



Bundesministerium
für Umwelt, Naturschutz
und Reaktorsicherheit

SCHRIFTENREIHE REAKTORSICHERHEIT UND STRAHLENSCHUTZ

**ERSTELLUNG VON HÄMOPOESEMODELLEN AUFGRUND
DATENBANKMÄSSIG DETAILLIERT ERFASSTER
STRAHLENUNFÄLLE - SYSTEMATISIERUNG CHRONISCHER
STRAHLENEXPOSITIONEN**

BMU - 2003-633



WIR STEuern UM AUF ERNEUERBARE ENERGIEN.

BMU – 2004-633

**Erstellung von Hämpoesemodellen aufgrund
datenbankmäßig detailliert erfasster Strahlenunfälle
– Systematisierung chronischer Strahlenexpositionen**

Prof. (em.) Dr. med. Dr. h.c. T.M. Fliedner

IMPRESSUM

Dieser Band enthält einen Abschlussbericht über ein vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) gefördertes Vorhaben. Verantwortlich für den Inhalt sind allein die Autoren. Das BMU übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, die Genauigkeit und Vollständigkeit der Angaben sowie die Beachtung privater Rechte Dritter. Der Eigentümer behält sich alle Rechte an der weiteren Nutzung oder Vervielfältigung des Berichts vor.

Der Bericht wurde durch die Arbeitsgruppe Strahlenmedizinische Forschung und WHO-Kollaborationszentrum für Strahlenunfallmanagement an der Universität Ulm erstellt.

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

Herausgeber:

Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
Arbeitsgruppe RS I 1
Postfach 12 06 29
53048 Bonn

ISSN 1612-6386

Erscheinungsjahr: 2004

Kurzfassung

Das Forschungsvorhaben "Erstellung von Hämopoesemodellen aufgrund datenbankmäßig detailliert erfasster Strahlenunfälle sowie die Systematisierung chronischer Strahlenexpositionen" erforderte die Bearbeitung von vier Themenkreisen. Im ersten Themenkreis wurden biomathematische Modelle der Granulozyten-, der Lymphozyten- und der Thrombozytenbildung entwickelt bzw. weiterentwickelt, die in der Lage sind, den strahleninduzierten Schädigungsverlauf der Konzentration der Zellen im Blut als Funktion der Zeit nach Strahleneinwirkung so zu simulieren, dass es möglich wurde, das Schädigungsausmaß zu quantifizieren. Im zweiten Themenkreis wurde dieses Wissen genutzt, um biomedizinische Modelle der Erkennung und kausalen Behandlung von Strahlenwirkungen nicht nur auf die Blutzellbildung sondern auf das neurovaskuläre, das kutane und das gastrointestinale System zu entwickeln. Damit wurde - im internationalen Konsens - ein gedanklich neuer Ansatz zum klinischen Management von Strahlenunfallpatienten gefunden, charakterisiert von sog. "Response Categories" auf der Grundlage einer Schadensabschätzung der vier wichtigen "kritischen" Organsysteme ("organ specific grading of damage"). Im dritten Themenkreis wurde das Problem der "Chronischen Strahlenkrankheit" untersucht, das erst durch die mangelhaften Sicherheitsmaßnahmen des Atomprogrammes der ehemaligen UdSSR entstand. Tausende von Menschen im südlichen Ural (Techa River-Anwohner) wurden über Jahre hinweg einer erhöhten Strahlenbelastung ausgesetzt. Bei 940 wurde die Diagnose eines "Chronic Radiation Syndrome" gestellt. 80 von ihnen wurden eingehend analysiert und bewertet, auch auf dem Hintergrund eines pathophysiologischen Modells, das anhand eines umfangreichen Datenmaterials von in den USA chronisch strahlenexponierten Hunden entwickelt wurde. Das Ergebnis ist, dass der durch chronische Strahleneinwirkung entstehende "excess cell loss" in den Zellerneuerungssystemen jahrelang kompensiert werden kann, ohne das System zum Versagen zu bringen. Überschreitet der zusätzliche Zellverlust eine "Turbulenz-Region", so ist der Systemzusammenbruch "vorprogrammiert". Im vierten Themenkreis wird alles derzeit erarbeitete und bekannte Wissen genutzt, um ein computergestütztes "Assistenzsystem" zu entwickeln, das dem Arzt Maßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Strahlenunfallpatienten vorschlägt und das dabei die erarbeiteten biomathematischen und biomedizinischen Modelle nutzt. Dieses bedarf nunmehr einer industriellen Überarbeitung und informationstechnischer Implementierung.

Summary

The research project "Models of Hematopoietic Changes on the Basis of Systematically Collected Case Histories of Radiation Accident Victims as well as Pathophysiologically Evaluated Patients after Chronic Radiation Exposure" required the investigation of four major research problem areas. First of all, biomathematical models were improved or newly developed allowing the simulation of the radiation induced response patterns of granulocytes, lymphocytes and blood platelets. The compartment model approach allowed the establishment of the correlation of such blood cell changes to the extent of damage at the level of hemopoietic stem cells distributed throughout the skeleton. The utilization of neural-network techniques resulted in a "synergetic" model that enables the medical doctor - using blood cell changes within the first 5-6 days after exposure - to predict the further course of illness and to allow a rational approach to clinical management. Secondly, available information on the clinical consequences of radiation exposure on more than 800 accident victims enabled the team to develop an entirely new concept to recognize and treat such persons. For this approach the biomathematical models were used to identify "response categories" (rather than dosimetrically defined "exposure categories") with an organ specific grading code of the

severity of radiation-induced damage. This grading allowed the semi-quantitative damage assessment of the hemopoiesis, the neurovascular system, the gastrointestinal as well as the cutaneous system. It forms the basis for a "weighted" prognosis and for the logistics of radiation accident medical management. In the third project domain, models were developed to understand pathophysiological mechanisms of biological consequences of chronic radiation in human beings (former USSR) as well as in a preclinical dog study (USA). From a large group of patients with the diagnosis of "Chronic Radiation Sickness" more than 80 were studied over a 40-year period. Their health impairments were systematically evaluated. The pathogenetic mechanisms responsible for tolerance or failure of hemopoiesis after chronic radiation exposure became clear from life-time radiation-exposed dogs. The rapidly renewing cell systems (such as blood cell production) can tolerate to a given limit chronic low-level radiation exposure resulting in "excess cell loss", which is compensated by increased cell production. Failure occurs when the stem cell pools are exhausted. The fourth domain was devoted to the development of the structural principles of a computer-based assistance system to advise the medical doctor in the medical management of the radiation-induced health impairments. This system utilizes the biomathematical and biomedical radiation response models and allows the systematic assessment of any new radiation accident victims resulting then in a scientifically based strategy for treatment.

Inhaltsverzeichnis

1. Übergeordnete Zielsetzung

1.1 Zielsetzungen

1.2 Anmerkungen zur Notwendigkeit des Forschungsvorhabens und zum Wissensstand

2. Einzelzielsetzungen

2.1 Biomathematische Modelle der Hämatopoese

2.2 Neue Formen der Diagnostik und Therapie von Strahlenkrankheiten

2.3 Chronische Strahlenwirkungen

2.4 Computerbasiertes Assistenzsystem

3. Methoden und Vorgehensweise bei der Zielerreichung

3.1 Biomathematische Modelle

3.1.1 Akutbestrahlung

3.1.2 Chronische Bestrahlung

3.2 Neue Formen der Diagnostik und Therapie von Strahlenkrankheiten

3.3 Chronische Strahlenwirkungen

3.4 Computerbasiertes Assistenzsystem

4. Ergebnisse

4.1 Biomathematische Modelle der Hämatopoese (Verbesserung vorhandener und Entwicklung neuer Modelle)

4.1.1 Ausgangslage: Modelle der Granulozytopoese und Lymphozytopoese

4.1.2 Megakaryozyten-Blutplättchen-System

4.1.3 Simultane Verwendung der vereinfachten Modelle und neuronale Netze im Fall des "Akuten Strahlensyndroms"

4.1.4 Chronisches Strahlensyndrom: Das Phänomen des "Excess Cell Loss"

4.1.5 Zusammenfassende Schlussbemerkungen

4.2 Neue Formen der Diagnostik und Therapie von Strahlenkrankheiten: das METREPOL-Konzept

4.2.1 Vorbemerkungen und Problemstellung

4.2.2 Das "Response Category"-Konzept zur Erkennung von Strahlenkrankheiten

4.2.3 Konsequenzen des "Response Category"-Konzeptes für die Behandlungsstrategien der Strahlenkrankheit

4.2.4 Konsequenzen des METREPOL-Konzeptes für das Problem der chronischen bzw. protrahierten oder intermittierenden Strahlenexposition

4.2.5 Schlussfolgerungen für die Praxis, einschließlich der Logistik des Strahlenunfallmanagement

4.3 Die Chronische Strahlenkrankheit

4.4 Computerbasiertes Assistenzsystem: Stand der Entwicklung

5. Zusammenfassende Schlussbemerkungen und Ausblick

- 5.1 Allgemeine Schlussbemerkungen
- 5.2 Zu Einzelziel 1: Biomathematische Modelle der Hämatopoese
- 5.3 Zu Einzelziel 2: Neue Formen der Diagnostik und Therapie von Strahlenkrankheiten
- 5.4 Zu Einzelziel 3: Chronische Strahlenwirkungen
- 5.5 Zu Einzelziel 4: Computerbasiertes Assistenzsystem

6. Literatur

- 6.1 Fremdliteratur und Literatur aus der eigenen Arbeitsgruppe vor Projektbeginn
- 6.2 Eigene Veröffentlichungen zum Forschungsvorhaben St.Sch. 4145 (Publikationen in Zeitschriften, Vorträge auf Einladung, Dissertationen, Diplomarbeiten, Monographien)

7. Anhänge

- 7.1 Fliedner TM, Friesecke I and Beyrer K (eds.): Medical Management of Radiation Accidents: Manual on the Acute Radiation Syndrome. British Institute of Radiology: London 2001
- 7.2 Fliedner TM: Medizinische Maßnahmen bei Kritikalitätsunfällen und verlorenen Strahlenquellen. SVA-Vertiefungskurs "Wirkung ionisierender Strahlung" der Schweizerischen Vereinigung für Atomenergie, 05.-06.12.2002, Winterthur, Switzerland. SVA, Bern 2002, pp. 3.3-1-3.3-17
- 7.3 Fliedner TM, Feindendegen LE and Hopewell JW (eds.): Chronic Irradiation: Tolerance and Failure in Complex Biological Systems. British Journal of Radiology Supplement 26. British Institute of Radiology: London 2002
- 7.4 Gräßle D: Simulation of radiation effects using biomathematical models of the megakaryocytic cell renewal system. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Humanbiologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm, 2000
- 7.5 Gräßle D and Fliedner TM: Biomathematische Modelle der Reaktion des Blutplättchensystems unter Strahlenbelastung, In: Hofer EP, Sawodny O (eds.): Synergien ingenieurwissenschaftlicher Forschung, Abteilung für Mess-, Regel- und Mikrotechnik. Universität Ulm: Ulm 2000, pp. 223-236
- 7.6 Gräßle DH, Hofer EP, Lehn F and Fliedner TM: Classification of the individual medical severeness of radiation accidents within short time. In: Proceedings of the 10th Japanese-German Seminar on Nonlinear Systems, 30 Sept.-3 Oct. 2002. Japanese Advanced Institute for Science and Technology. Japan 2002 (in press)
- 7.7 Paulsen C: Morbidität bei 80 akzidentell seit 1949 chronisch strahlenexponierten Anwohnern des Tschernobyl-River (Südrussland). Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm, 2001
- 7.8 Schneider S: Entwicklung eines regelbasierten Patientenmanagementsystems für das Akute Strahlensyndrom unter Anwendung von Java und XML. Diplomarbeit an der Fachhochschule Ulm, Fachbereich Informatik - Studiengang Medizinische Dokumentation und Informatik, 2002

1. Übergeordnete Zielsetzung

1.1 Zielsetzungen

Im Mittelpunkt dieses Forschungsvorhabens "Erstellung von "Hämopoesemodellen aufgrund datenbankmäßig detailliert erfasster Strahlenunfälle - Systematisierung chronischer Strahlenexposition" (St.Sch. 4145) steht die Verbesserung vorhandener und Entwicklung neuer biomathematischer wie auch biomedizinischer "Modelle", mit deren Hilfe es möglich wird, pathophysiologische Reaktionen des Organismus nach Exposition mit ionisierenden Strahlen wissenschaftlich zu erfassen und zu begründen. Auf einer derartigen Basis können dann diagnostische Verfahren zur Erkennung von Art und Schwere entwickelt bzw. weiterentwickelt werden. Das wiederum ist die Voraussetzung für die Nutzung bewährter oder gänzlich neuartiger Verfahren zur Behandlung der verschiedenen Ausprägungsarten der durch ionisierende Ganzkörperbestrahlung hervorgerufenen Gesundheitsstörungen. Besondere Bedeutung kommt dabei aus zwei Gründen der Blutzellbildung (Hämatopoese) zu. Die Reaktionen des blutbildenden Systems können als "Leitsymptome" für die Beurteilung der Schwere eines Strahlenschadens genutzt werden. Daher genießen diesbezügliche Modelle besondere Aufmerksamkeit. Andererseits ist ein Überleben einer Strahlenkrankheit in erster Linie abhängig von dem Regenerationspotential dieses hämatologischen Organsystems. Weiterhin widmet sich dieses Forschungsvorhaben nicht nur der "klassischen Form" des "Akuten Strahlensyndroms". Vielmehr geht es auch darum, die Reaktionen des Organismus nach intermittierender, protrahierter oder chronische Strahlenexposition kennen, systematisieren und pathophysiologisch verstehen zu lernen. Für die erfolgreiche Arbeit an diesem Vorhaben war es unabdingbar, auf die vielen im Datenbanksystem SEARCH (System for Evaluation and Archiving of Radiation Accidents based on Case Histories) erfassten Patienteninformationen (über 800 Fälle von akzidentell strahlenexponierten Personen aus über 70 Strahlenunfällen) zurückgreifen zu können [II: * 31].

1.2 Anmerkungen zur Notwendigkeit des Forschungsvorhabens und zum Wissensstand

Dieses Forschungsvorhaben "Hämopoesemodellen nach Strahlenunfällen" könnte in Bezug auf den aktuellen Wissensstand nicht besser charakterisiert werden als es aus den Ausführungen von Prof. Kazuhiko Maekawa hervorgeht, dem Chefarzt bei der Behandlung der strahlenexponierten Personen im Tokaimura-Unfall Japan 1999 [I: 101]. Er schreibt: "There have been slightly more than 60 criticality accidents during 55 years' period from 1945 through 2000. Eighteen fatalities occurred. What little data exists is compounded by inaccurate dose estimations in face of mixed neutron and gamma ray radiation and the poor specifics of the medical care given to these victims. Further, because of this rarity, textbooks are scant of detailed descriptions of what would occur in the severe acute radiation syndrome, particularly caused predominantly by neutrons. We faced the new clinical pictures almost every day. For example, in Worker A, who received an average whole body dose of 18-20 GyEq, massive diarrhea did not occur until day 26 post-exposure, well beyond the cellular turnover of the intestinal epithelium. The severe, generalized and progressive fibrosis of the skin occurring four to five months post exposure observed in Worker B has not been previously described in the literature. The radiation accident literature does not usually indicate the nature of the in-

* Bei Literaturangaben bezieht sich die I auf die Fremdliteratur und Literatur aus der eigenen Arbeitsgruppe vor Projektbeginn. Die II bezieht sich auf eigene Veröffentlichungen im Rahmen des Forschungsvorhabens St.Sch. 4145 (siehe Inhaltsverzeichnis Kapitel 6)

tensive care that may be necessary for highly irradiated patients. It is indeed prolonged multi-disciplinary intensive care under sterile environments that these patients really need."

Aus diesen wenigen Sätzen eines hoch kompetenten Klinikers lässt sich unschwer die Sinnhaftigkeit dieses Forschungsvorhabens und seines faktischen Hintergrundes ableiten.

Strahlenunfälle mit ionisierender Ganzkörperexposition sind seltene Ereignisse. In den Jahren zwischen 1945 und 2000 konnten wir über 70 Strahlenunfälle feststellen, in denen insgesamt über 800 Personen medizinischer Hilfe bedurften und an der einen oder anderen Form der Strahlenkrankheit litten.

Eine diesbezügliche Erhebung zeigt aber auch, dass ein Arzt kaum die Möglichkeit hat, auf eine große Erfahrung im Umgang mit strahlenkranken Personen zurückzugreifen. In der ehemaligen Sowjetunion sind diesbezüglich klinische Erfahrungen noch besonders häufig. Das Krankenhaus Nr. 6 des Institutes für Biophysik in Moskau verfügt sicherlich über die größte klinische Erfahrung. Als Folge der Reaktorkatastrophe in Tschernobyl im April 1986 wurden dort weit über 100 Personen mit der akuten Strahlenkrankheit behandelt. Auch sonst war es das Zentralkrankenhaus der ehemaligen UdSSR für strahlenunfallgeschädigte Personen [I: 5].

In Tscheljabinsk (Südural, Russland) wurden viele hundert Fälle von "Chronischer Strahlenkrankheit" beobachtet, die durch die ionisierende Ganzkörperbestrahlung hervorgerufen wurden, als Folge der Ablagerung von radioaktiven Abfällen aus der Atombombenfabrik Mayak entlang des Techa River [I: 2, 3, 4].

Über vergleichsweise große Erfahrungen verfügen auch Spezial-Krankenhäuser in Paris, in denen in den letzten Jahrzehnten immer wieder einzelne Strahlenunfallpatienten behandelt wurden. In Amerika waren es mehrere Krankenhäuser, die Strahlenunfallpatienten beobachtet haben. Jedoch gilt für die USA wie auch für Europa, dass die involvierten Kliniken höchstens 1-10 derartige Patienten und das einmal in vielen Jahren zu Gesicht bekamen. Kurzum, es fehlte eine Datenbank, die alle diese Fälle sammelt, um sie einer Gesamtbetrachtung aus klinisch-pathophysiologischer Sichtweise zu unterziehen.

Mit Hilfe des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit gelang es unserer Arbeitsgruppe im Rahmen eines Forschungsvorhabens St.Sch. 4208 "Auswertung hämatologischer Daten von Strahlenexponierten aus dem Gebiet der ehemaligen UdSSR", ein derartiges Datenbanksystem SEARCH (System for Evaluation and Archiving of Radiation Accidents based on Case Histories) aufzubauen. Zugegebenermaßen sind nicht alle Krankengeschichten vollständig. Das liegt vor allen Dingen daran, dass die Original-Krankengeschichten vieler Patienten nur unvollständig verfügbar sind und es einen erheblichen Aufwand bedeutet, die kooperierenden Kollegen im In- und Ausland dazu zu bringen, aus den Archiven die entsprechenden Krankendaten herauszusuchen, zu übersetzen und systematisch auszuwerten. Zum Beispiel musste für die Erfassung der Patienten des "Fall-out"-Unfalls auf den Marshall-Inseln 1954 ein klinisch erfahrener Wissenschaftler mehrere Woche im Brookhaven National Laboratory der USA arbeiten, um die Krankengeschichten "herauszusuchen" und zu kopieren und schließlich auch auszuwerten.

Dennoch erlauben die im Datenbanksystem SEARCH vorhandenen Informationen, das Thema "Strahlenkrankheit" nach akuter bzw. protrahierter oder chronischer Strahlenexposition insgesamt einer neuen pathophysiologischen Betrachtung zu unterwerfen.

Um in die Vielfalt der Befunde eine Ordnung zu bringen, war es erforderlich, den Krankheitsverlauf und die Befunde in systematischer Weise aufzuarbeiten.

Die Interpretation der "aufgearbeiteten" Krankengeschichten war dann letztlich nur möglich auf der Grundlage von neu zu entwickelnden biomathematischen bzw. biomedizinischen Modellen insbesondere der Blutzellbildung.

Wenn es gelingt, so unsere These, für die blutbildenden Systeme (Granulozyten-, Lymphozyten- und Megakaryozyten-/Thrombozyten-Bildung) biomathematische Modelle zu entwickeln, die die beobachteten Strahlenreaktionen dieser Systeme reproduzieren können und wenn es gelingt, aufgrund derartiger Simulationsmodelle das Schädigungsgeschehen durch den Strahlenunfall in den hämatopoetischen Stammzellspeicher biomathematisch zu simulieren und daraus Pathomechanismen der Schädigung abzuleiten, ist es möglich, die beim Menschen beobachteten Reaktionen systematisch einzuordnen und pathophysiologisch zu interpretieren. Da das Regenerationsverhalten der Blutzellbildung entscheidend ist für die Frage des Überlebens einer akuten und chronischen Strahlenkrankheit, war es wichtig, die Stammzellschädigung in besonderer Weise zu betrachten. Mit Hilfe der modernen, zum Teil von unserer Gruppe in Ulm entwickelten Methoden der Blutstammzelltransplantation ist es heute möglich, den hämatopoetischen Stammzellspeicher des menschlichen Organismus "ab ovo" zu restaurieren. Deshalb ist es von besonderem Interesse, möglichst rasch nach einer akuten oder chronischen Ganzkörperexposition festzustellen, ob oder ob nicht der Stammzellspeicher in der Lage ist, spontan zu regenerieren. Falls ja, genügen überbrückungstherapeutische Maßnahmen (siehe unten), falls nein, muss eine Stammzelltransplantation sofort eingeleitet werden. Es musste also darum gehen, auch biomathematische Modelle zu entwickeln, die eine Prognose erlauben, ob eine Stammzellregeneration möglich ist oder nicht und ob damit eine Regeneration der Blutzellbildung erwartet werden kann als Voraussetzung für die Regeneration der übrigen (nicht in gleicher Weise strahlensensiblen) Organsysteme.

Weiterhin war es nur mit Hilfe des Datenbanksystems SEARCH möglich, eine genügende Zahl von Verlaufsformen des "Akuten" und des "Chronischen" Strahlensyndroms zu erfassen und die Schweregrade des Krankheitsbildes abzuschätzen. Insofern traten zu den biomathematischen Modellen der Hämatopoese neuartige pathophysiologische Überlegungen für die Systematisierung der strahleninduzierten Schädigungen des neurovaskulären Systems, des kutanen Systems und des gastrointestinalen Systems. Wenn man nun alle diese Systeme unter einem Blickwinkel des Ausmaßes der Schädigung des Patienten betrachtet, gewinnt man die Überzeugung, dass es möglich ist, mit Hilfe von 27 leicht zu erfassenden Symptomen in den ersten Stunden und Tagen bei einem Strahlenunfall eine Prognose zu stellen und sachgerechte therapeutische Maßnahmen auf den Weg zu bringen.

2. Einzelzielsetzungen

Die zentrale Thematik dieses Forschungsvorhabens, nämlich das Verständnis der verschiedenen Formen von Krankheiten nach Exposition des Organismus mit einer ionisierenden Ganzkörperbestrahlung zu vertiefen und zu erweitern, erforderte die Charakterisierung von Arbeitspaketen mit jeweils eigenständigen Einzelzielsetzungen.

2.1 Biomathematische Modelle der Hämatopoese

Ziel der **Verbesserung vorhandener und Entwicklung neuer biomathematischer Modelle der Hämatopoese** war es, die biostrukturelle Grundlage zu schaffen für die Simulation der strahleninduzierten Hämatopoesestörungen nach akuter und chronischer Strahleneinwirkung und diese zu nutzen für die Entwicklung klinisch relevanter Konzepte ihrer Pathogenese. Auf der Grundlage der von unserer Arbeitsgruppe bereits entwickelten biomathematischen Modelle der Granulozytopoese und der Lymphozytopoese war es nunmehr erforderlich, das Megakaryozyten-Blutplättchen-System ausführlich zu analysieren und biomathematisch zu beschreiben unter Berücksichtigung aller zellkinetischen Parameter beim Mensch und bei Versuchstieren.

Die Validität dieser biomathematischen Modelle wurde dann getestet an den strahleninduzierten Perturbationen. Sowohl beim Menschen als auch beim Versuchstier ergeben sich Verlaufsformen der Schädigung des Megakaryozyten-Blutplättchen-Systems, deren biomathematische Modellierung Rückschlüsse erlaubt auf das Ausmaß der Schädigung des Systems durch die Einwirkung ionisierender Strahlen. Schließlich war es ein Einzelziel in diesem Arbeitspaket, eine Synthese zu finden für die Modelle der Granulozytopoese, der Lymphozytopoese und der Megakaryozytopoese, um die charakteristischer Weise auftretenden Zell-systemreaktionsweisen in den ersten Tagen nach einer akuten Ganzkörperbestrahlung zu nutzen, um medizinisch entscheidende Weichenstellungen für die weitere Diagnostik und für therapeutische Maßnahmen vorzunehmen.

Dieses Arbeitspaket wäre nicht möglich gewesen ohne den ständigen Rückgriff auf die im Datenbanksystem SEARCH registrierten Verlaufsformen der verschiedenen Arten der Strahlensyndrome beim Menschen.

Darüber hinaus standen aus dem Argonne National Laboratory umfangreiche Datenpakete von chronisch bestrahlten Hunden zur Verfügung, so dass unsere Arbeitsgruppe (in Ermangelung von umfangreichen und wissenschaftlich verwertbaren Beobachtungen beim Menschen) sehr genau beschreiben konnte, wie ein solcher Tierorganismus auf chronische Strahleneinwirkungen mit unterschiedlichen Dosisraten reagiert und wie mit Wahrscheinlichkeit auch der Mensch in entsprechenden chronischen Bestrahlungssituationen reagieren würde.

2.2 Neue Formen der Diagnostik und Therapie von Strahlenkrankheiten

Ein weiteres Arbeitspaket in diesem Forschungsvorhaben betraf das Problem der **Verbesserung vorhandener und Entwicklung neuer Methoden der Diagnostik und Therapie der verschiedenen Strahlenkrankheitstypen**. Die bisherigen Ansätze der Therapie von akuten oder chronischen Strahlenexpositionskrankheiten basierte vorzugsweise auf der Frage nach der Expositionsdosis als Grundlage medizinisch-therapeutischer Maßnahmen. Alle Strahlenunfälle, die im Datenbanksystem SEARCH registriert sind, zeigen, dass es praktisch ausgeschlossen ist, in den ersten 10-20 Tagen nach einer akzidentellen Strahlenexposition eine ernsthafte Dosisabschätzung durchzuführen. Zudem ist es praktisch unmöglich, einen Menschen "homogen" zu bestrahlen (im Vergleich zur Maus beispielsweise). Diese Inhomogenität ist dann aber beim Menschen u. a. verantwortlich für die ganz unterschiedlichen Verlaufsformen des Strahlensyndroms. Aus diesem Grunde war es Sinn und Zweck dieses Arbeitspaketes auf der Grundlage von im Datenbanksystem SEARCH gesammelten Krankengeschichten, Verlaufsmuster der Strahlenkrankheit zu identifizieren, um daraus dann Reaktionskategorien zu bilden, die sich klinisch gleichartig verhalten und deshalb auch von der therapeutischen

Seite her "einheitlich" gehandhabt werden können. Dieses Einzelziel führte letztlich dazu, ein "Grading" vorzunehmen, wie es aus onkologischen Krankheiten bekannt ist (z. B. Tumor Staging zur Einleitung sachgerechter therapeutischer Maßnahmen). Auf dieser Basis war es die Aufgabe, eine neue Kategorisierung von Strahlenunfallopfern unter klinisch-medizinischen Gesichtspunkten einzuführen.

2.3 Chronische Strahlenwirkungen

Im Gegensatz zu einer akuten und kurzzeitigen Strahleneinwirkung, wie sie vorzugsweise bei Kritikalitätsunfällen beobachtet wird, ist es erforderlich, dem Phänomen der chronischen Strahlenexposition in einer eigenständigen Weise unter dem Gesichtspunkt ihrer Erkennung und Behandlung näher zu kommen. Das Einzelziel "**Systematisierung chronischer Strahlenexpositionen**" wurde notwendig einerseits durch die Beobachtung von Tausenden von Personen mit chronischer Strahlenexpositionskrankheit, die allerdings bisher praktisch ausschließlich in der ehemaligen Sowjetunion beobachtet und bisher nur unzureichend wissenschaftlich beschrieben und ausgewertet wurden. Es gab zwei Kohorten, von denen in unserem Forschungsvorhaben eine zur Verfügung stand, nämlich die Information über die chronischen Strahlenkrankheiten bei Anwohnern des Tscheljabinsk River in Sibirien, die zwischen 1948 und 1952 im Zusammenhang mit der mangelhaften Entsorgung in den ersten sowjetischen Atombombenfabriken durch radioaktive Nuklide chronisch bestrahlt wurden (vorzugsweise Caesium-137 und Strontium-90). Die Beobachtungen von der betriebsärztlichen Versorgung von Mitarbeitern der kerntechnischen Anlage selbst (Mayak Production Facility) standen uns wegen Geheimhaltungsproblemen nicht zur Verfügung. Die wenigen Publikationen zeigen jedoch, dass es immer wieder zu außergewöhnlichen Strahlenexpositionen kam mit dem Erscheinungsbild von "Chronischen Strahlenkrankheiten".

Es standen uns aber andererseits in erheblichem Umfang hämatologische Daten zur Verfügung von systematischen tierexperimentellen chronischen Strahlenexpositionen im Argonne National Laboratory der USA. Diese Beobachtungen ermöglichten es uns, biomathematische Modelle für die "Chronische Strahlenkrankheit" zu entwickeln, die kompatibel sind mit der Annahme, dass die kritischen Zellerneuerungssysteme, beispielsweise der Hämatopoese, in erheblichem Umfang in der Lage sind, den durch chronische Strahleneinwirkung induzierten zusätzlichen Zellverlust durch Zellmehrproduktion auszugleichen. Es musste also das Ziel dieses Arbeitspaketes sein, sich mit den Beobachtungen, die in den Datenbanken vorhanden sind, pathophysiologisch auseinander zu setzen und zu versuchen, die Mechanismen zu analysieren, über die der Organismus verfügt, um mit einer chronischen Strahlenexposition leben zu können oder aber die Mechanismen zu beschreiben, die ggf. zu einem Zusammenbruch des Systems führen. Zur letzteren Problematik gelang es unserer Arbeitsgruppe, Informationen von Strahlenunfällen zu sammeln, die zu einer chronischen Exposition der verunfallten Personen geführt hatten. Aus diesen Beobachtungen, Analysen und pathophysiologischen Überlegungen gelang es schließlich, auch für diese Form der Strahlenkrankheit neue diagnostische und therapeutische Empfehlungen abzuleiten.

2.4 Computerbasiertes Assistenzsystem

Schließlich ging es darum, die Grundstruktur für ein computergestütztes Assistenzsystem für die ärztliche Versorgung von Strahlenunfallpatienten zu entwickeln. Die zentrale Idee dieses Systems ist es, die medizinische Versorgung von Strahlenunfallpatienten durch computergestützte wissensbasierte und modellbasierte Ansätze zu unterstützen und des weiteren eine nach dem METREPOL-Protokoll ("**M**edical **T**reatment **P**rotocols for Radiation Accident

Victims as a Basis for a Computerised Guidance System" [II: 17] (siehe auch Anhang 7.1)) standardisierte Datenerhebung und Sicherung für wissenschaftliche und therapeutische Zwecke zu ermöglichen. Im einzelnen bedeutet dieses die Konzeption und Implementierung von Modulen, die folgende Funktionalitäten und Ansprüche unterstützen:

- Einfache Inbetriebnahme des Systems durch automatischen Setup-Prozess
- Interaktion, Datenaquisition und Ausgaben des Systems durch eine graphische Benutzeroberfläche
- Prognose der hämatopoetischen Entwicklung mit Hilfe mathematischer Ansätze (modellbasiert-neuronale Evaluation der Blutzellzahlen)
- Generierung der Diagnose- und Therapieempfehlungen des METREPOL-Protokolls
- Austauschbarkeit und Wiederverwertbarkeit der Patientendatensätze zwischen verschiedenen Systemen

Insgesamt gesehen, soll das Assistenzsystem also die gewonnenen Erkenntnisse und Methoden der anderen Teilprojekte integrieren und dem Kliniker durch moderne Informationstechnologie zur Verfügung stellen.

3. Methoden und Vorgehensweise bei der Zielerreichung

3.1 Biomathematische Modelle

(Eigene Publikationen siehe: Brücher 1997 [II: 3]; Gräßle 1998 [II: 32]; Gräßle 2000 [II: 33] (siehe auch Anhang 7.4); Gräßle et al. 2000 [II: 34] (siehe auch Anhang 7.5); Gräßle 2002 [II: 35]; Gräßle et al. 2002 [II: 36] (siehe auch Anhang 7.6); Jodl 2000 [II: 37]; Lehn 2002 [II: 42]; Nowak 1999 [II: 45]; Paul 1997 [II: 46])

Bei der Konstruktion der biomathematischen Modelle der Lymphozytopoese, Granulozytopoese und Thrombozytopoese wurde auf die Technik der Kompartiment-Modellierung zurückgegriffen, um verschiedene Stadien der Zellentwicklung zu simulieren. Dies ergibt durch den Einbau von Regulationsmechanismen mathematische Systeme von nichtlinearen gekoppelten gewöhnlichen Differentialgleichungen (ODEs), die mit numerischen Softwarepaketen (z. B. MATLAB) gelöst werden.

Die kinetischen Parameter, die für die Zellproliferationsmodelle der Granulozytopoese, der Lymphozytopoese und der Thrombozytopoese verwendet wurden, entstammen, soweit verfügbar, aus publizierten Ergebnissen von Zellmarkierungsexperimenten (H3TdR, DF32P, etc.). Die Regulationsstrukturen der Modelle wurden aus beobachteten biologischen Regeldynamiken in verschiedenen publizierten Arbeiten abgeleitet. Nicht verfügbare Werte wurden aus physiologischen Zusammenhängen eingegrenzt und als sinnvoll erachtete Werte in den Modellen verwendet.

Die Anwendung (nicht die Konstruktion) der Modelle erfolgt zumeist durch Schätzung von unbekanntem Differentialgleichungsparametern oder Initialbedingungen aus Patientendaten mittels nichtlinearer Optimierungsverfahren, die zum Teil in Softwarepaketen verfügbar sind, zum Teil selbst implementiert werden müssen. Diese Werte werden dann in entsprechende biologisch interpretierte Zahlen umberechnet (z. B. Inhalt von Stammzellpools). Der Begriff der Schätzung darf hier nicht als eine "Über-den-Daumen-Peilung" missverstanden werden,

sondern ist ein zentraler Begriff aus der Statistik und Modellierung und signalisiert eine Berechnung von quantitativen Werten aus varianzbehafteten Daten.

3.1.1 Akutbestrahlung

Ein Ziel bei der Anwendung der Modelle der Blutzellregeneration nach Strahlenbelastung war die Untersuchung des **Zusammenhanges zwischen im Blutbild erkennbarer De- bzw. Regeneration der Blutzellversorgung und der zugehörigen Schädigung der hämatopoetischen Stammzellpopulationen**. Die mathematische Ausprägung des Systems ist die oben beschriebene Parameterschätzung von unbekanntem Größen (survival fractions in den Stammzellpools) mit Hilfe von Differentialgleichungsmodellen der blutbildenden Prozesse und Optimierungsverfahren aus experimentell bestimmten Blutbilddaten. Dies wurde zunächst mit dem schon seit mehreren Jahren vorhandenen Granulozytenmodell (Fliedner-Steinbach-Modell), dann mit dem in der Abteilung Mess-, Regel- und Mikrotechnik entwickelten Lymphozyten-Modell durchgeführt.

Weiterhin wurde von unserer Arbeitsgruppe unter Leitung von Dr. D. Gräßle ein mathematisches Modell der Thrombozyten-Regeneration entwickelt, das analog zu den bereits bestehenden Modellen konstruiert wurde. Dabei wurde zunächst ein Modell für die Zellkinetik von Nagern, basierend auf experimentellen Werten der zellkinetischen Parameter von Mäusen und Ratten, entwickelt und getestet. Das Modell wurde darauf auf das menschliche System umgerechnet. Dabei konnten nicht alle Komponenten des Modells direkt übertragen werden. So war es z. B. nötig, ein eigenes Teilmodell der reifungsabhängigen Schädigung der Megakaryozyten zu erarbeiten, welche sich durch die beim Menschen wesentlich längere Reifungszeit wesentlich stärker als im Nagermodell ausprägt.

Mit Hilfe dieses Modells wurden nun Patientendaten mit verschiedenen nach den METREPOL-Kriterien bewerteten hämatopoetischen Schweregraden ausgewertet. Als Resultat wurde eine quantitative Aussage über die Stammzellschädigung in Abhängigkeit vom Schweregrad angestrebt. Auch hier war das Vorgehen wieder eine Parameterschätzung mit Hilfe der mathematischen Differentialgleichungsmodelle und Optimierungsverfahren.

Bei der Anwendung der Modelle zur **Prognose** des blutbildenden Systems wurde zunächst davon ausgegangen, dass der ideale Ansatz eine direkte Schätzung der Bruchteile überlebender Zellen in den Stammzellpools sei. Mathematisch bedeutet dies eine Schätzung von Initialwerten für die jeweiligen Differentialgleichungsmodelle. Als problematisch stellte sich hierbei heraus, dass für eine derartige Schätzung für ein zuverlässiges Ergebnis sehr viele Messwerte über einen größeren Zeitraum (ca. 20 Tage) nötig sind, was dem Ziel einer schnellen und effizienten Prognose der Knochenmarkregeneration jedoch nicht gerecht wird.

Um die benötigte Zeitreihe von Messdaten zu verkürzen, wurde unter der Leitung von Dr. Gräßle in Zusammenarbeit insbesondere mit Dr. Lehn aus der Abteilung Mess-, Regel- und Mikrotechnik von Prof. Dr. E. P. Hofer ein neuer Ansatz entwickelt. Hierbei werden Verlaufsmuster der ersten 5-10 Tage in den verschiedenen Blutzelllinien (Granulozyten, Lymphozyten, Blutplättchen) mit Hilfe von vereinfachten Versionen der entwickelten mathematischen Modelle zunächst quantifiziert. Die somit gewonnenen Parameter wurden zusammen mit evaluierten Daten aus unserer Patientendatenbank als Lerngrundlage für ein System bestehend aus den Modellen und einer Neuronalen-Netz-Umgebung verwendet. Somit wurde ein System geschaffen, das aus Blutdaten der ersten 6 Tage mit hoher Trefferwahrscheinlichkeit die hämatopoetische Response Category erkennen kann. Eventuell wäre auch eine Ver-

kürzung der Messzeit noch möglich, dies kann aber aufgrund der geringen zeitlichen Dichte der verfügbaren Patientendaten insbesondere in den ersten Tagen nach Exposition weder trainiert noch getestet werden.

3.1.2 Chronische Bestrahlung

Bei der Untersuchung und Erklärung der chronischen Bestrahlung stand zunächst die z. B. in den Daten der Argonne-Hunde beobachtete Absenkung der Blutzellzahlen in Abhängigkeit von der Strahlendosis und Strahlendosisrate im Vordergrund. Man kann dort beobachten, dass sich nach Beginn der Strahlenexposition die Zellkonzentrationen auf neue, relativ stabile Gleichgewichtszustände einstellen (bis auf die höheren Dosisgruppen, in denen innerhalb kürzester Zeit der Tod des Versuchstieres eintritt).

