Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der
Strahlenschutzkommission
Postfach 12 06 29
D-53048 Bonn

http://www.ssk.de

Wirkungsmechanismen und Gesundheitseffekte von Strahlenexpositionen

Klausurtagung 2019 der Strahlenschutzkommission (SSK)

Verabschiedet in der 307. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 03.07.2020

Vorwort

Seit 1981 führt die Strahlenschutzkommission (SSK) in nahezu jährlichem Turnus Klausurtagungen oder für einen erweiterten Teilnehmerkreis geöffnete Jahrestagungen durch. Hier werden sowohl wissenschaftliche Grundsatzthemen als auch spezielle aktuelle Fragen des Strahlenschutzes diskutiert. Das Thema der Klausurtagung 2019, die am 25. und 26. September 2019 in Dresden stattfand, lautete Wirkungsmechanismen und Gesundheitseffekte von Strahlenexpositionen.

Dem Programmkomitee gehörten an:

- Prof. Dr. Michael-John Atkinson (Helmholtz Zentrum München)
- Prof. Dr. Achim Enders (TU Braunschweig)
- PD Dr. Anna Friedl (Ludwig-Maximilians-Universität München)
- Dr. Peter Jacob (Schliersee)
- Dipl.-Ing. Rüdiger Matthes (Feldkirchen-Westerham)
- Prof. Dr. Hajo Zeeb (Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie BIPS GmbH, Bremen)

Bonn, im Juli 2020

Dr. Peter Jacob
Vorsitzender des Programmkomitees

Prof. Dr. Werner Rühm
Vorsitzender der Strahlenschutzkommission

INHALT

Vorwort **2**
1 Einleitung **4**
2 Diskussion von Forschungsprioritäten **4**
2.1 Wirkungsmechanismen nichtionisierender Strahlung 4
2.2 Wirkungsmechanismen ionisierender Strahlung 5
2.3 Interaktion ionisierender Strahlung mit anderen Noxen 6
2.4 Radon 7
2.5 Epidemiologie 7
2.6 Risikoreduktion 7
3 Abschlussbemerkung **8**
Anhang **9**
Programm der Klausurtagung **9**
Zusammenfassungen der Vorträge **11**

1 Einleitung

Die Klausurtagung 2019 der Strahlenschutzkommission (SSK) widmete sich dem Thema Wirkungsmechanismen und Gesundheitseffekte von Strahlenexpositionen. Ziele der Tagung waren

- die Vermittlung grundlegenden Wissens zu Strahlenrisiken,
- die Darstellung neuerer Erkenntnisse,
- das Herausarbeiten von Gemeinsamkeiten und Unterschieden im Wissensstand von und Umgang mit Gesundheitsrisiken durch Expositionen mit ionisierender und nichtionisierender Strahlung,
- die Diskussion von Forschungsprioritäten.

Die Tagung war in sechs Sitzungen gegliedert, eine Einführung mit zwei Überblicksvorträgen zu Risiken durch ionisierende und nichtionisierende Strahlung, insgesamt vier Sitzungen mit jeweils drei Fachvorträgen zu den beiden Themenkomplexen Mechanismen und Gesundheitseffekte und eine Abschlussdiskussion zu Forschungsprioritäten, die mit vier fünfminütigen Impulsvorträgen eingeleitet wurde. Das Programm der Tagung und die Zusammenfassung der Vorträge befinden sich im Anhang.

Das folgende Kapitel listet Forschungsprioritäten, die in den Vorträgen und in der Abschlussdiskussion genannt wurden.

2 Diskussion von Forschungsprioritäten

Der in den fünf Themenblöcken mit insgesamt 14 Vorträgen dokumentierte Wissensstand war im letzten Sitzungsblock der Klausurtagung Fundament und Ausgangspunkt für die Fragestellung, welche zukünftigen Forschungsprioritäten von den anwesenden Teilnehmerinnen und Teilnehmern gesehen werden. Vier Impulsvorträge zu den Themenbereichen Wirkungsmechanismen nichtionisierender Strahlung, Wirkungsmechanismen ionisierender Strahlung, Epidemiologie und Modellierung gaben hierzu Denkanstöße oder auch schon konkretere Richtungen vor.

Neben den schon in den Impulsvorträgen adressierten Aspekten wurde vielfach auf die Notwendigkeit hingewiesen, die Interaktion ionisierender Strahlung mit anderen Noxen bei der Krebsentstehung für die Risikoabschätzung, den Themenkomplex Radon sowie Möglichkeiten der Risikoreduktion zu untersuchen. Als generelle Ziele wurden u. a. eine personalisierte Risikoabschätzung sowie ein besseres Risikomanagement genannt.

2.1 Wirkungsmechanismen nichtionisierender Strahlung

In weiten Teilen des nichtionisierenden Strahlungsspektrums basiert das Schutzkonzept auf den gut verstandenen Wirkungsmechanismen, die erst oberhalb bestimmter Expositionsschwellen gesundheitlich relevant werden. Dieses Konzept steht auch in Einklang mit grundsätzlichen biophysikalischen Betrachtungen. Aufgrund energetischer Worst-case-Abschätzungen wird deutlich, dass durch äußere Feldeinwirkung ein molekularer Energieeintrag zur Initiierung chemischer oder physiologischer Reaktionen nicht direkt möglich erscheint. Berichte über gesundheitliche Wirkungen bei schwachen Expositionen können mit diesen Konzepten nicht erklärt werden und führten zu einer Diskussion derzeit spekulativer aber als zumindest plausibel erscheinender Wirkungen, deren Aufklärung Gegenstand künftiger Forschung sein sollte. Als Beispiel für einen möglichen Wirkungsmechanismus wurden direkte magnetische Interaktionen genannt.

Die Frage, inwieweit eine schwache Exposition durch niederfrequente Magnetfelder einen Risikofaktor für die kindliche Leukämie darstellt, ist nach wie vor nicht eindeutig geklärt. Epidemiologische Untersuchungen stützen diese Theorie, wenngleich ein Wirkmechanismus bisher nicht bekannt ist. Es wird deshalb (durchaus kontrovers) diskutiert, ob eine Aufklärung der grundsätzlichen Entstehungsmechanismen der kindlichen Leukämie unter Beteiligung der Strahlenschutzforschung erfolgversprechend ist.

Die bislang vorliegenden epidemiologischen Erkenntnisse über einen eventuellen Zusammenhang elektromagnetischer Exposition und neurodegenerativer Erkrankungen sind nicht eindeutig. Ein entsprechender Wirkungsmechanismus ist ebenfalls nicht etabliert. Es wurde die Ansicht vertreten, dass nur Kohortenstudien mit langer Beobachtungszeit und prospektiver Expositionsabschätzung in Zukunft zuverlässigere Daten für diese Frage liefern können.

Eine besondere Rolle bezüglich der gesundheitlichen Risiken nichtionisierender Strahlung spielt die UV-Strahlung. Sie ist der wesentliche Risikofaktor für Hautkrebserkrankungen, deren Inzidenzraten steigen. Ein Schwerpunkt der zukünftigen Forschung sollte die weitere Aufklärung der molekularen Mechanismen sein, um mögliche Risiken und Risikofaktoren auf dieser Ebene in ihrer Bedeutung einschätzen zu können.

Die zunehmende Anwendung nichtionisierender Strahlung am Menschen mit hohen Expositionen sollte begleitet werden durch Erhebung der expositionsabhängigen Wirkungen (und Nebenwirkungen), um zukünftig eine bessere Datenlage zur Abschätzung der Risiken derartiger Anwendungen zu haben.

2.2 Wirkungsmechanismen ionisierender Strahlung

Trotz einiger Jahrzehnte intensiver Forschung ist die Wirkungsweise der Krebsinduktion durch ionisierende Strahlung noch nicht in Gänze verstanden. Ein Weg erfolgt über das genotoxische Potenzial, also die Entstehung von DNA-Schäden durch direkte Energiedeposition oder Radikalangriffe, welche durch fehlerhafte Reparatur zu Mutationen und Chromosomenaberrationen führen können. Wenn krebsrelevante Gene von den Veränderungen betroffen sind, können diese zur Krebsentstehung beitragen. Dieser Weg ist relativ gut verstanden und neue Analyseverfahren (high-throughput Analysen) haben in den letzten Jahren bestätigt, dass Zellen in Tumoren neben sehr häufigen Veränderungen in nicht-relevanten Genen (Passenger-Mutationen) auch mehrere sogenannte Driver-Mutationen enthalten, die offenbar direkt für die Ausbildung der Krebs-Charakteristiken verantwortlich sind. Strahlung kann aber auch andere kanzerogene Prozesse verursachen, z. B. chronische Entzündungsreaktionen, chronischen oxidativen Stress, epigenetische Veränderungen, Immunsuppression oder Veränderungen der zellulären und extrazellulären Umgebung. Der Beitrag dieser Prozesse ist weitgehend ungeklärt.

