

Biologische Wirkung ionisierender Strahlen

hankeln@uni-mainz.de

Literatur

- Herrmann, M. Baumann, W. Dörr: **Klinische Strahlenbiologie -kurz und bündig-** Elsevier, München 2006
- Graw J: Genetik. Springer 2015
- Thema Hiroshima: UNSCEAR Report 2013
http://www.unscear.org/docs/reports/2013/13-85418_Report_2013_Annex_A.pdf
- Krebs-Risiko von KKW-Mitarbeitern
[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanhae/PIIS2352-3026\(15\)00094-0.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanhae/PIIS2352-3026(15)00094-0.pdf)
- Mainzer KIKK-Studie (Kinder-Tumore in Nähe von KKWs)
<https://www.bfs.de/DE/bfs/wissenschaft-forschung/ergebnisse/kikk/kikk-studie.html>
- Bundesamt für Strahlenschutz Homepage
http://www.bfs.de/DE/themen/themen_node.html
- Fukushima, Chernobyl:
Hasegawa et al. (2015) Lancet 386:479
Steinhauser et al. (2014) Science of Total Environment 470: 800
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24189103>
- pdf dieses Vortrags auf:
<http://molgen.biologie.uni-mainz.de>



Literatur

26. April 1986

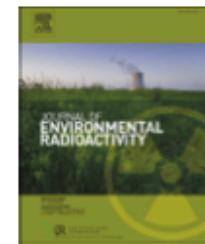
Journal of Environmental Radioactivity 157 (2016) 38–40



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Environmental Radioactivity

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jenvrad



Review

Thirty years after the Chernobyl accident – 30 key papers published in
the Journal of Environmental Radioactivity



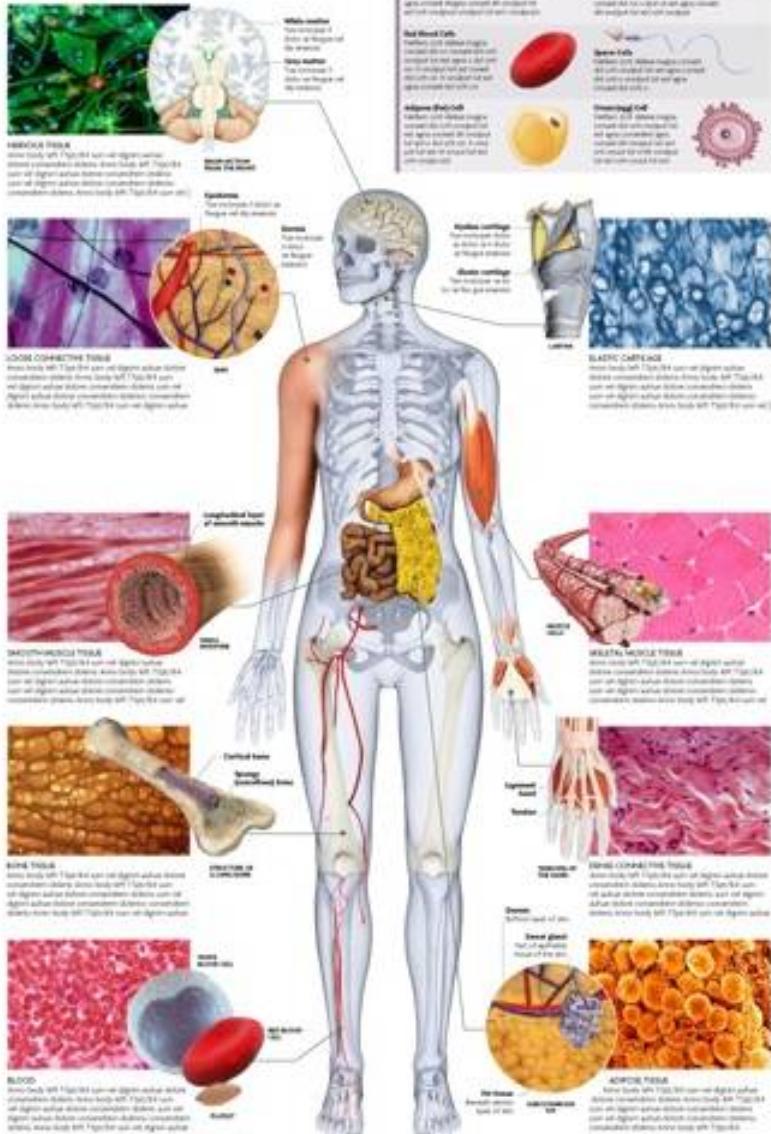
CrossMark

CELL TYPES AND TISSUES

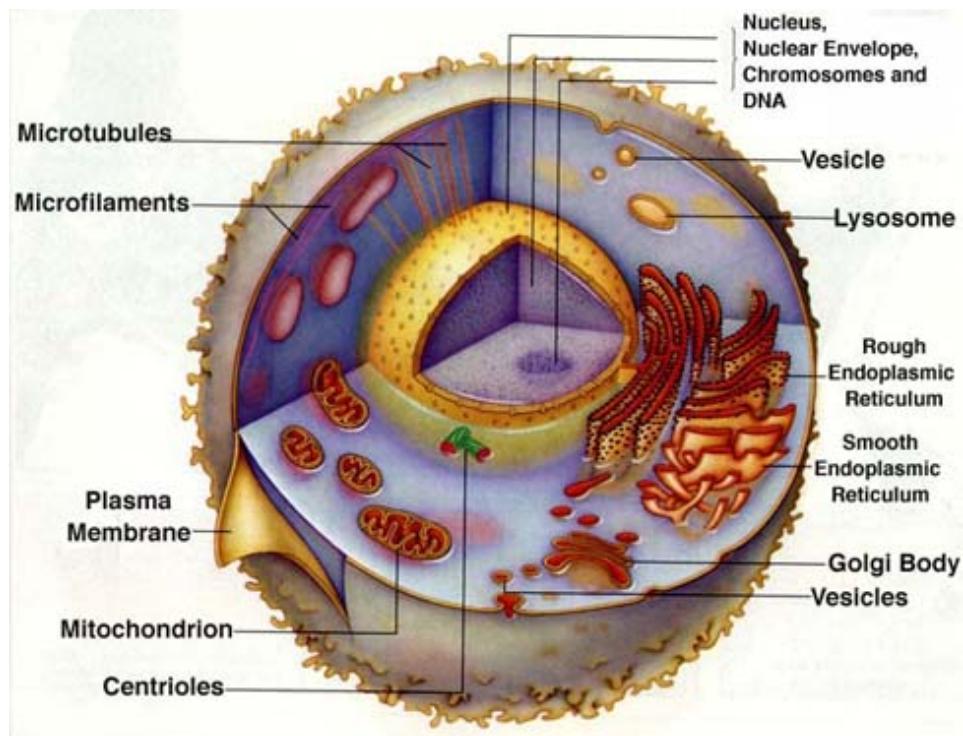
STINDEBET ILLA PVTIS TIBI EDI MINT ADIPTUM SANERE MARINA FACILLI
PTKIS MULLA FACCUM DELIEJUS ULLA REUAGIT DOLERO UT PRI PACCUNA
ODORIS OBSCIRE TE MPH EJUS ET AD ESSERH ENDRIS EJUS ET EA ATUM VER
SUM IURARE DO CONSE CORRECT MARCANDAM DEDO SUSPAT UT VENT LUM

TYPICAL TYPHIS

Stoykovich (1992) had 10 figures results, three regular helical up-right, deuterium atoms and one elliptical. It was the cover or dot that was the key issue, which was found to have the best results. The same numbers of deuterium atoms were used in each case, and the total energy required was 15.46 eV. The authors conclude that the helical propagation of deuterium atoms can magnetize the magnetic field and increase the energy, while still using a deuterium source that emits no visible quasiparticle elliptical propagation.



**10¹⁴ (100 Billionen) Zellen
& ca. 270 Zelltypen**



Eine typische tierische Zelle

Historie

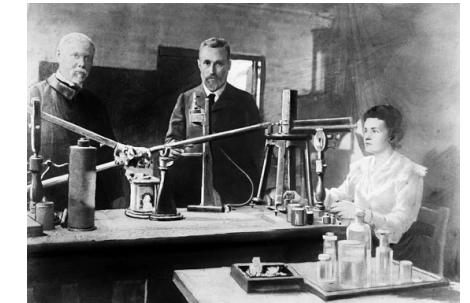
- 1896 Verstrahlungen nach Röntgen



- 1902: strahlungsbedinger Hautkrebs



- 1920er: Knochenkrebs bei „radium girls“

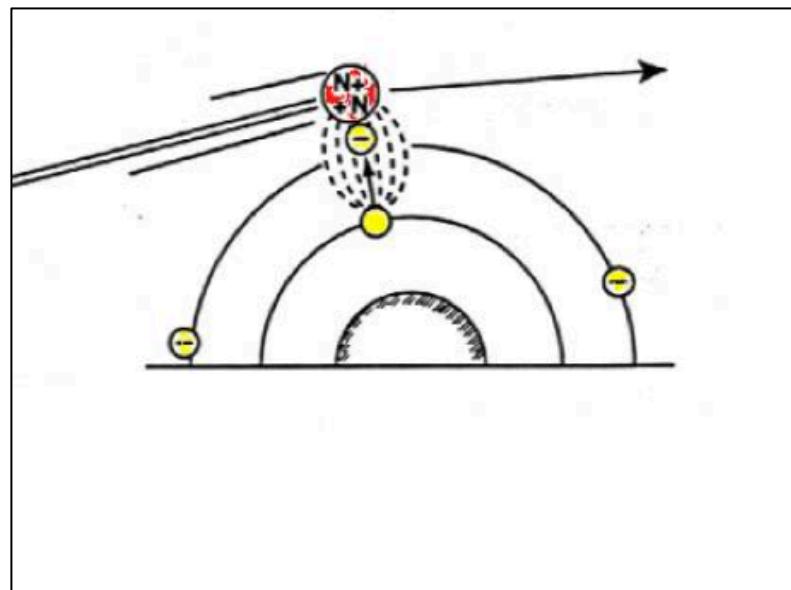


- 1934: Marie Curie Leukämie

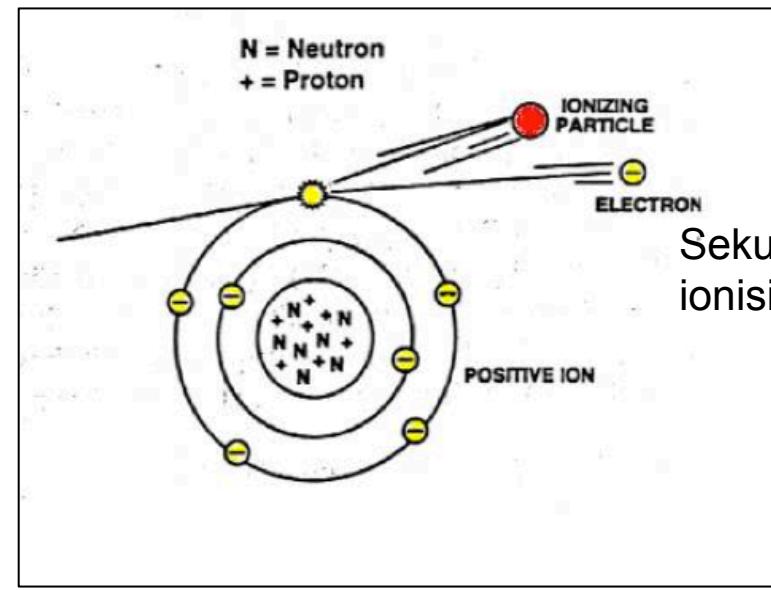


- 1940: gehäufte Leukämie unter Radiologen

Strahlungseffekte bei Zellen auf atomarer Ebene



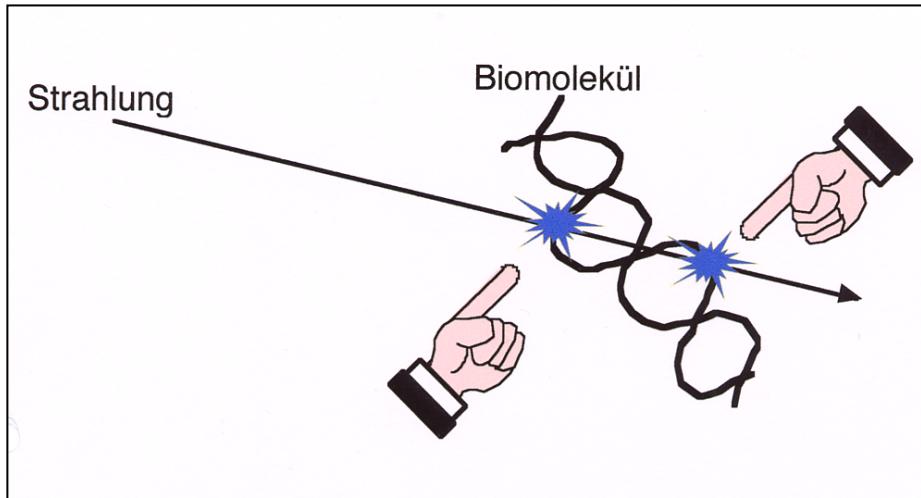
Anregung



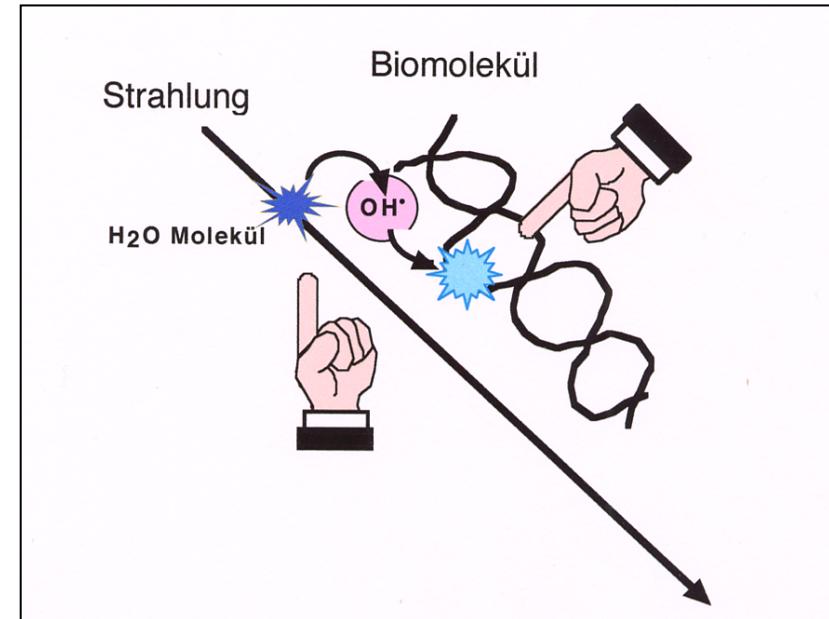
Ionisierung

Direkte & indirekte Strahlenwirkung

direkte Treffer

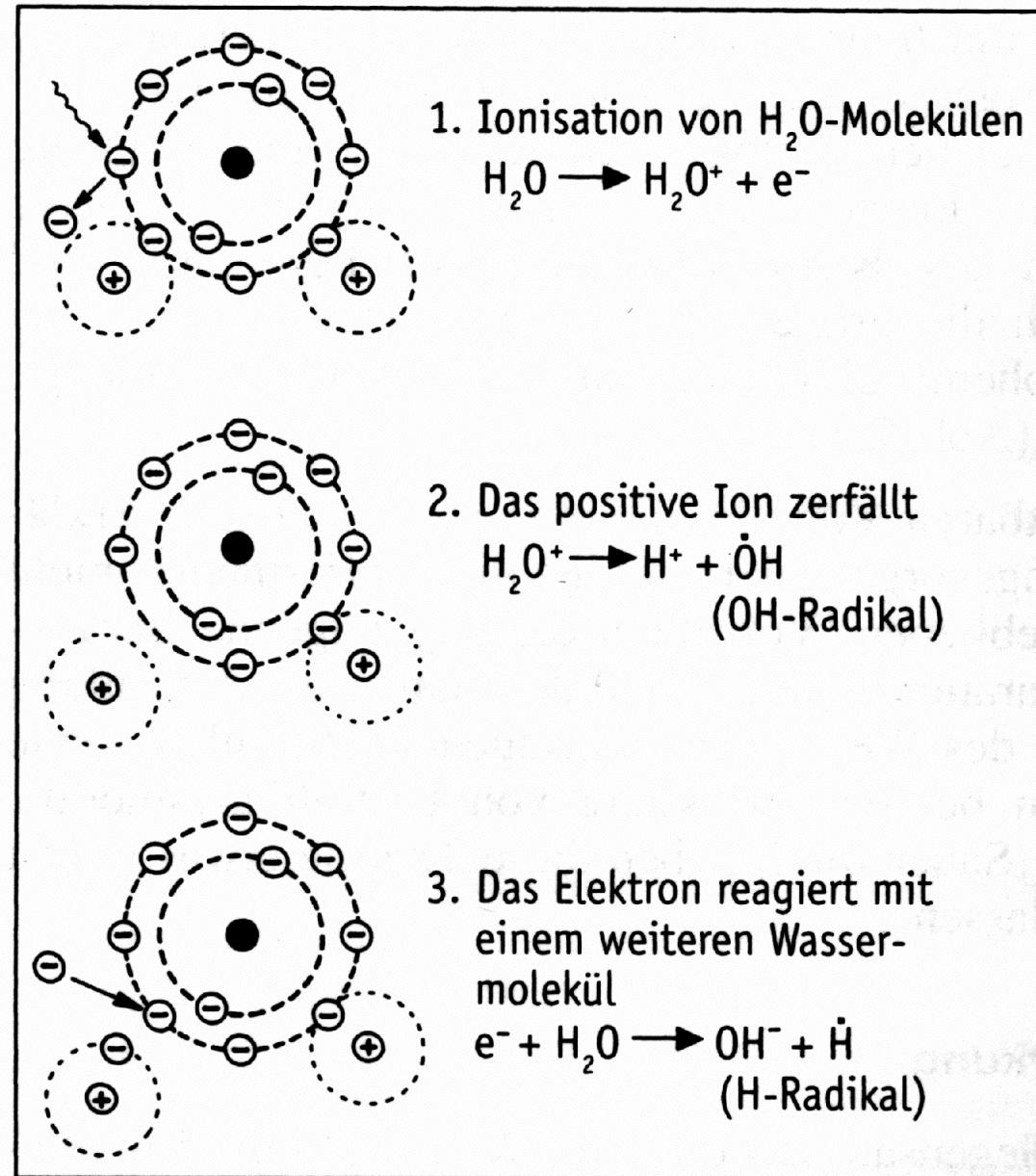


indirekter
Schaden durch Radikale



- Radikale oxidieren Makromoleküle
- **quantitativ aufgrund hoher H_2O -Konz.
in Geweben bedeutsamer**

Radiolyse des Wassers



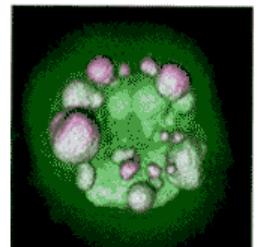
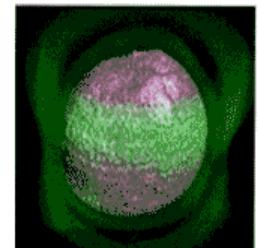
Radiolyse des Wassers

- ist für die meisten Schäden an Biomolekülen verantwortlich.
- durch Radiolyse entstehen...
 - (1) **Ionen** (H^+ , O^- , H_2O^+ , e^-) und ungeladene, aber chemisch sehr aktive Bruchstücke:
 - (2) **Radikale** (H^* , OH^*)
 - (3) **Peroxide** (H_2O_2)

Peroxidbildung wird durch molekularen Sauerstoff begünstigt (Sauerstoffeffekt)

