

# Die LNT-Hypothese im Lichte der Strahlenforschung

Jürgen Kiefer  
Universität Giessen

## Strahlenwirkungen auf den Menschen

### Akute Wirkungen

#### **Funktionsstörungen von Organen:**

Blutbildendes System, Magen Darm-Trakt, Fertilität, Haut  
Teratogene Wirkungen  
Augenkatarakte  
Akutes Strahlensyndrom und akuter Strahlentod

#### **Charakteristika:**

*Ausmaß* ist dosisabhängig  
Effekte sind *deterministisch*  
Es existieren Schwellendosen

### Spätwirkungen

Genetisches Risiko durch Keimzellmutationen, Krebs

#### **Charakteristika:**

*Wahrscheinlichkeit* ist dosisabhängig  
Effekte sind *stochastisch*, d. h. zufallsgesteuert  
Schwellendosen sind nicht bekannt

## ICRP-draft 2005

The averaging of absorbed dose and the summing of mean doses in different organs and tissues of the human body, as given in the definition of all the protection quantities, is only possible under the assumption of a linear dose-response relationship with no threshold (LNT).

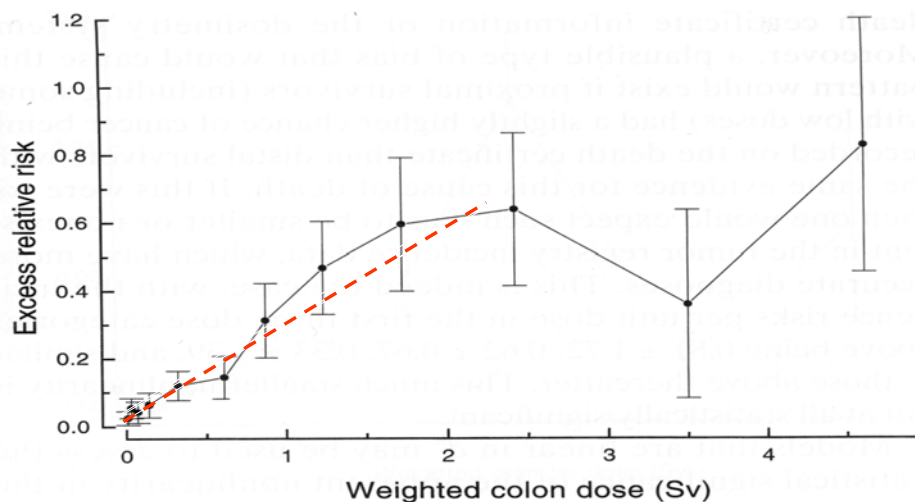
**All protection quantities rely on these hypotheses.**

## Epidemiologische Studien

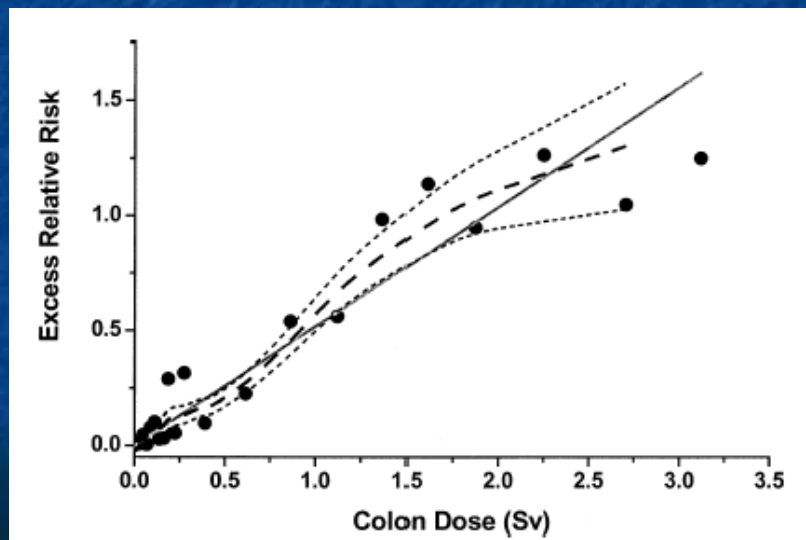
## Grundlegende Studien zur Strahlencancerogenität

