# Die Wirkung kleiner Dosen

(ionisierender Strahlung)

Dr. Susanne Schlagner

17. APT-Veranstaltung, Berlin 22.06.2013

Landesanstalt für Personendosimetrie und Strahlenschutzausbildung
Mecklenburg-Vorpommern

# Und das erwartet Sie…

- Einführung
- Strahlenschäden - Strahlenrisiko
- Wirkung kleiner Dosen
  - Adaptive Response
  - Apoptose
  - Bystander Effekt
  - Genomische Instabilität
  - Katarakt, neue Erkenntnisse
  - „non-cancer“ - Erkrankungen

# Kleine Dosen?

| Dosis Kategorie | Energiedosisbereich für locker ionisierende Strahlung (!) | Beispiele |
|---|---|---|
| **Sehr niedrige Dosis** | **< 10 mGy** | **Natürliche Strahlenexposition in D: 2,1 mSv/a**<br>**Röntgenaufnahme Thorax: 0,7 mSv**<br>**Grenzwert für die Bevölkerung: 1 mSv/a** |
| **Niedrige Dosis** | **10 - 100 mGy**<br>**( 0,01 - 0,1 Gy)** | **Grenzwert beruflich Strahlenexpon.: 20 mSv/a**<br>**CT- Aufnahme Thorax: bis 17 mSv** |
| Mittlere Dosis | 100 mGy - 1 Gy | **Beherrschbares Strahlenunfallgeschehen** |
| Hohe Dosis | > 1 Gy | **Reizbestrahlung: 1 - 20 Gy**<br>**Tumortherapie: 20 - 80 Gy** |

(UNSCEAR Vorschlag, soll 2013 erscheinen)

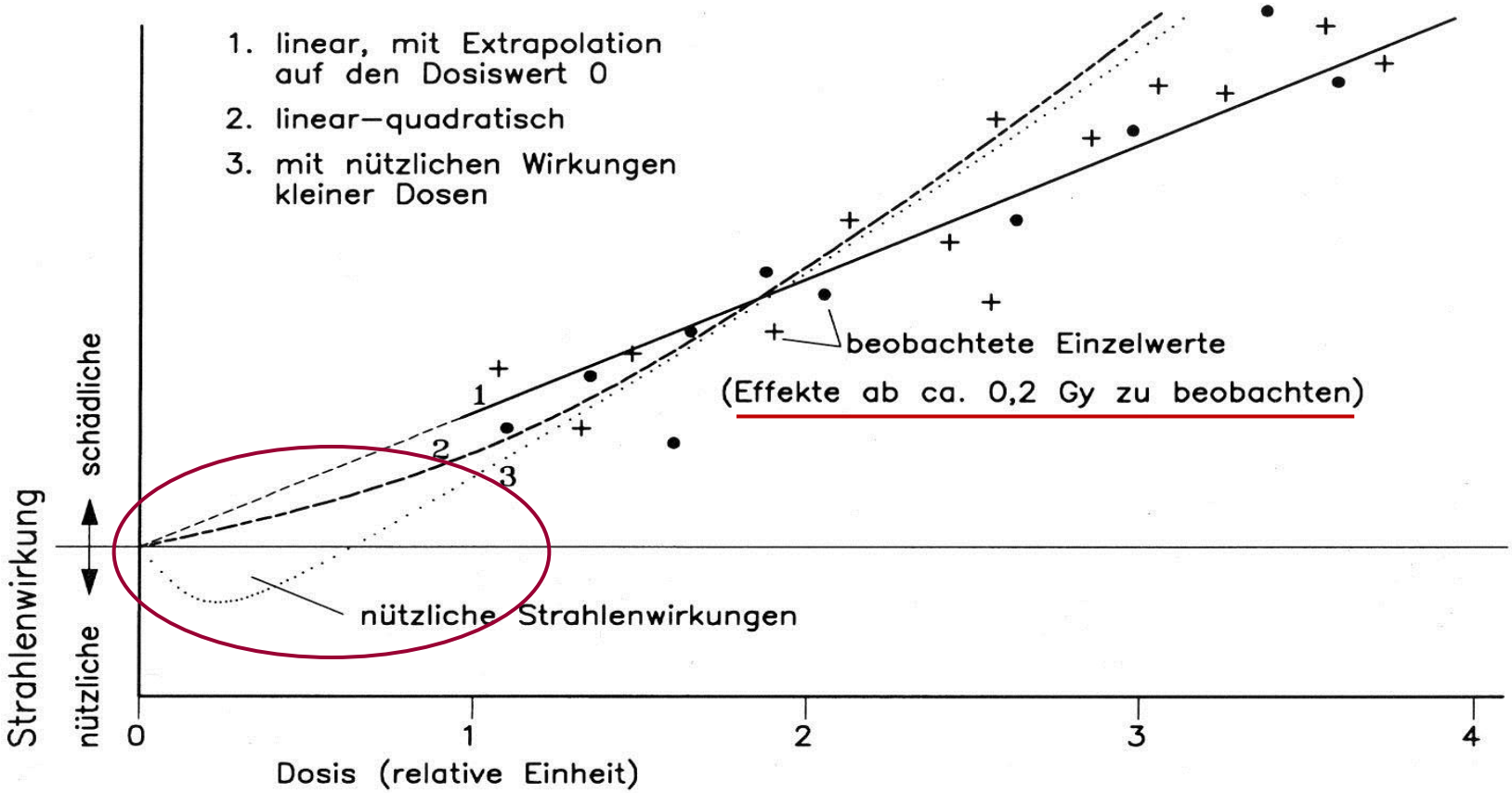
# Aktueller Erkenntnisstand - kleine Dosen