Strahleninduzierter Zelltod

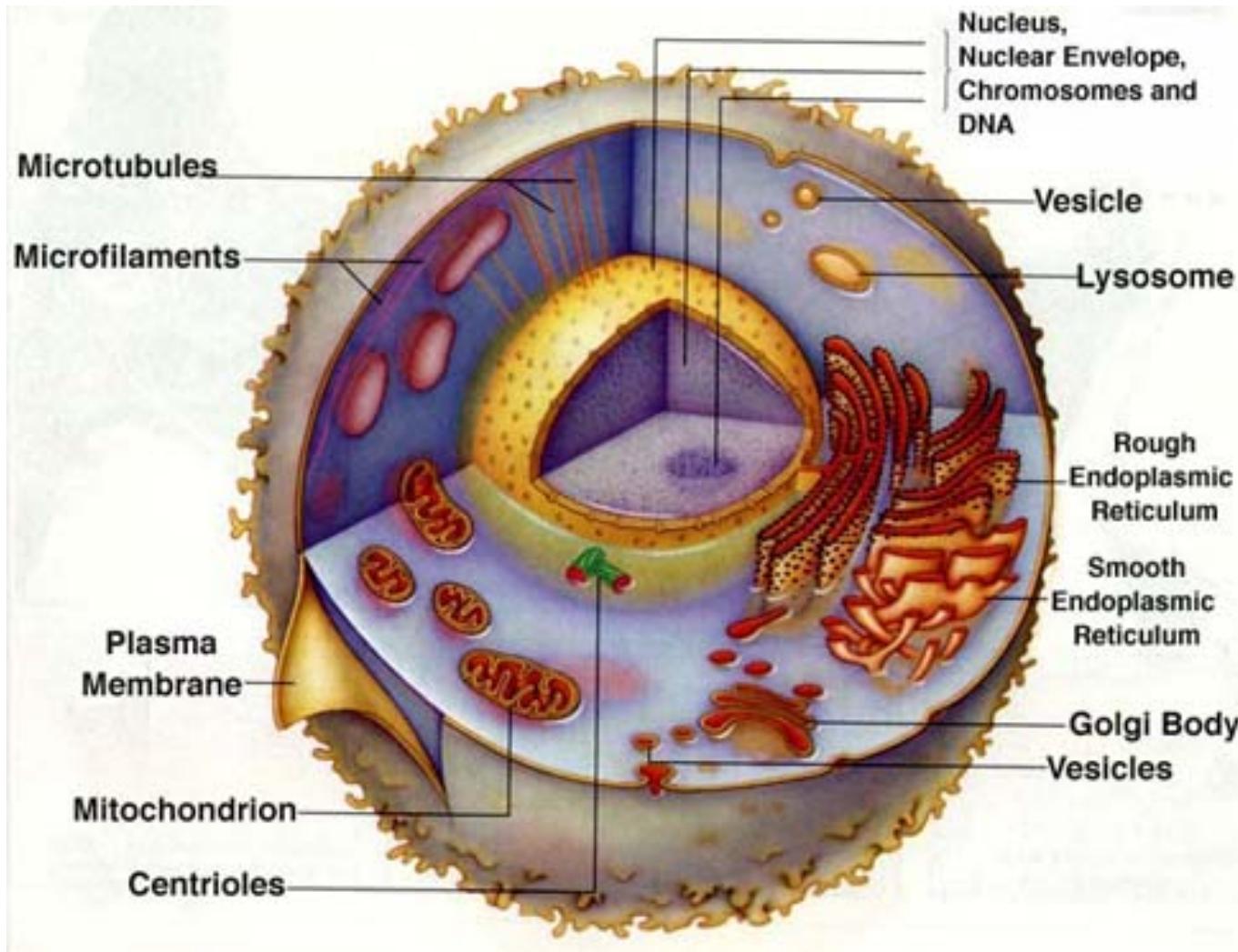
- Apoptose
 - (programmierter Zelltod, kontrolliert)
- Nekrose
 - (von außen gesteuert)
- Reproduktiver Zelltod
 - (dizentrische Chromosomen → Fehlverteilung der Chromosomen in der Mitose)
- Seneszenz/Zellalterung
 - (Zellzyklus wird angehalten)



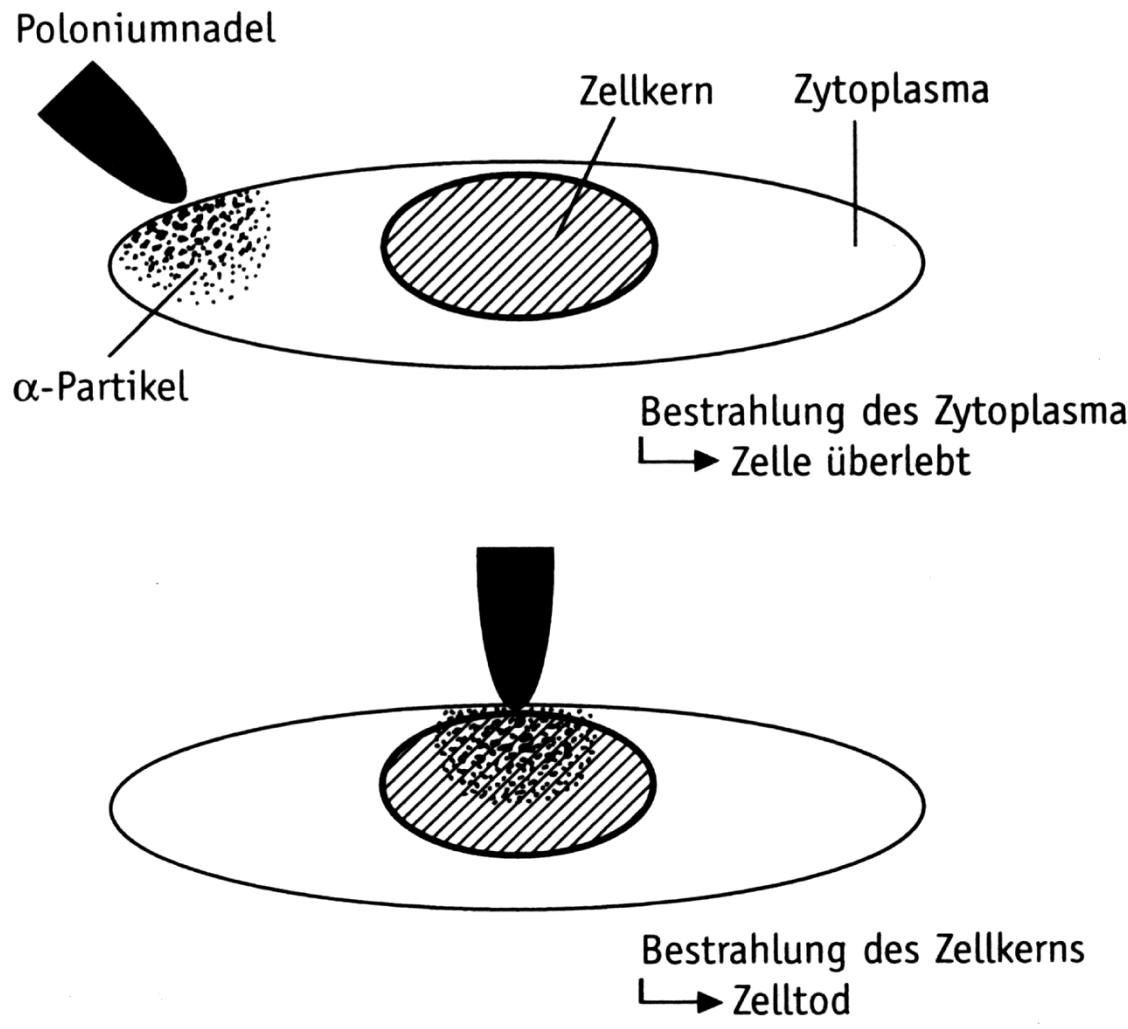
Akuter Schaden!

Zelltod ist ein natürlicher Prozeß.
Für Nachweis muss daher Schwellenwert überschritten werden.

Der strahlensensible Zellkern



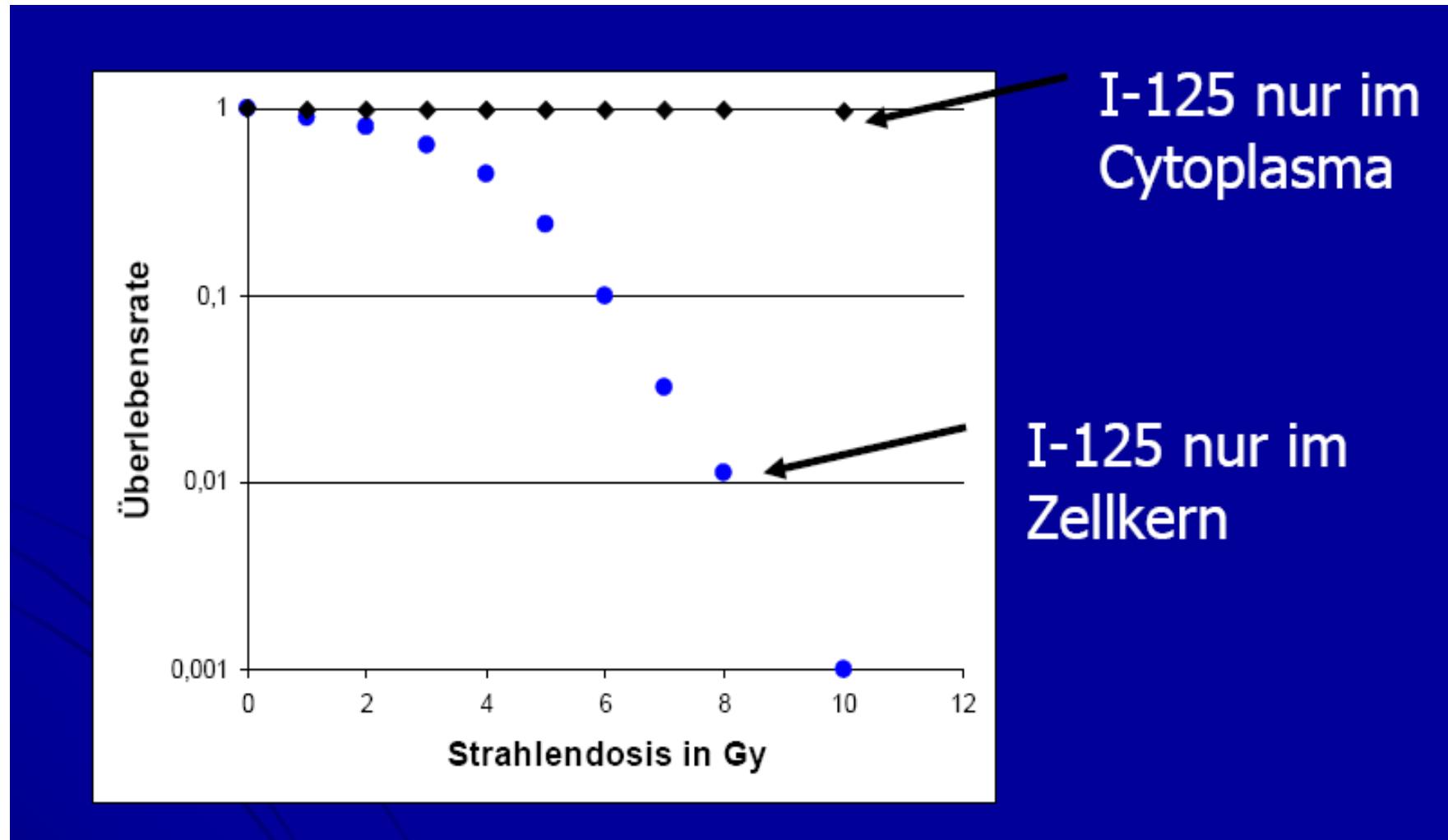
Der strahlensensible Zellkern



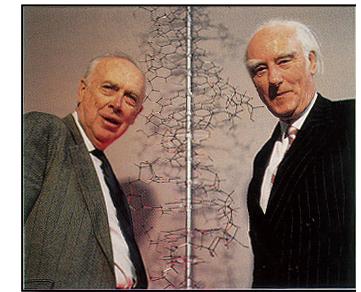
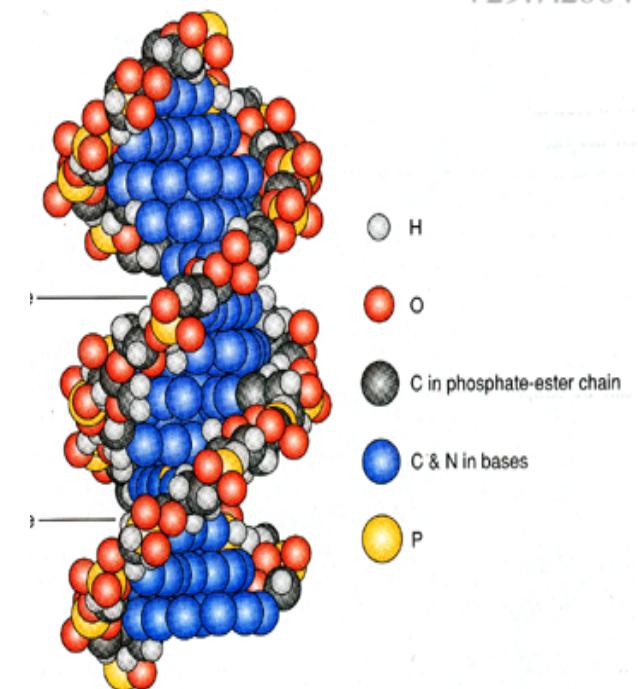
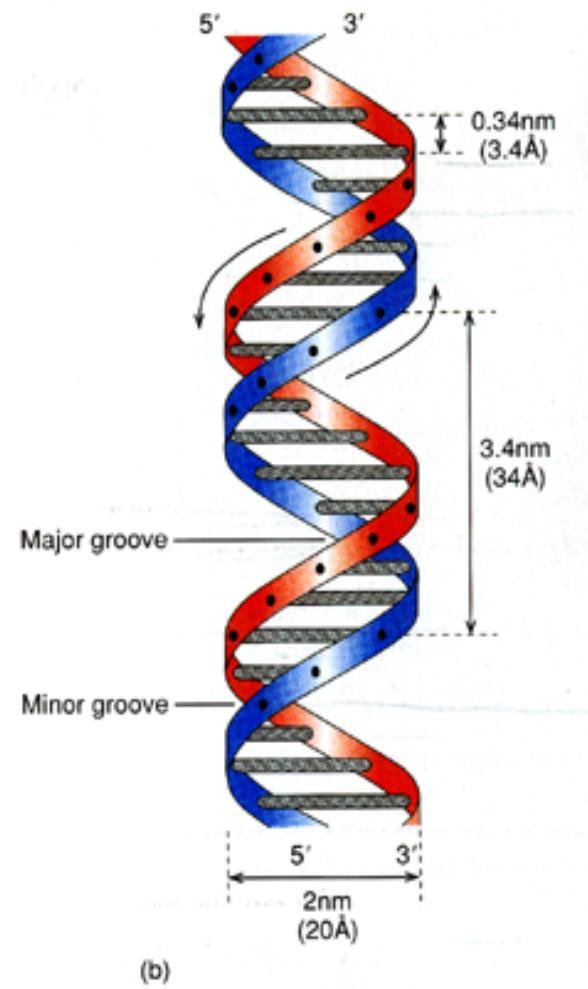
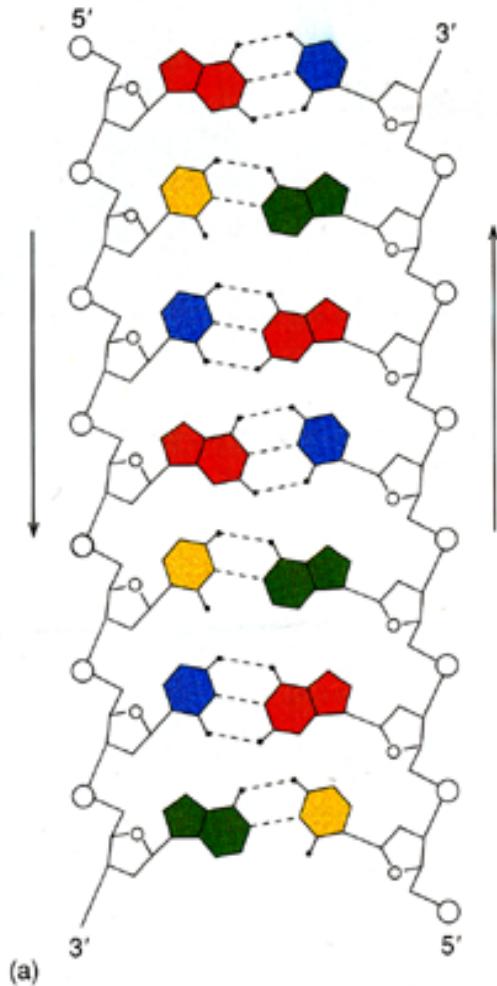
Schäden an Proteinen oder Lipiden sind tolerabel.

Schäden an der DNA nicht...

