

---

## **Strahlenrisiko im niedrigen Dosisbereich: Fragen an die Strahlenbiologie**

C. Streffer

### **Kurzfassung**

Epidemiologische Studien ergeben, dass ionisierende Strahlen Krebs bei Menschen im Bereich einer Ganzkörperdosis von 100 mSv und höher signifikant verursachen. Für den niedrigen Dosisbereich wird eine lineare Dosiswirkungsbeziehung ohne Schwellendosis (LNT) angenommen. DNA-Doppelstrangbrüche (DSB) scheinen die kritische Läsion für die Mutagenese und Karzinogenese zu sein. DNA-Schäden werden effizient repariert. Allerdings geschieht dieses für Doppelstrangbrüche langsamer und häufig fehlerhaft. Die genetische Disposition hat großen Einfluss. Biologische Systeme können strahlenresistenter werden durch „Adaptive Response“ (AR). Es gibt Individuen und pränatale Entwicklungsstadien mit keinem oder wenig „Adaptive Response“. Kein oder wenig „Adaptive Response“ wird für dicht ionisierende (hoch LET) Strahlung gesehen. Ähnlich ist die Situation für Apoptose zur Eliminierung geschädigter Zellen. Ionisierende Strahlen erhöhen die genomische Instabilität. Solche Phänomene steigern die Rate an mutagenen und karzinogenen Prozessen. Wie und in welchem Ausmaß modulieren diese Phänomene die Wirkung niedriger Strahlendosen? Einige experimentelle Daten ergeben, dass Strahleneffekte im Bereich von 1–10 mSv gemessen werden können. Wie ist der Einfluss dieser biologischen Veränderungen auf die Gesundheitseffekte beim Menschen? Die Effekte können moduliert werden durch Regulationsmechanismen. Wie wichtig sind epigenetische Prozesse?

Als Fazit erscheint es vernünftig, aus Gründen der Vorsorge für den prospektiven Strahlenschutz, das LNT-Modell beizubehalten. Die Dosisgrenzwerte für Beschäftigte und Personen der Bevölkerung sind als effektive Dosen festgelegt. Bei der Ermittlung von Risiken müssen dagegen die individuellen Faktoren (Geschlecht und Alter) und die spezifischen Situationen berücksichtigt werden. Es ist nicht gerechtfertigt, Strahlenrisiken im niedrigen Dosisbereich mit Hilfe der effektiven Dosis zu berechnen. Insbesondere ist die Kollektivdosis für ein solches Vorgehen ungeeignet. Für Patienten gibt es keine Dosisgrenzwerte. Die Strahlenexposition wird durch die medizinische Indikation und die Anwendung der Strahlen unter optimierten Bedingungen bestimmt. Sie unterliegt der Entscheidung des Mediziners mit seiner Expertise.

### **Radiation risk in the low dose range: Questions to radiobiology**

Epidemiological studies show that ionising radiation significantly causes cancer in humans after whole body doses in the range of 100 mSv and higher. In the lower dose range a linear dose relation without threshold (LNT) has been assumed. DNA double strand breaks (DSB) are apparently the critical lesions for mutagenesis and carcinogenesis. DNA damages are repaired efficiently. This occurs slower and with low fidelity

with double strand breaks. The genetic disposition has an influence. Biological systems can become more radioresistant by “adaptive response” (AR). There are individuals and prenatal developmental stages with no or little “adaptive response”. The same is the case for high LET radiation. Similar situations are observed for apoptosis. Ionising radiation enhances genomic instability. Such phenomena increase the rate of mutagenic and carcinogenic processes. How much do such events modulate the effects of ionising radiation in the low dose range? Some experiments show that radiation effects can be measured in dose ranges of 1–10 mSv. What is the influence of such biological changes on health effects? The effects can be modulated by regulatory mechanisms. How important are epigenetic processes?

Therefore it appears reasonable to stay with the LNT model from the viewpoint of precaution for the use in prospective radiological protection. Dose limits for workers and individuals of the public are presented as effective doses. For risk evaluation individual factors (cf. sex and age) and the specific situations have to be considered. It is not justified to use effective dose for the calculation of radiation risks in the low dose range. Especially collective dose is not a useful tool for such a procedure. For patients there are no dose limits. The radiation exposures under optimised conditions are determined through the medical indication. The medical staff has to make the decisions on such a basis.

## Einleitung

Die Dosisgrenzwerte, „Dosis-Constraints“ und Referenz- bzw. Richtwerte im Strahlenschutz liegen entsprechend der ICRP-Empfehlungen 2007 [16] alle im Dosisbereich bis zu 100 mSv. Dieser Dosisbereich soll im Folgenden als „niedriger Dosisbereich“ betrachtet werden. Es ist also für den Strahlenschutz entscheidend wichtig, Informationen über das Strahlenrisiko in diesem Bereich zu erhalten. Es ist allgemein bekannt, dass deterministische oder nicht-stochastische Effekte eine Schwellendosis haben, unterhalb derer keine Strahleneffekte auftreten. Zu diesen Strahlenwirkungen zählen die akuten Effekte aber auch Spätwirkungen, wie Fibrosen, Keratosen, im Allgemeinen Fehlbildungen während der pränatalen Entwicklung u.a. Die dazu gehörenden Schwellendosen liegen oberhalb von 100 mSv.

Dagegen wird für die stochastischen Effekte also für die Verursachung von Krebs und von genetischen Effekten eine Dosiswirkungsbeziehung ohne Schwellendosis angenommen. Das bedeutet, dass sehr geringe Strahlendosen, also auch unterhalb von 100 mSv, prinzipiell zu derartigen Wirkungen führen können. Allerdings sind Gesundheitseffekte für eine allgemeine Bevölkerung (beide Geschlechter, alle Altersgruppen) in diesem niedrigen Dosisbereich wissenschaftlich bisher nicht eindeutig nachgewiesen worden. Es gilt vielmehr als Annahme das sog. LNT-Modell (linear with no threshold). Es müssen daher alle Anstrengungen unternommen werden, um den Nachweis zu führen, ob, in welcher Höhe und unter welchen Bedingungen Gesundheitseffekte beim Menschen in diesem Dosisbereich auftreten. Eine Reihe von Arbeitsgruppen und Kommissionen haben sich in den letzten Jahren mit dieser Problematik befasst [1, 3, 15, 16, 28] und sind zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen. Während BEIR [3], ICRP [16] und Streffer et al. [28] das LNT-Modell vor allem für den prospektiven Strahlenschutz für sinnvoll und auf der Basis der heutigen wissenschaftlichen Kenntnisse für vernünftig halten, lehnen Tubiana et al. [1] mit der „Académie française“ diese

Vorgehensweise ab, da unter 100 mSv keine Gesundheitsschäden nachgewiesen werden können.

## Epidemiologische Untersuchungen

Die umfassendsten epidemiologischen Daten nach Bestrahlung sind die Untersuchungen an den Überlebenden der Atombombenexplosionen in Hiroshima und Nagasaki, bei denen sowohl die Erkrankungen [23, 25, 30] als auch die Todesfälle [24] durch Krebs in Abhängigkeit von der Strahlendosis untersucht worden sind. Es sind etwa 87.000 bis 105.000 Personen mit individuellen Abschätzungen der Dosis in die Studien einbezogen worden. Bei 86.572 Überlebenden wurden 9.335 Krebstodesfälle beobachtet. Die Autoren [24] kommen für die Analysen der Krebsmortalität zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Die Daten können im Dosisbereich bis zu 2 Sv am besten durch eine lineare Dosis-wirkungsbeziehung beschrieben werden, nach Strahlendosen > 2 Sv tritt ein Abflachen der Dosiswirkungsbeziehung ein.
- Es wird ein signifikanter Anstieg der Krebsmortalität gefunden, wenn die Analyse auf Personen mit Dosiswerten > 120 mSv begrenzt wird und alle soliden Krebse in diesen Dosisbereich einbezogen werden.
- Das zusätzliche relative Risiko pro Sv beträgt 0,47 für Personen beiderlei Geschlechts im Alter von 70 Jahren, die im Alter von 30 Jahren exponiert worden sind.
- Frauen sind etwa um den Faktor 1,7 strahlenempfindlicher als Männer, wenn alle soliden Krebse in die Analyse einbezogen werden.
- Kinder und Jugendliche sind strahlenempfindlicher als Erwachsene.
- Es gibt erhebliche Unterschiede für einzelne Krebsentitäten. Dieses gilt für die allgemeine Strahlenempfindlichkeit sowie für die Abhängigkeit des Risikos vom Geschlecht und Alter.

