



Bundesministerium
für Umwelt, Naturschutz
und Reaktorsicherheit

SCHRIFTENREIHE REAKTORSICHERHEIT UND STRAHLENSCHUTZ

**IMPLIKATIONEN DER EFFEKTE „ADAPTIVE RESPONSE“,
„LOW-DOSE HYPERSENSITIVITY“ UND „BYSTANDER EFFECT“
FÜR DAS KREBSRISIKO BEI NIEDRIGEN DOSEN UND DOSEN RATEN**

BMU - 2006-690



WIR STEuern UM AUF ERNEUERBARE ENERGIEN.

BMU – 2006-690

**„Implikationen der Effekte „adaptive response“,
„low-dose hypersensitivity“ und „bystander effect“
für das Krebsrisiko bei niedrigen Dosen und
Dosenraten.“**

GSF-Forschungszentrum
für Umwelt und Gesundheit GmbH
Ingolstädter Landstraße 1
85758 Oberschleißheim

IMPRESSUM

Dieser Band enthält einen Abschlussbericht über ein vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) gefördertes Vorhaben. Verantwortlich für den Inhalt sind allein die Autoren. Das BMU übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, die Genauigkeit und Vollständigkeit der Angaben sowie die Beachtung privater Rechte Dritter. Der Eigentümer behält sich alle Rechte an der weiteren Nutzung oder Vervielfältigung des Berichts vor.

Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung des Auftragnehmers wieder und muss nicht mit der des BMU übereinstimmen.

Herausgeber:

Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
Referat RS I 2
Postfach 12 06 29
53048 Bonn

ISSN 1612-6386

Erscheinungsjahr: 2006

Implikationen der Effekte „adaptive response“, „low-dose hypersensitivity“ und „bystander effect“ für das Krebsrisiko bei niedrigen Dosen und Dosenraten

Implications of effects „adaptive response“, „low-dose hypersensitivity“ und „bystander effect“ for cancer risk at low doses and low dose rates

Forschungsnehmer

GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit
Institut für Strahlenschutz, Arbeitsgruppe Risikoanalyse
Neuherberg

Beginn

01-01-2002

Ende

31-12-2005

Kennzeichen

St.Sch. - 4367

Fördernde Institution

BMU / BfS

Fördermittel

EUR 226.576,-

Fachbetreuung BfS

Dr. S. Tapio /
Strahlenepidemiologie

Projektleitung

Dr. P. Jacob

Verantwortlich für den Text:

P. Jacob / L. Walsh

1. ZIELSETZUNG

Die Untersuchung von möglichen Implikationen der Effekte „adaptive response“, „low-dose hypersensitivity“ und „bystander effect“ auf die Abschätzung von Risiken solide Tumoren durch ionisierende Strahlung mit niedrigen Dosen und Dosisraten zu induzieren.

2. EINZELZIELSETZUNGEN

Darstellung der wesentlichen Charakteristika der genannten strahlenbiologischen Effekte in einer Literaturübersicht.

Untersuchung der Möglichkeiten für die Integration der Effekte in Modelle der strahleninduzierten Karzinogenese.

Aufbereitung von geeigneten strahlenepidemiologischen Datensätzen.

Bestimmung der Modellparameter und ihrer Unsicherheiten durch Anwendung der entwickelten Krebsentstehungsmodelle auf die aufbereiteten Daten.

Ableitung möglicher Aussagen der so bestimmten Modelle und Parameter für das Strahlenrisiko bei akuten Expositionen mit Dosen in der Größenordnung von 100 mSv oder bei protrahierten Expositionen mit Dosisraten in der Größenordnung von 100 mSv pro Jahr.