Der strahlensensible Zellkern

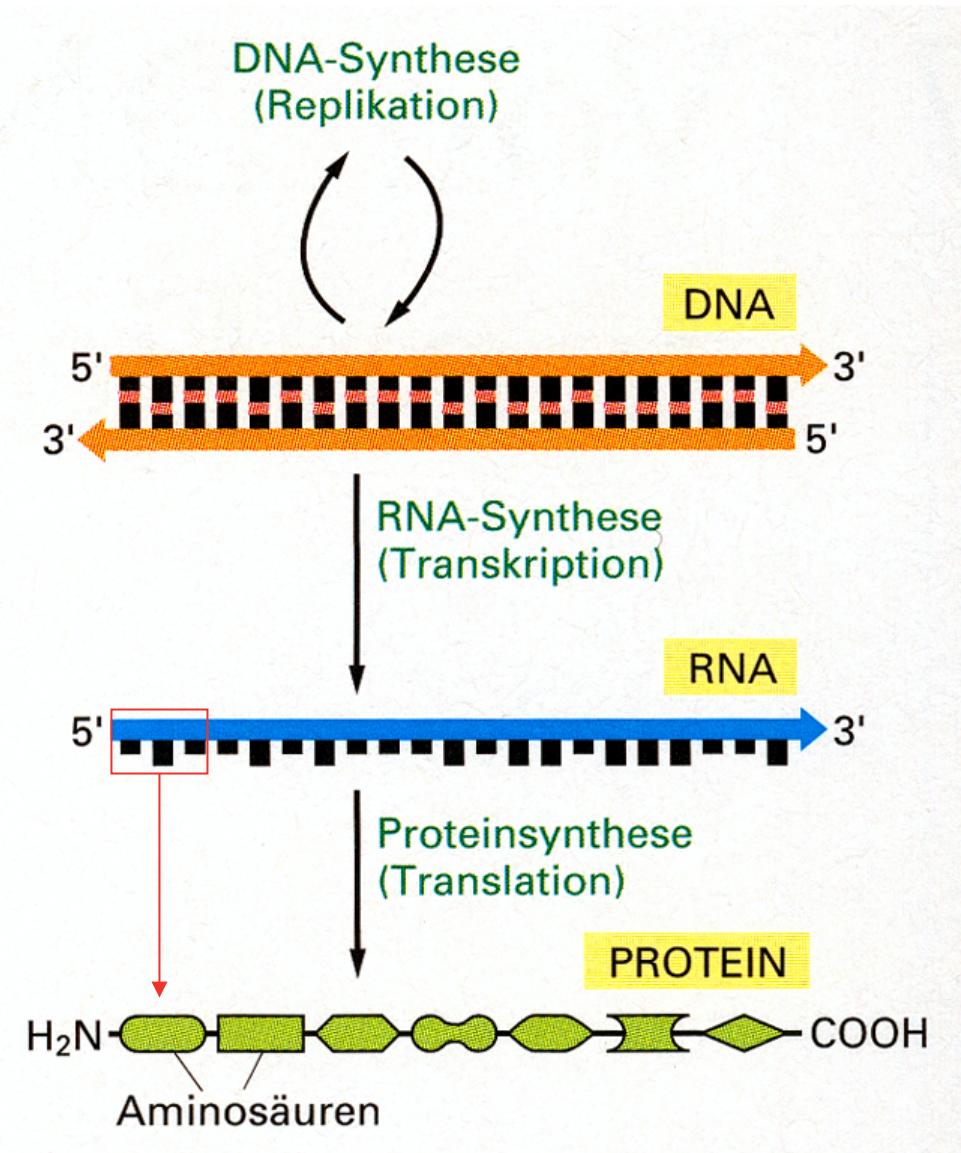


DNA ist wichtigstes „Target“ ionisierender Strahlung



+29.7.2004

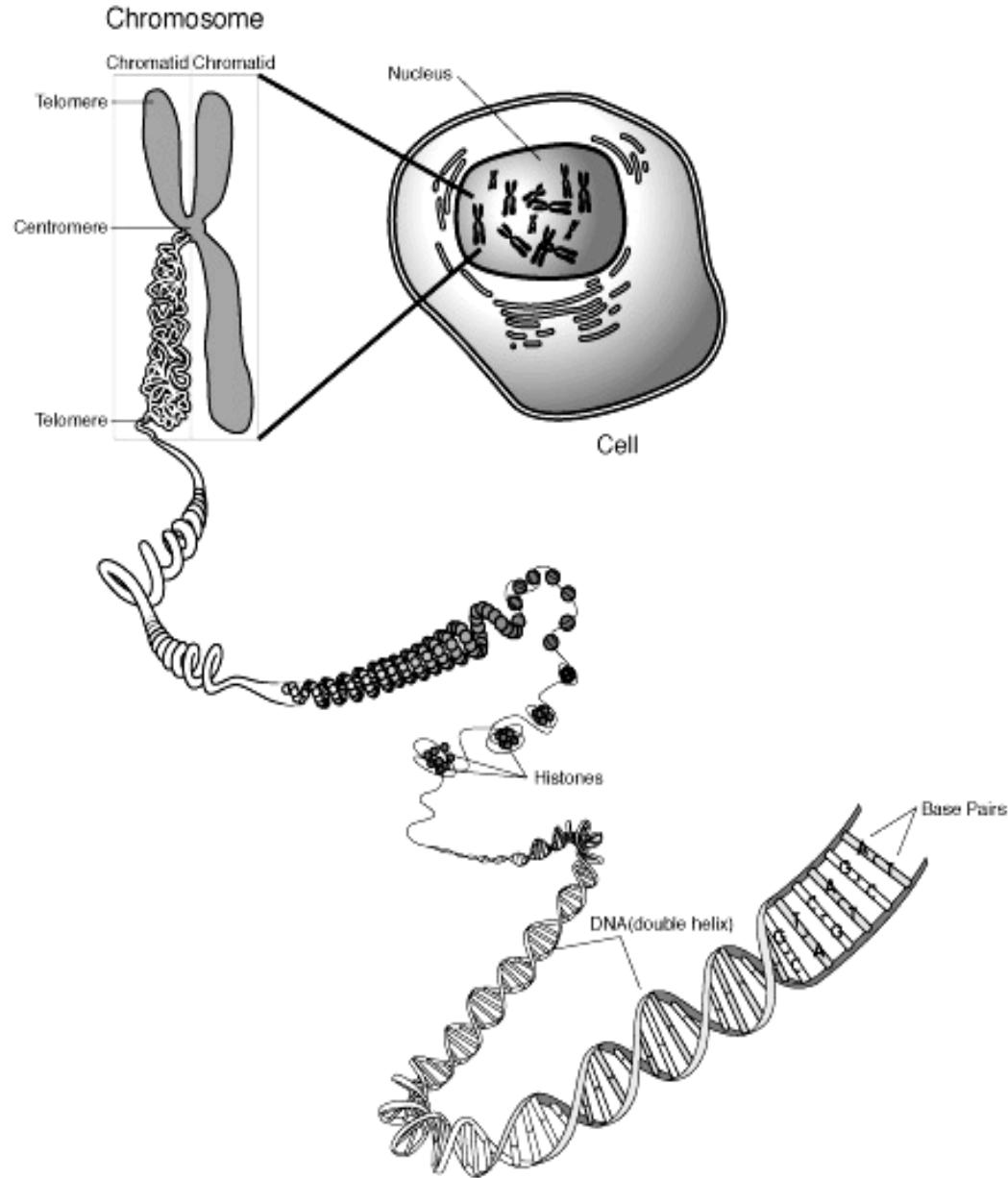
Zentrale Funktion der DNA



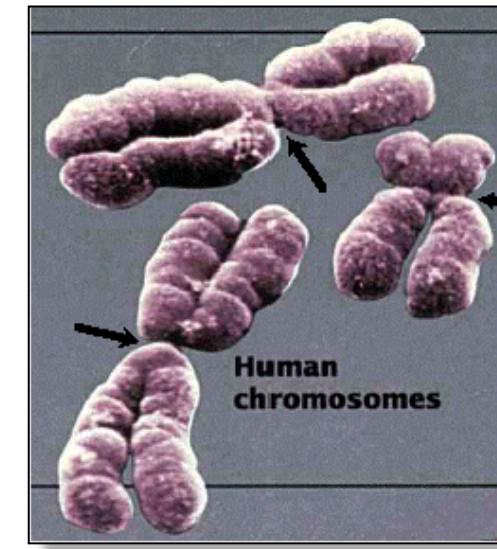
Informationsspeicher

Informationabschrift

Genprodukt



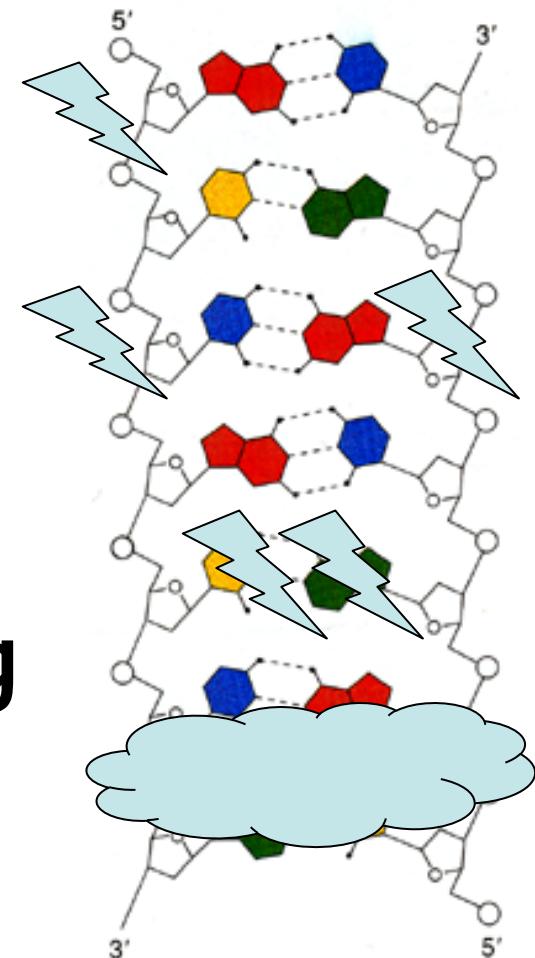
Verpackung der DNA im Chromatin reguliert die Genaktivität



Arten von DNA-Schäden

- Einzelstrangbruch
- Doppelstrangbruch
- Basenveränderungen
- DNA-Protein-Vernetzung

ca 30% direkt, 70% indirekte Schäden



Konsequenzen

- Genverlust
- Rearrangement von Genen (Genfusionen, -chimären)
- Proteine mit falscher Aminosäuresequenz
- Genaktivierung zum falschen Zeitpunkt
- übermässige Genaktivierung

DNA-Defekte durch 1 Gray Röntgen pro Zelle

MEASURED NUMBERS OF DAMAGED SITES PER CELL PER GRAY

Type	Yield	Reference	
Single-strand breaks	1000	17	Relativ gut reparierbar
8-Hydroxyadenine	700	18	
T* (thymine damage)	250	19	
Double-strand breaks	40	17	Problematisch!
DNA-protein cross-links	150	20	Keine Transkription, Keine Replikation!

Reparatursysteme

- 10 verschiedene DNA-Reparatursysteme für verschiedene Läsionen
- häufig exakt, manchmal jedoch nicht...(> Mutation)

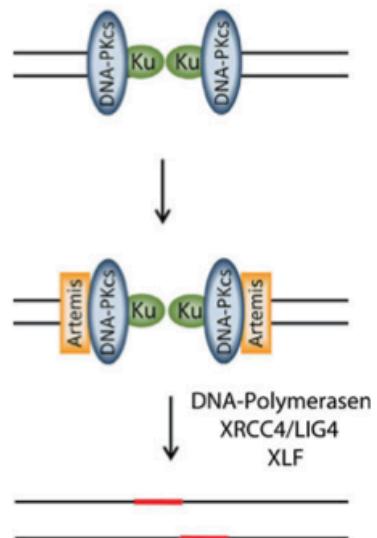


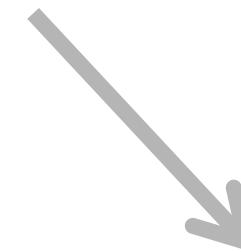
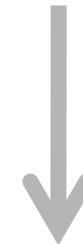
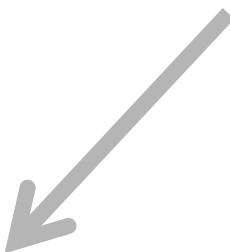
Abb. 10.44 Nicht-homologe Verbindung von DNA-Enden. Nach einem Doppelstrangbruch der DNA bindet der heterodimere Komplex aus Ku70 und Ku80 (grün) an die Bruchstelle und führt die katalytische Untereinheit der DNA-abhängigen Proteinkinase (DNA-PKcs; blau) an den Komplex heran. Durch Phosphorylierung wird die Endonuklease Artemis aktiviert (orange) und spaltet die DNA-Enden so versetzt, dass überhängende Enden entstehen. Durch einen Komplex aus DNA-Polymerasen, Ligase IV (LIG4), XRCC4 und XLF (engl. *XRCC4-like factor*) wird der Doppelstrangbruch geschlossen. (Nach Iyama und Wilson 2013, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)

Beispiel für inexakte Reparatur:

„Non-homologous end-Joining“

Mögliche Folgeschäden (Spät)

- Bei unvollständiger Reparatur
 - > genetische Schäden (Mutationen)



Tumore
beim Bestrahlten

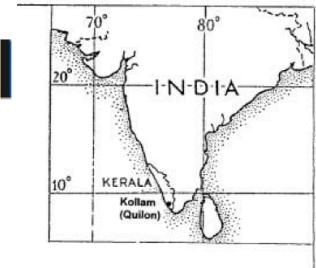
Fehlbildungen
in Nachkommen

Erbliche
Veränderungen
des Genpools
der Population

Mutationsraten & Radioaktivität

Natural radioactivity and human mitochondrial DNA mutations

Lucy Forster^{*†‡}, Peter Forster^{†§}, Sabine Lutz-Bonengel[¶], Horst Willkomm^{||}, and Bernd Brinkmann*



*Institute of Legal Medicine, University of Münster, 48129 Münster, Germany; †Molecular Genetics Laboratory, McDonald Institute, University of Cambridge, Cambridge CB2 3ER, England; ‡Alleppey, Kerala, 689580 India; ¶Institute of Legal Medicine, University of Freiburg, 79104 Freiburg, Germany; and ||Institute of Pure and Applied Nuclear Physics, University of Kiel, 24098 Kiel, Germany

Edited by Henry C. Harpending, University of Utah, Salt Lake City, UT, and approved August 9, 2002 (received for review July 5, 2002)

Radioactivity is known to induce tumors, chromosome lesions, and minisatellite length mutations, but its effects on the DNA sequence have not previously been studied. A coastal peninsula in Kerala (India) contains the world's highest level of natural radioactivity in a densely populated area, offering an opportunity to characterize radiation-associated DNA mutations. We sampled 248 pedigrees (988 individuals) in the high-radiation peninsula and in nearby low-radiation islands as a control population. We sequenced their mtDNA, and found that the pedigrees living in the high-radiation area have significantly ($P < 0.01$) increased germ-line point mutations between mothers and their offspring. In each mutation case, we confirmed maternity by autosomal profiling. Strikingly, the radioactive conditions accelerate mutations at nucleotide positions that have been evolutionary hot spots for at least 60,000 years.

Hoch-Dosis Region:
22 Mutationen im mtGenom
pro 595 Vererbungen

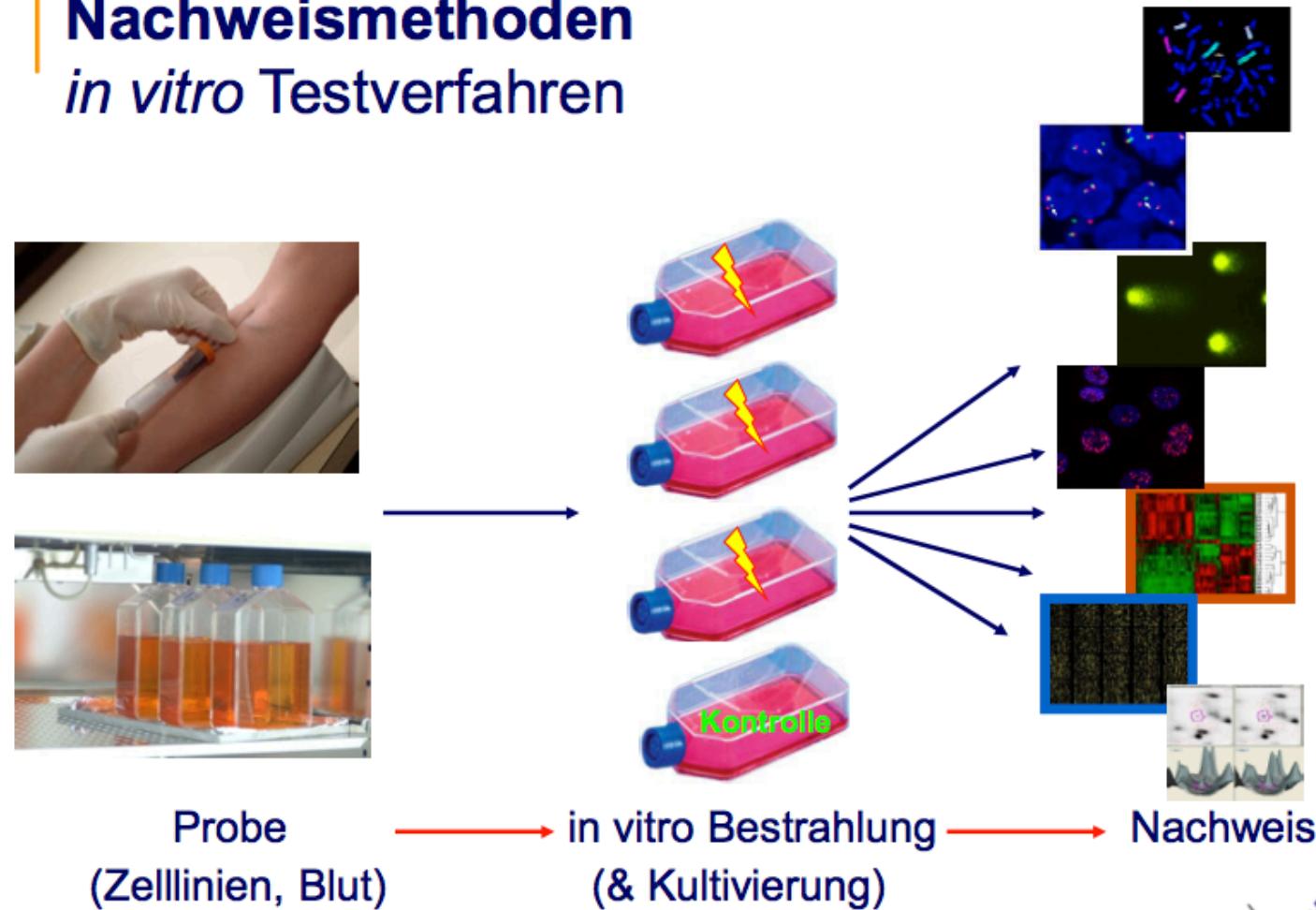
Niedrig-Dosis Region:
1 Mutation pro 200
Vererbungen

p<0,01

Wie erkennt man Strahlenschäden?

Nachweismethoden

in vitro Testverfahren



| Verantwortung für Mensch und Umwelt |



Chromosomen-Dosimetrie

Intrachromosomal Änderungen	normal	terminale Deletion	interstitielle Deletion	zentrischer Ring und Fragment	azentrischer Ring	peri-zentrische Inversion
Interchromosomal Änderungen	normal	dizentrisches Chromosom und Fragment			symmetrischer Austausch	

Kurzzeit-Effekte (bis 3J)

Langzeit-Effekte

Chromosomen-Dosimetrie

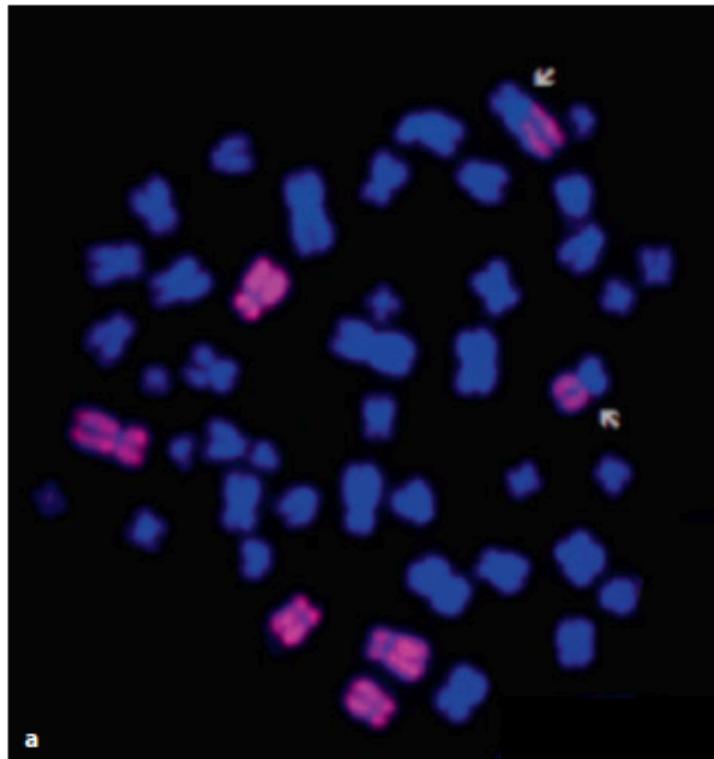
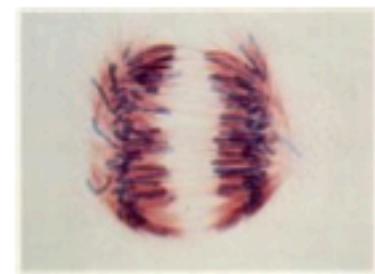
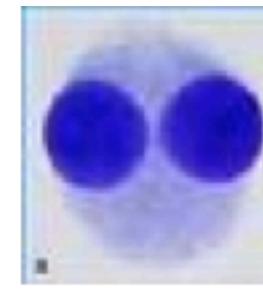


Abb. 10.21 Biologische Dosimetrie (I). a Die Chromosomen 2, 4 und 8 sind mit TexasRed (rot) farblich markiert (je zweimal vorhanden). Gleichzeitig werden alle anderen Chromosomen mit einem blauen Fluoreszenzfarbstoff (DAPI) gegengefärbt. Austausche zwischen markierten und gegengefärbten Chromosomen können als symmetrische Translokationen (weiße Pfeile) identifiziert werden; hier ist eine symmetrische Translokation unter Beteiligung von Chromosom 2 mit einem mit DAPI gefärbten Chromosom zu sehen. Die Chromosomenveränderung stammt aus den peripheren Lymphocyten einer weiblichen Person. Die Blutentnahme erfolgte mehrere Jahre nach einer vermuteten Inkorporation mit radioaktiven Nukliden. b Menschlicher Lymphocyt in Mitose aus dem peripheren Blut nach *in-vitro*-Bestrahlung mit Röntgenstrahlung (1,0 Gy). Zu sehen ist ein dizentrisches Chromosom (dic) und ein begleitendes azentrisches Fragment (ace). (Fotos: Ursula Oestreicher, Bundesamt für Strahlenschutz, Oberschleißheim)

Chromosomen-Fehlverteilung während Mitose



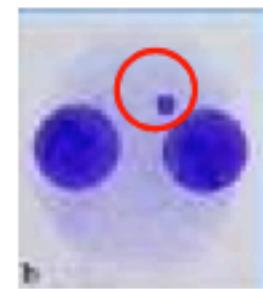
normale Anaphase



Binukleare Zelle



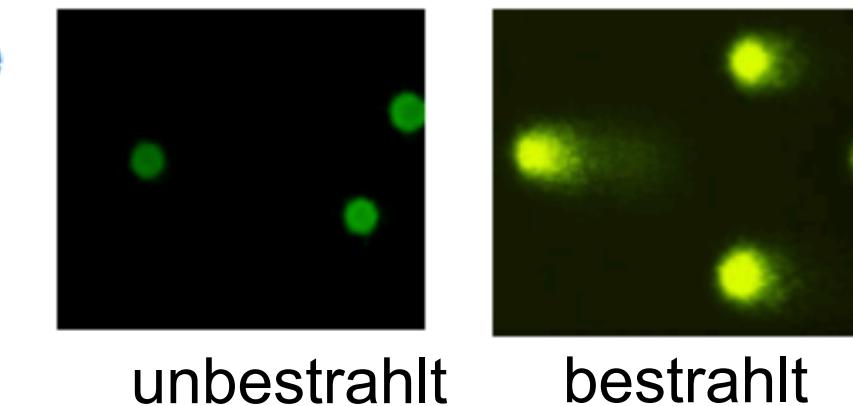
gestörte Anaphase



Binukleare Zelle
mit Mikrokern

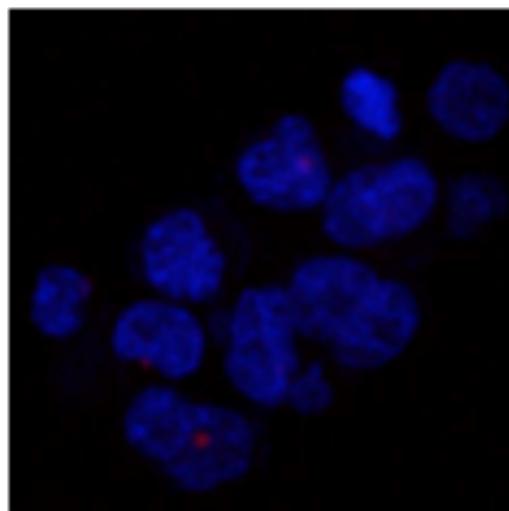
Nachweis von DNA-Strangbrüchen

- Einbettung von Zellen in Agarose
- Elektrophorese der DNA > Anfärbung
- nur DNA-Bruchstücke sind klein genug, zu wandern („Kometenschweif“)

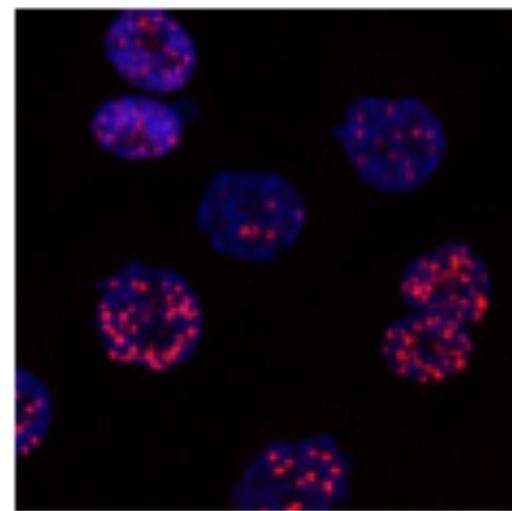


Nachweis von DNA-Reparatur

- Spezielles DNA-Verpackungsprotein (H2AX) akkumuliert an Stellen, an denen Reparatur stattfindet
- indirekter Schadensnachweis



unbestrahlt



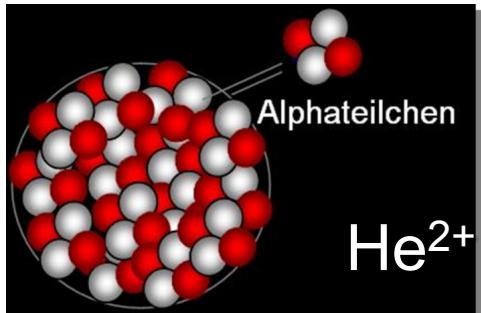
bestrahlt

Biologische Wirkung von Strahlen ist abhängig von...

