelten linearen Ausbeutekoeffizienten $\bar{\alpha}$ für zusammen mit der Parametrisierung der Ausbeutekoeffizienten $\alpha(E)$ für monoenergetische Neutronen dargestellt. Die horizontalen Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung der Kerma-gewichteten Neutronenenergie E . Die nahezu gleichen Standardabweichungen für die 0° - und die 16° -Verteilungen zeigen, dass der Einfluß der hochenergetischen

Fluenzmaxima der quasi-monoenergetischen 0° -Verteilungen nicht sehr ausgeprägt ist.

Die vertikalen Fehlerbalken geben die unkorrelierte Teilunsicherheitskomponente u_α für die Anpassung der linearen Dosis-Wirkung Beziehung (3) wieder. Der obere Teil der Abbildung 17 zeigt das Verhältnis C/E der mit der Parametrisierung (22) berechneten Kerma-gemittelten linearen Ausbeutekoeffizienten zu den experimentellen Werten. Auch nach der Reskalierung weichen die 16° -Daten noch signifikant von den 0° Daten ab. Diese Diskrepanz zeigt die experimentellen Probleme bei der Kontrolle der Stabilität der spektralen Verteilungen über die relativ langen Bestrahlungszeiten von bis zu 48 h. Vor zukünftigen Bestrahlungsexperimenten an der TLABS-Anlage sind hier dringend Verbesserungen erforderlich.

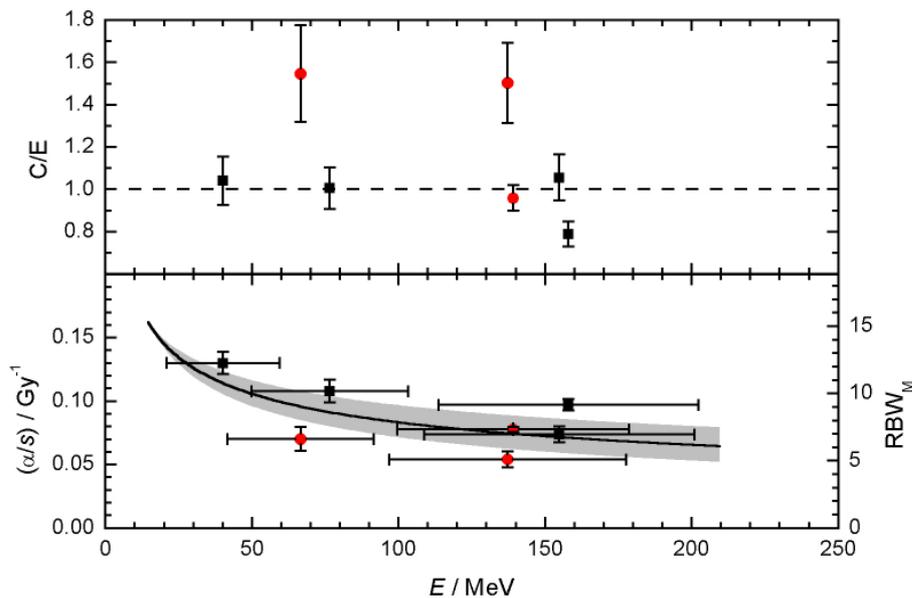


Abbildung 17: Der untere Teil zeigt die reskalierten experimentellen spektrumsgemittelten Ausbeutekoeffizienten ($\bar{\alpha}/s$) zusammen mit der aus diesen Daten ermittelten Parametrisierung der Koeffizienten für monoenergetische Neutronen. Der obere Teil zeigt das Verhältnis der mit dieser Parametrisierung berechneten spektrumsgemittelten Koeffizienten zu den experimentellen Daten. Die am 0° Kollimator gemessenen Daten sind durch die quadratischen Symbole und die 16° Daten durch kreisförmige Symbole gekennzeichnet. Die horizontalen Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung der Neutronenenergie E für die verschiedenen spektralen Verteilungen und die vertikalen Fehlerbalken die unkorrelierte Teilunsicherheitskomponente u_α für die Bestimmung der Steigung α der linearen Dosis-Wirkung Beziehung (3).

Wegen dieser Probleme wurde darauf verrichtet, in früheren Veröffentlichungen vorgeschlagene Subtraktionsmethode direkt auf die experimentellen Daten anzuwenden. Bei schematischer Anwendung dieser Methode ohne Berücksichtigung des Einflusses der Unsicherheiten der spektralen Verteilungen würden sich lineare Ausbeutekoeffizienten für die Neutronen aus den hochenergetischen Maxima ergeben, die mit der mittleren Neutronenenergie ansteigen und höher als die spektrumsgemittelten Werte für die 0° -Verteilungen wären. Allerdings wären diese Ergebnisse nicht konsistent mit der direkt aus den experimentellen Daten abgeleiteten Parametrisierung (22).

2.3 Chromosomenanalysen in menschlichen Lymphozyten

Aus Gründen der Vereinfachung und Praktikabilität wurde von der internationalen Strahlenschutzkommission (ICRP) in ihrer Empfehlung 60 [34] im gesamten Bereich der locker ionisierenden Strahlungen ein gemeinsamer Wichtungsfaktor von 1 festgelegt, womit dieser sowohl für die niederenergetische Röntgenstrahlung des Mammographie-screenings als auch für die hochenergetischen Photonen der klinischen Linearbeschleuniger gilt. Auch wenn in strahlenbiologischen in vitro Experimenten deutliche Unterschiede in der RBW zwischen den locker ionisierenden Strahlen gefunden worden sind, bleibt diese Vereinfachung auch nach einer kritischen Überprüfung der ICRP in ihrer Empfehlung 92 [35] zweckmäßig. Damit erleichtert sie auch weiterhin im Bereich des Strahlenschutzes etwa die Messtechnik und die praktische Umsetzung der Grenzwerte. Doch sollte ein Grundsatz jeder Diskussion des Strahlenrisikos sein, dass RBW und Risiko-Faktoren möglichst aus epidemiologischen Erhebungen am Menschen, ersatzweise aus mit ausreichender Genauigkeit möglichen Beobachtungen am Versuchstier, ermittelt werden müssen, damit die systemischen Einflüsse auf die Karzinogenese mit erfasst werden. Experimentelle Untersuchungen in vitro sind zwar nicht unmittelbar auf die Karzinogenese beim Menschen übertragbar, sie können aber relevante biologische Zusammenhänge aufzeigen. Für Strahlenschutz Zwecke wird für die Übertragung von RBW-Werten auf den Menschen üblicherweise die lineare Anfangssteigung (α -Koeffizient) einer in der Regel nichtlinearen Dosis-Wirkungs-Beziehung verwendet. Als quantitatives Maß für die RBW im Grenzfall niedriger Dosen wird die so genannte maximale RBW oder RBW_M bestimmt, die als Quotient der α -Koeffizienten von Test- und Referenzstrahlung bestimmt wird.

In einer Diskussion über die Bedeutung solcher Analysen auf Wichtungsfaktoren und Risikoabschätzungen für die locker ionisierende Strahlung zitierte Straume [36] in vitro Ergebnisse von David Lloyd (NRPB, England), wonach sich die α -Koeffizienten und damit die RBW für die Produktion von dizentrischen Chromosomen in menschlichen Lymphozyten im Energiebereich von Tritium β -Strahlung (mittlere Energie von 0,0057 MeV) bis 16 MeV Elektronen um den Faktor 10 verringerte (Abbildung 18).