- Keine deterministischen Strahlenschäden
- Erhebliche Latenzzeiten zwischen Strahlenwirkung und möglichen Folgen
- Kausalbeweis der Verursachung (noch!?) nicht möglich
- Verschiedene Ansätze / Modelle, aus den Ergebnissen der Schädigung hoher Strahlendosen auf die Wirkung niedriger Strahlendosen zu schließen
- Wissensstand nicht eindeutig, widersprüchlich

**Bzw.:**
**Wir wissen nicht, wie hoch das Tumorrisiko für Erwachsene unterhalb von 100 mSv ist!!!**

# LNT- Hypothese *

**Möglicher Verlauf der Dosis-Wirkungs-Beziehung**




* linear, no - threshold (1.)

# Biologische Strahlenwirkung

## deterministische Strahlenschäden

(z.B. Hautrötungen, Haarausfall, Erbrechen, …)

deterministisch von lat. determinare
„abgrenzen“, „bestimmen“

Erfordert **sehr viele** geschädigte (getötete) Zelle

Schäden,

- deren *Schweregrad* mit der Strahlenexposition zunimmt (**dosisabhängig**)
- und die erst *oberhalb bestimmter Werte* der Strahlenexposition *klinisch* nachweisbar werden (**Schwellendosis vorhanden**)
- Schwellendosis für jedes Organ anders

# Biologische Strahlenwirkung

## stochastische Strahlenschäden

(Krebs, strahleninduzierte genetische Veränderung)

stochastisch von altgr. *stochastike techne*
„Kunst des Vermutens“

Erfordert nur **eine** geschädigte (veränderte) Zelle

Schäden,

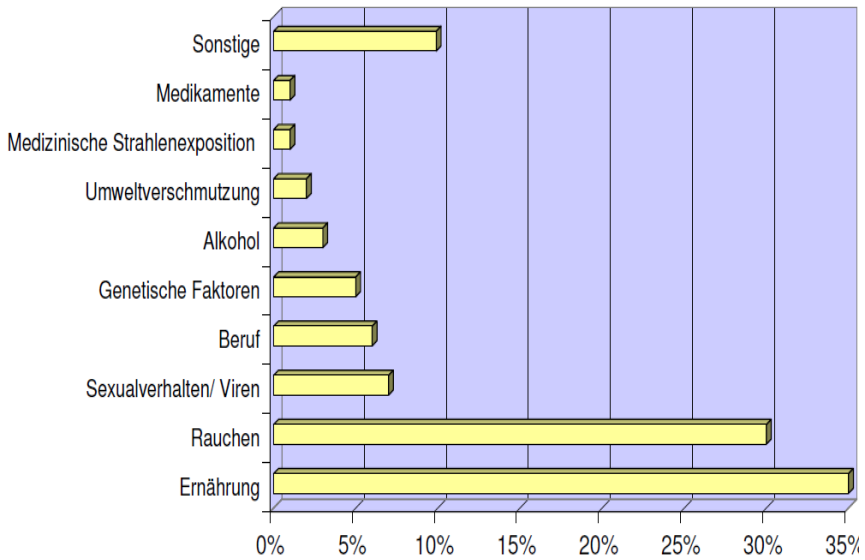
- für die die *Wahrscheinlichkeit* ihres Auftretens mit der Strahlenexposition *zunimmt* und (**Wahrscheinlichkeit der Wirkung dosisabhängig**)
- deren *Schweregrad nicht dosisabhängig* ist (**keine Schwellendosis**)