Die Notwendigkeit einer weiteren Aufklärung der Wirkungsmechanismen wurde in mehreren Diskussionsbeiträgen betont; dabei wurde auf die Bedeutung relevanter zellulärer Systeme, z. B. adulte Stammzellen, ebenso hingewiesen wie auf das Potenzial neuer Tiermodelle. Um die Bedeutung einzelner strahleninduzierter Schritte im komplexen Prozess der mehrstufigen Krebsentstehung besser zu verstehen, wurde angeregt, die Wechselwirkung ionisierender Strahlung mit anderen Noxen (exogene sowie endogene) verstärkt zu untersuchen. Ein verbessertes Verständnis der Interaktionen der Risikofaktoren und der zeitlichen Abläufe in der Krebsentstehung eröffnet auch die Möglichkeit zu untersuchen, wie sich nach einer Strahlenexposition das persönliche Krebsrisiko durch Interventionen (Lebensstilfaktoren, Medikationen) verringern ließe. Für das individuelle Risiko von Krebserkrankungen nach Strahlenexposition sind neben Lebensstilfaktoren und Expositionen mit anderen Noxen auch genetisch determi-

nierte Variationen in der Zellantwort auf Bestrahlung von Bedeutung, aber bislang noch unzureichend untersucht. Es wurde vorgeschlagen, in künftigen Studien vermehrt mechanistische, genetische und epidemiologische Untersuchungen zu kombinieren.

Neben dem Risiko für Krebserkrankungen dürfen andere mögliche gesundheitliche Folgen nicht außer Acht gelassen werden. Beispielsweise ist in den letzten Jahren die Strahlenwirkung auf die Neurogenese und auf kognitive Fähigkeiten vermehrt in den Blickpunkt gekommen. Eine weitere mechanistische Aufklärung der Entstehung von Nicht-Krebserkrankungen sowie ihrer Dosis-Wirkungsbeziehungen ist daher wichtig.

2.3 Interaktion ionisierender Strahlung mit anderen Noxen

Die gesundheitliche Wirkung ionisierender Strahlung kann durch andere Risikofaktoren modifiziert werden. Durch die Fokussierung auf die ionisierende Strahlung allein, ohne Berücksichtigung von Co-Expositionen, z. B. mit anderen kanzerogenen Stoffen, oder für die Strahlenwirkung relevanten Lebensstileinflüssen, werden möglicherweise Fehleinschätzungen der Wirkungsweise sowie des Ausmaßes des strahlenbedingten Risikos hervorgerufen. Insofern wurde in der Diskussion über zukünftige Forschungsprioritäten mehrfach auf die Bedeutung der Forschung zu Interaktionen zwischen ionisierender Strahlung und anderen Noxen hingewiesen.

Einige Karzinogene wurden dabei als besonders relevant für die entsprechende Forschung angesehen. Dazu gehören Tabakrauch, Asbest und bestimmte chemische Substanzen (z. B. organische Verbindungen) sowie Schwermetalle und Medikamente mit karzinogenem Potenzial, die möglicherweise auch das strahlenbedingte Risiko in entsprechenden Expositionszusammenhängen modifizieren. Außerdem wurde über berufliche Einflussfaktoren wie Staub und Lärm in ihrem Bezug zu ionisierender Strahlung diskutiert; auch hier sind Interaktionen möglich, wenn z. B. durch entsprechende Expositionen Gewebe oder Organe eine unterschiedliche Sensitivität gegenüber ionisierender Strahlung aufweisen.

In Bezug auf Schilddrüsenkarzinome wurde speziell auf die Bedeutung der Nitratbelastung des Trinkwassers hingewiesen; entscheidend ist hierbei für zukünftige Studien neben einer ausreichenden Studiengröße eine umfassende Expositionserfassung nicht nur hinsichtlich der ionisierenden Strahlung, sondern genauso für die weiteren Expositionen und Faktoren, die in Bezug auf Interaktionen untersucht werden sollen.

In diesem Zusammenhang wurde auf die Potenziale großer Kohortenstudien hingewiesen; dabei wurde konkret auf die bundesweite prospektive NAKO Gesundheitsstudie eingegangen. In der NAKO Gesundheitsstudie werden neben soziodemografischen und medizinischen auch umfangreiche Expositionsdaten zu vielen Lebensbereichen erhoben, allerdings konnte eine Erhebung der Strahlenexposition bisher nur für eine Teilstichprobe von ca. 3 000 der insgesamt über 200 000 Teilnehmenden und nur mit Fokus auf medizinische Strahlenexpositionen umgesetzt werden. Die berufliche und die natürliche Strahlenbelastung wurden nicht gemessen bzw. rekonstruiert. Damit erscheinen die Analysemöglichkeiten innerhalb der NAKO Gesundheitsstudie gerade in Bezug auf Interaktionen derzeit extrem limitiert, zumal oftmals eingeschränkte statistische Power für derartige Auswertungen mit Interaktionstermen vorliegt. In einem Diskussionsbeitrag wurde auf das große Potenzial der NAKO Gesundheitsstudie für die Erforschung der Strahlenwirkung niedriger Dosen hingewiesen, die sich durch eine Erhebung der gesamten Strahlenexposition in einer deutlich größeren Teilstichprobe ergeben würde. Ob andere große Kohortenstudien in Deutschland mehr Potenzial für die Untersuchungen von Interaktionen bieten, blieb in der Diskussion offen.

2.4 Radon

Radon wird nach Rauchen als zweitwichtigster Auslöser von Lungenkrebs angesehen und ist in den letzten Jahren zunehmend bei Strahlenschutzmaßnahmen berücksichtigt. Bezüglich der Mechanismen der Radonwirkung besteht neben den in Abschnitt 2.2 genannten offenen Fragen zudem Unklarheit in Bezug auf die Targetzellen für Lungenkrebsinduktion. Deren Kenntnis würde zu verbesserten dosimetrischen Modellen und somit zu einer Klärung der kontroversen Diskussionen um den Dosiskonversionskoeffizienten beitragen. Zudem wurde vorgeschlagen, den Strahlenwichtungsfaktor für Alpha-Strahlung zu überprüfen.

Auch der Einsatz von Radon zur Therapie entzündlicher Erkrankungen wirft Fragen nach der Verteilung in verschiedenen Körpergeweben und nach Wirkmechanismen auf.

2.5 Epidemiologie

Inwieweit immer größere (nationale wie internationale) Studien das Potenzial bieten, innovative Forschungsansätze aus Strahlenbiologie und Epidemiologie sinnvoll zusammenzuführen, wurde kritisch diskutiert. Einem Plädoyer für kleinere, genauere und informationsreichere Studien stand die Position gegenüber, dass es mittlerweile auch durchaus sehr große Studien gibt, die eben diese Informationstiefe für viele Teilnehmende bieten. Darüber hinaus wurde thematisiert, dass existierende große Studien nicht als monolithische Blöcke betrachtet werden dürften, sondern dass das Potenzial der Augmentierung dieser Studien durch zusätzliche Informationen ausgeschöpft werden sollte. Dabei wären Tiefe und Breite der Informationsanreicherung unter wissenschaftlichen und ökonomischen Aspekten in ein sinnvolles Verhältnis zu setzen. Das Argument, dass schon erhebliche Mittel in große Studien geflossen seien und deshalb nicht noch mehr Mittel dort alloziert werden sollten, verkenne das Potenzial eines erheblichen Erkenntnisgewinns durch zusätzliche Datenerhebung in diesen Studien.

2.6 Risikoreduktion

Bei der allgemeinen Diskussion über zukünftige konkrete Beiträge zur Risikoreduktion wurden verschiedene Ansätze vorgeschlagen. Die wissenschaftliche Basis für diese Schritte spielte hierbei eine wichtige Rolle. Spezifisch wurde zunächst die medizinische Strahlenexposition als wichtige Expositionsquelle für die Allgemeinbevölkerung und beruflich strahlenexponierte Personen hervorgehoben. Eine verbesserte Modellierung des Risikos für Krebserkrankungen – und ggf. für andere Gesundheitseffekte – durch medizinische Expositionen wurde gefordert, um gezielt Nebeneffekte der Behandlungen reduzieren zu können. Dieses Argument wurde um die Notwendigkeit einer genaueren Untersuchung der biologischen (Wechsel-)Wirkungen von Strahlentherapien erweitert, da diese Therapien häufig genutzt werden und Krebspatientinnen und -patienten länger überleben. Individuelle Faktoren spielen sowohl bei der direkten therapeutischen Wirkung als auch bei möglichen Langzeitfolgen eine wichtige Rolle, insofern muss zukünftige Forschung mit Blick auf Risikoreduktion auch hierzu zunehmend genauere Informationen bereitstellen. Bisher werden Risiko und Nutzen von Strahlenanwendungen zu selten angemessen gegeneinander abgewogen. Eine personalisierte Risikoabschätzung kann hierbei von Interesse sein.