Als modelltechnische Erklärung für die Einstellung solcher Zustände wurde zur Synthese der mittelfristigen Wirkungen von chronischer Strahlung das Modell eines zusätzlichen strahleninduzierten Zellverlustes ("excess cell loss") in den Stammzellkompartimenten entwickelt.

Der strahleninduzierte "excess cell loss" wurde in die Differentialgleichungen der verschiedenen Modelle durch zusätzliche Zellverlustterme eingeführt. Diese basieren auf Zellverlustraten, die im wesentlichen den Anteil zerstörter Zellen pro Zeiteinheit angeben. Um das Systemverhalten genauer zu untersuchen, wurden Simulationen resultierend in neuen Gleichgewichtszuständen unter Zellverlust durchgeführt und die Inhalte der wesentlichen Zellpools dabei untersucht. Damit wurden aus den Daten der Argonne-Hunde dosis- und dosisratenabhängige Zellverlustraten ermittelt. Auch hier handelt es sich aus mathematischer Sicht wieder um eine Parameterschätzung aus Experimentaldaten mit Hilfe von Differentialgleichungsmodellen und Optimierungsverfahren, wobei die zu schätzenden Parameter hierbei die Zellverlustraten des "excess cell loss"-Effektes sind. Abbildung 1 zeigt das Prinzip der Modellierung des excess cell loss in mathematischen Hämatopoese-Modellen.

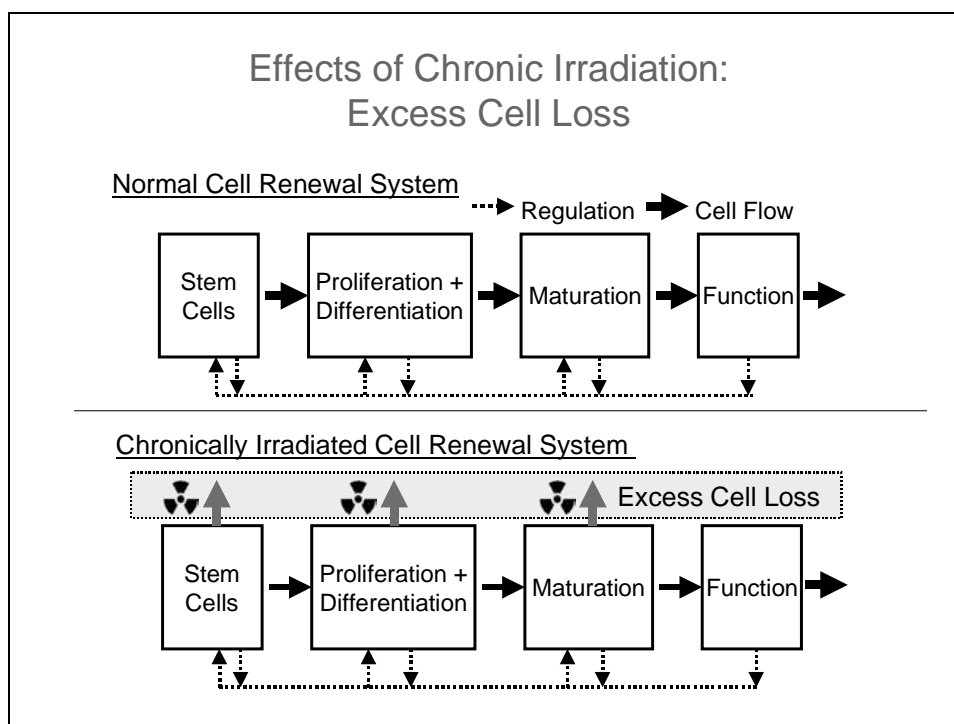


Abbildung 1: "Excess cell loss" in mathematischen Hämatopoese-Modellen

Dadurch lassen sich jedoch noch nicht Schwankungen in den Zellkonzentrationen und unvermittelte Zusammenbrüche des hämatopoetischen Systems erklären. Aus diesem Grund wurde die bisher durchweg determinierte Betrachtungsweise der Modellparameter kritischer betrachtet und schließlich um eine wahrscheinlichkeitsbehaftete Interpretation und den zugehörigen Modellkomponenten erweitert. Dabei wurde nun davon ausgegangen, dass in der exemplarischen Untersuchung die Zellverluste nicht mehr durch eine Konstante beschrieben werden kann, sondern als Mittelwert einer stochastisch schwankenden, varianzbehafteten Größe gesehen werden muss. Um die Erklärungstauglichkeit dieses Ansatzes zu testen, wurden Simulationen mit stochastischen Störungen des Steady-State-Systems durchgeführt, welche die Sensibilität des strahlenbelasteten Systems und stochastisch auftretende Zusammenbrüche direkt zeigen.

3.2 Neue Formen der Diagnostik und Therapie von Strahlenkrankheiten

(Eigene Publikationen siehe: Babel 2003 [II: 1]; Fliedner TM, Friesecke I and Beyrer K (eds.) 2001 [II: 17] (siehe auch Anhang 7.1); Fliedner 2002 [II: 22] (siehe auch Anhang 7.2); Friesecke et al. 2000 [II: 31]; Jodl 2000 [II: 37])

Das Vorhandensein eines Datenbanksystems SEARCH mit mehreren hundert Fallbeispielen von akzidentellen Ganzkörperstrahlenexpositionen ermöglichte es unserer Arbeitsgruppe, gemeinsam mit einem Team von internationalen Experten, einen Vorschlag zu entwickeln für neue Formen der Diagnostik und Therapie des "Akuten Strahlensyndroms". Das Dilemma, in dem sich der Arzt befindet, der plötzlich vor die Aufgabe gestellt wird, einen Patienten mit einer akzidentellen Strahlenexposition behandeln zu müssen, ist, dass er in der Regel praktisch keine Erfahrung mit dieser Erkrankung mitbringt. Die Strahlenschutzexperten werden ihm nur grob sagen können, was vorgefallen ist. Eine exakte physikalische Dosimetrie wird kaum zur Verfügung stehen. Gewöhnlich dauert es Tage bis Wochen, bevor die Strahlenunfallereignisse tatsächlich durchschaubar beschrieben werden können.

Aus diesem Grunde ergab sich durch die Existenz des Datenbanksystems SEARCH die Möglichkeit, die Erscheinungsformen des "Akuten Strahlensyndroms" bei mehreren Hundert akzidentell strahlenexponierten Personen systematisch zu erfassen und sie einheitlich auszuwerten und zu bewerten. Es war das Ziel dieses Arbeitspaketes, eine begrenzte Anzahl von Indikatoren zu identifizieren, mit denen es möglich ist, als Funktion der Zeit den Schweregrad eines Strahlensyndroms zu erkennen und sachgerechte therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

Das "Leitsystem" für die Kategorisierung von Schweregraden von "Akuten Strahlensyndromen" ist nach wie vor das blutzellbildende System. Die in dem Datenbanksystem SEARCH gespeicherten Verlaufsbeobachtungen der Konzentrationen der Granulozyten, der Lymphozyten und der Thrombozyten als Funktion der Zeit zeigt sehr deutlich, wie schwer ein Patient geschädigt wurde und welche therapeutischen Maßnahmen des hämatopoetischen Systems zunächst sinnvoll sind.

Zunächst wurde die Frage gestellt, welche Verlaufsformen der Blutzellveränderungen darauf hinweisen, dass es - trotz einer erheblichen Strahleneinwirkung - dennoch zu einer Spontanregeneration der Blutzellbildung kommt. Von diesen Verlaufsmustern mussten jene abgegrenzt werden, bei denen eine "irreversible" Schädigung des blutzellbildenden Systems unterstellt werden muss. In einem zweiten Schritt wurden dann die Schweregrade der Schädigung genauer betrachtet, um jene Indikatoren herauszuarbeiten und wissenschaftlich zu analysieren,

die es dem Arzt erlauben, die therapeutischen Maßnahmen sinnvoll zu planen und auch logistische Vorbereitungen der Behandlung von mehreren Unfallpatienten treffen zu können.

So hat S.J. Jodl [II: 37] die Aufgabe bearbeitet, Schweregrade der hämatologischen Schädigung bei Tschernobyl-Patienten zu beschreiben unter dem Gesichtspunkt des langfristigen Überlebens nach temporärem Knochenmarkversagen und nachhaltiger Spontanerholung des Systems.

In dieser Arbeit wurden die Blutbildbefunde bei 46 Patienten ausgewertet, die am 26.4.1986 in Tschernobyl einer erheblichen Strahlenexposition ausgesetzt waren aber mit Hilfe symptomatischer Maßnahmen überlebten. Diese wurden 10 Jahre lang beobachtet und zeigten eine mehr oder weniger rasche aber auf alle Fälle nachhaltige Regeneration der blutzellbildenden Systeme.

In dieser Arbeit wurden die Blutzellbeobachtungen genutzt, um die Patienten "Schweregraden der hämatologischen Erkrankung" zuzuordnen. Diese Schweregrade der Gruppe 3, 4 und 5 wurden als "New Yorker Klassifikation" vorläufig benannt (nach dem Ort des ersten diesbezüglichen internationalen Vortrags).

In den Abbildungen 2, 3 und 4 [II: 37] sind die Zellveränderungen der Granulozyten, der Lymphozyten bzw. der Thrombozyten für die "Akutphase" (erste ca. 72 Tage nach Unfall) und für die "Follow-up-Phase" (erste 10 Jahre nach Unfall) dargestellt.

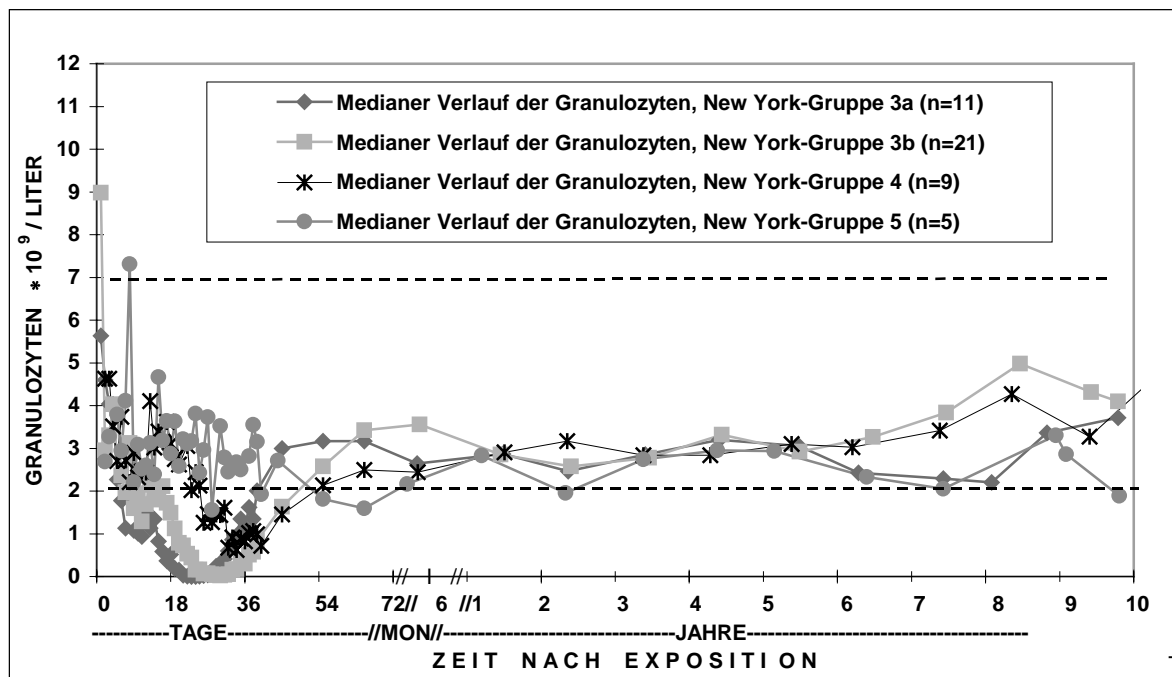


Abbildung 2: Medianer Verlauf der Granulozyten bis Jahr 10 nach Strahlenexposition, New York-Gruppen 3a (n=11), 3b (n=21), 4 (n=9) und 5 (n=5), "- - -": Grenzen des Referenzbereiches, MON=Monate, n=Patientenzahl.

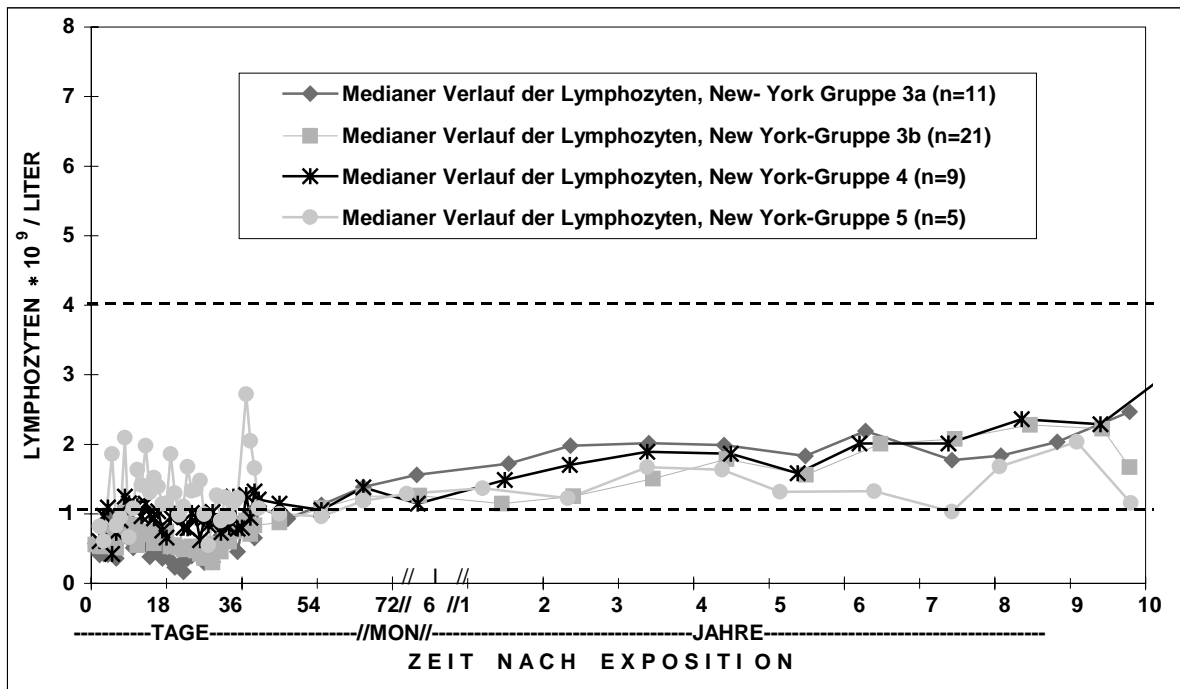


Abbildung 3: Medianer Verlauf der Lymphozyten bis Jahr 10 nach Strahlenexposition, New York-Gruppen 3a (n=11), 3b (n=21), 4 (n=9) und 5 (n=5), "- - -": Grenzen des Referenzbereiches, MON=Monate, n=Patientenzahl.

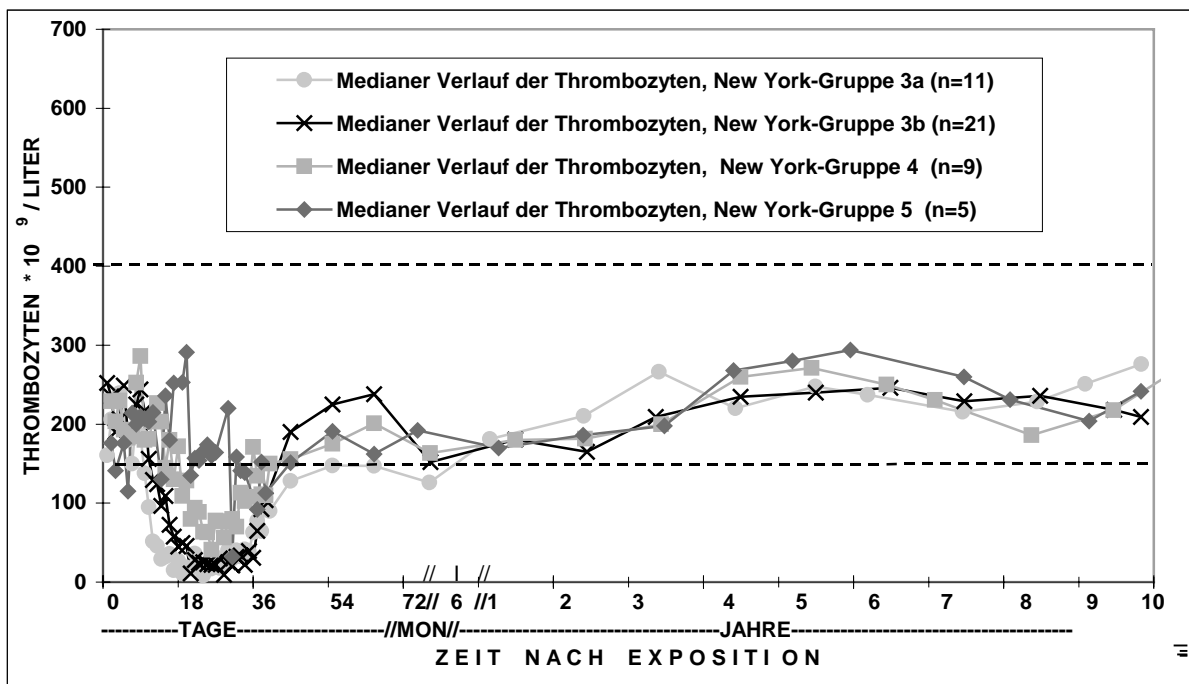


Abbildung 4: Medianer Verlauf der Thrombozyten bis Jahr 10 nach Strahlenexposition, New York-Gruppen 3a (n=11), 3b (n=21), 4 (n=9) und 5 (n=5), "- - -": Grenzen des Referenzbereiches, MON=Monate, n=Patientenzahl.

In Abbildung 2 erkennt man, dass es drei "Schweregrade" der Granulozytenveränderungen in der "Akutphase" gibt. Bei den Patienten der Gruppe 3a und 3b erkennt man eine schwere Granulozytopenie, die sich innerhalb von 18-20 Tagen entwickelt, bei Gruppe 3a etwas früher als bei Gruppe 3b. Gruppe 4 zeigt nur einen leichten Granulozytenabfall mit Niedrigwerten

zwischen 25 und 35 Tagen. Gruppe 5 zeigt kaum einen Zellabfall in den ersten 36 Tagen. Allen Gruppen gemeinsam ist aber die Tatsache, dass es zu einer Spontanregeneration der Blutzellzahlen nach ca. 6 Monaten kommt und dass sich dann bei allen Gruppen, auch den initial schwer geschädigten Patienten, über 10 Jahre hinweg ein dauerhaftes Gleichgewicht zwischen Zellbildung und Zelluntergang einstellt, also die Blutbildung in hinreichendem Maße funktioniert.

Eine prinzipiell gleiche Aussage erlaubt die Beobachtung des Thrombozytenverlaufs (siehe Abbildung 4). Die Gruppe 3a und 3b zeigt eine schwere Thrombopenie zwischen ca. Tag 18 und Tag 30 und dann eine Rückkehr der Zellzahlen zur Norm mit Erholungstendenzen noch Jahre später. Die Gruppen 4 und 5 zeigen leicht thrombopenische Verhaltensmuster. Allen Gruppen gemeinsam ist die relativ rasche nachhaltige Regeneration. Die Lymphozyten zeigen ein prinzipiell anderes Verhalten (siehe Abbildung 3). Es kommt bei den Gruppen 3a und 3b zu einer schweren initialen Lymphopenie innerhalb der ersten 5-10 Tage und jenseits des 72. Tags zu einer Rückkehr der Werte in den Normbereich. Die leichter betroffenen Gruppen 4 und 5 zeigen initial stark schwankende Werte, die den Normbereich kaum unterschreiten.

Patienten der Gruppen 1 und 2 wurden hier nicht gezeigt, weil bei ihnen eine Spontanregeneration kaum beobachtet wurde mit einer Mortalität von nahezu 100 % in den ersten sechs Wochen nach dem Tschernobyl-Unfall.

Mit dieser Methode der "visuellen" Zuordnung von Patienten zu einem "Schweregrad" der Strahlenkrankheit wurden nunmehr - in einem 2. Schritt - die Tschernobyl-Patienten mit solchen Patienten verglichen, die bei anderen "historischen" Strahlenunfällen einer Ganzkörperbestrahlung ausgesetzt waren. Nunmehr wurde das "New York"-Schema verlassen und in einem europäischen Konsens (siehe METREPOL-Projekt unten) eine Schweregradeinteilung gewählt, die für alle kritischen Organsysteme (Hämopoese=H, Haut=C, Neurovaskuläres System=N, Gastrointestinales System=G) vier Schweregradstufen vorsieht (siehe Publikation des British Institute of Radiology (Anhang 7.1)).

In Tabelle 1 sind diese Schweregradstufen einheitlich und aufeinander bezogen beschrieben. Für die Hämatoopoese wichtig ist, dass es bei den Gruppen 1, 2 und 3 jeweils zu einer Spontanregeneration kommt (reversible damage, autologous recovery), bei der Gruppe 4 aber nicht (irreversible damage, autologous recovery most unlikely).

Tabelle 1: Prognoseorientierte Beschreibung des Ausmaßes der Schädigung der vier wichtigsten Organsysteme bei der Entwicklung des akuten Strahlensyndroms (organ specific gradings, grades 1-4)

Organ System	Grading and severity of damage			
	1: mild damage	2: moderate damage	3: severe damage	4: serious/fatal damage
N	Recovery certain	Recovery with possible deficit	Recovery with severe deficit	Recovery most unlikely
H	Autologous recovery certain	Autologous recovery likely	Autologous recovery possible	Autologous recovery most unlikely
C	Recovery certain	Recovery without deficit likely	Recovery with deficit likely	Recovery most unlikely or with serious deficit
G	Recovery certain	Recovery with possible deficit	Recovery may be possible	Recovery most unlikely

Die für die einzelnen Gruppen charakteristischen Verläufe der Blutzellzahlen sind in Abbildung 5 dargestellt [II: 1]. Es sei darauf verwiesen, dass in diesem Fall der Code H1 bis H4 identisch ist mit dem Code RC1 bis RC4 (=Response Category RC1 bis RC4). Es zeigt sich deutlich, dass es in den Kategorien H1 (RC1) bis H3 (RC3) jenseits des 30. Tages zu einer Spontanregeneration der Hämatopoese kommt und dass nur bei der Kategorie H4 (=RC4) eine Spontanregeneration ausbleibt als Folge einer irreversiblen Schädigung der Hämopoese.

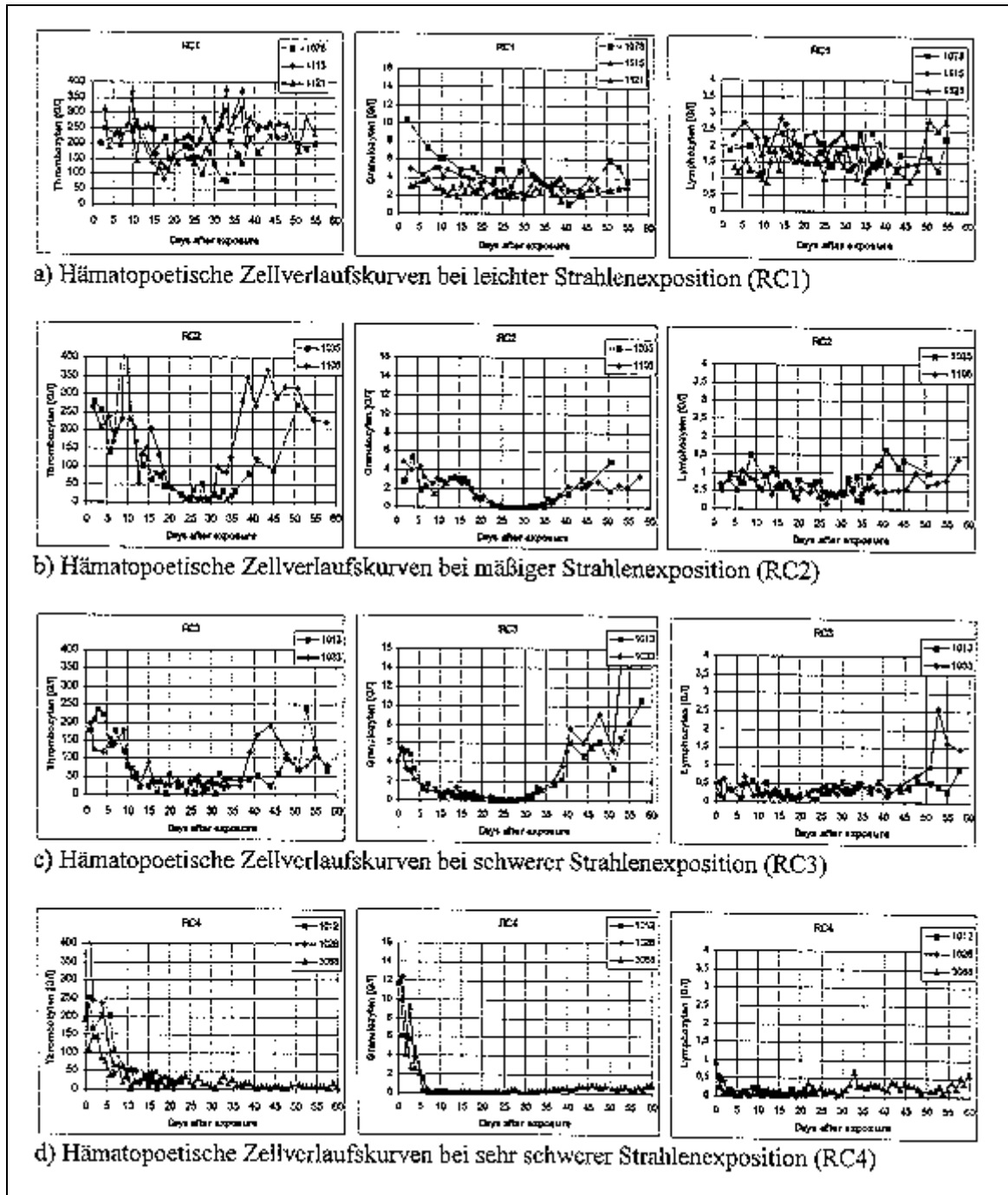


Abbildung 5: Blutzellkonzentrationen (in Giga/L) der Thrombozyten, Granulozyten und Lymphozyten als Funktion der Zeit bei unterschiedlich schwerer Strahlenschädigung, ausgedrückt als "Response Category" (RC1-4). Die Legende gibt den vierstelligen Identifikationscode der Patienten an, von denen die Blutzellverläufe ermittelt worden waren.

Pathophysiologisch gesehen war es nunmehr erforderlich, die Frage zu klären, ob die Verlaufsgruppen H1-H3 bzw. RC1-RC3, die alle letztlich zu einer transitorischen hämopoetischen Insuffizienz mit Spontanregeneration führen, deutlich abgegrenzt werden können von jenen Verlaufsformen, bei denen es zu einer irreversiblen Panzytopenie kommt und zwar in den ersten 10-15 Tagen nach Strahlenexposition. Dieses sind die Patienten, die nur überleben können, wenn sie eine Stammzelltransplantation bekommen haben.

Aus diesem Grunde wurden jene Patienten gesondert untersucht, die in verschiedenen Strahlenunfällen beobachtet wurden mit einer schweren und irreversiblen Panzytopenie in den ersten 10-15 Tagen (H4) im Vergleich zu jenen Blutzellveränderungen, die man beobachtet bei der nächst leichteren Expositionsgruppe (H3).

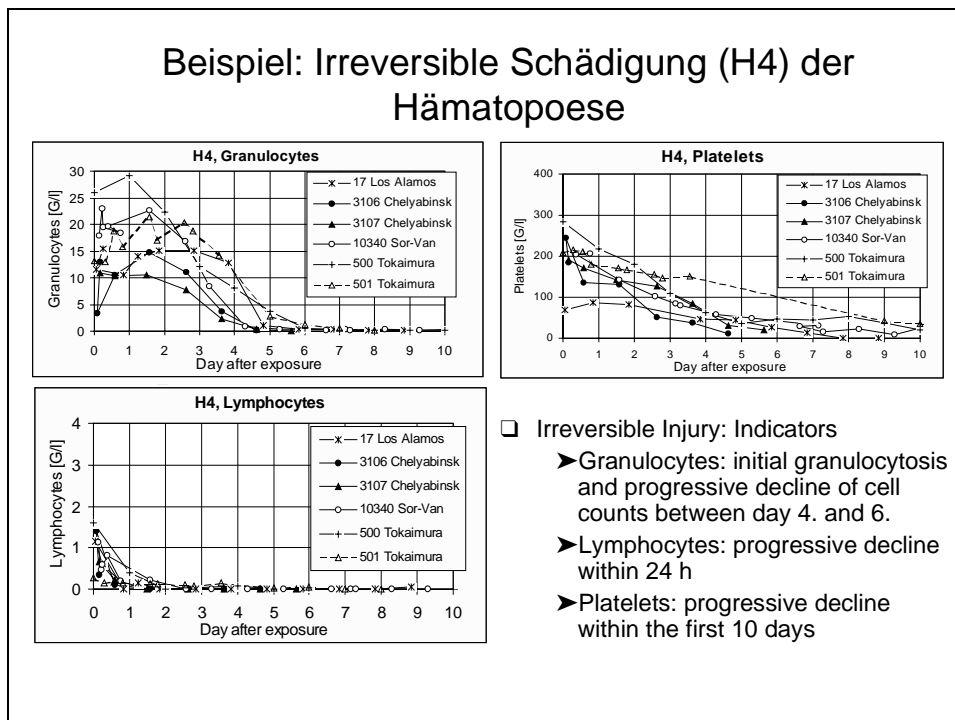


Abbildung 6: Veränderungen der Blutzellkonzentrationen bei Patienten mit akzidenteller Ganzkörper-Strahlenexposition mit irreversibler Schädigung der Hämatopoese

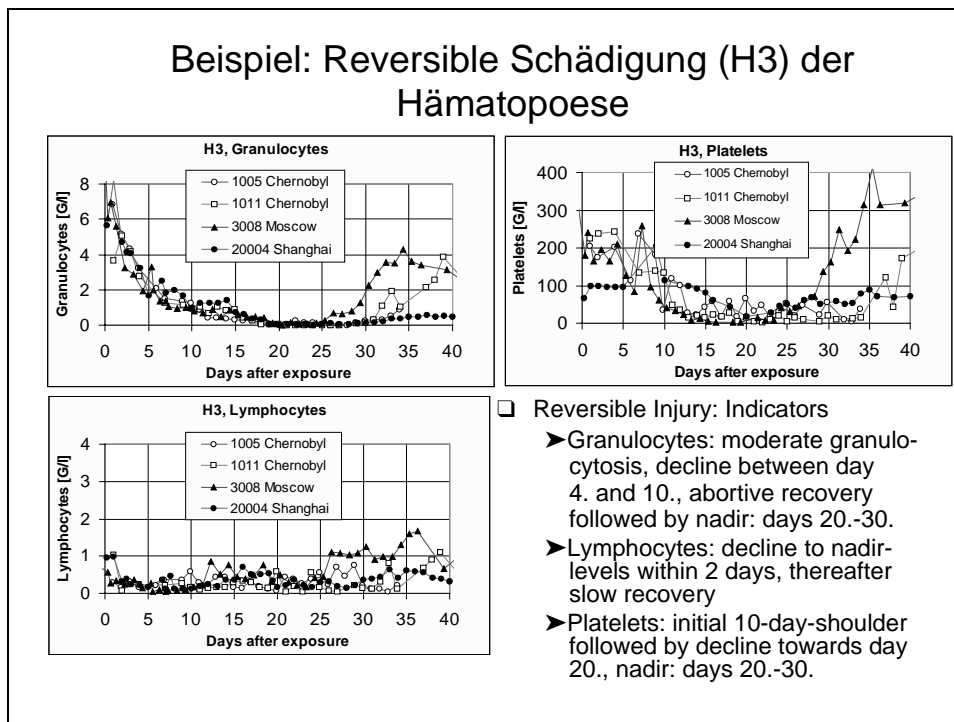


Abbildung 7: Veränderungen der Blutzellkonzentrationen bei Patienten mit akzidenteller Ganzkörper-Strahlenexposition mit potentiell reversibler Schädigung der Hämatopoese

Abbildung 6 und 7 zeigen nun - im vergrößerten Maßstab - worauf es ankommt. Indikatoren für eine **irreversible Schädigung** der Hämatopoese (H4) sind eine initiale Granulozytose mit Werten zwischen 10000 und 30000 pro mm^3 Blut innerhalb von 1-2 Tagen nach Exposition und die Entwicklung einer schwersten Granulozytopenie nach 4-6 Tagen, eine initiale, anhaltende Lymphopenie innerhalb von 24-30 Stunden und eine progressive Thrombopenie mit Werten unter 50000 pro mm^3 innerhalb von 5-8 Tagen.

Demgegenüber ist mit einer **reversiblen Schädigung** der Hämatopoese und nachfolgender Spontanerholung (H3) zu rechnen, wenn die Granulozyten nach 4-6 Tagen zwar erniedrigt sind, aber immer noch zwischen 200 und 500 pro mm^3 liegen, die Lymphozyten zwar innerhalb von 24 Stunden absinken, aber nicht gegen Null tendieren und die Blutplättchen eine deutliche "Schulter" zeigen mit Werten in der ersten Woche von über 50000 pro mm^3 Blut.

Diese Ausgangsbeobachtungen führten nun dazu, mit Hilfe von biomathematischen Modellen (siehe diese) diese hämatologische Verlaufsformen des "Akuten Strahlensyndroms" zu simulieren, um zu versuchen, das Ausmaß der Schädigung im Stammzellspeicher zu quantifizieren. Dieses gelingt sowohl für das Granulozytensystem als auch für das Megakaryozyten-Thrombozyten-System. Was das Megakaryozyten-Thrombozyten-System betrifft, so konnte gezeigt werden (siehe Kapitel 4.1.2), dass es eine Dosis-Wirkungs-Beziehung gibt zwischen dem Ausmaß der Schädigung des (virtuellen) Stammzellpools und des Schweregrades der Strahlenschädigung.

Ausgerüstet mit diesem Wissen über hämatologische Verlaufsformen des "Akuten Strahlensyndroms" war es dann sinnvoll, für die anderen kritischen Organsysteme in ähnlicher Weise Schweregrade zu definieren (siehe Tabelle 1).

Im Rahmen einer kooperativen Studie konnten aufgrund der Beobachtungen bei den Patienten, die in der SEARCH-Datenbank gespeichert sind, für diese vier kritischen Organsysteme, nämlich für das neurovaskuläre, das gastrointestinale, das kutane und das hämatologische System Schweregrade definiert werden, die auf relativ leicht zu erhebenden Indikatoren beruhen.

Was das neurovaskuläre System (N) betrifft, so wurden neun Indikatoren definiert, die es zu erheben gilt, wenn man die Schwere des Strahlenschadens analysieren will. Dazu gehören Übelkeit, Erbrechen, körperliche Verfallszeichen, körperliche Schwäche, Fieber, Kopfschmerzen, Blutdruckabfall, neurologische Defizite und Defizite der Wahrnehmung.

Indikatoren des kutanen Systems (C) sind Erythem, Hautempfindlichkeit und Jucken, Schwellung und Ödem, Blasenbildung, Desquamation, Ulzeration, Haarverlust und Nagelbettzeichen.

Für das gastrointestinale System (G) sind es zwei Symptome, nämlich Diarrhoen und abdominale Krämpfe, die es zu bewerten gilt, will man das beobachtete Krankheitsbild prognostisch bewerten.

Derartige Indikatoren sind bei den bisherigen Strahlenunfallpatienten immer wieder erkannt worden. Ihre systematische Beobachtung führt zu der Möglichkeit, ein neues System der Erkennung des Ausmaßes der Strahlenschädigung zu entwickeln. Die Ergebnisse dieses Vorgehens werden in Kapitel 4.2 im Detail beschrieben.

3.3 Chronische Strahlenwirkungen

(Eigene Publikationen siehe: Fliedner et al. 2002 [II: 24]; Fliedner TM, Feinendegen LE and Hopewell JW (eds.) 2002 [II: 23] (siehe auch Anhang 7.3); Fliedner 2002 [II: 22] (siehe auch Anhang 7.2); Gräßle 2002 [II: 35]; Paulsen 2001 [II: 47] (siehe auch Anhang 7.7))

Über die Pathophysiologie einer protrahierten Einwirkung ionisierender Strahlen ist zur Zeit noch wenig bekannt, da nur spärliche Informationen über Früh-, Mittel- und Spätschäden am Organismus anhand von Tierexperimenten [I: 62, 93, 161] und einigen Unfällen existieren - Mexiko (1962), Algerien (1978), Taiwan (ab 1982), China (1985), Goiânia (1987), Estland (1994), Moskau (1995), Georgien (1997) (siehe auch Zwischenbericht für den Zeitraum 01.05.2000-30.04.2001, S. 14-17). Von Bedeutung für die Wissenschaft ist daher, die Folgen der jahrzehntelangen Strahlenbelastung der Bewohner entlang des Tschernobyl Rivers im Südrussland detailliert zu analysieren. Diese waren seit 1949 einem erhöhten Strahlenfeld aufgrund der unkontrollierten Abgabe radioaktiver Abfälle der ersten sowjetischen Atomwaffenfabrik in den Fluss Tschernobyl ausgesetzt. Es ist erst nach dem Ende des "kalten Krieges" überhaupt möglich Einzelheiten über diesen Unfall zu bekommen, betroffene Personen wurden nicht über ihre Situation informiert, Zugang zu Daten und Akten hatten aus Gründen der Geheimhaltung nur wenige sowjetische Wissenschaftler.

Im Rahmen einer Zusammenarbeit zwischen der Ulmer Arbeitsgruppe für strahlenmedizinische Forschung und dem Uraler Forschungszentrum für Strahlenmedizin in Chelyabinsk (Urals Research Center for Radiation Medicine - URCRM) gelang es medizinische Daten von 80 exponierten Tschernobyl River-Bewohnern zu rekrutieren. Es handelte sich dabei um eine Auswahl von Betroffenen aus einer Gruppe von 940 Personen, bei denen von sowjetischen Ärzten die Diagnose "chronische Strahlenkrankheit" gestellt wurde (s. Erläuterungen im Kapitel 4.3).

Die Daten bestanden aus die von verschiedenen Kliniken zusammengetragenen und in den Archiven des URCRM dokumentierten klinischen Verlaufsbeobachtungen stationärer und ambulanter Untersuchungen z. T. über vier Jahrzehnte.