# Kanzerogenese

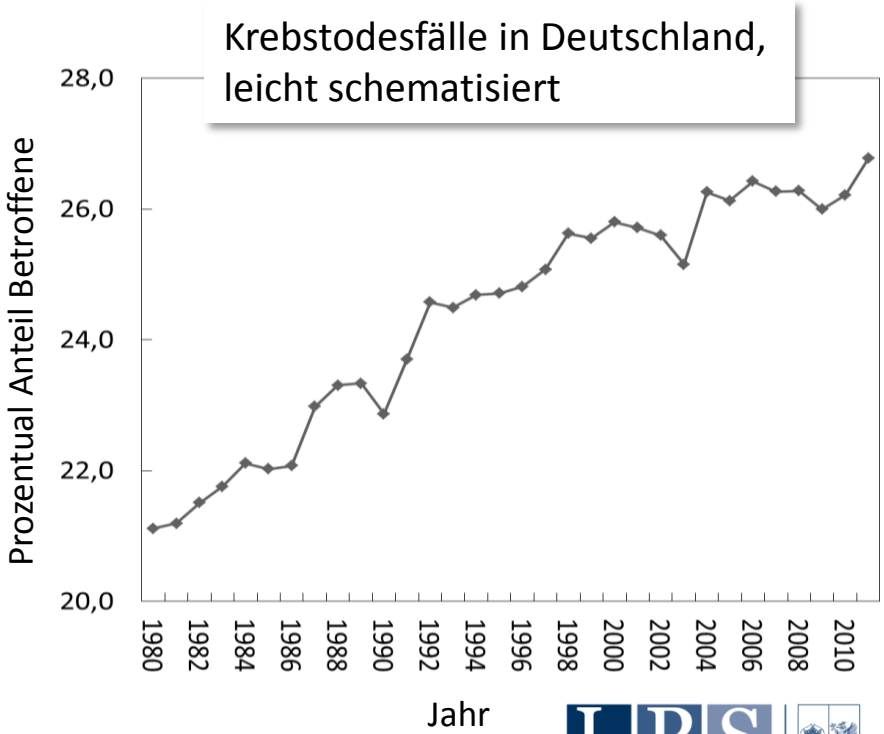
Pressemitteilung des Statistischen Bundesamtes vom 4. Februar 2013 – 42/13

## Krebs immer häufiger Todesursache

WIESBADEN – Rund 26 % aller im Jahr 2011 verstorbenen Personen (852 328) erlagen einem Krebsleiden (bösartige Neubildung). ….




Einfluss verschiedener Noxen auf die Krebssterblichkeit
Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg 2004




http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/mort_7.html

nach statistischem Bundesamt

# Risikoabschätzung

Ableitung von Risikofaktoren:

Grundlage für die Abschätzung des Strahlenrisikos sind ausschließlich epidemiologische Daten !

- Epidemiologie
  - Medizinische Strahlenexposition
  - Zufällige Exposition/ Arbeitsunfall
  - Unfälle in nuklearen Einrichtungen
  - Überlebende der Atombomben

Außerdem:

Hilfreich zum Verständnis verschiedener Mechanismen:

- In-vitro (zelluläre Effekte)

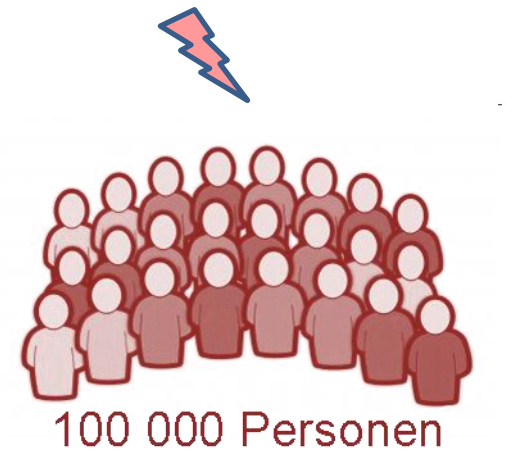
Und für die Untersuchung grundlegender Dosis-Effekt-Beziehung:

- In-vivo (Tierexperimente)

**Keine direkte Übertragbarkeit auf den Menschen möglich!!**

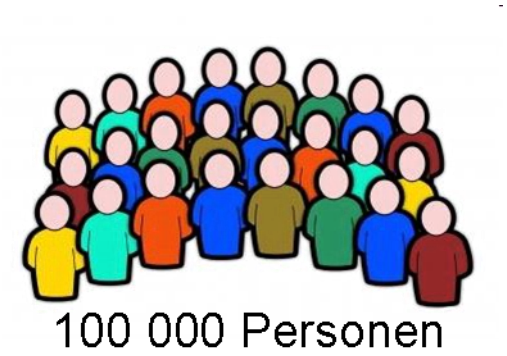
# Epidemiologie

## Verfahren zur Ermittlung des strahleninduzierten Tumorrisikos




Tumortodesfälle: 30 %

NICHT exponiert




Tumortodesfälle: 25 %

→ **5 % zusätzliche Tumortodesfälle**

# Epidemiologie

## Verfahren zur Ermittlung des strahleninduzierten Tumorrisikos

- betrachtete Ziel (Krebserkrankung) entsteht durch unterschiedliche Einwirkungen* (Faktoren),
- Es folgt: **Fallzahlen** $H$ und $H_{ref}$ **variieren**;
  d. h. unterliegen statistischen Schwankungen,
- Schwankungsbreite wird z.B. durch Konfidenzintervall [*CI*] angegeben, in dem x % der möglichen Werte liegen

<u>z.B. Ermittlung des relatives Risikos</u>:

Verhältnis Rate beobachteter Fälle ($H$) zu Rate der Referenzgruppe ($H_{ref}$)
(d.h. kein strahlenbedingter Effekt nachweisbar, wenn $RR$ = 1)

$$RR = \frac{H}{H_{ref}} = 1{,}3\ [0{,}7; 1{,}8]\ \ CI\ 95\%$$

* es ist keine Erkrankung bekannt, die ausschließlich durch die Einwirkung ionisierender Strahlung verursacht wird