Ähnliche Ergebnisse werden bei der Analyse der Krebsinzidenzen in Hiroshima und Nagasaki beobachtet. Die neuesten Untersuchungen schließen alle Krebserkrankungen, die bei etwa 105.000 Überlebenden bis Ende 1998 beobachtet worden sind, ein. Es sind 17.448 Krebsfälle in die Analysen einbezogen worden [25]. Weitere epidemiologische Untersuchungen sind an Patienten durchgeführt worden, die aufgrund medizinischer Indikationen in der Diagnostik oder Therapie meist Teilkörper-Strahlenexpositionen erhalten haben. Die Strahlendosen bei therapeutischen Bestrahlungen sind erheblich höher und heterogener im menschlichen Körper verteilt (externe Teilkörperexpositionen oder Inkorporation radioaktiver Stoffe mit unterschiedlicher Aufnahme in den verschiedenen Organen). Dennoch ergeben sich häufig ähnliche Ergebnisse [3, 15, 35]. So treten nach der Gabe von Thorotrast, das als Kontrastmittel in der Röntgendiagnostik eingesetzt worden ist, in der Leber durch Phagozytose besonders angereichert wird und dort sehr lokal durch Alpha-Strahlen zur Exposition führt, Lebertumoren auf. Das ermittelte Risiko pro Dosis steht in Übereinstimmung mit den Daten aus Hiroshima und Nagasaki [36]. Allerdings sind die aufgetretenen Strahlendosen bei den Patienten mit Thorotrast erheblich höher. Dagegen sprechen Untersuchungen zur Induktion von Knochentumoren nach der Gabe von Radium-226 für eine Schwellendosis [9], während nach Radium-224 durchaus eine lineare Dosisabhängigkeit ohne

Schwelle möglich ist [35]. Der Verlauf der Dosiswirkungsbeziehung (LNT oder Schwelendosis) kann also bei einzelnen Krebsentitäten oder spezifischen Bedingungen der Strahlenexposition sehr unterschiedlich sein.

Nach chronischen Strahlenexpositionen mit niedriger Dosisleistung sind, im Vergleich zu akuten Expositionen mit hoher Dosisleistung, häufig geringere Strahleneffekte, wie bei anderen Gesundheitseffekten, auch für die Entwicklung von Krebs beobachtet worden. Dieses gilt z.B. für eine Reihe von Untersuchungen in Regionen mit einer erhöhten Strahlenexposition aus natürlichen Quellen, bei denen selbst bei akkumulierten Strahlendosen von einigen 100 mSv keine Erhöhung der Krebsmortalität eingetreten ist [29]. Häufig sind diese Studien jedoch nicht über längere Zeiten durchgeführt worden. Auch bei Untersuchungen an Beschäftigten in kerntechnischen Anlagen sind im Allgemeinen keine Erhöhungen der Todesfälle an Krebs insgesamt bzw. an verschiedenen spezifischen soliden Krebsen nach Strahlendosen von einigen 100 mSv gefunden worden [6, 22]. Lediglich für Leukämien ist ein Trend der Erhöhung mit steigender Strahlendosis beobachtet worden [6]. Allerdings ist in einer neueren, umfangreichen Arbeit mit mehr als 400.000 Beschäftigten aus 15 verschiedenen Ländern eine Zunahme an Krebstodesfällen beschrieben worden, deren Risikofaktor bei der Mortalität durch solide Krebse sogar höher als in Hiroshima und Nagasaki liegt (Tab. 1) [7, 8]. Bei diesen Studien, die hinsichtlich der hohen Risikofaktoren im Gegensatz zu früheren Studien stehen, liegt der Risikofaktor vor allem für die soliden Krebse höher als bei den Untersuchungen in Hiroshima und Nagasaki, während das Leukämierisiko bei den Beschäftigten auch in dieser Studie geringer ist als in Hiroshima und Nagasaki. Dieser erhöhte Risikofaktor geht auf Krebse zurück, die auch durch Rauchen verursacht werden (also überwiegend Lungenkrebs). Es fehlen jedoch bisher die Daten im Detail z.B. zur Abhängigkeit des Krebsrisikos von der Strahlendosis.

Eine ähnliche Situation ergibt sich bei den epidemiologischen Untersuchungen an der Bevölkerung am „Techa River“. Hier sind aus den Nuklearfabriken der Sowjetunion in den vierziger und fünfziger Jahren des vorigen Jahrhunderts radioaktive Abfälle in den Fluss Techa abgegeben worden. Durch die Kontaminationen an den Flussufern hat die in dieser Region angesiedelte Bevölkerung relativ hohe Strahlenexpositionen erhalten.

Tab. 1: *Zusätzliches relatives Risiko pro Sv (ERR/Sv) und 95% Konfidenzintervalle (C.I.) in der Studie an Beschäftigten kerntechnischer Anlagen aus 15 Ländern und Vergleich zu den Überlebenden der Atombombenabwürfe [7].*

	15 Länder Studie		Hiroshima und Nagasaki Männer 20–60 Jahre	
	Zahl der Fälle	Risiko (ERR/Sv) und 95% C.I.	Zahl der Fälle	Risiko (ERR/Sv) und 95% C.I.
Alle Krebse außer Leukämie	5.024	0,97 (0,14 bis 1,97)		
Solide Krebse	4.770	0,87 (0,03 bis 1,88)	3.246	0,32 (0,01 bis 0,50)
Leukämie außer CLL	196	1,93 (< 0 bis 8,47)	83	3,15 (1,56 bis 5,67)

Es sind die Raten der Krebsmortalität an etwa 30.000 Personen dieser Population untersucht worden. Bei den soliden Krebsen (1.843 Krebstodesfälle) ist ein Risikofaktor für das ERR/Sv von 0,92 mit dem 95% Konfidenzintervall (von 0,2 bis 1,7) ermittelt worden [17]. Trotz einer chronischen Exposition liegt also auch hier der Risikofaktor höher als in Hiroshima und Nagasaki. Für den Dosisbereich bis zu etwa 400 mSv wird von den Autoren eine lineare Dosiswirkungsbeziehung ohne Schwellendosis ermittelt. Allerdings bestehen hinsichtlich der Dosis-Abschätzungen große Unsicherheiten. Diese Daten haben zu der Vermutung geführt, dass eine Exposition bei geringer Dosisleistung nicht unbedingt zu niedrigeren Krebsraten beim Menschen führt. Dieser Annahme widersprechen alle tierexperimentellen Daten, bei denen man nach Expositionen mit kleinerer Dosisleistung auch geringere Krebsraten beobachtet [35].

Menschen sowie alle anderen Organismen sind bekanntlich auf diesem Erdball ständig ionisierenden Strahlen aus natürlichen Quellen ausgesetzt. In Deutschland beträgt die Ganzkörperdosis aus externen sowie internen Expositionen im Mittel etwa 1,1 mSv/a [5]. Die höchste Strahlendosis tritt im Atemtrakt durch Inhalation von Radon mit seinen radioaktiven Tochternukliden, die überwiegend Alpha-Strahler sind, auf. Sie beträgt bei einer durchschnittlichen Radonkonzentration von etwa 50 Bq/m<sup>3</sup> ungefähr 10 mSv/a in der Lunge. Daher gibt es ein hohes Interesse zu wissen, wie hoch das Lungenkrebsrisiko aus diesen Expositionen ist. Bereits seit längerer Zeit ist bekannt, dass Lungenkrebs bei Bergarbeitern vor allem in Urangruben erhöht ist [18, 35].