Ziel der Kooperation mit dem URCRM war es einen Einblick zu bekommen, welche klinischen Zeichen die Betroffenen manifestierten und wie sich der Gesundheitszustand im Verlauf der Zeit entwickelte. Es ging darum zu prüfen, ob bestimmte Morbiditätsmuster zu erkennen sind. Daraus sollten erste Hypothesen entwickelt werden welche Beeinträchtigungen strahleninduziert sein können und welche nicht. Diese Ergebnisse sollten dann die Grundlage bilden für eine spätere retrospektive oder Kohortenstudie.

Bei den deskriptiven Auswertungen der medizinischen Daten von 80 Techa-River-Patienten stellte sich die Frage wie man aus der Fülle an Informationen die Morbiditätsentwicklung als *Funktion der Zeit* in einer Übersicht darstellen kann. Erste innerhalb der Zusammenarbeit mit den russischen Partnern dokumentierte klinische Daten stammten vom Jahr 1950. Unter Berücksichtigung des langen Betrachtungszeitraums (von den frühen 50er Jahre bis z. T. viele Jahrzehnte später) wurde ein Übersichtsschema mit 5-Jahres-Zeiträumen entworfen (1950-1954, 1955-1959, usw.) und der Gesundheitszustand der einzelnen Patienten für die jeweiligen Zeitabschnitte betrachtet (siehe Tabelle 3).

Zum einen wurden Diagnosen und Befunde verschiedenen Organsystemen zugeordnet (Nervensystem und Sinnesorgane, Kreislaufsystem, Atmungsorgane, etc.), wie sie in der *Internationalen Klassifikation der Krankheiten Revision 9* (International Classification of Diseases, ICD-9) vorgegeben sind. Diese Klassifikation berücksichtigt auch Allgemeinsymptome oder aber pathologische Zustände. Die Einteilung der Organsysteme erfolgt nach den exakt definierten Ordnungsnummern 01.-17. (von 01. für "Infektiöse und parasitäre Krankheiten" bis 17. für "Verletzungen und Vergiftungen").

Die Ergebnisse klinischer, gerätetechnischer und labordiagnostischer Untersuchungen wurden miteinander verglichen und jeweils einem oder – je nach Art der Beeinträchtigung– mehreren Organsystemen zugeordnet. So gehört zum Beispiel eine Pneumonie sowohl zu „Infektionen“, als auch zu „Krankheiten der Atmungsorgane“. Eine „Tonsillitis“ (kodiert in der ICD-Klassifikation zu „Atmungsorgane“) kann nach dem selben Prinzip den „Infektionen“, aber anatomisch auch dem Gastrointestinaltrakt und den Atemwegen (insgesamt 3 „Organsystemen“) zugeordnet werden. Der Faktor „chronische Strahlenexposition“ wurde unter dem Punkt "Verletzungen und Vergiftungen" berücksichtigt.

Weiterhin sollte eine entsprechende Gewichtung der gesundheitlichen Beeinträchtigungen erfolgen. Dazu wurden Befunde und Diagnosen der chronisch exponierten Patienten nach Schweregrad (milde, moderate oder schwere Verlaufsform) und Länge der Ausprägung (z. B. transitorisch oder irreversibel) kodiert. Es wurden sowohl pathologische als auch Neben- und Normalbefunde berücksichtigt. Nach diesem Muster kann ein latenter Diabetes (zum Beispiel bei Gewichtszunahme) ein milder transitorischer pathologischer Zustand, ein manifester Diabetes mellitus dagegen (pathologische Blutzuckerwerte und Glukosurie) eine irreversible milde oder moderate Form darstellen. Das Vorliegen von Komplikationen (diabetische Retinopathie, periphere Polyneuropathie bis hin zum diabetischen Koma) berechtigt die Einteilung der Krankheit in die höchste Schweregradstufe. Die Bedeutung der Kodierungen von 1+ bis 6+ ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Erläuterung zur Kodierung des Schweregrades und des zeitlichen Verlaufs von Krankheiten oder Befunden.

Kodierung von Befunden/ Krankheiten	Schweregrad/ zeitlicher Verlauf
Leeres Feld	keine Information vorhanden
-	Normalbefund
(+)	Nebenbefund, untere/obere Normgrenze
+	milde Form, transitorisch
++	milde Form, irreversibel
+++	moderat, transitorisch
++++	moderat, irreversibel
+++++	schwer, transitorisch
++++++	schwer, irreversibel

Es gibt sowohl schwere Erkrankungen, die heilbar und somit transitorisch sind (Typhusinfektion), als auch milde Befunde, die nicht mehr rückgängig sind und mit der Zeit immer weiter fortschreiten (Osteoporose). Andere sind nach ihrem ersten Auftreten mit Lebensgefahr und in der Folgezeit immer mit einer Einschränkung von Lebensqualität und Leistungsfähigkeit verbunden (akuter Myokardinfarkt).

In unserem Übersichtsschema ist der Einfluss der protrahierten Bestrahlung von 1950 bis einschließlich 1956 mit dem höchsten Schweregrad („++++++“) kodiert. Da manche Personen vom Techa-River-Gebiet evakuiert oder weggezogen sind und somit „nur“ einer (lebenslangen) Exposition durch inkorporierte Radionuklide ausgesetzt sind wurde dieser Zustand im Übersichtsschema als „mild, irreversibel“ („++“) vermerkt. Falls sich die Patienten auch nach 1956 in der verseuchten Gegend aufgehalten haben kann nicht ausgeschlossen werden, dass sie mit kontaminierten Materialien in Kontakt treten („++++“).

Die Ergebnisse der Auswertungen des Gesundheitszustands von 80 chronisch exponierten Techa River-Bewohnern sind im Kapitel 4.3. ("Die Chronische Strahlenkrankheit") angegeben.

Tabelle 3: Morbiditätsentwicklung im Verlauf der Zeit für Pat. Nr. 167884

Morbiditätsentwicklung (seit 1950) in 5-Jahresabständen nach ICD-9-Klassifikation

Pat Nr: **167884** Alter [Jahre] in 1950: **13** Dosisgruppe: **1 (<0,3 Gy)** Geschlecht: **Männlich**
 Entf. des Wohnorts v. Strahlenaustritt: **78 km** Zeitraum: **1937 - 1969**
 Evakuierung/Umzug: **1969** Entf. des neuen Wohnorts v. Strahlenaustritt: **keine Angaben**

Organsystem	1950-54	1955-56	1960-64	1965-69	1970-74	1975-79	1980-84	1985-89	1990-94	1995-99
01. Infections	+	+	+++	+++	+					
02. Neoplasms										
03. Metabolism	(+)	+	-	(+)	+	+	+++	+		
04. Blood	+	+++	+	+	+	(+)	+	(+)	(+)	
05. Mental disorders	+	+	(+)							
06. Nervous System	+	+	+++	++	++	++				
07. Cardiovascular System	+	+	+	+	++	++	++++	++++		
08. Respiratory System	-	+	+++	+++	+++	+++	+++	++++		
09. Digestive System	+	+++	+++	+++	+++	+++	+	+		
10. Genitourinary System	-	-	-	-	+++	-	-	+++		
11. Pregnancy, birth										
12. Skin and subcutis	-	(+)	-	+	-	-	(+)	-		
13. Musculoskeletal System	-	+++	+++	++	++	++	+++			
14. Congenital anomalies										
15. Perinatal period										
16. Ill-defined conditions	+	+	+	(+)	+					
17. Injuries and poisoning	++++++	+++++	++++	++++	++	++	++	++	++	

3.4 Computerbasiertes Assistenzsystem

(Eigene Publikationen siehe: Gräble 2002 [II: 35]; Kindler et al. 1999 [II: 41]; Schneider 2002 [II: 48] (siehe auch Anhang 7.8))

Das Assistenzsystem wurde auf der Grundlage der Arbeiten der einzelnen mathematischen Modelle, der synthetischen Verwendung von vereinfachten Modellen und der METREPOL-Ergebnisse aufgebaut.

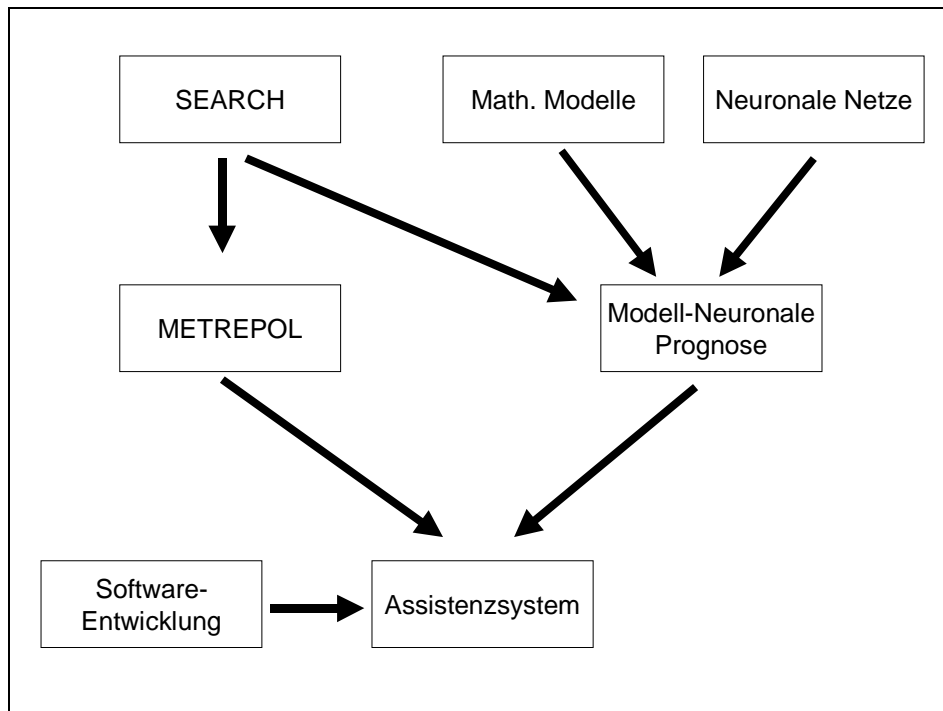


Abbildung 8: Zusammenhang der Teilprojekte des Forschungsvorhabens in Bezug auf das Assistenzsystem.

Vorarbeiten wurden mit Hilfe von Mitarbeitern des Forschungsinstituts für anwendungsorientierte Wissensverarbeitung in Ulm durchgeführt, um zu prüfen, welche informationstechnischen Strategien für dieses besondere Problem in Frage kommen [I: 87].

Aus den vorgeschlagenen Möglichkeiten wurden dann von unserer eigenen Gruppe in einem Arbeitspaket die potentiellen Grundkomponenten überprüft und weiterentwickelt und damit auf einen etablierten und nachhaltigen Standard der Softwareentwicklung gebracht (siehe Anhang 7.8).

Die Software-Architektur wurde daraufhin für die Erweiterung des Systems mit verschiedenen Komponenten vorbereitet. Dadurch wurde die Grundlage für den Einbau der diagnose- und therapierelevanten Komponenten geschaffen. Die verschiedenen sukzessive implementierten Module erfüllen folgende Funktionalitäten:

- Graphische Benutzer-Oberfläche zur Interaktion mit dem System
- Datenbereithaltung während der Laufzeit
- Datenpersistenz

- Datentransfer
- Organ- und zeitspezifische Grading-Funktionen nach METREPOL basierend auf erfassten Daten eines Patienten
- Regelbasierte Generation von Diagnose- und Therapieempfehlungen auf Grundlage der organ- und zeitspezifischen Grading-Funktionen nach METREPOL
- Analytische Modellfunktionen für die Parametrisierung der Reaktionsmuster von Granulozyten, Lymphozyten und Blutplättchen
- Optimierungsverfahren für nichtlineare Probleme auf Basis des Nelder-Mead-Algorithmus
- Trainiertes neurales Netz in Feed-Forward-Technik

Die technische Implementierung des Systems erfolgte auf Basis von Java, XML und der Verwendung weiterer Third-Party-Bibliotheken für Visualisierung, Regelbearbeitung und Datenpersistenz.

4. Ergebnisse

4.1 Biomathematische Modelle der Hämatopoese (Verbesserung vorhandener und Entwicklung neuer Modelle)

(Eigene Publikationen siehe: Brücher 1997 [II: 3]; Fliedner TM, Gräßle D and Friesecke I 2000 [II: 15], Fliedner et al. 2000 [II: 11]; Fliedner TM, Friesecke I and Beyrer K (eds.) 2001 [II: 17] (siehe auch Anhang 7.1); Fliedner et al. 2002 [II: 24]; Friesecke et al. 1999 [II: 30]; Gräßle 1998 [II: 32]; Gräßle 2000 [II: 33] (siehe auch Anhang 7.4); Gräßle et al. 2000 [II: 34] (siehe auch Anhang 7.5); Gräßle 2002 [II: 35]; Gräßle 2002 (in press) [II: 36] (siehe auch Anhang 7.6); Lehn 2002 [II: 42]; Paul 1997 [II: 46])

4.1.1 Ausgangslage: Modelle der Granulozytose und Lymphozytose

Unsere Arbeitsgruppe hatte Mitte der 90er Jahre die Gelegenheit, die im Datenbanksystem SEARCH vorhandenen Verlaufskurven der Blutgranulozyten bei verschiedenen Strahlenunfällen mit Hilfe eines biomathematischen Modells der Granulozytose eingehend zu untersuchen. Dieses Simulationsmodell der Granulozytose war zunächst vom Grundprinzip her in den 80er Jahren (Fliedner und Steinbach 1987 [I: 48]) entwickelt worden. Dieses Granulozytenmodell ist in Abbildung 9a und b als Blockschema dargestellt (aus [I: 59]). Die mathematischen Formeln sind an anderer Stelle im Detail aufgeführt [I: 59]. Dieses Kompartimentmodell besteht aus 8 zellulären und 2 regulativen Kompartiments. Es unterstellt ein homöostatisches Gleichgewicht zwischen Zellbildung und Zelluntergang, so dass für jeden Granulozyten, der die Blutzirkulation verlässt, sei es durch Alterung oder Emigration, ein neuer Granulozyt vom Knochenmarkkompartiment in die Zirkulation eintritt (F, siehe Abbildung 9a).

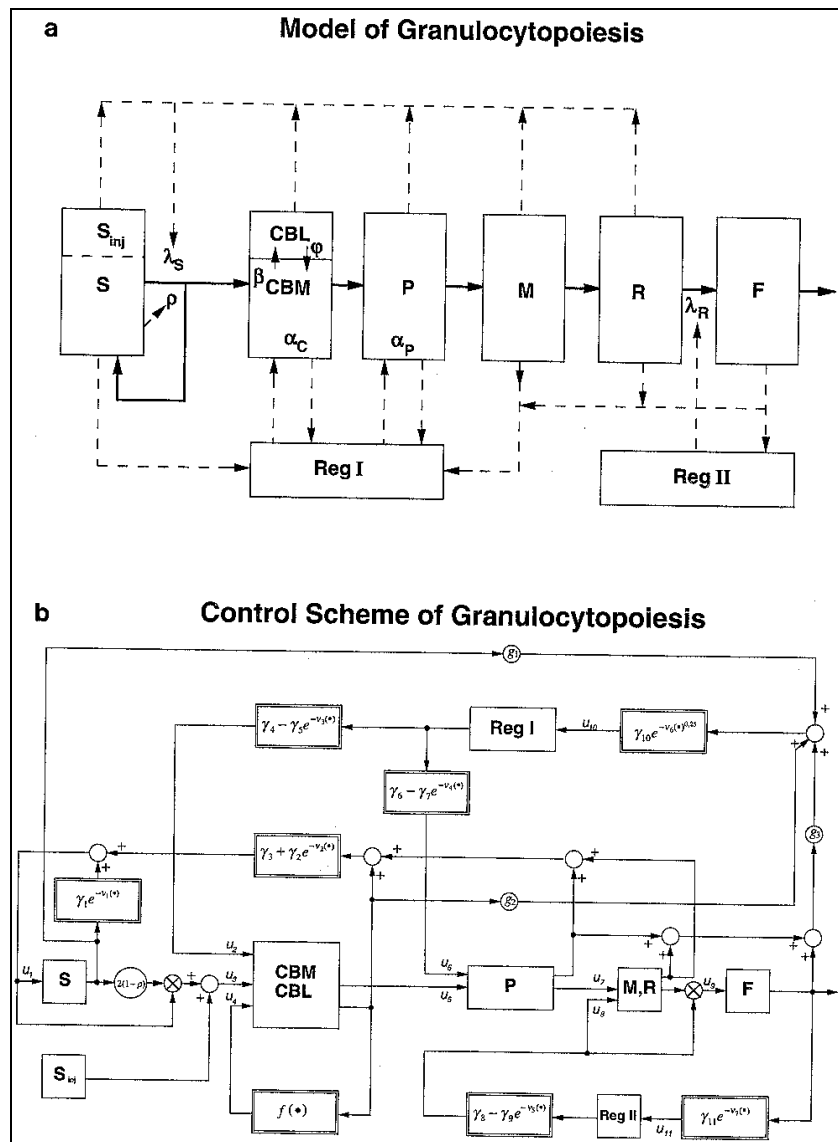


Abbildung 9: Modell des granulozytären Zellerneuerungssystems als konzeptionelle Grundlage einer biomathematischen Charakterisierung der Strahlenwirkung

- a) Kompartimentmodell
- b) Kontrollschema der granulozytären Zellererneuerung (Details siehe Text und Originalpublikation [I: 59])

Für jede Zelle, die das extravaskuläre Knochenmark verlässt, muss dann ja ein Nettozuwachs von 1 Granulozyt durch Zellteilung vorhanden sein (Kompartiment S, CBM und P, siehe Abbildung 9a). Die Lebenserwartung der Zellen und die Zellzykluscharakteristika waren zum Zeitpunkt der Konstruktion dieser Modelle im wesentlichen bekannt. Es wurde angenommen, dass es Rückkoppelungsmechanismen gibt durch Regulationsmoleküle und Zytokine (Details siehe [I: 54]). Für dieses Granulozytopenesemodell werden mindestens zwei Regulationskompartimente angenommen und jedes dieser Kompartimente enthält letztlich ein Gleichgewicht zwischen stimulierenden und inhibierenden Faktoren (Reg I und II, Abbildung 9a). Das Kontrollschema der Granulozytopenese ist in Abbildung 9b dargestellt. Die Differentialgleichungen sind in der Literatur beschrieben [I: 54, 59]. Es ist an dieser Stelle hinreichend, darauf hinzuweisen, dass das Modell technologisch gesehen bilineare Subsysteme enthält, die mit-

einander verbunden sind durch nichtlineare statische Übertragungskontakte. Die Zellflusscharakteristik sowie die Regulationsprozesse werden beschrieben durch letztlich 37 Differentialgleichungen. Alle Ergebnisse dieser Simulationsmodelle weisen darauf hin, dass die Strahlenreaktionen des granulozytären Zellerneuerungssystems letztlich auf das Schädigungsausmaß des Stammzellkompartiments zurückgehen.

In Abbildung 10 sind die beobachteten Granulozytenverlaufskurven für 4 Strahlenunfälle aufgeführt.

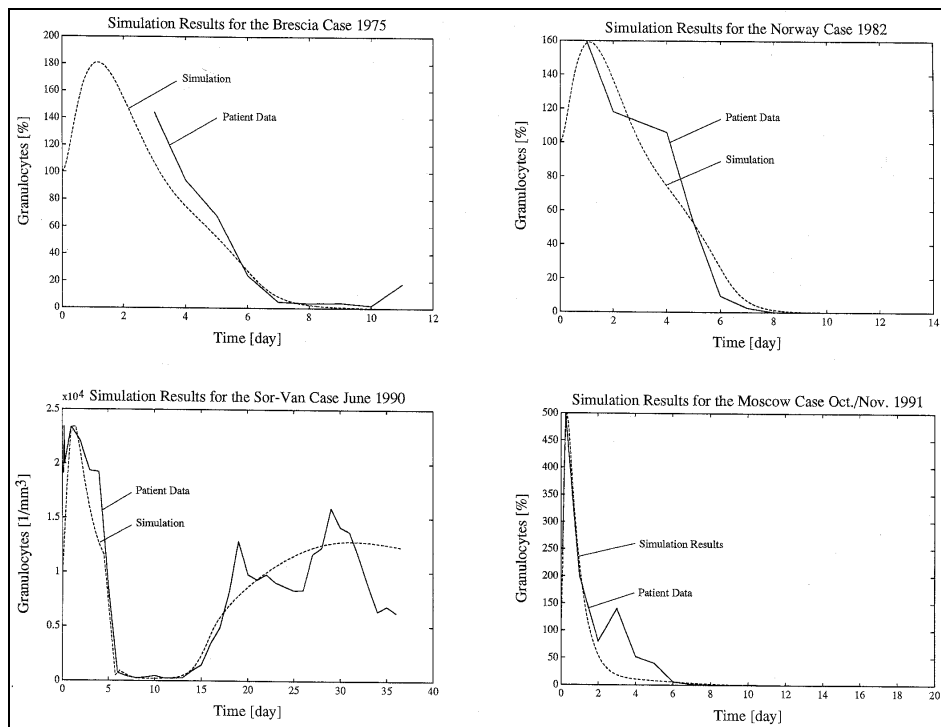


Abbildung 10: Verlaufskurven der Granulozytenveränderungen bei Patienten mit einer irreversiblen Schädigung der Hämatopoese und ihre biomathematische Simulation [siehe I: 59]

Es handelt sich bei diesen vier Fällen um Patienten mit einem sogenannten irreversiblen Schaden des Stammzellkompartiments, also charakteristisch für die "Response Category" RC4 bzw. den hämatopoetischen Schädigungsgrad H4.

In Abbildung 11 finden sich Patienten mit einem akuten Strahlensyndrom, die durch die "Response Category" RC3 bzw. RC2 und einem hämatologischen Schädigungsgrad von H3 bzw. H2 gekennzeichnet sind.

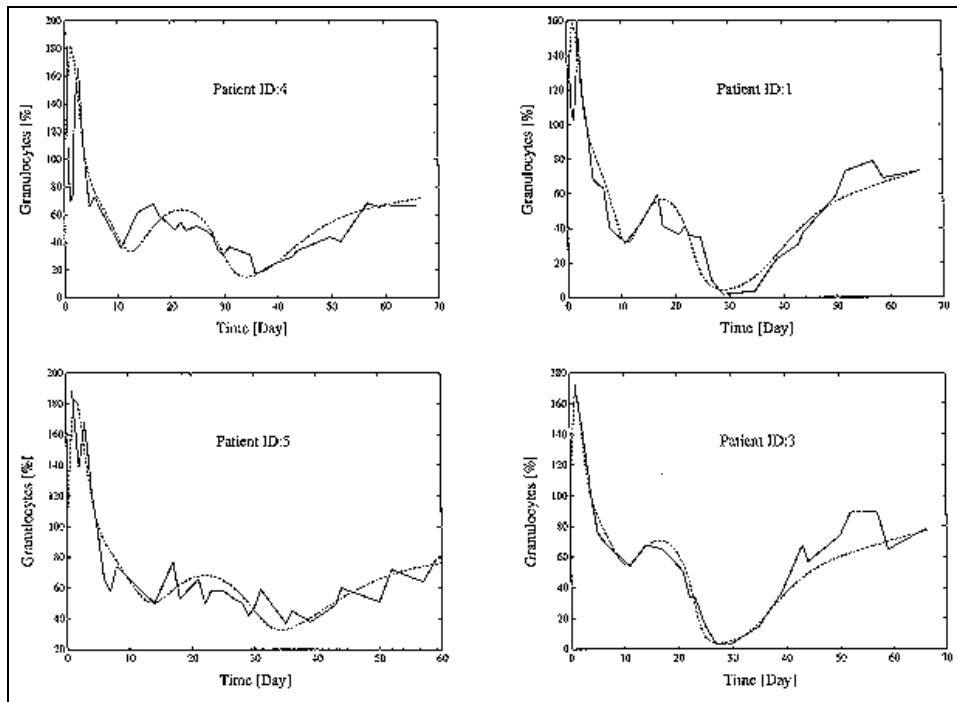


Abbildung 11: Verlaufskurven der Granulozytenveränderungen bei Patienten mit einer reversiblen Schädigung der Hämatopoese und ihre biomathematische Simulation [Details siehe I: 59]

Diese Verlaufskurven gehören zu der Kategorie "reversible Schädigung der Hämatopoese durch akzidentelle Ganzkörperbestrahlung" (H3 bzw. H2).

Wenn man nun diese Simulationsergebnisse dazu benutzt zu hinterfragen, wie viele Stammzellen im Stammzellspeicher vorhanden sein müssten, um Verlaufskurven mit reversibler Schädigung zu simulieren, so findet man die in Tabelle 3 berechneten Fraktionen von übrig gebliebenen geschädigten und zerstörten Stammzellen. Es handelt sich hier um Werte, die das Schädigungsausmaß in den Stammzellkompartimenten zusammenfassen. Daraus erkennt man, dass die Ergebnisse der Zellverlaufssimulationen im Einklang stehen mit der Annahme, dass in den Fällen mit "reversibler" Schädigung, nahezu 90-95 % der Stammzellen zerstört sind, dass also eine derartige Regeneration möglich wird, wenn noch ca. 5 % der Stammzellen übrig geblieben sind, von denen eine Regeneration ausgehen könnte.

Dagegen stehen die Verlaufskurven bei den Strahlenunfällen mit irreversibler Schädigung des Stammzellspeichers in Einklang mit der Annahme, dass praktisch keine Stammzellen mehr übrig geblieben sind, von denen im Laufe der ersten 30-50 Tage eine Regeneration ausgehen könnte. Es ist von Interesse, dass bei dem Moskau-Unfall die Granulozytenverlaufskurven anzeigen, dass am 4.-5. Tag noch einige Granulozyten noch oder wieder vorhanden sind, so dass nicht ausgeschlossen werden konnte, dass von geschädigten Stammzellen ein gewisses Maß an weiterer Proliferation möglich war. Dieses erscheint nicht unplausibel, weil frühere Studien unserer Gruppe gezeigt haben, dass im peripheren Blut strahlengeschädigte Granulozyten auftreten in Form von Riesenzellen mit mehr als einem Kern in der Zelle.

Tabelle 4: Ergebnisse der Berechnung des Schädigungsausmaßes des Stammzellspeichers nach akuter Strahlenexposition mit Hilfe eines biomathematischen Modells der Granulozytopoese: Intakte Stammzellen, qualitativ geschädigte Stammzellen, zerstörte Stammzellen (Details siehe [I: 59])

	Remaining intact stem cells (%) (cell number)	Remaining injured stem cells (%) (cell number)	Destroyed stem cells (%) (cell number)
Patient ID:4	0.06 (7.5×10^5)	5.6 (7.0×10^7)	94.34
Patient ID:5	0.26 (3.25×10^6)	8.0 (1.0×10^8)	91.74
Patient ID:1	0.0004 (5.0×10^3)	5.28 (6.6×10^7)	94.72
Patient ID:3	0.0006 (7.5×10^3)	9.12 (1.14×10^8)	90.88
Brescia case	0.0 (0)	0.0 (0)	100.0
Norway case	0.0 (0)	0.0 (0)	100.0
Sor-Van case	0.0 (0)	0.0 (0)	100.0
Moscow case	0.0 (0)	0.001 (1.25×10^4)	99.999

Aus dieser Vorarbeit ergab sich die Möglichkeit, die Verlaufskurven der Granulozyten nach akuter Strahleneinwirkung pathophysiologisch zu deuten.

Etwas Ähnliches gelang in Bezug auf das Lymphozytensystem. Allerdings ist dabei festzustellen, dass sich die Umsatzdynamik der im Blut zirkulierenden Lymphozyten vom Prinzip her völlig anders verhält als das der Granulozyten. Diese ungeheure Dynamik des Lymphozytenzirkulationsflusses ist in Abbildung 12 schematisch dargestellt [aus I: 159]. Man kann erkennen, dass das Blut in Bezug auf die Lymphozyten gespeist wird vom Knochenmarkthymus, Milz und lymphatische Organe und dass auch die Lunge zu dieser Lymphozytenkonzentration im Blut beiträgt. Das besondere an den Lymphozyten ist aber, dass sie nicht nur im Blut zirkulieren, sondern dass sie auch wieder in die Organe eintreten können. Dieses wird im Modell der Lymphozytenzirkulationsdynamik dargestellt, dass die Zellen aus dem Blut ja auswandern können und "rezirkulieren".

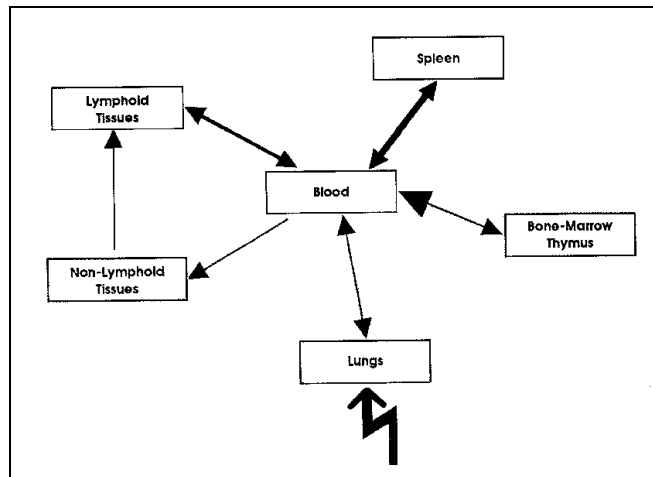


Abbildung 12: Dynamik des Lymphozytensystems: Zellverkehr zwischen den einzelnen Zellspeichern (Details siehe [I: 159, 160])

Nach einer Strahleneinwirkung werden einerseits die zirkulierenden und im Gewebe vorhandenen Lymphozyten direkt bestrahlt im Sinne der Strahlenwirkung auf "ruhende" Zellen.

Was aber im Vordergrund steht, ist offensichtlich der Mechanismus der Rezirkulation, so dass innerhalb von kürzester Zeit diese Rezirkulation blockiert wird und dadurch die Lymphozyten stark absinken, so wie es die Simulationsmodelle zeigen, die von Hofer et al. in Zusammenarbeit mit unserer Arbeitsgruppe entwickelt wurden [aus I: 75].



Abbildung 13: Ergebnisse der Simulation der Lymphozytenveränderungen in den Lymphozytenkompartimenten (siehe Abb. 12) nach Strahleneinwirkung ("marking of lymphocytes") (Details siehe [I: 75])

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei Beginn des Forschungsvorhabens St.Sch. 4145 ein hinreichendes Maß an Wissen in Bezug auf die Möglichkeiten einer biomathematischen Simulation der Verlaufskurven von Granulozyten- und Lymphozytenveränderungen nach akuter Ganzkörperbestrahlung vorhanden war: **diese Modelle führten zu einem vertieften Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen eines Versagens der granulozy-**

tären und lymphozytären Zellbildung nach Strahleneinwirkung (siehe eigene Publikationen von Brücher [II: 3]; Lehn [II: 42]; Paul 1997 [II: 46]).

4.1.2 Megakaryozyten-Blutplättchen-System

Auf der geschilderten Grundlage war es danach erforderlich, sich der Entwicklung von bio-mathematischen Modellen des Megakaryozyten-Blutplättchen-Systems zu widmen, um verstehen zu lernen, wie ein derartiges System auf eine akute bzw. chronische Strahleneinwirkung reagiert.

Das entwickelte Megakaryozyten-Blutplättchen-Modell bildet den Entstehungsprozess der Blutplättchen von der Stammzellebene bis zu den fertig entwickelten Blutplättchen ab. Das Modell wurde anhand von Daten aus Experimenten mit Nagern entwickelt und dann auf das humane System übertragen. Es beinhaltet Kompartimente für pluripotente Stammzellen, nicht-determinierte und determinierte Vorläuferzellen, endoreduplizierende Vorläuferzellen, Megakaryozyten in den vier wichtigsten Ploidieklassen und Thrombozyten. Des weiteren sind Kompartimente für Megakaryozytenvolumen und Regulationsmechanismen vorhanden. Als Modellierungstechnik wurde die Kompartimentmodellierung verwendet, die in der makroskopischen physiologischen Modellierung eine etablierte Technik darstellt. Die Implementierung des Modells wurde auf dem numerischen Softwaresystem MATLAB durchgeführt. Das Modell wurde erweitert, um Simulationen von akuten und chronischen Bestrahlungssituationen durchzuführen.

Die Struktur des erarbeiteten Modells für die Evaluation der Akut-Bestrahlung ist in Abbildung 14 gezeigt (siehe vor allem Anhang 7.4).

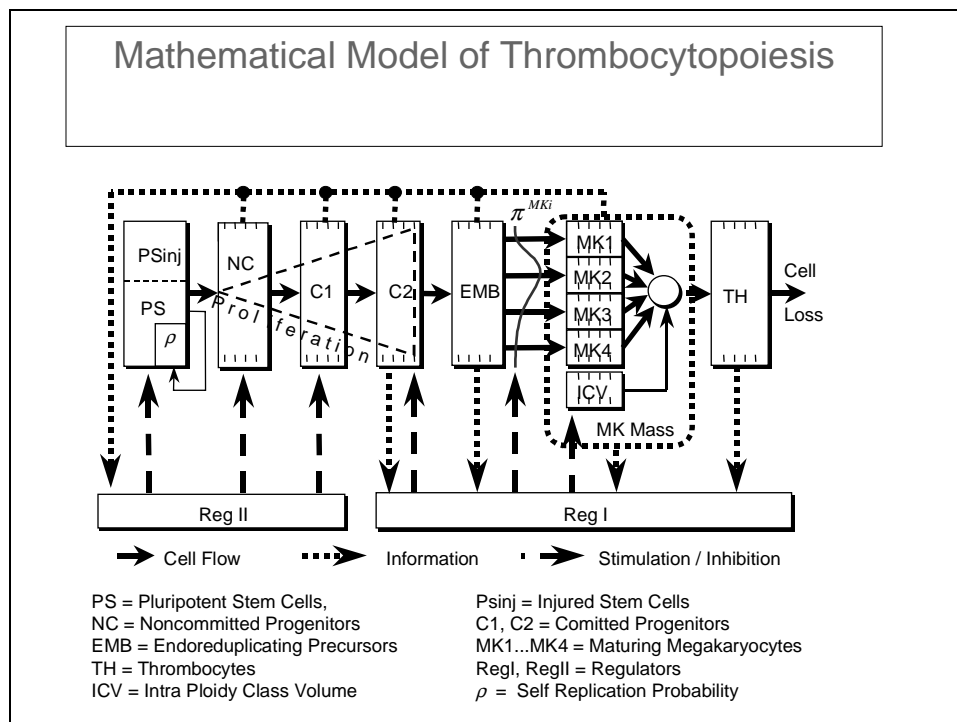


Abbildung 14: Struktur des mathematischen Modells des Blutplättchen-Erneuerungssystems für die Akutbestrahlung

Das Modell wurde nun verwendet, um den Zusammenhang zwischen den Zellbildungsausfällen, die im Blutbild von bestrahlten Patienten sichtbar werden und klinischen METREPOL-Schweregraden entsprechen, und den mit Hilfe des Modells geschätzten "survival fractions" der Stammzellen herzustellen. Abbildung 15 zeigt Beispiele von durch Optimierungsmethoden in Patientendaten gefittete Simulationen der Blutplättchen-Repopulation. Abbildung 16 zeigt die modellbasiert geschätzten Werte der Überlebensraten der Stammzellpopulation (siehe Anhang 7.1).

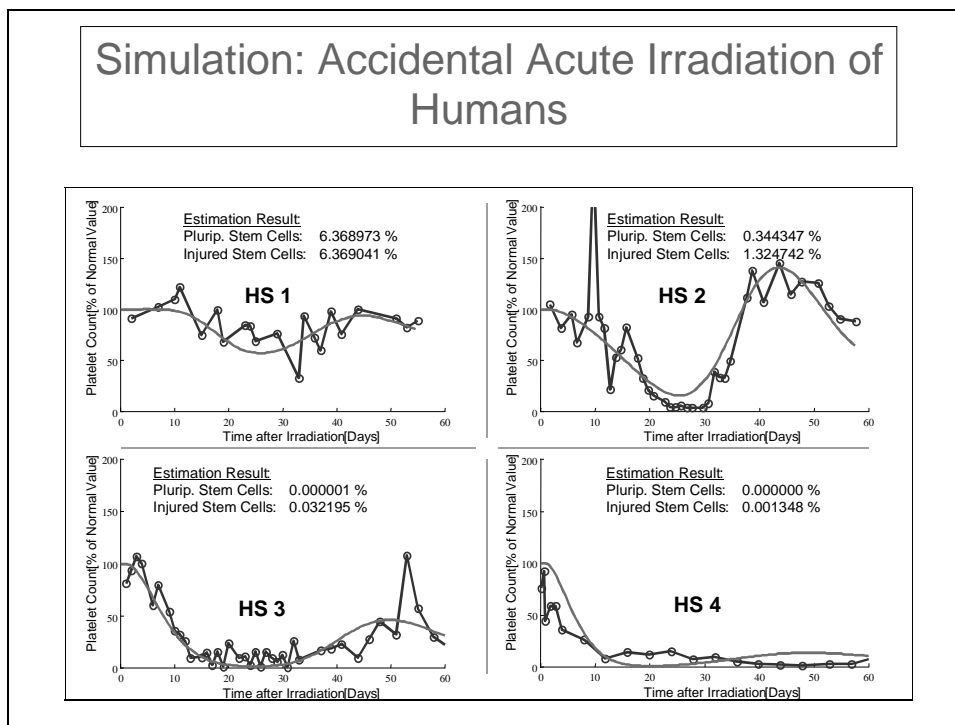


Abbildung 15: Beispiele von Patientendaten aus verschiedenen hämatopoetischen METREPOL-Gradings und Simulationsergebnissen nach Fitting der Simulationsergebnisse mit Optimierungsroutinen

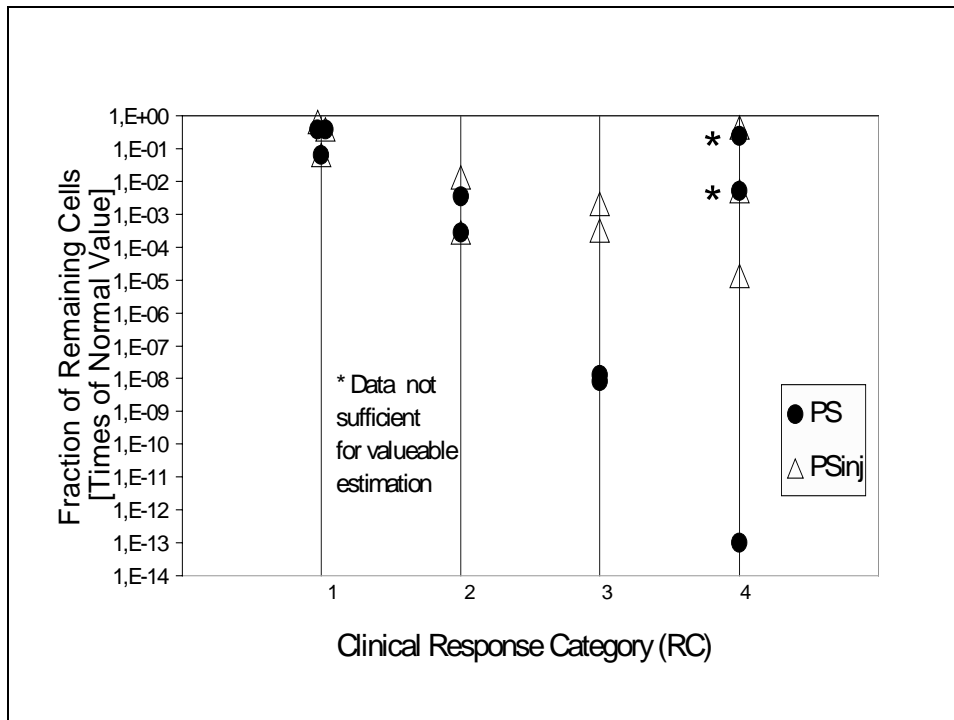


Abbildung 16: "Survival Fractions" von Stammzellen in Relation zu METREPOL-Gradings des hämatopoetischen Schweregrades

4.1.3 Simultane Verwendung der vereinfachten Modelle und neuronale Netze im Fall des "Akuten Strahlensyndroms" (siehe vor allem Anhang 7.6)

Dieser Ansatz für die Prognose der Hämatopoese entspringt dem Grundgedanken, dass sich der Schädigungszustand des blutbildenden Systems in den Reaktionen der Blutzellzahlen der Granulozyten, Lymphozyten und Thrombozyten in den ersten Tagen nach Exposition niederschlägt. Dort lassen sich charakteristische Verlaufsmuster erkennen, die je nach Schädigungszustand verschieden stark ausgeprägt sind. Um diese Verlaufsmuster quantifizierbar zu machen, wurden Teilmodelle für die "späteren" Entwicklungsstufen aus den ursprünglichen Modellen extrahiert und zur Verkürzung der benötigten Rechenzeit auf "Echtzeit" vereinfacht. Die Vereinfachungen wurden mit dem Ziel der analytischen Lösbarkeit der Modellgleichungen durchgeführt, um den Rechenaufwand für die numerische Lösungsberechnung für die jeweiligen Differentialgleichungssysteme zu vermeiden. Ein dadurch entstehender Verlust in der Genauigkeit der Modellgleichungen äußert sich nur gering, da dieser durch die Unschärfe der Messdaten bei Weitem überdeckt wird. Rechenaufwand wird dadurch hauptsächlich nur noch für das "Fitten" der Modelloutput-Kurven in Patientendaten benötigt.