- **Japanische Mortalitätsstudie 1950-1990:**  
86 572 Personen, 2 812 863 Personenjahre, mittlere Dosis (Exponierte): 0,21 Sv  
*D. A. Pierce et al., Radiat. Res. 146, 1-27 (1996).*
- **Japanische Mortalitätsstudie 1950-1997:**  
86 572 Personen, 2 812 863 Personenjahre, mittlere Dosis (Exponierte): 0,21 Sv  
*D. L. Preston, D. Let al., Radiat. Res. 160, 381-407 (2003).*
- **Japanische Inzidenzstudie 1950-1987:**  
79 972 Personen, 1 950 567 Personenjahre, mittlere Dosis (Exponierte): 0,23 Sv  
*D. E. Thompson et al., Radiat. Res. 137 (Suppl.), S17-S67 (1994).*
- **Beruflich Strahlenexponierte (Mortalität):**  
95 673 Personen 2 124 526 Personenjahre, mittlere Dosis (Exponierte): 0,04 Sv  
*E. Cardis et al., Radiat. Res. 142, 117-132 (1995).*

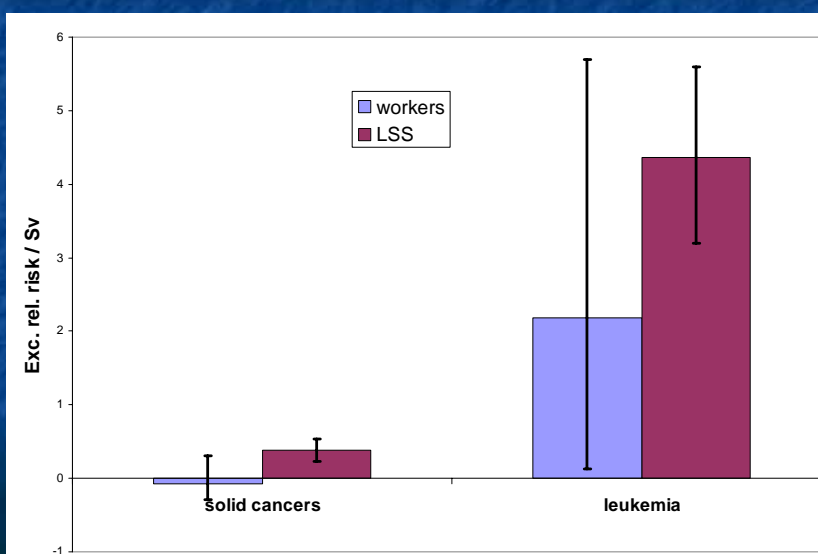
## Solide Tumoren (atomic bomb survivors 1950-1990)



## Solide Tumoren (atomic bomb survivors 1950-1990)



## Krebsmortalität bei Atombombenopfern und beruflich Exponierten



## Zwischenresumé Epidemiologie

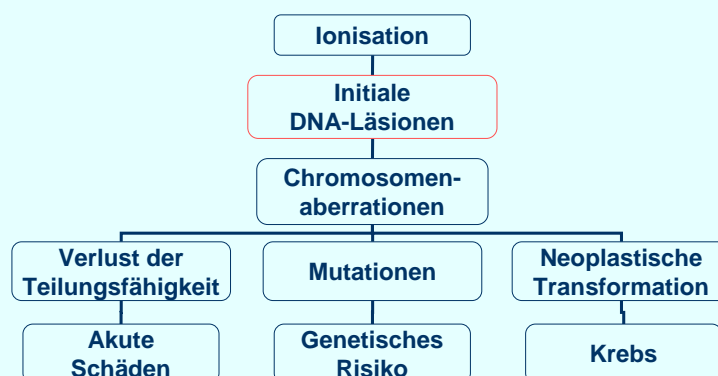
- Die Dosisabhängigkeit für solide Tumoren ist mit einer linearen Funktion kompatibel.
- Statistisch signifikante Erhöhungen des relativen Risikos sind  $>100$  mGy fest zu stellen.