3. METHODIK

Um die Effekte „adaptive response“, „low-dose hypersensitivity“ und „bystander effect“ in die Modellierung der Krebsentstehung einzuführen, wird das Zwei-Schritt klonale Expansionsmodell (two-stage clonal expansion (TSCE) model) verwendet. In diesem Modell wird angenommen, dass zwei ratenlimitierende Zellveränderungen notwendig sind, um eine gesunde Zelle in eine bösartige Zelle umzuwandeln und dass Zellen nach dem ersten Schritt (initiierte Zellen) einen Wachstumsvorteil haben können. Es wird weiter angenommen, dass sich aus einer einzelnen bösartigen Zelle nach einer Wachstumszeit (lag time) ein nachweisbarer Tumor (falls Inzidenzdaten analysiert werden) oder ein zum Tode führender Tumor (falls Mortalitätsdaten analysiert werden) entwickelt hat. Neben der lag time gibt es fünf biologische Modellparameter: die Anzahl gesunder suszeptibler Zellen und die Initiations-, die Teilungs-, die Absterbe- oder Differentiations-, und die maligne Transformationsrate der initiierten Zellen.

Mögliche Einflüsse der genannten strahlenbiologischen Effekte auf die Modellparameter des TSCE Modells sollen analysiert werden. Die Modellparameter und ihre Unsicherheiten werden durch Anwendung des Modells mit den entwickelten Expositionsabhängigkeiten auf epidemiologische Datensätze bestimmt. Das Programm MINUIT wird zur Anpassung des Modells verwendet. Es wird eine Methodik entwickelt, um zusätzliche Risiken in den untersuchten Kohorten abzuleiten. Die Ergebnisse werden mit konventionellen epidemiologischen Modellen (empirische Modelle) verglichen.

„Low-dose hypersensitivity“ ist ein Effekt auf die Überlebensfunktion von Zellen nach einmaligen Expositionen mit mittleren Dosen von niedrig-LET Strahlung, der auch *in vivo* gefunden wurde. Mögliche Auswirkungen werden deshalb für die Risikoabschätzung bei akuten Expositionen mit low-LET Strahlung untersucht. Dazu bieten sich insbesondere Datensätze zu den Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki an.

„Adaptive response“ wurde bei Expositionsmustern beobachtet, in denen einer geringen Dosis (priming dose) in einem relativ engem Zeitfenster eine höhere Dosis (challenging dose) folgt. Die für die TSCE Modellierung möglicherweise relevanten biologischen Endpunkten sind Wirkungen auf die strahlenbedingte Mutationsrate. Der „Bystander effect“ wurde überwiegend für hoch-LET Bestrahlungen gefunden. Es soll untersucht werden, ob die Effekte in der Kohorte der Arbeiter der Mayak Produktionsgemeinschaft im Südrural, Russland, relevant sind. Da diese Kohorte bisher noch nicht mit Krebsentstehungsmodellen analysiert wurde, soll sie zunächst mit TSCE Modellvarianten ohne „Adaptive response“ und „Bystander effect“ untersucht werden. Der Hauptgesundheitseffekt von Strahlenexpositionen unter den Mayak Arbeitern ist die Erhöhung der Lungenkrebsmortalität durch Inhalation von Plutonium. Für Alpha-Strahlung ist der „Bystander effect“ besonders stark ausgeprägt. Es soll deshalb untersucht werden, ob sich dieser Effekt in den Lungenkrebsmortalitätsdaten der Mayak-Arbeiter ausdrückt.

4. DURCHGEFÜHRTE ARBEITEN

Die wesentlichen Charakteristika der strahlenbiologischen Effekte „low-dose hypersensitivity“ and „adaptive response“ wurden in einer Literaturübersicht dargestellt. Dieser Überblick fasst die Hauptaussagen zu der Art der Zellen, bei welchen diese Effekte auftreten, zu den biologischen Endpunkten (wie Mutationen, Zelltod oder Chromosomenaberrationen), zur Strahlenqualität (niedrig- oder hoch LET), Expositionsmuster (wie akut/ chronisch, hohe/ niedrige Dosisraten, Zeitfenster), und zum biologischen Umfeld der Zellen in den Untersuchungen (*in vitro* und *in vivo*) zusammen.

Der Effekt „low-dose hypersensitivity“ wurde in das TSCE Modell integriert. Dabei wurde auch ein möglicher promovierender Effekt durch die Abtötung von gesunden Zellen berücksichtigt. In der entwickelten Modellvariante wurde deshalb angenommen, dass nicht nur die Abtötungsrate der initiierten Zellen durch eine experimentell gefundene Überlebenskurve gegeben ist, sondern dass auch eine zusätzliche Zellteilungsrate induziert wird, die proportional zur Abtötungsrate von gesunden Zellen ist.