Abbildungen 17 bis 19 zeigen die jeweils mit Hilfe der vereinfachten Modelle quantifizierten charakteristischen Muster und Quantifizierungsansätze, die bei unterschiedlicher Ausprägung der Strahlenschädigung verschieden stark ansprechen.

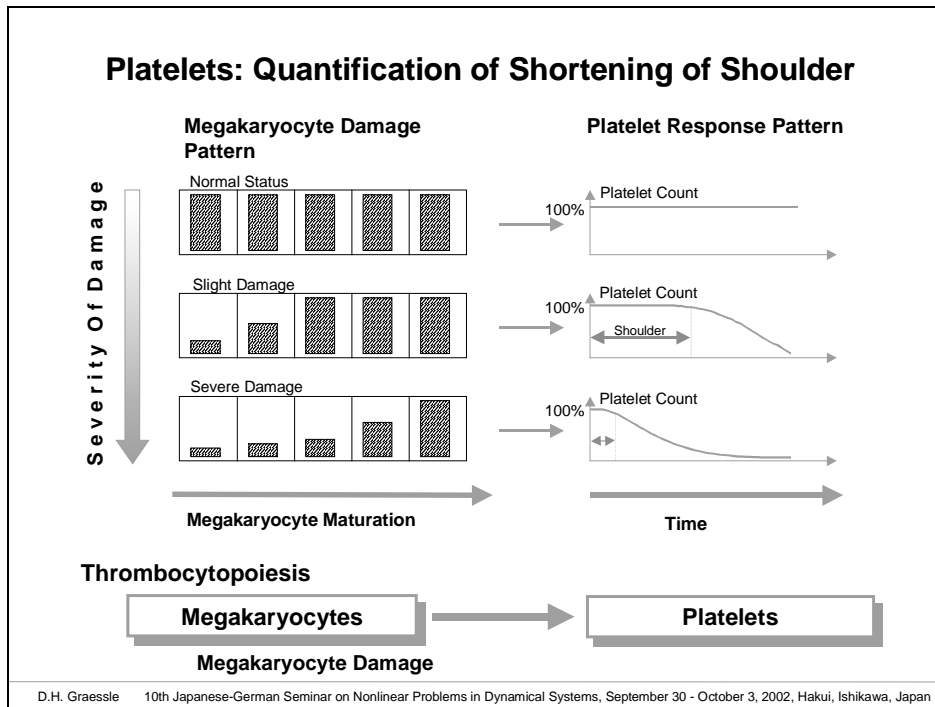


Abbildung 17: Quantifizierung der "Schulter"-Länge der Thrombozytenkonzentration nach Strahlenexposition

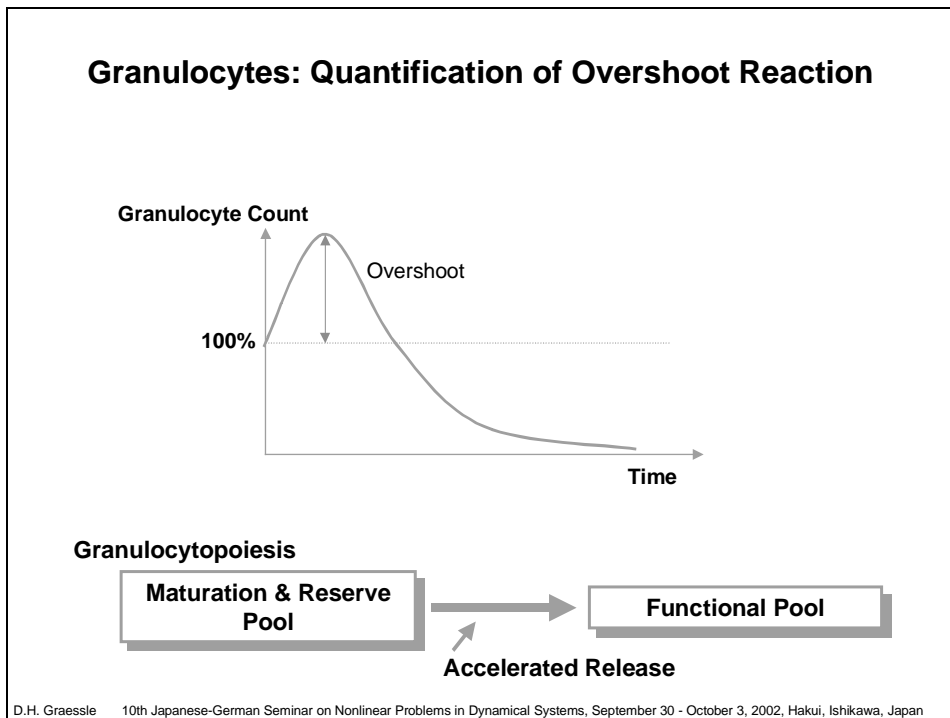


Abbildung 18: Quantifizierung der "Overshoot"-Reaktion der Granulozytenkonzentration nach Strahlenexposition

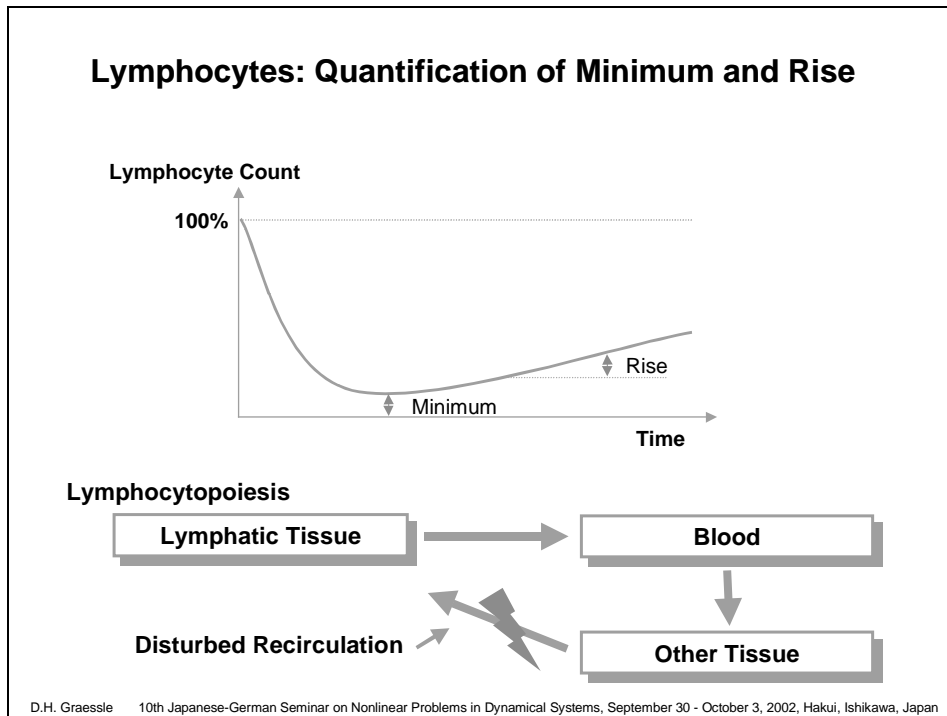


Abbildung 19: Quantifizierung der Abfall- und ev. folgenden Anstiegs-Reaktion der Lymphozytenexposition nach Strahlenexposition

Mit Hilfe dieser Modelle werden insgesamt 4 Parameter berechnet, die die jeweiligen Muster nunmehr quantitativ messbar machen. Da keine fest definierten Regeln zur Zuordnung von Verlaufsmustern zu Schweregraden (siehe METREPOL [II: 17]) verfügbar waren, wurden zur Auswertung der Parametersätze verschiedene neuronale Netze auf Daten unserer Datenbank trainiert. Als Referenz für das Lernfeedback wurden hämatopoetische Schweregrade benutzt, die mittels längerfristiger Datenreihen (bis zu 60 Tage) von medizinischem Fachpersonal zugeordnet wurden. Die Architektur des Lern- und Anwendungs-Systems zeigt Abbildung 20.

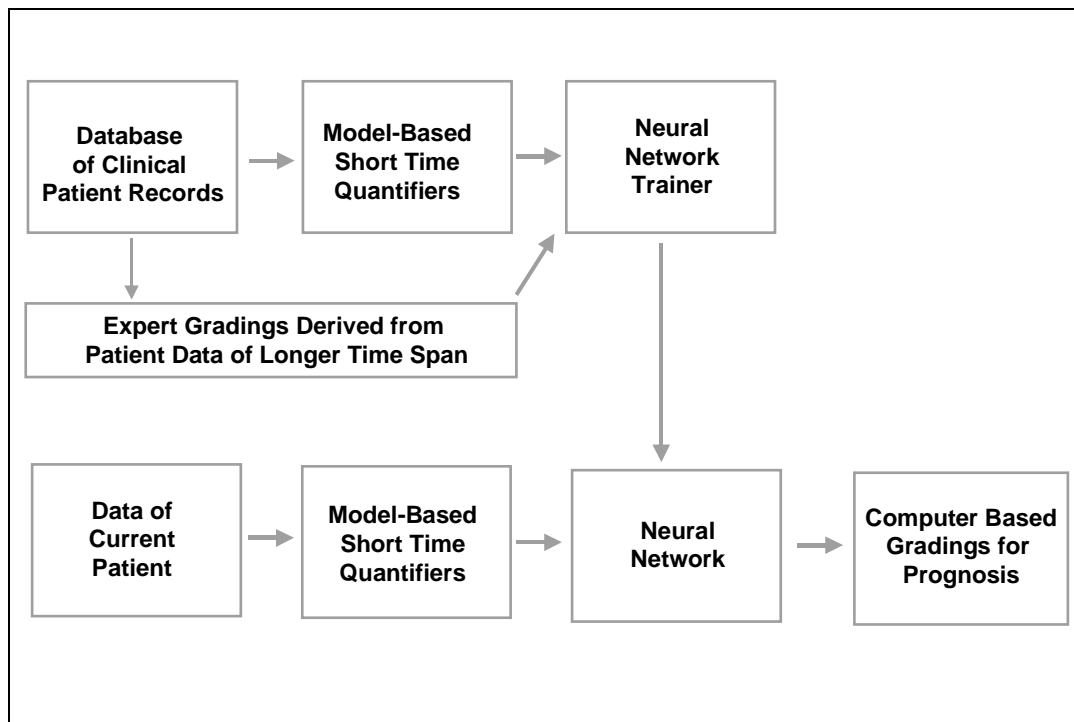


Abbildung 20: Architektur des Systems zur Erkennung der Hämatopoieseschädigung mit mathematischen Modellen und einem neuronalen Netz.

Abbildung 21 zeigt die erzielten Resultate der automatischen Prognose von hämatopoetischen (METREPOL-)Schweregraden mit Hilfe des modell-neuronalen Ansatzes. Die Ergebnisse zeigen sehr hohe Trefferraten auf, insbesondere, wenn man berücksichtigt, dass hierbei nur Daten der Blutbilder der ersten 6 Tage nach Exposition verwendet wurden.

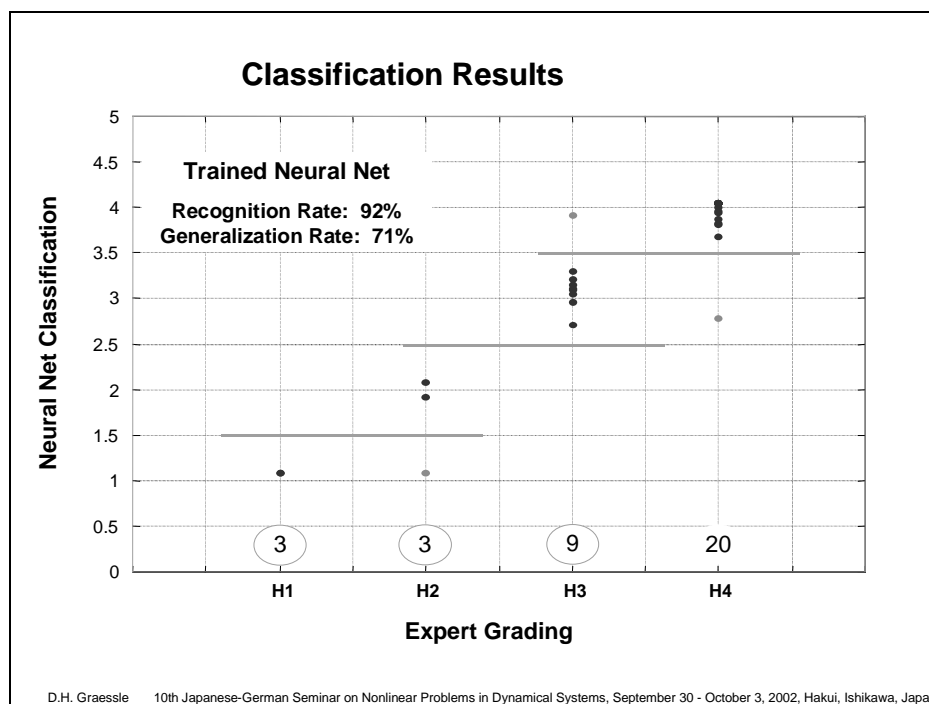


Abbildung 21: Ergebnisse der Erkennung von hämatopoetischen Schweregraden mit Hilfe des kombinierten modell-neuronalen Ansatzes

4.1.4 Chronisches Strahlensyndrom: Das Phänomen des "Excess Cell Loss" (Details siehe Anhang 7.4)

Durch die Integration des "excess cell loss" in die mathematischen Modelle der Hämatopoese wurde die Grundlage für eine mathematische Schätzung der Zellverlustraten aus Experimentaldaten geschaffen. Das erweiterte Blutplättchen-Modell wurde nun auf die Daten der Argonne-Hunde angewandt, um für verschiedene experimentelle Dosisgruppen aus den jeweiligen gruppierten Blutzellzahlen die entsprechenden Zellverlustraten mit Optimierungsrechnungen zu ermitteln. Abbildung 22 zeigt gepoolte Blutbilddaten von Hunden verschiedener Dosisgruppen und die zugehörigen gefitteten Simulationsergebnisse, die durch verschiedene "excess-cell-loss"-Raten charakterisiert werden.

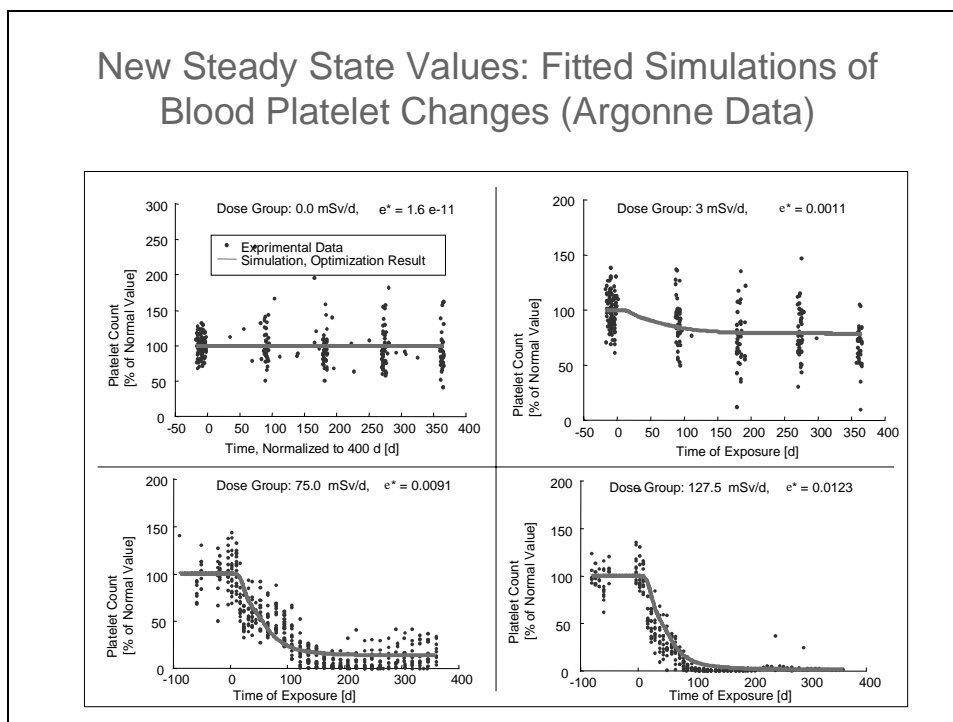


Abbildung 22: Experimentelle Thrombozytenwerte aus verschiedenen Dosisgruppen der Argonne-Hunde und Simulationsergebnisse

Abbildung 23 zeigt die Ergebnisse der ermittelten Zellverlustraten in den jeweiligen Dosisgruppen. Zum besseren Verständnis der Ereignisse auf Mikroebene wurden die Dosisraten in mikrodosimetrische Particle-Traversals pro Zelle und Tag umgerechnet. Die Umrechnung erfolgte auf den Annahmen von einer durchschnittlichen Zellmasse von 1 ng, den beiden Gamma-Strahlungspeaks von ^{60}Co und dadurch generierten Compton-Elektronen.

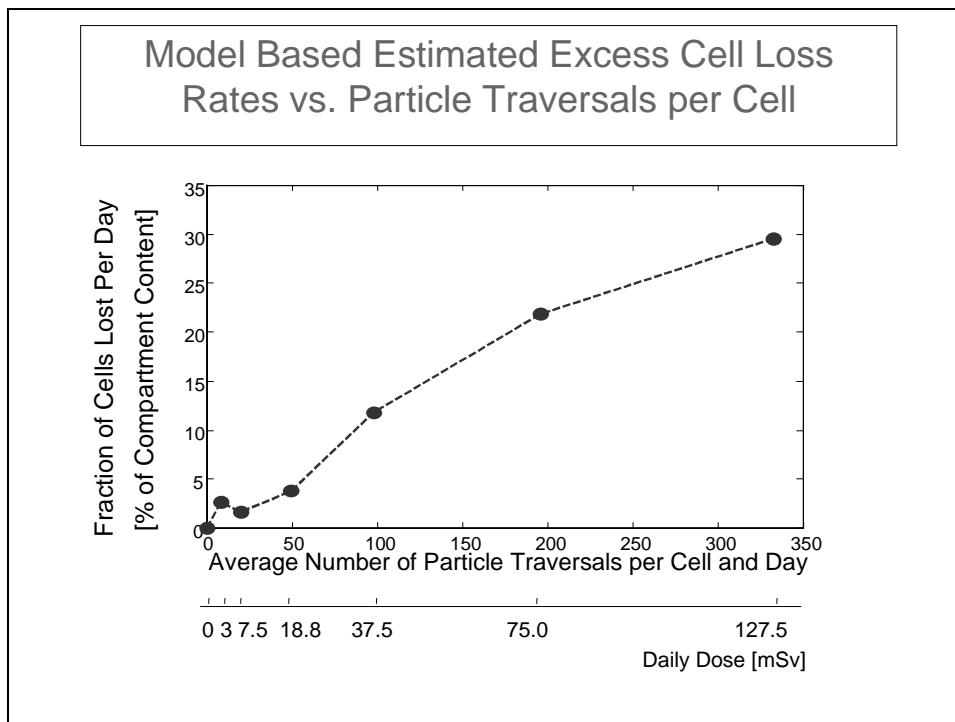


Abbildung 23: Ermittelte "excess-cell-loss"-Raten und die zugehörigen Dosisgruppen und mikrodosimetrische Particle-Traversals pro Zelle und Tag

Die Untersuchung des Verhaltens des blutbildenden Systems unter chronischer Strahlenbelastung mit Hilfe von Simulationen zeigt eine relative Stabilität des Systems in einem bestimmten Bereich des Zellverlusts. Mit zunehmendem Zellverlust kommt es zu einer rapide ansteigenden Versagenswahrscheinlichkeit des Systems, über einem bestimmten Wert der Zellverlustrate bricht das System innerhalb kürzester Zeit zusammen. Abbildung 24 zeigt das Verhalten der Kompartimente für Stammzellen und Blutplättchen des Megakaryozyten-Modells für zunehmende Zellverlustraten. Beachtenswert ist hierbei ein in weiten Bereichen kompensiertes Funktionieren des Systems, welches in eine "turbulence region" übergehen kann, in der kleinere Schwankungen z. B. der Zellverlustrate das System sehr schnell zum Zusammenbruch bringen können.

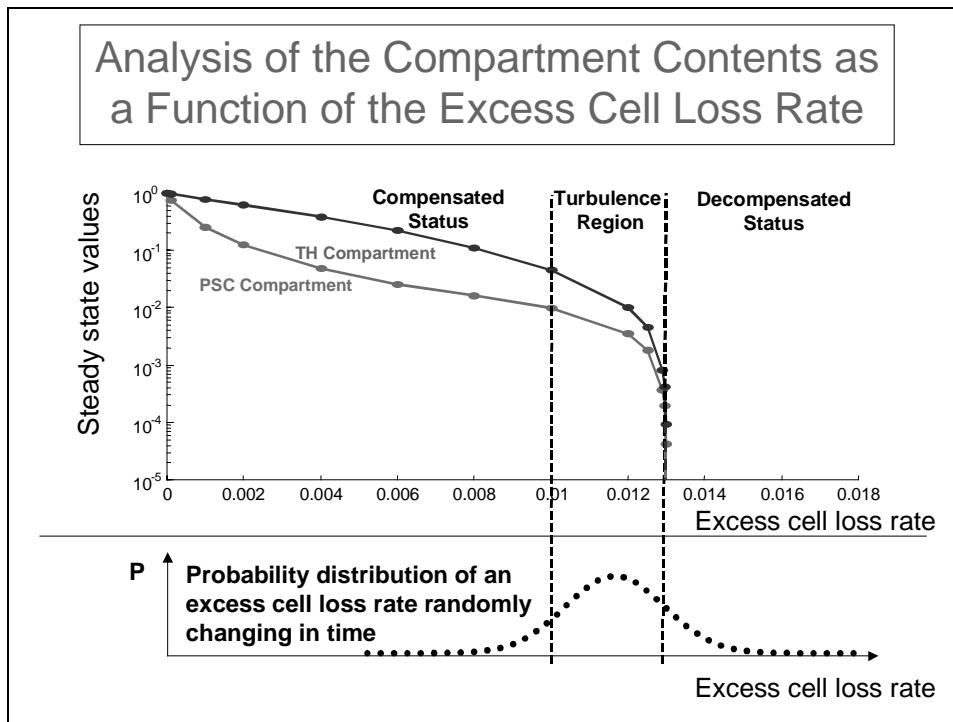


Abbildung 24: Kompartimentinhalte als Funktion des zusätzlichen Zellverlustes („excess cell loss“) (TH = Thrombozyten des peripheren Blutes, PSC = pluripotente Stammzellen im Knochenmark). Die zusätzliche Zellverlustrate ist abhängig von der täglichen Strahlenexposition. Steigt die Dosisrate bzw. die Zellverlustrate über einen bestimmten Wert, kommt man in einen Turbulenzbereich, in dem ein Zusammenbruch des Systems immer wahrscheinlicher wird.

Dies kann einen Erklärungsansatz für das "plötzlich" auftretende Versagen der Hämatopoese bieten, wie es in Experimenten mit Hunden beobachtet wurde. Abbildung 24 zeigt in Simulationen des Megakaryozyten-Modells die starken Schwankungen des Thrombozyten-Wertes bei strahleninduziertem "excess-cell-loss"-Einfluß mit einer zusätzlich stochastisch induzierten normalverteilten Schwankung der Zellverlustrate mit einem CV (coefficient of variation) von nur 10%

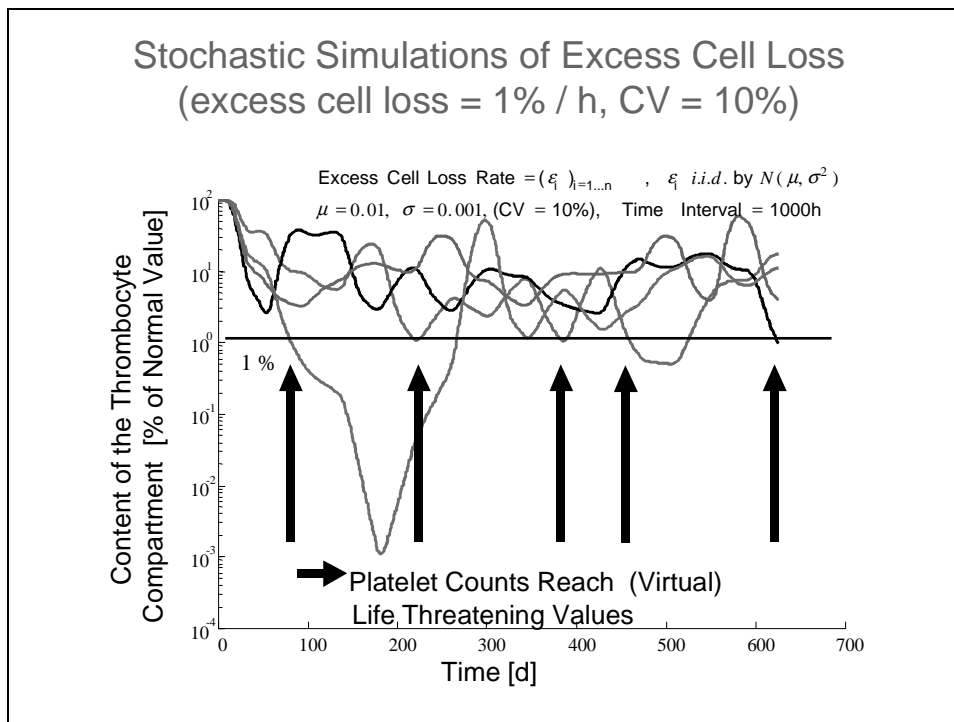


Abbildung 25: Simulationen von Thrombozytenkonzentrationen im Blut unter chronischer Strahlenexposition mit zufällig eintretenden geringen Variationen der Zellverlustrate. Man erkennt die Zufälligkeit eines Zusammenbruchs des Systems (markiert durch Pfeile) mit Absinken der Thrombozytenzahlen unter einen kritischen Wert. Die Folge ist eine Zufallsverteilung der Überlebenszeit im Strahlenfeld.

4.1.5 Zusammenfassende Schlussbemerkungen

Im Mittelpunkt dieses Forschungsvorhabens St.Sch. 4145 stand die **Erstellung von Hämatopoese-modellen aufgrund datenbankmäßig detailliert erfasster Strahlenunfälle**. Es gibt gar keinen Zweifel, dass unsere Arbeitsgruppe nunmehr eine Konzeption des pathophysiologischen Verständnisses des "Akuten Strahlensyndroms" erarbeitet hat, das es dem Kliniker unschwer erlaubt zu verstehen, welche Vorgänge zu den Blutbildveränderungen nach akuter wie auch nach chronischer Strahleneinwirkung führen.

Im Mittelpunkt des Verständnisses der Schädigung der Hämpoese steht die Reaktionsmöglichkeit des hämpoetischen Stammzellspeichers auf ionisierende Ganzkörperbestrahlung. Das A und O der Pathophysiologie der Strahlenschädigung des hämpoetischen Systems ist die Feststellung des **Ausmaßes der Schädigung des Stammzellspeichers durch ionisierende Ganzkörperbestrahlung**. Sowohl das Granulozyten- als auch das Megakaryozyten-Blutplättchen-System reagieren auf eine Ganzkörperbestrahlung proportional zur Schädigung des Stammzellkompartiments.

Was die Analyse des Initialverlaufes von Granulozyten, Thrombozyten und Lymphozyten nach einer akuten Ganzkörperbestrahlung angeht, so gelingt es, **mit Hilfe des "integrierten hämpoetischen Modells mit neuronalem Ansatz" innerhalb kürzester Zeit, eine Prognose zu wagen in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit der spontanen Regenerationsfähigkeit der Blutzellbildung**. Dieses integrierte hämpoetische Simulationsmodell schließt auch die Betrachtung ein, dass der Stammzellspeicher der Hämpoese im gesamten Skelett-

system verteilt ist, so dass auch bei einer erheblichen Teilkörperbestrahlung mit relativem Schutz von bestimmten Anteilen der Hämopoese erfasst wird, dass eine Spontanregeneration möglich wird.

Auf der anderen Seite erlaubt die retrospektive Analyse von einem kompletten Verlauf der Granulozyten und Blutplättchen nach Strahleneinwirkung auf das Ausmaß der Schädigung im Stammzellspeicher zurückzuschließen.

Hier bleiben noch in erheblichem Umfang Aufgaben, nämlich bei vielen Patienten mit akutem Strahlensyndrom die vorhandenen Blutverlaufskurven systematisch, biomathematisch zu beschreiben und die Verlaufskurven auf geschädigte und zerstörte Stammzellspeicher zurückzuführen.

4.2 Neue Formen der Diagnostik und Therapie von Strahlenkrankheiten: das METREPOL-Konzept

(Eigene Publikationen siehe: Densow 1997 [II: 4]; Fliedner et al. 1998 [II: 9]; Fliedner TM, Friesecke I and Beyrer K (eds.) 2001 [II: 17] (siehe auch Anhang 7.1); Fliedner et al. 2000 [II: 11]; Fliedner 2002 [II: 22] (siehe auch Anhang 7.2); Friesecke et al. 1999 [II: 30])

4.2.1 Vorbemerkungen und Problemstellung

Die Ulmer Arbeitsgruppe Strahlenmedizinische Forschung ist anerkanntes WHO-Kollaborationszentrum für Strahlenunfallmanagement. Darüber hinaus wird seine Tätigkeit seit Jahrzehnten im Rahmen der EURATOM der Europäischen Gemeinschaften finanziell gefördert. Wir wurden ermutigt, auf der Grundlage unserer Erfahrungen und auf der Grundlage unserer pathophysiologischen und biomathematischen Denkansätze, die Konzeption der Erkennung und Behandlung von Erkrankungen durch Ganzkörperexpositionen durch ionisierende Strahlen neu zu bearbeiten. Unsere Arbeitsgruppe bekam die Möglichkeit, federführend zu sein für eine "Concerted Action" mit dem Titel "**Medical Treatment Protocols** for Radiation Accident Victims as a Basis for a Computerised Guidance System" (METREPOL). Diese "Concerted Action" begann im Dezember 1997 und ermöglichte es, die Ulmer Forschungserkenntnisse im internationalen Rahmen zu erörtern und ein gemeinsames europäisches Konzept der Behandlung von Strahlenunfallopfern zu entwickeln. Der Zweck dieses interdisziplinären Projektes lag darin, einen völlig neuen Ansatz zu finden für die medizinische Handhabung von Strahlenunfällen in Bezug auf diagnostische Maßnahmen und therapeutische Optionen. Diese sollten sich auf einer systematischen Analyse der Gesundheitsstörungen nach akuter Strahlenexposition stützen. Da unsere Arbeitsgruppe mit dem Datenbanksystem SEARCH den größten Überblick in Europa hat über die klinischen Verlaufsformen der "Akuten Strahlenkrankheit", wurde uns die Federführung für dieses interinstitutionelle Bewertungsprojekt übertragen.

Es ist lange bekannt, dass das "Akute Strahlensyndrom" außerordentlich komplex ist, insbesondere auch durch die Schädigung verschiedener Organsysteme. Diese Interaktionen sind bisher aus pathophysiologischer Sicht noch weitgehend unerforscht. Darüber hinaus erfordert die medizinische Behandlung von Patienten mit dem "Akuten Strahlensyndrom" eine unmittelbare sofortige Spezialbehandlung. Daher ist ein internationaler Konsens über die Handhabung von Strahlenunfallpatienten unabdingbar. Die Ergebnisse dieser Gemeinschaftsarbeit zwischen Arbeitsgruppen in Deutschland, Frankreich, Großbritannien und den Niederlanden führten zu einem "Manual on the Acute Radiation Syndrome" mit dem Titel "Medical Ma-

agement of Radiation Accidents". Es wurde durch das British Institute of Radiology in London im Jahre 2001 veröffentlicht (siehe Anhang 7.1). Was die Vorgehensweise bei der Bearbeitung des Themas betrifft, so darf angemerkt werden, dass eine Kerngruppe von 11 qualifizierten Wissenschaftlern aus den genannten Ländern das METREPOL-Konzept erarbeitet hat. Als dieses entwickelt war, wurde sie einer Expertengruppe zur Diskussion vorgelegt. Diese bestand aus 14 weiteren Wissenschaftlern aus Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, der Schweiz und den USA. Damit konnte ein sehr breiter internationaler Konsens hergestellt werden über eine völlig neue Art der medizinischen Vorgehensweise beim "Akuten Strahlensyndrom", die vom Prinzip her auf eine Dosisabschätzung verzichten kann und sich lediglich auf klinische Indikatoren und Vorgehensweisen stützt. Die ausführliche Publikation ist diesem Bericht in Anhang 7.1 beigelegt. Sie kann jederzeit beim British Institute of Radiology bestellt werden.

4.2.2 Das "Response Category"-Konzept zur Erkennung von Strahlenkrankheiten

Das "Response Category"-Konzept des METREPOL-Ansatzes zur medizinischen Handhabung von Strahlenunfallpatienten ist systematisch eingebettet in ein Schema zur Handhabung eines Strahlenunfallpatienten. In Abbildung 26 ist die Vorgehensweise zur Diagnostik und Therapie eines Patienten mit einem "Akuten Strahlensyndrom" schematisch dargestellt.

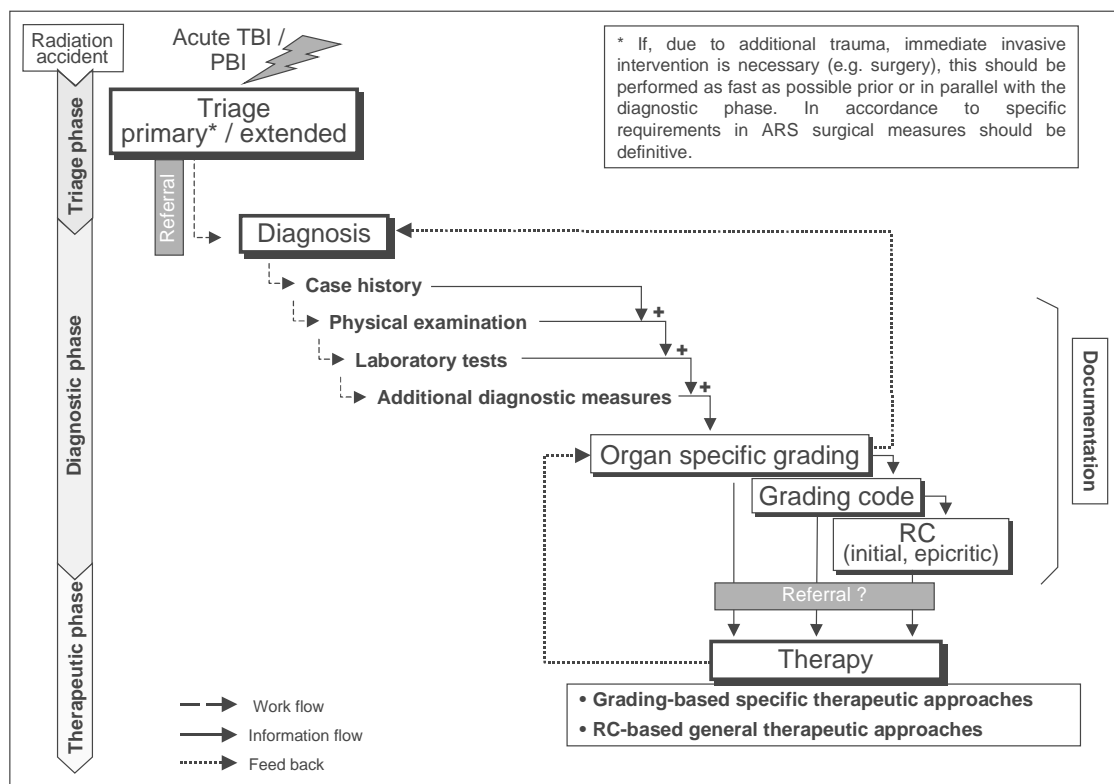


Abbildung 26: Schematische Darstellung des diagnostischen Vorgehens bei akzidentellen Strahlenexpositionen

Nach einer akzidentellen akuten Ganz- oder wesentlichen Teilkörperbestrahlung ist in jedem Fall eine Triage erforderlich. Sollte der Patient in einen lebensbedrohlichen Zustand eingeliefert werden, so sind natürlich in aller erster Linie lebensrettende Maßnahmen erforderlich, wie bei jedem medizinischen Notfall. Auf der anderen Seite sollte ein in der Medizin üblicher Weg beschritten werden, um letztlich zu einer "Response Category" zu kommen (siehe RC im Schema). Dabei geht es darum, möglichst rasch das Ausmaß und die Art der Strahlenwirkung zu analysieren als Grundlage einer kausalen Therapie.