## Strahlenbiologische Überlegungen

# Physik

- Im subzellulären Bereich gibt es keine beliebig kleinen Energiedepositionen.
- Bei einer Verringerung der makroskopischen Dosis verringert sich nur der Anteil der getroffenen Zellkerne
- Die (minimale) „Elementardosis“ hängt nur von der Strahlungsart ab.

## Entstehungsgang biologischer Strahlenwirkungen



## Anteile getroffener Zellen (Kernquerschnitt 100 $\mu\text{m}^2$ )

Strahlungsart	LET keV/ $\mu\text{m}$	% getroffener Zellkerne			"Elementar- dosis" mGy
		1 mGy	10 mGy	100 mGy	
$^{60}\text{Co-}\gamma$	0,23	93	100	100	0,37
200 kV Röntgen	1,7	31	98	100	2,7
30 kV Röntgen	5	12	74	100	8
5,3 Alpha	43	1	14	77	69

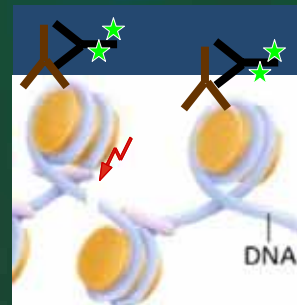
## DNA-Läsionen: Doppelstrangbrüche

- Bisherige Methoden (z. B. Pulsfeld-Gelelektrophorese) erlauben die Quantifizierung nur im Gray-Bereich
- Mit Hilfe von Immun-Fluoreszenz-Verfahren können DSB auch nach ca. 1 mGy nachgewiesen werden.
- Die Induktionskurve verläuft über 5 Größenordnungen linear.

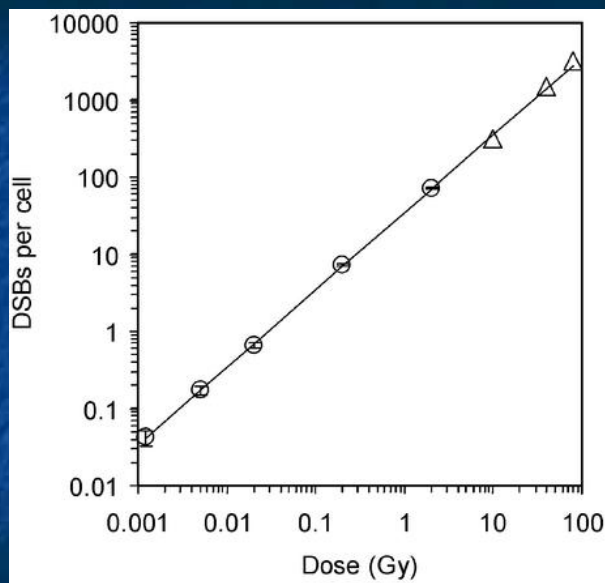
# Immuno-Fluoreszenz-Nachweis von DNA-Doppelstrangbrüchen

[Rothkamm und Löbrich, PNAS 100, 4943 (2003)]

- ★ Fluorochrom
- Y Sekundärer Antikörper
- Y Primärer Antikörper
- Phosphatgruppe am Histon