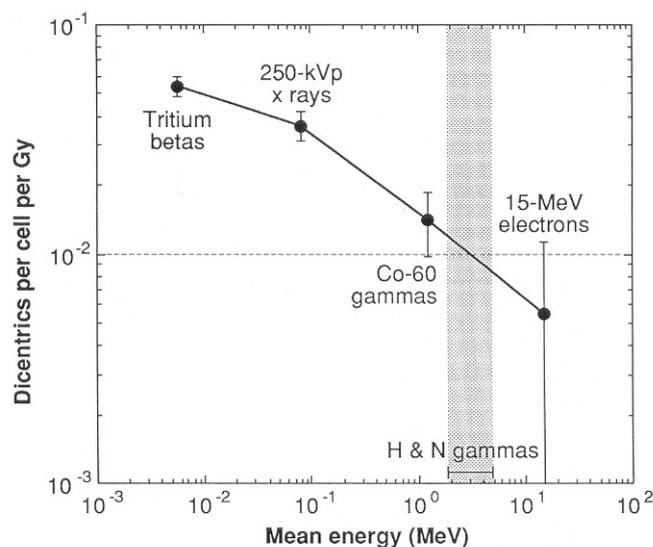


Abbildung 18: Abhängigkeit des α -Koeffizienten für die Produktion von dizentrischen Chromosomen in Lymphozyten durch locker ionisierenden Strahlenqualitäten. Modifiziert nach Straume [36].

Wir konnten diese Zusammenstellung von Straume auch mit unseren Daten für locker ionisierende Strahlenqualitäten im Energiebereich von 5,4 keV (Chrom-K Strahlung) bis 3 MeV Elektronen bestätigen [37]. Straume wies aber auch darauf hin, dass vergleichbare Daten für Photonen im Energiebereich von 3 bis 5 MeV fehlen, d.h. für das hochenergetische Spektrum der γ -Strahlung von Hiroshima und Nagasaki (markierter Bereich in Abbildung 18). Deshalb haben wir vor einigen Jahren begonnen, die Bildung dizentrischer Chromosomen in menschlichen Lymphozyten durch hochenergetische Photonenstrahlung klinischer Linearbeschleuniger zu untersuchen. Gleichzeitig wurden auch Chromosomenanalysen zur Überprüfung der RBW von hochenergetischen Neutronen (60 bis 200 MeV) durchgeführt, da in einem Experiment [38] unerwartet hohe Werte der RBW (>100) für diesen im Luftverkehr wichtigen Energiebereich von Neutronen publiziert worden sind.

Unsere bisherigen Ergebnisse für Photonenstrahlung und Neutronen stellen einen Teil eines umfangreichen Datensatzes für verschiedene Energien und Spektren dar, für den immer das Blut eines einzigen Spenders verwendet wurde, um den Einfluss einer potentiellen interindividuellen Strahlenempfindlichkeit zu eliminieren. Da alle diese Befunde auch mit derselben Methode der Anpassung an linear und linear-quadratische Modelle erhoben worden waren, wurde eine Auswahl von ihnen in die ICRP Publikation 92 [35] und in den BEIR VII Report [39] übernommen. Die entsprechende Darstellung der ICRP zur Ausbeute dizentrischer Chromosomen in Lymphozyten nach Photonenbestrahlung (α -Koeffizient) ist in Abbildung 19, die für den Quotienten der α -Koeffizienten von Neutronen und der Referenzstrahlung Co γ -Strahlung (RBW_M) in Abbildung 20 wiedergegeben.

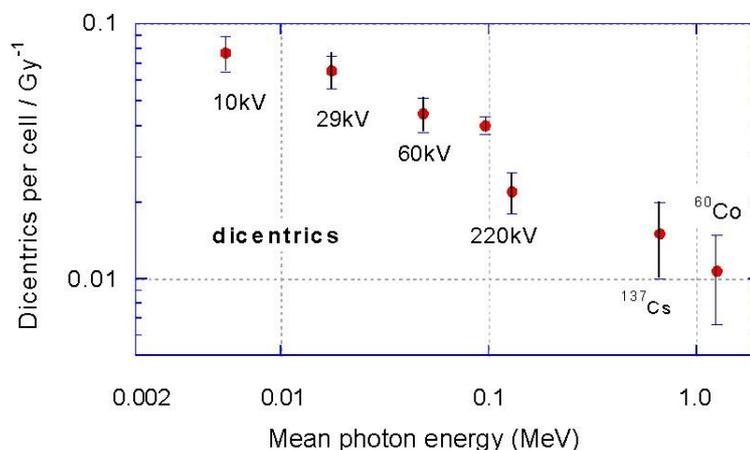


Abbildung 19: α -Koeffizienten mit Standardfehler für die Induktion von dizentrischen Chromosomen in Lymphozyten eines Spenders nach Exposition mit verschiedenen Energien von Röntgen- und Gammastrahlung [35][39].

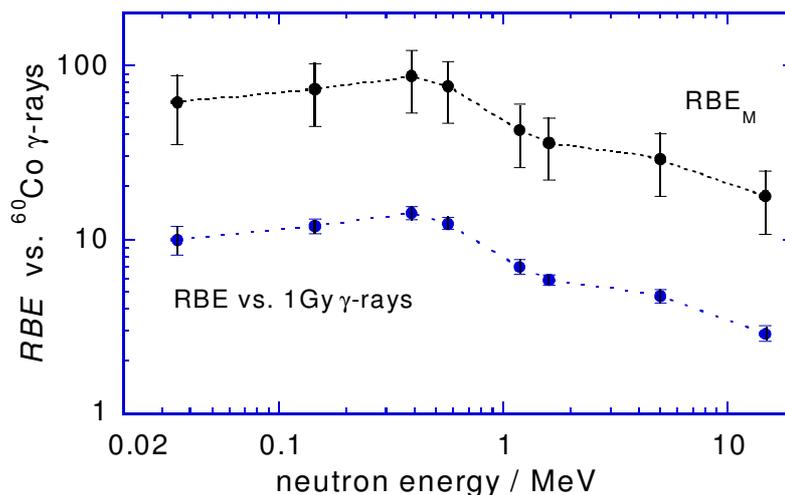


Abbildung 20: RBW_M bzw. RBW für 1 Gy der Referenzstrahlung ^{60}Co γ -Strahlung für die Induktion von dizentrischen Chromosomen in Lymphozyten eines Spenders nach Exposition mit verschiedenen Energien von Neutronen [35].

Unsere ersten, bisher noch nicht veröffentlichten Experimente zur RBW von hochenergetischer Photonenstrahlung hatten ein unerwartetes Ergebnis erbracht. Die Bremsstrahlung der medizinischen Elektronenbeschleuniger der PTB mit Grenzenergien von 8 MeV bzw. 16 MeV und mittleren Energien von etwa 3 MeV bzw. 6 MeV induzierte im Vergleich zu ^{60}Co γ -Strahlung eine um den Faktor 2 höhere RBW . Ein erstes Experiment zur RBW_M von 200 MeV Neutronen konnte die extrem hohe RBW von Heimers [38] nicht bestätigen. Der vorliegende Bericht beschreibt unsere Ergebnisse zur Bestimmung der RBW_M für hochenergetische Photonen und Neutronen.