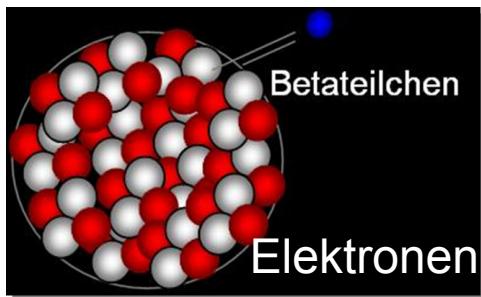
- Strahlenqualität
- Gewebetyp
- Dosis und Dosisfraktionierung
- Status der Zelle (Zellzyklus)
- Sauerstoff und Temperatur
- genetischer Ausstattung an Schutzenzymen (Oxidantienabwehr) und DNA-Reparatursystemen

Strahlungstypen

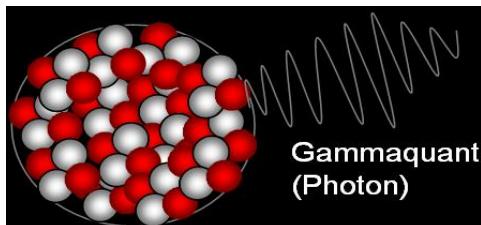
α



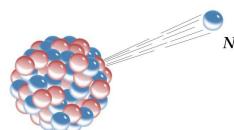
β



γ



n



- große Masse, langsam, energiereich
- geringe Durchdringungsfähigkeit (nicht durch Papier, Haut)
- Gefahr bei Aufnahme in den Körper
- **Energie über kurze Strecke abgegeben >intensive Ionisierung!**
- Uran 233/234/235, Radon 222, Plutonium 238/239, Polonium 210
- schnell
- moderate Durchdringungsfähigkeit: einige m in Luft, wenige mm in Gewebe
- Gefahr bei Hautkontakt und Aufnahme in den Körper
- Sr90, H3, P32, C14, Co60, Cs134/137
- kurzwellig + energiereich
- **sehr hohes Durchdringungsvermögen**
- Wichtigste **von außen** auf Menschen einwirkende Strahlung
- bei Kernspaltung freigesetzt; hohe Energie > direkte Schäden
- **sehr hohes Durchdringungsvermögen, schwer abschirmbar**
- Einfangen von N. macht andere Atome radioaktiv

Jede der vier Strahlungsarten führt zur **Aufnahme von Energie** im biologischen Gewebe, die zur **Schädigung** von Zellen (und insbesondere dem Erbgut) führen kann.

Entscheidend für den Strahlenschutz ist die Erfassung der **biologischen Wirkung**, gemessen als Energiedosis.

Strahlenarten haben unterschiedliche biologische Wirkungen

TABLE 7-5. Relative efficiencies of various types of radiation in producing mutations in *Drosophila*

Type of radiation	Sex-linked recessive lethals per 1000 roentgens*
Visible light (spontaneous)	0.0015
X rays (25 Mev)	0.0170
β rays, γ rays, hard X rays	0.0290
Soft X rays	0.0250
Neutrons	0.0190
α rays	0.0084

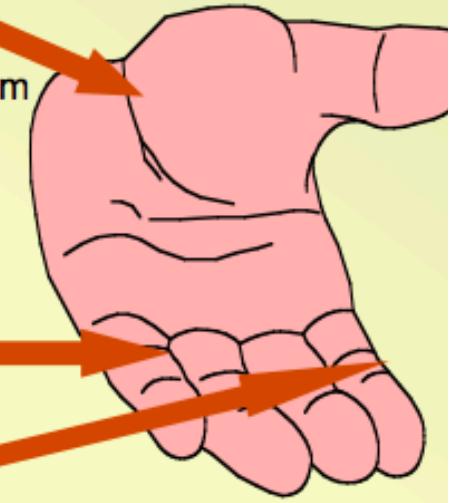
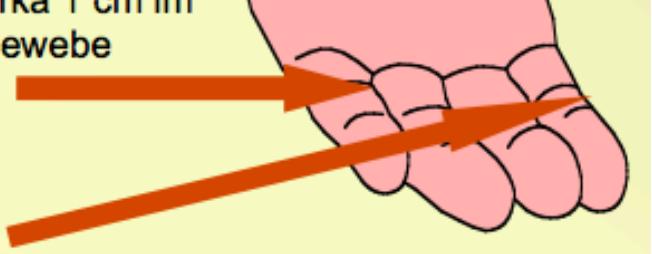


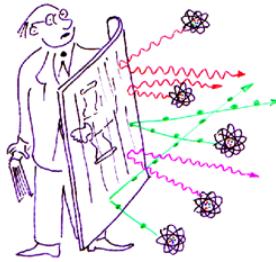
Geringe Reichweite,
kaum in Gonaden eingedrungen

* The roentgen (r) is a unit of radiation energy.

1000 roentgen = 8,7 Gy

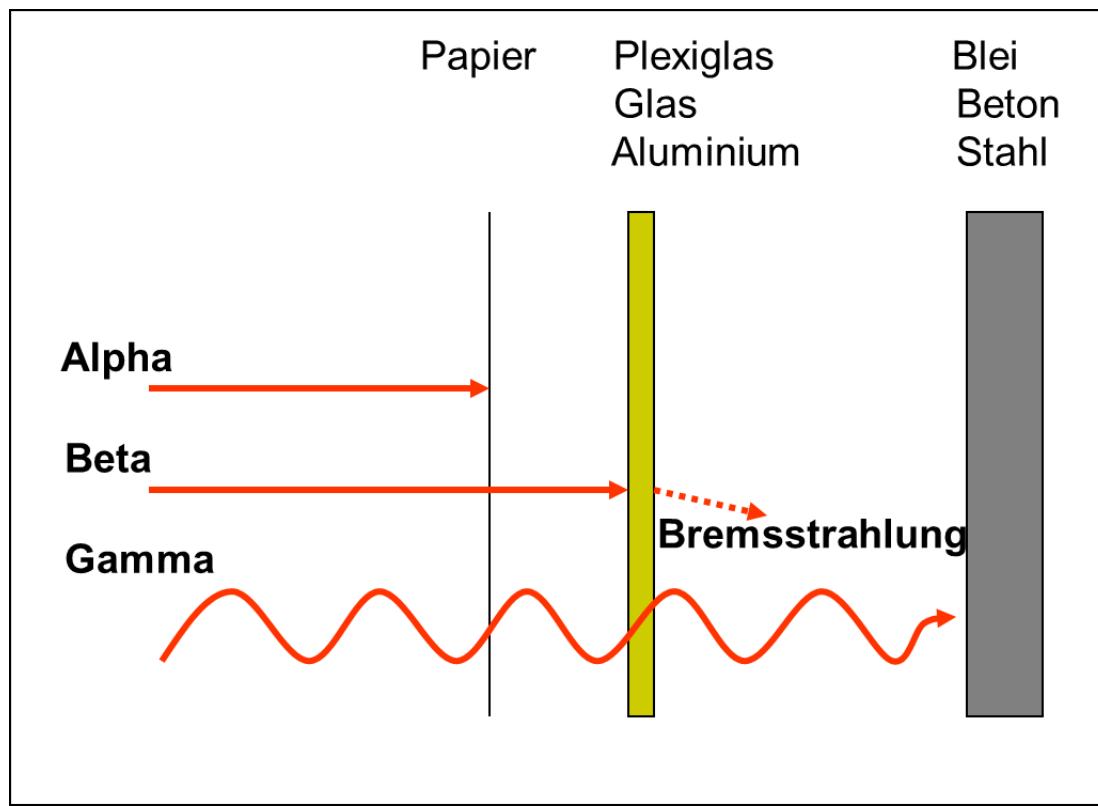
Reichweite von Strahlung

	Strahlungsarten	in Materialien	in Gewebe
Teilchen-strahlung	Alphastrahlung	 durchdringt Papier nicht	 0,05 mm im Gewebe
	Betastrahlung	 wird im Material absorbiert	 zirka 1 cm im Gewebe
Photonen-strahlung	Röntgenstrahlung	 wird im Material abgeschwächt	durchdringt das Gewebe, wird teilweise absorbiert
	Gammastrahlung		



Umgang & Schutzmaßnahmen

In der Molekularbiologie wird DNA gern mit P-32 markiert...



Problem:

- Bremsstrahlung!!!
- Stärke proportional zur Ordnungszahl
- Material geringer Dichte zuerst (Wasser, Plexiglas), dann u. U. Blei

Linearer Energietransfer (LET)

- nur der im Gewebe **absorbierte Energieanteil** ist relevant
- Energieverlust (δE) nimmt über Bahnlänge (δS) zu
- $\delta E / \delta S = \text{LET}$ keV / μm
- definiert die örtliche Dosisverteilung
- hoher LET = viel Ionisierung = hohe biolog. Wirkung

Linearer Energietransfer (LET)

Strahlung kann durch Energiemenge charakterisiert werden, die ein Strahlungsteilchen pro Mikrometer abgibt.

	Strahlenart	Energie (MeV)	LET (keV/ μ m)
Hoher LET	α -Strahlen	5,0	90
	schnelle Neutronen	6,2	21
	Protonen	2,0	17
Niedriger LET	Röntgenstrahlen	0,2	2,5
	60-Co - γ -Strahlen	1,25	0,3
	β -Strahlen	2,0	0,3
	Elektronen	2,0	0,2

Biologische Effekte von Hoch/ Niedrig LET-Strahlung

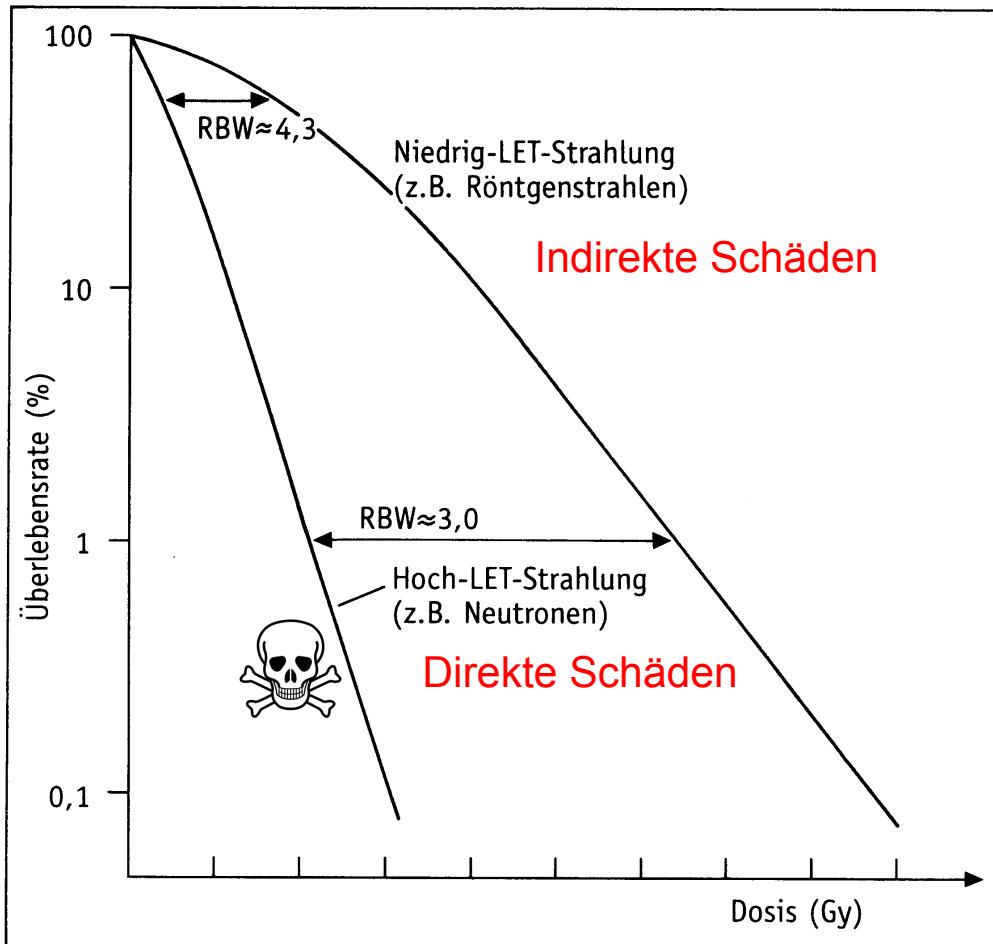
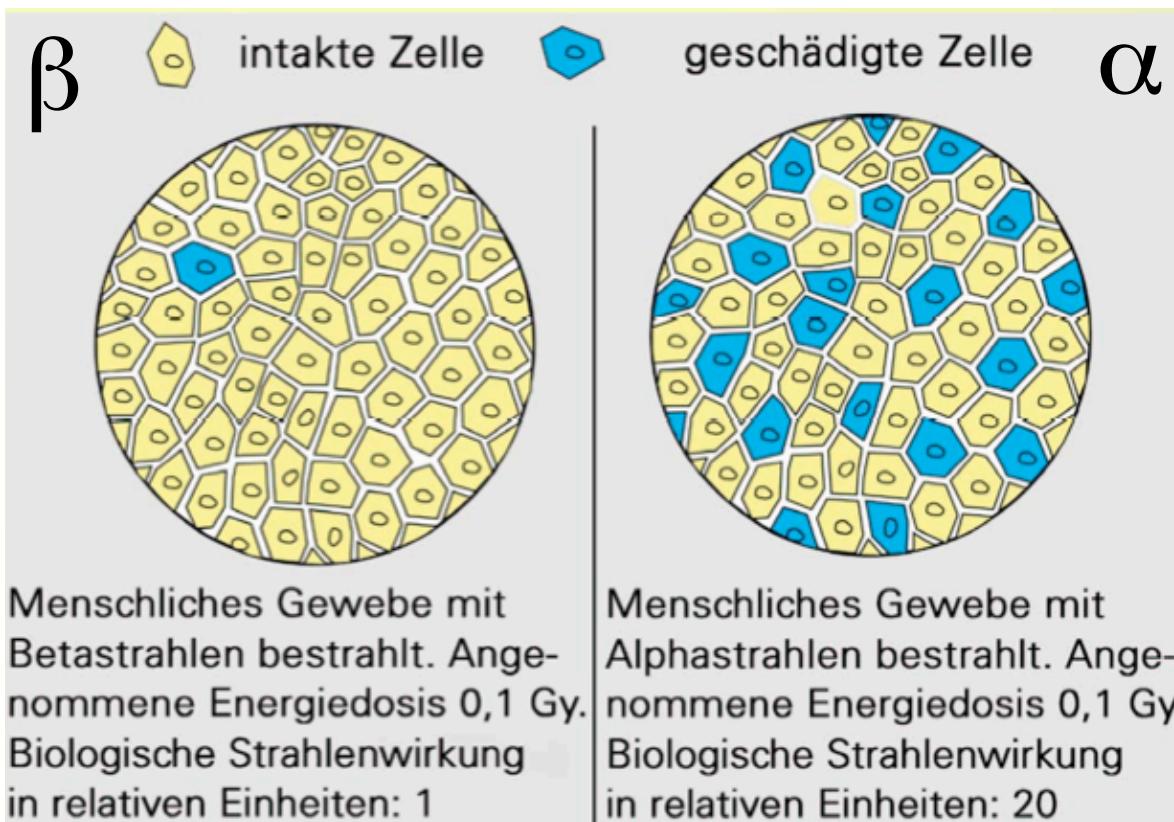


Abb. 4.12: Zellüberlebenskurve nach Bestrahlung mit Niedrig-LET und Hoch-LET-Strahlung

α -Strahlen = Mordwerkzeug



Energie der Teilchen in MeV	erzeugte Ionenpaare pro cm	
	bei Alpha-Strahlung	bei Beta-Strahlung
1	60 000	50
10	16 000	45

Effektive Halbwertszeit

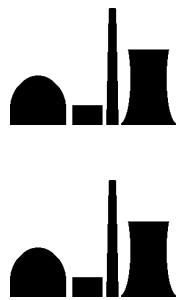
- Zeit, in der ein Radionuklid in einem biologischen System auf die Hälfte abnimmt
- abhängig von der physikalischen HWZ (**Zerfall**) und der biologischen HWZ (**Ausscheidung**)

Berechnung der effektiven Halbwertszeit

$$\text{HWZ}_{\text{eff}} = \frac{\text{HWZ}_{\text{phys}} * \text{HWZ}_{\text{biol}}}{\text{HWZ}_{\text{phys}} + \text{HWZ}_{\text{biol}}}$$

Der kleinste Wert im Zähler bestimmt das Ergebnis...

Effektive HWZ



Nuklid	physikalische Halbwertszeit	biologische Halbwertszeit	effektive Halbwertszeit
Tritium	12,3 a	10 d	10 d
Iod-131 β	8 d	80 d	7,2 d
Cäsium-134	2,1 a	110 d	96 d
Cäsium-137 $\beta+\gamma$	30,2 a	110 d	109 d
Plutonium-239	24100 a	50 a	49,9 a
Polonium 210	138 d	50 d	36 d

wasserlöslich

Relative Biologische Wirksamkeit (RBW)

Energiedosis 60-Co (γ)

Energiedosis Strahlung X

- bei gleicher Wirkung am gleichen Objekt
- muss experimentell bestimmt werden

*statt 60-Co Strahlung wird auch häufig 250kV Röntgenstrahlung als Bezugsstrahlenart verwendet

Die RBW ist abhängig von der Art des gemessenen Schadens

- Röntgenstrahlung erzeugt mehr **DNA-Einzelstrangbrüche** (ca. 1000 pro Zelle und Gy) als α -Strahlung (ca. 250 /Z/Gy)
aber RBW = 0,25
- α -Strahlung erzeugt mehr **Doppelstrangbrüche** (ca. 63/Z/Gy) als Röntgenstrahlung (ca. 40/Z/Gy)  RBW = 1,8

DS-Brüche sind aber viel gefährlicher als ES-Brüche!!!!