Mögliche Zunahmen an Lungenkrebs bei der Bevölkerung durch Radon-Expositionen sind ebenfalls vielfältig und sehr umfassend untersucht worden. In neuerer Zeit sind Studien über das Lungenkrebsrisiko durch Radon in Häusern bei der allgemeinen Bevölkerung in Europa und in Nordamerika durchgeführt worden [10, 18]. Es hat sich gezeigt, dass die Risikofaktoren für die Bergarbeiter mit hohen Radon-Expositionen und für die allgemeine Bevölkerung miteinander kompatibel sind. Ein wesentliches Problem ergibt sich durch das Rauchen und die dafür notwendigen Korrekturen. Bei der europäischen Studie kommen die Autoren zu einem Risikofaktor von etwa 10% Zunahme an Lungenkrebs bei einer Radon-Konzentration von 100 Bq/m<sup>3</sup> in den Wohnungen der betroffenen Personen. Nach entsprechenden Korrekturen für die Radon-Messungen geben die Autoren einen Wert von 16% mit den 95% Konfidenzintervallen von 5–31% pro 100 Bq/m<sup>3</sup> an [10]. Sie beschreiben ihre Daten mit einer linearen Dosiswirkungsbeziehung ohne Schwellendosis. Unterhalb eines Konzentrationsbereiches von etwa 100 Bq/m<sup>3</sup> wird keine signifikante Erhöhung für Lungenkrebs gemessen. Die epidemiologischen Daten können am besten mit einer Dosiseffektkurve nach dem LNT-Modell beschrieben werden. Eine Schwellendosis kann allerdings nicht ausgeschlossen werden.

Insgesamt kann zu den Ergebnissen der epidemiologischen Studien gesagt werden: Strahlendosen von etwa 100 mSv (Ganzkörper, im Allgemeinen Exposition mit hoher Dosisleistung) führen zu einer signifikanten Erhöhung der Krebserkrankungen, wenn eine Normalbevölkerung (beide Geschlechter, alle Altersgruppen) exponiert und untersucht worden ist. Risikowerte nach geringeren Dosen können nur durch Extrapolation erhalten werden. Internationale wissenschaftliche Gremien haben im Allgemeinen eine Extrapolation ohne Schwellendosis vorgenommen [3, 12, 15, 16, 32, 34, 35]. Eine Schwellendosis kann jedoch nicht ausgeschlossen werden und wird, mit wissenschaftlichen Argumenten belegt, von einer Reihe von Wissenschaftlern für richtiger gehalten (Französische Akademie der Wissenschaften und Medizin) [1, 11, 31]. Es sind zu

dieser Frage vielfältige tierexperimentelle Untersuchungen durchgeführt worden, die überwiegend zu ähnlichen Ergebnissen gekommen sind wie bei den epidemiologischen Studien und damit die Frage der Schwellendosis nicht beantworten können [3].

Krebserkrankungen, die durch ionisierende Strahlen verursacht werden, können weder in ihrem klinischen Verlauf noch durch zellbiologische oder molekularbiologische Untersuchungen von Krebserkrankungen, die durch andere Ursachen oder „spontane“, endogene Prozesse hervorgerufen werden, unterschieden werden. Es gibt also keine Möglichkeit bei einer individuellen Krebserkrankung zu entscheiden, ob dieser Krebs durch ionisierende Strahlen verursacht worden ist oder nicht. Die Rate an Krebserkrankungen in der Normalbevölkerung unterliegt erheblichen Schwankungen von Jahr zu Jahr, von Region zu Region und in Abhängigkeit von anderen sehr variablen Faktoren. Ein Effekt der Strahlung kann nur dann erkannt werden, wenn er größer als der Bereich dieses „Rauschens“ ist. Abbildung 1 gibt die Krebsmortalität im Saarland (ca. 2 Mio. Einwohner) in den Jahren 1994–2003 wieder und außerdem den zu erwartenden Strahleneffekt, wie er von der ICRP [12] mit  $5 \cdot 10^{-2}$  pro Sv für eine chronische Exposition und von UNSCEAR [32] mit  $10^{-1}$  pro Sv für akute Exposition mit locker ionisierenden Strahlen (Gamma-, Röntgen-Strahlen) angegeben ist. Diese Daten zeigen, dass mit einem Dosisbereich von etwa 100 mSv offensichtlich die Grenze der epidemiologischen Methodik erreicht ist, um einen Strahleneffekt zu erkennen. Es gibt dann für die fehlende Möglichkeit der Beobachtung eines Strahleneffektes nach Dosen < 100 mSv die folgenden Alternativen der Interpretation:

1. Effekte der Zunahme an Krebs nach kleineren Dosen werden nicht gesehen, da sie im „Rauschen“ der „spontanen“ Krebsraten verschwinden oder
2. es gibt in diesem Dosisbereich keinen durch Strahlen verursachten Krebs. Es existiert eine Schwellendosis.

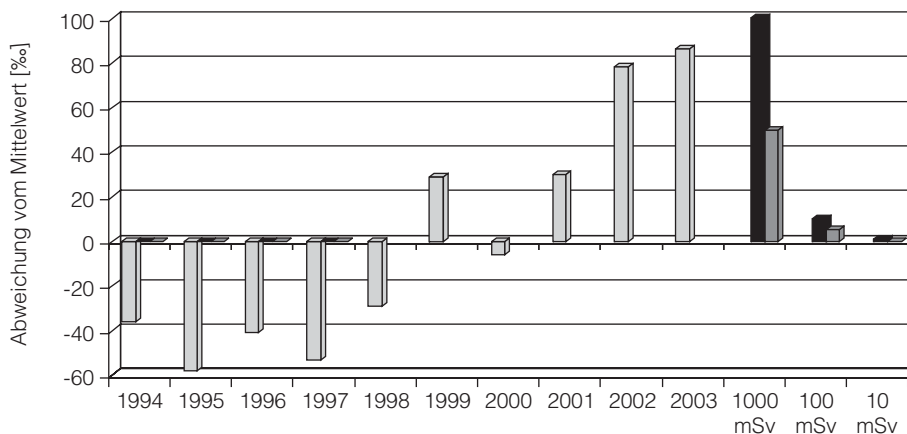


Abb. 1: Krebs in den Jahren 1994–2003 im Saarland (Krebsregister des Saarlandes, im Mittel 6.228 Todesfälle pro Jahr). Es werden dargestellt die Abweichungen vom Mittelwert in den Einzeljahren in Promille (hellgraue Balken). Zum Vergleich werden die Zunahmen an Krebs nach Ganzkörperdosen von 10, 100 und 1.000 mSv auf der Basis des Risikofaktors von  $10^{-1}$  pro Sv (schwarze Balken) und  $5 \cdot 10^{-2}$  pro Sv (graue Balken) angegeben.

Eine Entscheidung zwischen diesen Alternativen ist z.Z. nicht möglich. Allerdings gibt es Hinweise, dass auch nach Strahlendosen < 100 mSv erhöhte Krebsraten auftreten können, wenn man Individuen (z.B. AT-Patienten s.u.) bzw. Altersgruppen (z.B. Kleinkinder) mit einer hohen Strahlenempfindlichkeit untersucht [13, 15, 28]. Ferner werden zell- bzw. molekular-biologische Strahleneffekte im niedrigen Dosisbereich beobachtet, die initiale Schritte der Krebsentwicklung darstellen können [28]. Die Aufklärung des biologischen Mechanismus der Krebsentstehung sollte daher wichtige Erkenntnisse liefern, ob und in welcher Form eine Extrapolation der Strahleneffekte aus dem mittleren und hohen in den niedrigen Dosisbereich möglich ist. Welche Beiträge kann hier die Strahlenbiologie liefern?