Der Weg dorthin kann schnell durchschritten werden (schwere Fälle) oder kann eine gewisse Zeit in Anspruch nehmen, insbesondere wenn noch recherchiert werden muss oder Spezialuntersuchungen erforderlich erscheinen.

Zunächst ist die Vorgeschichte so gut wie möglich zu erfassen, d. h. es muss genau vom Patienten oder von der Begleitperson eruiert werden, was sich ereignet hat und welche Frühsymptome aufgetreten sind. Danach muss eine gründliche internistische körperliche Untersuchung stattfinden (physical examination), die eine Bestandsaufnahme aller äußerlich erkennbarer Symptome zur Folge hat (Hauterytheme, Schmerzen usw.). Darüber hinaus sind sofort Blutentnahmen notwendig bzw. weitere Laboratoriumsproben abzunehmen, um "Initialwerte" zu haben. Von größter Bedeutung ist dabei die Blutentnahme für ein komplettes Blutbild (das alle 6 Stunden in den ersten 6 Tagen wiederholt werden sollte) mit Bestimmung der Absolutzahlen für Granulozyten, Lymphozyten und Thrombozyten (pro μl Blut) sowie Untersuchungen der Histokompatibilität, ggf. Chromosomenanalysen usw. Weitere diagnostische Maßnahmen können erforderlich sein, je nach den Lokalbefunden.

Dieses Vorgehen in der Triage-Phase ist in Abbildung 27 im Detail dargestellt. Diese Abbildung zeigt, auf welche Symptome man zu achten hat. Diese sind unschwer in den ersten Stunden und Tagen zu beobachten, wobei es auch darauf ankommt, den zeitlichen Verlauf des Auftretens und Verschwindens genau zu erfassen.

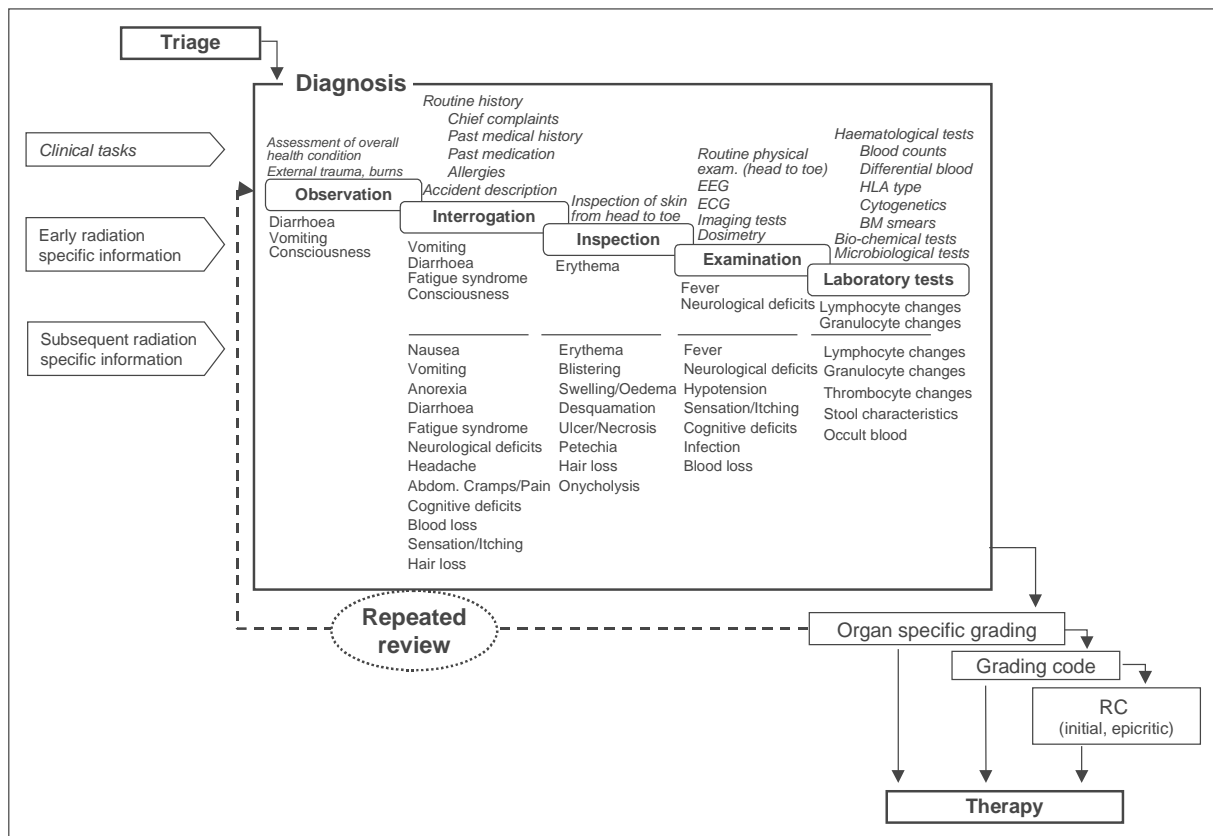


Abbildung 27: Diagnostik der gesundheitlichen Schäden nach akzidenteller Strahlenexposition: Klinische Ziele sowie Erfassung allgemeiner und strahlenmedizinischer Indikatoren

Diese Erhebungen können dann genutzt werden, um ein "Grading" der einzelnen kritischen Organsysteme (neurovaskuläres System, hämopoetisches System, kutanes System und gastrointestinales System) in Abhängigkeit von der Zeit nach der Strahlenexposition durchzuführen. Die klinische Grundlage und Begründung eines wirkungsorientierten "Gradings" nach Ganzkörperstrahlenexposition geht aus Tabelle 1 hervor (siehe Kapitel 3.2).

Da ein "Akutes Strahlensyndrom" (ARS) ein außerordentlich komplexes und dynamisches Geschehen darstellt, dient das "Grading" dazu, sich "Organ für Organ" über den Stand und das Ausmaß der Wirkung zu informieren. Aufgrund der Beobachtung von einer großen Zahl von Patienten mit einem ARS steht fest, dass es vier klinisch besonders kritische Organsysteme gibt, die letztlich das Erscheinungsbild eines ARS bestimmen. Es sind dies das neurovaskuläre System (N), das hämatopoetische System (H), das System der Haut (kutanes System) (C) und das gastrointestinale System (G). Es ist daher erforderlich, zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Bestrahlung das Schädigungsausmaß dieser vier Systeme semiquantitativ zu beurteilen auf der Grundlage von systemspezifischen Indikatoren, wie sie in Abbildung 28 (siehe unten) dargestellt sind. Unter Nutzung des pathophysiologischen Wissens über den Verlauf des ARS bei vielen Patienten (siehe METREPOL Kapitel 3 und 4) ist es danach un schwer möglich, für einen bestimmten Zeitpunkt des Krankheitsgeschehens festzuhalten, welche prognostische Aussage zutreffen sollte, also "mild damage" (Grading Code 1), "Moderate damage" (Grading Code 2), "severe damage" (Grading Code 3) und "serious/fatal damage" (Grading Code 4).

Dieser "Grading Code" (siehe Tabelle 1 und Abbildung 28) stellt eine gewichtete Beschreibung des strahleninduzierten klinischen Problemfeldes eines spezifischen Patienten dar und erlaubt eine prognostische Aussage und daraus abgeleitet einen Hinweis auf notwendige und sinnvolle Behandlungsstrategien. Das "Grading" muss in den ersten 10 Tagen nach einer akuten Strahleneinwirkung mehrfach wiederholt werden auf der Grundlage der Entwicklung der Laborbefunde und des Allgemeinbefindens und unter Berücksichtigung des pathophysiologischen Wissens über den Ablauf eines ARS.

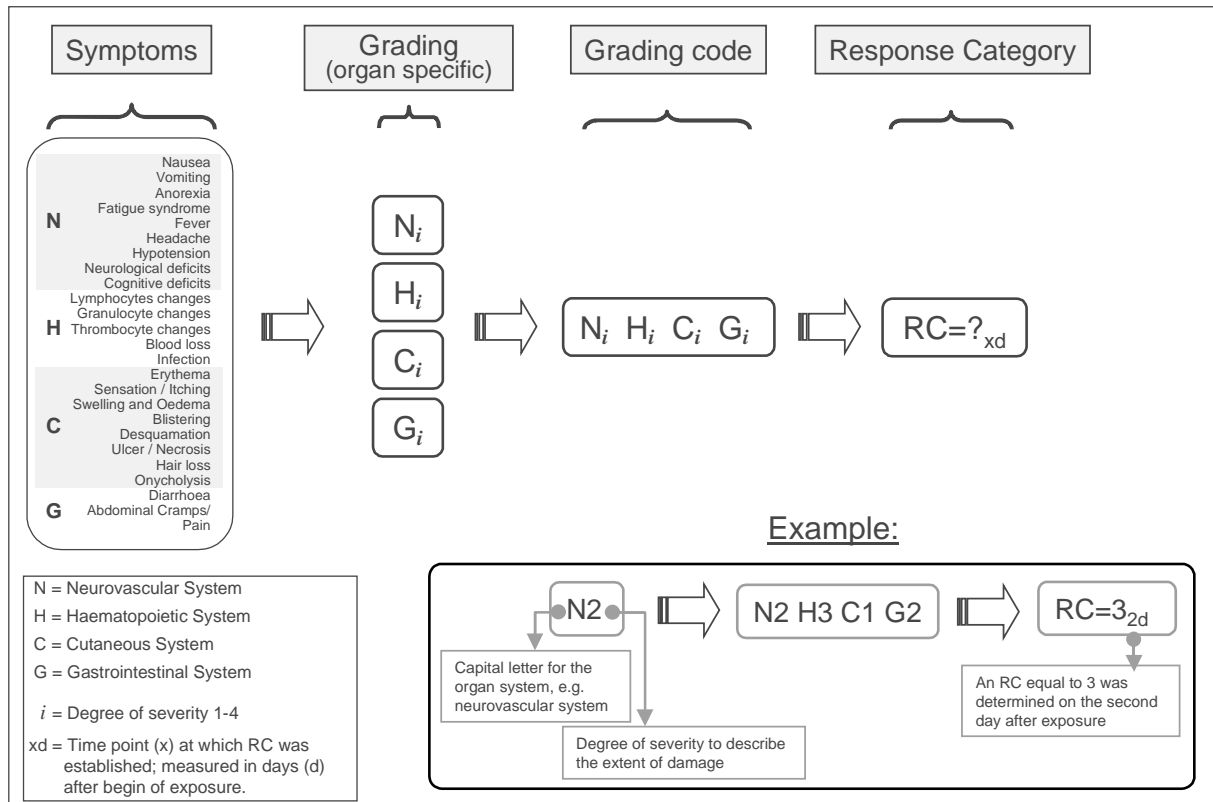


Abbildung 28: Terminologie des "Response-Category"-Konzeptes: Grading Codes N_i , H_i , C_i , G_i führt zu einer "Response Category" 1-4 für jeweils einen bestimmten Tag nach Strahleneinwirkung

Abbildung 28 zeigt die prinzipielle Vorgehensweise bei der Bestimmung einer "Grading Code"-gewichteten "Response Category". Der "Beispielfall" zeigt einen "Grading Code" N2 H3 C1 G2. Daraus leitet sich eine "Response Category" RC3 am zweiten Tag nach Strahleneinwirkung ab. Der "Code" sagt aus: eine schwere aber wahrscheinlich reversible Schädigung der Hämatopoese (H3), eine geringfügige Beanspruchung der Haut (C1), aber eine moderate Schädigung des gastrointestinalen Systems (G2) (recovery with possible deficit) (siehe Tabelle 1). Insgesamt wird das klinische Geschehen mitbestimmt durch eine moderate Beeinträchtigung des neurovaskulären Systems (N2), also gab es z. B. Übelkeit und Erbrechen, Erschöpfung, aber keine schwere Blutdruckkrise oder neurologische Defizite. Die resultierende Zuordnung dieses Patienten zur "Response Category" RC3 am zweiten Tag nach Strahleneinwirkung ergibt sich aus den Zeichen einer schweren Schädigung des hämatopoetischen Systems und signalisiert die Notwendigkeit seiner Einweisung in eine Spezialabteilung der Hämatologie mit allen therapeutischen Möglichkeiten und auch der intensivmedizinischen Sterilbehandlung. Ebenso RC3 wäre die richtige Kategorie, wenn beispielsweise erhebliche Hautschäden vorliegen, die einen "Grading Code" von C3 erfordern (ausgedehnte strahlenbedingte Hautschäden). In diesem Fall wäre die Behandlung des Patienten die Domäne der

Dermatologie. Falls das "Grading" einen "Code" von z. B. H3 und C3 ergibt, könnte es angezeigt sein, den Patienten der "Response Category" RC4 zuzuordnen. Das erfordert dann die Behandlung in einer hoch qualifizierten klinischen Einrichtung mit Intensivmedizin und erheblicher Kompetenz in allen Bereich der klinischen Medizin.

In Abbildung 29 ist eine Tabelle aufgeführt, die es erlaubt, für einen bestimmten Zeitpunkt die einzelnen Indikatoren in Bezug auf die Schwere der Reaktion abzufragen. Mit Hilfe dieser Schweregradzuordnung kann dann ein "Grading" durchgeführt werden, insbesondere wenn man die "Soll-Tabelle" (siehe Abbildung 30) berücksichtigt, in der die Schweregrade der einzelnen Symptome dargestellt sind, wie sie bei früheren Strahlenunfällen beobachtet wurden.

Patient ID:		Beginning of exposure:				Examiner:			
Date and time of examination									
N	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity
Nausea									
Vomiting									
Anorexia									
Fatigue syndrome									
Fever									
Headache									
Hypotension									
Neurological deficits									
Cognitive deficits									
Maximum									
Grading N									
H	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity
Lymphocyte changes									
Granulocyte changes									
Thrombocyte changes									
Infection									
Blood loss									
Maximum									
Grading H									
C	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity
Erythema									
Sensation/itching									
Swelling/oedema									
Blistering									
Desquamation									
Ulcer/necrosis									
Hair loss									
Onycholysis									
Maximum									
Grading C									
G	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity
Frequency (stool)									
Consistency (stool)									
Mucosal loss/d (stool)									
Bleeding/d (stool)									
Abdominal cramps/pain									
Maximum									
Grading G									
Grading code	N_H_C_G_	N_H_C_G_	N_H_C_G_	N_H_C_G_	N_H_C_G_	N_H_C_G_	N_H_C_G_	N_H_C_G_	N_H_C_G_
RC =									
Days after exposure									

Abbildung 29: Formblatt zur praktischen Verwendung bei Strahlenunfallpatienten zur Information über das Organ-"Grading" und die "Response Category" zu verschiedenen Zeitpunkten nach Strahleneinwirkung

Symptom	Degree 1	Degree 2	Degree 3	Degree 4
N				
Nausea	mild	tolerable	intense	excruciating
Vomiting	occasional, 1/d	intermittent, 2–5/d	persistent, 6–10/d	refractory >10/d or parenteral nutrition
Anorexia	able to eat, reasonable intake	significantly decreased intake but able to eat	no significant intake	parenteral nutrition
Fatigue syndrome ^a	able to work or perform normal activity	interferes with work or normal activity	needs some assistance for self-care	prevents daily activity
Fever	<38 °C	38–40 °C	>40 °C for less than 24 h	>40 °C for more than 24 h or accompanied by hypotension
Headache	minimal	tolerable	intense	excruciating
Hypotension	HR>100/BP>100/70	BP<100/70	BP<90/60; transient	BP<80/?; persistent
Neurological deficits ^b	barely detectable neurological deficit; able to perform normal activity	easily detectable neurological deficit, no significant interference with normal activity	prominent neurological deficit, significant interference with normal activity	life threatening neurological signs, loss of consciousness
Cognitive deficits	minor loss of memory, reasoning and/or judgement	moderate loss of memory, reasoning and/or judgement	major intellectual impairment since accident	complete memory loss and/or incapable of rational thought
H				
Lymphocyte changes ^c	≥1.5 × 10 ⁹ /l	<1.5–1 × 10 ⁹ /l	<1–0.5 × 10 ⁹ /l	<0.5 × 10 ⁹ /l
Granulocyte changes ^d	≥2 × 10 ⁹ /l	<2–1 × 10 ⁹ /l	0.5–1 × 10 ⁹ /l	<0.5 × 10 ⁹ /l or initial granulocytosis
Thrombocyte changes ^e	≥100 × 10 ⁹ /l	<100–50 × 10 ⁹ /l	<50–20 × 10 ⁹ /l	<20 × 10 ⁹ /l
Infection	local; no antibiotic therapy required	local; only local antibiotic therapy required	systemic; p.o. antibiotic treatment sufficient	sepsis; i.v. antibiotics necessary
Blood loss	petechiae; easy bruising; normal Hb	mild blood loss with <10% decrease in Hb	gross blood loss with 10–20% decrease in Hb	spontaneous bleeding or blood loss with >20% decrease in Hb
C				
Erythema ^f	minimal and transient	moderate; isolated patches <10 cm ² ; not more than 10% of body surface (BS)	marked; isolated patches or confluent; 10–40% of BS	severe ^g ; isolated patches or confluent; >40% of BS; erythroderma
Sensation/itching	pruritus	slight and intermittent pain	moderate and persistent pain	severe and persistent pain
Swelling/oedema	present; asymptomatic	symptomatic; tension	secondary dysfunction	total dysfunction
Blistering	rare, with sterile fluid	rare, with haemorrhage	bullae with sterile fluid	bullae with haemorrhage
Desquamation	absent	patchy dry	patchy moist	confluent moist
Ulcer/necrosis	epidermal only	dermal	subcutaneous	muscle/bone involvement
Hair loss	thinning, not striking	patchy, visible	complete and most likely reversible	complete and most likely irreversible
Onycholysis	absent	partial	∅	complete
G				
Diarrhoea				
Frequency	2–3 stools/d	4–6 stools/d	7–9 stools/d	≥10 stools/d; refractory diarrhoea
Consistency	bulky	loose	sloppy	watery
Mucosal loss/d	intermittent	intermittent with large amount	persistent	persistent with large amount
Bleeding/d	occult	intermittent	persistent	gross haemorrhage
Abdominal cramps/pain	minimal	tolerable	intense	excruciating

Abbildung 30: Charakterisierung der Schwere der Organveränderungen in Bezug auf ihre Klassifizierung nach Schweregraden 1-4 (Organ-"Grading")

Daraus erfolgt dann die Bestimmung einer auf einen Zeitpunkt bezogenen "Response Category" auf der Grundlage von organsystembezogenen "Grading Codes" zur Abschätzung der Schwere gesundheitlicher Schäden beim Strahlenunfall.

Zusammenfassend sei folgendes festgestellt: **Letztlich dient diese systematische Abfrage von Symptomen und Indikatoren also der Zuordnung eines Patienten zu einer "Reaktions-Kategorie"**, die jeweils charakteristische therapeutische Maßnahmen zur Folge haben sollte, wobei die Art der Ausprägung des Strahlensyndroms am 4.-6. Tag nach Bestrahlung eine erste kritische Schweregradabschätzung erlaubt. In diesem Zeitraum haben sich die Symptome des hämopoetischen Systems so ausgebildet, dass man ohne weiteres sagen kann, ob es sich um ein "Grading" H1, H2, H3 oder H4 handelt. Je nachdem würde dann insgesamt eine entsprechende "Response Category" zu wählen sein, weil die "Response Category" RC 4 signalisiert, dass eine Spontanerholung des hämopoetischen Systems und dann noch in Kombination mit anderen Organsystemen, wie der Haut, dem Gastrointestinaltrakt und dem neurovaskulären System ohne systematische und schnelle kausale Behandlung unwahrscheinlich ist.

Diese "Response Category" RC4 ist abzugrenzen von der "Response Category" RC3, bei der in allen Organsystemen ein Überleben möglich ist durch eine allmähliche Spontanregeneration der einzelnen Systeme bzw. durch kausale medizinische Maßnahmen (z. B. Hauttransplantation).

Die "Response Category" RC2 sagt im allgemeinen aus, dass eine Erholung mit Restschäden möglich ist, während man bei einer Zuordnung zur RC1 davon ausgehen kann, dass eine Regeneration unterstellt werden kann.

Diese allgemeine Zuordnung zu einer "Response Category" basiert aber letztlich auf dem "Grading Code", der die kritischen Organsysteme berücksichtigt. Es kann z. B. so sein, dass hämatologisch gesehen der Schweregrad H1 oder H2 in Frage kommt, während bei der Haut der Schweregrad bei C3 oder C4 liegt (ausgedehnte Bestrahlungsareale (z. B. durch Beta-Strahler oder eine erhebliche Neutroneneinstrahlung)). Daraus würde sich ergeben, dass der Patient prioritär vom Fachgebiet Dermatologie zu behandeln ist.

Auf alle Fälle ist es möglich, innerhalb der ersten sechs Tage zu einer Kategorisierung zu kommen, die erhebliche klinische und logistische Konsequenzen hat. So kann man schon nach 2-3 Tagen voraussehen, ob eine Stammzelltransplantation notwendig ist oder nicht oder welche Maßnahmen bei schweren Hautschäden zu treffen sind.

In Abbildung 31 wird das Schema einer Tabelle gezeigt, die für die einzelnen Organsysteme einen Eintrag erlaubt als Funktion der Zeit. Daraus ergibt sich unschwer, dass (siehe letzte Zeile) sich eine "Response Category" als Funktion der Zeit verschlechtern kann. Während man noch am ersten Tag denken konnte, dass es sich um die RC2 handelt, stellt sich dann im weiteren Verlauf heraus, dass es sich um einen Fall von RC3 (hämatologische Verlaufsform) handelt, während die Hautschäden gleich beurteilt werden.


Patient ID	999	Begin of exposure	01.01.2000 10:00	Examiner	N.N.		
Date of examination	01.01.00 11:00	01.01.00 17:00					
N	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity
Symptom A	2	2					
Symptom Z	1	1					
Maximum	2	2					
Grading N	2	2					
H	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity
Symptom A	2	3					
Symptom Z	1	2					
Maximum	2	3					
Grading H	2	3					
C	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity
Symptom A	2	2					
Symptom Z	1	1					
Maximum	2	2					
Grading C	2	2					
G	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity	Degree of severity
Symptom A	1	2					
Symptom Z	1	1					
Maximum	1	1					
Grading G	1	2					
Grading code	N2 H2 C2 G1	N2 H3 C2 G2	N_H_C_G_	N_H_C_G_	N_H_C_G_	N_H_C_G_	N_H_C_G_
RC =	2	3					
Days after Expos.	0,04	0,29					

Abbildung 31: Formblatt zur Gewinnung einer Übersicht über die Schweregradentwicklung der verschiedenen Organsysteme in Abhängigkeit von der Zeit nach Strahleneinwirkung

Diese Vorgehensweise wurde an vielen Beispielen der in dem Ulmer Datenbanksystem SEARCH gesammelten Patientengeschichten ausprobiert und als sachgerecht beurteilt. In der ausführlichen Publikation (Anhang 7.1) sind auch die wissenschaftlichen Grundlagen für diese Art der Patienten-Schadensbewertung ausführlich dargestellt.

4.2.3 Konsequenzen des "Response Category"-Konzeptes für die Behandlungsstrategien der Strahlenkrankheit

Aufgrund der Zuordnung eines Patienten zu einer bestimmten "gewichteten" "Response Category" unter Berücksichtigung des organspezifischen "Grading Code" ist es dann möglich, therapeutische Konsequenzen zu entwickeln.

Complexity of clinical care	Response-Category	Therapeutic interventions	Institutional requirements
	RC 4 Autologous recovery most unlikely	+ Stem cell-transplantation	Specialised hospital with experience in all areas of intensive care medicine, particularly allogeneic SCT
	RC 3 Autologous recovery possible	+ Stimulation (growth factor therapy)	Internal haematological-oncological institutes with reverse isolation; Intensive care unit; Consultations of all medical specialities
	RC 2 Autologous recovery likely	+ Supportive care; Substitution (blood component therapy)	Medical wards with haematological, neurological and dermatological consultation services
	RC 1 Autologous recovery certain	General support of recovery processes; usually no specific therapy	Outpatient care or general medical wards

Abbildung 32: Prinzipien der medizinischen Versorgung von Strahlenunfallpatienten der Kategorien RC1-RC4 und der institutionellen Voraussetzungen für das sachgerechte therapeutische Handeln

Ein Überblick über die Behandlungsprinzipien wird in Abbildung 32 gegeben. In Abbildung 32 sind folgende Prinzipien der Therapie erkennbar: Wenn ein Patient der RC1 aus gutem Grund zugeordnet werden konnte, dann ist eine autologe Regeneration aller kritischen Organsysteme relativ sicher. In diesem Fall ist eine allgemeine Unterstützung der Erholung notwendig, aber es ist gewöhnlich keine spezifische Therapie erforderlich. Derartige Patienten können relativ rasch ambulant weiterbehandelt werden. Auch bei der RC2 ist eine autochthone Regeneration der betroffenen Organsysteme wahrscheinlich. Allerdings kann es, hämatologisch gesprochen, gelegentlich notwendig sein, bei einer, aus welchen Gründen auch immer, auftretenden leichten Anämie Erythrozytenkonzentrate zu geben, um den Hämatokrit in entsprechender Höhe zu halten. Gegebenenfalls sind bei auftretenden Infektionen die Gaben von Antibiotika empfehlenswert oder auch bei Verdacht auf Thrombozytopenie gelegentliche Thrombozytentransfusionen.

Die entscheidenden Herausforderungen für eine Therapie treten dann auf, wenn ein Patient der RC3 oder gar der RC4 zugeordnet wurde. Bei den Patienten der RC3 mit einem hämatologischen "Grading Code" H3 und mit einem kutanen "Grading Code" C1 oder C2 lässt sich erwarten, dass eine "Überbrückungstherapie" notwendig aber auch möglich ist. Der Begriff "Überbrückungstherapie" soll besagen, dass man den Zeitraum eines Organversagens bzw. eines Ausfalles eines erheblichen Teiles der Haut durch Substitution bzw. durch Hauttransplantation überbrücken muss und kann. Eine autologe Regeneration der Hämoese oder eine allmähliche Regeneration der Haut kann unterstellt werden. In diesem Fall ist allerdings, hämatologisch gesprochen, die Wahrscheinlichkeit groß, dass der Patient wegen einer vorübergehenden Granulozytopenie oder Thrombozytopenie (etwa zwischen dem 15. und 30 Tag nach Strahlenexposition zu erwarten) wegen drohender Infekte oder einer erhöhten Blutungsneigung mit Antibiotika oder mit Thrombozytentransfusionen behandelt werden muss. Auf alle Fälle sollten Patienten mit dem Schweregrad RC3 oder RC4 in einer Sterileinheit (strikte umgekehrte Isolation) behandelt werden. Bei hämatologischen Schäden des Schweregrads H3 und H2 kann eine Therapie mit rekombinanten Wachstumsfaktoren angezeigt sein.

Wird ein Patient der RC4 zugeordnet, so kann dies entweder auf der Grundlage der Hautsymptome oder der hämatologischen Symptome erfolgen unter Berücksichtigung auch der neurovaskulären Symptomatik und unter Berücksichtigung des gastrointestinalen Systems. In diesem Fall sind alle "Register der medizinischen Behandlung" zu ziehen, wie beispielsweise im Tokaimura-Unfall von 1999 gezeigt. Ein Überleben der Akutphase ist nur möglich durch eine Stammzelltransplantation unter Verwendung von Blutstammzellen von einem geeigneten Spender oder Stammzellen aus dem Knochenmark oder Stammzellen aus dem Nabelschnurblut (Cave: Stammzellzahl kann zu gering sein!).

Auf alle Fälle ergeben sich durch das Schema der Zuordnung zu den "Response Categories" eindeutige Hinweise auf die Notwendigkeiten von therapeutischen Maßnahmen. Diese sind im "METREPOL-Manual on the Acute Radiation Syndrome" eingehend dargestellt.

Dabei ist auch zu erwähnen, dass ein erheblicher logistischer Aufwand zu betreiben ist. Wenn man nicht nur einen Unfallpatienten zu versorgen hat, sondern vielleicht fünf oder gar zehn, so ist die zuständige Blutbank rasch an den Grenzen ihrer Möglichkeiten. Es ist also sehr wichtig darauf hinzuweisen, dass ggf. ein Krankenhaus höchsten 2-3 Patienten der Kategorie RC4 gleichzeitig versorgen kann und man weitere Krankenhäuser mit entsprechender Ausrüstung hinzuziehen muss.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine Therapie sowohl der akuten wie auch der verdeckten Strahlenexposition möglich ist. Selbst schwere Schäden der Blutzellbildung, die früher zur Mortalität der Strahlenkrankheit in erheblichem Umfang beitrugen, sind mit den modernen Therapiemethoden zu überbrücken. Der Tokaimura-Unfall zeigte erstmalig, dass die irreversible Schädigung der Hämopoese dank professionell durchgeführter Stammzelltransplantation nicht mehr den entscheidenden limitierenden Faktor bei der Strahlenunfallbehandlung darstellt. Das aber führt zu neuen Problemen und Herausforderungen. Gerade der Tokaimura-Unfall hat gezeigt, dass ganz andere Zellsysteme in den Vordergrund der Aufmerksamkeit rücken, die mittel- und langfristig das Überleben eines Strahlenunfallpatienten bestimmen, nämlich u. a. das neurovaskuläre System. Die Schädigung der Gefäßendothelien und des Bindegewebes mit ihren latent ruhenden Zellsystemen führt darüber hinaus zur Schädigung weiterer Organe. Durch die Notwendigkeit des Abbaus von Milliarden geschädigten Zellen (z. B. durch bestehende Hautschäden) in den entsprechenden Organsystemen wird der Organismus an den Rand der Kompensation geführt. Dazu kommen dann Probleme des Wasserhaushalts wie auch der Sauerstoffversorgung des Organismus. In Tokaimura wurde die Todesursache von zwei Patienten letztlich als "Multiorganversagen" beschrieben.

4.2.4 Konsequenzen des METREPOL-Konzeptes für das Problem der chronischen bzw. protrahierten oder intermittierenden Strahlenexposition

In den Kapiteln 4.2.1, 4.2.2 und 4.2.3 wurde das biomedizinische Modell der modernen Handhabung des "Akuten Strahlensyndroms" dargestellt wie es in der Publikation "Medical Management of Radiation Accidents: Manual on the Acute Radiation Syndrome" dargestellt wurde (siehe Anhang 7.1). Dieses biomedizinische Modell wurde für das "Akute Strahlensyndrom" konzipiert. Dieses tritt in der Regel auf, wenn sich ein Strahlenunfall ereignet, bei dem unmittelbar bekannt wird, dass eine akzidentelle ionisierende Ganzkörperbestrahlung stattfand und unmittelbar medizinische Hilfeleistungen angeboten werden müssen, um die betroffenen Personen sachgerecht medizinisch-klinisch zu versorgen.

Es soll nun in diesem Kapitel geprüft werden, ob und wenn ja, in welcher Weise dieses biomedizinische Konzept auch anwendbar ist bei ganz anderen Strahlenunfallszenarien.

Die Überlegungen zu diesem Thema sind eingehend in der Publikation "Medizinische Maßnahmen bei Kritikalitätsunfällen und verlorenen Strahlenquellen" (siehe Anhang 7.2 niedergelegt).

Es gibt keinen Zweifel, dass sich zwischen 1985 und dem Jahr 2001 eine ganze Reihe von Strahlenunfällen ereignet haben, die durch "vagabundierende Strahlenquellen" verursacht wurden. Dazu gehören beispielsweise der Strahlenunfall China (1985), Goiânia (1987), Estland (1994), Moskau (1995), Georgien I (1997), Istanbul (1998), Peru (1999), Thailand (2000) und Georgien II (2001). In all diesen Fällen waren es umschlossene Strahlenquellen, die durch unsachgemäße Behandlung zu einer Ganzkörperexposition führten. Strahlenquellen waren Iridium-192, Caesium-137, Cobalt-60 und Röntgenstrahlung. Die Expositionsdauer betrug Tage bis Wochen. Das bedeutet, dass die betroffenen verunfallten Personen zunächst gar nicht ahnten, dass sie in einem Feld von ionisierenden Strahlen leben und dass sie chronisch bzw. protrahiert strahlenexponiert wurden. So war im Unfall China (1985) wie auch im Unfall Moskau (1995) eine ca. 150 Tage lange Exposition gegenüber Iridium-192 bzw. Caesium-137, bis dann schlussendlich ein Krankheitsbild auftrat, das in der Klinik als hämatopoetische Insuffizienz mit Panzytopenie bezeichnet werden konnte.

In Georgien erlitten die Patienten zum Zeitpunkt der Entdeckung dieser außergewöhnlichen Strahlenbelastungen Hautulzerationen, die zunächst von den zugezogenen Ärzten gar nicht als Strahlenulzera betrachtet wurden.

Aus diesen Beobachtungen konnten folgende Schlüsse gezogen werden:

Wenn die Strahlenbelastung unter ca. 10 mSv pro Tag bleibt, dann kann diese erhöhte Strahlenexposition von den besonders kritischen Organsystemen, wie Haut, Schleimhäute und hämopoetische Systeme, über Monate bzw. Jahre toleriert werden, ohne dass es zu einem Zusammenbruch dieser Systeme kommen würde. Beispiele dafür sind die Strahlenbelastungen der Anwohner des Tschernobyl River (Südrussland) am Beispiel des Dorfes Metlino. Ebenso waren die Arbeiter der Uranbergwerke der Wismut AG in den sog. "wilden Jahren" zwischen 1945 und 1955 in diesem Dosisbereich ganzkörper-strahlenexponiert worden.

Wenn dagegen die tägliche Strahlenexposition zwischen 10 mSv pro Tag und 100 mSv pro Tag liegt, so kann der Organismus eine derartige Strahlenbelastung mehrere Wochen, wenn nicht gar einige Monate tolerieren. Beispiele dafür sind die Exponierten des Strahlenunfalls Mexiko (1962), Algerien (1978), China (1985), Estland (1994) und Moskau (1995).

Liegt dagegen die tägliche Strahlenexposition über 100 mSv pro Tag, so kann der Organismus höchstens einige Tage, ggf. wenige Wochen eine solche Strahlenexposition tolerieren. Hier treten Todesfälle auf, in erster Linie unter dem Zeichen des Versagens der Blutzellbildung.

Die Unfälle durch Strahlenquellen führen in der Regel zu intermittierenden und protrahierten Strahleneinwirkungen. Die betroffenen Personen wissen in der Regel nicht, dass sie immer

wieder in ein Strahlenfeld eintreten und es wieder verlassen, sie wissen nicht, dass jede Handhabung, jeder Körperkontakt zu schädlichen biologischen Reaktionen schlussendlich führt.

Bei dieser Situation entsteht die Frage, welche medizinischen Maßnahmen zu ergreifen sind: der Patient wird einem Arzt vorgestellt mit ggf. unspezifischen Symptomen oder charakteristischen Symptomen der Haut (Erythem, Ulzerationen) oder, bei Laboruntersuchungen, Versagenszuständen der Blutzellbildung (ggf. Zeichen und Symptome einer Panzytopenie). In solchen unklaren Situationen sollte der Arzt auch an die Möglichkeit einer Strahlenexposition denken und er sollte ganz besonderen Wert legen auf eine sehr sorgfältige berufsbezogene oder freizeitbezogene Anamnese. Könnte es sich, so muss er sich fragen, auch um einen Strahlenunfall handeln, der bisher als solcher gar nicht erkannt worden ist?

Wenn dieser Verdacht geäußert wird, so sollte das diagnostische Konzept, das für das "Akute Strahlensyndrom" entwickelt wurde, auch bei unklaren protrahierten oder auch chronischen Strahlenexpositionen angewendet werden.

Dieses Vorgehen ist eingehend in den Abbildungen 26, 27 und 28 dieses Abschlussberichtes dargestellt worden. Aus Abbildung 26 gehen die Schritte hervor, die zu tun sind: es muss zunächst eine Diagnose gestellt werden, d. h. es muss der Verdacht auf Vorliegen einer die Symptomatik erklärenden Strahlenexposition ein- oder ausgeschlossen werden. Wenn die Möglichkeit einer akzidentellen Strahlenexposition nicht ausgeschlossen werden kann, müssen dann die Schritte wie in Abbildung 26 getan werden. Das heißt, es muss eine ausführliche Anamnese durchgeführt werden, die beinahe kriminalistisch nach den beruflichen Situationen wie auch nach den außerberuflichen Tätigkeiten oder Hobbys fragt.

Es ist eine ausführliche körperliche Untersuchung erforderlich, bei der insbesondere das Hautorgan einer eingehenden Analyse und Inspektion unterzogen werden muss.

Was die Laboratoriumsparameter betrifft, so steht im Vordergrund eine eingehende Blutuntersuchung verbunden mit einer Knochenmarkuntersuchung, um festzustellen, ob und wenn ja, in welcher Weise das hämopoetische Organ geschädigt ist. Bei dieser Untersuchung sollten alle modernen Verfahren der Stammzell Diagnostik eingesetzt werden. Das heißt konkret, es sollte aus dem Knochenmarkpunktat nicht nur ein Ausstrich gemacht werden, sondern es sollten auch die hämatopoetischen Vorläuferzellen unter besonderer Berücksichtigung der Population der CD34 positiven Zellen bestimmt werden. Darüber hinaus soll auch aus dem strömenden Blut die Konzentration an hämatopoetischen Vorläuferzellen (einschließlich der CD34 positiven Stammzellen) untersucht werden. Darüber hinaus ist es erforderlich, Chromosomenanalysen anzusetzen und eine Histokompatibilitätsbestimmung durchzuführen, falls es sich womöglich um einen irreversiblen Schaden der Blutzellebildung handelt.

Nicht zu vergessen ist eine Knochenmarkbiopsie, ggf. an zwei verschiedenen Stellen des Knochenmarkes (z. B. Beckenkamm einerseits und Sternum andererseits). Je nach Fall sind sicherlich auch zusätzliche diagnostische Maßnahmen erforderlich, um sich ein Bild zu verschaffen über den Zustand des Patienten und dessen organbezogene gesundheitliche Einschränkungen. Unter Verwendung der Indikatoren wie sie in Abbildung 27 dargestellt sind und wie ihre Semiquantifizierung genutzt werden kann (Abbildung 28), sollte dann der Patient einer "Response Category" zugeordnet werden, um einen Ausgangspunkt der medizinischen Maßnahmen festzulegen.

Bei den genannten Strahlenunfällen mit chronischer bzw. protrahierter Strahlenexposition (z. B. Mexiko (1962), Algerien (1978), China (1985), Estland (1994), Moskau (1995) und Georgien I (1997)), stand im Vordergrund des Geschehens einerseits ein hämatopoetisches Organversagen und andererseits Hautschäden.