# Lineare Induktion von Doppelstrangbrüchen



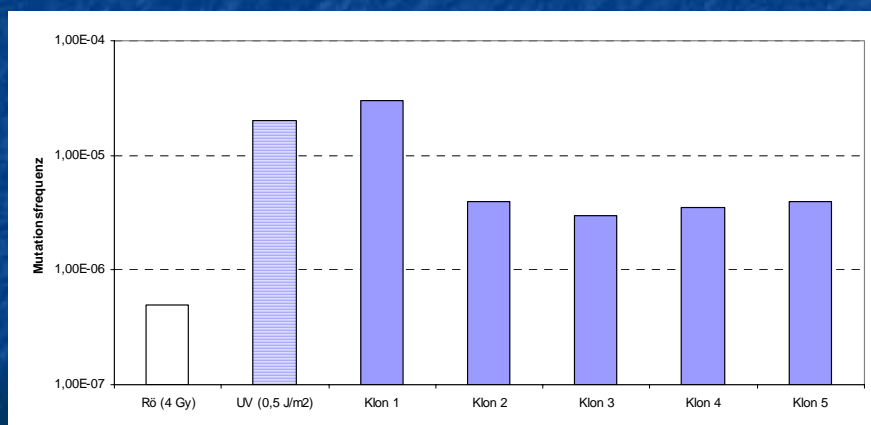
Rothkamm und Löbrich, PNAS 100, 4943 (2003)



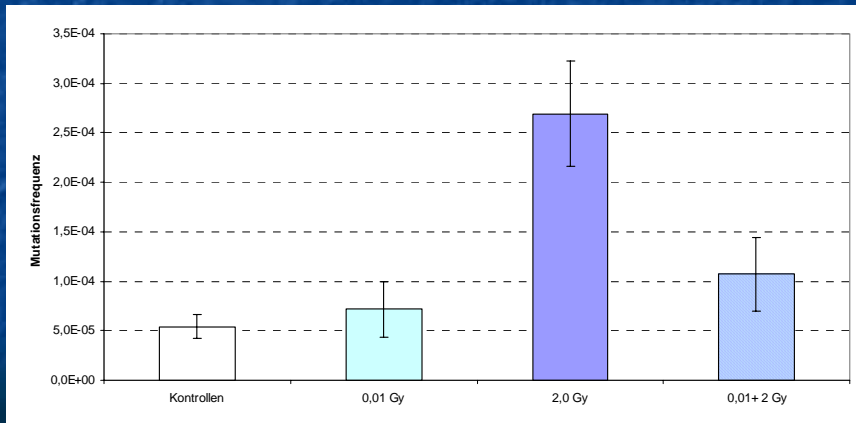
## Neuere Entwicklungen in der Strahlenbiologie

- Genomische Instabilität
- „Adaptive Response“
- „Bystander Effect“
- Keimbahn-Minisatelliten-Mutationen

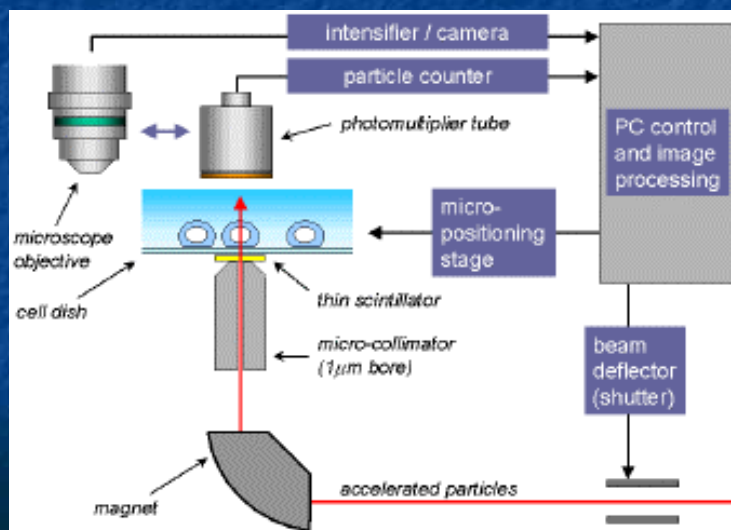
## Genomische Instabilität (Mutation zur Ouabain-Resistenz)