### Prozesse der Krebsentstehung und ihre mögliche Modifizierung

Es wird heute im Allgemeinen davon ausgegangen, dass der initiale Schritt der Karzinogenese die Wechselwirkung der ionisierenden Strahlung mit dem genetischen Material der Zelle, der DNA-Doppelhelix, und die daraus resultierenden DNA-Schäden sind. Es treten, verursacht durch Energieabsorption, Kettenbrüche (Einzelstrang- und Doppelstrangbrüche) sowie Basenschäden infolge direkter oder indirekter Strahlenwirkung auf. Im letzteren Fall entstehen zunächst Radikale des Wassers, die dann ihrerseits mit den DNA-Molekülen reagieren. Ionisierende Strahlen (Partikel) passieren die Materie in diskreten Spuren (tracks). Dieses gilt vor allem für dicht ionisierende Strahlen (hoher LET). Im niedrigen Dosisbereich sind die Ionisationsereignisse nicht homogen verteilt. Es kommt aus mikrodosimetrischen Gründen daher dazu, dass nicht alle Zellen getroffen werden. Je kleiner die Dosis, umso mehr nimmt die Zahl der ungetroffenen Zellen im Gewebe zu. Andererseits erhält eine getroffene Zelle stets eine Dosis, die erheblich sein kann und dann weitaus größer als die über das Gewebe gemittelte Dosis ist. Bei Expositionen durch ionisierende Partikel mit einem hohen LET ist die heterogene Dosisverteilung und die Dosis pro getroffener Zelle besonders hoch. Im Fall eines Alpha-Partikels der Energie von etwa 5 MeV und einer Exposition einer Zellpopulation mit im Mittel 0,1 Spuren (tracks) pro Zelle werden nur etwa 10% der Zellen getroffen und die Dosis beträgt in diesen getroffenen Zellen im Mittel etwa 370 mGy [28, 35].

Im niedrigen Dosisbereich kommt der direkten Strahlenwirkung wohl eine größere Bedeutung zu als den indirekten Effekten. Da die Strahlenenergie in Energiepaketen

Tab. 2: DNA-Schäden nach Einwirkung ionisierender Strahlen (DNA-Schäden [%]; SSB/DSB [relative Werte]) [28, 35].

DNA-Schäden [%]	100 keV Elektronen	2 MeV Alpha-Strahlen
Basenschäden	81,8	53,3
SSB	16,9	23,1
Komplexe SSB	0,71	8,70
DSB	0,47	4,01
Komplexe DSB	0,12	11,0
SSB/DSB	~ 36	~ 5,8
k-SSB/k-DSB	~ 5,9	~ 0,8

absorbiert wird, entstehen bei der direkten Strahlenwirkung „Cluster“ von DNA-Schäden und damit komplexe Einzel- (SSB) und komplexe Doppelstrangbrüche (DSB). Unter komplexen Strangbrüchen versteht man solche Brüche (k-SSB; k-DSB), in deren unmittelbarer Nähe in demselben oder im komplementären Polynukleotidstrang ein weiterer Schaden auftritt. Durch Einwirkung dicht ionisierender Strahlen (z.B. Neutronen, Alpha-Strahlen, schwere Ionen) werden mehr komplexe Doppelstrangbrüche gebildet als bei locker ionisierenden Strahlen (Photonen, Elektronen) (s. Tab. 2).

Aufgrund der Bildung dieser multiplen DNA-Schäden unterscheiden sich die durch Strahlen verursachten Schäden fundamental von solchen Schäden, die durch chemisch-toxische Agenzien oder Radikale der indirekten Strahleneffekte verursacht werden. Bei letzteren treten zumindest im niedrigen Dosisbereich singuläre DNA-Schäden auf. Es erscheint daher zweifelhaft, ob ein Vergleich der Reparatur von DNA-Schäden durch ionisierende Strahlen mit der Reparatur von DNA-Schäden durch endogene Sauerstoffradikale gerechtfertigt ist [11]. Neuere Untersuchungen haben ergeben, dass direkt nach Strahlendosen von 1 mSv signifikant erhöht Doppelstrangbrüche in Fibroblasten gemessen werden können [21]. Die Autoren berichten über eine lineare Dosiswirkungsbeziehung, die sich über einen weiten Dosisbereich über mehrere Größenordnungen erstreckt.

Viele DNA-Schäden können nach Einwirkung locker ionisierender Strahlen in den meisten Zellen sehr effizient repariert werden. Dieses geschieht jedoch bei den einzelnen Schadenstypen sehr unterschiedlich. Doppelstrangbrüche werden nur relativ langsam, unvollständig und teilweise falsch („misrepair“) repariert. Da dicht ionisierende Strahlen wesentlich mehr Doppelstrangbrüche als locker ionisierende Strahlen verursachen (s. Tab. 2), werden Strahlenschäden nach derartigen Expositionen nur in geringerem Maße repariert (Abb. 2). Es wird allgemein angenommen, dass aus nicht reparierten bzw. falsch reparierten Doppelstrangbrüchen Chromosomenschäden

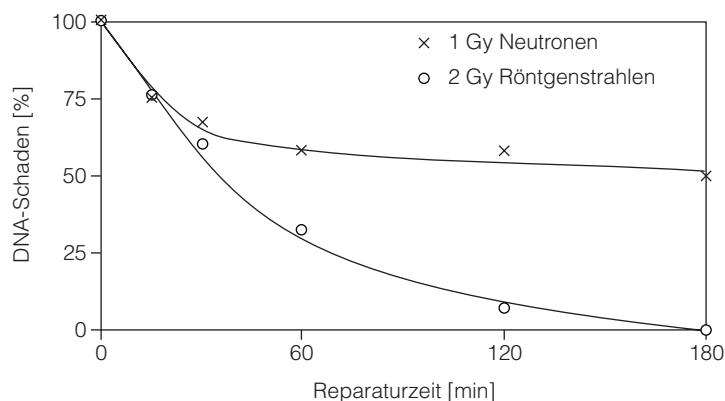


Abb. 2: DNA-Repair in menschlichen Melanomzellen nach Bestrahlung mit 1 Gy 6 MeV Neutronen bzw. 2 Gy 240 kV Röntgenstrahlen *in vitro*. Die Zellen wurden nach der Bestrahlung in Kultur gebracht und der DNA-Schaden mit Hilfe des Kometen-Testes 0–180 min. nach der Bestrahlung gemessen. Der DNA-Schaden ist jeweils in Prozent des Schadens angegeben, der direkt nach Bestrahlung gemessen worden ist.



entstehen, die dann zu Mutationen und schließlich zu Krebs führen können [3, 15, 28, 35]. Die darauf folgenden Schritte der Krebsentstehung sind vorwiegend geprägt durch Mutationen und Veränderungen der Proliferation von Zellen, wodurch eine erhebliche Zellvermehrung bewirkt werden kann. Es ist also eine Folge von mehreren Schritten, die sich über mehrere Jahrzehnte erstrecken können, bis sich ein Krebs klinisch manifestiert. Dabei spielen Mutationen in den Steuerungsprozessen der Zellproliferation, z.B. durch Inaktivierung des Tumorsuppressorgens, für das p53-Protein offensichtlich eine sehr große Rolle [28, 35] (Abb. 3). Einige biologische Prozesse können diese komplexen Abläufe modifizieren und auf den Verlauf der Dosiseffektkurve im niedrigen Dosisbereich Einfluss nehmen (s. Abb. 4, S. 16).

Folgende Prozesse müssen in diese Diskussion einbezogen werden [28]:

- DNA-Reparatur,
- „Adaptive Response“,
- Apoptose,
- Induktion genomischer Instabilität,
- „Bystander-Effekte“,
- Genetische Disposition,
- Immunologische Reaktionen.

Die wichtigsten dieser biologischen Vorgänge sollen im Folgenden besprochen werden. Auf die DNA-Reparatur ist bereits hingewiesen worden. Die Mechanismen für die Reparatur der verschiedenen Schadenstypen sind sehr unterschiedlich und werden stets durch mehrere bzw. zahlreiche enzymatische Schritte gesteuert. Die Prozesse der

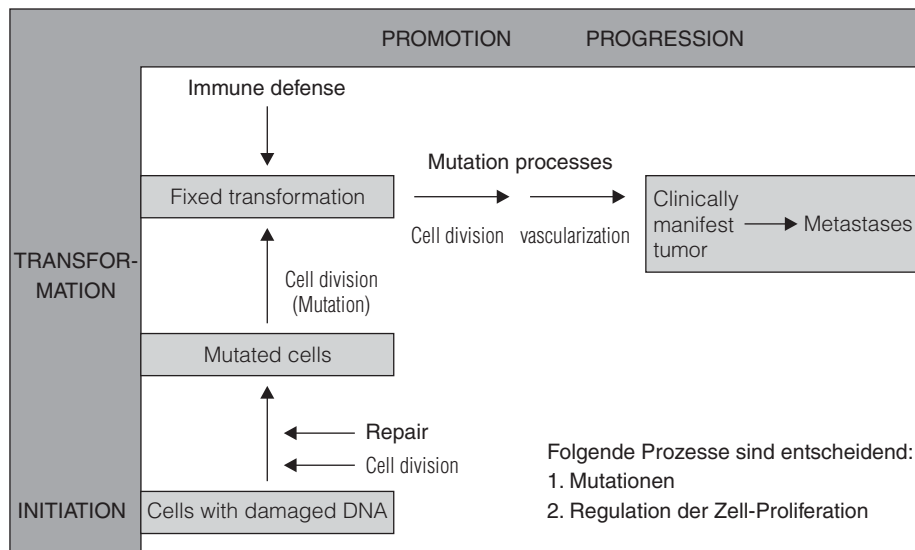


Abb. 3: Mechanismus der Mutagenese und Karzinogenese.