In Hinsicht darauf, dass nicht nur individuelle, sondern auf Populationsebene umzusetzende Maßnahmen des Strahlenschutzes, etwa durch gesetzliche Regulierung oder Risikokommunikation, realisiert werden, wurde die Notwendigkeit angesprochen, diese Maßnahmen zu evaluieren und auf Basis der Ergebnisse zu adaptieren und zu optimieren. Als Beispiele wurden Maßnahmen bezüglich des UV-Schutzes oder zur Verringerung von innerhäuslichen Radon-Konzentrationen genannt, deren bevölkerungsbezogene Umsetzung und Wirkung zu prüfen sei.

Empfehlungen zu allgemeinen Maßnahmen, z. B. Veränderungen des Lebensstils, wurden als weiteres wichtiges Thema einer Risikoreduktion nach unfallbedingten erhöhten Strahlenexpositionen, die große Bevölkerungsanteile betreffen, diskutiert. Entscheidend ist hierbei die Risikokommunikation. Lehren aus der Bewältigung der Unfälle in Tschernobyl und Fukushima sollten genutzt werden.

3 Abschlussbemerkung

Insgesamt hat sich der Kenntnisstand der Wirkungsmechanismen und Gesundheitseffekte von Expositionen mit ionisierender und nichtionisierender Strahlung weiterhin erheblich verbessert. Andererseits bleiben wichtige für den Strahlenschutz relevante Fragen noch offen. Dementsprechend wurde von den Teilnehmerinnen und Teilnehmern eine Reihe von Empfehlungen für zukünftige Forschung gegeben. Einen konkreten Regelungsbedarf hat die Klausurtagung allerdings nicht ergeben.

Anhang

Programm der Klausurtagung

Mittwoch, 25. September 2019			
	C. Greipl, J. Breckow	**Begrüßung**	09:00
(I) Themenblock Einführung Sitzungsleiterin: A. Friedl			
1	**P. Jacob**	**Krebsrisiken und ihre Unsicherheiten in ausgewählten Expositionsszenarien ionisierender Strahlung**	09:20
2	**E. van Rongen**	**The good, the bad and the ugly: an overview of non-ionizing radiation**	09:55
Kaffeepause 10:30 bis 11:00 Uhr			
(II) Themenblock Mechanismen I Sitzungsleiter: W.-U. Müller			
3	**A. Friedl**	**Neue Erkenntnisse zur Tumorentstehung aus molekularen Analysen**	11:00
4	**S. Moertl**	**Rolle der Epigenetik bei der Induktion von Gesundheitseffekten**	11:30
5	**A. Enders**	**Bekannte und spekulative molekulare Wirkmechanismen im nichtionisierenden Bereich**	12:00
Mittagspause 12:30 bis 13:30 Uhr			
(III) Themenblock Mechanismen II Sitzungsleiter: A. Enders			
6	**C. E. Rübe**	**Auswirkungen niedriger Strahlendosen auf die Neurogenese**	13:30
7	**R. Greinert**	**UV-Strahlenexposition und molekulare Mechanismen der Hautkrebsentstehung**	14:00
8	**C. Fournier**	**Aktuelle Forschung zum genetischen Risiko und der therapeutischen Wirkung von Radon**	14:30
Kaffeepause 15:00 bis 15:30 Uhr			
(IV) Themenblock Gesundheitseffekte I Sitzungsleiter: H. Zeeb			
9	**M. Feychting**	**ELF magnetic fields and childhood leukemia**	15:30
10	**M. Kreuzer**	**UNSCEAR: Lungenkrebsrisiko durch Radonexposition**	16:00
11	**C. Reiners**	**Nicht-Krebserkrankungen der Schilddrüse nach Strahlenexposition**	16:30

Donnerstag, 26. September 2019			
(V) Themenblock Gesundheitseffekte II Sitzungsleiter: R. Matthes			
12	**M. Röösli**	**Non-ionizing radiation and neurodegenerative diseases: what is the epidemiological evidence?**	9:00
13	**H. Zeeb**	**Wirkung von Niedrigdosisstrahlung in der Kindheit: Ergebnisse neuer Studien**	9:30
14	**W. Rühm**	**Neue Erkenntnisse aus der Life Span Study (LSS)**	10:00
Kaffeepause 10:30 bis 11:00 Uhr			
Abschlussdiskussion: Forschungsprioritäten Sitzungsleiter: P. Jacob			
15	**M. Rosemann**	**Impulsvortrag: Mechanismen − Ionisierende Strahlung (IR)**	11:00
16	**R. Matthes**	**Impulsvortrag: Mechanismen − Nichtionisierende Strahlung (NIR)**	11:05
17	**M. Eidemüller**	**Impulsvortrag: Modellierung**	11:10
18	**M. Blettner**	**Impulsvortrag: Epidemiologie**	11:15
	Diskussion		11:20
	C. Greipl	**Abschlussworte**	12:20
Ende der Veranstaltung ca. 12:30 Uhr			

Zusammenfassungen der Vorträge

Themenblock Einführung:

Krebsrisiken und ihre Unsicherheiten in ausgewählten Expositionsszenarien ionisierender Strahlung

Dr. Peter Jacob, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg (i. R.)

Eine UNSCEAR-Expertengruppe (Wolfgang-U. Müller, Iulian Apostoaei, Kioji Furukawa, Christian Kaiser und Dominique Laurier) hat Unsicherheiten von Risikoschätzungen für ausgewählte Szenarien der Exposition mit ionisierender Strahlung analysiert. Die Szenarien wurden aus „neuen Studien", d. h. den Studien der Leukämieinzidenz nach CT-Untersuchungen während der Kindheit in Großbritannien (Berrington de Gonzalez et al. 2016), der Mortalitätsraten durch Leukämie und durch maligne Tumoren nach beruflicher Strahlenexposition (Leuraud et al. 2015, Richardson et al. 2015) und der Schilddrüsenkrebsinzidenz nach dem Tschernobylunfall (Kaiser et al. 2016) abgeleitet. Die auf diesen Studien basierenden Berechnungen des Lebenszeitrisikos für das mittlere Alter bei Exposition und die mittlere Beobachtungszeit wurden in der Regel als ‚preferred risk inferences' bezeichnet.

Die preferred risk inferences sind in guter Übereinstimmung mit Berechnungen, die auf unter den Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki beobachteten zusätzlichen relativen Krebsraten je Dosis basieren. Dies wird als Bestätigung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien der Atombombenüberlebenden auf andere Expositionssituationen angesehen. Die preferred risk inferences haben allerdings eine größere Zuverlässigkeit und eine geringere Unsicherheit als die auf den Daten für die Atombombenüberlebenden basierenden Risikorechnungen.

Zusätzlich zu den in der Literatur teilweise quantifizierten Unsicherheitsquellen diskutiert die Expertengruppe in ihrem Bericht Unsicherheitsquellen wie die Qualität der Mortalitäts- bzw. Inzidenzdaten und sogenannter Confounding-Faktoren. Mit einem semiquantitativen Verfahren werden Glaubwürdigkeitsintervalle (credible intervals) abgeschätzt, die den heutigen Wissensstand unter möglichst vollständiger Berücksichtigung von Unsicherheitsquellen darstellen. Nach vier CT-Untersuchungen im Alter von einem Jahr mit einer Gesamtdosis des Knochenmarks von 20 mGy beträgt demnach das zusätzliche Risiko, bis zu einem Alter von 30 Jahren an Leukämie zu erkranken, in Großbritannien 5×10^{-4}. Das 95 %-Glaubwürdigkeitsintervall erstreckt sich von keinem Risiko bis 20×10^{-4}. Das Strahlenrisiko ist vergleichbar zum spontanen Risiko von 9×10^{-4}.

Im Vergleich zu den preferred risk inferences ist die Aussagekraft der neuen Studien in anderen untersuchten Szenarien geringer. In diesen Szenarien stimmen die Ergebnisse auch weniger mit Rechnungen überein, die auf der Studie der Atombombenüberlebenden basieren. Für solche Szenarien behält die Studie der Atombombenüberlebenden ihre herausragende Aussagekraft.

Literatur

Berrington de Gonzalez A, Salotti JA, McHugh K et al. Relationship between paediatric CT scans and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: assessment of the impact of underlying conditions. Br J Cancer 2016;114(4):388-394

Kaiser JC, Meckbach R, Eidemüller M et al. Integration of a radiation biomarker into modeling of thyroid carcinogenesis and post-Chernobyl risk assessment. Carcinogenesis 2016;37(12): 1152-1160

Leuraud, K, Richardson DB, Cardis E et al. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): An international cohort study. Lancet Haematol 2015;2(7):e276-281

Richardson DB, Cardis E, Daniels RD et al. Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: Retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). BMJ 2015;351:h5359

The good, the bad and the ugly: an overview of non-ionizing radiation

PhD Eric van Rongen, International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP), Chairman

According to ICNIRP's charter, non-ionizing radiation covers all electromagnetic fields up to the frequency of 3 PHz (or wavelengths longer than 100 nm), as well as infra- and ultrasound (but not audible sound). That means that the activities of ICNIRP cover a broad spectrum with a great number of different endpoints and possible health effects. The focus here is on effects that form the basis of ICNIRP's exposure guidelines.