2.3.1 Blutkultur und Chromosomenanalyse

Unmittelbar nach Bestrahlung von Vollblut mit hochenergetischen Photonen in der PTB wurden pro Dosis jeweils zwei Kulturen angesetzt. Sie enthielten 0,5 ml Blut, 4,5 ml RPMI 1649 Medium mit 15% fötalem Kälberserum, 2,5% Phytohaemagglutinin (PHA), 2,9 $\mu\text{g/ml}$ Bromdeoxyuridin und Antibiotika. Während der 6 h Transitzeit von der PTB (Braunschweig) zur Universität (München) befanden sich die Kulturen bei 37° C in einem tragbaren Brutschrank. Danach wurden die Kulturen für weitere 41 Stunden bei 37° C in einen CO_2 -Brutschrank überführt. Drei Stunden vor Kulturende wurde den Kulturen 0,1 $\mu\text{g/ml}$ Colcemid zugegeben.

Die Chromosomenpräparation und die Fluoreszenz-plus-Giemsa (FPG) Färbung erfolgte nach unserem Laborstandard. Alle Präparate wurden kodiert. Die Analyse der Chromosomenaberrationen wurde ausschließlich in kompletten ersten Zellteilungen (M_1 -Zellen, Abbildung 21, links) durchgeführt, die gegenüber den schwarz-weiß gefärbten zweiten Zellteilungen (M_2 -Zellen, Abbildung 21, rechts) homogen schwarz gefärbt und damit leicht unterscheidbar waren. Für den vorliegenden Bericht wurden nur die Häufigkeit von dizentrischen Chromosomen (Dic) quantitativ bewertet.

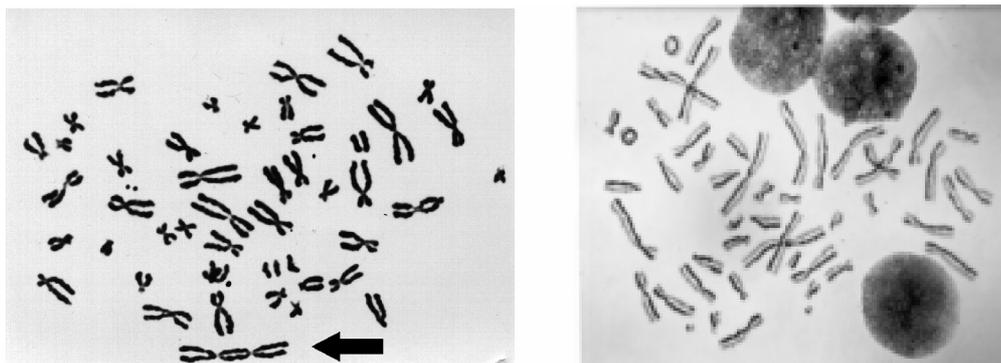


Abbildung 21: Links: Menschlicher Lymphozyt im ersten Zellteilungszyklus in vitro (Pfeil zeigt auf ein dizentrisches Chromosom). Rechts: Menschlicher Lymphozyt im zweiten Zellteilungszyklus (Harlekin-Färbung).

Unmittelbar nach Neutronenbestrahlung im iThemba Lab in Stellenbosch (Kapstadt, Südafrika) wurden Zellkulturen in ähnlicher Weise wie für die Photonenbestrahlungen angelegt, aber ohne Bromdeoxyuridin und dafür mit Dauercolcemid, d.h. 0,03 µg/ml Colcemid während der gesamten Kulturzeit von 48 Stunden. Diese Bedingungen machten es möglich, dass – auch ohne FPG-Färbung – die Chromosomenanalyse ausschließlich in Metaphasen der ersten Zellteilung in vitro erfolgen konnte, da zweite Zellteilungen leicht als Endomitosen oder tetraploide Mitosen erkennbar waren (Abbildung 22).

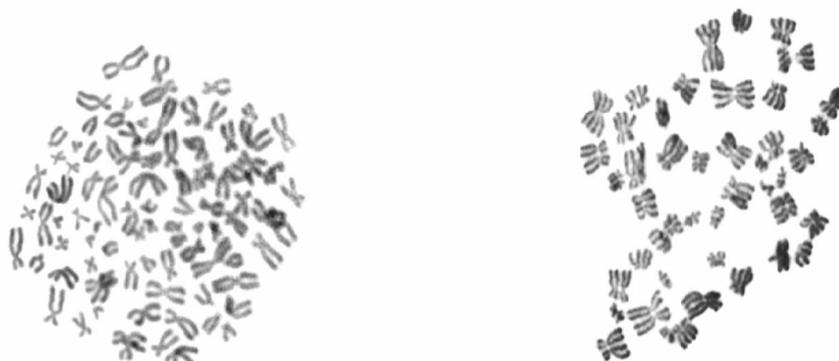


Abbildung 22: Menschliche Lymphozyten im zweiten Zellteilungszyklus in vitro. Links: Tetraploide Mitose. Rechts: Endomitose.

3 Ergebnisse

3.1 Bestrahlung mit hochenergetischen Photonen

Die Ergebnisse der Chromosomenanalyse in Lymphozyten nach Bestrahlung mit 8 und 16 MV Photonen sowie Kontrollwerte sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 angegeben. Die Häufigkeit der Aberrationen in der unbestrahlten Kontrolle des Blutspenders (18000 analysierte Zellen) unterscheidet sich nicht signifikant vom entsprechenden Kontrollwert für 141 Personen, der in unserem Labor (92550 analysierte Zellen) bestimmt wurde [40]. Mit zunehmender Dosis steigt die Häufigkeit von dizentrischen Chromosomen an.

Tabelle 6: Häufigkeit und interzelluläre Verteilung der dizentrischen Chromosomen (Dic) in menschlichen Lymphozyten nach Bestrahlung mit 8 MV Photonen.

Dosis in Gy	Zellzahl	Dic / Zelle	Interzelluläre Verteilung von Dic								
			0	1	2	3	4	5	σ^2 / y	u Wert	
0	18000	0,00028	17995	5						1,0	0
1,001	1100	0,060	1035	64	1					0,97	-0,71
2,255	400	0,230	316	76	8					0,95	-0,71
3,517	300	0,507	185	85	24	5	1			1,14	1,72
4,735	200	0,960	76	79	27	14	3	1		1,06	0,60
5,988	200	1,495	46	65	47	30	10	2		0,96	-0,40

Tabelle 7: Häufigkeit und interzelluläre Verteilung der dizentrischen Chromosomen (Dic) in menschlichen Lymphozyten nach Bestrahlung mit 16 MV Photonen.

Dosis in Gy	Zellzahl	Dic / Zelle	Interzelluläre Verteilung von Dic								
			0	1	2	3	4	5	σ^2 / y	u Wert	
0	18000	0,00028	17995	5						1,0	0
1,002	1100	0,063	1032	67	1					0,97	-0,76
2,250	600	0,238	465	128	6	1				0,89	-1,92
3,499	300	0,520	182	86	27	4	1			1,06	0,74
4,736	200	0,920	79	70	40	10	1			0,91	-0,80
5,955	200	1,570	24	79	69	19	5	4		0,68	-3,20

In beiden Tabellen ist die interzelluläre Verteilung der dizentrischen Chromosomen pro Dosis zusammen mit den Ergebnissen des u -Tests für eine Poisson-Verteilung angegeben. Die relative Varianz, σ^2 / y , ist dabei 1, wenn die interzelluläre Verteilung der Aberrationen einer Poisson-Verteilung entspricht. Wenn die relative Varianz signifikant > 1 („overdispersion“) oder < 1 („underdispersion“) ist, wird die Annahme der Poisson-Verteilung verworfen. Dazu bedient man sich der Testgröße u , die unter der Null-Hypothese normal verteilt ist, d. h. bei $u > 1.96$ ist die Overdispersion signifikant. Für die Daten der dizentrischen Chromosomen liegt somit in 9 von 10 Bestrahlungen eine reguläre Verteilung vor, wie sie für locker ionisierende Strahlung üblich ist. Nur bei der höchsten Dosis der 16 MeV Photonen wurde eine signifikante underdispersion beobachtet.

