

6 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden strahleninduzierte DNA-Schäden mittels der Kometentechnik nachgewiesen. Fünf Normalfibroblastenlinien sowie zwei Zelllinien von Patienten mit *Ataxia teleangiectasia* wurden gemessen. Diese Methode zeichnet sich durch eine relativ kurze Lysezeit (20 min) bei schwach alkalischem pH (9,5) sowie eine sehr kurze Elektrophoresedauer (4 min) bei hoher Spannung (4 V/cm) aus. Es konnte gezeigt werden, daß die verwendete Methode überwiegend Einzelstrangbrüche (ESB) erfaßt, da die gemessenen Reparaturkinetiken weitestgehend den mit der alkalischen Entwindungstechnik gemessenen entsprachen.

Es wurde die Erzeugung von DNA-Schäden durch Röntgenbestrahlung mit Dosen bis zu 5 Gy gemessen. Bis zu einer Dosis von 2 Gy stiegen die Meßwerte zunächst steil an, um dann zwischen 2 und 5 Gy ein Plateau zu erreichen. Bereits Dosen von 0,5 Gy ließen sich gut nachweisen. Damit ist das Verfahren besonders sensitiv im Bereich zwischen 0 und 2 Gy.

Es zeigt sich eine große biologische Variation der einzelnen Meßwerte. Für eine ausreichend genaue Bestimmung der Mittelwerte mußten daher mindestens 60 Einzelzellen gemessen werden

. Beim Vergleich der Zelllinien untereinander fanden sich große Unterschiede. Die nähere Betrachtung zeigte, daß diese Variation nicht nur für bestrahlte, sondern auch für unbestrahlte Zellen gefunden wurde. Somit ist zur korrekten Darstellung des Strahlenschadens eine Normierung auf den 0-Gy-Wert einer jeden Zelllinie erforderlich. Während normale humane Fibroblasten einen Anstieg der Werte im Durchschnitt um den Faktor 2,9 gegenüber unbestrahlten Zellen lieferten, lag dieser Anstieg bei den untersuchten AT-Zelllinien mit ca. 4,5 wesentlich höher. Es ist anzunehmen, daß hierbei die Anzahl der erzeugten ESB bei allen Zelllinien in etwa gleich ist. Wahrscheinlich sind die beobachteten Unterschiede eher auf Unterschiede in der Konformation der DNA und somit unterschiedliche Fähigkeit zur Herauslösung aus dem Zellkern zurückzuführen.

Nach Bestrahlung mit 2 Gy konnten für alle Zelllinien Reparaturkinetiken mit einer Halbwertszeit von ca. 15 min festgestellt werden. Im Gegensatz zu den oben erwähnten Erzeugungsversuchen, konnten in der Reparatur von DNA-Schäden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Zelllinien festgestellt werden.

Reparaturkinetiken und Erzeugungsversuche aus der Kometentechnik wurden mit der mittels Kolonietest bestimmten zellulären Strahlenempfindlichkeit verglichen. Für die normierten Werte nach Bestrahlung mit 5 Gy findet sich eine signifikante Korrelation mit der zellulären Strahlenempfindlichkeit ($r^2 = 0,86$, $p = 0,0024$). Strahlenempfindliche Zelllinien lieferten in der Kometentechnik höhere Meßwerte als strahlenresistente. Eine Korrelation der Reparaturkinetiken mit der zellulären Strahlenempfindlichkeit findet sich nicht.

Eine Korrelation der Werte von 4 der 7 gemessenen Zelllinien mit dem klinisch ermittelten Strahlenfibrosiserisiko der Spenderpatientinnen ließ sich nicht nachweisen