Die RBW ist auch stark abhängig von der Energie der Strahlung

Abb. 6: Dosiswirkungskoeffizienten α (\pm Standardfehler) für die Häufigkeit von dizentrischen Chromosomen in menschlichen Lymphozyten nach Bestrahlung mit monoenergetischen Neutronen sowie deren RBW relativ zu ^{60}Co -Gammastrahlung

Energie (MeV)	Strahlenart	Dosisbereich (Gy)	Anzahl der Zellen	Linearer Koeffizient α [Gy $^{-1}$]	RBW relativ zu ^{60}Co -Gamma
1,250	^{60}Co -Gamma	0,25 – 4,0	11600	0,011 \pm 0,004	–
0.036	Neutronen	0,0036-0,0248	7700	0.664 \pm 0.098	67.1 \pm 28.9
0.144	Neutronen	0,0219-0,0924	6600	0.786 \pm 0.066	79.4 \pm 36.8
0.385	Neutronen	0,0151-0,1199	4200	0.935 \pm 0.073	94.4 \pm 38.9
0.565	Neutronen	0,0213-0,1670	4100	0.813 \pm 0.052	82.1 \pm 33.6
1.151	Neutronen	0,0245-0,1460	4800	0.458 \pm 0.041	46.3 \pm 19.1
4.850	Neutronen	0,0490-0,3880	4000	0.320 \pm 0.024	32.3 \pm 13.3
14.60	Neutronen	0,0690-0,5680	4000	0.162 \pm 0.015	16.4 \pm 6.8

Aus : Ernst Schmid, Relative Wirksamkeit von CASTOR-Neutronen am Beispiel von Chromosomenaberration in menschlichen Lymphozyten; GSF 2004

Zur Vereinfachung....

Der Strahlungswichtungsfaktor (w_R) (früher Qualitätsfaktor QF) definiert die RBW

Strahlenart	QF	
α -Strahlung	20	!!
schnelle Neutronen	10	Schwerere Schäden
Röntgenstrahlen	1	
60-Co- γ -Strahlen	1	
β -Strahlen	1	

w_R/QF sind keine physikalische Größen, sondern grob abgeschätzte Normwerte für eine vereinfachte Dosis-Berechnung im Strahlenschutz!

Dosis-Ermittlung

- Zur Quantifizierung der Strahlenexposition
- **Energiedosis** = spezifische Energiemenge, die von einer bestimmten Materienmenge durch Absorption der Strahlung aufgenommen wird.

Energiedosis & Äquivalenzdosis

	Einheit	Umrechnung
Energiedosis	Gray (Gy) (alte Einheit rad)	$1 \text{ Gy} = 1 \text{ J kg}^{-1}$
Äquivalenzdosis	Sievert (Sv) (alte Einheit rem)	$1 \text{ Sv} = 1 \text{ J kg}^{-1}$

$$\text{Äquivalenzdosis} = \text{Energiedosis} \times W_R$$

...Wichtung nach Strahlungsart

Biologische Wirkung von Strahlen ist abhängig von...

- Strahlenqualität
- **Gewebetyp**
- **Dosis und Dosisfraktionierung**
- Status der Zelle (Zellzyklus)
- Sauerstoff und Temperatur
- genetischer Ausstattung an Schutzenzymen (Oxidantienabwehr) und DNA-Reparatursystemen

Organe sind sehr unterschiedlich empfindlich

Tabelle 6.13: Toleranzangaben (TD 5/5) Sinnesorgane (f = früher, s = später Effekt)

Organ	α/β	1/3 Vol.	3/3 Vol.	Effekt
Linse (s)	1–2		4–10 Gy	Strahlenkatarakt
Tränendrüse/	3		40 Gy	chronische Ulzeration
Corneasystem (s)				
Retina (s)			45 Gy	Retinopathie
N. Opticus	2		55 Gy	Optikusneuropathie
Chiasma	2		55 Gy	Chiasmaschaden (Visusredukt./-verlust bds.)
Bindehaut (f)			50 Gy	Keratokonjunktivitis
Ohr (f)			30 Gy	seröse Otitis
Ohr (s)			55 Gy	chronische Otitis
Geschmacks-			30 Gy	temporäre Geschmacks-
papillen (f)				störungen



Besonders gefährdet: Geschlechtsorgane

Tabelle 6.11: Toleranzangaben Geschlechtsorgane (f = früher, s = später Effekt)

Organ	α/β	1/3 Vol.	3/3 Vol.	Effekt
Hoden (s)		→	1,5 Gy	permanente Sterilität
Ovar (s)			4–20 Gy	permanente Sterilität (Altersabhängigkeit!)
Uterus (s)			100 Gy	Nekrose
Vagina (s)			50 Gy	Ulkus, Fibrose
Kindliche Mamma (s)		→	10 Gy	Wachstumsstillstand
Erwachsene Mamma (s)	2–3		80 Gy	Fibrose, Atrophie

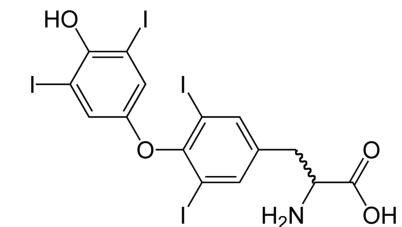
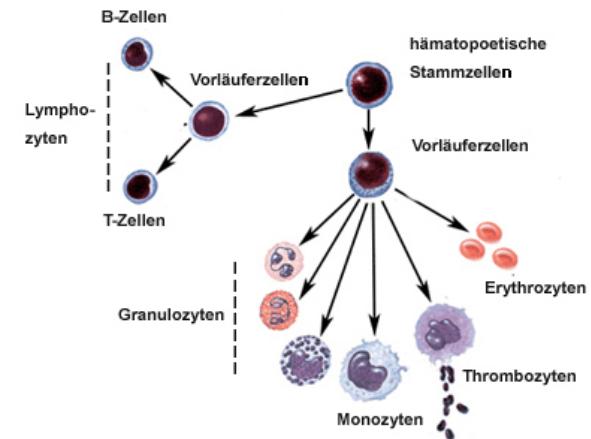


(Hinsichtlich von Besonderheiten bei der Toleranzangabe von Hoden und Ovar wird auf den Abschnitt 8.3 verwiesen.)

Radiosensitivität von Geweben

Besonders anfällig sind...

- schnell teilende, regenerierende Gewebe
Blut > Leukämie
Darm, Schleimhäute > Akutschäden
- „hierarchisch“ aufgebaute Gewebe (s.o)
- undifferenzierte Zellen (Krebs > Strahlentherapie)
- Jod-Bedarf von Schilddrüse
> Tumore (J-131)



Effektive (Äquivalenz)Dosis

...berücksichtigt unterschiedliche Empfindlichkeit verschiedener Gewebe/Organe!

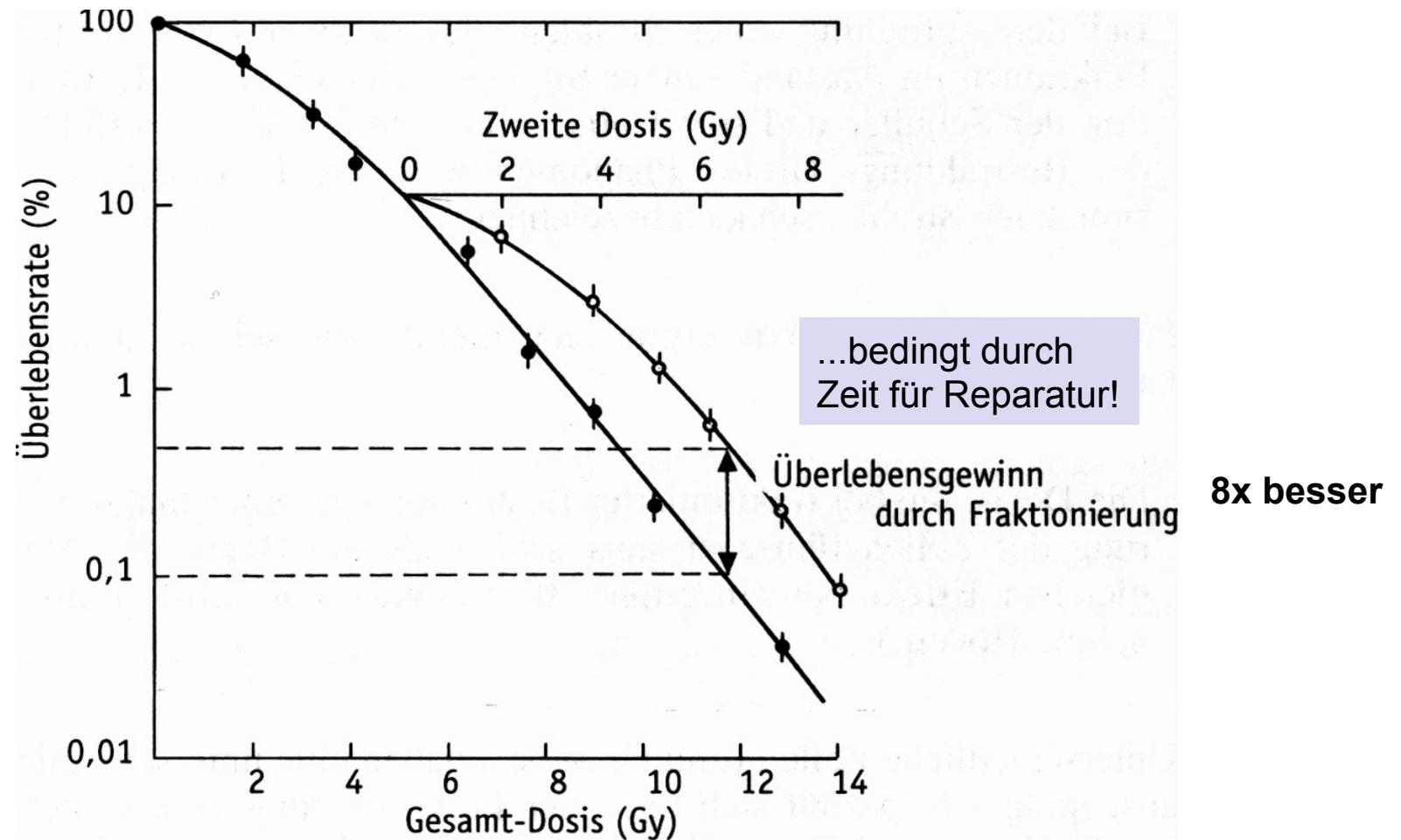
$$\text{Effektive Äquivalenzdosis} = \sum \ddot{A}\text{-Dosis} \times W_T$$

WT ist Gewebe-Wichtungsfaktor

• Keimdrüsen	0,25
• Brust	0,15
• Knochenmark	0,12
• Lunge	0,03
• Schilddrüse	0,03
• übrige Organe/Gewebe	0,3
• Summe aller Organe	1

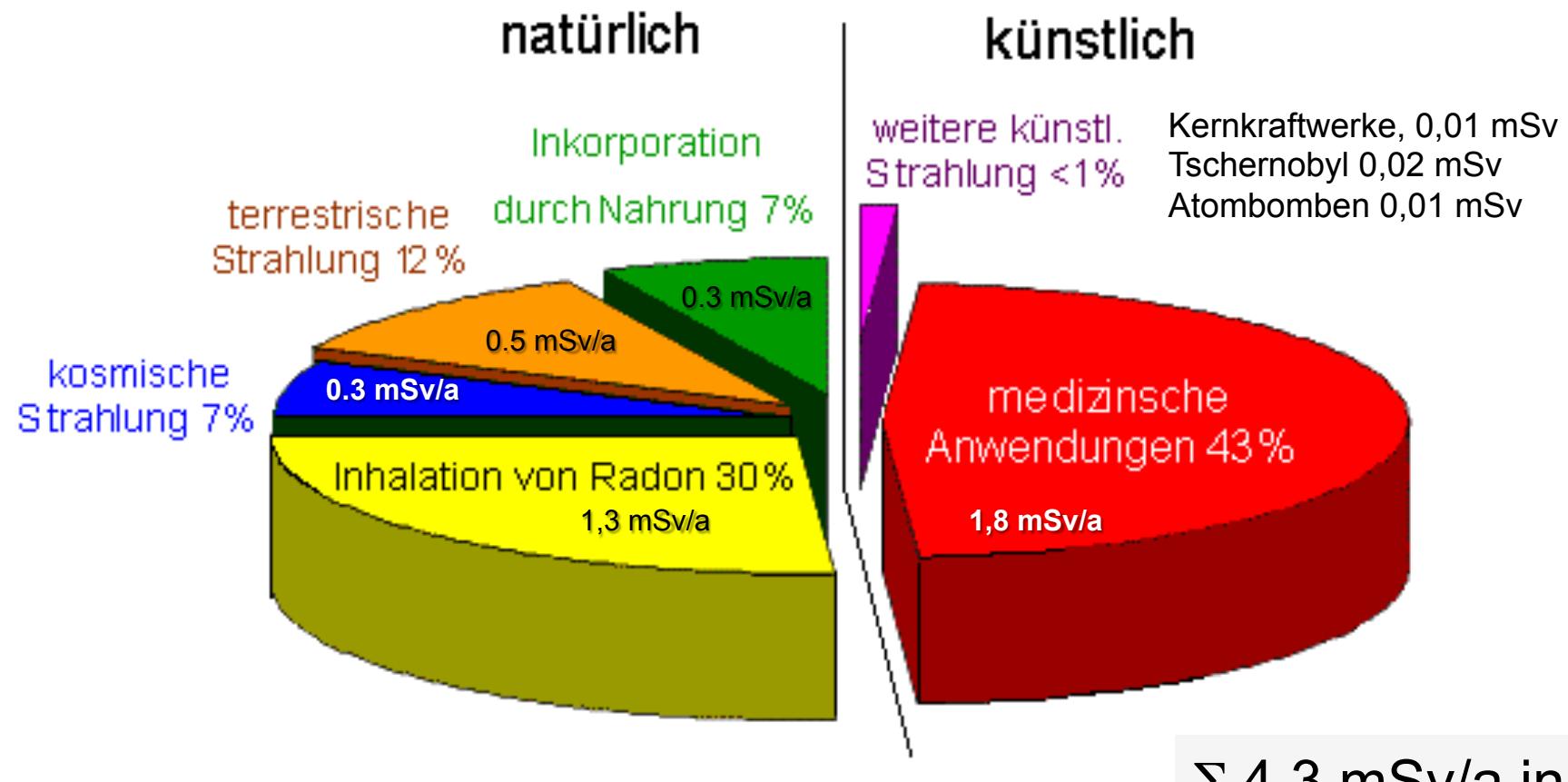
= Maß für das Risiko,
das durch die Strahlung
verursacht wird

Dosisfraktionierung

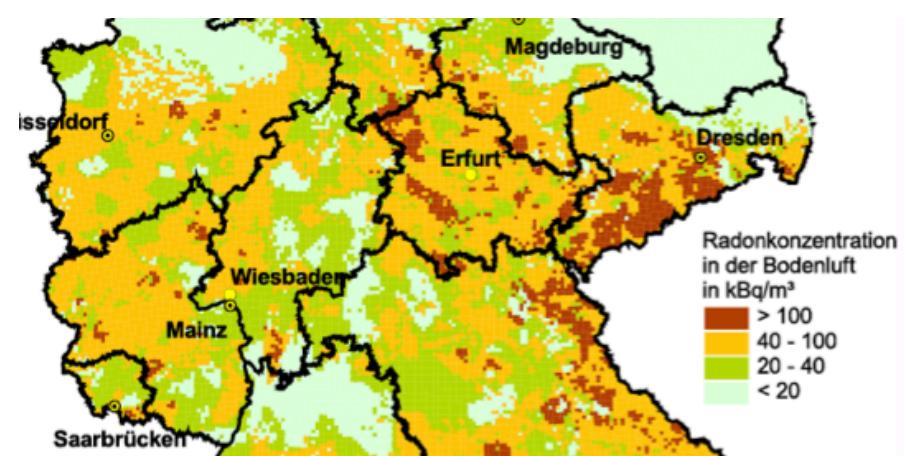
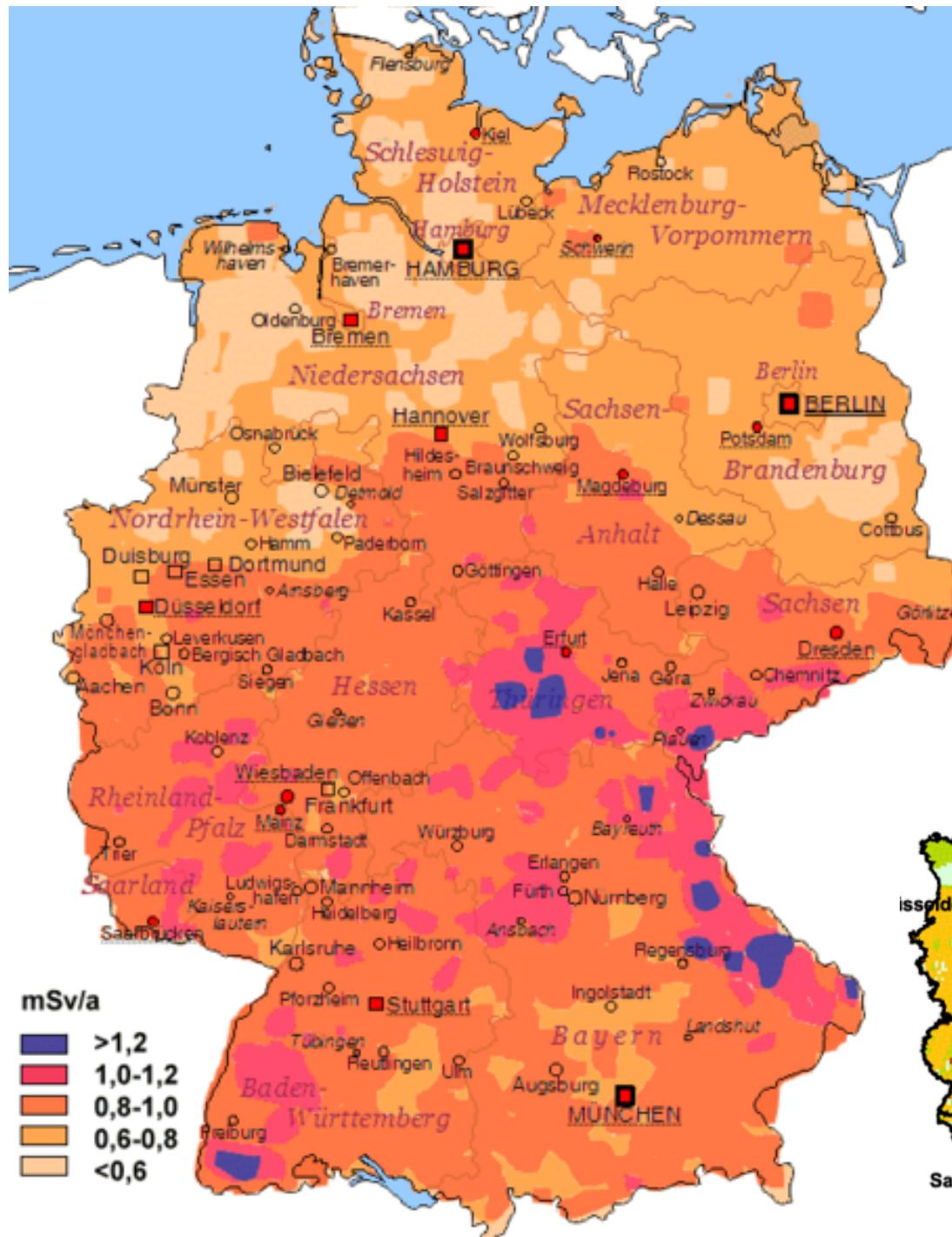