Wie für unsere früheren Bestrahlungsexperimente mit Photonen (Abbildung 19) wurde auch hier für die Daten der dizentrischen Chromosomen nach Bestrahlung mit 8 bzw. 16 MV Photonen das linear-quadratische Modell $y = c + \alpha D + \beta D^2$ verwendet (c = Kontrollwert), um Dosiswirkungskurven zu berechnen. Die Koeffizienten α und β wurden durch Regressionsrechnung nach der Methode der kleinsten gewichteten Quadrate berechnet. Bei dieser Methode sind die Kurvenkoeffizienten dadurch bestimmt, dass die gewichtete Fehlerquadratsumme minimal wird. Dabei ergaben sich folgende Gleichungen (mit Standardfehler des Mittelwertes),

für 8 MV Photonen

$$y = (0,0198 \pm 0,0042) \text{ Gy}^{-1} + (0,0378 \pm 0,0014) \text{ Gy}^{-2}$$

und für 16 MV Photonen

$$y = (0,0199 \pm 0,0069) \text{ Gy}^{-1} + (0,0391 \pm 0,0021) \text{ Gy}^{-2}$$

Da unsere entsprechende Gleichung für ^{60}Co γ -Strahlung als Referenzstrahlung

$$y = (0,0106 \pm 0,003) \text{ Gy}^{-1} + (0,040 \pm 0,001) \text{ Gy}^{-2}$$

lautet [31], kann für 8 MV Photonen eine $\text{RBW}_M = 1,87 \pm 0,66$ sowie für 16 MV Photonen eine $\text{RBW}_M = 1,88 \pm 0,83$ berechnet werden.

Diese Befunde stehen im Gegensatz zu der allgemeinen Annahme, dass die α -Koeffizienten für die Induktion von dizentrischen Chromosomen in menschlichen Lymphozyten durch Photonen und damit die RBW_M für Photonen mit zunehmender Energie ab etwa 10 keV (Abbildung 19) beständig abnimmt. Wegen dieser Annahme waren die Bestrahlungen der Blutproben mit relativ hohen Dosen (1-6 Gy) von 8 und 16 MV Photonen durchgeführt worden. Da aber offensichtlich die RBW_M für die Produktion der dizentrischen Chromosomen etwa zweimal höher als jene der ^{60}Co γ -Strahlung war, wurden in einem weiteren Experiment mit 10 MV Photonen die applizierten Dosen halbiert. Die Ergebnisse für diese Bestrahlung sind in Tabelle 8 angegeben.

Tabelle 8: Häufigkeit und interzelluläre Verteilung der dizentrischen Chromosomen (Dic) in menschlichen Lymphozyten nach Bestrahlung mit 10 MV Photonen.

Dosis in Gy	Zellzahl	Dic / Zelle	Interzelluläre Verteilung von Dic					σ^2 / y	u Wert
			0	1	2	3			
0	18000	0,00028	17995	5			1,0	0	
0,501	1200	0,026	1170	29	1		1,04	1,0	
0,999	800	0,071	745	53	2		1,00	0,02	
1,498	500	0,120	446	48	6		1,08	1,27	
1,996	400	0,235	318	71	10	1	1,04	0,57	
2,996	300	0,487	179	97	23	1	0,87	-1,59	

Wie bei den ersten beiden Bestrahlungen entspricht die interzelluläre Verteilung der dizentrischen Chromosomen einer Poisson-Verteilung. Die entsprechende Dosis-Wirkungs-Kurve für 10 MV Photonen lautet

$$y = (0,0257 \pm 0,0064) \text{ Gy}^{-1} + (0,0443 \pm 0,0040) \text{ Gy}^{-2}.$$

Damit ergibt sich für 10 MV Photonen eine $\text{RBW}_M = 2,43 \pm 0,91$. Der Anstieg der RBW_M um den Faktor 2 für die Produktion von dizentrischen Chromosomen in menschlichen Lymphozyten durch Photonenenergien $>1,2$ MeV hat sich somit in drei Experimenten bestätigt.

Da wegen der breiten Energieverteilung der verwendeten Bremsstrahlungsspektren ein Einfluss der niederenergetischen Anteile im jeweiligen Spektrum auf die erzielte RBW_M nicht ganz ausgeschlossen werden konnte, wurde ein weiteres Experiment in einem quasi-monoenergetischen Photonenstrahlungsfeld

mit 6 MeV durchgeführt. Die Höhe der applizierten Dosen wurde weiter verringert, so dass jetzt die höchste Dosis bei 1 Gy war. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 9 angegeben.

Tabelle 9: Häufigkeit und interzelluläre Verteilung der dizentrischen Chromosomen (Dic) in menschlichen Lymphozyten nach Bestrahlung mit 6 MeV Photonen.

Dosis in Gy	Zellzahl	Dic / Zelle	Interzelluläre Verteilung von Dic					
			0	1	2	3	σ^2 / y	u Wert
0	18000	0,00028	17995	5	-	-	1,0	0
0,198	2000	0,006	1988	12	-	-	0,99	-0,20
0,396	1000	0,013	987	13	-	-	0,99	-0,28
0,594	1000	0,028	972	28	-	-	0,97	-0,62
0,792	1000	0,041	959	41	-	-	0,96	-0,91
0,989	1000	0,056	946	52	2	-	1,02	0,36

Auch für die Bestrahlung mit 6 MeV Photonen entspricht die interzelluläre Verteilung der dizentrischen Chromosomen einer Poisson-Verteilung. Die entsprechende Dosis-Wirkungs-Kurve lautet

$$y = (0,0213 \pm 0,0032) \text{ Gy}^{-1} + (0,0369 \pm 0,0047) \text{ Gy}^{-2},$$

womit sich eine $RBW_M = 2,01 \pm 0,64$ ergibt.

In Abbildung 23 sind die α -Koeffizienten für die Induktion von dizentrischen Chromosomen in Lymphozyten eines Spenders durch die drei hochenergetischen 8, 10 und 16 MV Photonen sowie für die 6 MeV quasi-monoenergetischen Photonen dargestellt.

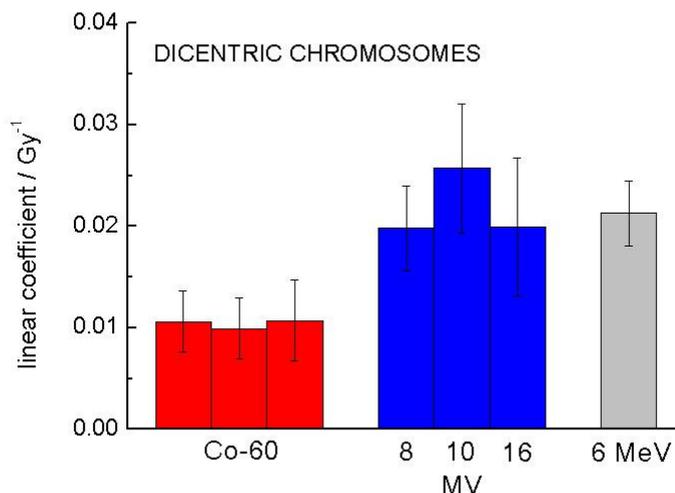


Abbildung 23: Lineare (α) Koeffizienten mit Standardfehler für die Induktion von dizentrischen Chromosomen in Lymphozyten eines Spenders nach Exposition mit Co- γ -Strahlung sowie verschiedenen Photonenenergien. Die α -Werte für die Co γ -Strahlung stammen aus drei Experimenten [1][7][31].