# Hauptdatenquelle

Epidemiologische Studien an den Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki

| **86611** | | **Atombombenüberlebende in Japan** |
|---|---|---|
| 10127 | $H$ | Fälle von tödlichem Krebs |
| 9647 | $H_{ref}$ | Sind statistisch zu erwarten |
| 480 | $H_z = H - H_{ref}$ | „zusätzliche“ Krebstodesfälle |

Solide Tumore ohne Leukämie, 1950 – 2000, Preston et al. 2004

| | |
|---|---|
| **Relatives Risiko ($RR$)** | $RR = \frac{H}{H_{ref}} = \frac{10127}{9647} \cong 1{,}05$ |
| **Erhöhtes Relatives Risiko ($ERR$)** | $ERR = \frac{H_Z}{H_{ref}} = \frac{480}{9647} \cong 0{,}05$ |

# Problem

## Fehlender Biomarker…NOCH?!

Todesursache : Krebs…

… aufgrund einer Prädisposition

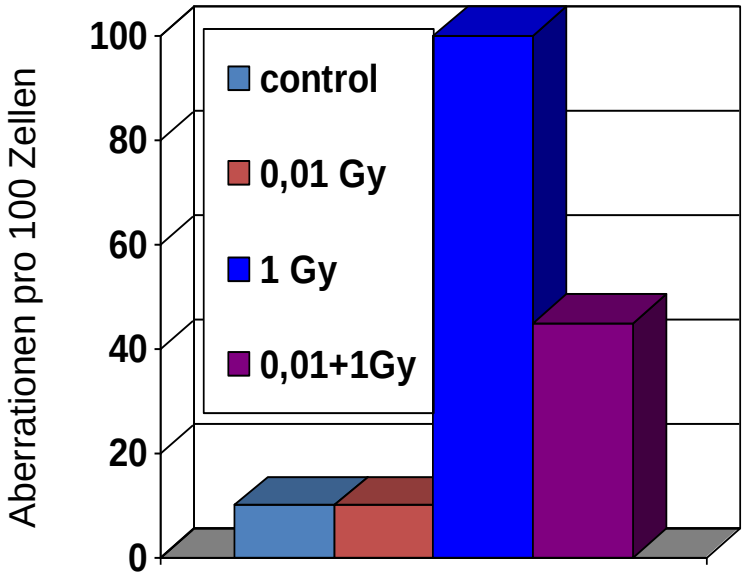
… aufgrund einer kleinen Dosis ionisierender Strahlung

# Strahlenbiologische Forschung

Berücksichtigung möglicher biologischer Mechanismen bei der Abschätzung des Risikos solider Tumore durch niedrige Dosen und Dosisleistungen:

- Adaptive Response
- Apoptose
- Bystander Effekt
- Genomische Instabilität

# Adaptive Response - „Anpassungs-Reaktion“

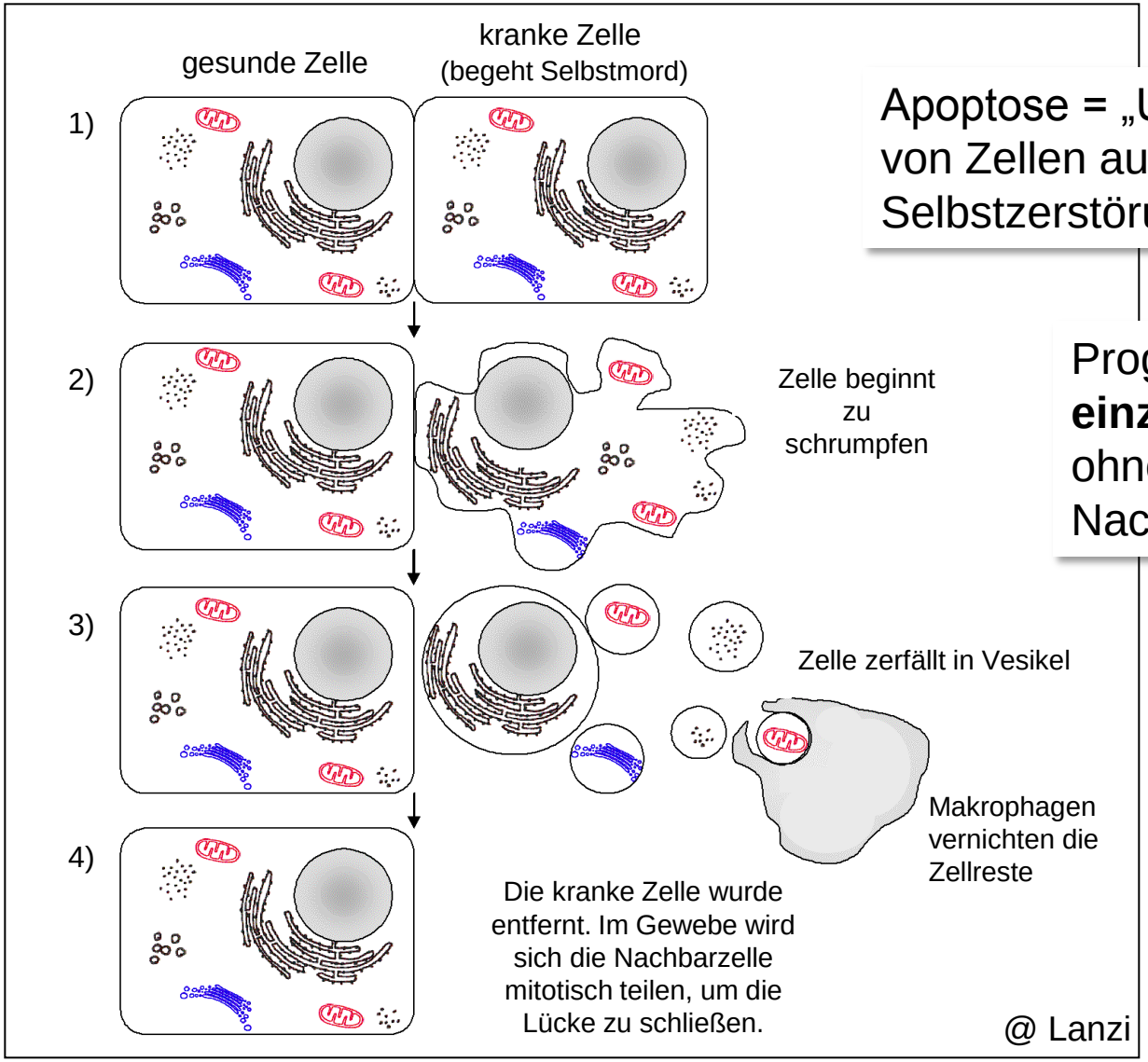



Auftreten von DNA-Schäden in Zellen nach Exposition mit 1Gy, im Vergleich mit und ohne Vorbestrahlung (24h vorher) mit 10mGy

„Vorbestrahlte“ Zellen weisen weniger Schadensereignisse auf.

- Erhöhung der Strahlenresistenz durch niedrige Strahlendosen
  - Schutz vor DNS-Schaden (Std.)
  - DNS-Reparatur, Zellproliferation (Std-Tage)
  - Immunreaktion (Std.-Monate)
- Reduzierung der potentiell möglichen Ausgangszellen für Tumorentstehung
- Limitierung:
  - Tritt nicht/ gering auf bei Strahlung mit hoher LET (dicht ionisierend)
  - Tritt nicht auf bei Personen mit hoher Strahlenempfindlichkeit
  - Nimmt ab mit zunehmenden Alter