TSCE Modellvarianten mit und ohne low-dose hypersensitivity wurden auf die Lungenkrebsinzidenz unter den Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki angewandt. Hierbei wurden der Literatur experimentell bestimmte Überlebenskurven für Lungenzellen entnommen. Die Modellanpassungen ergaben beste Schätzungen, Unsicherheitsbereiche und Korrelationen der Modellparameter für die spontane Inzidenzrate und für expositionsabhängige Veränderungen. Auswirkungen von Änderungen im Rauchverhalten wurden durch Abhängigkeiten der Parameter vom Geburtsjahr der Kohortenmitglieder geschätzt. Die Parameterschätzungen waren Eingangswerte für Monte-Carlo Simulationen mit denen strahleninduzierte Risiken berechnet wurden.

Die aktuellen Datensätze der Krebsmortalität unter den Atombombenüberlebenden wurden mit empirischen und TSCE Modellen analysiert. Das empirische Modell berücksichtigte eine Abhängigkeit des zusätzlichen relativen Risikos vom Alter bei Exposition. Es wurden TSCE Modelle mit und ohne zellabtötender Wirkung of initiierte Zellen untersucht. Im letzteren Fall wurde auch die Möglichkeit einer „low-dose hypersensitivity“ in der Überlebenskurve betrachtet. Die Modelle wurden an die Mortalitätsdaten für alle soliden Tumoren zusammen, sowie für die Magen- und Leber-Tumoren angepasst. Da keine experimentell bestimmten Ergebnisse für „low-dose hypersensitivity“ in Magen- und Leberzellen verfügbar waren, wurden hierbei typische, von anderen Zelllinien bekannte Parameter der Überlebenskurven benutzt. Für die Berechnungen wurde ein Strahlenwichtungsfaktor von 10 für Neutronen verwendet. Die Auswertungen sind auf Überlebende mit einer gewichteten Dosis kleiner als 2 Sv beschränkt.

Die wesentlichen Charakteristika vom „bystander effect“ wurden in einer Literaturübersicht zusammengefasst. Für die Aufklärung der Mechanismen, die den „bystander effect“ hervorrufen, sind „micro-beam“ Experimente und Experimente mit dem Medium exponierter Zeller besonders hilfreich. Für die Anwendung in Analysen epidemiologischer Datensätze wurden im vorliegenden Projekt allerdings nur so genannte „broad-beam“ Experimente berücksichtigt. Diese entsprechen eher den Expositionsbedingungen in epidemiologischen Kohorten. Es wurden einfache analytische Ansätze entwickelt, die Dosisabhängigkeit des Bystander Effekts in Mutationsraten oder in Raten anderer Veränderungen von Zellen zu modellieren. Insbesondere wurde jeweils eine Funktion für einen

schädigenden und einen schützenden „bystander effect“ entwickelt. Diese Funktionen wurden in das TSCE Modell integriert.

Um Untersuchungen des möglichen Einflusses vom „bystander effect“ auf die Abschätzung des Lungenkrebsrisikos bei niedrigen Dosisraten vorzubereiten, wurden Mortalitätsdaten für die Kohorte der Mayakarbeiter zunächst mit dem TSCE Modell ohne „bystander effect“ analysiert. Die Kohorte wurde auf 5058 Arbeiter eingeschränkt, für die bekannt ist, ob sie geraucht haben, und die entweder im Reaktor (nur externe Exposition, keine Plutoniumexposition) gearbeitet haben oder die in anderen Werksanlagen gearbeitet haben und für die auf der Basis von Urinuntersuchungen Abschätzungen der Plutoniumdosis vorlagen. Der Datensatz beinhaltete einen Beobachtungszeit bis Ende 1998. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden 244 Lungenkrebsfälle registriert. Es zeigte sich, dass interne und externe Expositionen nicht korreliert waren, sodass der mögliche Einfluss beider Strahlenarten auf die TSCE-Modellparameter getrennt geschätzt werden kann. Für die Parameter der spontanen Initiation wurde eine lineare Abhängigkeit vom Geburtsjahr berücksichtigt. Nach einer Voranalyse wurden vier Klassen von hierarchischen Modellen untersucht, und in jeder Klasse das optimale Modell bestimmt. Die Klassen unterschieden sich durch die Art der Wechselwirkung von Rauchen und Strahlung auf die Initiation (multiplikativ oder additiv), und durch die Dosisabhängigkeit der Promotionsrate (linear oder exponentiell abflachend). Die sich aus der Modelanpassung an die Mortalitätsdaten ergebenden Parameterwerte wurden für Berechnungen strahleninduzierter Risiken in der Kohorte verwendet.