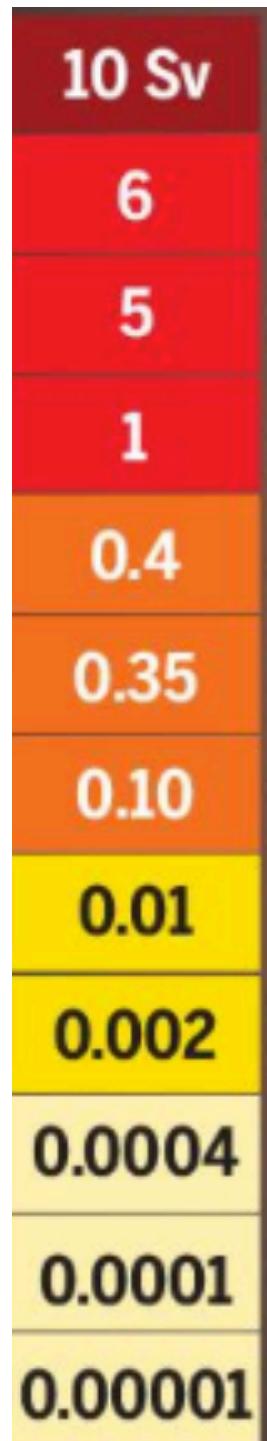
„eine große Dosis ist effektiver als zwei kleine Dosen“

Natürliche & zivilisatorische Strahlenbelastung



Geographische Unterschiede





Grenzwerte

Grenzwerte :

- Allgemeinbevölkerung durch zivile Nutzung von Radioaktivität 1 mSv/a
- beruflich exponierte Personen Kat. A 6-20 mSv/a

Raucher:

- 70 mSv pro Zigarette
- $20 \text{ Z/d} > 13 \text{ mSv/a} !!$
- Tabak reichert Pol-210 an



Diagnoseverfahren	Typische effektive Dosis (mSv)	Anzahl von Röntgen-Aufnahmen des Thorax, die zu einer vergleichbaren Exposition führt
Thorax (p.a.)	0,02	1
Extremitäten und Gelenke	0,01	0,5
Schädel	0,07	3,5
Brustwirbel	0,7	35
Lendenwirbel	1,3	65
Hüfte	0,3	15
Becken	0,7	35
Abdomen	1,0	50
Mammografie bds. in 2 Ebenen	0,5	25
Intravenöse Urografie	2,5	125
CT-Kopf	2,3	115
CT-Thorax	8	400
CT-Abdomen oder Becken	10	500
Nierenfunktionsszintigrafie	0,8	40
Schilddrüsenszintigrafie	0,9	45
Lungenperfusionsszintigrafie	1,1	55
Skelettszintigrafie	4,4	220
Hirnszintigrafie	5,1	255
Muskardiperfusionsszintigrafie	6,8	340

Effektive Dosen durch medizinische Exposition

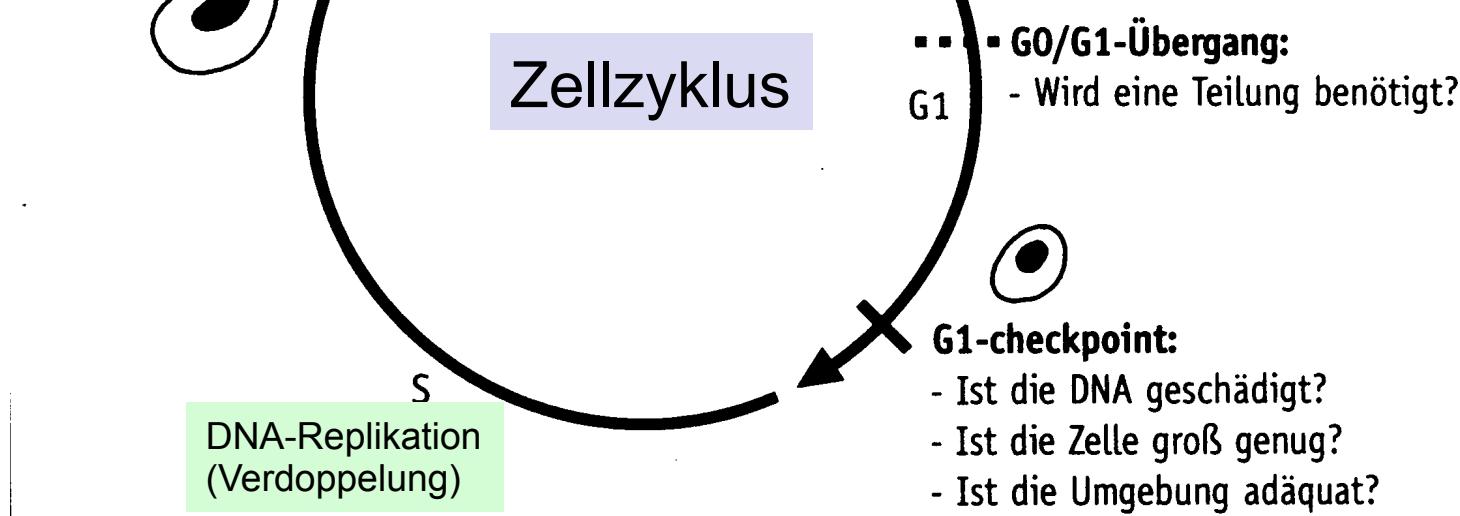
Biologische Wirkung von Strahlen ist abhängig von...

- Strahlenqualität
- Gewebetyp
- Dosis und Dosisfraktionierung
- Status der Zelle (Zellzyklus)
- Sauerstoff und Temperatur
- genetischer Ausstattung an Schutzenzymen (Oxidantienabwehr) und DNA-Reparatursystemen

Empfindlichkeit in Abhängigkeit von der Phase des Zellzyklus

G2-checkpoint:

- Ist die DNA-Replikation geglückt?
- Ist die Zelle groß genug?
- Ist die Umgebung adäquat?



GO/G1-Übergang:

- Wird eine Teilung benötigt?

G1-checkpoint:

- Ist die DNA geschädigt?
- Ist die Zelle groß genug?
- Ist die Umgebung adäquat?

Empfindlichkeit in Abhängigkeit von der Phase des Zellzyklus

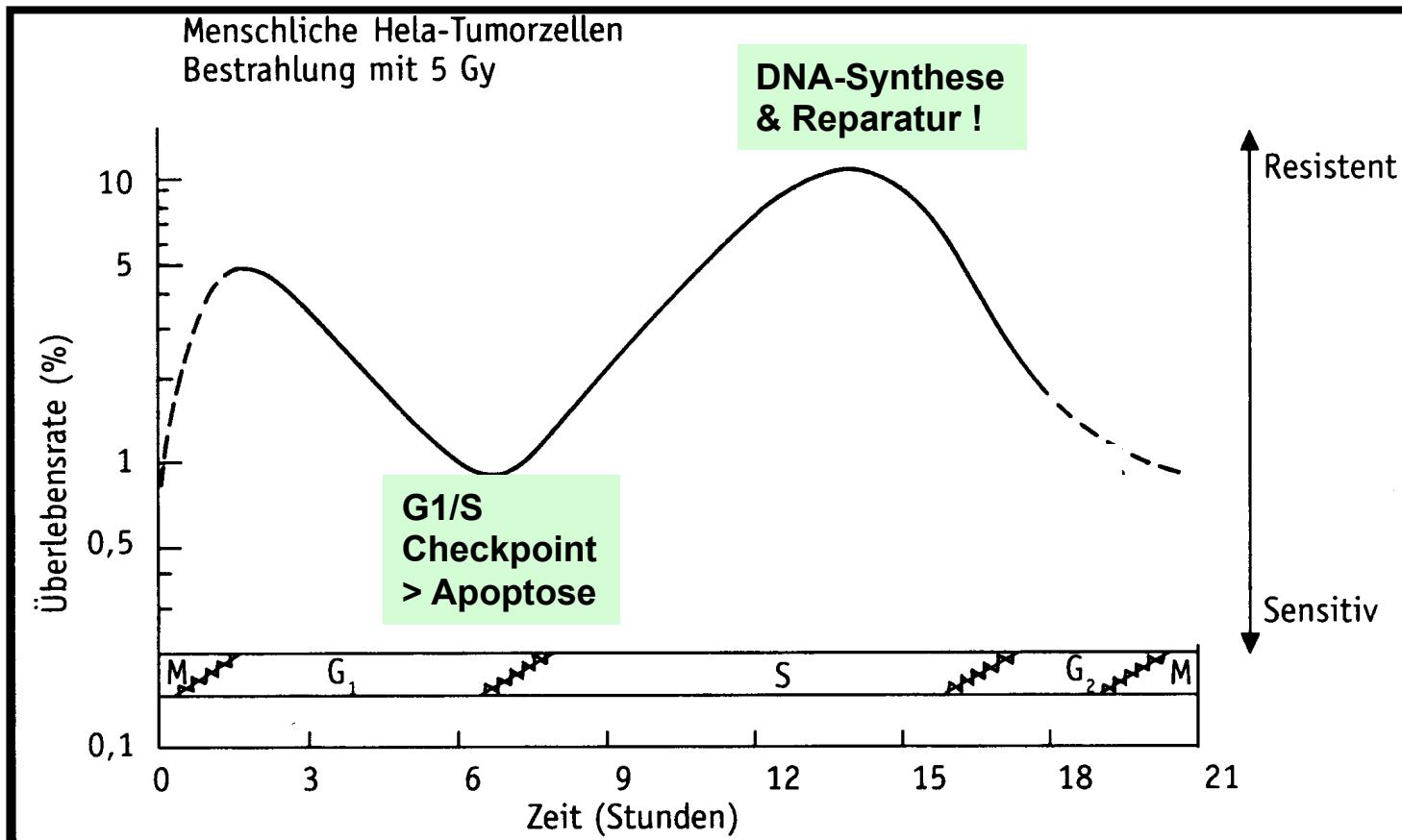
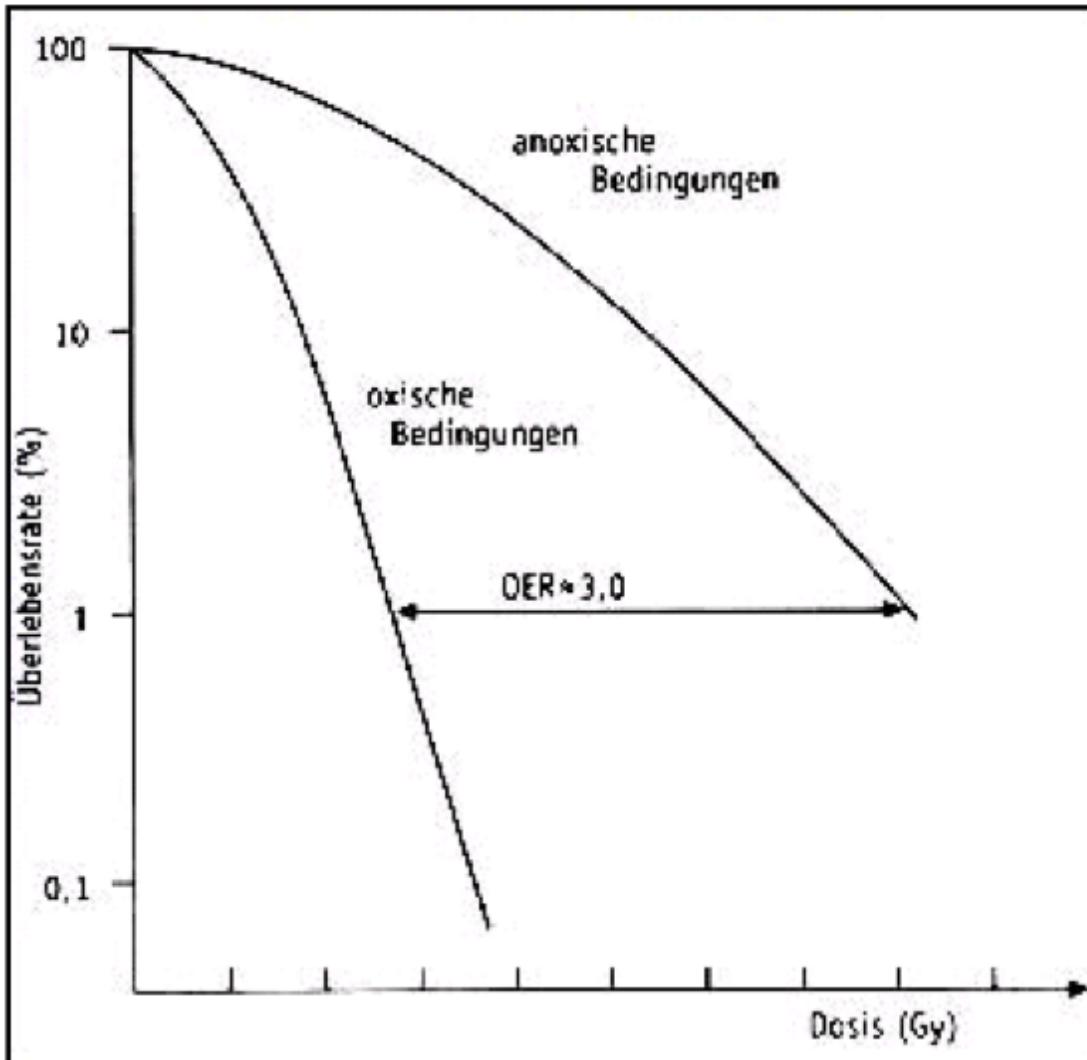


Abb. 4.7: Strahlenempfindlichkeit in den einzelnen Zellzyklusphasen
(nach SINCLAIR 1969)

Sauerstoffeffekt



O₂ erhöht schädigende Wirkung von Niedrig-LET-Strahlung 2-3fach

(> Tumorthерапie!
Rauchen einstellen!)

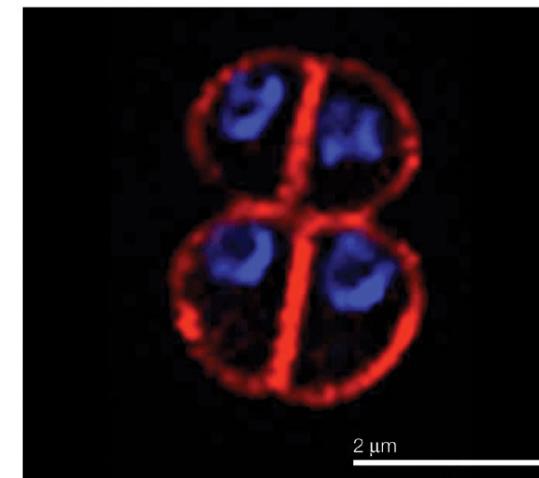
Hoch-LET:
Radikale reagieren
sowieso miteinander
> kein O₂-Effekt

Biologische Wirkung von Strahlen ist abhängig von...

- Strahlenqualität
- Gewebetyp
- Dosis und Dosisfraktionierung
- Status der Zelle (Zellzyklus)
- Sauerstoff und Temperatur
- genetischer Ausstattung an Schutzenzymen (Oxidantienabwehr) und DNA-Reparatursystemen

Biologische Diversität

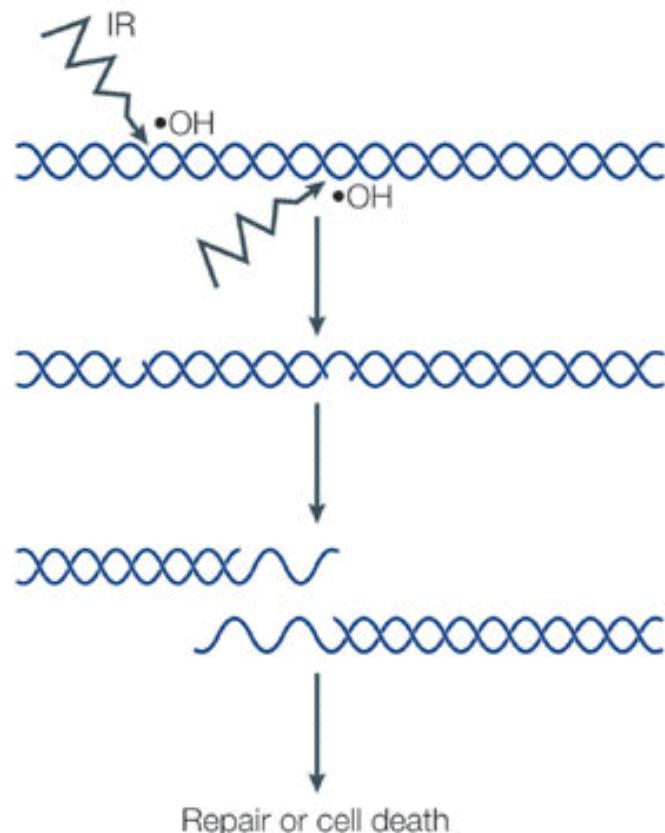
Lebensform	Letale Dosis LD _{50 30} Gy
Meerschweinchen	2,5–4
Ziege	3,5
Mensch	3–4,5
Hund	4–5,5
Rhesusaffe	5,5
Ratte	6
Goldfisch	8,5
Hamster	9–11
Forelle	15
Escherichia coli	50
Fledermaus	50
Schnecke	200
Wespe	1.000
Tabakmosaikvirus	2.000
Bärtierchen	5.700
Deinococcus radiodurans	10.000



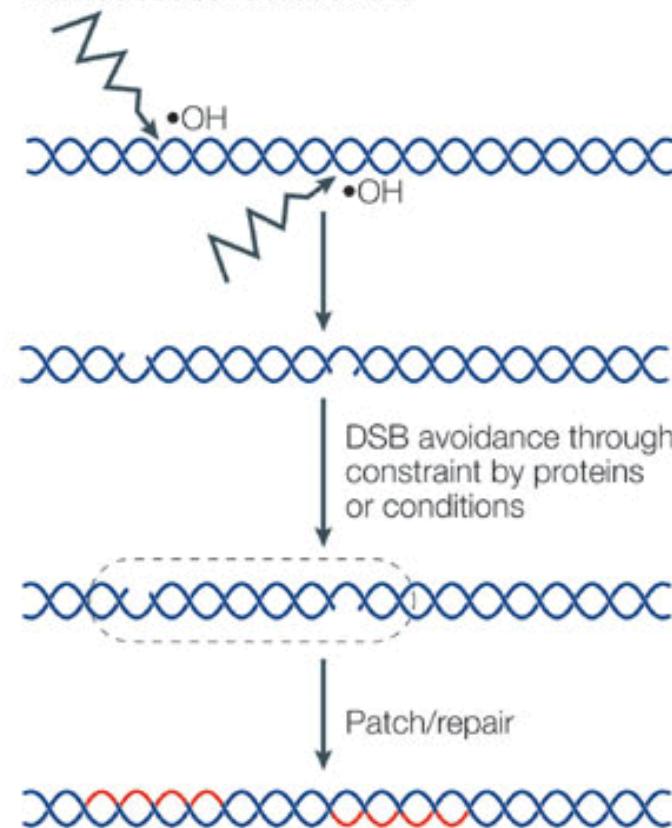
Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

Deinococcus radiodurans

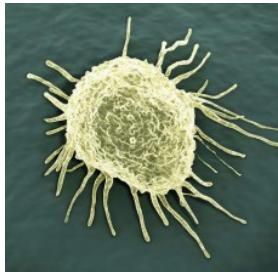
DSBs in a typical cell



Proposed repair of cryptic DSBs in
Deinococcus radiodurans

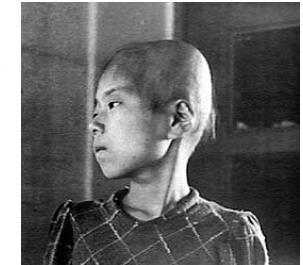
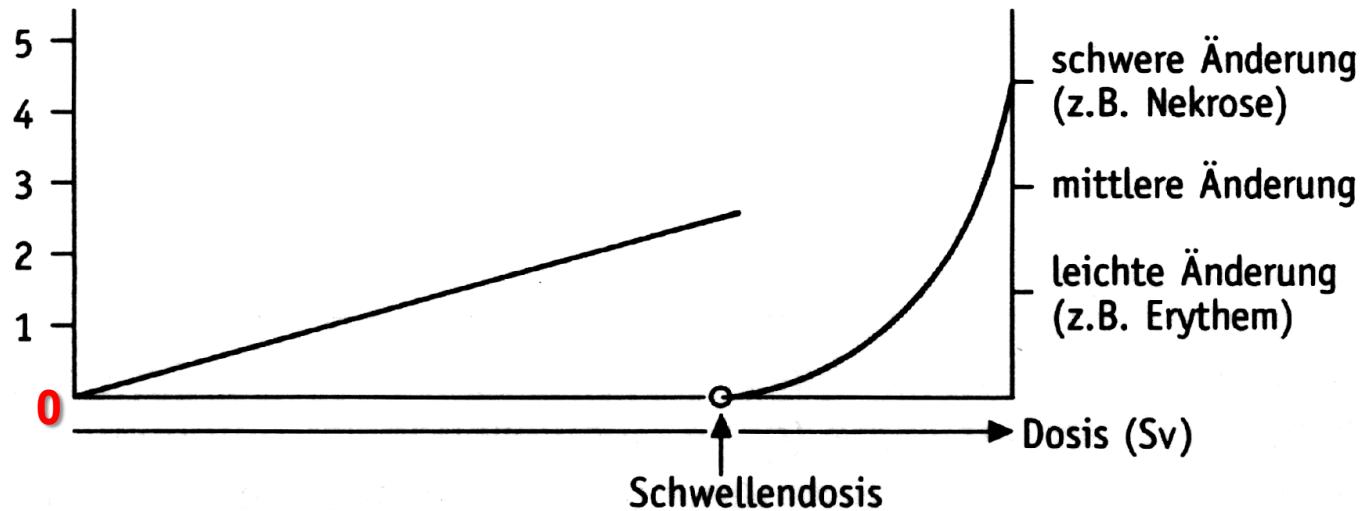