Static magnetic fields may result in effects on blood flow with very high field strengths and on the organ of balance when moving fast through the field, which may lead to vertigo. Static electric fields may result in small electric discharges which may be annoying, but do not lead to health effects.

Low frequency fields (> 0 Hz - 300 Hz) may result in internal electric fields in the body, which in turn may lead to stimulation of peripheral nerves. Low frequency magnetic fields have been found to be associated with an increased risk of childhood leukemia, but a causal relation has not been demonstrated.

Intermediate frequency fields (300 Hz - 100 kHz) have not been studied to a great extent. They may also result in peripheral nerve stimulation.

Radiofrequency fields (100 kHz - 300 GHz) may lead to local or whole-body heating and microwave hearing (the latter is not considered an adverse health effect). Despite decades of research, there is still no clarity whether exposure to RF fields may lead to an increased risk of carcinogenesis; some studies provide indications, but most studies don't.

The most important effect of infrared radiation (300 GHz /1 mm - 780 nm) is heating, which may result in damage to the skin and the cornea and retina in the eye, as well as to cataract.

Optical radiation (visible light; 780 nm - 400 nm) may result in various health effects, including photoretinopathy and retinal burns in the eye and in skin burns.

Ultraviolet radiation (400 nm - 100 nm) does not penetrate further than the outer tissue layers of the body. It can lead to the formation of crosslinks in the DNA that may lead to the development of skin cancer. It does not matter whether the UV radiation is from the natural source, the sun, or from man-made sources such as sunbeds. More temporary effects are skin reddening and snow blindness (inflammation of the cornea). UV is also necessary for vitamin D production.

Infrasound are low-frequency (<20 Hz) acoustic waves that can be carried over very long distances. Except for annoyance there are no other known health effects. There is insufficient information to set general exposure limits.

Ultrasound (acoustic waves with frequencies > 20 kHz) may result in thermal effects, cavitation (the formation of small gas bubbles) and in damage to the ear. There are since 1984 still only interim general exposure guidelines from ICNIRP's predecessor, the International Non-ionizing Radiation Committee of the International Radiation Protection Association (INIRC/

IRPA). There are several exposure guidelines from other organizations such as the International Electrotechnical Commission (IEC) directed at medical applications, however.

Themenblock Mechanismen I

Neue Erkenntnisse zur Tumorentstehung aus molekularen Analysen

PD Dr. Anna Friedl, Klinikum der Universität München LMU, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Schon Boveri postulierte vor über 100 Jahren, dass sich Krebs schrittweise aus einer normalen Zelle entwickelt. Aus der Altersabhängigkeit vieler Krebserkrankungen schlossen Armitage und Doll und andere Autoren in den 1950er Jahren, dass vier bis sechs geschwindigkeitsbestimmende Schritte nötig sind, damit ein klinisch auffälliger maligner Tumor entsteht. Vogelstein und Mitarbeiter zeigten in den 1980er Jahren am Beispiel Darmkrebs, wo Vorstufen (wie Polypen) gut zugänglich sind, wie sich bestimmte Mutationen und Chromosomenveränderungen in der Entwicklung von Normalzelle zu Karzinom anhäufen. Während Vogelstein und Kollegen in ihren Analysen nur nach ein paar bekannten Tumormutationen oder auffälligen chromosomalen Veränderungen suchen und damit zwangsläufig nur einen kleinen Teil aller Ereignisse sehen konnten, erlauben neue Technologien wie die Sequenzierung des gesamten Genoms von Tumoren (oder zumindest des exprimierten Teils) einen unvoreingenommenen Blick auf die Ereignisse. Diese Methoden zeigen, dass eine Zelle aus einem malignen Tumor im Vergleich zum ursprünglichen Genom in der befruchteten Eizelle eine Vielzahl von Mutationen trägt (durchschnittlich 1 000 bis 20 000 Punktmutationen und bis zu hunderten von größeren Veränderungen). Die meisten davon bieten der Zelle keinen Selektionsvorteil, sie wächst also nicht schneller oder überlebt schwierige Bedingungen nicht besser. Man nennt diese Mutationen, die sich auch in normalen Zellen im Laufe des Lebens anhäufen, Passenger-Mutationen. Irgendwann kommt eine Mutation dazu, die der Zelle einen Selektionsvorteil bietet, z. B. schnelleres Wachstum. Solche Mutationen, die Selektionsvorteile bieten, nennt man Driver-Mutationen, und diese sind für den Tumorentstehungsprozess nötig. Die Identifikation der Driver in den vielen Mutationen ist schwierig; erste Abschätzungen gehen von durchschnittlich vier Driver-Mutationen in einer malignen Tumorzelle aus.

Für einige Noxen kennt man schon lange die von ihnen hauptsächlich verursachten Mutationstypen, am besten z. B. Mutationen, die sich auf UV-induzierte Pyrimidin-Dimere in Hauttumoren zurückführen lassen, aber auch Aflatoxin-induzierte Mutationstypen in Leberkarzinomen, Benzpyren-induzierte Mutationen in Lungentumoren und Mutationen durch Aristolochiasäure in Blasenkrebs. Durch die umfassenden Sequenzanalysen kann man jetzt Spektren aus verschiedenen Mutationsmustern für einzelne maligne Tumore erstellen, in die alle Mutationen, also auch die Passenger-Mutationen, eingehen. Diese Spektren spiegeln das Zusammenwirken der verschiedenen mutagenen Prozesse in der Entwicklung der ursprünglichen Normalzelle und der daraus entstandenen neoplastischen Zellen. Erste Muster für ionisierende Bestrahlung wurden beschrieben, sie sind aber wegen der vielen unterschiedlichen DNA-Schadenstypen, die durch ionisierende Strahlung induziert werden, wenig spezifisch. Somit bleibt der Nachweis einer Beteiligung von Strahlung an der Entstehung von Driver-Mutationen in einem individuellen Tumor schwierig und mit hohen Unsicherheiten behaftet.

Rolle der Epigenetik bei der Induktion von Gesundheitseffekten

PD Dr. Simone Moertl, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Institut für Strahlenbiologie

Lange Zeit wurden die Ursachen von Erkrankungen lediglich in Veränderungen der DNA-Sequenz gesucht. Neue Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Epigenetik verdeutlichen aber,

dass sich Umwelteinflüsse auch auf das zelluläre Epigenom auswirken können. Diesen Veränderungen wird mittlerweile eine wichtige Rolle, besonders in der Entstehung von komplexen Erkrankungen wie zum Beispiel Krebs, Autoimmunerkrankungen oder neurodegenerativen Störungen, zugewiesen. Da diese Veränderungen oft dynamisch und damit reversibel sind, kann eine medikamentöse Beeinflussung epigenetischer Markierungen auch in therapeutischer Hinsicht von Bedeutung sein.

In diesem Vortrag werden grundlegende epigenetische Prozesse, einschließlich der potenziellen Vererbung epigenetischer Veränderungen, besprochen. Außerdem werden exemplarisch Studien über epigenetische Veränderungen nach Umwelteinflüssen und deren Gesundheitseffekte diskutiert. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf dem derzeitigen Kenntnisstand zu epigenetischen Veränderungen nach Strahlenexposition.

Bekannte und spekulative molekulare Wirkmechanismen im nichtionisierenden Bereich

Prof. Dr. Achim Enders, Technische Universität Braunschweig

Nichtionisierende elektromagnetische Felder (EMF) können den Ausgangspunkt einer biologischen Wirkkaskade darstellen. Heutigen Schutzempfehlungen (z. B. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, ICNIRP; Institute of Electrical and Electronics Engineers IEEE) liegen dabei wohlbegründete Schwellenwerte zugrunde, unterhalb derer prinzipiell keine Wirkung erwartet wird und die auch theoretisch mit prinzipiellen thermodynamischen Betrachtungen in Einklang stehen. Ausgehend von dieser grundlegenden Physik sollen im Vortrag zuerst die bekannten primären Wirkungen von EMF auf molekularer Ebene erläutert werden. Im Gegensatz zum ionisierenden Bereich, der schon begrifflich („Wirkungsquantum“) mögliche Wirkungen bei kleinstmöglicher Intensität nahelegt, sind biologische Wirkungen von EMF bei kleineren Intensitäten im Einklang mit den Schwellenwerten bisher nicht nachgewiesen.

Darauf aufbauend werden thermodynamisch und biologisch vielleicht mögliche, bisher aber zumindest nicht zufriedenstellend untersuchte Effekte vorgestellt.

Abschließend wird beispielhaft auf spekulative theoretische Wirkmechanismen eingegangen, die zwar prinzipiell Wirkungen auch bei kleinen Intensitäten erklären könnten. Gleichzeitig müssen aber auch die getroffenen Annahmen analysiert werden, unter denen die Wirkung überhaupt nur eintreten kann, ein häufig vernachlässigtes Feld.