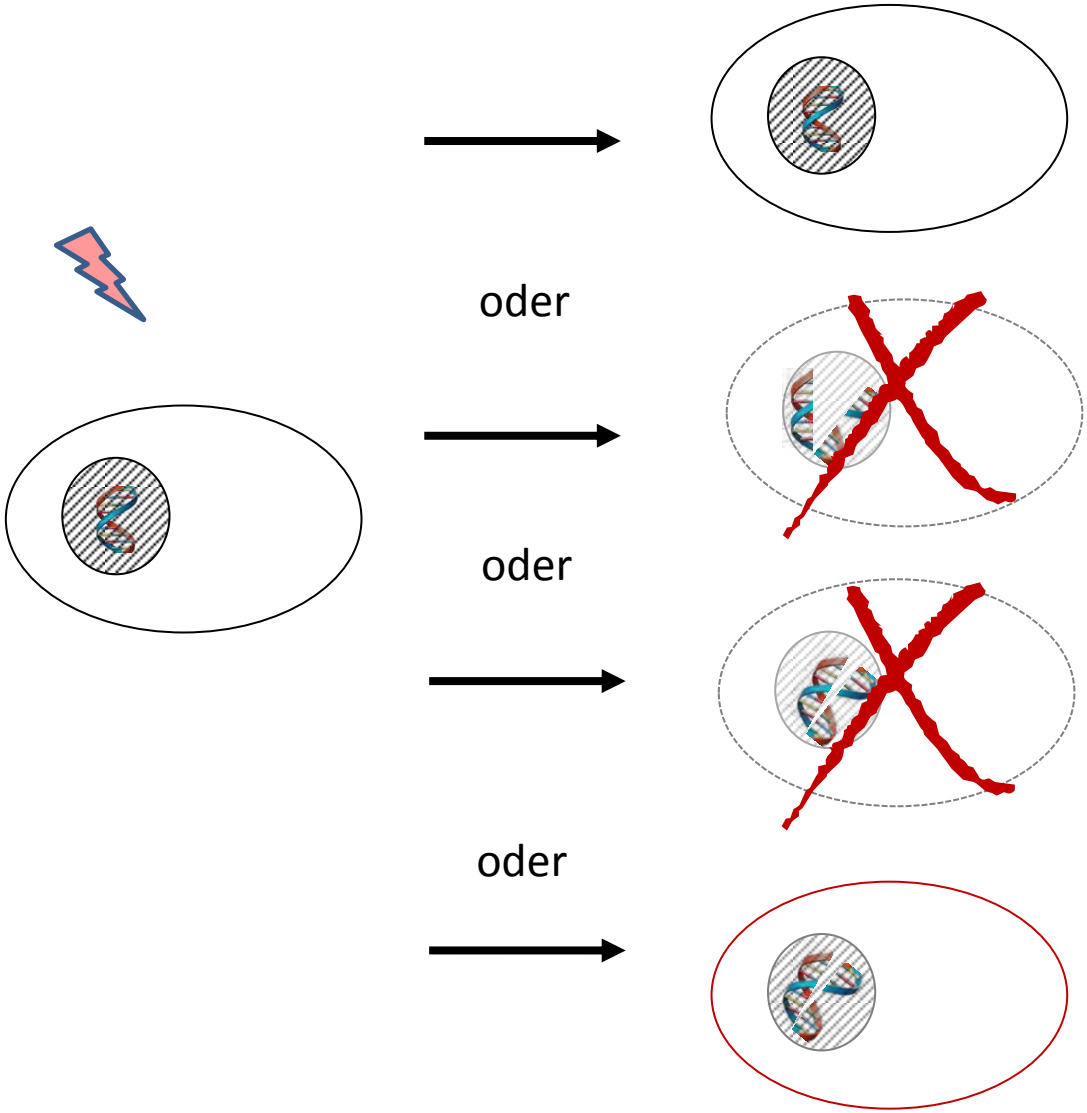
# Apoptose




Apoptose = „Unauffälliges“ Sterben von Zellen auf Grund eines zelleigenen Selbstzerstörungs-Programms

Programmierter Zelltod **einzelner** biologischer Zellen, ohne Schädigung des Nachbargewebes

# Bedeutung der Apoptose




Nicht geschädigt,
keine Auswirkungen