DNA-Reparatur sind bei den meisten Menschen außerordentlich effizient und schnell. Sie können hinsichtlich ihrer Effizienz allerdings individuell sehr verschieden sein. Dieses ist oft durch die genetische Prädisposition bedingt und durch experimentelle Daten nachgewiesen worden. So gibt es eine Reihe von genetisch bedingten Syndromen, deren Erbträger eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit haben, z.B. Patienten mit einer Ataxia telangiectasia (AT), Retinoblastom-Disposition u.a. [13] (Abb. 5).

Andererseits kann in vielen biologischen Systemen die Strahlenresistenz durch niedrige Strahlendosen erhöht werden (Adaptation), wenn etwa 24 h nach einer solchen Exposition eine weitere Bestrahlung mit einer Dosis im Bereich von 1–2 Gy folgt. Eine solche Resistenzsteigerung ist möglicherweise auf eine Verbesserung der DNA-Reparatur zurückzuführen. Sie ist an Bakterien, Hefen und Säugerzellen *in vitro* aber auch an Säugetieren *in vivo* untersucht worden. Es ist ein derartiger „Adaptive Response“ (AR) für Chromosomen-Aberrationen, Zelltransformationen, Überleben und auch für die Verursachung von Krebs sowie von genetischen Mutationen überwiegend bei Mäusen gemessen worden [28, 34]. Dieser Effekt ist also sehr weit verbreitet und kann die Strahlenwirkung effizient reduzieren. Er führt aber nicht zu einer Schwellendosis, sondern die Dosiswirkungskurve wird flacher durch dieses Phänomen.

Darüber hinaus ist der „Adaptive Response“ kein universelles Prinzip, das ganz allgemein gilt. Er hat einige Limitierungen [26, 34]:

- Er ist gering oder tritt nicht auf bei Einwirkung dicht ionisierender Strahlen (hoher LET);
- er ist nicht beobachtet worden bei Individuen mit einer genetischen Disposition für hohe Strahlenempfindlichkeit z.B. Ataxia. Daher ist der „Adaptive Response“ individuell sehr unterschiedlich;
- er nimmt ab mit zunehmendem Alter;

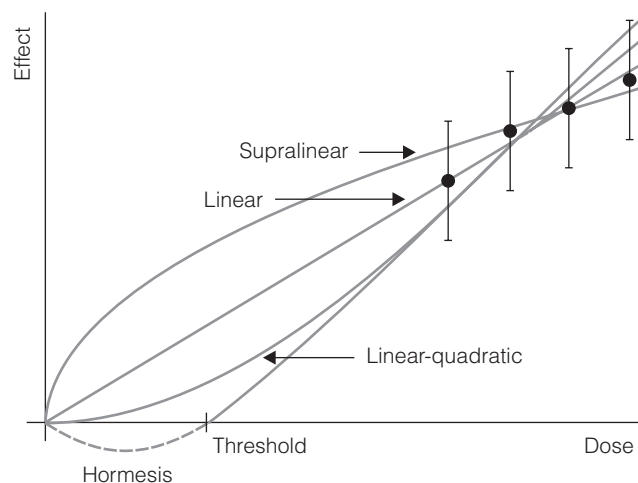


Abb. 4: Die verschiedenen Möglichkeiten der Extrapolation von gemessenen Daten des Krebsrisikos im mittleren bis hohen Dosisbereich in den niedrigen Dosisbereich.

- er wird nicht bzw. nur in geringem Maße beobachtet nach Expositionen während der pränatalen Entwicklung.

Durch Apoptose können geschädigte oder überflüssige Zellen eliminiert werden. Die Vorgänge spielen bei der pränatalen Entwicklung des Menschen eine große Rolle. Dieser „Selbsttötungs“-Prozess wird durch Signale an der Zellmembran und ihre Transduktion zum Zellkern ausgelöst. Es gibt gute Hinweise, dass durch diese Prozesse auch Krebszellen erkannt und eliminiert werden können, sodass das Krebsrisiko reduziert wird. Andererseits ist kürzlich gezeigt worden, dass in Krebszellen die Auslösung der Apoptose gehemmt werden kann [37]. Ähnlich wie beim „Adaptive Response“ ist die Apoptose-Aktivität individuell sehr unterschiedlich und dieses gilt auch für ihre Steigerung durch kleine Strahlendosen [28]. Apoptose kann durchaus ein wirkungsvoller Prozess sein, um Strahleneffekte insbesondere auch die Verursachung von Krebs zu mindern. Gesicherte experimentelle Daten gibt es dafür jedoch nicht und für den prospektiven Strahlenschutz muss berücksichtigt werden, dass derartige apoptotische Vorgänge und ihre Steigerung nach niedrigen Strahlendosen ebenfalls kein universelles, allgemein geltendes Prinzip sind.

Vielfältige experimentelle Untersuchungen an Säugerzellen und Nagetieren haben ergeben, dass Expositionen durch ionisierende Strahlen nach vielen Zellgenerationen (20 bis 40) zu einer Zunahme der genomischen Instabilität führen. So ist beobachtet worden, dass eine Bestrahlung von Zygoten („Einzeller“) der Maus 1–3 h nach der Konzeption (p.c.) zu einer erhöhten Rate an Chromosomenaberrationen in Fibroblasten

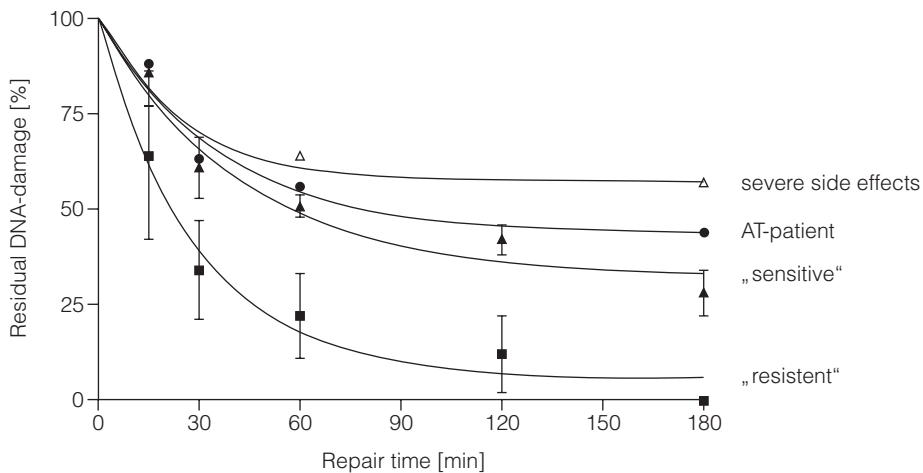


Abb. 5: DNA-Repair in menschlichen Lymphozyten nach Bestrahlung mit 2 Gy 240 kV Röntgenstrahlen *in vitro*. Die Zellen wurden nach der Bestrahlung in Kultur gebracht und der DNA-Schaden mit Hilfe des Kometen-Testes 0–180 min. nach der Bestrahlung gemessen. Der DNA-Schaden ist jeweils in Prozent des Schadens angegeben, der direkt nach Bestrahlung gemessen worden ist. Die Lymphozyten sind verschiedenen gesunden Normalpersonen entnommen worden, deren Werte im Bereich „resistent“ bis „sensitive“ liegen. Ferner sind Lymphozyten von einem Patienten mit Ataxia telangiectasia (AT) und einem Patienten mit schweren akuten Strahlenschäden („severe side-effects“) untersucht worden.

führt, die den entwickelten Feten vor dem Geburtstermin (19 Tage p.c.) entnommen worden sind [28]. Ähnliche Ergebnisse sind mit einer Vielzahl von Zellsystemen in vitro aber auch in vivo bei Untersuchungen an Stammzellen der Hämatopoese und anderen Säugerzellen in vitro erhalten worden. Durch diesen Strahleneffekt wird die Mutationsrate in den Zellsystemen um den Faktor 1.000–10.000 erhöht. Es konnte gezeigt werden, dass die gesteigerte genomische Instabilität zu einer Zunahme der congenitalen Anomalien bei der pränatalen Entwicklung der Maus führt, wenn eine genetische Disposition für die Anomalie vorliegt [27].