Im Resümee soll versucht werden, aus den vorgebrachten Überlegungen Impulse für zukünftige Forschungsarbeiten abzuleiten.

Themenblock Mechanismen II:

Auswirkungen niedriger Strahlendosen auf die Neurogenese

Prof. Dr. Claudia E. Rübe, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Die Radiotherapie ist eine effektive Tumortherapie. Intensitätsmodulierte Bestrahlungstechniken (IMRT) ermöglichen hierbei durch dynamische Multileaf-Kollimatoren hohe Bestrahlungsdosen gezielt im Tumor zu applizieren, während Risikoorgane in der Umgebung weitgehend geschont werden. Allerdings werden bei der IMRT große Volumina von gesundem Normalgewebe mit niedrigen, jedoch strahlenbiologisch wahrscheinlich relevanten Dosen belastet.

Im Gehirn findet die Bildung von Nervenzellen nicht nur während der Embryonal-/Fetalperiode statt, sondern im Rahmen der sog. adulten Neurogenese auch nach der Geburt im Gyrus denta-

tus des Hippocampus. Die neuronalen Stammzellen besitzen die Fähigkeit, durch asymmetrische mitotische Teilung neue Zellen zu generieren. Die zeitlich begrenzte Proliferationsfähigkeit der neuronalen Progenitorzellen wird auf verschiedenen Ebenen reguliert; verschiedene Stressfaktoren (wie beispielsweise ionisierende Strahlung) können ihre Teilungsrate und ihre Differenzierung supprimieren. Nur Zellen, die frühzeitig in das neuronale Netzwerk integriert werden, können überleben, bilden innerhalb von vier Wochen (nach der mitotischen Teilung der neuronalen Stammzelle) den für Körnerzellen typischen Dendritenbaum, und bestimmen somit die neuronale Plastizität.

In tierexperimentellen Modellen mit unterschiedlich DNA-Reparatur-profizienten und -defizienten Mausstämmen untersuchten wir den Einfluss einer fraktionierten Niedrigdosis-Bestrahlung (5x, 10x, 15x, 20x 0,1 Gy) auf die adulte Neurogenese im juvenilen und adulten Gehirn. Mittels Immunfluoreszenz-Mikroskopie (IFM) wurden die persistierenden Foci als Maß für die strahleninduzierten DNA-Schäden quantifiziert. Mit spezifischen Markern wurden die verschiedenen neuronalen Stamm-/Progenitor-Populationen im Verlauf der Bestrahlungsserie ausgezählt. Der neuronale Reifungsprozess wurde durch die Quantifizierung der Arborisierung der Progenitorzellen verfolgt. Die Massenspektrometrie-basierte Proteom-Analyse ermöglichte die Untersuchung der neurotrophen Signalwege, die die morphologische und funktionelle Differenzierung (Bildung von Axonen, Dendriten und Synapsen) stimulieren.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass in Abhängigkeit von der DNA-Reparaturkapazität die fraktionierte Niedrigdosis-Bestrahlung zu einer Akkumulation von persistierenden DNA-Schäden nicht nur in ausdifferenzierten Neuronen, sondern auch in neuronalen Stamm-/ Progenitorzellen des Hippocampus führt. Im Gyrus dentatus nimmt sowohl die Anzahl der Stamm-/Progenitorzellen als auch der Grad der Arborisierung mit dem akkumulierendem DNA-Schaden signifikant ab. Proteom-Analysen ergaben substanzielle Veränderungen der neurotrophen Signalwege, mit einer starken Suppression während und direkt nach der Bestrahlungsserie und einer kompensatorischen Hochregulation zur Erholung der Neurogenese einige Monate nach Bestrahlung.

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse, dass niedrige, repetitive Strahlendosen zu deutlichen pathophysiologischen Veränderungen der adulten Neurogenese führen. Da der Hippocampus an der Gedächtnisbildung und dem Lernen wesentlich beteiligt ist, sollten selbst niedrige Strahlenbelastungen des Hippocampus im Rahmen der klinischen Radiotherapie berücksichtigt werden.

Diese Forschung wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt. (02NUK035A Claudia E. Rübe; 02NUK045C Soile Tapio)

Literatur:

Schmal Z, Isermann A, Hladik D, von Toerne C, Tapio S, Rübe CE. DNA damage accumulation during fractionated low-dose radiation compromises hippocampal neurogenesis. Radiother Oncol. 2019 Aug;137:45-54. doi: 10.1016/j.radonc.2019.04.021. Epub 2019 May 4

UV-Strahlenexposition und molekulare Mechanismen der Hautkrebsentstehung

Dr. Rüdiger Greinert, Forschungs- und Studienzentrum der Elbekliniken (FSE) Hautkrebszentrum Buxtehude, Labor für molekulare Zellbiologie

Hautkrebs (und einige andere Erkrankungen der Haut) kennen nur einen determinierenden Risikofaktor: UV-Strahlung solaren Ursprungs und aus künstlichen Quellen (z. B. Solarien). Die hohen Expositionen in der Freizeit und am Arbeitsplatz gegenüber UV-Strahlung haben in den letzten Jahrzehnten zu einem starken Anstieg von Hautkrebserkrankungen in Deutschland geführt, bei denen sich die Inzidenzraten, auch vor dem Hintergrund der sich vollziehenden demografischen Entwicklung, in Richtung einer „Volkserkrankung“ entwickeln können.

Umso wichtiger erscheint es, die molekularen Mechanismen der Entstehung von Hautkrebs immer besser zu verstehen, um mögliche Risiken und Risikofaktoren auf dieser Ebene in ihrer Bedeutung einschätzen zu können.

In den letzten Jahren sind eine Vielzahl von Erkenntnissen gewonnen worden, welche die Bedeutung von UV-Signatur-Mutationen und die extrem hohe Mutationslast bei Hautkrebs (Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom und malignem Melanom) im Vergleich zu anderen Krebs-Entitäten hervorheben. Immer deutlicher stellt sich allerdings auch heraus, dass nicht nur genetische Veränderungen (Mutationen) kausal mit der Entstehung von Hautkrebs verbunden sind. Es wird klar, dass die Epigenetik (welche die Genexpression in vielfältiger Weise beeinflusst) eine weitere entscheidende mechanistische Einflussebene für die Entwicklung und Progression von Hautkrebs darstellt.

Auf der Ebene der epigenetischen Regulation sind Mikro-RNAs (miRNAs) von besonderer Bedeutung, da sie an zentraler Position (als letztendlicher Regulator der Translation in Protein) in entscheidende Prozesse für die (Haut-) Krebsentstehung, wie Stammzell-Schicksal, Zellzyklus-Regulation, DNA-Reparatur und andere, involviert sind.

Es gibt erste Hinweise, dass miRNAs UV-induzierbar sind. Dies macht sie (auch wegen ihrer hohen Stabilität in Körperflüssigkeiten, wie z. B. Blut, Urin, Liquor etc.) zu geeigneten Kandidaten, sie als Biomarker, in „liquid biopsies“, für eine bestimmte UV-Exposition, die Charakterisierung von Risikogruppen bis hin zum Einsatz in der personalisierten Diagnostik und Therapie von Hautkrebs zu nutzen.

Dies gibt uns neue Möglichkeiten, die Empfehlungen der Strahlenschutzkommission im Bereich der Risikoabschätzung und -bewertung bei primärer und sekundärer Prävention von Hautkrebs mechanistisch zu unterfüttern.

Das ist von besonderer Bedeutung, da immer noch geklärt werden muss, ob das solare Spektrum (aus UVA, UVB, sichtbarem Licht und Infrarot) möglicherweise andere molekulare Mechanismen induziert als singuläre UV-Strahlenqualitäten (UVA, UVB) und inwiefern UV-Expositionsmuster (akut vs. chronisch) die Entstehung und Progression von Hautkrebs beeinflussen. Letztendlich könnte der validierte Einsatz von UV-spezifischen Biomarkern auch dazu beitragen, belastbare Daten über den Zusammenhang von Hautkrebsinzidenz in Abhängigkeit von UV-Exposition (-Dosis) zu generieren, die dann im Strahlenschutz genutzt werden können.

Aktuelle Forschung zum genetischen Risiko und der therapeutischen Wirkung von Radon

Prof. Dr. Claudia Fournier, GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt

Die für die mittlere Radonexposition der Bevölkerung in Mitteleuropa abgeschätzten Dosiswerte liegen in der gleichen Größenordnung wie die Abschätzung für Radonexposition als Heilmittel. Für den Einsatz von Radon als Heilmittel liegen nur sehr wenige dosimetrische Messungen vor. Die Behandlung von chronisch-entzündlichen und degenerativen Erkrankungen beruht vor allem auf Erfahrung und wenigen klinischen Studien, die aber meist nicht verblindet und randomisiert durchgeführt wurden. Trotzdem stellen mit Radon behandelte Patienten eine ideale Kohorte dar, um die mechanistischen Grundlagen der klinisch beobachteten entzündungshemmenden und gleichzeitig auch potenziell Genom-schädigenden Wirkung von Radon aufzuklären.