Es ist deutlich sichtbar, dass alle vier α -Koeffizienten für die hochenergetischen Photonen (> 1.2 MeV) im Vergleich zu denen für ^{60}Co γ -Strahlung signifikant um den Faktor 2 erhöht sind. Vor allem das Ergebnis für die quasi-monoenergetischen Photonen bedeutet, dass der Anstieg der RBW_M nicht mit den niederenergetischen Anteilen der Bremsstrahlungsspektren erklärt werden kann. Gleichzeitig ist erkennbar, dass sich die drei α -Koeffizienten der ^{60}Co γ -Strahlung, die im Verlaufe von 20 Jahren erhoben wurden [1][7][31], nicht unterscheiden.

Ein ähnliches Ergebnis für eine erhöhte RBW_M der Induktion von dizentrischen Chromosomen in menschlichen Lymphozyten gibt es bis heute nur von der Arbeitsgruppe Leonard. Die Autoren bestrahlten Blutproben von zwei Spendern mit Photonen eines 18 MV Linearbeschleunigers im Dosisbereich von 0,5 bis 4 Gy [41]. Sie konnten eine Erhöhung der RBW_M um den Faktor $1,77 \pm 1,09$ im Vergleich zu einer früheren ^{60}Co γ -Bestrahlung von Blutproben zweier Spender beobachten [42], obwohl sie diesen Befund nicht diskutierten. Dagegen fand die Arbeitsgruppe Sasaki in einer neueren Publikation [43] keinen Hinweis auf eine Erhöhung der RBW_M für die Produktion von dizentrischen Chromosomen in menschlichen Lymphozyten nach Bestrahlung mit 2,4 MeV Photonen eines Linearbeschleunigers (nominale maximale Elektronenenergie von 4,5 MeV) im Vergleich zur ^{60}Co γ -Strahlung.

Die erhöhten Werte der RBW_M um Faktoren von etwa 2 für hochenergetische Photonen ($> 1,2$ MeV) im Vergleich zur ^{60}Co γ -Strahlung, die früher von der Arbeitsgruppe Leonard [41][42] und jetzt in unseren Experimenten beobachtet wurden, sind mit Befunden aus der Mikrodosimetrie vereinbar. Entsprechend dem Tabellenwerk von Watt [44] ist in der Abbildung 24 die dosisgemittelte lineale Energie gegen die kerngewichtete mittlere Photonenenergie zwischen wenigen keV bis zu 2,8 MeV aufgetragen. Die lineale Energie ist definiert als der Quotient der in einem

Volumen deponierten Energie und der mittleren Bahnlänge der Strahlungspartikel (Elektronen) – in Abbildung 24 für 1 μm - in diesem Volumen.

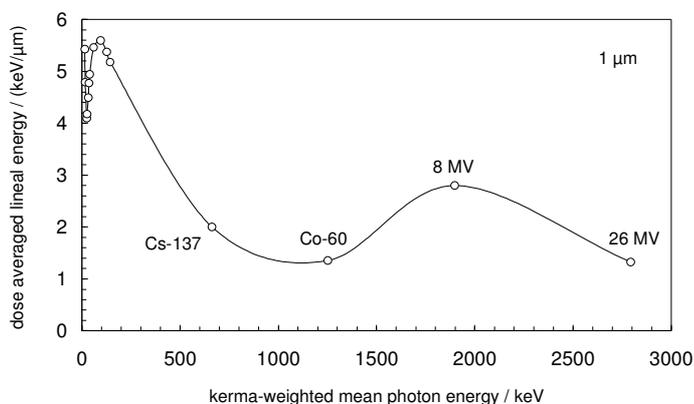


Abbildung 24; Dosisgemittelte lineale Energie gegen die kermagewichtete mittlere Photonenenergie. Nach Watt [44].

Die lineale Energie nimmt demnach – wie auch die entsprechende biologische Wirkung (z.B. dizentrische Chromosomen, Abbildung 19) – mit zunehmender Energie der Photonen bis 1,2 MeV (^{60}Co γ -Strahlung) ab, steigt dann wieder bis etwa 8 MV an (etwa um den Faktor 2 im Vergleich zu 1,2 MeV), und nimmt dann wieder ab. Mit diesen mikrodosimetrischen Daten könnte zwar die erhöhte RBW_M der hochenergetischen Photonen von 8, 10 und 16 MeV erklärt werden, aber nicht der Befund für die quasi-monoenergetischen 6 MeV Photonen. Da aber bei deren Erzeugung durch Beschuss mit Protonen (2,7 MeV) auf ein dünnes Ca_2F -Target auch niederenergetische Photonen mit Energien $<1,5$ MeV entstehen, könnten diese möglicherweise – auch wenn deren Beitrag zu der durch die Photonenstrahlung insgesamt erzeugten Dosis sehr gering erscheint – für die Erhöhung der RBW_M verantwortlich sein.

3.2 Bestrahlung mit hochenergetischen Neutronen (100 MeV und 200 MeV)

In einem ersten Experiment an der Beschleunigeranlage des iThemba Labors wurde die RBW_M von quasi-monoenergetischen 200 MeV Neutronen bestimmt. Die Daten der Chromosomenanalyse für die Emissionswinkel 0° und 16° sind in der Tabelle 10 angegeben.

Tabelle 10: Häufigkeit und interzelluläre Verteilung der dizentrischen Chromosomen (Dic) in menschlichen Lymphozyten nach Bestrahlung mit quasi-monoenergetischen 200 MeV Neutronen bei Emissionswinkel 0° und 16°. Die publizierten Dosiswerte dieses ersten Experiments [36] wurden nach einer Neubewertung der Strahlungsbedingungen revidiert.

Winkel	Dosis in Gy	Zellzahl	Dic/Zelle	Interzelluläre Verteilung von Dic					
				0	1	2	3	σ^2 / y	u Wert
-	0	15000	0,00027	14996	4			1,0	0
0°	0,115	1200	0,010	1188	11	1		1,15	3,75
0°	0,175	1100	0,019	1081	17	2		1,17	4,12
0°	0,264	1000	0,024	978	20	2		1,14	3,20
0°	0,344	1000	0,038	966	30	4		1,17	3,92
0°	0,418	1000	0,049	955	41	4		1,12	2,60
16°	0,072	1550	0,0052	1542	8			0,99	-0,36
16°	0,104	1160	0,0095	1149	11			0,99	-0,25
16°	0,157	1080	0,0139	1066	13	1		1,12	2,89
16°	0,216	870	0,0195	855	13	2		1,22	4,73
16°	0,261	630	0,0222	616	14			0,98	-0,37