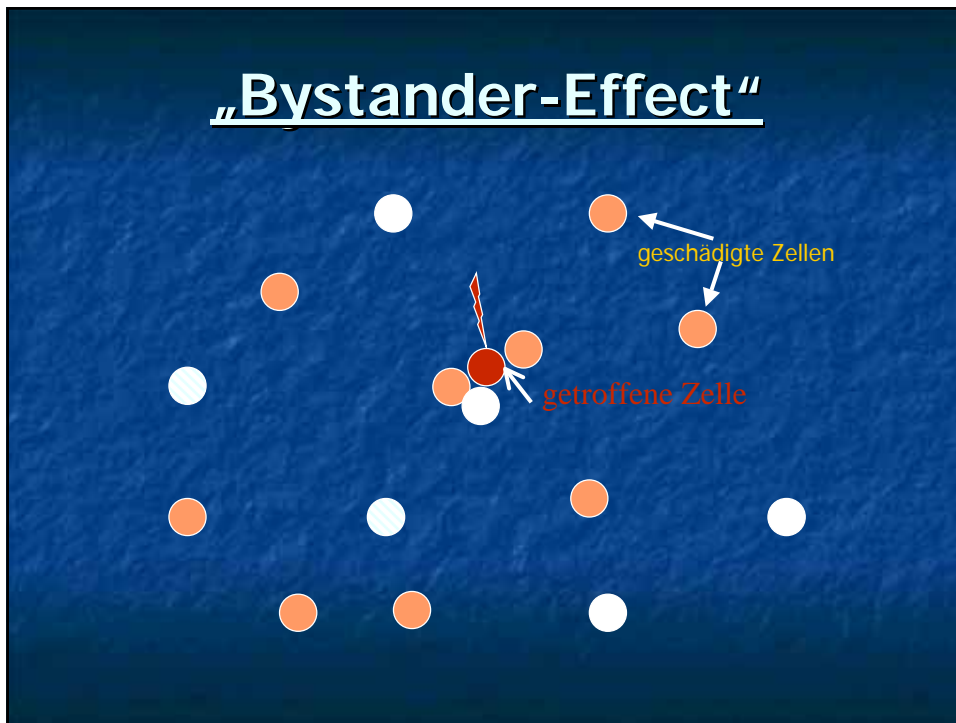
# „Adaptive Response“



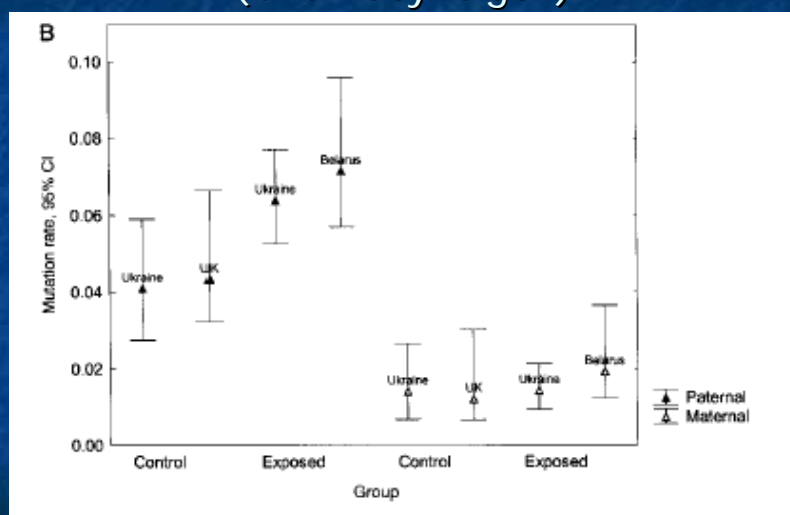
# „Microbeam“ des Gray Cancer Institute, Northwood/UK