Im Rahmen der Arbeiten des GREWIS[1]-Konsortiums wurden dosimetrische Messungen an einem freiwilligen Patienten nach Radonbehandlung durchgeführt, um damit die wenigen verfügbaren, experimentellen Datensätze zu ergänzen. Begleitend zu klinischen Untersuchungen wurden Blutproben von 100 mit Radon behandelten Patienten über 30 Wochen nach Therapiebeginn biomedizinisch und zytogenetisch untersucht. Eine Radonkammer wurde eigens konstruiert, um präklinische Mausmodelle, humane Gewebe sowie Gewebe-Äquivalente unter Heilstollen-Bedingungen zu exponieren und entzündliche und immunologische Veränderungen sowie DNA-Schadensinduktion untersuchen zu können. Mechanistische Studien werden in primären Zellen nach Bestrahlung mit α-Teilchen und anderen dicht-ionisierenden Strahlungsarten durchgeführt. Röntgenbestrahlung und klinische Ergebnisse aus einer laufenden Patientenstudie zu Niedrigdosis-Photonentherapie dienen als Referenz.

Dosimetrische Messungen sind die nötige Grundlage zur Einschätzung der Wirkung von Radon, sowohl im Hinblick auf die Schädigung von Zellen und Geweben als auch bezüglich der therapeutischen Wirkung. Die durch eine Radonexposition ohne Anwesenheit von Tochterkernen im Thorax deponierte Dosis liegt für eine Anwendung im Bereich von 10 µGy. Experimente mit Geweben haben gezeigt, dass Radongas sich insbesondere im Fettgewebe und Knochenmark anreichert. Dies kann auch für den Organismus angenommen werden. Werden Tochternuklide nicht aktiv aus der Raumluft herausgefiltert, wird davon ausgegangen, dass beim Einatmen eine wesentlich höhere Dosis durch in der Luft vorhandene Tochternuklide im Lungenepithel deponiert wird als durch Radongas; dies wird in laufenden dosimetrischen Messungen genauer quantifiziert.

Die Ergebnisse aus der Radon-Patientenstudie weisen auf eine verbesserte Funktionalität der Gelenke nach der Therapie hin, die auf den ebenfalls nachgewiesenen osteo-immunologischen Veränderungen beruhen könnte. Bezüglich der zugrunde liegenden biologischen Mechanismen wird zurzeit untersucht, ob die von uns beobachtete Akkumulation von Radon im Fettgewebe eine wichtige Rolle spielt. Vorläuferzellen von Immun- und Knochenzellen wurden bereits als wichtiges Ziel von Niedrigdosis-Bestrahlung identifiziert. Ein weiteres Element der therapeutischen Wirkung, aber auch der möglichen Gefährdung durch Radonexposition, ist die im Vergleich zu anderen Organen deutlicher ausgeprägte DNA-Schädigung der Zellen des Lungengewebes von Radon-exponierten Mäusen.

(Finanziert durch BMBF 02NUK050.)

[1] Verbundprojekt GREWIS (Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung) im durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Forschungsschwerpunkt „Auswirkungen von Radon-Bestrahlung im Niedrigdosisbereich“

Themenblock Gesundheitseffekte I:

ELF magnetic fields and childhood leukemia

PhD Maria Feychting, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Sweden

Exposure to extremely low frequency magnetic fields (ELF-MF) as a potential risk factor for childhood leukemia has been studied since the late 1970s, and there are currently more than 30 epidemiological studies available. These are of varying design and quality, and have used different exposure assessment methods. Exposure levels potentially associated with increased risk are rare, and so is the disease. Thus, most studies have had limited statistical power, which has affected choice of exposure categorizations and analytical strategies. The most informative evidence comes from the pooling of original data from multiple studies, allowing harmonized exposure indices and more reliable analyses of higher exposure levels. There are currently four pooled analyses of ELF-MF exposure available; two that included data until the year 2000, with different inclusion criteria but largely overlapping; the third covering studies published after the first two pooling projects, and a fourth study pooling results on nighttime exposure. In addition, a few new studies have been published during later years, which have not yet been included in any pooled analysis. All four pooled analyses reported a modestly raised risk estimate (1.5 - 2-fold) for childhood leukemia among children exposed to residential magnetic field levels ≥ 0.3 µT or ≥ 0.4 µT, and there was no difference between nighttime exposure and assessment over 24 h. Findings from the most recent pooled analysis were weaker, and the newer studies have generally not confirmed the findings of a raised risk, but these studies have considerable statistical uncertainty. Overall, the hypothesis that ELF-MF increases the risk of childhood leukemia is still supported by the available epidemiological evidence, although it has become somewhat weaker.

UNSCEAR: Lungenkrebsrisiko durch Radonexposition

PD Dr. Michaela Kreuzer, Bundesamt für Strahlenschutz, Neuherberg

In der 66. UNSCEAR-Sitzung in Wien vom 10.-14. Juni 2019 wurde der Bericht „Lung cancer from exposure to radon“ diskutiert und verabschiedet. Ziel des Berichts war eine Aktualisierung des Stands der wissenschaftlichen Evidenz zum radonbedingten Lungenkrebsrisiko und zur Dosimetrie, um u. a. aktuelle Dosis-Konversionsfaktoren (Umrechnung Radonexposition in effektive Dosis) abzuleiten. Im letzten UNSCEAR-Bericht von 2006 wurde ein Faktor von 9 nSv pro Bq h/m^3 EEC (Equilibrium equivalent concentration) Radon (Rn-222) festgesetzt, bei einem mittleren Wert von 6 nSv pro Bq h/m^3 aus dem epidemiologischen Ansatz und einem Mittel von 15 nSv pro Bq h/m^3 EEC Radon (Range: 8 - 40) für durchschnittliche Innenraumbedingungen aus dem dosimetrischen Ansatz.

Die von der UNSCEAR-Expertengruppe bewerteten neuen dosimetrischen Modelle sind kompatibel zu den dosimetrischen Koeffizienten des letzten UNSCEAR-Berichts. Für den epidemiologischen Ansatz einigte man sich letztendlich auf ein Vorgehen, das Risikomodelle aus Bergarbeiterstudien mit effektmodifizierenden Faktoren (Expositionsrate, erreichtes Alter, Zeit seit Exposition) und eine Berechnung des Lebenszeitrisiko vorsieht (wie auch bei ICRP 2010 und UNSCEAR 2006). Für vier Studien lagen solche Risikoberechnungen vor (gepoolte elf Bergarbeiterstudien, Eldorado, Tschechien, deutsche Wismut-Studie). Drei der Studien tendieren zu einer Verdopplung des früheren epidemiologischen UNSCEAR-Werts, während die Wismut-Studie dem früheren Wert nahekommt.

Insgesamt kommt UNSCEAR zum Schluss, dass unter den gegebenen Unsicherheiten beider Ansätze und dem großen Range der Ergebnisse die neuen Ergebnisse aus dem epidemiologischen und dosimetrischen Ansatz konsistent mit den früheren Ergebnissen sind. UNSCEAR

empfiehlt deshalb den Dosis-Konversionsfaktor für Radon von 9 nSv pro Bq h/m^3 EEC Radon (1,6 mSv pro mJ h/m^3 bzw. 5,7 mSv pro WLM) weiterhin zu verwenden. Dieser Wert ist etwa halb so groß wie 2010 von der ICRP empfohlen.

Themenblock Gesundheitseffekte II

Nichtionisierende Strahlung und neurodegenerative Erkrankungen: was ist die epidemiologische Evidenz?

Prof. Dr. Martin Röösli, Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut, Basel

Es wird kontrovers diskutiert, ob elektromagnetische Felder (EMF) neurodegenerative Erkrankungen verursachen können. Die meisten epidemiologischen Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen beruflicher Magnetfeldexposition und neurodegenerativen Erkrankungen. Dabei findet sich wenig Evidenz für eine Assoziation mit Parkinson Erkrankungen oder multipler Sklerose. In Bezug auf amyotrophe Lateralsklerose (ALS) oder Alzheimer Erkrankungen (AD) werden in Meta-Analysen signifikante Zusammenhänge beobachtet. Ob diese Zusammenhänge kausal oder auf andere Faktoren zurückzuführen sind, ist unklar. Die Heterogenität zwischen den Studien ist hoch und bisher ist kein Wirkungsmechanismus etabliert worden, um solche Effekte unterhalb der Grenzwerte zu erklären. Als alternative Erklärungen statt Kausalität stehen Publikationsbias sowie Confounding im Vordergrund. Insbesondere Stromschläge als Confounder für ALS wurden in einigen neuen Studien systematisch evaluiert. Auf der anderen Seite wird auch argumentiert, dass Expositionsmissklassifikation in einigen Studien zur heterogen Datenlage beigetragen haben könnte.