Bei 7 der 10 Dosispunkte zeigt die interzelluläre Verteilung der dizentrischen Chromosomen eine klare Overdispersion an. Eine solche Overdispersion ist typisch für dicht ionisierende Strahlung, d.h. es wurden zu viele Zellen mit mehr als einem dizentrischen Chromosom beobachtet. Vorläufige Resultate dieses Experiments wurden beim „Internationalen Workshop on fast neutron detectors and applications“ vorgestellt [25]. Die Ergebnisse der endgültigen Auswertung in der Tabelle 10 angegeben. Die entsprechende lineare Dosis-Wirkungs-Kurve für quasi-monoenergetische 200 MeV Neutronen mit dem spektrumsgemittelten α -Koeffizienten $(0,107 \pm 0,015) \text{ Gy}^{-1}$ für die unter 0° emittierte spektrale Neutronenverteilung gibt eine $\text{RBW}_M = 10,1 \pm 3,2$ im Vergleich zur ^{60}Co γ -Strahlung. Gemeinsam mit dem von uns früher publizierten spektrumsgemittelten α -Koeffizienten $= (0,146 \pm 0,016) \text{ Gy}^{-1}$ und der entsprechenden $\text{RBW}_M = 14 \pm 4$ für quasi-monoenergetische 60 MeV Neutronen [31] zeigt sich somit, dass mit zunehmender Energie oberhalb 20 MeV nicht mit einer Erhöhung der RBW_M zu rechnen ist. Da es im Anschluss an den Workshop möglich war, weitere Bestrahlungsexperimente mit quasi-monoenergetischen Neutronen durchzuführen, erfolgte eine Bestrahlung mit 100 MeV sowie die Wiederholung der Bestrahlung mit 200 MeV.

Die Ergebnisse für die Bestrahlung mit quasi-monoenergetischen 100 MeV Neutronen bei Emissionswinkelpositionen von 0° und 16° sind in der Tabelle 11 aufgelistet.

Tabelle 11: Häufigkeit und interzelluläre Verteilung der dizentrischen Chromosomen (Dic) in menschlichen Lymphozyten nach Bestrahlung mit quasi-monoenergetischen 100 MeV Neutronen bei Emissionswinkel 0° und 16°.

Winkel	Dosis in Gy	Zellzahl	Dic/Zelle	Interzelluläre Verteilung von Dic					σ^2 / y	u Wert
				0	1	2	3			
-	0	18000	0,00028	17995	5			1,0	0	
0°	0,112	1312	0,0135	1312	18			0,99	-0,27	
0°	0,220	1136	0,0273	1107	27	2		1,10	2,47	
0°	0,292	1027	0,0370	992	32	3		1,12	2,80	
0°	0,395		Keine auswertbaren Metaphasen							
0°	0,488	1000	0,0560	947	51	1	1	1,09	1,99	
16°	0,066	1328	0,0053	1321	7			0,99	-0,28	
16°	0,136	1044	0,0115	1033	10	1		1,16	3,72	
16°	0,179	1071	0,0149	1055	16			0,99	-0,26	
16°	0,232		Keine auswertbaren Metaphasen							
16°	0,311	919	0,0229	899	19	1		1,07	1,56	

Wie beim ersten Experiment mit quasi-monoenergetischen 200 MeV Neutronen wurden wiederum 5 Blutbestrahlungen mit quasi-monoenergetischen 100 MeV Neutronen gleichzeitig bei Emissionswinkel 0° und 16° durchgeführt. Bei einer Bestrahlung (0,395 Gy bei 0° und 0,232 Gy bei 16°) konnten keine auswertbaren Metaphasen gefunden werden. Die Ursache dafür könnte durchaus in den vorgegebenen Bedingungen im strahlenbiologischen Labor des iThemba Zentrums liegen. Eine Overdispersion der Verteilung der dizentrischen Chromosomen wurde in ähnlicher Weise wie bei den Ergebnissen für 200 MeV vor allem bei der Winkelposition 0° festgestellt. Die entsprechende lineare Dosis-Wirkungs-Kurve für quasi-monoenergetische 100 MeV Neutronen (Neutronenemissionswinkel 0°) mit dem spektrumsgemittelten α -Koeffizienten $(0,119 \pm 0,025) \text{ Gy}^{-1}$ ergibt eine $\text{RBW}_M = 11 \pm 4$ im Vergleich zur ^{60}Co γ -Strahlung.

Die Ergebnisse für die Wiederholung der Bestrahlung mit quasi-monoenergetischen 200 MeV Neutronen bei Emissionswinkeln 0° und 16° sind in der Tabelle 12 angegeben.

Tabelle 12: Häufigkeit und interzelluläre Verteilung der dizentrischen Chromosomen (Dic) in menschlichen Lymphozyten nach Bestrahlung mit quasi-monoenergetischen 200 MeV Neutronen bei Emissionswinkel 0° und 16° (2. Experiment).

Winkel	Dosis in Gy	Zellzahl	Dic/Zelle	Interzelluläre Verteilung von Dic					σ^2 / y	u Wert
				0	1	2	3			
-	0	18000	0,00028	17995	5				1,0	0
0°	0,127	1105	0,0118	1093	11	1			1,14	3,42
0°	0,212	1113	0,0162	1097	14	2			1,21	4,97
0°	0,284	1062	0,0217	1203	17	3			1,24	5,60
0°	0,433	1083	0,0271	1050	31	2			1,08	1,98
0°	0,523	1032	0,0504	984	45	2	1		1,14	3,26
16°	0,090	1486	0,0054	1478	8				0,99	-0,29
16°	0,155	1036	0,0097	1028	6	2			1,39	9,32
16°	0,207	1094	0,0119	1081	11	1			1,14	3,41
16°	0,309	1192	0,0176	1173	18	0	1		1,27	6,75
16°	0,387	985	0,0274	959	25	1			1,05	1,09

Ähnlich wie bei der ersten Bestrahlung mit quasi-monoenergetischen 200 MeV Neutronen und der Bestrahlung mit quasi-monoenergetischen 100 MeV Neutronen, sind auch bei der Wiederholung der Bestrahlung mit quasi-monoenergetischen 200 MeV Neutronen Abweichungen von der Overdispersion der interzellulären Verteilung der dizentrischen Chromosomen vor allem bei der Winkelposition 16° zu beobachten. Eine solche reguläre Verteilung ist üblicherweise nur nach Bestrahlung mit locker ionisierender Strahlung festzustellen. Die entsprechende lineare Dosis-Wirkungs-Kurve für quasi-monoenergetische 200 MeV Neutronen (Neutronen-emissionswinkel 0°) mit dem spektrumsgemittelten α -Koeffizienten ($0,082 \pm 0,018$) Gy⁻¹ ergibt eine $RBW_M = 7,7 \pm 2,8$ im Vergleich zur ⁶⁰Co γ -Strahlung.

In der Abbildung 25 sind die α -Koeffizienten sowie die entsprechende RBW_M relativ zur ⁶⁰Co γ -Strahlung für die drei Bestrahlungsexperimente mit den quasi-monoenergetischen 100 oder 200 MeV Neutronen bei Emissionswinkel 0° und 16° angegeben, gemeinsam mit unseren entsprechenden Daten für 36 keV bis 14,6 MeV monoenergetischen Neutronen [7].