Stark geschädigte Normalzelle,
Deterministischer Schaden

potenzielle Tumorzelle,
stirbt aufgrund von Apoptose,
es folgt Zellneubildung

potenzielle Tumorzelle,
überlebt,
möglicher stochastischer Schaden

# Bystander Effekt oder „Zuschauer-Effekt“

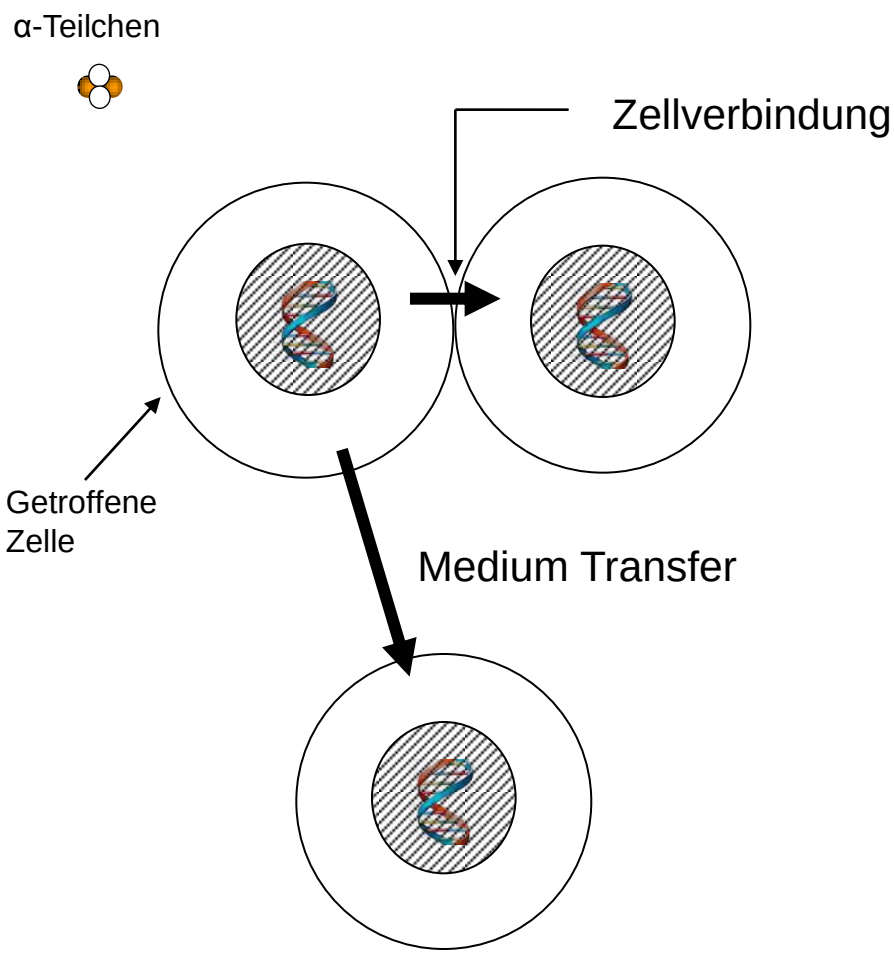
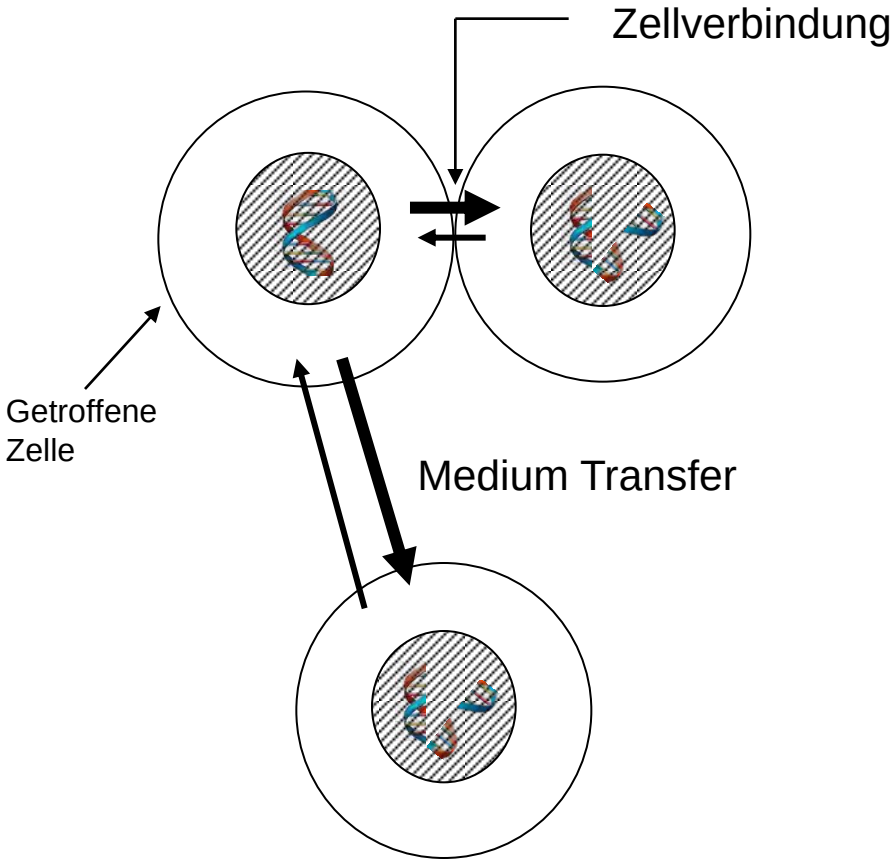