Im Falle einer strahleninduzierten Panzytopenie ist als allererstes der therapeutische Ansatz zu wählen wie bei einer schweren aplastischen Anämie. Das heißt, es muss geprüft werden (siehe Untersuchungen der Stammzellen im Knochenmark oder im Blut), ob ein Restpotential an Hämoese vorhanden ist oder nicht. Falls ja, würde man Bluttransfusionen bzw. Blutkomponententherapie betreiben und Wachstumsfaktoren applizieren, um die Regeneration des Knochenmarkes zu beschleunigen. Falls kein Regenerationspotential des Stammzellspeichers nachzuweisen ist, muss auf alle Fälle, und zwar so rasch wie möglich, an eine Stammzelltransplantation gedacht werden. Dabei wäre ggf. zu verfahren wie bei einer schweren aplastischen Anämie, d. h. es muss ggf. eine Konditionierung erfolgen, um ein Angehen des Stammzelltransplantates zu gewährleisten.

Was die Hautschäden betrifft, so konnte die Ulmer Arbeitsgruppe in Kooperation mit der Abteilung Dermatologie des Bundeswehrkrankenhauses Ulm besondere Erfahrungen sammeln durch die Behandlung von 7 Patienten des georgischen Strahlenunfalls [siehe I: 82] im Jahre 1997. Diese zeigen mehrere bis viele Hautulzerationen nach einer wochenlangen intermittierenden Strahlenexposition. Die Handhabung dieser Schäden erfordert eine systematische und strahlenspezifische Vorgehensweise.

4.2.5 Schlussfolgerungen für die Praxis, einschließlich der Logistik des Strahlenunfallmanagement

In diesem Abschlussbericht des Forschungsvorhabens St.Sch. 4145 wurde in den Abschnitten 4.2 und 4.3 eingehend dargestellt, welche biomedizinischen Modelle und Konzeptionen für die medizinische Handhabung einer akuten bzw. protrahierten bzw. chronischen Strahlenexposition genutzt werden können, um ärztliche Hilfe zu leisten. Diese Aussagen werden abgeleitet aus dem enormen Informationsmaterial, das im Datenbanksystem SEARCH gesammelt wurde. Darüber hinaus lässt sich die Interpretation dieser umfangreichen Informationen nur rechtfertigen unter Berücksichtigung der biomathematischen Modelle der Hämoese, wie sie in Abschnitt 4.1 erläutert wurden.

In diesem Abschnitt sollen nun die geschilderten Situationen auf eine etwas breitere Basis gestellt werden. Es ist natürlich so, dass bei Strahlenunfällen oft weder eine "reine" Akutbestrahlung des Organismus stattfand (penetrierende Gamma-Strahlen), noch ist es offensichtlich, ob und wenn ja, in welcher Form eine chronische Strahlenbelastung erfolgt. Dagegen werden den behandelnden Ärzten in der Regel Strahlenunfallpatienten mit einer außerordentlichen Komplexität an Symptomen vorgestellt. Das bedeutet, dass der Arzt zunächst einmal die ihm vorgestellten Patienten "sortieren" und "klassifizieren" muss. Es ist daher sinnvoll, mit einigen Sätzen auf die Erfordernisse der Logistik eines medizinischen Strahlenunfallmanagement einzugehen.

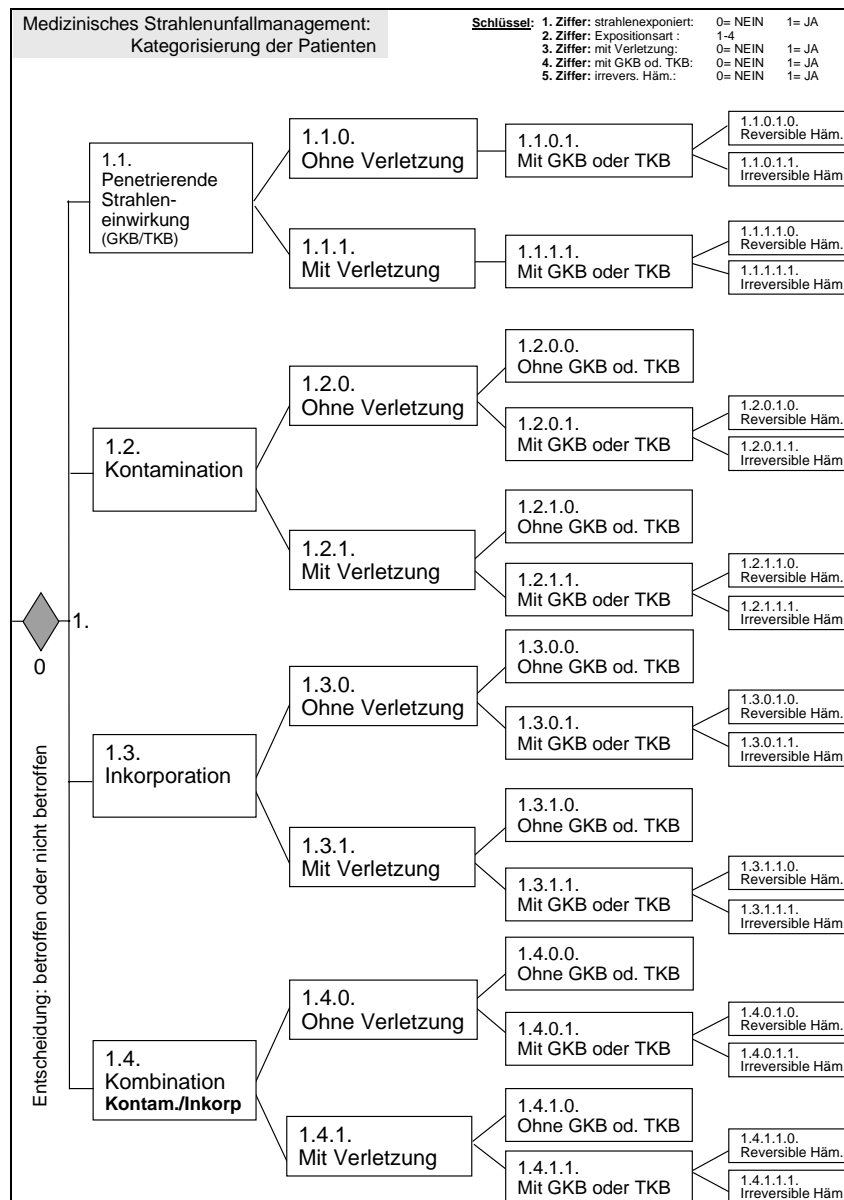


Abbildung 33: Medizinisches Strahlenunfallmanagement: Kategorisierung der Patienten.

In Abbildung 33 ist dargestellt, welche Fragen an einen Patienten zu stellen sind, wenn er einem Arzt mit der Verdachtsdiagnose einer akzidentellen Strahlenexposition vorgestellt wird. Es soll und muss letztlich in kürzester Zeit entschieden werden, welcher Tatbestand vorliegt und welche weiteren diagnostischen Schritte erforderlich sind. Es ist natürlich von großer Bedeutung, ob dem "Arzt" oder "den Ärzten" ein oder zehn oder hundert oder mehr Patienten vorgestellt werden, die zu versorgen sind. Für jede Patientenzahl gilt das gleiche Prinzip der Zuordnung zu weiteren Maßnahmen.

Zunächst ist zu entscheiden, ob eine Person zu Recht unter dem Verdacht einer Strahlenexposition steht (Kategorie 0 oder 1). Das ergibt sich aus Befragungen oder dem Szenario eines Unfallgeschehens. Dann aber ist rasch - ggf. unter Zuhilfenahme von Strahlenmessgeräten zu klären, ob und wenn ja, welche Strahleneinwirkung vorgelegen hat, ob als "nur" ein penetrierende Bestrahlung anzunehmen ist (Gamma- oder Röntgenstrahlung oder Neutronen etc.), oder ob es auch zur Kontamination oder zur Inkorporation (oder beidem) kam. Diese Fragen

sind - vom Prinzip her - rasch zu klären, wobei zu diesem Zeitpunkt noch keine Details erforderlich sind (z. B. Art und Menge der Kontamination und/oder Inkorporation. Das nächste Problem betrifft die Frage nach weiteren Verletzungen. Es muss nun eruiert werden, ob physikalische, chemische oder thermische Schäden vorliegen (z. B. hervorgerufen durch Glassplitter, Verbrennungen, Explosionsfolgen durch eine "Dirty Bomb"). Hierbei ist dann erheblich, ob (Fallgruppen 1.2, 1.3 oder 1.4) eine Ganz- oder erhebliche Teilkörperexposition gegeben ist, also ein "komplexes" Unfallgeschehen vorlag. Der letzte Schritt wäre dann, zu klären, ob eine Schädigung der Blutzellbildung vorliegt und ob diese als potentiell "reversibel" oder "irreversibel" einzustufen ist.

Es ist davon auszugehen, dass die Triage-Stufen von 1.1. bis 1.4.1.1 (Abbildung 33) relativ rasch entschieden werden können. Der Patient ist innerhalb weniger Minuten einer der 14 Kategorien des vierstelligen Codes (1.1.0.1 bis 1.4.1.1) zuzuordnen. Dieses kann dann als Grundlage dienen für eine Zuweisung zur weiteren medizinischen Versorgung, z. B. Prioritäten zu setzen in Bezug auf Behandlung von lebensbedrohenden Verletzungen oder auf die vorrangige Dekontamination (die ggf. durch Ablegen der Kleidung schon einen ersten Erfolg haben kann).

Die 5. Stufe, zu prüfen ob eine reversible oder irreversible Schädigung der Hämatopoese vorliegt, kann erst durch fachgerechte Laboruntersuchungen in den ersten Stunden bzw. Tagen nach dem Unfallgeschehen oder der Entdeckung einer "verdeckten" Strahlenexposition erfolgen.

Schlussendlich führt dieses strukturierte Vorgehen bei einer Sichtung der betroffenen Personen sehr rasch zu einer "Fall-Codierung" als Grundlage einer Zuweisung eines Patienten zu einer sachgerechten klinischen Einrichtung.

Dieses führt nun zu der Frage, welche **Fachgebiete der Medizin mit welcher Qualität für das Strahlenunfallmanagement** wichtig sind. Für "Kritikalitätsunfälle" und "Unfälle durch (umschlossene) verloren gegangenen Strahlenquellen" ist die Fallgruppe 1.1 mit Untergruppen wichtig. Diese Patienten mit den Schweregraden RC1-RC4 (siehe oben) sollten in ein Klinikum mit hämatologisch-onkologischer Kompetenz (und mit Konsiliardienst für Intensivmedizin, Unfallchirurgie und Dermatologie) eingewiesen werden. Während Patienten mit dem Schweregrad RC1-RC3 auch in hämatologisch-onkologischen Stationen ohne Stammzelltransplantationsmöglichkeit behandelt werden können, bedarf die Behandlung von Patienten der Kategorie RC4 (also irreversible Schädigung der Hämatopoese, siehe 5. Ziffer) einer entsprechend ausgestatteten Stammzelltransplantationseinrichtung.

Handelt es sich um Unfälle, die mit Kontamination zu tun haben (Fallgruppen 1.2 und 1.4), so ist - neben Erhalt oder Wiederherstellung der Vitalfunktionen - eine fachgerechte Dekontamination unerlässlich, schon um das Fachpersonal nicht zu gefährden und das Krankenhaus freizuhalten von radioaktiver Kontamination. Hierzu sind entsprechende Ausrüstungen erforderlich, die ggf. von nuklearmedizinischen Einrichtungen bereitgestellt werden können. Erst dann können die weiteren Versorgungsschritte der 3., 4. und 5. Ziffer gegangen werden. Die Patienten werden dann letztlich wieder der Inneren Medizin (Hämatologie/Onkologie) oder der Dermatologie zuzuweisen sein.

Aus diesen Logistikanmerkungen zum medizinischen Strahlenunfallmanagement ergeben sich eine Reihe administrativer Aufgaben.

Es muss sichergestellt werden, dass es eine **begrenzte aber qualifizierte Anzahl von Krankenhäusern** gibt, die sich im Rahmen von gezielten Vereinbarungen bereit finden, für die medizinische Versorgung von Strahlenunfallpatienten bereitzustehen. Es sollte geprüft werden, welche Einrichtungen für die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen - wie sie sich aus dem Kategorisierungsschema in Abbildung 33 ergeben - geeignet sind. Von Bedeutung ist, **dass die auszuwählenden Einrichtungen "Analog-Erfahrungen" haben**. So entspricht die Behandlung eines akuten Strahlensyndroms der "Response Category" RC 4 in mancher Hinsicht der klinischen Behandlung eines Leukämiepatienten, der mit Strahlen- bzw. Hochdosis-Chemotherapie für eine Stammzelltransplantation konditioniert wird. Oder Patienten der "Response Category" RC2 und RC3 weisen klinisch ähnliche Probleme auf wie Patienten mit Knochenmarkversagen aus unterschiedlichen Ursachen ("severe aplastic anemia"). Darüber hinaus sind nuklearmedizinische Abteilungen in der Regel fachlich ausgewiesen, um eine radioaktive Kontamination oder Inkorporation zu behandeln.

Aber es sollte auch darauf hingewiesen werden, dass **Ärzte** derartig ausgewählter klinischer Einrichtungen auf dem Gebiet des **medizinischen Strahlenunfallmanagement weitergebildet werden sollten**. Dabei erscheint ein 5tägiger Kurs sinnvoll, der auf die Pathophysiologie der "akuten" oder "protrahierten" Strahlenexposition eingeht und die potentielle Komplexität der "Strahlensyndrome" darstellt. Darüber hinaus sind die diagnostischen wie auch die therapeutischen Maßnahmen zu behandeln und an praktischen Beispielen einzuüben. Da Strahlenunfälle selten sind, erscheint es notwendig, die Weiterbildung auf diesem Spezialgebiet in 3-5jährigen Abständen zu wiederholen. Alternativ, bei Personalwechsel, sollte die ausgewählte klinische Einrichtung bereit sein, dafür zu sorgen, daß speziell fortgebildetes Personal in hinreichendem Maße zur Verfügung steht.

4.3 Die Chronische Strahlenkrankheit

(Eigene Publikationen siehe: Fliedner TM, Feinendegen LE, Hopewell JW (eds.) 2002 [II: 23] (siehe auch Anhang 7.3); Fliedner 2002 [II: 22] (siehe auch Anhang 7.2); Fliedner TM and Frisecke I 1998 [II: 8]; Fliedner et al. Military Medicine 2002 [II: 24]; Fliedner 2002 [II: 21]; Gräßle 2000 [II: 33]; Gräßle 2002 [II: 35] (siehe auch Anhang 7.5); Paulsen 2001 [II: 47] (siehe auch Anhang 7.7))

Der Begriff "Chronische Strahlenkrankheit", im Folgenden wird aus praktischen Gründen die englische Abkürzung "CRD" (von Chronic Radiation Disease) verwendet, wurde durch sowjetische Mediziner in den 50er Jahren des vorigen Jahrhunderts geprägt, aufgrund ihrer Erfahrungen mit Personen, die kontinuierlich über einen längeren Zeitraum strahlenexponiert wurden. Es handelt sich dabei zum einen um Arbeiter in der Atomwaffenproduktionsstätte "Mayak" im Südrural, die immer wieder einer überhöhten externen γ - und internen α -Strahlung ausgesetzt waren. Das Betreiben der Plutoniumfabrik ohne angemessene Schutzvorkehrungen verursacht mehrere schwere Unfälle in der Region (Techa River 1949-1956, Kyschtym 1957 und Karachay 1967), die zur Kontaminierung von Tausenden von Quadratkilometern und geringfügiger Exposition von Hunderttausenden von Bewohnern führen. Für sie sind gehäufte gesundheitliche Störungen dokumentiert, sowohl subjektive Allgemeinbeschwerden, als auch "messbare" klinische Zeichen und Symptome verschiedener Organsysteme (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Übersicht der beobachteten Beeinträchtigungen von Personen im Södural in den ersten Jahren der chronischen Strahlenexposition ([I: 3, 69, 117])

Organsystem	Gesundheitliche Beeinträchtigungen
Allgemeinsymptome	Kopfschmerzen, Schwindel, leichte physische und mentale Ermüdbarkeit, allgemeine Schwäche, Apathie, Gemütsschwankungen (Reizbarkeit), Schlaf- und Gedächtnisstörungen, Appetitlosigkeit, übermäßiges Schwitzen, Gewichtsabnahme
Herz-Kreislauf-System	Funktionelle Störungen (Systolikum über die Herzspitze, Tachykardie, Bradykardie, Extrasystolen, Puls- und Blutdruckschwankungen - zunächst Neigung zu arterieller Hypotonie, im Laufe der Zeit Entwicklung erhöhter Blutdruckwerte), erhöhte Gefäßpermeabilität, Myokarddystrophie
Nervensystem	abnorme (abgeschwächte, asymmetrische) periphere Reflexe, motorische Störungen, statische Ataxie, Nystagmus, vestibuläre Störungen, Sensibilitätsstörungen, Muskelhypotonie
Verdauungssystem	verminderte Magensaftsekretion
Hämatopoese	Leuko-, Thrombo- und Granulopenien, Linksverschiebung, Hypoplasie des Knochenmarks, weniger häufig Lymphopenie und Anämie
Bewegungsapparat	Knochen- und Gelenkschmerzen
Andere Organsysteme	Störungen der unspezifischen Immunität (Verminderung des Lysozym im Speichel, sowie der phagozytierenden Makrophagen), Hypoplasie der Geschlechtsorgane, Häufung von Nephropathie in der Schwangerschaft, Hypo- und Oligomenorrhoe, Zyklusstörungen

In den in Tabelle 5 aufgeführten gesundheitlichen Beeinträchtigungen sahen zwei sowjetische Spezialisten für Strahlenmedizin, die Professoren A. K. Guskova und G. D. Baysogolov, eine nicht spezifische, aber in ihrem Verlauf charakteristische Reaktion auf die Dauerbestrahlung. Sie definierten eine separate Krankheitsentität, die "Chronische Strahlenkrankheit". Als ihre typischen Symptome wurden insbesondere Störungen der Hämatopoese angesehen, die Beeinträchtigungen im Nerven-, kardiovaskulären und endokrinen Systeme wurden als "nicht obligates Kriterium" von CRD aufgefasst [I: 69].

Die Diagnose CRD wurde im Zeitraum 1949-1953 für 1500 Beschäftigte der Plutoniumfabrik "Mayak", sowie zwischen 1952 und 1973 auch zunächst bei 940 Personen der Techa-River-Population gestellt. Die Bewohner entlang des Flusses Techa erlitten eine protrahierte inhomogene kombinierte äußere (vornehmlich γ -Strahlen) und innere (Aufnahme von γ - und β -emittierenden Radionukliden) Exposition über mehrerer Jahre, zum Teil bis in die Gegenwart [I: 89, 91, 116]. Im nachhinein ist aber die Diagnose CRD bei 874 Techa-River-Patienten revidiert worden, da deren Symptome und Befunde mit anderen ätiologischen Ursachen (Systemerkrankungen oder Infektionen) und nicht mit der chronischen Strahlenbelastung in Verbindung gebracht wurden [I: 90, 92].

Die in Tabelle 5 aufgeführten gesundheitlichen Beeinträchtigungen bei Patienten mit "Chronischer Strahlenkrankheit" wurden in unterschiedlichen Schweregrad-Ausprägungen beobachtet. Die Professoren Guskova und Baysogolov definierten daraus 4 Formen der CRD [I: 69, 90]:

Bei der milden Form (Schweregrad I) treten funktionelle Störungen (Störungen der „Neuroregulation“) verschiedener Organe und Systeme auf, v. a. des kardiovaskulären Systems, und vorübergehende milde Leukopenien, seltener Thrombopenien.

Bei der moderaten Form (Schweregrad II) kommt es zu Steigerung der funktionellen Störungen und Auftreten von Zeichen einer „funktionellen Insuffizienz“ v. a. des Verdauungs-, des Herz-Kreislauf- und des Nervensystems. Es können auch Zeichen von Schädigungen anatomischer Strukturen und Gewebe auftreten, wie Demyelinisierung von Nervenfasern oder „partieller Hypoplasie des Knochenmarks“ mit stabiler moderater Leukopenie und Thrombopenie.

Bei CRD Schweregrad III, schwere Form, kommt es zu „ausgeprägter Hypoplasie des Knochenmarks“ mit Beeinträchtigung zusätzlich der roten Reihe. Im peripheren Blut werden starke Leuko- und Thrombopenien registriert, ferner entwickelt sich Anämie. Es treten Atrophien der Magen-Darm-Schleimhaut auf, sowie dystrophische Prozesse mit mikroskopischen Schädigungen im Nervensystem („disseminierte Enzephalomyelose“) und Myokarddystrophie.

Bei der letzten, sehr schweren Form (Schweregrad IV), finden sich Knochenmarkaplasie, Panzytopenie, Hämorrhagien, Infektkomplikationen, Durchfälle, Kachexie bis zum Tod des Betroffenen.

Für die sowjetischen Mediziner stellt der Faktor "Strahlenexposition" bzw. "Strahlendosis" das wichtigste Kriterium für die Diagnosenstellung "Chronische Strahlenkrankheit" dar. Eine kleinere Rolle für die Entwicklungsdynamik der CRD spielt die individuelle „konstitutionelle“ Reaktionsfähigkeit des Organismus [I: 69]. Für die Wissenschaftler korrelieren die Abfolge und die o.g. Ausprägung verschiedener klinischer Zeichen und Symptome der Erkrankung streng mit der Art und Intensität der Bestrahlung, sowie mit der Höhe der aufgenommenen Dosis. Diese wird in einer aktuellen Publikation mit $> 0,1$ Gy pro Tag und Gesamtdosis von 0,7-1,5 Gy angegeben [I: 70]. Zum Vergleich beträgt der in der deutschen Strahlenschutzverordnung maximal zulässige Grenzwert für beruflich exponierte Personen der Kategorie A zur Zeit 20 mSv jährlich, bzw. 0,05 mSv pro Tag. Es handelt sich dabei um eine Dosis, bei der sich eventuelle Wirkungen einer protrahierten Strahlenexposition nicht mit derzeit verfügbaren Methoden bestimmen lassen.

Es ist bis heute nicht ausreichend gelungen die Pathophysiologie einer protrahierten Wirkung ionisierender Strahlen zu ergründen und die wissenschaftliche Grundlage der "chronischen Strahlenkrankheit", so wie sie von den sowjetischen Medizinern definiert worden ist, zu klären. Entscheidend ist, dass die Dosis alleine nicht den individuellen Gesundheitsstatus bestrahlter Personen beschreiben kann oder die weitere Krankheitsentwicklung. Fakt ist allerdings, dass es zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen von Betroffenen gekommen ist. Für die "Mayak"-Arbeiter, bei denen Anfang der 50er Jahre 100-150mal höhere berufliche Expositionen als heute zulässig angenommen werden (2000-3000 mSv/a oder 5,5-8,2 mSv/d), sind für diese Zeit Leuko-, Thrombo- und Granulopenien im peripheren Blut registriert, vereinzelt auch Anämien. Die Erythrozyten-Werte für die Mehrzahl der Patienten verminderten sich nur geringfügig und verblieben an der unteren Normgrenze. Die Blutzellzahlen von Leukozyten und Thrombozyten dagegen fielen auf bis zu 40-65% der Norm ab. 5-10 Jahre nach Beendigung der Strahlenbelastung kam es zur Normalisierung der peripheren Werte bei 85-90% der Patienten mit CRD. Selbst nach 20-25 Jahren verblieben die Leukozyten mancher Betroffener auf einem 90-95%igen Niveau [I: 117].

Zu verminderten peripheren Blutzellzahlen (Leuko- und Thrombopenien) kam es auch bei Bewohnern entlang des Techa Rivers [I: 92].

Die medizinischen Daten von 80 Personen dieser Population wurden von der Ulmer Arbeitsgruppe im Rahmen einer Kooperation mit dem Uraler Forschungszentrum für Strahlenmedizin in Chelyabinsk untersucht [II: 47]. Dreizehn dieser Betroffenen wiesen seit den 50er Jahre (und zumindest bis in die 60er Jahre hinein, z.T. auch später) kontinuierliche moderate Leukopenien (bis 2 Giga/l) mit oder ohne Thrombopenien (bis 100 Giga/l), oder aber entsprechende Werte im unteren Normbereich auf [II: 47]. Diese Befunde entsprechen den Hinweisen russischer Quellen über beobachtete hämatologische Erscheinungen bei den Techa-River-Patienten (Bestehen seit den 50er Jahre und Stabilisierung frühestens nach 10-20 Jahre)[I: 3, 92]). Zum Zusammenbruch der Hämatopoese führten diese Erscheinungen nicht.

Die "Toleranz" des Organismus gegenüber der Dauereinwirkung ionisierender Strahlen scheint in der Regenerationsfähigkeit seiner schnell umsetzenden Systeme (Hämatopoese, Haut, Gastrointestinaltrakt, usw.) begründet zu sein. Der zusätzliche Zellverlust wird durch eine kompensatorische Mehrproduktion ausgeglichen. Die Betroffenen, die sich nicht bewusst waren in einem erhöhten Strahlenfeld zu leben, manifestierten erste gesundheitliche Beeinträchtigungen zum Teil Jahre nach Beginn der Exposition. Die sowohl bei den "Mayak"-Arbeiten, als auch bei Betroffenen der Techa-River-Population beschriebenen Verminderungen der peripheren Blutzellzahlen sind durch eine starke Beanspruchung der Hämatopoese (Reduktion des Stammzellpools) durch die chronische Exposition zu erklären. Entsprechende Erkenntnisse stammen aus experimentell gewonnenen Daten mit chronisch bestrahlten Ratten und Hunde, sowie klinischen Daten verschiedener Unfälle [I: 142]).

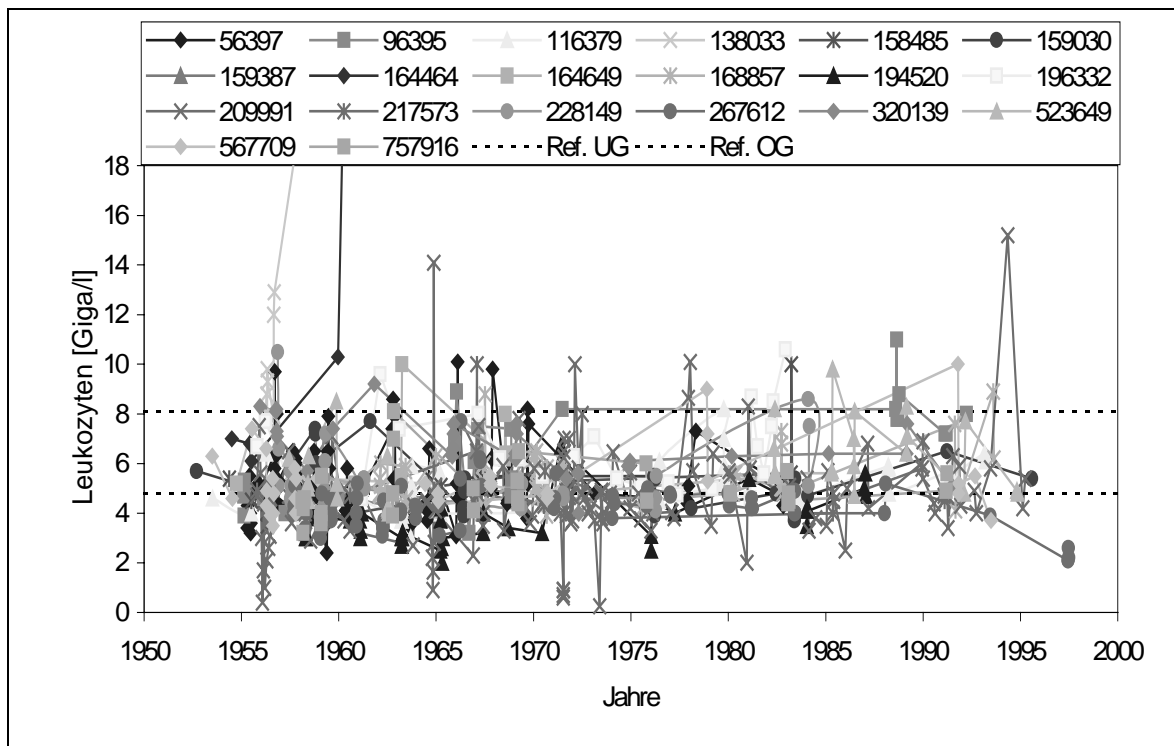


Abbildung 34: Einzelwerte der Leukozyten für 20 Techa-River-Patienten mit geschätzter Knochenmarksdosis 0.3 - 0.49 Gy, '-----' Ref. UG = Referenzbereich untere Normgrenze, '-----' Ref. OG = Referenzbereich obere Normgrenze

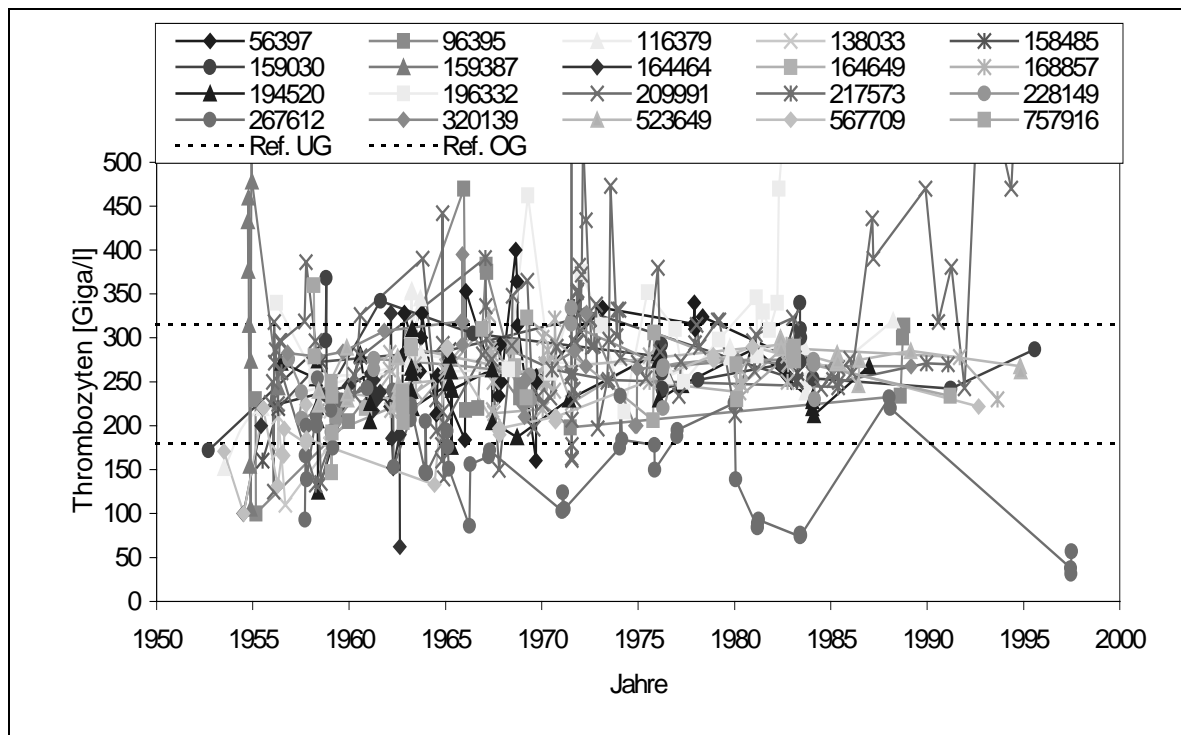


Abbildung 35: Einzelwerte der Thrombozyten für 20 Tetscha-River-Patienten mit geschätzter Knochenmarksdosis 0.3 - 0.49 Gy, '-----' Ref. UG = Referenzbereich untere Normgrenze, '-----' Ref. OG = Referenzbereich obere Normgrenze

Als ein weiteres Zeichen der Beanspruchung der Hämatopoese bei den 80 von der Ulmer Arbeitsgruppe untersuchten Tetscha-River-Patienten können die periphere Linksverschiebung (Aufreten größerer Mengen stabkerniger Granulozyten im Blut) bei 72 Betroffenen gewertet werden. Die Linksverschiebung ist typischerweise in den 50er und zum Teil in den 60er Jahren beobachtet worden und ist im klaren Zusammenhang mit der Strahlenexposition zu sehen, die in diesem Zeitraum am höchsten war. Außerdem wurden verstärkte "Oszillationen der peripheren Blutparameter beobachtet - ein "Ausreißen" der gemessenen Werte sowohl über, als auch unter dem Referenzbereich (besonders für die Thrombozyten) (siehe Abbildungen 34-35 [II: 47]). Aus den biomathematischen Simulationen mit hämatologischen Daten aus Experimenten mit chronisch bestrahlten Ratten ist ersichtlich, dass es mit der Erhöhung der täglichen Strahlenpegeln (und somit Reduzierung des Stamzellspeichers) zu verstärktem "Ausschlagen" der peripheren Blutzellzahlen kommt, die über die physiologische Schwankungen hinausgehen [I: 47, 106].

Als **biologische Indikatoren der Einwirkung ionisierender Strahlen** können Knochenmarkatypien gewertet werden (morphologische Veränderungen an verschiedenen Zelldifferenzierungsstufen). Zu ihnen zählen binukleäre Zellen, zytoplasmatische Brücken, Kern-Plasma-Dissoziation, verklumpte Mitosen, Karyomere). Diese mitosebedingte Zellatypien sind zwar nicht spezifisch, aber charakteristisch für eine Strahlenexposition, wenn andere Ursachen einer Dysplasie (z. B. Vit-B12-Mangel, Chemotherapie, etc.) ausgeschlossen werden können oder unwahrscheinlich sind. Solche Atypien, die erstmalig bei Betroffenen des Unfalls in Oak Ridge (1958) beschreiben wurden [I: 44], stehen in Übereinstimmung mit der Annahme, dass es durch den zusätzlichen Zellverlust infolge der Bestrahlung zur besonderen Beanspruchung und ineffektiver Proliferation der Hämatopoese kommt. Zytologische Atypien

an Knochenmarkszellen konnten auch im Rahmen der Studie der Ulmer Arbeitsgruppe an Tetsch-River-Patienten nachgewiesen werden [II: 47].

Im Unterschied zu den schneller umsetzenden Zellsystemen wie Haut, Schleimhäute des GIT, das blutzellbildende und keimzellbildende Systeme, reagieren die langsam regenerierenden Organsysteme (Nervensystem, Herz-Kreislauf-System und das endokrine System) unter Dauerbestrahlung zunächst mit funktionellen Störungen, die organischen Veränderungen vorausgehen können. Dieses scheint begründet zu sein in den Status des "latent ruhenden Gewebes" - lange Zyklusdauer und niedrige Mitosefrequenz des Zellverbandes. Das Instrument mit einer Dauerbelastung fertig zu werden ist nicht die kompensatorische Mehrproduktion (wie im Falle der schnell umsetzenden Gewebe), sondern die Stimulation von effizienten Reparaturmechanismen bei strahleninduzierten Schäden (z. B. DNA-Schäden).

Zu den klinischen Erscheinungen, die von den sowjetischen Ärzten bei den chronisch exponierten "Mayak"-Arbeitern und bei Personen der Tetsch-River-Population beobachtet worden sind gehören "vegetative Dystonie" und "Asthenie" [I: 117; II: 47]. Unter diesen Begriffen sind allgemeine funktionelle Kreislaufbeschwerden und Befindlichkeitsstörungen zusammengefasst, die sich in Hypotonie, Tachykardie und/oder funktionelle Herzgeräusche äußern können und kein organisches Korrelat haben. Der gesamte Symptomenkomplex funktioneller Beeinträchtigungen wurde mit einer Regulationsstörung des vegetativen Nervensystems, welches den Kreislauf, sowie Atmung und Stoffwechsel kontrolliert, in Verbindung gebracht [I: 69]. Die klinische Symptomatik ist bei den Betroffenen eher unscharf und kann sowohl mit körperlichen Symptomen (z. B. Herzschmerz oder -brennen), als auch mit Gemütsstörungen (depressive Verstimmungen, Reizbarkeit, Angstzustände, Abgeschlagenheit) einhergehen [I: 143].

Sowohl die vegetative Dystonie, als auch die Asthenie gehören zu den gesundheitlichen Beeinträchtigungen, die bei der Normalbevölkerung weit verbreitet sind - verschiedene Quellen geben diesbezüglich Zahlen zwischen 10% und 40% an [I: 73, 143]. Allerdings kam es bei den chronisch exponierten "Mayak-Arbeitern" zu einer sehr viel höheren Anzahl betroffener Personen. Außerdem manifestierten sich die Symptome mit einer Häufung in den ersten Jahren der Exposition (höchste Strahlenbelastung) und allmählichen Verminderung im Laufe der Zeit. Dieses veranlasste die sowjetischen Mediziner, die vegetative Dystonie und die Asthenie als Kriterium für die Diagnosestellung "chronische Strahlenkrankheit" zu betrachten [I: 69, 90]. Von den ca. 1528 "Mayak"-Beschäftigten mit dieser Diagnose sollen in den ersten Jahren der Exposition ca. 80% betroffen gewesen sein [I: 117]. Eine Häufung wurde auch bei den Tetsch River-Bewohnern registriert [I: 3]. Die genauen Inzidenzraten sind nicht bekannt. Innerhalb der von der Ulmer Arbeitsgruppe untersuchten 80 Tetsch-River-Patienten entwickelte die Mehrzahl (n=66 Betroffene) im Laufe des beobachteten Zeitraums von ca. 40 Jahren mindestens einmal eine vegetative Dystonie und/oder Asthenie [II: 47].

Beim Großteil der 80 Betroffenen kam es außerdem zu neurologischen Auffälligkeiten unterschiedlichen Musters, die in den meisten Fällen reversibel waren. Es handelt sich dabei um motorische Ausfälle (asymmetrische Reflexe, Muskelhypotonie), Störungen der Sensibilität (Hyper-, Parästhesien, gestörtes Vibrationsempfinden), der Koordination (Ataxien) und der vegetativen Funktionen (Hyperhidrose). Diese klinischen Zeichen, für die keine ätiologische Ursache ausgemacht werden konnte gehören zu den Beeinträchtigungen, die bei chronisch strahlenexponierten Personen beschrieben worden sind [I: 69].