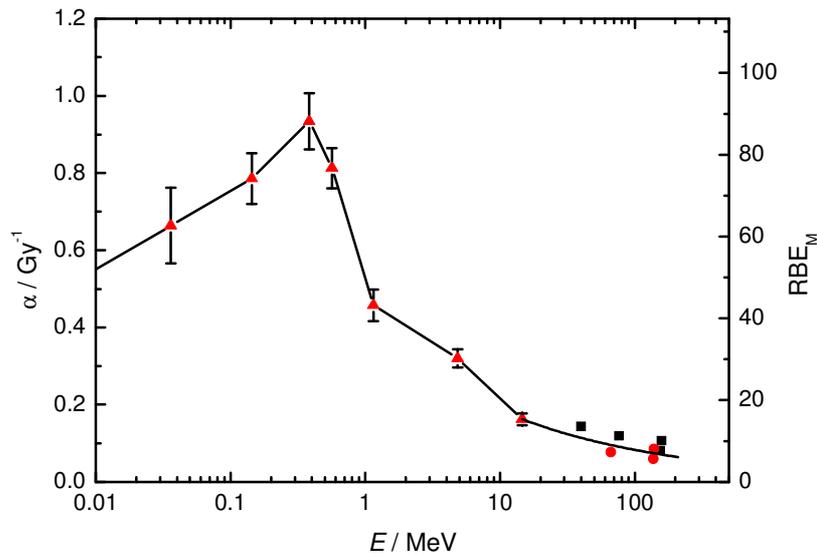


Abbildung 25: RBW_M relativ zur Referenzstrahlung ^{60}Co γ -Strahlung für die Induktion von dizentrischen Chromosomen in Lymphozyten eines Spenders nach Exposition mit verschiedenen Energien von Neutronen.

Wie in Abschnitt 2.2 erläutert, läßt sich trotz der dort genannten Probleme aus der Gesamtheit der vorliegenden Daten ein Skalierungsgesetz für die maximale relative biologische Wirksamkeit RBW_M hochenergetischer Neutronen ableiten.

$$RBW_M = \alpha / \alpha_{\text{ref}} \approx 38,0 \cdot (E/\text{MeV})^{-0,34} \quad (23)$$

Die Unsicherheit des Exponenten beträgt etwa 0,08. Der lineare Ausbeutekoeffizient α_{ref} für ^{60}Co γ -Strahlung als Referenz ist $0,0106(3) \text{ Gy}^{-1}$ [31]. Das oben diskutierte Problem zusätzlicher parasitärer Neutronen würde mit dem hier vorgestellten Auswertungsverfahren zu einer Unterschätzung der Dosis und damit zu einer Überschätzung der linearen Ausbeutekoeffizienten und des RBW_M führen. Die Parametrisierung (23) des RBW_M für hochenergetische Neutronen stellt also in jedem Fall eine konservative obere Schranke dar.

Die Ergebnisse der drei Bestrahlungsexperimente mit quasi-monoenergetischen 100 bzw. 200 MeV Neutronen zeigen somit deutlich, einschließlich des früher erhobenen Befundes für 60 MeV Neutronen [31], dass die entsprechende RBW_M für die Produktion von dizentrischen Chromosomen in Lymphozyten durch Neutronen mit Energien zwischen etwa 20 bis 200 MeV etwa 10 relativ zur ^{60}Co γ -Strahlung beträgt. Unter Berücksichtigung unserer früheren Ergebnisse für 220 kV Röntgenstrahlung, die von der ICRP in ihrer Empfehlung 92 [35] aufgelistet wurden, ergibt sich sogar eine noch geringere RBW_M . Damit ist die hohe RBW für die Produktion von dizentrischen Chromosomen in menschlichen Lymphozyten, die von Heimers [38] für hochenergetische Neutronen publiziert wurde, nicht nachvollziehbar. Biologisch bedingte Ursachen für ihre Befunde könnten verschiedener Natur sein, z. B. Chromosomenanalyse bei nur zwei Dosispunkten (2,39 Gy und 5,81 mGy) eines gemischten Neutronen- und Gammafeldes, sehr geringe Anzahl der beobachteten strahleninduzierten dizentrischen Chromosomen (5 bzw. 9), die Akkumulation von Bestrahlungszeiten aufgrund von Bestrahlungspausen oder die Abschätzung der

RBW für die biologische Wirkung der beiden Dosispunkte mit entsprechenden Daten einer Co γ -Kurve, die unter völlig verschiedenen Kulturbedingungen erhoben worden waren.

4 Literatur

- [1] Bauchinger, M., Schmid, E., Streng, S., Dresch, J.: Quantitative analysis of the chromosome damage at first division of human lymphocytes after ^{60}Co γ -irradiation. *Radiat. Environ. Biophys.* **22** (1983), 225-229
- [2] Schmid, E., Bauchinger, M., Streng, S., Nahrstedt, U.: The effect of 220 kV X-rays with different spectra on the dose response of chromosome aberrations in human lymphocytes. *Radiat. Environ. Biophys.* **23** (1984), 305-309
- [3] Schmid, E., Regulla, D., Guldbakke, S., Schlegel, D., Bauchinger, M.: The effectiveness of monoenergetic neutrons at 565 keV in producing dicentric chromosomes in human lymphocytes at low doses. *Radiat. Res.* **154** (2000), 307-312
- [4] Schmid, E., Regulla, D., Guldbakke, S., Schlegel, D., Roos, M.: Relative biological effectiveness of 144 keV neutrons in producing dicentric chromosomes in human lymphocytes compared with ^{60}Co γ -rays under head-to-head conditions. *Radiat. Res.* **157** (2002), 453-460
- [5] Schmid, E., Regulla, D., Kramer, H.M., Harder, D.: The effect of 29 kV X rays on the dose response of chromosome aberrations in human lymphocytes. *Radiat. Res.* **158** (2002), 771-777
- [6] Schmid, E., Krumrey, M., Ulm, G., Roos, H., Regulla, D.: The maximum low-dose RBE of 17.4 and 40 keV monochromatic X rays for the induction of dicentric chromosomes in human peripheral lymphocytes. *Radiat. Res.* **160** (2003), 499-504
- [7] Schmid, E., Schlegel, D., Guldbakke, S., Kapsch, R.-P., Regulla, D.: RBE of nearly monoenergetic neutrons at energies of 36 keV – 14.6 MeV for induction of dicentrics in human lymphocytes. *Radiat. Environ. Biophys.* **42** (2003), 87-94
- [8] L. Büermann, S. Guldbakke, H.M. Kramer: Calibration of personal and area dosimeters in high-energy photon fields. PTB-Bericht Dos-32, PTB, Braunschweig, 1999
- [9] L. Büermann, E. Gargioni, H.M. Kramer: Mixed High Energy Photon and Electron Radiation Fields for Calibrating Radiation Protection Dosimeters. *Rad. Prot. Dosim.* **96** (2001), 213-217
- [10] International Atomic Energy Agency: *Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy*. Technical Reports Series No. 398, IAEA, Wien, 2000
- [11] Deutsches Institut für Normung: *Dosismessverfahren nach der Sondenmethode für Photonen- und Elektronenstrahlung, Teil 2: Ionisationsdosimetrie*. DIN 6800-2, Beuth Verlag GmbH, Berlin, 1997
- [12] Deutsches Institut für Normung: *Dosismessverfahren nach der Sondenmethode für Photonen- und Elektronenstrahlung, Teil 2: Dosimetrie hochenergetischer Photonen- und Elektronenstrahlung mit Ionisationskammern*. DIN 6800-2, Beuth Verlag GmbH, Berlin, Normentwurf 2006
- [13] A. Krauss, R.-P. Kapsch: Calorimetric determination of k_Q factors for NE 2561 and NE 2571 ionization chambers in 5 cm \times 5 cm and 10 cm \times 10 cm radiotherapy beams of 8 MV and 16 MV photons. zur Veröffentlichung eingereicht bei *Phys. Med. Biol.*
- [14] A. Krauss: The PTB water calorimeter for the absolute determination of absorbed dose to water in ^{60}Co radiation. *Metrologia* **43** (2006), 259-272