Abb. nach Feidendegen, 2005

- Bestrahlte Zelle sendet Signale (Substanzen) an Nachbarzellen aus
- Wirkung dieser Substanzen in den <u>nicht bestrahlten</u> Zellen

→ **Bystander-Effekt**

# Bystander Effekt oder „Zuschauer-Effekt“




- Bestrahlte Zelle sendet Signale (Substanzen) an Nachbarzellen aus
- Wirkung dieser Substanzen in den <u>nicht bestrahlten</u> Zellen

→ **Bystander-Effekt**

- Bei Dosen von 0,25 mGy bis 10 Gy,
- Wirkungsplateau bei 0,1 bis 0,2 Gy

**Auswirkungen:**

- DNS-Schäden (z.B. DSB) in nicht bestrahlten Zellen,
- Einleitung der Apoptose in bestrahlter Zelle durch Rückwirkung über nicht bestrahlte Zelle

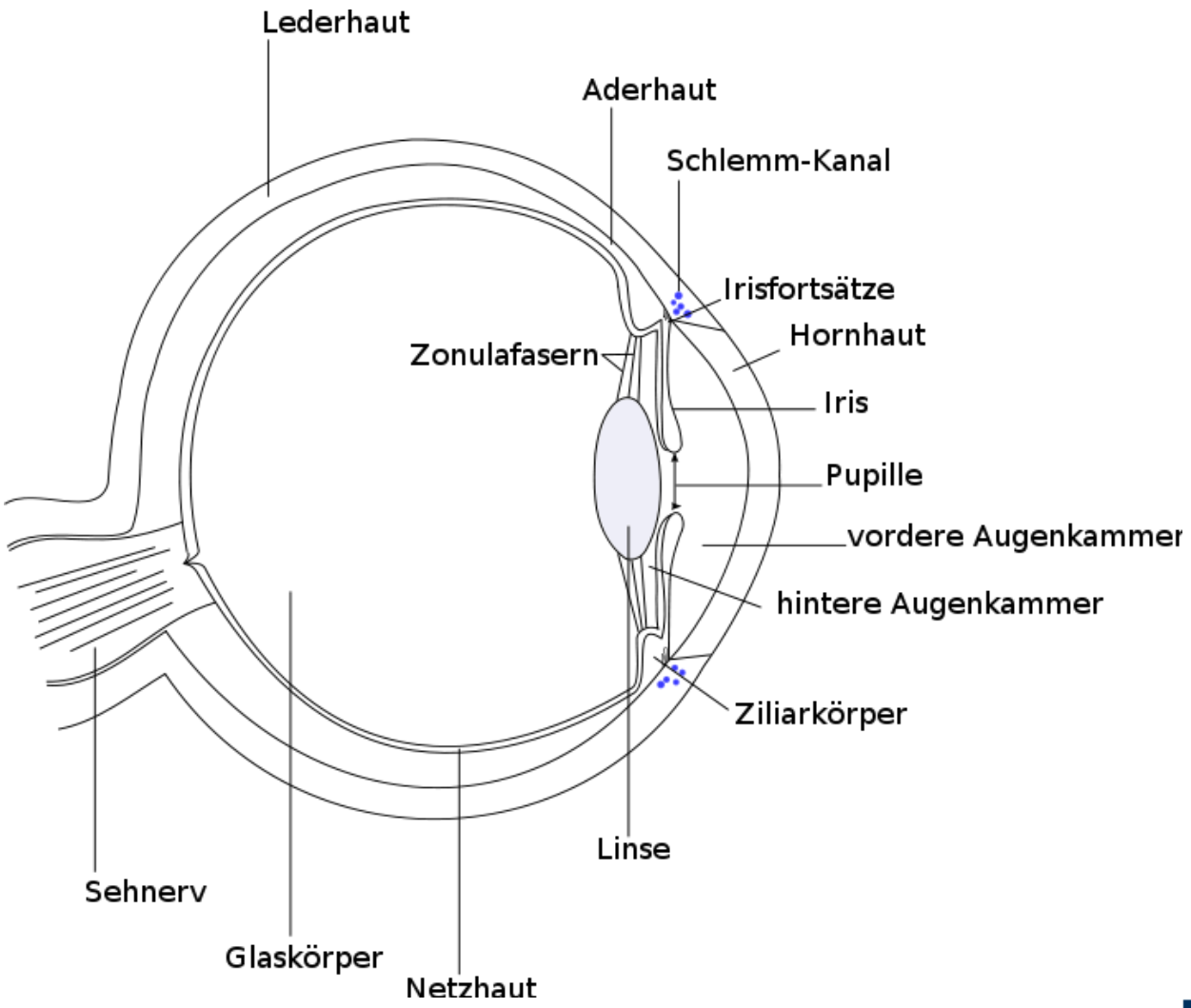
Abb. nach Feidendegen, 2005

# Genomische Instabilität

- Überlebende Zelle zeigen erst lange Zeit nach Exposition Chromosomenaberrationen und Mutationen, die sich direkt nach Bestrahlung nicht zeigten

- Mechanismus völlig unbekannt

# Die strahleninduzierte Katarakt




http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eye_scheme_bw32.svg

# Bisher

Bisher ging man (Empfehlung ICRP) davon aus, dass die Katarakt eindeutig ein *deterministischer Effekt* ist mit *Schwellendosen* von:

- 0,5 bis 2 Gy nach akuter Exposition und
- 5 bis 6 Gy nach chronischer Exposition.

⇨ Organgrenzwert für die Augenlinse:
150 mSv/a für beruflich Strahlenexponierte bzw.
15 mSv/a für allgemeine Bevölkerung

Latenzzeit bis zu mehreren Jahrzehnten (invers zur Dosis)

# Jetzt

## Verschiedene Studien weisen auf fehlende Schwellendosen hin

Bsp:

- *Nakashima et al. 2006:*
  *„A reanalysis of atomic bomb cataract data, 2000-2002: a threshold analysis“*
- *Chodik et al 2008:*
  *„Risk of Cataract after Exposure to Low Doses of Ionizing Radiation:*
  *A 20-Year Prospective Cohort Study among US Radiologic Technologists“*

## Weitere Erkenntnisse durch Studien an:

- Überlebende des Atombombenabwurfs (*Neriishi et al. 2007*)
- Liquidatoren von Tschernobyl (*Worgul et al. 2007*)
- Astronauten und Piloten (*Cucinotta et al. 2001, Rafnossen et al. 2005, Jones et al. 2007*)

# Erkenntnis

- Rekonstruierte Strahlendosen im Bereich von 5 - 100 mGy
- Zunahme des relativen Risikos unabhängig vom Expositionszeitraum: **1,5 pro 1 Gy**
- Existenz einer Schwellendosis umstritten
- Einordnung von strahleninduzierten Katarakten wird überdacht: „Deterministischer Strahlenschaden“ vs. „Stochastischer Strahlenschaden

## Aktuelle Empfehlung der ICRP:

Absenkung des **Organgrenzwertes für Augen** von 150 mSv im Jahr auf **20 mSv im Jahr** für beruflich strahlenexponierte Personen der Kategorie A.

# „No – cancer“ Effekte

- Bisher glaubte man, Herz-Kreislauf-Schäden seien nur durch sehr hohe Strahlendosen (mehrere 10 Gy) auslösbar.
- neuere Studien (*Hiroshima/Nagasaki, Mayak*) zeigen, dass zumindest bis hinunter zu 0,5 Gy Herz-Kreislauf-Probleme auftreten können.
- Der biologische Mechanismus ist nach wie vor nicht vollständig geklärt.

# Fazit

## Nach allem, was wir wissen:

- kann es sein, dass auch niedrige Strahlendosen in seltenen Fällen Tumoren und in sehr seltenen Fällen Erbkrankheiten auslösen,
- ist das Risiko im niedrigen Dosisbereich nur noch rechnerisch erfassbar, nicht mehr mit Hilfe von epidemiologischen Studien,
- können neue Erkenntnisse zum Risiko im Niedrigdosisbereich nur über interdisziplinäre Forschungsaktivitäten insbesondere unter Einbeziehung (molekular-)biologischer Untersuchungen erwartet werden.