Zu den Auswirkungen der häuslichen Magnetfeldexposition gibt es weniger Studien. Die meisten dieser Studien verwendeten die Distanz zur nächsten Hochspannungsleitung als Expositionsmaß. Auf der Basis von wenigen exponierten Fällen finden diese Studien keine erhöhten Risiken für ALS und AD in der Nähe von Hochspannungsleitungen.

Kaum untersucht wurde der Zusammenhang zwischen hochfrequenten EMF und neurodegenerativen Erkrankungen. Eine große dänische registerbasierte Kohortenstudie an Mobiltelefonnutzern findet bis 2003 kein erhöhtes Risiko für ALS, Parkinson Erkrankungen und multipler Sklerose, wobei für letztere in einem Update der Kohorte gewisse Risikoerhöhungen für Langzeitnutzung beobachtet wurden. Mobiltelefonnutzer hatten scheinbar ein erniedrigtes Risiko, an AD oder Epilepsie zu erkranken. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist dies jedoch nicht als protektiver Effekt zu interpretieren, sondern es ist von umgekehrter Kausalität auszugehen. Das heißt, Personen mit frühen Anzeichen von AD vor der Diagnose haben darauf verzichtet, sich die damals neue Technologie Mobilfunk anzueignen. Nur Kohortenstudien mit langer Beobachtungszeit und prospektiver Expositionsabschätzung wie beispielsweise die COSMOS-Studie ("Cohort Study of Mobile Phone Use and Health") werden in Zukunft zuverlässigere Daten für diese Forschungsfrage liefern können.

Wirkung von Niedrigdosisstrahlung in der Kindheit: Ergebnisse neuer Studien

Prof. Dr. Hajo Zeeb, Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS

Der UNSCEAR-Bericht 2013 hat Risiken ionisierender Strahlung bei Kindern in den Fokus genommen, den aktuellen Wissensstand gewürdigt und wichtige offene Fragen benannt. Dazu gehört u. a. die weitere Analyse von Risiken im Zusammenhang mit CT-Exposition ebenso wie mit anderen medizinisch-diagnostischen oder therapeutischen Verfahren, etwa der Fluoroskopie, bei denen es um niedrige Dosen unter 100 mSv geht. Diesen Fragen sind seitdem mehrere Studien nachgegangen. Eine gepoolte Analyse von neun Kohorten aus sechs Ländern schloss Personen ein, deren erste studienrelevante Strahlenexposition vor dem 21. Lebensjahr

lag, die mittlere Strahlendosis knapp 20 mSv (Knochenmark) betrug und die mittlere Follow-up Zeit knapp 20 Jahre umfasste. Es fanden sich deutlich erhöhte relative Risiken (zwischen RR 2,6 und RR 5,7) bei 100 mSv Knochenmarkdosis für akute myeloische und lymphatische Leukämien, für chronisch myeloische Leukämie wurde keine klare Risikoerhöhung festgestellt. Dosis-Wirkungsbeziehungen waren auch für Dosen bis unter 50 mSv statistisch signifikant. Während Ergebnisse der gepoolten Epi-CT Studie (European cohort study of cancer risk after paediatric computed tomography) noch ausstehen, zeigen neue Ergebnisse aus den Niederlanden keine Zusammenhänge zwischen geschätzter Dosis und Leukämie, allerdings wurden Risikoerhöhungen bei Hirntumoren (mittlere kumulative Hirndosis 38,5 mGy) ermittelt, das ERR/100 mGy wurde auf 0,86 (95 % CI 0,2-2,22) geschätzt. Insgesamt bestätigen und ergänzen neuere Studien die bisherigen Erkenntnisse zu strahlenassoziierten Risiken bei Expositionen im Kindesalter. Der Vortrag wird auf kritische methodische Aspekte ebenso wie auf neue Forschungsansätze, etwa im Rahmen des HARMONIC-EU Projektes (Health Effects of Cardiac Fluoroscopy and Modern Radiotherapy in Paediatrics), eingehen.

Neue Erkenntnisse aus der Life Span Study (LSS)

Prof. Dr. Werner Rühm, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg

Studien an den Atombomben-Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki liefern wesentliche Grundlagen für die von der ICRP veröffentlichten Empfehlungen im Strahlenschutz. Um insbesondere strahleninduzierte gesundheitliche Spätfolgen zu quantifizieren, wird seit fast 70 Jahren der gesundheitliche Status der Überlebenden systematisch erfasst. Zudem werden die Abschätzungen der Strahlenexposition der Überlebenden kontinuierlich verbessert. Eine Auswertung der Daten von ca. 86 000 Überlebenden zeigte eine statistisch signifikante strahleninduzierte Erhöhung z. B. der Inzidenz und Mortalität solider Tumoren und Leukämie. Insbesondere solide Tumoren zeigen auch Jahrzehnte nach der Exposition ein signifikant erhöhtes Auftreten. Der Vortrag gibt einen Überblick über neue Veröffentlichungen zum Thema mit dem Schwerpunkt auf strahleninduzierte Spätfolgen und diskutiert die Relevanz der Ergebnisse für den Strahlenschutz.

Abschlussdiskussion − Forschungsprioritäten:

Impulsvortrag: Mechanismen – Ionisierende Strahlung (IR)

Dr. Michael Rosemann, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Institut für Strahlenbiologie

Die Entwicklung strahleninduzierter maligner Tumoren lässt sich am besten durch das Modell der Mehrschritt-Karzinogenese beschreiben. Die Teilprozesse von Initiation, Promotion und Progression, die letztendlich zum klinisch manifesten Tumor bzw. einer Leukämie führen, finden sowohl bei der Entwicklung von spontanen Tumoren statt als auch von solchen, die durch Umwelt-Karzinogene ausgelöst werden. Ionisierende Strahlung nimmt in diesem Prozess eine Sonderstellung ein, da sie aufgrund ihrer genotoxischen Wirkung sowohl die Initiation einzelner Zellen bewirken kann, gleichzeitig durch ihre zytotoxische Wirkung aber auch die klonale Promotion von initiierten Zellen fördert („akzelerierte Repopulation“). Deshalb kann man ionisierende Strahlung als ein „Vollständiges Karzinogen“ klassifizieren. Die komplette Transformation (von der Initiation bis zum Abschluss der Progression) verläuft dabei über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren (Leukämien, kindliche Schilddrüsen-Tumoren), kann aber auch bis zu viele Jahrzehnte andauern (z. B. bei Lungen-, Brust- oder Darm-Krebs). Im Verlaufe dieser über mehrere Jahre andauernden schrittweisen Transformation kommt es zur Akkumulation von genetischen Veränderungen an der DNA der beteiligten Zellen. Aktivierende Gen-Mutationen in Proto-Onkogenen (Punktmutationen, Amplifikationen, Gen-

Fusionen) und inaktivierende Mutationen in Tumor-Suppressor-Genen (durch Deletionen oder Chromosomen-Verluste) führen dabei zur klonalen Expansion von einzelnen Zellen, wobei solche DNA-Veränderungen, die einer einzelnen Zelle einen Wachstumsvorteil verschaffen, häufiger größere und schneller proliferierende Klone ausbilden. Dieser Prozess der schrittweisen, klonalen Expansion mit gleichzeitiger Akkumulation von tumorfördernden DNA-Veränderungen kann nur in Zellen stattfinden, die ihre Teilungsfähigkeit über mehrere Jahre bzw. Jahrzehnte behalten. Der bei weitem größte Teil aller Zellen im menschlichen Organismus ist aber entweder end-differenziert (postmitotische Zellen ohne weitere Teilungsfähigkeit) oder stellen sogenannte „transiently amplifying cells" dar (Vorläuferzellen mit ungefähr fünf bis zehn möglichen Zellteilungen über eine Zeitraum von einigen Wochen). Keine dieser Zellen erfüllt die Bedingungen für eine über Jahre andauernde klonale Progression mit zunehmender Malignisierung.

Eine sehr kleine Untergruppe von Zellen in den meisten Organen sind gewebespezifische Stammzellen („adult stem cells"). Sie stellen im erwachsenen Organismus die einzige Ressource dar, um eine lebenslange Regeneration von geschädigten, verlorenen oder disfunktionellen Teilen der beteiligten Gewebe zu ermöglichen. Diese adulten Stammzellen behalten ihre Teilungsfähigkeit über Jahrzehnte bei, haben aber insgesamt nur eine sehr langsame Proliferations-Kinetik (Little et al. 2016). Im Vergleich zu den ausdifferenzierten Zellen und programmierten Vorläuferzellen bilden diese adulten Stammzellen eine sehr kleine Population (0,1 % – 1 %).

In einer kontrovers diskutierten Veröffentlichung wurde von Tomasetti und Vogelstein (2015) dargelegt, dass die relative Häufigkeit von soliden Tumoren in verschiedenen Organen in einem direkten Zusammenhang mit der Anzahl der Zellteilungen von adulten Stammzellen in dem betreffenden Organ steht. Obwohl die dort vorgebrachten Daten von Tumoren der Haut, des Gastrointestinaltraktes, der Leber und des Skeletts diese These durchaus stützen, wurde von Strahlen-Epidemiologen kritisch argumentiert, dass die Rolle von Umweltfaktoren, wie ionisierender Strahlung oder UV-Strahlung, für das Krebsrisiko in diesem Stammzell-Modell unzureichend berücksichtigt ist.