- [15] I. Kawrakow: Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. I. EGSnrc, the new EGS4 version. *Med. Phys.* **27** (2000), 485-498
- [16] H.-M. Kramer, R.-P. Kapsch: *Untersuchungen des ^{60}Co -Referenzstrahlungsfeldes der PTB*. In: Medizinische Physik 2006, Hrsg. L. Bogner und B. Dobler, Regensburg (2006), 162–163
- [17] D. Sheikh-Bagheri, D. W. O. Rogers: *Monte Carlo calculation of nine megavoltage photon beam spectra using the BEAM code*. *Med. Phys.* **29** (2002), 391-402
- [18] P. Mayles, A. Nahum, J.-C. Rosenwald (Hrsg.): *Handbook of radiotherapy Physics – Theory and Practice*. Taylor & Francis, 2007
- [19] H. Reich (Hrsg.): *Dosimetrie ionisierender Strahlung*. B. G. Teubner, 1990
- [20] E. Mainegra-Hing, I. Kawrakow, D. W. O. Rogers: *Calculations for plane-parallel ion chambers in ^{60}Co beams using the EGSnrc Monte Carlo code*. *Med. Phys.* **30** (2003), 179-189
- [21] R.-P. Kapsch, G. Bruggmoser, G. Christ, O. S. Dohm, G. H. Hartmann, E. Schüle: *Experimental determination of p_{Co} perturbation factors for plane-parallel chambers*. zur Veröffentlichung eingereicht bei *Phys. Med. Biol.*
- [22] K. Derikum: *Correcting for ion recombination effects in ionization chambers consistently in continuous and pulsed radiation*. in: Standards and Codes of Practice in Medical Radiation Dosimetry, Proceedings of an International Symposium. International Atomic Energy Agency, Wien, 2003, S. 353-359
- [23] D. W. O Rogers, C. K. Ross: *The role of humidity and other correction factors in the AAPM TG-21 dosimetry protocol*. *Med. Phys.* **15** (1988), 40-48
- [24] W.R. McMurray, D.G. Ashman, K. Baruth-Ram, R.W. Fearick, *The Faure cyclotron neutron source and a particle spectrometer for neutron induced emission of charged particles at energies between 60 MeV and 200 MeV*, *Nucl. Instr. and Meth. A* **329** (1993) 217
- [25] R. Nolte, V. Dangendorf, A. Buffler, F.D. Brooks, J.P. Slabbert, F.D. Smit, M. Haney, E. Schmid, G. Stephan, *Relative biological efficiency of 192 MeV neutron radiation for the induction of chromosome aberrations in human lymphocytes of the peripheral blood*, Proceedings of the International Workshop on Fast Neutron Detectors and Applications, Cape Town, April 2006: PoS(FNDA2006)082 (2006), available from <http://pos.sissa.it>
- [26] J.K. Dickens, *SCINFUL scintillator full response to neutron detection*, Oak Ridge National Laboratory Report No. ORNL-6462, 1988
- [27] J.S. Hendricks, G.W. McKinney, L.S. Waters, T.L. Roberts, H.W. Egdorf, J.P. Finch, H.R. Trellue, E.J. Pitcher, D.R. Majo, M.T. Swinhoe, S.J. Tobin, F.X. Gallmeier, J.-C. David, W.B. Hamilton, J. Lebenhaft, *MCNPX, version 2.5.e*, Los Alamos National Laboratory report LA-UR-04-0569 (2004) Los Alamos
- [28] Evaluated Nuclear Data File (ENDF), available from <http://www.nds-iaea.org>
- [29] A.D. Carlson, S. Chiba, F.-J. Hamsch, N. Olsson, A.N. Smirnov, *Update to nuclear data standards for nuclear measurements*, in Proceedings of the International Conference on Nuclear Data for Science and Technology, Trieste, 19-24 May 1997, p. 1223 (1997); Summary Report on a Consultants Meeting at the IAEA
- [30] R. Nolte, M.S. Allie, P.J. Binns, F. Brooks, A. Buffler, V. Dangendorf, J.P. Meulders, F. Roos, H. Schuhmacher, B. Wiegel, *High-energy neutron reference fields for the calibration of detectors used in neutron spectrometry*, *Nucl. Instr. and Meth. A* **476** (2002) 369

- [31] R. Nolte, K.-H. Mühlbradt, J.P. Meulders, G. Stephan, M. Haney, E. Schmid, *RBE of quasi-monoenergetic 60 MeV neutron radiation for induction of dicentric chromosomes in human lymphocytes*, Radiat. Environ. Biophys. 44 (2005) 201
- [32] ICRU, *Nuclear data for neutron and proton radiotherapy and for radiation protection*. ICRU Report 63 (1998), Bethesda
- [33] D.J. Spiegelhalter, A. Thomas and N.G. Best, *WinBUGS Version 1.4*, MRC Biostatistics Unit (2003), the WinBUGS software is available from <http://www.mrc-bsu.cam.uk/bugs>
- [34] ICRP Publication 60, 1990: Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP, Vol 21, Pergamon Press, Oxford (1991)
- [35] ICRP Publication 92: Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q), and radiation weighting factor (w_R), edited by Valentin, J. Elsevier Inc. New York., USA (2003)
- [36] Straume, T.: High-energy gamma rays in Hiroshima and Nagasaki, implications for risk and w_R . Health Phys. 69 (1995) 954-956
- [37] Schmid, E., Bauchinger, M.: LET dependence of dicentric yields in human lymphocytes induced by low doses of sparsely ionizing radiation and its implication for risk assessments. Health Phys. 74 (1998) 719-721
- [38] Heimers, A.: Cytogenetic analysis in human lymphocytes after exposure to simulated cosmic radiation which reflects the inflight radiation environment. Int. J. Radiat. Biol. 75 (1999) 691-698
- [39] BEIR VII: NRC, Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. The National Academic Press, Washington, D.C., USA (2006)
- [40] Bauchinger, M., Schmid, E.: LET dependence of yield ratios of radiation-induced intra- and interchromosomal aberrations in human lymphocytes. Int. J. Radiat. Biol. 74 (1998) 17-25
- [41] Leonard, A., Baltus, I., Leonard, E.D., Gerber, G.B., Richard, F., Wambersie, W.: Dose-effect relationship for in vivo and in vitro induction of dicentric aberrations in blood lymphocytes of children. Radiat. Res. 141 (1995) 95-98
- [42] Fabry, L., Leonard, A., Wambersie, A.: Induction of chromosome aberrations in G_0 human lymphocytes by low doses of ionizing radiations of different quality. Radiat. Res. 103 (1995) 122-134
- [43] Sasaki, M.S., Endo, S., Ejima, Y., Saito, I., Okamura, K., Oka, Y., Hoshi, M.: Effective dose of A-bomb radiation in Hiroshima and Nagasaki as assessed by chromosomal effectiveness of spectrum energy photons and neutrons. Radiat. Environ. Biophys. 45 (2006) 79-91
- [44] Watt, D.E.: Quantities for Dosimetry of Ionizing Radiations in Liquid Water. Taylor & Francis Ltd, London, ISBN 0-7484-0484-8 (1996)

| Verantwortung für Mensch und Umwelt |

Kontakt:

Bundesamt für Strahlenschutz

Postfach 10 01 49

38201 Salzgitter

Telefon: + 49 30 18333 - 0

Telefax: + 49 30 18333 - 1885

Internet: www.bfs.de

E-Mail: ePost@bfs.de

Gedruckt auf Recyclingpapier aus 100 % Altpapier.



Bundesamt für Strahlenschutz