Nach den bisherigen Erfahrungen scheint die genomische Instabilität und ihre Steigerung durch ionisierende Strahlen ein sehr allgemeines Phänomen zu sein. Sie tritt in allen biologischen Systemen auf und wird durch Strahlung sowohl mit niedrigem als auch mit hohem LET verstärkt. Es wird angenommen, dass die genomische Instabilität einen wesentlichen Beitrag zur Krebsentwicklung leistet, da bei erhöhter Instabilität die Wahrscheinlichkeit für die notwendigen Mutationsschritte in der Kette der Krebsentwicklung zunimmt [20]. Der Nachweis eines solchen Mechanismus steht jedoch aus. Allerdings ist beobachtet worden, dass die genomische Instabilität (Chromosomenaberrationen) in den peripheren Lymphozyten von Uranbergarbeitern mit Bronchialkarzinomen erhöht ist [19, 28] und bei Hodgkin-Patienten mit hoher genomischer Instabilität die Wahrscheinlichkeit, einen Zweittumor nach Bestrahlung zu entwickeln, zunimmt. Dieser Effekt ist auch bei Individuen gefunden worden, die aufgrund einer genetischen Prädisposition eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit und eine erhöhte Rate an malignen Krankheiten haben (z.B. AT-Patienten, Patienten mit Li Fraumeni-Syndrom) [13]. Ferner ist die Erhöhung der genomischen Instabilität auch nach niedrigen Strahlendosen beobachtet worden. Ganz allgemein besteht eine starke Assoziation zwischen der genomischen Instabilität und Krebs. Dieses wird nicht nur in den Krebszellen selbst, sondern auch in Lymphozyten von Krebspatienten manifestiert [19].

Seit längerer Zeit ist bekannt, dass Zellen in vitro eine erhöhte Rate an Chromosomenaberrationen manifestieren, obwohl nur die Nachbarzellen durch die Strahlung getroffen worden sind [2]. Es kommt also offensichtlich zu einer Kommunikation zwischen den Zellen bzw. einer möglichen Wanderung von Radikalen über das Medium, und diese Radikale führen zu Chromosomenaberrationen oder anderen Veränderungen in den Zellen. Diese Wirkungen werden als „Bystander-Effekt“ bezeichnet. Die überwiegende Zahl dieser Untersuchungen ist in vitro durchgeführt worden. Jedoch gibt es erste Ansätze, die zeigen, dass Bystander-Effekte auch in vivo auftreten können. Neben Chromosomenaberrationen sind auch Effekte auf die Genexpression, die Auslösung von Apoptose u.a. beschrieben worden [35]. Diese Daten sind sowohl als Erhöhung der Strahlenreaktion in Hinsicht auf Späteffekte, aber auch als Reduktion der Strahlenwirkungen interpretiert worden [4]. Es bleiben also für eine Bewertung dieser Phänomene in Hinsicht auf die Verursachung von Gesundheitseffekten viele Fragen offen.

Das Immunsystem hat sich nach Strahlendosen im Bereich von 1 Gy und höher als sehr empfindlich erwiesen. Es sind jedoch auch experimentelle Daten beschrieben worden, die im niedrigen Dosisbereich zu immunistimulierenden Effekten geführt haben. Diese Ergebnisse sind so interpretiert worden, dass durch diese Stimulierung die karzinogene Wirkung ionisierender Strahlen im niedrigen Dosisbereich reduziert wird. Klare Ergebnisse dieser Art liegen bisher nicht vor (UNSCEAR 2006). Die diskutierten biologischen Phänomene können die Dosiswirkungsbeziehungen für die Verursachung von Krebs modifizieren. Dieses kann dazu führen, dass eine lineare Dosiswirkungsbezie-

hung eine Überschätzung aber auch eine Unterschätzung des Krebsrisikos bewirkt. Extrem wird diese Überschätzung dann, wenn eine Schwellendosis vorliegt (s. Abb. 4). Die lange Dauer von der Strahlenexposition bis zur klinischen Manifestation eines Krebses (mehrere Jahre bei Leukämien und mehrere Jahrzehnte bei soliden Krebsen) macht es außerordentlich schwierig, die Entwicklung des Krebses in ihren einzelnen Stufen zu beschreiben. Es bestehen also hinsichtlich der Risikoabschätzung im niedrigen Dosisbereich erhebliche Unsicherheiten.

Die Beschreibung dieser Daten und Prozesse macht deutlich, dass eine ganze Reihe biologischer Prozesse in den letzten Jahrzehnten entdeckt worden sind, die offensichtlich auch bereits im niedrigen Dosisbereich auftreten und damit vor allem die Verursachung von stochastischen Strahleneffekten (die Entstehung von Krebs und genetischen Mutationen) nach Strahlenexpositionen beeinflussen können. Es ist evident, dass einige dieser Phänomene die Strahlenwirkung verringern können (Reparaturprozesse, „Adaptive Response“, Apoptose und Immunabwehr), andere die entgegengesetzte Wirkung haben (genomische Instabilität, Bystander-Effekte). Unklar ist bisher allerdings in vielen Fällen, in welcher Form und in welchem Ausmaß diese Phänomene in die Entwicklung der stochastischen Effekte nach Bestrahlung eingreifen. Es ist aber auch beschrieben worden, dass Phänomene, wie der „Adaptive Response“ und die Apoptose, nur unter sehr gut definierten Bedingungen ihre Wirkung entfalten können und nicht für alle Situationen, die im Strahlenschutz auftreten können (hoch LET Strahlung, genetische Prädisposition für erhöhte Strahlenempfindlichkeit), Bedeutung haben. Es werden also ohne Zweifel weitere Untersuchungen epidemiologischer und experimenteller Art benötigt, um die aufgeworfenen Fragen einschließlich der Frage, wie sich die heterogene Dosisverteilung (Mikrodosimetrie) im niedrigen Dosisbereich auswirkt, zu beantworten und um damit die Situation und das Auftreten möglicher Gesundheitseffekte im niedrigen Dosisbereich einer Klärung zuzuführen. Es sei ferner darauf hingewiesen, dass eine Reihe dieser biologischen Phänomene auch im niedrigen Dosisbereich gemessen werden konnten.