# „Bystander-Effect“



## Keimbahn-Minisatelliten-Mutationen (Chernobylfolgen)

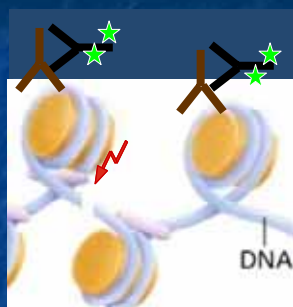


Y. Dubrova et al. , Am. J. Hum. Gen.71, 801 (2002)

## Strahlenschutz und „neue Effekte“

- „**Genomische Instabilität**“: Interessanter Ansatz zur Erklärung der Strahlencarcinogenese. Keine Auswirkung auf den Strahlenschutz, da inhärent auch schon in jetzigen Risikoschätzungen
- „**Adaptive Response**“: Bedeutung nur bei Mehrfachexposition. Mögliche Relevanz für DDREF.
- „**Bystander Effect**“: Unklar bei in-vivo-Exposition. Könnte bei sehr niedrigen Dosen Risikoschätzungen modifizieren.
- **Keimbahn-Minisatelliten-Mutationen**: Genetische Bedeutung unklar, Ergebnisse außerdem umstritten

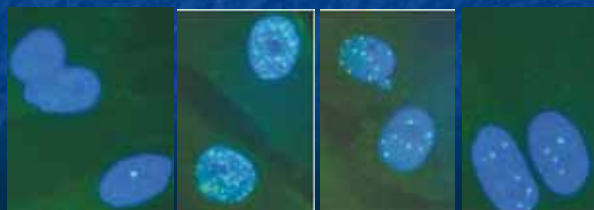
## $\gamma$ -H2AX Immun-Fluoreszenz-Mikroskopie (IFM)



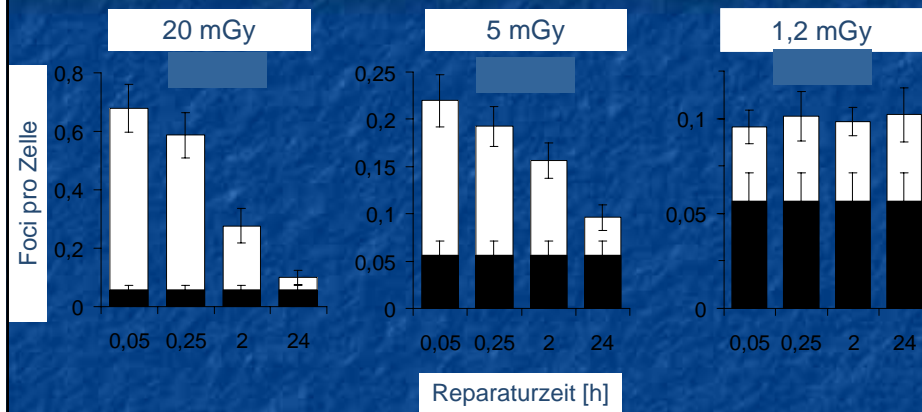
- ★ Fluorochrom
- Y Sekundärer Antikörper
- Y Primärer Antikörper
- P Phosphatgruppe am Histon

Reparaturzeit

Kontrolle

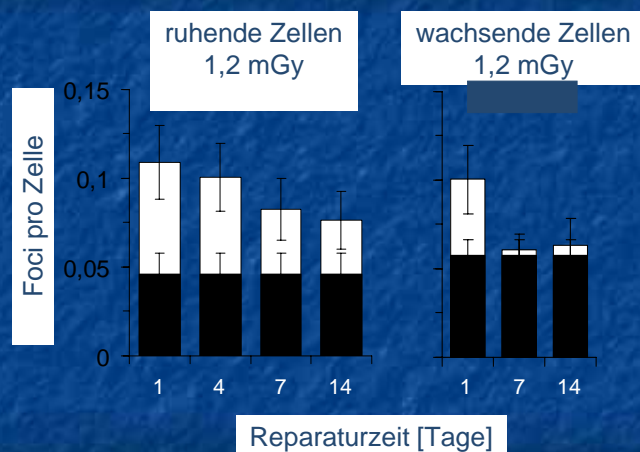


## DSB-Reparatur nach niedrigen Dosen



➤ Im mGy-Bereich ist die DSB-Reparatur stark beeinträchtigt

## Unreparierte DSBs nach langen Zeiten



➤ DSBs verschwinden in wachsenden Zellen