Nahezu die Hälfte (n=39) der von uns untersuchten 80 Personen manifestierte im Laufe ihrer "Patientenkarriere" typische Knochenschmerzen, die unter dem in den 50er Jahre geprägten Begriff der "Ostealgie" bei Techa River-Bewohner beschrieben worden sind [I: 90]. In der analysierten Probandengruppe sind Personen unterschiedlichen Lebensalters betroffen, auch 9 sehr junge Patienten unter 20 Jahren [II: 47]. Vordergründig bei diesem Symptom sind Schmerzen in Unterschenkel und Unterarme, die sich bei Ruhe und Wärme (z. B. unter der Bettdecke) und unter Perkussion verstärken [I: 69, 90]. Der pathophysiologische Entstehungsmechanismus ist nicht bekannt, vermutet werden kann eine strahleninduzierte Vaskulitis in den ossären Strukturen durch die Inkorporation von radioaktiven Strontium [I: 90; II: 47].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Begriff "Chronische Strahlenkrankheit" von sowjetischen Medizinern anhand der beobachteten gesundheitlichen Beeinträchtigungen bei Arbeitern der Plutoniumproduktionsstätte "Mayak" und bei Bewohnern des Techa Rivers im Südrural geprägt wurde. Diese wurden zum Teil jahrelang einem Strahlenfeld oberhalb der natürlichen Hintergrundstrahlung ausgesetzt. Die wissenschaftlichen Grundlagen der CRD sind noch nicht klar und deren Begriff nicht in der westlichen Medizin etabliert. Unumstritten ist dagegen, dass es (zum Teil Jahre nach Beginn der Exposition) zur klinischen Zeichen und Symptome bei den Betroffenen kam und dass Indikatoren einer Strahlenexposition nachgewiesen werden können (z. B. in der Knochenmarks- und Blutzytologie). Durch Beeinträchtigung der Befindlichkeit (Asthenie), Knochen- und Gelenkschmerzen, sowie funktionelle Störungen des Herzkreislauf- und Nervensystems, ist die Lebensqualität bestrahlter Personen eingeschränkt. Allerdings waren oder sind sie in der Lage, jahrelang zu überleben ohne dass es zu Versagerzustände kommt, die für eine akute Strahlenexposition charakteristisch sind (z. B. akutes Knochenmarksversagen) oder aber auch bei protrahierten Strahlenexpositionen mit Dosisraten > 80 mSv/d beobachtet wurden (bekannte Unfälle in Moskau 1995, China 1985, Mexiko 1962).

Es ist aber nicht auszuschließen, dass es in manchen Fällen chronisch exponierter Personen im Südrural zu tumorbedingten Lebenszeitverkürzung gekommen ist oder noch kommen kann. Hinweise dazu gibt es aufgrund der Ergebnisse mit bestrahlten Hunden der Arbeitsgruppe des Argonne National Laboratory. Bei Exposition im Niedrigdosisbereich manifestierten die Tiere moderate Leuko- und Thrombopenien, einzelne Leukämien und Aplasien, aber vor allem neoplastische und andere Erkrankungen [I: 62]. **Ob es im Falle der chronisch strahlenexponierten Personen im Südrural ein gehäuftes Auftreten von Krebserkrankungen gibt ist ungeklärt.** In russischen Literaturquellen gibt es Hinweise über mehrfache myeloischen Leukämien (AML und CML) bei Techa River-Bewohnern 5-20 Jahre nach Beendigung der Höchstexposition. Bei den Betroffenen soll es sich bevorzugt um Personen gehandelt haben, die innerhalb der ersten 150 km von "Mayak" gewohnt haben [I: 4, 90]). Außerdem soll es zu erhöhter Morbidität und Mortalität von soliden Tumoren (Uterus Ösophagus, Colon und Rektum) gekommen sein [I: 3]. **Letztere Angaben müssen noch im Rahmen kontrollierter epidemiologischer Studien überprüft werden.**

4.4 Computerbasiertes Assistenzsystem: Stand der Entwicklung

(Eigene Publikationen siehe: Fliedner TM, Friesecke I and Beyrer K (eds.) 2001 [II: 17] (siehe auch Anhang 7.1); Schneider 2002 [II: 48] (siehe auch Anhang 7.8))

Es gelang in diesem Forschungsvorhaben, die Grundstrukturen für ein computer-basiertes Assistenzsystem zu verbessern und zu erweitern, das im Hinblick auf das akute Strahlensyndrom keine Entscheidungs- und Anwendungsbefugnis hat, sondern dem Worte nach ein Sys-

tem der Assistenz ist, das in den verschiedenartigen Aufgaben und Anforderungen, die für ein optimales Patientenmanagement nach einem Strahlenunfall entstehen, Anleitung und Hilfe bietet [I: 87]. Das in diesem Forschungsvorhaben entwickelte **Konzept eines Assistenzsystems** besteht aus verschiedenen Modulen und soll die Erfahrungen aus einer Vielzahl von in SEARCH erfassten klinischen Verläufe für den behandelnden Arzt nutzbar machen.

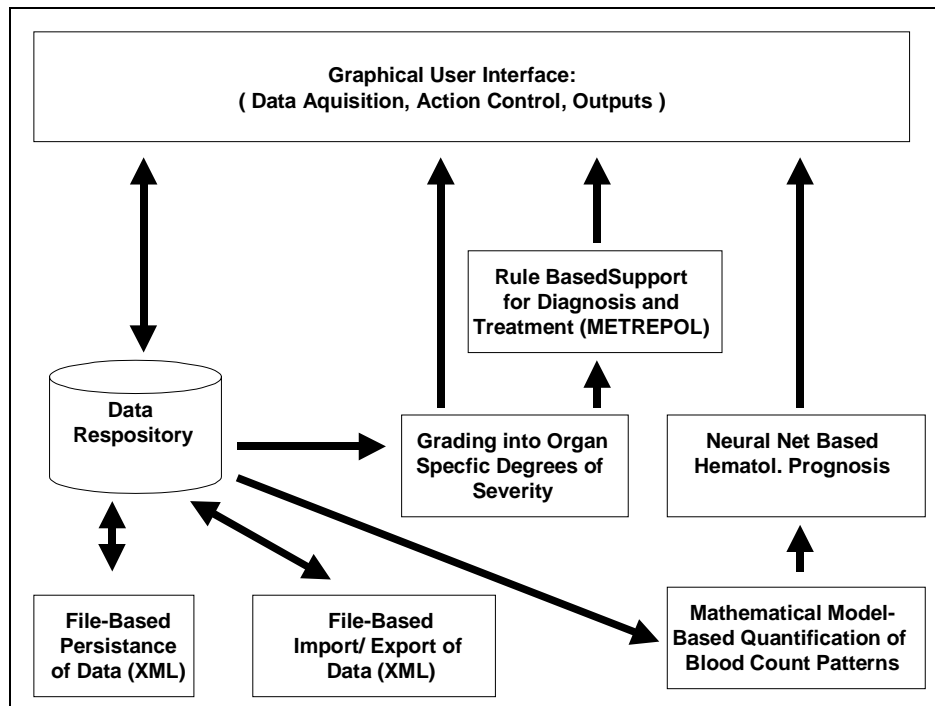


Abbildung 36: Schaubild zum Assistenzsystem

Abbildung 36 zeigt die Systemarchitektur des Assistenzsystems

Das **Modul "Graphical User Interface"** stellt die Interaktionsschnittstelle des Programmes mit dem Benutzer dar. Hier werden in verschiedenen Masken allgemeine und klinische Daten über den Patienten und den Unfallhergang erfasst, das Programm vom Benutzer gesteuert und die Ausgabe der verschiedenen Module dargestellt.

Aquirierte Daten werden im **Modul "Data Repository"** während der Laufzeit des Programmes für die verschiedenen auswertenden Module verwaltet und bereitgestellt. Dieses Modul interagiert mit dem Modul "File-Based Persistence of Data (XML)" zur Datenhaltung außerhalb der Laufzeit des Programmes. Ein Importieren und Exportieren von ganzen Patientendatensätzen in Dateien ermöglicht das Modul "File-Based Import / Export of Data (XML)". Über solche Dateien ist ein Transfer eines Patientendatensatzes auf ein an einem anderen Ort installiertes System auf unkomplizierte Weise möglich, ähnlich wie z. B. bei einer Microsoft-Word-Datei.

Die **Module "Grading"** und **"Rule Based Support for Diagnosis and Treatment"** implementieren die aus dem METREPOL-Projekt gewonnenen Erkenntnisse über die Behandlung des akuten Strahlensyndroms. Im "Grading" Modul wird die Zuordnung eines Patienten an einem bestimmten Zeitpunkt zu einem organspezifischen Schweregrad vorgenommen, die

dann zur Ermittlung der Therapiemaßnahmen im **Modul "Rule Base Support for Diagnosis and Treatment"** herangezogen wird.

Die **Module "Mathematical Model-Based Quantification of Blood Count Patterns" und "Neural-Net Based Hematological Prognosis"** dienen der Ermittlung einer Prognose für die zukünftige (hämatologische) Entwicklung eines Patienten. Sie basieren auf den erarbeiteten mathematischen Modellen der Granulo-, Lympho-, und Thrombozytose und einem auf Basis der in SEARCH gehaltenen Patientendaten trainierten neuronalen Netz.

Der gegenwärtig vorhandene **Prototyp für das Assistenzsystem** wurde in Java implementiert und ist über ein Installationsprogramm auf einer CD-ROM einfach auf PC-Systemen zu installieren. Abbildung 37 zeigt einen Screenshot der Eingabemaske des Programms für allgemeine Patientendaten.

The screenshot displays the METREPOL software interface. The title bar reads 'METREPOL' and the window title is 'METREPOL - Guidance-System for the Medical Management of the Acute Radiation Syndrome (ARS)'. The interface includes a menu bar with 'Save All' and 'Help', and a toolbar with 'Add new Patient', 'Delete Patient', 'Create Case Report', 'Export', and 'Import'. The main area is divided into several sections: 'General' (Name, Address, City, Birthdate, Sex), 'Personal Exposure', 'History', 'Observations', 'Gratings', 'Graphics', and 'Post Exposure'. The 'General' section is currently active, showing fields for 'Name (first, middle, last)', 'Address', 'City', 'Zip', 'State', and 'Sex'. Below this, there is a 'New Hospitalisation Data' table with columns for 'begin', 'end', and 'institution'. The 'New Accident Data' section includes a field for 'accident(location)'. At the bottom, there is a section for 'Acquisition data of the Primary Triage' with fields for 'The type of irradiation is:', 'The exposed patient is:', 'The patient was exposed:', and 'Haematopoietic failure after exposure is:'. The 'Total/Partial Body irradiation' section includes fields for 'injured' and 'with TBI or PBI'.

Abbildung 37: Screenshot der Eingabemaske für allgemeine Daten über einen Patienten

5. Zusammenfassende Schlussbemerkungen und Ausblick

5.1 Allgemeine Schlussbemerkungen

Das Forschungsvorhaben "Erstellung von Hämopoesemodellen aufgrund datenbankmäßig detailliert erfasster Strahlenunfälle - Systematisierung chronischer Strahlenexpositionen" wurde zwischen 1997 und 2002 durchgeführt von einem Team engagierter und kompetenter Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe Strahlenmedizinische Forschung der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm. Das Vorhaben hatte die Aufgabe, vorhandene biomathematische wie auch biomedizinische Modelle zu verbessern und weiter zu entwickeln, mit deren Hilfe es

möglich sein sollte, pathophysiologische Reaktionen des Organismus nach Exposition mit ionisierenden Strahlen wissenschaftlich zu erfassen und zu begründen.

Das Projekt beschäftigte sich mit 4 Einzelzielsetzungen. Zum einen ging es darum, **biomathematische Modelle der Hämatopoese zu verbessern und weiter zu entwickeln**, mit deren Hilfe es möglich ist, die biomedizinischen Konsequenzen einer akzidentellen Strahlenexposition pathophysiologisch verstehen zu lernen, um daraus Hypothesen abzuleiten für weitere experimentelle und klinische Forschungsvorhaben. Es ging im einzelnen darum, die biostrukturelle Grundlage zu schaffen für die Simulation der strahleninduzierten Hämatopoese Störung nach akuter wie auch nach chronischer Strahleneinwirkung.

Die Bearbeitung dieses Einzelziels war eine wesentliche Voraussetzung für ein zweites Einzelziel, nämlich die **Erarbeitung neuer Formen der Diagnostik und Therapie von Strahlenkrankheiten**. Hier ging es darum, biomedizinische Modelle zu entwickeln, die es dem Arzt ermöglichen das klinische Management von Strahlenunfallpatienten zu verbessern, weiterzuentwickeln und verstehen zu lernen.

Ein drittes Einzelziel sollte sich mit der **"Systematisierung chronischer Strahlenexpositionen"** befassen. Der Begriff des "Chronischen Strahlensyndroms" ist in der wissenschaftlichen Literatur noch sehr einseitig besetzt und zwar durch die Beobachtungen in der ehemaligen Sowjetunion, insbesondere als Folge des Baues der ersten sowjetischen Atombombe und als Folge des sorglosen Umgangs mit radioaktiven Abfällen und deren Entsorgung.

Ein viertes Einzelziel war letztlich, ein **computergestütztes Assistenzsystem vom Prinzip her zu entwickeln** unter Nutzung der biomathematischen Modelle der Hämatopoese und der biomedizinischen Modelle der Erkennung und Behandlung einer akuten wie auch einer chronischen Strahlenexposition.

Es kann gesagt werden, dass die anvisierten Ziele erreicht werden konnten, einerseits mit der in der Ulmer Gruppe vorhandenen medizinischen und biomathematischen Kompetenz und andererseits durch die außerordentlich enge internationale Zusammenarbeit, insbesondere mit medizinischen Experten aus Russland und aus der Ukraine sowie strahlenmedizinischen Experten aus Paris, Rotterdam, Oxford und Deutschland sowie Konsiliaren aus vielen Ländern der Welt, insbesondere aus Japan, China und den USA.

Dieses Forschungsvorhaben St.Sch. 4145 wird abgeschlossen mit dem Wissen, dass einerseits dessen Ziele erreicht werden konnten, andererseits aber auch die Basis gelegt wurde für weitere zukunftsorientierte wissenschaftliche Arbeiten und deren Nutzung in der strahlenmedizinischen Praxis.

5.2 Zu Einzelziel 1: Biomathematische Modelle der Hämatopoese

Was das Einzelziel "Verbesserung vorhandener und Entwicklung neuer biomathematischer Modelle der Hämatopoese" betrifft, so gibt es keinen Zweifel, dass die wesentlichen Zellerneuerungssysteme für das Verständnis der klinischen Folgen einer akuten wie auch einer chronischen Strahlenexposition das granulozytäre, das thrombozytäre und das lymphozytäre Zellerneuerungssystem der Hämatopoese sind. Eine Schlüsselrolle spielt dabei das Verhalten der Stammzellen der Hämatopoese, wie sie im Organismus in allen Knochenmarkabschnitten sowie im peripheren Blut verteilt sind. Es handelt sich um eine ungeheure Dynamik, die letztlich dafür verantwortlich ist, dass das "Akute" wie auch das "Chronische Strahlenexpositions-

syndrom" eine erhebliche Mannigfaltigkeit aufweist. Die drei entwickelten Modelle der Granulozytopoese, des Megakaryozyten-Thrombozyten-Systems wie auch des lymphozytären Zellerneuerungssystems zeigen, dass es möglich ist, die ganz unterschiedlichen Verlaufsformen der Blutzellkonzentrationen nach akuter bzw. chronischer Strahleneinwirkung sachgerecht zu simulieren. Diese Simulation macht deutlich, in welcher Weise der Verlauf der Zellzahlen abhängig ist vom Ausmaß der Schädigung des Stammzellspeichers einerseits und der differenzierenden aber noch proliferationsfähigen Vorformen der reifen Zellen im peripheren Blut.

Es wird die weitere Aufgabe sein, systematisch die Verlaufsbeobachtungen der im Datenbanksystem SEARCH dokumentierten Einzelpatienten mit Hilfe der jeweiligen biomathematischen Modelle zu simulieren, um letztlich den Schädigungsablauf der Strahlensynndrome zu projizieren auf die Schädigung der Systeme im Stammzellspeicher. Es könnte so möglich werden, die Verlaufsbeobachtungen bei Strahlenunfallpatienten pathophysiologisch auf ein bestimmtes Schädigungsausmaß im Stammzellspeicher zurückzuführen. Da aber eine komplette Simulation voraussetzt, dass für die ersten 3-4 Wochen nach einer akuten Strahlenexposition genügend Messpunkte der Blutzellkonzentrationsveränderungen zur Verfügung stehen, kann es sein, dass ein derartig anspruchsvolles Ziel mit den vorhandenen Daten nicht erreicht werden kann. Dann wäre es wichtig, bei weiteren zukünftigen Strahlenunfällen darauf zu achten, eine möglichst komplette Verlaufsbeobachtung der Blutzellzahlen durchzuführen (tägliche Blutzellkonzentrationsmessungen in den ersten 14 Tagen und dreimal pro Woche Zellzählungen in den darauffolgenden 6-8 Wochen).

Dessen ungeachtet haben die Untersuchungen mit Hilfe der biomathematischen Modelle gezeigt, dass es möglich ist, in den ersten 6-8 Tagen die regelmäßig bestimmten Blutzellkonzentrationsveränderungen dazu zu nutzen, eine Klassifizierung des Patienten vorzunehmen, nämlich unter dem Gesichtspunkt, ob eine Spontanregeneration der Blutzellbildung zu erwarten ist oder ob es sich um eine irreversible Schädigung handelt, die nur mit Hilfe einer Stammzelltransplantation geheilt werden kann. Deswegen verdient es besondere Beachtung, dass eine **Synthese geschaffen werden konnte mit Hilfe neuronaler Netzansätze für das Granulozyten, das Thrombozyten- und das Lymphozytenmodell**, um das charakteristische und typische Muster der Blutzellveränderungen in den ersten 6-8 Tagen erfassen zu können. Mit diesem zusammenfassenden Modell ist es nunmehr möglich, in den ersten 6 Tagen eine pathophysiologisch begründete Aussage darüber zu treffen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass es zu einer Spontanregeneration der Hämopoese kommt oder nicht. Dies wiederum ist die Grundlage für weitere therapeutische Maßnahmen. Dieses neue Synergiemodell wurde bereits in das Grundkonzept des in Einzelziel 4 beschriebenen Assistenzsystems eingefügt und steht im Prinzip zur Verfügung, vorausgesetzt, dass noch weitere Probleme geklärt werden (siehe Einzelziel 4).

5.3 Zu Einzelziel 2: Neue Formen der Diagnostik und Therapie von Strahlenkrankheiten

In Bezug auf das Einzelziel "Neue Formen der Diagnostik und Therapie von Strahlenkrankheiten" gelang es, eine gänzlich neue Form der Strahlenunfalldiagnostik zu entwickeln. Dieses basiert nicht mehr wie frühere Modelle auf dem Versuch, von einer Dosisabschätzung auszugehen. Es verfolgt vielmehr eine stringente und systematische Analyse der biomedizinischen Folgen des Strahlenunfalls. Mit anderen Worten, die Diagnostik eines Strahlenunfallpatienten wird nicht primär ausgerichtet auf die Ermittlung einer Strahlendosis (Expositionsanalyse), sondern führt ganz gezielt und rasch zu einer Erfassung der Strahlenwirkung. Dieses

ist für den behandelnden Arzt immer der entscheidende Ausgangspunkt für alle weiteren diagnostischen oder auch therapeutischen Maßnahmen.

Im Mittelpunkt der Arbeiten zur Erreichung dieses Einzelziels stand die Entwicklung einer neuen Form der Klassifizierung der Schwere eines Strahlenunfallgeschehens. Dabei spielt die Hämatopoese als Leitsystem eine große Rolle, einerseits für die Erkennung einer Strahlenschädigung und andererseits für ihre therapeutische Beeinflussung. Darüber hinaus sind aber drei andere Organsysteme entscheidend beteiligt: das neurovaskuläre System, das kutane System wie auch das gastrointestinale System. Die Schwere eines Strahlensyndroms leitet sich ab aus der Gesamtschau der Schwere der Organsystemschädigungen. Es werden dabei 27 medizinisch erfassbare Indikatoren verwendet, mit deren Hilfe es möglich ist, als Funktionen der Zeit nach Beendigung einer Strahlenexposition die Organschäden semiquantitativ zu beurteilen. Daraus lässt sich ein Fahrplan für therapeutische Maßnahmen in Abhängigkeit von dem Schweregrad des Strahlensyndroms ableiten. Es konnten vier Schweregrade identifiziert werden ("Response Categories": RC1-RC4). Darüber hinaus wurde eine "Grading" vorgeschlagen, mit dessen Hilfe es möglich ist, die Schwere der Schädigung der Einzelorgansysteme (Hämatopoese, Haut, neurovaskuläres System und gastrointestinales System) zu analysieren.

Dieser neue Ansatz erlaubt es nunmehr, nicht nur diagnostische und therapeutische Empfehlungen zu geben, sondern auch wesentliche Aussagen zu treffen für die logistischen Konsequenzen, die sich aus der Notwendigkeit einer Handhabung einer Strahlenkrankheit ergeben.

Von besonderer Bedeutung für die Arbeit in diesem Forschungsvorhaben war die Tatsache, dass die Schlussfolgerungen im internationalen Konsens erfolgten: In einer konzertierten Aktion mit Kollegen aus Deutschland, Frankreich, Holland und Großbritannien und im Rahmen von Konsultationen von weiteren Experten aus Belgien, der Schweiz und den USA gelang es, dieses neue biomedizinische Modell der Handhabung der Diagnostik und Therapie von Strahlenkrankheiten zum Durchbruch zu verhelfen.

5.4 Zu Einzelziel 3: Chronische Strahlenwirkungen

Dieses Einzelziel wurde auf zwei Ebenen erreicht. Zum einen gelang es, mit Hilfe von russischen Kollegen aus Tscheljabinsk die datenbankmäßig erfassten Patienten mit "Chronischer Strahlenkrankheit" systematisch zu analysieren. An einer Kohorte von mehr als 80 Personen konnte exemplarisch der Versuch unternommen werden festzustellen, welche gesundheitlichen Auswirkungen die chronische Strahlenbelastung der Tscheljabinsk-Bevölkerung hatte. Die 80 Personen wurden aus einer Kohorte von 940 Personen ausgewählt. Bei ihnen war in den 50er und 60er Jahren die Diagnose eines "Chronischen Strahlensyndroms" gestellt worden. Bis 1990 waren alle diese Daten geheim. Durch unsere Kooperation mit den Kollegen in Tscheljabinsk gelang es uns erstmalig, einen tieferen Einblick in das Unfallgeschehen und dessen Gesundheitsfolgen zu bekommen. Im Jahre 1998 war es unserer Arbeitsgruppe möglich, mit den Ärzten in Tscheljabinsk regelmäßige wöchentliche Telekommunikationen durchzuführen (satellitengestützt), so dass wir neben der systematischen Analyse von 80 Personen mit "Chronischer Strahlenkrankheit" auch die Möglichkeit hatten, bei Einzelpatienten deren Strahlenkrankheitsgeschehen analysieren und verfolgen zu können.

Ausgerüstet mit diesem Wissen wurde dann in einem präklinischen Modell (am Hund) geprüft, wie sich eine chronische Strahleneinwirkung auf die kritischen Organsysteme, insbesondere die Hämatopoese, auswirkt. Dazu standen uns Daten aus den umfangreichen Versu-

chen des Argonne National Laboratory zur Verfügung, bei denen in den 70er und 80er Jahren mehrere hundert Hunde einer lebenslangen chronischen Ganzkörperbestrahlung ausgesetzt waren. Wir hatten die Möglichkeit, systematisch die hämatologischen Daten zu analysieren und zwar mit Hilfe von biomathematischen Modellen. Daraus ergab sich die Erkenntnis, dass die Hämatopoese in der Lage ist, bestimmte tägliche Strahlenexpositionen zu tolerieren. Es kommt gegebenenfalls zu einem Zusammenbruch der hämatopoetischen Zellerneuerungssysteme und zwar durch ein nach Zufallsprinzipien ablaufendes Versagen der Stammzellspeicher.

Auf dieser Grundlage war es uns dann möglich, die "Chronische Strahlenkrankheit" beim Menschen zu begreifen als die Folge einer kompensierten aber gefährdeten Hämatopoese mit zusätzlichen Zellverlusten. Diese können über lange Jahre ertragen werden, es sei denn, dass durch weitere Einflüsse der Stammzellspeicher letztlich versagt.

Diese Verlaufsformen stehen nicht im Einklang mit der Annahme einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung, sondern weisen vielmehr darauf hin, dass im niedrigen Dosisbereich erhebliche Kompensations- und Reparaturmechanismen der sich rasch umsetzenden Zellerneuerungssysteme gegeben sind, die es in Zukunft zu erfassen und zu verstehen gilt.

5.5 Zu Einzelziel 4: Computerbasiertes Assistenzsystem

Was nun das Einzelziel "Computerbasiertes Assistenzsystem" betrifft, so kann gesagt werden, dass ein Prototyp verfügbar ist (siehe Anhang 7.8). Dieses basiert auf den neuesten Erkenntnissen des METREPOL-Konzeptes (siehe Anhang 7.1) und der Entwicklung entsprechender biomathematischer Modelle (siehe Anhang 7.6).

Nach Erarbeitung der informationstechnischen, mathematischen und medizinischen Grundlagen eines derartigen Systems sind aber dennoch einige essentielle Fragen zur Überschreitung der Schwelle zu einem klinisch anwendbaren System offen. Hierbei handelt es sich weniger um technische Fragestellungen sondern um verschiedene Rahmenbedingungen.

Zum einen muss vor Anwendung in der Praxis geklärt werden, welche juristischen Rahmenbedingungen geschaffen werden müssen, z. B. lizenzrechtliche Bedingungen der Überlassung der Software an Dritte. Hierbei sind insbesondere haftungsrechtliche Gesichtspunkte bezüglich Diagnose und Therapie (Stichwort Kunstfehler), lizenzrechtliche Fragen verwendeter Teilmodule (handelt es sich nun um ein kommerzielles Produkt im Sinne des Begriffes) und Ähnliches zu klären.

Weiterhin bedarf es einer stabilen personell besetzten informationstechnologischen Stelle für die Aktualisierung und Pflege des Systems. Im Gegensatz zu Publikationen im Sinne von Papierveröffentlichungen ist eine Software als ein "lebendes" System zu betrachten, das kontinuierlicher Betreuung bedarf. Insbesondere dieser Punkt ist durch den ständigen Wechsel in informationstechnischen Rahmenbedingungen für eine nachhaltige Unterstützung einer Software unerlässlich. Dies kann nicht im Rahmen von kurzfristigen Forschungsprojekten gewährleistet werden.

Schließlich ist es sinnvoll, dass dieses System kontinuierlich medizinisch verbessert und weiterentwickelt wird. Dazu ist es erforderlich, bei auftretenden Strahlenunfällen die betroffenen Personen zu untersuchen, die Ergebnisse mit Hilfe des Assistenzsystems zu dokumentieren

und zu analysieren, gerade auch im Hinblick auf die Nutzung wie auch die ständige Wissens-
erweiterung des Assistenzsystems.

6. Literatur

6.1 Fremdliteratur und Literatur aus der eigenen Arbeitsgruppe vor Projektbeginn (I)

1. Abramson JH: Survey methods in community medicine - epidemiological studies, programme evolution, clinical trials. 4th Edition. Churchill Livingstone: New York 1990
2. Akleyev AV and Lyubchansky ER: Environmental and medical effects of nuclear weapon production in the Southern Urals. *The Science of the Total Environment* 142:1-8, 1994
3. Akleyev AV, Kossenko MM, Silkina LA, Degteva MO, Yachmenyov AA, Akiyama M, Veremeyeva GA, Vozilova AV, Kyojumi S, Kozheurov VP, Vyusjkova OV: Health effects of radiation incidents in the southern Urals. *Stem Cells* 13 (Suppl.1):58-68, 1995
4. Akleyev AV: Experience with the studies of medical and biological effects of radiation incidents in the south Urals. In: Nagataki S, Yamashita S (eds.): *Nagasaki Symposium Radiation and Human Health, Proceedings of the Nagasaki Symposium 19 September 1995*. Elsevier: Amsterdam, Lausanne 1996, pp. 117-126
5. Baranov AE, Guskova AK: Acute radiation disease in Chernobyl accident victims. In: Ricks RC, Fry SA (eds.): *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II*. Elsevier: New York, Amsterdam, London 1988, pp. 79-87
6. Baranov AE, Densow D, Fliedner TM and Kindler H: *Clinical Pre Computer Proforma for the International Computer Database for Radiation Exposure Case Histories*. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg 1994
7. Baranov AE, Guskova AK, Davtian AA, Sevankaev AV, Lloyd DC, Edwards AA, Domracheva EV, Gordeeva AA, Gusev IA, Mikhailova GF, Moiseenko VV: Protracted overexposure to a ¹³⁷Cs source: II. Clinical sequelae. *Radiation Protection Dosimetry* 81:91-100, 1999
8. Beelen DW, Haralambie E, Brandt H, Linzenmeier G, Müller K-D, Quabeck K, Sayer HG, Graeven U, Mahmoud HK, Schaefer UW: Evidence that sustained growth suppression of intestinal anaerobic bacteria reduces the risk of acute Graft-versus-Host Disease after sibling marrow transplantation. *Blood* 80(10):2688-2676, 1992
9. Bennett BG: Exposures to natural radiation world-wide. In: Wei L, Sugahara T, Tao Z (eds.): *High Levels of Natural Radiation 1996. Radiation Dose and Health Effects*. Elsevier: Amsterdam, Lausanne, New York 1997, pp. 15-23
10. Bolotnikova MG, Koshurnikova NA, Komleva NS, Budushchev EB and Okatenko PV: Mortality from cardiovascular diseases among male workers at the radiochemical plant of the "Mayak" complex. *The Science of the Total Environment* 142:29-31, 1994
11. Bond VP, Fliedner TM, Archambeau JO (eds.): *Mammalian Radiation Lethality: A Disturbance of Cellular Kinetics*. Academic Press: New York, London 1965

12. Brandao-Mello CE, Oliveira AR, Valverde NJ, Farina R, Cordeiro JM: Clinical and hematological aspects of ^{137}Cs : the Goiânia radiation accident. *Health Physics* 60:31-39, 1991
13. Brook RH: Assessing the quality of medical care using the outcome measures: an overview of the method. *Medical Care* 15:1-165, 1977
14. Bruno F, Kindler H, et al: Games II Project: a general architecture for medical knowledge-based systems. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 45:79-81, 1994
15. Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung (ed.): Übersicht über das Sozialrecht. 3. neu bearb. und erw. Aufl. Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung - Referat Öffentlichkeitsarbeit, Bonn 1995
16. Burkart W: Radioepidemiology in the aftermath of the nuclear program of the former Soviet Union: unique lessons to be learnt. *Radiat. Environ. Biophys.* 35:65-73, 1996
17. Chang WP, Chan C-C, Wang J-D: ^{60}Co contamination in recycled steel resulting in elevated civilian radiation doses: causes and challenges. *Health Physics* 73:465-472, 1997
18. Chen D, Wei L: Chromosome aberration, cancer mortality and hormetic phenomena among inhabitants in areas of high background radiation in China. *Journal of Radiation Research (Suppl. 2)*:46-53, 1991
19. Claycamp HG, Okladnikova ND, Azizova TV, Belyaeva ZD, Boecker BB, Pesternikova VS, Scott BR, Shekhter-Levin S, Sumina MV, Teplyakov II and Wald N: Deterministic effects from occupational radiation exposure in a cohort of Mayak PA workers: database description. *Health Physics* 79(1):48-54, 2000
20. Claycamp HG, Sussman NB, Okladnikova ND and Azizova TV: A neural networks and cart approach to dose-response modeling in radiation exposed populations. *Health Physics* 78(6):127, 2000
21. Claycamp HG, Sussman NB, Okladnikova ND, Azizova TV, Pesternikova VS, Sumina MV and Teplyakov II: Classification of chronic radiation sickness cases using neural networks and classification trees (CART). *Health Physics* 81(5):522-529, 2001
22. Coleman T, Branch MA, Grace A: Optimization Toolbox for Use with MATLAB. The MathWorks Inc.: Natick, Massachusetts 1999
23. Cronkite EP and Fliedner TM: The radiation syndromes. In: Diethelm L, Olsson O, Strnad F, Vieten H, Zuppinger A (eds.): *Encyclopedia of Medical Radiology - Part 3*, 1st Edition. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York 1972, pp. 299-317
24. Date ChJ, Darween H: SQL - Der Standard. Addison Wesley-Longman: Bonn 1998
25. Day S, Fayers P, Harvey D: Double data entry: What value, what price? *Control-Clin-Trials* 19/1:15-24, 1998

26. De Sauvage FJ, Carver-Moore K, Luoh SM, Ryan A, Dowd M, Eaton DL, Moore MW: Physiological regulation of early and late stages of megakaryocytopoiesis by thrombopoietin. *J. Exp. Med.* 183: 651, 1996
27. Demming WE: *Quality, Productivity and Competitive Position.* Cambridge 1982
28. Densow D, Flidner TM, Arndt D: Übersicht und Kategorisierung von Strahlenunfällen und -katastrophen als Grundlage medizinischer Maßnahmen. In: Der Bundesminister für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (ed.): *Medizinische Maßnahmen bei Strahlenunfällen. Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission, Band 27.* Gustav Fischer-Verlag: Stuttgart, Jena, New York 1992, pp. 30-50
29. Densow D, Kindler H and Flidner TM: Developing diagnostic guidelines for the acute radiation syndrome. In: Karaoglou A, Desmet G, Kelly GN, Menzel HG (eds.): *The Radiological Consequences of the Chernobyl Accident - Proceedings of the 1st International Conference, Minsk, Belarus, 18-22 March 1996.* Office for Official Publication of the European Communities. Brussels: 1996, pp. 621-624.
30. Deutsche Gesellschaft für Qualität e.V.: *TQM eine unternehmensweite Verpflichtung.* DGQ-Schrift 14-13. Beuth: Berlin 1990
31. Deutsches Institut für Normung e.V.; DIN (ed.): *Begriffe der Qualitätssicherung und Statistik.* Beuth: Berlin 1987
32. Deutsches Institut für Normung e.V. (ed.); DIN: *Qualitätsmanagement- und Qualitätssicherungsnormen - Leitfaden zur Auswahl der Normen und Qualitätsmanagement.* Beuth: Berlin 1990
33. Donebian A: *The definition of quality and approaches to its assessment.* Health Administration Press: Ann Arbor 1980
34. Enderle GJ and Friedrich K: East German Uranium miners (Wismut) - exposure conditions and health consequences. *Stem Cells* 13 (Suppl. 1):78-89, 1995
35. Enderle G, Friedrich K, Plappert U, Wüstermann P-R, Hagenmaier A, Ziegler B and Flidner TM: East German uranium miners: the risk of late effects from exposure to a complex physical and chemical environment. In: Hagen U, Harder D, Jung H, Streffer C. (eds.): *Radiation Research 1895-1995, Vol. 2. 10th International Congress of Radiation Research, Würzburg, Germany, August 27-September 1, 1995.* Universitätsdruckerei H. Stürtz: Würzburg 1995, pp. 1207-1210
36. Engelhardt R: Medizinische Qualität in DIN ISO Normen? *Zeitschrift Orthopädie und ihre Grenzgebiete* 134(3):1-2, 1996
37. Engelfriet CP, Reesink HW: Use of cord blood progenitor cells as an alternative for bone marrow transplantation. *Vox Sang* 75:156-172, 1998

38. European Commission and the Belarus, Russian and Ukrainian Ministries on Chernobyl Affairs, Emergency situation and Health, (Karaoglou A, Desmet G, Kelly GN, Menzel HG, eds.): The Radiological Consequences of the Chernobyl Accident - Proceedings of the First International Conference - Minsk, Belarus, 18-22 March 1996. European Commission: Brussels 1996.
39. Farese AM, Hunt P, Grab LB, MacVittie TJ: Combined administration of recombinant human megakaryocyte growth and development factor and granulocyte colony-stimulating factor enhances multilineage hematopoietic reconstitution in non-human primates after radiation-induced marrow aplasia. *J. Clin. Invest.* 97:2145-2151, 1996
40. Fassl H: Fachinterne Qualitäts- und Effizienz-sicherung im ärztlichen Betreuungssystem. *SH Ärzteblatt* 5:322-324, 1977
41. Feinendegen L, Loken M, Booz J, Muehlensiepen H, Sondhaus C and Bond V: Cellular mechanisms of protection and repair induced by radiation exposure and their consequences for cell system responses. *Stem Cells* 13 (Suppl. 1):7-20, 1995
42. Fischer B, Belyi DA, Weiss M, Nadejina NM, Galstian LA, Kovalenko AN, Bebeshko VG and Fliedner TM: A multi-centre clinical follow-up database as a systematic approach to the evaluation of mid- and long-term health consequences in the Chernobyl acute radiation syndrome patients. In: Karaoglou A, Desmet G, Kelly GN, Menzel HG (eds.): The Radiological Consequences of the Chernobyl Accident - Proceedings of the 1st International Conference, Minsk, Belarus, 18-22 March 1996. Office for Official Publication of the European Communities. Brussels: 1996, pp. 629-632
43. Flanagan D: *JAVA in a Nutshell*. O'Reilly Verlag: Köln 1998
44. Fliedner TM, Andrews G, Cronkite EP, Bond VP: Early and late cytologic effects of whole body irradiation on human marrow. *Blood* 23:471-487, 1964
45. Fliedner TM, Steinbach KH, Hoelzer D: Adaptation to environmental changes: the role of cell renewal systems. In: Finckh, ES (ed.): *The Effects of Environment on Cells and Tissues*. Proceedings of the IX. World Congress of Anatomic and Clinical Pathology, Sydney. Excerpta Medica: Amsterdam, Oxford 1976, pp. 20-38
46. Fliedner TM, Steinbach KH, Raffler H: Zellbiologische Grundlagen des Lebens eines Organismus im Strahlenfeld, *Atomwirtschaft - Atomtechnik* 21:292-297, 1976
47. Fliedner TM, Steinbach KH und Raffler H: Erholungsvorgänge im Stammzellenbereich des Knochenmarkes nach Strahleneinwirkung. In: Messerschmidt O, Möhrle G, Zimmer R (eds.): *Strahlenschutz in Forschung und Praxis*, Band 18. Georg Thieme, Stuttgart 1977, pp. 4-20
48. Fliedner TM, Steinbach KH: Simulationsmodelle von Perturbationen des granulozytären Zellerneuerungssystems. In: Dörr W, Schipperges H (eds.): *Modelle der Pathologischen Physiologie*. Springer-Verlag: Heidelberg 1987, pp. 90-106