Schadensvorhersage



Stochastische Wirkung

Anzahl Krebsfälle
Mutationen



Deterministische Wirkung

Pathologische Änderungen

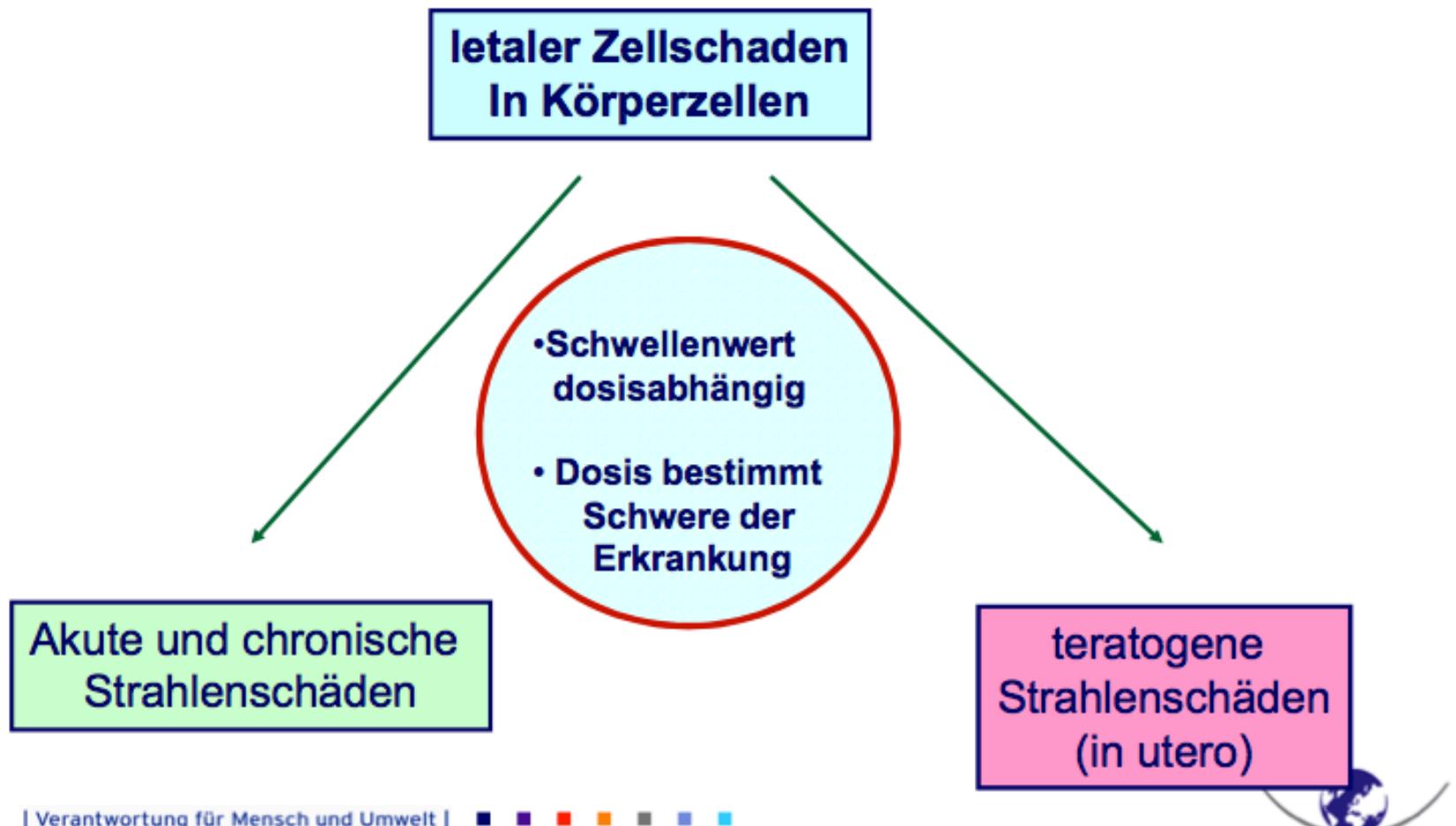
Stochastische Wirkungsweise

- keine Schwellendosis
 - Wahrscheinlichkeit der Wirkung = Funktion der Dosis
- gilt für Mutations} Krebs} induktion
- Entwicklungsanomalien

Deterministische Wirkungsweise

- Schwellendosis möglich
- Ausmaß des Schadens = Funktion der Dosis

Deterministische Schäden



Überlebenskurve menschlicher Zellen

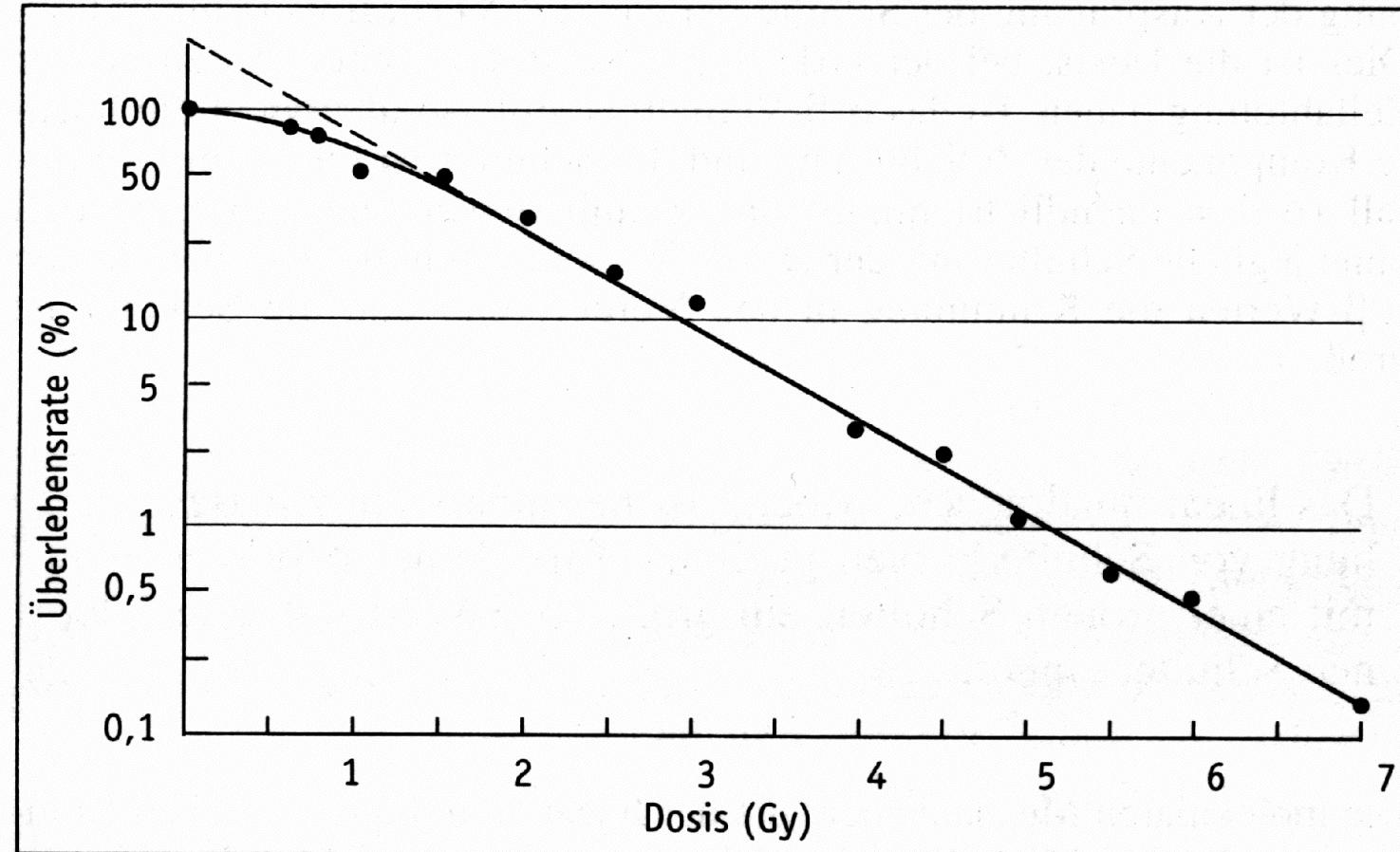


Abb. : Überlebenskurve für menschliche HeLa-Tumorzellen (nach PUCK und MARCUS)

Symptome und Prognose

Beispiel Tschernobyl



Tabelle 9.3: Prognosekriterien für die Triage nach dem Unfall von Tschernobyl (nach UNSCEAR 1989)

Schweregrad	Erbrechen	Lymphozyten am Tag 3 (pro µl)	Haarausfall nach 2 Wochen	cytogenetisch bestimmte Dosis	Letalität incl. Tod durch Strahlenschädigung der Haut
Leicht (I)	nein	>600	nein	<2 Gy	0/105
Mittel (II)	nach 1–2 Stunden	300–600	nein	2–4 Gy	0/53
Schwer (III)	nach 30–60 Minuten	100–300	ja	4–6 Gy	6/23
Sehr schwer (IV)	<30 min	<100	ja	6–16 Gy	19/22

Strahlenkrankheit (deterministische Wirkung)

Dosis	1 bis 6 Gray*	5 bis 20 Gray	mehr als 20 Gray
vor allem betroffenes Organ	Rotes Knochenmark	Magen-Darm-Schleimhaut	Zentrales Nervensystem, Herz
Erste Symptome			
Zeit des Auftretens	30 Minuten bis sechs Stunden nach der Bestrahlung	15 Minuten bis zwei Stunden nach der Bestrahlung	nicht erkennbar
Dauer	24 bis 48 Stunden	bis 72 Stunden	
Symptome	Übelkeit, Erbrechen	Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, getrübtes Bewusstsein	
Anschließend beschwerdefreie Zeit	zwei bis vier Wochen	drei bis fünf Tage	
Manifeste Erkrankung	Fieber, Schwäche, Infektionen, Blutungsneigung ab drei Gray: Haarausfall, Radiodermatitis (Hautentzündung) und Schleimhaut-Geschwüre	massiver, evtl. blutiger Durchfall, Schock, Infektionen, Blutungen	Krämpfe, Bewusstseinsverlust mit Herz-Kreislauf-Schock
Erholungsphase	je nach Schwere unterschiedliche Dauer	nur im unteren Dosisbereich	Tod innerhalb von 2 Tagen

*Maßeinheit für die vom Gewebe absorbierte Strahlungsdosis

Quelle: Bundesamt für Strahlenschutz

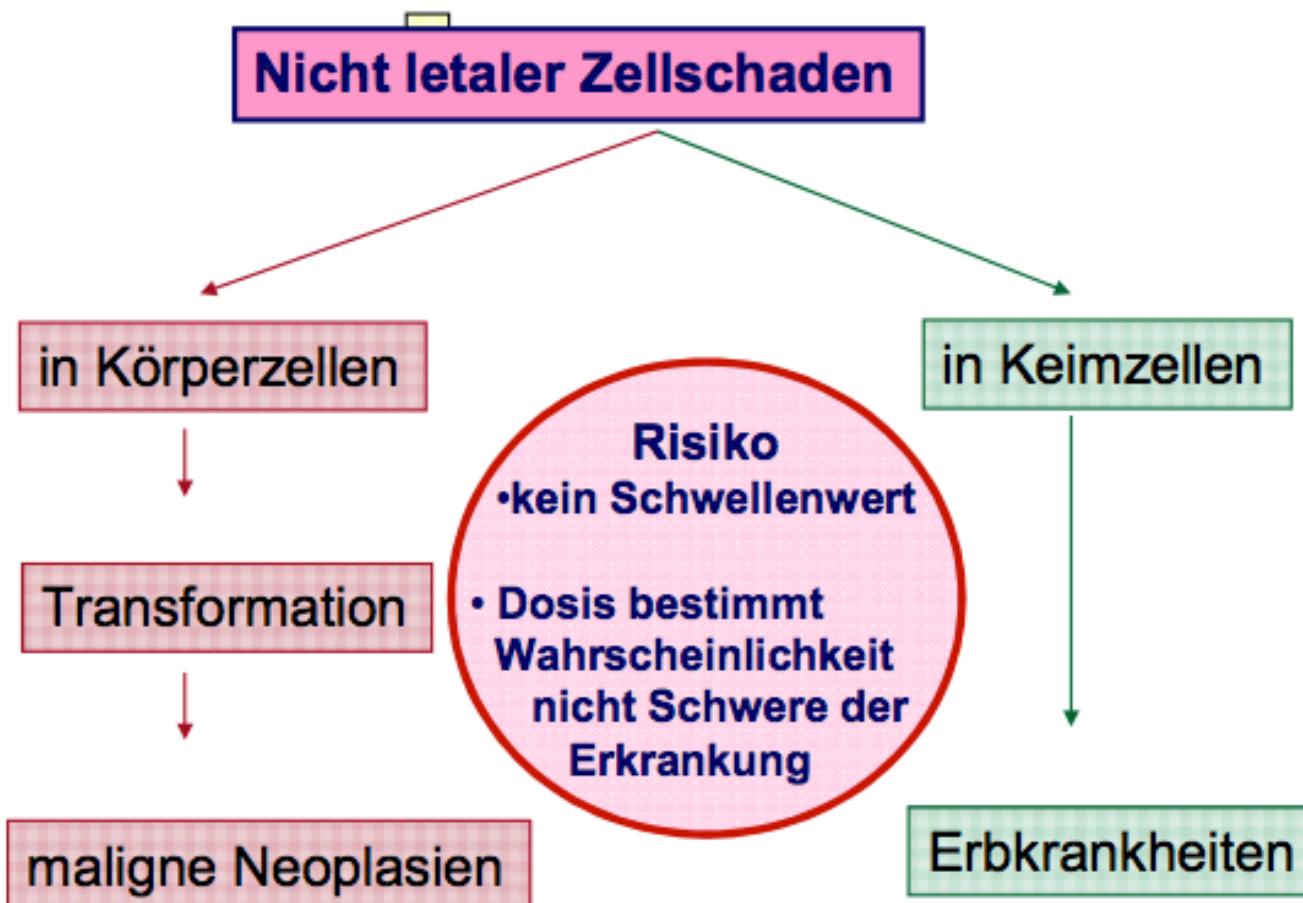
dpa•14348

(Bestrahlung von Lebensmitteln)

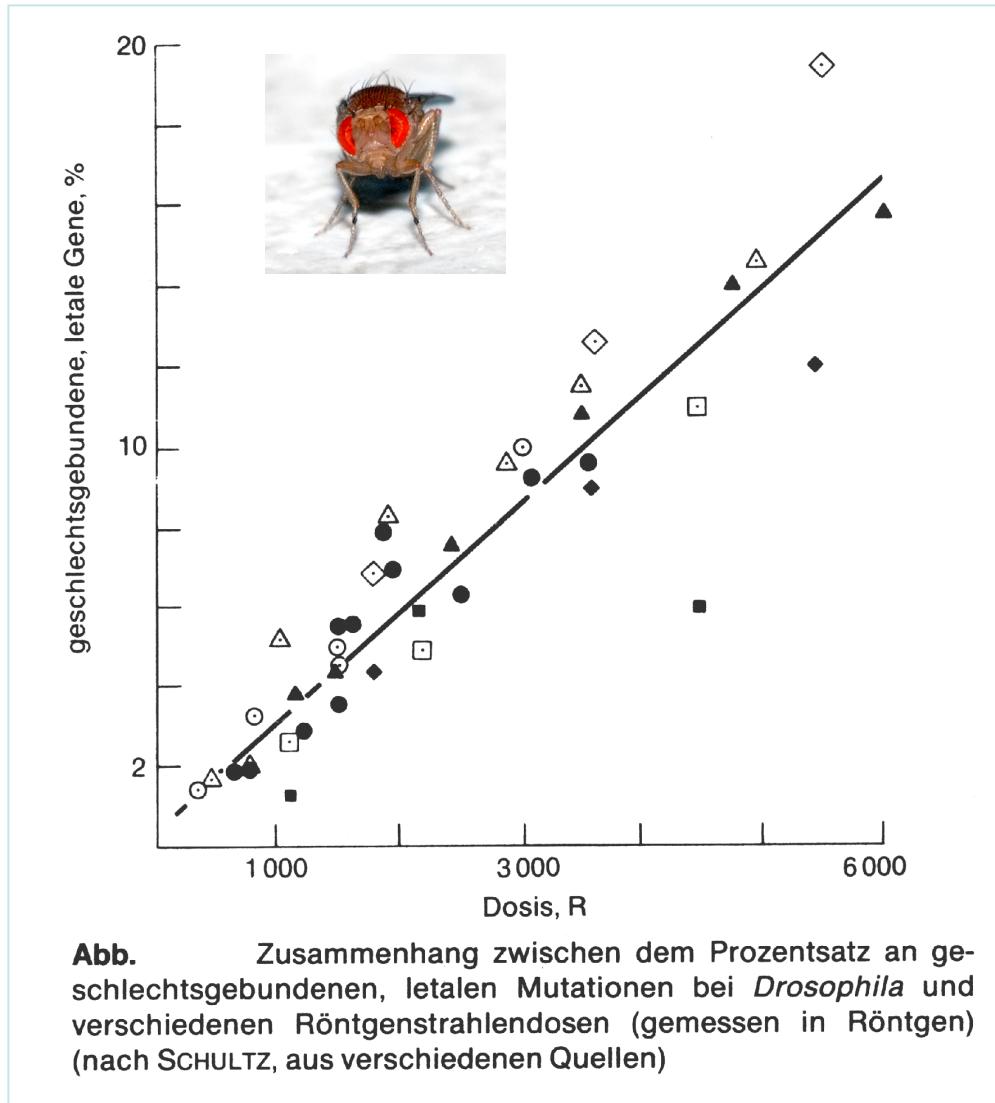
- Hemmung der Keimung, Bekämpfung von Insekten, Parasiten, Mikroorganismen
- Erhöhung der Haltbarkeit
- in der EU grundsätzlich erlaubt
- In D nur Gewürze
- 10 kGy !



Stochastische Schäden



Mutationen als Funktion der Dosis



..aber gilt das auch im Niedrigdosis-Bereich und für den Menschen?