### Das LNT-Modell im Strahlenschutz

Wie bereits dargelegt wird in den Empfehlungen der ICRP und den europäischen sowie den nationalen Regelwerken des Strahlenschutzes das LNT-Modell für die Bewertung stochastischer Strahleneffekte zugrunde gelegt und die ICRP ist auch in ihren neuesten Grundsatz-Empfehlungen bei dem LNT-Modell für den prospektiven Strahlenschutz geblieben [16]. In den vorangegangenen Ausführungen ist gezeigt worden, dass es einen stringenten wissenschaftlichen Nachweis für das LNT-Modell bisher nicht gibt. Es sind Gründe für und gegen dieses Modell angeführt worden. Neben den epidemiologischen und experimentellen Daten, die für eine derartige Extrapolation sprechen, ist es sinnvoll, für den prospektiven Strahlenschutz bei der Planung und Überwachung von Anlagen in der Forschung, Medizin und Technik mit den entsprechenden Arbeitsplätzen und den Expositionen der Bevölkerung Prinzipien der Vorsorge einzubeziehen und dieses auch bei der Festlegung von Grenzwerten zu berücksichtigen. Die primäre, dominante Dosisgröße für diese Bereiche des Strahlenschutzes ist die effektive Dosis (E), die folgendermaßen definiert ist [12, 16]:

$$\begin{aligned}
 E &= \sum_T w_T \sum_R w_R D_{T,R} \\
 &= \sum_T w_T H_T
 \end{aligned}$$

Dabei sind die Faktoren  $w_R$  und  $w_T$  Wichtungsfaktoren, die für den Typ der Strahlung zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Strahlenwirkung ( $w_R$ ) festgelegt und die für das Gewebe (tissue) bzw. Organ ( $w_T$ ) wegen der unterschiedlichen Strahlenempfindlichkeit angegeben worden sind. Die Berechnung dieser effektiven Dosis beruht auf definierten Referenzwerten einschließlich der Daten für eine Referenzperson [14]. Für die Ermittlung der effektiven Dosis ist das LNT-Modell eine notwendige Voraussetzung. Nur auf dieser Basis ist die Additivität, die der o.g. Formel und dem Gesamtsystem zugrunde liegt, gewährleistet. Damit ist es möglich, die Strahlendosen und ihre biologische Bewertung nach externen und internen Expositionen zu addieren. Ebenso können die Dosen nach externer Exposition sowie nach Inkorporation verschiedener radioaktiver Stoffe addiert werden, und bei einer heterogenen Dosisverteilung im Organismus, die sich z.B. aus der Biokinetik radioaktiver Stoffe ergibt, können die Organdosen bzw. ihre biologische Wertigkeit hinsichtlich stochastischer Effekte ebenfalls addiert werden. Damit ist eine sorgfältige Überwachung und Registrierung der Strahlenexpositionen am Arbeitsplatz und auch in der Umwelt möglich.

Die primären Dosisgrenzwerte für Beschäftigte und Personen der Bevölkerung sind jeweils als effektive Dosis angegeben. Die notwendigen Gewebe-Wichtungsfaktoren ( $w_T$ ) sind gemittelt über beide Geschlechter und alle Altersgruppen. Für medizinische Expositionen von Patienten gibt es keine Dosisgrenzwerte. Diese Expositionen kommen dem exponierten Patienten in der Diagnostik und Therapie unmittelbar zugute. Die Höhe der Exposition hängt von der medizinischen Indikation und vom jeweiligen Zweck der Maßnahme ab. Es obliegt dem Urteil und der Expertise des anwendenden Mediziners diese nach einer Nutzen-Risiko-Analyse festzulegen.

Die effektive Dosis gilt für die Referenzperson unabhängig von Geschlecht und Alter und nicht für individuelle Personen. Sie sollte daher nicht angewendet werden, wenn in einem konkreten Fall eine Strahlenexposition stattgefunden hat und das mögliche Risiko ermittelt werden muss. In einem solchen Fall ist es notwendig, individuelle Faktoren (z.B. Geschlecht, Alter der Person) sowie Bedingungen der Strahlenexposition präzise zu berücksichtigen. Für eine detaillierte Risikoanalyse ist es notwendig, die Organ- bzw. Gewebe-Dosis zu ermitteln. Die effektive Dosis ist nicht geeignet und nicht vorgesehen, um sehr niedrige, individuelle Strahlendosen (Bruchteile der natürlichen Strahlenexposition) zu addieren (Kollektivdosis) und dann aus derartigen Kollektivdosen Strahlenrisiken zu berechnen.

## **Zusammenfassung und Schlussfolgerungen**

1. Umfangreiche epidemiologische Studien haben ergeben, dass ionisierende Strahlen Krebs bei Menschen verursachen. Signifikante Zunahmen der Krebsrate, die beim Menschen mit Hilfe epidemiologischer Studien gemessen worden sind, ergeben sich für eine allgemeine Bevölkerung (beide Geschlechter, alle Altersgruppen) nach Strahlendosen (Ganzkörper) von etwa 100 mSv und höher. Für die Ermittlung der Strahlenrisiken im Dosisbereich < 100 mSv werden lineare Dosiswirkungsbeziehungen ohne eine Schwellendosis angenommen. Daher ist das LNT-Modell für den Strahlenschutz entwickelt und vor allem für Planungszwecke und den prospektiven Strahlenschutz beibehalten worden.
2. Das Fehlen einer Schwellendosis ist bisher wissenschaftlich nicht bewiesen worden.

3. Die Energiedeposition im Gewebe und die anschließenden chemischen Reaktionen laufen nach Expositionen durch ionisierende Strahlen in diskreten Spuren (Bahnen) ab. Es bilden sich „cluster“ von Schäden. Dieses steht im Kontrast zu chemisch-toxischen Substanzen einschließlich der endogenen Sauerstoffradikale, die singulär reagieren und isolierte Schäden hervorrufen. Die DNA-Schäden dieser verschiedenen Agenzien sind daher nicht vergleichbar.
4. DNA-Doppelstrangbrüche (DSB) scheinen die kritische Läsion für die Mutagenese und Karzinogenese zu sein. Komplexe Doppelstrangbrüche werden verursacht durch ionisierende Strahlen im niedrigen Dosisbereich, nicht durch Chemikalien. Sie treten häufiger nach dicht ionisierenden als nach locker ionisierenden Strahlen auf. Eine lineare Dosiswirkungskurve ist für Doppelstrangbrüche von 1 mGy bis 100 Gy beobachtet worden.
5. DNA-Schäden werden in lebenden Zellen sehr effizient repariert. Die Reparatur komplexer Doppelstrangbrüche ist langsamer, schwieriger und häufig fehlerhaft. Signifikante individuelle Differenzen bestehen in Hinsicht auf die Geschwindigkeit und die Kapazität der Reparatur. Die individuelle, genetische Disposition hat offensichtlich hier erhebliche Einflüsse.
6. Es erheben sich u.a. die folgenden Fragen: Existiert eine Untergruppe von Doppelstrangbrüchen, die nicht repariert wird? Was ist eine kleine Dosis für eine getroffene Zelle unter mikrodosimetrischen Aspekten?
7. Biologische Systeme können strahlenresistenter werden durch „Adaptive Response“ (AR). Jedoch müssen sehr enge experimentelle Bedingungen für solche Effekte eingehalten werden. Es gibt Individuen und pränatale Entwicklungsstadien, die keinen oder wenig „Adaptive Response“ entwickeln. Kein oder wenig „Adaptive Response“ wird für dicht ionisierende (hoch LET) Strahlung gesehen.
8. Ähnlich ist die Situation für Apoptose, durch die Zellen, die geschädigt oder maligne transformiert sind, eliminiert werden können. Eine offene Frage ist, ob alle Krebszellen durch Apoptose eliminiert werden können.
9. Ionisierende Strahlen induzieren bzw. erhöhen eine genomische Instabilität. Solche Phänomene erhöhen die Rate an mutagenen und wahrscheinlich auch karzinogenen Prozessen mit vielfachen Mutationsschritten.
10. Andere Mechanismen existieren, die biologische Systeme zu höherer Resistenz modulieren z.B. „feed back“- und immunologische Mechanismen. Dieses muss durch mehr Daten substantiiert werden.
11. Wie und in welchem Ausmaß modulieren diese Phänomene die Wirkung niedriger Strahlendosen?
12. Alle diese experimentellen Daten lassen Fragen offen. Die Unsicherheiten sind groß bedingt durch biologische Variabilität durch die Kleinheit der Effekte sowie durch die Ungenauigkeiten der Messungen im niedrigen Dosisbereich.
13. Einige experimentelle Daten ergeben jedoch, dass Strahleneffekte im Bereich von 1–10 mSv gemessen werden können. Wie ist der Einfluss dieser biologischen Veränderungen auf die Gesundheitseffekte beim Menschen? Die Effekte können moduliert werden durch Regulationsmechanismen unter gewissen gut definierten

Bedingungen. Wie wichtig sind in diesem Zusammenhang epigenetische Prozesse?