Auf der anderen Seite kann man zeigen, dass im Falle einer chronischen Strahlenexposition mit geringer Dosisleistung oder einer protrahierten Bestrahlung mit Pausen von Monaten oder Jahren nur diese adulten Stammzellen das Potenzial haben, strahleninduzierte Änderungen in ihrem Genom zu akkumulieren und dabei weiterhin teilungsfähig zu bleiben. So könnten z. B. mesenchymale Stammzellen im Laufe der ersten 50 Lebensjahre durch natürliche Hintergrundstrahlung von 3,5 mGy/a insgesamt 175 mGy akkumulieren (Rosemann 2016). Durch medizinisch indizierte, mehrfache radiologische Untersuchungen könnten sich ebenfalls zusätzliche Dosen im Bereich bis zu 100 mSv akkumulieren. Durch berufsbedingte Strahlenexposition ist in Deutschland eine Lebenszeitdosis von 400 mSv zulässig. Sollten sich diese Dosen und ihre genotoxischen Effekte tatsächlich über Jahrzehnte in adulten Stammzellen akkumulieren können, würden dort Strahlendosen erreicht, für die auch nach konservativen Berechnungen aus großen epidemiologischen Untersuchungen ERR-Werte von 20 % - 60 % in Frage kommen.

Allerdings gibt es bisher nur sehr spärliche und inkonsistente Untersuchungen darüber, ob adulte Stammzellen sich strahlenbiologisch ähnlich verhalten wie weiter ausdifferenzierte Zellen, an denen ca. 99 % aller bisherigen Untersuchungen zu genetischen und chromosomalen Veränderungen nach ionisierender Bestrahlung durchgeführt wurden. Unsere eigenen Untersuchungen an einem speziellen Typ von adulten Stammzellen (Mesenchymal stem cells, MSC) haben ergeben, dass sich die DNA-Reparatur-Fähigkeit und die spezifischen Reparatur-Mechanismen im Verlauf der Stammzell-Entwicklung stark ändern (Hladik et al. 2019). Um zu verstehen, ob die langlebigen adulten Stammzellen generell und auch in vivo eine bessere

Reparatur-Kapazität für Strahlenschäden haben, und deshalb auch die oben genannten akkumulierten Dosen besser tolerieren können, sind dezidierte Experimente mit modernen zellbiologischen und genetisch definierten Tiermodellen unerlässlich.

Diese Forschung wurde durch eine Projekt-Förderung der Europäische Gemeinschaft (EURATOM, Risk-IR) unterstützt.

Literatur:

Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. Science. 2015 Jan 2;347(6217):78-81

Rosemann M, Radiation-Induced Aging and Genetic Instability of Mesenchymal Stem Cells: An Issue for Late Health Effects? In: V.L. Korogodina et al. (eds.), Genetics, Evolution and Radiation, Springer Press (2016)

Little MP, Hendry JH, Puskin JS. Lack of Correlation between Stem-Cell Proliferation and Radiation- or Smoking-Associated Cancer Risk. PLoS One. 2016 Mar 31;11(3)

Hladik D, Höfig I, Oestreicher U, Beckers J, Matjanovski M, Bao X, Scherthan H, Atkinson MJ, Rosemann M. Long-term culture of mesenchymal stem cells impairs ATM-dependent recognition of DNA breaks and increases genetic instability. Stem Cell Res Ther. 2019 Jul 29;10(1):218

Impulsvortrag: Mechanismen − Nichtionisierende Strahlung (NIR)

Rüdiger Matthes, Bundesamt für Strahlenschutz, Neuherberg (i. R.)

Im Bereich der nichtionisierenden Strahlen besteht eine Vielzahl von Kenntnislücken. Für den aktuellen Strahlenschutz scheinen aber zwei Fragen besonders bedeutsam:

Die genauen quantitativen Zusammenhänge zwischen Exposition und Schädigung sowie mögliche stochastische Wirkungen im niederenergetischen Bereich.

Die zunehmende Anwendung nichtionisierender Strahlung am Menschen führt zu immer höheren Expositionen nicht nur in der Medizin. Die dürftige Datenlage lässt eine verlässliche Risikoabschätzung für diese Bereiche kaum zu. Ähnliches gilt für Arbeitsplätze im Freien, für die eine quantitative Risikobewertung derzeit nicht möglich ist.

Es gibt Hinweise auf eine krebserregende Wirkung nieder- und hochfrequenter elektromagnetischer Felder. Die Aufklärung dieser Hinweise ist, aufgrund des massiven Ausbaus der technologischen Infrastruktur in diesen Bereichen, von besonderer Bedeutung. Dies betrifft vor allem, aber nicht nur, die Frage eines möglichen Zusammenhangs zwischen der kindlichen Leukämie und der Exposition durch niederfrequente magnetische Felder.

Impulsvortrag: Modellierung

Dr. Markus Eidemüller, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg

Aus klassischen strahlenepidemiologischen Studien können Werte für das Strahlenrisiko hergeleitet werden. Eine wichtige Herausforderung besteht nun darin, Risiken für eine aktuelle Bevölkerung abzuschätzen. Diese unterscheidet sich in der Regel von den untersuchten Kohorten in vielfältiger Hinsicht, wie z. B. Art der Exposition und Dosisbereich, Alter bei Exposition, Lebensstil oder bevölkerungsabhängige Risikofaktoren. Eine Modellierung dieser Faktoren ist für eine plausible Abschätzung des Risikos und des Unsicherheitsbereiches notwendig.

Modelle der Karzinogenese erlauben es, biologische Mechanismen in Risikoabschätzungen zu integrieren. Der komplexe Prozess der Krebsentstehung wird dabei auf wenige zentrale Prozesse reduziert. Strahlenbiologische Effekte wie z. B. Genomische Instabilität oder Bystander-Effekt können zu Änderungen von Dosis- oder Altersabhängigkeiten führen. Am Beispiel der schwedischen Hämangioma-Kohorte wird vorgestellt, wie die durch Modellierung gefundenen Hinweise auf eine strahleninduzierte Genomische Instabilität durch neue molekularbiologische Untersuchungen unterstützt werden.

Moderne Methoden der Bildgebung und Strahlentherapie stellen einen signifikanten Teil der Strahlenbelastung in der Bevölkerung dar. Die Modellierung der damit verbundenen Langzeitrisiken steht vor enormen Herausforderungen. Die applizierten Dosen sind häufig stark organspezifisch, und im Falle der Strahlentherapie können sie einen extremen Dosisbereich mit starken Dosisgradienten umfassen. Moderne Techniken liefern z. T. deutlich unterschiedlichere Dosisbelastungen als früher verwendete Techniken, auf denen aktuelle Risikoschätzungen nach medizinischer Exposition beruhen. Von hoher Bedeutung zur Optimierung der Strahlenbelastung ist eine Personalisierung der Risikoabschätzungen, da sowohl die Dosen als auch die Risiken stark von persönlichen Faktoren wie Anatomie, Lebensstil, Alter bei Exposition oder Lebenserwartung abhängen.

Impulse für die Diskussion: Zukünftige Forschung der Strahlenepidemiologie

Prof. Dr. Maria Blettner, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (i. R.)

1. Epidemiologische Studien sollen biologisches Material erfassen.
    a. Warum ist es so schwierig, „biologisches“ Material in Epi-Studien zu erfassen?
    b. Welches Material soll überhaupt erfasst werden?
    c. Nach welchen Bio-Markern soll gesucht werden?
    d. Warum ist es so schwierig, epidemiologische und statistische Prinzipien in biologischen Experimenten zu etablieren?
2. Retrospektive Studien oder prospektive Studien: Heute Antworten auf Fragen von gestern oder morgen Antworten auf Fragen von heute?
3. Die Nutzung epidemiologischer Daten für Modellierungen und für den Strahlenschutz verlangt exzellente Kenntnisse der Qualität der Daten, der Vorzüge der Daten und ihrer Limitationen, des Selektionsbias und anderer epidemiologischer Methoden.
4. Brauchen wir Mega-Studien?
    a. „The One Million Study of Nuclear Power Workers”.
    b. „Small is beautiful”.
    c. Was bringt das Poolen von Daten an neuen Erkenntnissen?
5. Wie können wir die Qualität der Daten verbessern (Exposition, Diagnose, Todesursache)?
6. Bessere Standard Operation Procedures (SOP) für Studien und weniger „Fischen“ nach publizierbaren Ergebnissen!
7. Inhalte für neue Studien?
    a. Hohe Dosen (Strahlentherapie) und Folgeerkrankungen.
    b. Katarakt?

   c. Neurologische Erkrankungen?

8. Interaktionen mit anderen Expositionen (chemische Expositionen, Lebensstilfaktoren etc.).