Tumorraten als Funktion der Dosis

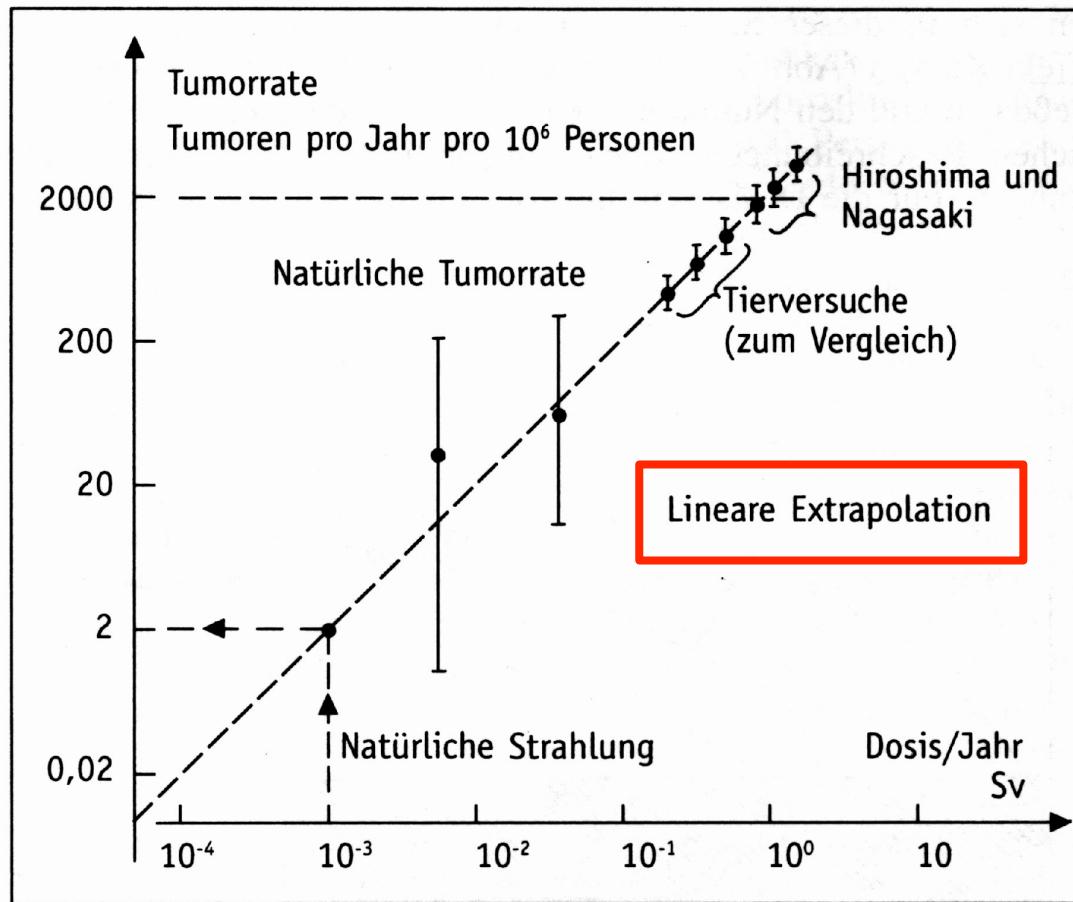
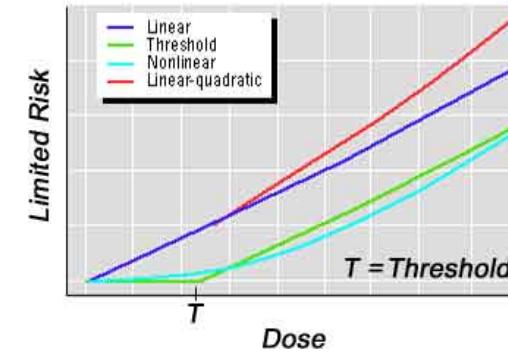
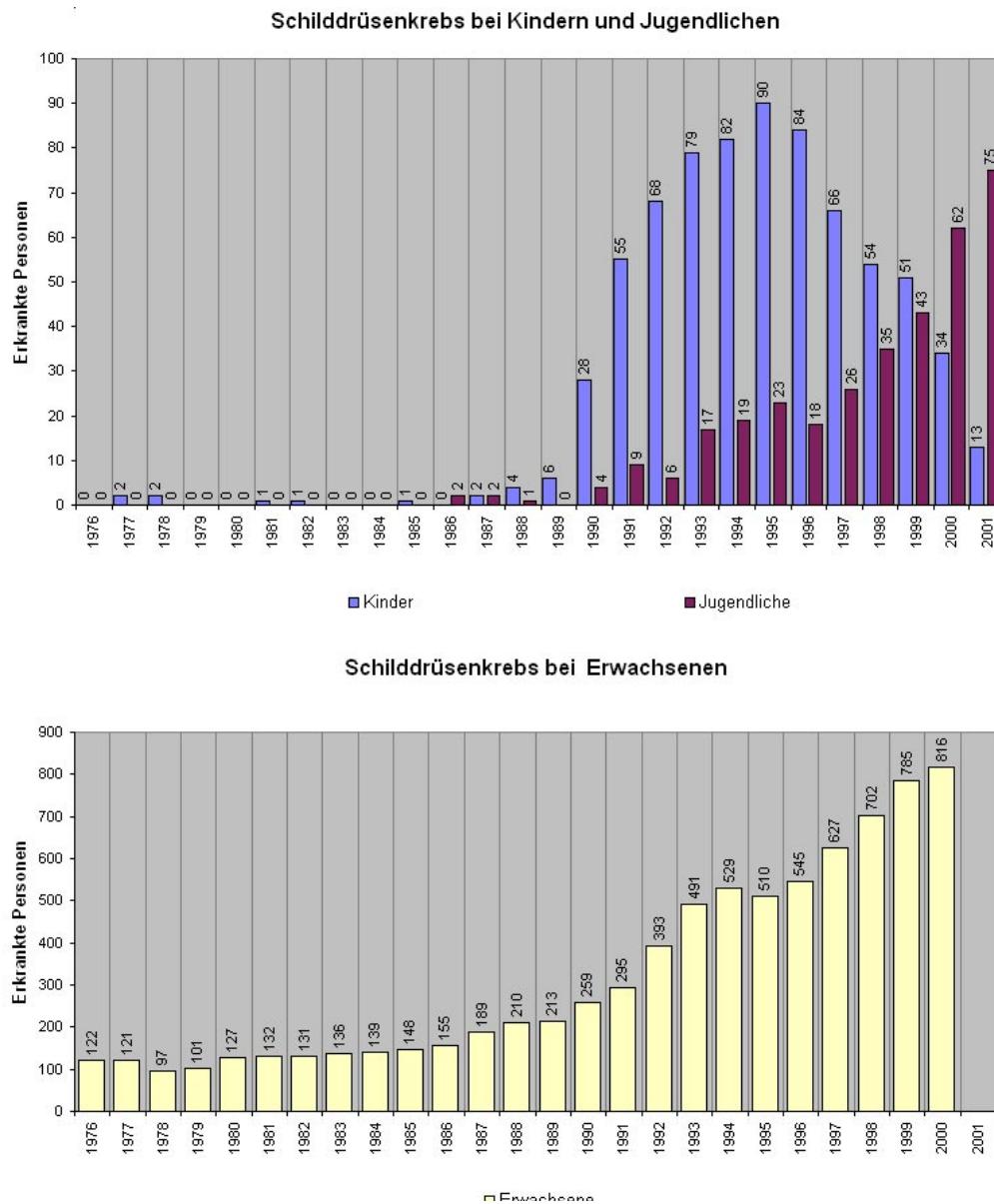


Abb. : Zusammenhang zwischen Krebshäufigkeit bei den Überlebenden der Atombombenabwürfe und bei tierexperimentellen Untersuchungen im Zusammenhang mit der Strahlendosis. Eingezeichnet sind sowohl die natürliche Strahlenexposition als auch die spontane Krebsrate.



Linear oder
Threshold?

Tschernobyl: frühe Schilddrüsen-Tumore



**Jod-131:
Gras>Kuh>Milch**

Schilddrüsenkrebs hat vor allem unter Kindern und Jugendlichen in der weissrussischen Region Gomel dramatisch zugenommen.

Quelle: Otto Hug Strahleninstitut 2002.

Socol Y (2015) Dose Response

- 4000 Fälle
- 15 Tote

The Scientist » The Nutshell

Little Cancer Risk from Fukushima

A new report from the World Health Organization predicts only very minimal increases in cancer risk for residents in the vicinity of the nuclear disaster.

By Jef Akst | March 1, 2013



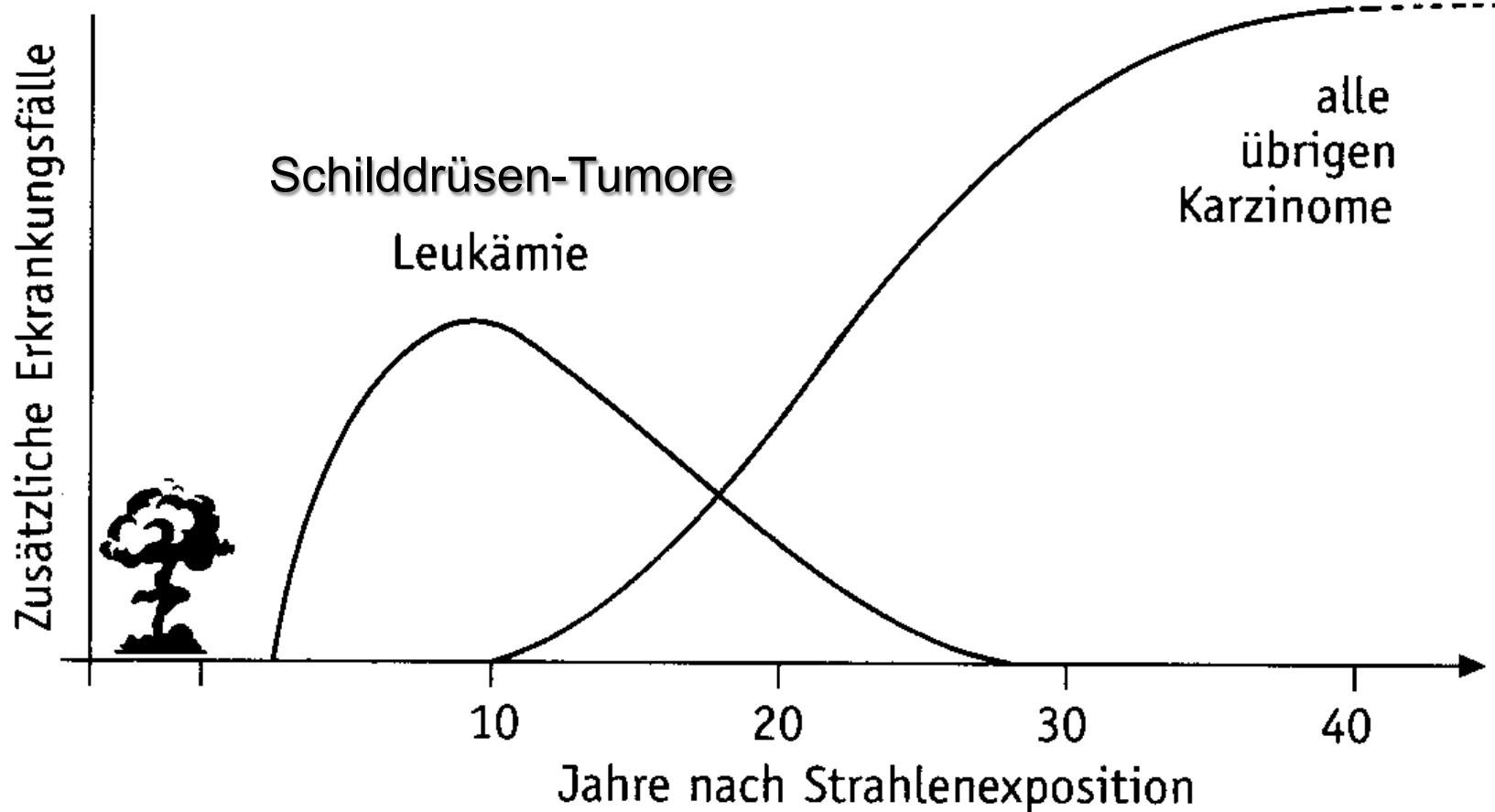
Photo taken at the Fukushima Nuclear Power Plant in 1999
WIKIMEDIA, AKIRA KOUCHIYAMA

"Outside the geographical areas most affected by radiation, even in locations within Fukushima prefecture, the predicted risks remain low and no observable increases in cancer above natural variation in baseline rates are anticipated," the report's summary read.

The release of radioactive materials from the Fukushima Daiichi nuclear power plant 2 years ago this month is unlikely to cause a significant cancer burden, according to a 172-page [report](#) released yesterday (February 28) by the World Health Organization (WHO). While workers who were directly involved with the disaster may be at higher risk of leukemia, thyroid cancer, and all solid cancers, even those living near the plant should be safe, the WHO concluded.

exposed male infants, the WHO calculated a lifetime risk increase of around 7 percent for leukemia. Exposed female infants may face a 6 percent risk increase for breast cancer, a 4 percent increase for all solid cancers, and a 70 percent increase of thyroid cancer. These numbers represent increases over baseline rates, meaning they are still quite low. For example, unexposed individuals have a lifetime risk of thyroid cancer of just 0.75 percent, meaning a 70 percent increase for exposed female infants puts them at a lifetime risk of 1.25 percent.

Andere Tumoren sind typische Spätschäden

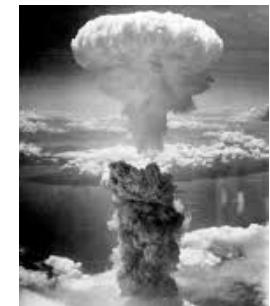


Tumoren sind typische Spätschäden

RADIATION RESEARCH 177, 229–243 (2012)

0033-7587/12 \$ 15.00

©2012 by Radiation Research Society.
All rights of reproduction in any form reserved.
DOI: 10.1667/RR2629.1



Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950–2003: An Overview of Cancer and Noncancer Diseases

Kotaro Ozasa,^{a,1} Yukiko Shimizu,^a Akihiko Suyama,^a Fumiyo Shiota,^{a,b} Midori Soda,^a Eric J. Grant,^a Ritsu Sakata,^a Hiromi Sugiyama^a and Kazunori Kodama^c

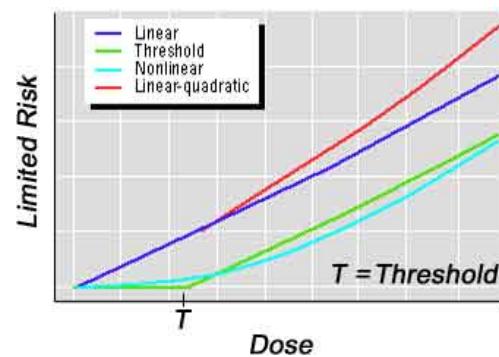
^a Department of Epidemiology and ^bChief Scientist, Radiation Effects Research Foundation, 5-2 Hijiyama-koen, Minami-ku, Hiroshima, 732-0815, Japan; and ^c Institute of Radiation Epidemiology, Radiation Effects Association 1-9-16, Kaji-cho, Chiyoda-ku, Tokyo, 101-0044, Japan

The risk of all causes of death was positively associated with radiation dose. Importantly, for solid cancers the additive radiation risk (i.e., excess cancer cases per 10^4 person-years per Gy) continues to increase throughout life with a linear dose-response relationship.

„linear no-threshold hypothesis“

Hypothese:

Stochastische Wirkungen sind nur dann null, wenn auch die Strahlung null ist



Konservative Sicherheitsannahme,
geeignet für Strahlenschutz

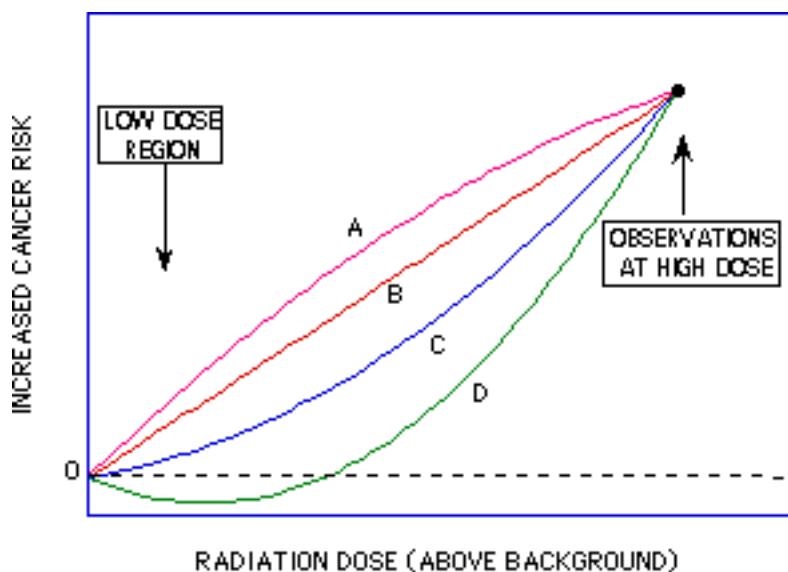
Hormesis?

Spezielle Belastungen in mSv/Jahr

- | | |
|-------|---|
| 0,01 | 1 Jahr in der Nähe eines KKW's wohnen |
| 0,035 | für Bewohner, die 100 m höher wohnen als andere |
| 0,04 | 2 Wochen Skifahren auf 2000 m |
| 0,05 | 2 Jet-Flüge zu 5 h pro Jahr |
| 0,25 | 800 l Trinkwasserkonsum pro Jahr |
| 3,0 | 80 l Mineralwasserkonsum pro Jahr |
| 4,0 | als Crew von Jet-Flugzeugen |
| 8,0 | ein mittelstarker Raucher |
| 8,0 | 14-tägige Kur in Bad Gastein |

- | | |
|-------|--|
| | Bewohner in Kerala, Indien |
| 10,0 | - innere Zone, 4500 Einwohner |
| 20,0 | - Kernzone, 470 Einwohner |
| 200,0 | Kurpersonal im Zentrum von Bad Gastein |

Radiobalneotherapie



Tumorraten als Funktion der Dosis

- 308 000 Nuklear-Arbeiter > Krebs?
- ca. 16 mGy pro Berufsleben (1,7 mSv/a)
- Risiko für Leukämie um **5%** erhöht

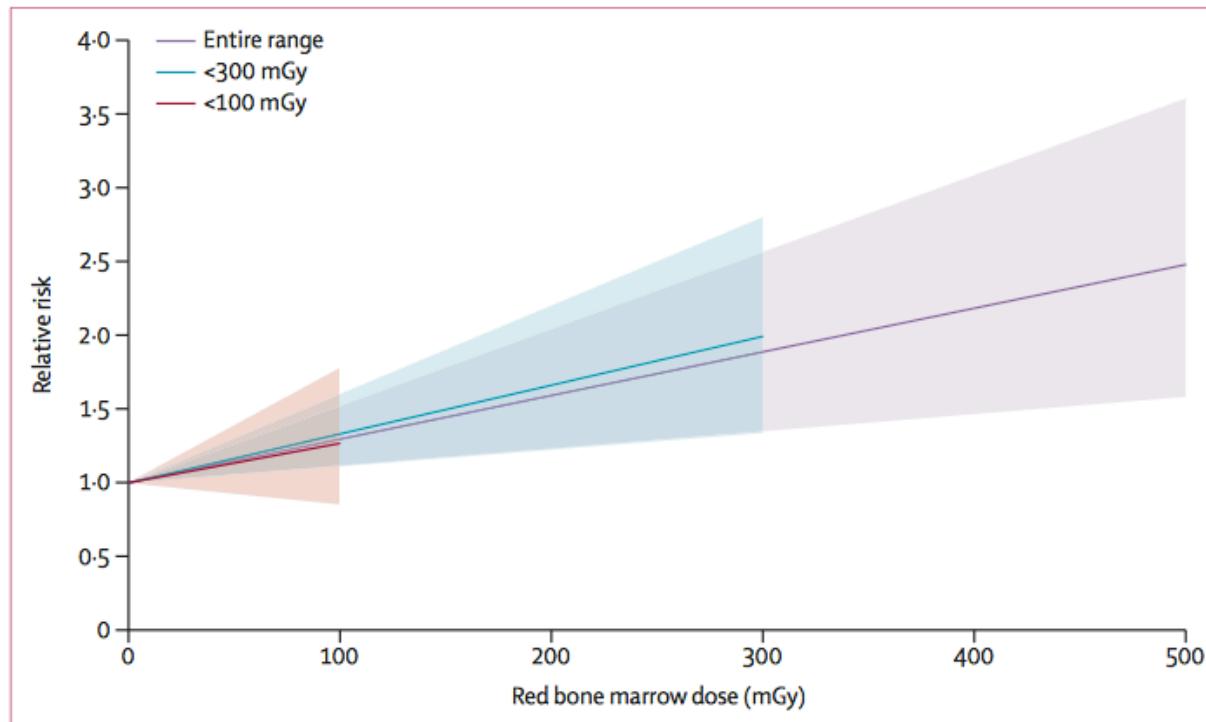


Figure: Relative risk of leukaemia excluding chronic lymphocytic leukaemia associated with 2-year lagged cumulative red bone marrow dose

The lines are the fitted linear dose-response model and the shading represents the 90% CIs.

Lineare
Dosis-Wirkungs-
Beziehung auch
im unteren Bereich!

„This study provides strong evidence of positive associations between protracted low-dose radiation exposure and leukaemia.“

Forschung

- Verlauf der Dosiswirkungskurve
- Detektion unterschwelliger Effekte (Mutationen)
- Empfindlichkeit des **E**pigenetischen Systems
- Nicht-Krebs-Effekte
- Radio-Protektion
- Artspezifische Strahleneffekte (Ökologie)
- Individuelle Strahlenresistenz (Reparatur)



Intrinsische **S**trahlenempfindlichkeit:
Identifikation **biologischer** und
epidemiologischer Langzeitfolgen