14. Die Situation ist unterschiedlich für spezifische Organe und Krebsentitäten.
15. Als Fazit erscheint es vernünftig und aus Gründen der Vorsorge für den prospektiven Strahlenschutz sinnvoll, das LNT-Modell beizubehalten, um ein geschlossenes, einheitliches System und ein pragmatisches Konzept für den Strahlenschutz zu gewährleisten. Auf dem LNT-Modell und der sich daraus ergebenden Möglichkeit der Additivität beruht das System der effektiven Dosis, das zentrale Bedeutung für den Strahlenschutz hat.
16. Bei der Ermittlung von Risiken in individuellen Fällen müssen dagegen die individuellen Faktoren (Geschlecht und Alter) und die spezifischen Situationen sowie die Organ- bzw. Gewebe-Dosen berücksichtigt werden. Es ist nicht gerechtfertigt, Strahlenrisiken im niedrigen Dosisbereich mit Hilfe der effektiven Dosis zu berechnen. Insbesondere ist die Kollektivdosis für ein solches Vorgehen ungeeignet.
17. Die primären Dosisgrenzwerte für Beschäftigte am Arbeitsplatz und Personen der Bevölkerung sind als effektive Dosen festgelegt. Für Patienten gibt es keine Dosisgrenzwerte. Die Höhe der Strahlenexposition wird hier durch die medizinische Indikation und Anwendung der ionisierenden Strahlen unter optimierten Bedingungen bestimmt und unterliegt der Entscheidung des anwendenden Mediziners mit seiner Expertise.

## Literatur

- [1] Académie Nationale de Médecine, Institut de France – Académie des Sciences (March 30, 2005) Joint Report n° 2. Tubiana, M.; Aurengo, A.; Averbek, D.; Bonnin, A.; Le Guen, B.; Masse, R.; Monier, R.; Valleron, A.J.; de Vathaire, F.: Dose-effect relationships and the estimation of the carcinogenic effects of low doses of ionizing radiation. (English Translation) ([www.academiemedecine.fr/actualites/rapports.asp](http://www.academiemedecine.fr/actualites/rapports.asp)) Edition Nucleon (Paris 2005) ISBN 2-84332-018-6
- [2] Azzam, E.I.; de Toledo, S.M.; Gooding, T.; Little, J.B.: Intercellular communication is involved in the bystander regulation of gene expression in human cells exposed to very low fluences of  $\alpha$ -particles. *Radiat. Res.* 150 (1998) 497–504
- [3] BEIR VII (National Research Council of the National Academies of USA): Health risk from exposure to low levels of ionizing radiation. Pre-publication version. July 2005
- [4] Belyakov, O.V.; Folkard, M.; Mothersill, C.: Bystander induced differentiation. A major response to targeted irradiation of a urothelial explant model. *Mutation Research* 597 (2006) 43–49
- [5] BMU: Umweltpolitik. Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung, Jahresbericht 2003. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, Bonn (2005)
- [6] Cardis, E. et al.: Effect of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: Cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat. Res.* 142 (1995) 117–132



- 
- [7] Cardis, E.; Vrijheid, M.; Blettner, M. et al.: Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *Brit. Med. J.* 333 (2005) 77–83
- [8] Cardis, E.; Vrijheid, M.; Blettner, M. et al.: The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat. Res.* 167 (2007) 396–416
- [9] Carnes, B.A.; Groer, P.G.; Kotec, T.J.: Radium dial workers: Issues concerning dose response and modeling. *Radiat. Res.* 147 (1997) 707–714
- [10] Darby, S.; Hill, D.; Auvinen, A. et al.: Radon in homes and risk of lung cancer: Collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *Brit. Med. J.* 330 (2005) 223
- [11] Feinendegen, L.E.: Reactive oxygen species in cell responses to toxic agents. *Human Experimental Toxicology* 21 (2002) 85–90
- [12] ICRP: Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publications 60. Pergamon Press, Oxford, New York, Frankfurt, Seoul, Sydney, Tokyo (1991)
- [13] ICRP: Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Genetic Susceptibility. ICRP Publications 79. Pergamon Press, Oxford, New York, Frankfurt, Seoul, Sydney, Tokyo (1998)
- [14] ICRP: Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection: Reference Values. ICRP Publications 89. Pergamon Press, Oxford, New York, Frankfurt, Seoul, Sydney, Tokyo (2002)
- [15] ICRP: Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Low-Dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. ICRP Publications 99. Pergamon Press, Oxford, New York, Frankfurt, Seoul, Sydney, Tokyo (2005)
- [16] ICRP: The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publications 103. Pergamon Press, Oxford, New York, Frankfurt, Seoul, Sydney, Tokyo (2007)
- [17] Krestinina, L.Yu.; Preston, D.L.; Ostroumova, M.O. et al.: Protracted radiation exposure and cancer mortality in the Techa River cohort. *Radiat. Res.* 164 (2005) 602–611
- [18] Krewski, D.; Lubin, J.H.; Zielinski, J.M. et al.: A combined analysis of North American case-control studies of residential radon and lung cancer. *J. Toxicol. Environm. Health, Part A*, 69 (2006) 533–597
- [19] Kryscio, A.; Müller, W.-U.; Wojcik, A. et al.: A cytogenetic analysis of the long-term effect of uranium mining on peripheral lymphocytes using the micronucleus-centromere assay. *Int. J. Radiat. Biol.* 77 (2001) 1087–1093
- [20] Little, J.B.: Radiation carcinogenesis. *Carcinogenesis* 21 (2000) 397–404
- [21] Löbrich, M.; Kiefer, J.: Assessing the likelihood of severe side effects in radiotherapy. *Int. J. Cancer* 118 (2006) 2652–2656

- [22] Muirhead, C.R.; Goodill, A.A.; Haylock, R.G.E. et al.: Occupational radiation exposure and mortality: second analysis of the National Registry for Radiation Workers. *J. Radiol. Prot.* 19 (1999) 3–26
- [23] Preston, D.L.; Kusumi, S.; Tomonaga, M. et al.: Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma, 1950–1987, *Radiat. Res.* 137 (1994) S68–S97
- [24] Preston, D.L.; Shimizu, Y.; Pierce, D.A.; Suyama, A.; Mabuchi, K.: Studies of mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. *Radiat. Res.* 160 (2003) 381–407
- [25] Preston, D.L.; Ron, E.; Tokuoka, S. et al.: Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors: 1958–1998. *Radiat. Res.* 168 (2007) 1–64
- [26] Streffer, C.: Adaptive response after exposure to ionising radiation. Proceedings 4th International Conference on Health Effects of Low-level Radiation. British Nuclear Energy Society, Oxford (2002)
- [27] Streffer, C.: Bystander effects, adaptive response and genomic instability induced by prenatal irradiation. *Review Mutat. Res.* 568 (2004) 79–87
- [28] Streffer, C.; Bolt, H.; Follesdal, D. et al.: *Low Dose Exposures in the Environment: Dose-Effect Relations and Risk Evaluation.* Springer, Berlin, Heidelberg, New York (2004)
- [29] Sugahara, T.; Sasaki, Y.; Morishima, H. et al.: High levels of natural radiation and radon areas: Radiation dose and health effects. Elsevier, Amsterdam (2005)
- [30] Thompson, D.E.; Mabuchi, K.; Ron, E.; Soda, M.; Tokunaga, M.; Ochikubo, S.; Sugimoto, S.; Ikeda, T.; Terasaki, M.; Izumi, S.; Preston, D.L.: Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors. Part II: Solid Tumors, 1958–1987. *Radiat. Res.* 137 (1994) S17–S67
- [31] Tubiana, M.; Aurengo, A.; Averbeck, A.; Masse, R.: Recent reports on the effect of low doses of ionizing radiation and its dose-effect relationship. *Radiat. Environ. Biophys.* 44 (2006) 245–251
- [32] UNSCEAR: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. United Nations, New York (1988)
- [33] UNSCEAR: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations, New York (1993)
- [34] UNSCEAR: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations, New York (1994)
- [35] UNSCEAR: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations, New York (2000)
- [36] Van Kaick, G.; Dalheimer, A.; Hornik, S. et al.: The German Thorotrast Study: Recent results and assessment of risks. *Radiat. Res.* 152 (1999) S64–S72

- [37] Winter, M.; Sombroek, D.; Dauthi, I. et al.: Control of HIPK2 stability by ubiquitin ligase Siah-1 and checkpoint kinases ATM and ATR. *Nature Cell Biology* online June 8 (2008)