49. Fliedner TM, Szepesi T, Steinbach KH: Medical management of immediately affected persons in the Chernobyl accident. *Strahlenschutz in Forschung und Praxis* 29:85-103, 1987
50. Fliedner TM, Weiss M, Hofer EP, Tibken B, Fan Y: Blutzellveränderungen nach Strahleneinwirkung als Indikatoren für ärztliche Versorgung von Strahlenunfallpatienten. In: Holeczke F et al. (eds): *Strahlenexposition bei neuen diagnostischen Verfahren. Strahlenschutz in Forschung und Praxis*. Gustav Fischer-Verlag: Stuttgart 1992, pp. 137-154
51. Fliedner TM, Kindler H, Densow D, Baranov AE, Guskova A, Szepesi T: The Moscow Ulm Radiation Accident Clinical History Data Base. *Advances in Biosciences* 94:271-279, 1994
52. Fliedner TM, Nothdurft W, Tibken B, Hofer E, Weiss M, Kindler H: Haemopoietic cell renewal in radiation fields. *Advances in Space Research* 14:541-554, 1994
53. Fliedner TM, Wüstermann PR, Brücher S, Mehr K, Tibken B, Hofer E: Structure and function of the immune system under the influence of ionizing radiation: new approaches to biomathematical modeling. In: Hagen U, Harder D, Jung H, Streffer C. (eds.): *Radiation Research 1895-1995, Vol. 2. 10th International Congress of Radiation Research*, Würzburg, Germany, August 27-September 1, 1995. Universitätsdruckerei H. Stürtz: Würzburg 1995, pp. 700-704
54. Fliedner TM, Cronkite EP and Bond VP (eds.): *Assessment of Radiation Effects by Molecular and Cellular Approaches. Stem Cells* 13 (Suppl. 1). AphaMed Press: Dayton, Ohio, 1995
55. Fliedner TM: The need for an expanded protocol for the medical examination of radiation-exposed persons. *Stem Cells* 13 (Suppl. 1):1-6, 1995
56. Fliedner TM: Blood stem cell transplantation: from preclinical to clinical models. *Stem Cells* Vol. 13 (Suppl. 3):1-12, 1995
57. Fliedner TM: Medizinische Maßnahmen bei externer Bestrahlung. In: Reiners C, Messerschmidt O. (eds.): *Der Strahlenunfall in Estland. Strahlenschutz in Forschung und Praxis* 38:96-98, 1996
58. Fliedner TM et al.: *Health Effects of the Chernobyl Accident - JSP3: Patient Treatment. Final Report of the Ulm Group* (Dec. 1992 - April 1996)
59. Fliedner TM, Tibken B, Hofer EP, Paul W: Stem cell responses after radiation exposure: a key to the evaluation and prediction of its effects. *Health Physics* 70:787-797, 1996
60. Fliedner TM: Methods for assessing the extent of acute radiation injury. In: Karaoglou A, Desmet G, Kelly GN, Menzel HG (eds.): *The Radiological Consequences of the Chernobyl Accident - Proceedings of the 1st International Conference, Minsk, Belarus, 18-22 March 1996*. Office for Official Publication of the European Communities. Brussels: 1996, pp. 569-581

61. Frickhofen N, Körbling M and Fliedner TM: Is blood a better source of allogeneic hematopoietic stem cells for use after radiation accidents? *Bone Marrow Transplantation* 17:131-135, 1996
62. Fritz TE, Seed TM, Tolle DV, Lombard LS: Late effects of protracted whole body irradiation of beagles by Cobalt-60 gamma rays. In: Thompson RC, Mahaffey JH (eds.): *Life-Span Radiation Effects Studies in Animals: What Can They Tell Us?*. US DOE Technical Information Center, Oak Ridge 1986, pp. 116-142
63. Gebhardt F: Semantisches Wissen in Datenbanken - Ein Literaturbericht. *Informatik-Spektrum* 10:79-88, 1987
64. Gidali J, Bojtor I, Feher I: Kinetic basis for compensated hemopoiesis during continuous irradiation with low doses. *Radiation Research* 77:285-291, 1979
65. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD et al.: Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anaemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *New England Journal of Medicine* 321:1174-1178, 1989
66. Gorres S: Qualitätssicherung und standardisierte Verfahren - eine kritische Auseinandersetzung. *Pflege* 4: 300-306, 1996
67. Gross R: Indices und Scores. *Deutsches Ärzteblatt* 86, Sonderdruck August 1989
68. Gross R.: Gesund oder krank? Vorschläge einer einfachen, praxisnahen Klassifikation. *Klinische Wochenschrift* 69:1-4, 1991
69. Guskova AK and Baysogolov GD: *Luchevaya bolezn cheloveka*. Meditsina, Moskau 1971, pp. 153-220
70. Guskova AK, Gusev IA and Okladnikova ND: Russian Concepts of Radiation Disease in Man. In: *British Journal of Radiology Supplement 26*: Fliedner TM, Feinendegen LE, Hopewell JW (eds.): *Chronic Irradiation: Tolerance and Failure in Complex Biological Systems*. British Institute of Radiology, London 2002, pp. 19-23
71. Heinze B, Bink K, Bunjes D, Rutzen-Loesevitz L, Zick L and Fliedner TM: Stable chromosome aberrations: involvement of special chromosomes or of specific chromosome break points? In: Hagen U, Harder D, Jung H, Streffer C. (eds.): *Radiation Research 1895-1995, Vol. 1. 10th International Congress of Radiation Research, Würzburg, Germany, August 27-September 1, 1995*. Universitätsdruckerei H. Stürtz: Würzburg 1995, p. 377
72. Heinze B, Arnold R, Rutzen-Loesevitz L and Fliedner TM: The role of stable chromosome aberrations as biological indicators of radiation effect: studies in patients after total body irradiation and bone marrow transplantation. *Stem Cells* 13 (Suppl. 1):191-198, 1995
73. Herrmann Chr and Rüter U: Funktionelle Herzbeschwerden. *Deutsches Ärzteblatt* 3:111-115, 1999

74. Hillyer CD, Emmets RK, Zago-Novaretti M, Berkman EM: Methods for the reduction of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection: filtration versus the use of seronegative donor units. *Transfusion* 34:929-934, 1994
75. Hofer EP, Brücher S, Mehr K and Tibken B: An approach to a biomathematical model of lymphocytopoiesis. *Stem Cells* 13(Suppl. 1):290-300, 1995
76. Hofer EP: Potential and limitations of biomathematical approaches to assessing the effects of radiation exposure. In: Fliedner TM, Feinendegen LE, Hopewell JW (eds.): *Chronic Irradiation: Tolerance and Failure in Complex Biological Systems*. British Journal of Radiology Supplement 26. London 2002, pp. 208-209
77. Huang S, Wang G, Zuo C, Cao H: A case of myelodysplastic syndrome developed after protracted irradiation. *Chinese Journal of Radiation Medicine and Protection* 8:274-275, 1988
78. Hübner KF, Fry SA (eds.): *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness I*. Elsevier: New York, Amsterdam, London 1980
79. International Atomic Energy Agency: *The Radiological Accident in Tammiku*. IAEA: Vienna 1998, pp. 25-39
80. International Atomic Energy Agency: *Dosimetric and Medical Aspects of the Radiological Accident in Goiânia in 1987*. IAEA: Vienna 1998
81. International Atomic Energy Agency: *Report on the Preliminary Fact Finding Mission Following the Accident at the Nuclear Fuel Processing Facility in Tokaimura, Japan*. IAEA: Vienna 1999, pp. 11-12
82. International Atomic Energy Agency: *The Radiological Accident in Lilo*. IAEA: Vienna 2000, pp. 11-76.
83. Jammet H, Gongora R, Pouillard P, Le Go, R, Parmentier N: The 1978 Algerian accident: four cases of protracted whole-body irradiation. In: Hübner KF, Fry SA (eds.): *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness*. Elsevier North Holland: New York, Amsterdam, London 1980, pp. 113-129
84. Jaster HJ (ed.): *Qualitätssicherung im Gesundheitswesen*. Thieme-Verlag: Stuttgart 1997
85. Kesavan PC: Indian research on high levels of natural radiation: pertinent observations for further studies. In: Wei L, Sugahara T, Tao Z (eds.): *High Levels of Natural Radiation 1996. Radiation Dose and Health Effects*. Elsevier: Amsterdam, Lausanne, New York 1997, pp. 111-117
86. Kiefer J: *Biologische Strahlenwirkung - Ein Einführung in die Grundlagen von Strahlenschutz und Strahlenanwendung*, 2. Auflage. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg 1989

87. Kindler H: Eine Architektur für medizinische wissensbasierte Assistenzsysteme und ihre Realisierung für das Akute Strahlensyndrom. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades Dr.-Ing. an der Fakultät für Ingenieurwissenschaften der Universität Ulm, veröffentlicht in: Fortschritt Berichte VDI, Reihe 10: Informatik/Kommunikationstechnik, Nr.455. VDI Verlag: Düsseldorf 1996
88. Knublauch H, Rose T: Reflection-enabled Rapid Prototyping of Knowledge-based Systems. In: Proceedings of the OOPSLA-99 Workshop on Object-Oriented Reflection and Software Engineering, Denver, Colorado, USA, 1999
89. Körbling M, Huh YO, Durett A, Mirza N, et al.: Allogeneic blood stem cell transplantation: peripheralization and yield of donor-derived primitive hematopoietic progenitor cells (CD34⁺ Thy-1^{dim}) and lymphoid subsets, and possible predictors of engraftment and Graft-versus-Host Disease. *Blood* 88(7):2842-2848, 1995
90. Kossenko MM, Akleyev AA, Degteva MO, Kozheurov, VP, Degtyaryova RG: Analysis of Chronic Radiation Sickness Cases in the Population of the Southern Urals. Armed Forces Radiobiology Research Institute Contract Report, Bethesda, Maryland, 1994
91. Kossenko MM: Cancer mortality among Techa river residents and their offspring. *Health Physics* 71:77-82, 1996
92. Kossenko MM, Nikolayenko LA, Yepifanova SB, Ostroumova YV: Chronic Radiation Sickness Among Techa Riverside Residents. Armed Forces Radiobiology Research Institute Contract Report, Bethesda, Maryland, 1998
93. Lamerton LF, Pontifex AH, Blackett NM, Adams K: Effects of protracted irradiation on the blood-forming organs of the rat. Part I: Continuous exposure. *British Journal of Radiology* 33:287-301, 1960
94. Langendorff H, Langendorff M: Die Fertilität der Maus nach fraktionierter und protra-hierter Bestrahlung während der Gestation. *Strahlentherapie* 136:220-228, 1968
95. Lehmann F, Hambeck L, Linkert K-H, Lutze H, Meyer H, Reiber H, Reinisch A, Renner H-J, Seifert T and Wolf F.: Belastung durch ionisierende Strahlung im Uranerzbergbau der ehemaligen DDR - Abschlußbericht zu einem Forschungsvorhaben. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG) - Bergbau-Berufsgenossenschaft: Meckenheim 1998
96. Lieschke GJ, Burgess AW: Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (1). *New England Journal of Medicine* 28:327, 1992
97. Lieschke GJ, Burgess AW: Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (2). *New England Journal of Medicine* 99:327, 1992
98. Liggesmeyer P: Wissenbasierte Qualitätsassistenz zur Konstruktion von Prüfstrategien für Software-Komponenten. B I Wissenschaftsverlag: Mannheim 1996

99. Lockemann P: Konsistenz, Konkurrenz, Persistenz - Grundbegriffe der Informatik? Informatik Spektrum 9:300-305, 1986
100. MacVittie TJ, Farese AM, Grab LB, Hunt P: Effect of delayed administration of recombinant human megakaryocyte growth and development factor on hematopoietic reconstitution in non-human primates following radiation induced marrow aplasia. *Experimental Hematology* 23:311a, 1995
101. Maekawa K: An overview of medical care for highly exposed victims in the Tokaimura accident. In: Tsujii H and Akashi M (eds.): *International Symposium on the Critically Accident in Tokaimura - Medical Aspects of Radiation Emergency*. Chiba, Japan, 14-15 December 2000. National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan 2000, pp. 136-141
102. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principle and Practice of Infectious Diseases*. 5th Edition .Churchill Livingstone: New York, Edinburgh, London, Melbourne 2000
103. Mann G, Haux R: Datenbankschemaentwurf für klinische Studien auf der Basis eines Datenmodells. Bericht 2/1990. Universität Heidelberg 1990
104. Martinez RG, Cassab GH, Ganem GG, Guttman EK, Lieberman ML, Vater LB, Linares MM, Rodriguez HM: Observaciones sobre la exposicion accidental de una familia a una fuente de Cobalto 60. *Revista Medica (Suppl. 1):5-60*, 1966
105. Massing W (ed.): *Handbuch der Qualitätssicherung*. 2. völlig neubearb. Aufl. Hanser: München 1988
106. Morley A, King-Smith EA, Stohlman F: The oscillatory nature of hemopoiesis. In: Stohlman F (ed.): *Symposium on Hemopoietic Cellular Proliferation*, Boston, Massachusetts, 5-6 November 1969. Grune and Stratton: New York, London 1969, pp. 3-14
107. Nadejina NM, Galstian IA, Weiss M, Fischer B, Suvorova LN, Pokrovskaya VN and Fliedner TM: Late consequences analysis in Chernobyl accident acute radiation disease survivors. In: Hagen U, Harder D, Jung H, Streffer C. (eds.): *Radiation Research 1895-1995*, Vol. 1. 10th International Congress of Radiation Research, Würzburg, Germany, August 27-September 1, 1995. Universitätsdruckerei H. Stürtz: Würzburg 1995, p. 331
108. Neelis KJ, Dubbelman YD, Qingliang L, Thomas GR, Eaton DL, Wagemaker G: Simultaneous TPO and G-CSF treatment of rhesus monkeys prevents thrombopenia, accelerates platelet and red cell reconstitution, alleviates neutropenia and promotes the recovery of immature bone marrow cells. *Experimental Hematology* 25:1084-1093, 1997
109. Neelis KJ, Hartong SCC, Egeland T, Thomas GR, Eaton DL, Wagemaker G: The efficacy of single-dose administration of thrombopoietin with coadministration of either granulocyte/macrophage or granulocyte colony-stimulating factor in myelosuppressed rhesus monkeys. *Blood* 90:2555-2564, 1997

110. Neelis KJ, Dubbelman YD, Wognum AW, Thomas GR, Eaton DL, Egeland T, Wagemaker G: Lack of efficacy of thrombopoietin and granulocyte colony-stimulating factor after high dose total body irradiation and autologous stem cell or bone marrow transplantation in rhesus monkeys. *Experimental Hematology* 25:1094-1103, 1997
111. Neelis KJ, Visser TP, Dimjati W, Thomas GR, Fielder PJ, Bloedow D, Eaton DL, Wagemaker G: A single dose of thrombopoietin early after myelosuppressive total body irradiation prevents pancytopenia by promoting short-term multilineage spleen repopulating cells at the transient expense of bone marrow repopulating cells. *Blood* 92:1586-1597, 1998
112. Neumann K, Morlock M: *Operations Research*. Hanser: München 1993
113. Nissen GM, Halpin TA: *Conceptual Schema and Relational Database Design - A Fact-Oriented Approach*. Prentice Hall: 1989
114. Nothdurft W: Bone Marrow. In: Scherer E, Streffer C, Trott K (eds.): *Medical Radiology, Radiopathology of Organs and Tissues*. Springer-Verlag: Heidelberg 1991, pp. 113-169
115. Nothdurft W, Flidner TM, Fritz TE, Seed TM: Response of hematopoiesis in dogs to continuous low dose rate total body irradiation, *Stem Cells* 13 (Suppl. 1):261-267, 1995
116. Oberender P, Daumann F: Qualitätssicherung in der medizinischen Versorgung praktisch umsetzbar. *Medizinische Klinik* 92:55-59, 1997
117. Okladnikova ND, Pesternikova VS, Sumina MV, Doshchenko VN: Occupational diseases from radiation exposure at the first nuclear plant in the USSR. *The Science of the Total Environment* 142:9-17, 1994
118. Peter RU: Klinische Aspekte des kutanen Strahlensyndroms nach Strahlenunfällen. *Aktuelle Dermatologie* 19:364-367, 1993
119. Pfitzinger E: *DIN EN ISO 9000 in der Software-Entwicklung*. 1. Auflage. Beuth Verlag: Berlin 1995
120. Plappert U, Raddatz K, Roth S and Flidner T.: DNA-damage detection in man after radiation exposure - the Comet Assay - Its possible application for human biomonitoring. *Stem Cells* 13 (Suppl. 1):215-222, 1995.
121. Plappert U, Molt S, Roth S and Flidner TM: DNA-damage detection in man after radioiodine therapy. In: Hagen U, Harder D, Jung H, Streffer C. (eds.): *Radiation Research 1895-1995, Vol. 1*. 10th International Congress of Radiation Research, Würzburg, Germany, August 27-September 1, 1995. Universitätsdruckerei H. Stürtz: Würzburg 1995, p. 209.
122. Plappert U and Flidner TM: DNA-Schäden bei beruflich strahlenexponierten Personen unter Verwendung der Einzelzell-Gel-Elektrophorese. In: Havemann K and Wolf M (eds.): *Abstraktband 22. Deutscher Krebskongress Berlin 1996*, p. 87

123. Plappert U, Raddatz K, Rieth W and Fliedner TM: The Comet Assay - a biomarker for detection of genotoxicity induced by chemicals and radiation. *Clinical Chemistry* 41:1911-1913, 1996
124. Plappert U, Stocker B and Fliedner TM: Investigation with the Comet Assay on children from radioactively contaminated regions in the Western Ukraine. *Environ. Molec. Mutagen.* 27 (Suppl. 27):54, 1996
125. Ricks RC, Fry SA (eds.): *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II.* Elsevier: New York, Amsterdam, London: 1988
126. Ricks RC, Berger MA, O'Hara F. Jr. (eds): *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness III.* Elsevier: New York, Amsterdam, London 1991
127. Rinne H, Mittag HJ: *Statistische Methoden der Qualitätssicherung.* 3. überarb. Auflage. Carl Hanser: München 1995
128. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, et al.: Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *New England Journal of Medicine* 339(22):1565-1577, 1998
129. Schtscherbak JM: Zehn Jahre Tschernobyl-Katastrophe. *Spektrum der Wissenschaft* 1996, pp. 84-93
130. Schütz J, Börner W, Messerschmidt O. (eds.): *Strahlenschutz nach Tschernobyl - Ionisierende Strahlen: Erkenntnisse, Konzepte, Regelungen.* 27. Jahrestagung der Vereinigung Deutscher Strahlenschutzärzte e.V. *Strahlenschutz in Forschung und Praxis*, Vol. 28. Gustav Fischer-Verlag: Stuttgart, New York 1987
131. Seed T, Fritz T, Tolle D, Poole C, Lombard L, Doyle D, Kasper L, Cullen S, Carnes B: Survival patterns and hemopathological responses of dogs under continuous gamma irradiation. In: Broerse J, MacVittie T (eds.): *Responses of Different Species to Total Body Irradiation.* Martinus Nijhoff: Boston 1984, pp. 137-159
132. Selig C, Kreja L, Fliedner TM and Nothdurft .: Influence of G-CSF and GM-CSF on cycling characteristics of hematopoietic cells at different sites of canine bone marrow after partial body irradiation. In: Hagen U, Harder D, Jung H, Streffer C. (eds.): *Radiation Research 1895-1995, Vol. 1.* 10th International Congress of Radiation Research, Würzburg, Germany, August 27-September 1, 1995. Universitätsdruckerei H. Stürtz: Würzburg 1995, p. 235.
133. Souchkevitch GN, Tsyb AF (eds.): *Health consequences of the Chernobyl accident. Results of the IPHECA pilot projects and related national programs.* Scientific Report World Health Organisation: Geneva 1996
134. *Strahlenschutzkommission beim Bundesminister des Inneren (ed.): Berechnung von Körperdosen bei äußerer Strahlenexposition, Vol. 3.* Gustav Fischer. Verlag: Stuttgart 1986

135. Strahlenschutzkommission beim Bundesminister des Inneren (ed.): Katastrophenmedizin - Leitfaden für die ärztliche Versorgung im Katastrophenfall. 3. überarb. Aufl., Bonn 1991
136. Stroebel H: Qualitätsentwicklung - Qualitätssicherung - Qualitätsmanagement. Rehabilitation 35:14-18, 1996
137. Studer R, Fensel D, Decker S, Benjamins VR: Knowledge Engineering: Survey and Future Directions. In: Proceedings of the 5th German Conference on Knowledge-based Systems, Würzburg, Germany, 1999
138. Tafazzali AG, Altmann U et al.: Erfassungsnahe Verbesserung der Datenqualität durch wissensbasierte Funktionen. Institut für Medizinische Informatik, Universität Gießen 1998
139. Thaller GE: Qualitätsoptimierung der Software-Entwicklung. Vieweg: Braunschweig 1993
140. The MathWorks: MATLAB, The Language of Technical Computing, The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts 1998
141. The MathWorks: Optimization Toolbox for Use with MATLAB, The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts 1999
142. Tibken B and Hofer E: A biomathematical model of granulocytopoiesis for estimation of stem cell numbers, Stem Cells 13 (Suppl. 1), S. 283-289, 1995
143. Toelle R: Funktionelle Beschwerden - Somatisierungsstörungen. Deutsches Ärzteblatt 3:108-110, 1999
144. TRAP Study Group: Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. New England Journal of Medicine 337:1861-1869, 1997
145. Traubroth H: Software-Qualitätssicherung, Konstruktive und analytische Maßnahmen, 2. aktual. Auflage. Oldenburg Verlag: München 1996
146. UNSCEAR: Sources and effects of ionizing radiation, United Nations: New York 1993, pp. 100
147. Valverde NJ, Cordeiro JM, Oliveira AR, Brando-Mello CE.: The acute radiation syndrome in the ¹³⁷Cs Brazilian accident, 1987. In: Ricks RC, Fry SA (eds.): The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II. Elsevier: New York, Amsterdam, London 1988, pp. 89-107
148. Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung - StrISchV), Stand 01.10.1996. In: Veith H-M (ed.): Strahlenschutzverordnung, 5. Aufl.. Bundesanzeiger: Köln 1996, p 114
149. Viethen G: Qualitätssicherung in der Medizin (Teil 1). Qualitätssicherung und Management in der Medizin 4:9-16, 1994

150. Viethen G: Qualitätssicherung in der Medizin (Teil 2). Qualitätssicherung und Management in der Medizin 3:10-22, 1995
151. Viethen G: „Medical Black Box“ – Qualitätsmanagement - Theorem zur verlaufsorientierten Abbildung medizinischer Werte und Daten. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 1:19 –22, 1996
152. Wallmüller E: Ganzheitliches Qualitätsmanagement in der Informationsverarbeitung. Hanser: München 1995
153. Wang G, Mong S, Huang S, Chen Z, Cheng X, Ye G, Yu C, Zhang S: Medical observation of a case of subacute radiation sickness transformed into acute myelogenous leukemia. Chinese Journal of Radiation Medicine and Protection 16:49-50, 1996
154. Watzlawik C: Datenbankentwurf für medizinische Kasuistiken, demonstriert am akuten Strahlensyndrom, implementiert und evaluiert mit ORACLE 6.0. Diplomarbeit Med. Informatik. Universität Heidelberg / Fachhochschule Heilbronn 1992
155. Weinberg GM: Systemdenken und Softwarequalität. Hanser: München 1994
156. Weiss M., Bebeshko V.A., Belyi D., Fischer B. and Fliedner T.M.: Late effects, clinical and social performance of long term survivors after the Chernobyl accident. In: Hagen U, Harder D, Jung H, Streffer C. (eds.): Radiation Research 1895-1995, Vol. 1. 10th International Congress of Radiation Research, Würzburg, Germany, August 27-September 1, 1995. Universitätsdruckerei H. Stürtz: Würzburg 1995, p. 331.
157. Weiss M, Bebeshko VG, Nadejina NM, Galstian IA, Belyi DA, Kovalenko AN, Fischer B and Fliedner TM: Evaluation of mid- and long-term consequences, clinical and social performance in Chernobyl acute radiation syndrome patients in a multi-centre clinical follow-up study. In: Karaoglou A, Desmet G, Kelly GN, Menzel HG (eds.): The Radiological Consequences of the Chernobyl Accident - Proceedings of the 1st International Conference, Minsk, Belarus, 18-22 March 1996. Office for Official Publication of the European Communities. Brussels: 1996, pp. 629-632.
158. Wendling F, Maraskovsky E, Debili N, Florindo C, Teepe M, Titeux M, Methia N, Breton-Gorius J, Cosman D, Vainchenker W: cMpl ligand is a humoral regulator of megakaryocytopoiesis. Nature 369:571, 1994
159. Wüstermann PR and Cronkite EP: Physiological and pathophysiological aspects of the immune system contributing to a biomathematical model of lymphocytes. Stem Cells 13(Suppl. 1):268-275, 1995
160. Wüstermann PR, Tibken B, Brücher S, Mehr K, Fliedner TM, Hofer E: Biomathematical modeling of lymphocyte responses after whole body irradiation to assess the degree of damage to the immune system. In: Hagen U, Jung H, Streffer C. (eds.): Radiation Research 1895-1995 (Vol. 1). 10th International Congress of Radiation Research, Würzburg, Germany, August 27-September 1, 1995. Universitätsdruckerei H. Stürtz: Würzburg 1995, p. 265

161. Yamamoto O, Seyeama T, Itoh H and Fujimoto N: Oral administration of tritiated water (HTO) in mouse. III: Low dose-rate irradiation and threshold dose-rate for radiation risk. *International Journal of Radiation Biology* 73:535-541, 1998
162. Ziegler BL, Lamping CP, Thoma SJ and Fliedner TM: Analysis of gene expression in small numbers of purified hemopoietic progenitor cells by RT-PCR. *Stem Cells* 13 (Suppl. 1):106-116, 1995.
163. Ziegler BL, Weiss M, Thoma S, Lamping C and Fliedner TM: Biologic indicators of exposure: are markers associated with oncogenesis useful as biologic markers of effect? *Stem Cells* 13(Suppl. 1):326-338, 1995.
164. Zuck W: Konsistente Dokumentation beim Entwurf informationsverarbeitender Systeme. Deutscher Universitätsverlag: Wiesbaden 1990

6.2 Eigene Veröffentlichungen zum Forschungsvorhaben St.Sch. 4145 (Publikationen in Zeitschriften, Vorträge auf Einladung, Dissertationen, Diplomarbeiten, Monographien) (II)

1. Babel SF: Gesundheitliche Auswirkungen einer Ganzkörperexposition mit ionisierenden Strahlen bei Mitarbeitern des Kernkraftwerkes in Tschernobyl: Ergebnisse einer "Follow-up"-Studie 1986-2000. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm, 2003
2. Belyi DA, Bebesko VG, Weiss M and Fliedner TM: The cardiovascular system: observations in Chernobyl victims. In: Fliedner TM, Feinendegen LE, Hopewell JW (eds.): Chronic Irradiation: Tolerance and Failure in Complex Biological Systems. British Journal of Radiology Supplement 26. London 2002, pp. 258-264
3. Brücher S: Biomathematische Modellierung des lymphozytären Systems als Entscheidungshilfe zur Bewertung der Effekte ionisierender Strahlung. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades Dr.-Ing. an der Fakultät für Ingenieurwissenschaften der Universität Ulm, 1997
4. Densow D, Kindler H, Baranov AE, Tibken B, Hofer EP and Fliedner TM: Criteria for the selection of radiation accident victims for stem cell transplantation. Stem Cells 15(Suppl. 2):287-297, 1997
5. Feinendegen LE and Gräßle D: Energy deposition in tissue during chronic irradiation and the biological consequences. In: Fliedner TM, Feinendegen LE, Hopewell JW (eds.): Chronic Irradiation: Tolerance and Failure in Complex Biological Systems. British Journal of Radiology Supplement 26. London 2002, pp. 6-14
6. Fliedner TM: The role of blood stem cells in hematopoietic cell renewal. Stem Cells 16:361-374, 1998
7. Fliedner TM and Friesecke I: Die Wirkungsanalyse einer außergewöhnlichen Strahlenbelastung als Herausforderung für den ermächtigten Arzt. In: Hering KG, Reiners Chr, Messerschmidt O (eds.): Aktuelle Fragen zu Strahlenschutzregelungen und individueller Strahlenempfindlichkeit. Strahlenschutz in Forschung und Praxis, Band 40. Gustav Fischer-Verlag: Stuttgart, Jena, Lübeck 1998, pp. 123-137
8. Fliedner TM and Friesecke I: Radiation effects after low dose chronic long-term exposure. 7th Coordination Meeting of WHO Collaborating Centers in Radiation Emergency Medical Preparedness and Assistance Network - REMPAN. Rio de Janeiro, Brazil, 9-14 November 1997. World Health Organization: Geneva 1998, pp. 70-80
9. Fliedner TM, Friesecke I, Densow D, Beyrer K, Kindler H, Greiner C and Weiss M: Early effects and clinical consequences of accidental radiation exposure. International Conference on Diagnosis and Treatment of Radiation Injuries, Rotterdam, 31.08.-03.09.1998
10. Fliedner TM and Hoelzer D (eds.): Characteristics and Potentials of Blood Stem Cells. Stem Cells 16 (Suppl. 1). AphaMed Press: Dayton, Ohio, 1998

11. Fliedner TM, Beyrer K, Friesecke I, Gräßle D, Reimers K and Weiss M: Ionizing radiation and the hemopoietic system. Proceedings of the International Workshop on Medical Aspects of Disaster Management: Radiation and Nuclear Accidents, Budapest, Hungary, 21-22 September 2000. *Honvédorvos* 52 (3-4):124-144, 2000
12. Fliedner TM, Beyrer K, Friesecke I, Gräßle D and Weiss M: Individuelle Strahlenempfindlichkeit: Hat diese eine Bedeutung im hohen Dosisbereich? FS-GAST 2000, Individuelle Strahlenempfindlichkeit und ihre Bedeutung für den Strahlenschutz. Jahrestagung des Fachverbandes für Strahlenschutz e.V. gemeinsam mit dem Gemeinschaftsausschuß Strahlenforschung (GAST), Bad Kissingen, 02.-06.10.2000
13. Fliedner TM, Friesecke I and Beyrer K: Diagnostische Strategien und therapeutische Optionen bei außergewöhnlichen Strahlenexpositionen am Beispiel des Unfalls in Tokaimura. 13. Deutsch-Österreichische Strahlenschutztagung, Baden-Baden, 11.-13.05.2000
14. Fliedner TM, Friesecke I and Beyrer K: Pathogenetic mechanisms of radiation induced bone marrow injury: consequences of diagnostic and therapeutic approaches. Medizinische A-Schutz Tagung, München, 23.-24.02.2000
15. Fliedner TM, Gräßle D and Friesecke I: Zur Funktion und Homöostase des Blutplättchensystems. In: Hofer EP, Sawodny O: Synergien ingenieurwissenschaftlicher Forschung, Abteilung für Mess-, Regel- und Mikrotechnik, Universität Ulm 2000, pp. 213-222
16. Fliedner TM, Gräßle D, Paulsen C, Reimers K and Weiss M: Stem cell transplantation in radiation accidents. In: Tjujii H and Akashi M (eds.): International Symposium on the Critically Accident in Tokaimura - Medical Aspects of Radiation Emergency. Chiba, Japan, 14-15 December 2000. National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan 2000, pp. 228-235
17. Fliedner TM, Friesecke I and Beyrer K (eds.): Medical Management of Radiation Accidents: Manual on the Acute Radiation Syndrome. British Institute of Radiology: London, 2001
18. Fliedner TM, Graessle D, Paulsen C, Reimers K and Weiss M: Recognition and management of suspected or manifested extraordinary exposures to ionizing radiation in members of the armed forces, 14. Medizinische A-Schutz Tagung, München, 21.-22.02.2001
19. Fliedner TM, Graessle D, Paulsen C, Reimers K and Weiss M: Response categories as an example for clinical radiation dosimetry or novel approaches to assess health impairments after accidental whole body radiation exposure as a basis for medical interventions, 14. Medizinische A-Schutz Tagung, München, 21.-22.02.2001
20. Fliedner TM, Gräßle D, Weiss M, Belyi D, Gergel O, Bebesko VG, Baranov AE, Gastian IA and Nadejina NM: Pathophysiological mechanisms determining haemopoietic regeneration in ARS victims of the Chernobyl accident - Results of more than 10-year follow-up study. Congress abstracts "3rd International Conference on Health Effects of the Chernobyl Accident: Results of 15-year follow-up studies. June 4-8, 2001, Kiev, Ukraine. *International Journal of Radiation Medicine* 3(1-2):39, 2001

21. Fliedner TM: Introductory remarks on the "Advanced Research Workshop on Protracted, Intermittent or Chronic Irradiation: Biological Effects and Mechanisms of Tolerance". In: Fliedner TM, Feinendegen LE and Hopewell JW (eds.): Chronic Irradiation: Tolerance and Failure in Complex Biological Systems. British Journal of Radiology Supplement 26. London 2002, pp. 1-5
22. Fliedner TM: Medizinische Maßnahmen bei Kritikalitätsunfällen und verlorenen Strahlenquellen. SVA-Vertiefungskurs "Wirkung ionisierender Strahlung" der Schweizerischen Vereinigung für Atomenergie, 05.-06.12.2002, Winterthur, Switzerland. SVA, Bern 2002, pp. 3.3-1-3.3-17
23. Fliedner TM, Feinendegen LE and Hopewell JW (eds.): Chronic Irradiation: Tolerance and Failure in Complex Biological Systems. British Journal of Radiology Supplement 26. British Institute of Radiology: London 2002
24. Fliedner TM, Friesecke I, Gräßle D, Paulsen C and Weiss M: Hemopoietic cell renewal as the limiting factor in low-level radiation exposure: Diagnostic implications and therapeutic options. Proceedings of the Conference on Low Level Radiation Injury and Medical Countermeasures (LLR-99), Bethesda, Maryland, 8-10 November 1999. Military Medicine 167(Suppl.1):46-48, 2002
25. Fliedner TM, Graessle D, Paulsen C and Reimers K: Structure of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to radiation exposure. Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals 17(4):405-426, 2002
26. Fliedner TM, Gräßle D, Paulsen C, Reimers K and Weiss M: System for evaluation and archiving of radiation accidents based on case histories. 8th Coordination Meeting of WHO Collaborating Centers in Radiation Emergency Medical Preparedness and Assistance Network - REMPAN. Chilton, UK, 4-7 June 2000. World Health Organization: Geneva 2002
27. Fliedner TM, Graessle D, Paulsen C, Reimers K and Weiss M: The hemopoietic system: determinants of response to ionising radiation. In: Fliedner TM, Feinendegen LE, Hopewell JW (eds.): Chronic Irradiation: Tolerance and Failure in Complex Biological Systems. British Journal of Radiology Supplement 26. London 2002, pp. 247-257
28. Fliedner TM, Schrezenmeier H, Friesecke I and Weiss M: The radiological accident in Lilo (Georgia) - Hematological consequences. 8th Coordination Meeting of WHO Collaborating Centers in Radiation Emergency Medical Preparedness and Assistance Network - REMPAN. Chilton, UK, 4-7 June 2000. World Health Organization: Geneva 2002
29. Friesecke I, Beyrer K, Greiner C, Wedel R and Fliedner TM: Development of a System for Evaluation and Archiving of Radiation accidents based on Case Histories: The SEARCH Approach. International Conference on Diagnosis and Treatment of Radiation Injuries, Rotterdam 31.8 – 03.09.1998
30. Friesecke I, Beyrer K, Densow D, Fliedner TM, Bely D, Gergel O, Kovalenko A, Bebesko V and Baranov A: Acute radiation exposure and early hematopoietic response patterns: an evaluation of the Chernobyl accident victims. International Journal of Radiation Medicine 1(1):55-62, 1999

31. Friesecke I, Beyrer K, Wedel R, Reimers K and Fliedner TM: SEARCH - System for Evaluation and Archiving of Radiation Accidents based on Case Histories. *Radiation and Environmental Biophysics* 39:213-217, 2000
32. Gräßle D: Mathematische Modellierung der Thrombozytopoese. Diplomarbeit, Fakultät für Mathematik und Wirtschaftswissenschaften der Universität Ulm, 1998
33. Gräßle D: Simulation of radiation effects using biomathematical models of the megakaryocytic cell renewal system. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Humanbiologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm, 2000
34. Gräßle D and Fliedner TM: Biomathematische Modelle der Reaktion des Blutplättchensystems unter Strahlenbelastung, In: Hofer EP, Sawodny O (eds.): Synergien ingenieurwissenschaftlicher Forschung, Abteilung für Mess-, Regel- und Mikrotechnik. Universität Ulm: Ulm 2000, pp. 223-236
35. Gräßle D: Mathematical modelling of the blood platelet renewal system as an approach to analyse the effects of chronic irradiation on haematopoiesis. In: Fliedner TM, Feinendegen LE, Hopewell JW (eds.): Chronic Irradiation: Tolerance and Failure in Complex Biological Systems. *British Journal of Radiology Supplement* 26. London 2002, pp. 202-207
36. Gräßle DH, Hofer EP, Lehn F and Fliedner TM: Classification of the individual medical severeness of radiation accidents within short time. In: Proceedings of the 10th Japanese-German Seminar on Nonlinear Systems, 30 Sept.-3 Oct. 2002. Japanese Advanced Institute for Science and Technology. Japan 2002 (in press)
37. Jodl S: Auswirkungen einer akzidentellen Strahlenexposition auf den menschlichen Organismus durch den Tschernobyl-Unfall im April 1986. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm, 2000
38. Kindler H, Densow D and Fliedner TM: A pragmatic implementation of medical temporal reasoning for clinical medicine. *Computers in Biology and Medicine* 28:105-120, 1998
39. Kindler H, Peter RU, Baranov AE, Fliedner TM and Densow D: Providing dermatological photographs using the multimedia extension of the international computer database for radiation accident case histories. *International Journal of Medical Informatics* 51:39-50, 1998
40. Kindler H, Densow D and Fliedner TM: Prediction of clinical course through serial determinations. In: Reeves GI, Jarrett DG, Seed TM et al. (eds.): Triage of Irradiated Personnel. Proceedings of an AFRRRI-Workshop September 1996. AFRRRI Special Publication, Bethesda, 98-2, March 1998, B-6-B-9
41. Kindler H, Baranov AE, Fliedner TM, Mall H, Engelke A and Densow D: Internet-based physician's workbench as user interface for a central medical case repository. *method. Inform. Med.* 38:194-199, 1999

42. Lehn F: Parameterschätzung zur Bewertung von Strahlenschäden auf Basis retardierter Blutzellmodelle. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades Dr.-Ing. an der Fakultät für Ingenieurwissenschaften der Universität Ulm, veröffentlicht in: Fortschritt-Berichte VDI, Reihe 17: Biotechnik/Medizintechnik, Nr.221. VDI Verlag: Düsseldorf 2002
43. Mall H: Graphische Benutzerschnittstelle für Arbeitsplätze zum Zugriff auf Datenbanken mit medizinischen Fallbeschreibungen in Client-Server-Architektur. Diplomarbeit, Fakultät für Informatik der Universität Ulm, 1997
44. Nothdurft W and Fliedner TM: Blutzellveränderungen als Indikationen von Ganz- und Teilkörperbestrahlungen und Leitgröße für therapeutische Maßnahmen. In: Hering KG, Reiners Ch and Messerschmidt O (eds.): Strahlenschutz in Forschung und Praxis 40:139-159, 1998
45. Nowak L: Hematological responses of chronic exposure to ionizing radiation in beagle dogs. A review of an extensive experimental study. Examensarbeit für den Abschluß des verterinärärztlichen Studiums an der Universität Uppsala, Schweden, erarbeitet an der Universität Ulm, 1999
46. Paul W: Die Analyse der Regeneration der Granulopoese nach Stammzelltransplantationen mit Hilfe einer regelungstechnischen Implementation eines biomathematischen Modells. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm, 1997
47. Paulsen C: Morbidität bei 80 akzidentell seit 1949 chronisch strahlenexponierten Anwohnern des Tschernobyl-River (Südrural). Dissertation Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm, 2001
48. Schneider S: Entwicklung eines regelbasierten Patientenmanagementsystems für das Akute Strahlensyndrom unter Anwendung von Java und XML. Dipolomarbeit an der Fachhochschule Ulm, Fachbereich Informatik - Studiengang Medizinische Dokumentation und Informatik, 2002

7. Anhänge

(sind beim Bundesamt für Strahlenschutz - Institut für Strahlenhygiene einsehbar)