Basierend auf der ersten Analyse wurde eine zweite Analyse der Lungenkrebsmortalität unter den Mayak-Arbeitern für eine längere Beobachtungszeit (bis Ende 2002), eine erweiterte Anzahl von Arbeitern für die gleichen Einschlussbedingungen (6293 Arbeiter) und mit weiterentwickelten Modellierungen der Abhängigkeiten der Parameter des TSCE Modells vom Rauchen und von der Plutoniumstrahlung durchgeführt. Insbesondere wurde hierbei der mögliche Einfluss vom „bystander effect“ untersucht. Weiterhin wurden für Raucher bis zum 18. Lebensjahr Parameter des TSCE Modells für die spontane Karzinogenese benutzt und ein Einfluss der Plutoniumexposition auf die Zellteilungsrate initiiert Zellen erlaubt. Es wurde ein empirisches Modell mit einer Abhängigkeit des zusätzlichen relativen Risikos vom Alter implementiert. Die vergleichenden Analysen basierten auf einer Anpassung der Modelle an die Individualdaten der Mayak Arbeiter (nicht an gruppierte Daten).

Die konventionell in TSCE Analysen verwendeten identifizierbaren Parameter können oft nur mit einer großen Unsicherheit geschätzt werden. Es wurde ein neuer Satz von identifizierbaren Fitparametern eingeführt, der aus der klonalen Expansionsrate in der Periode exponentiellen Wachstums des Hazards, dem Hazard in einem mittleren Alter, und dem asymptotischen Hazard bei hohen Altern besteht.

5. ERGEBNISSE

In früheren Analysen der Daten der Atombombenüberlebenden mit dem TSCE Modell wurde angenommen, dass die Strahlung nur auf die Initiation wirkt. In dem neu entwickelten Modell unter Berücksichtigung von „low-dose hypersensitivity“, wirkt die Strahlung auch auf die Absterbe- und Teilungsrate der initiierten Zellen. Dies erlaubt für die Lungenkrebsinzidenz unter den Atombombenüberlebenden eine bessere Beschreibung der Abhängigkeit des relativen Risikos vom Alter bei Exposition. In dem Modell, das die Daten am besten beschreibt, sind sowohl der initiierte als auch der zellabtötende Effekt der Strahlenexposition von Bedeutung. Beim zellabtötenden Effekt überwiegt die strahlenbedingte Erhöhung der Zellteilungsrate den Effekt durch die Inaktivierung initiiert Zellen. Für hohe Alter bei Exposition und niedrige Dosen ergibt sich dadurch eine nach unten gekrümmte Dosiswirkungsbeziehung.

In der Tabelle sind einige Hauptergebnisse für das zusätzliche relative Mortalitätsrisiko 70-jähriger Atombombenüberlebender, die im Alter von 30 Jahren strahlenexponiert wurden, zusammengefasst. Die bevorzugten TSCE Modellversionen sind durch eine Strahlenwirkung auf die Initiationsrate (I) und in einigen Fällen zusätzlich auf die Promotionsrate (P) oder die maligne Transformationsrate (T) gekennzeichnet. Unter den Versionen mit einer zellabtötenden Wirkung der Strahlung bezeichnet (KÜ) eine konventionelle Überlebensfunktion und (LDH) eine Überlebensfunktion mit „low-dose hypersensitivity“. Die zellabtötende Wirkung hat sowohl einen Einfluss auf die Promotionsrate wie auf den Stochastikparameter Q.

Im Allgemeinen wurden für eine vergleichbar gute Beschreibung der Daten mit den TSCE Modellen weniger Parameter benötigt als bei den empirischen Modellen. Für die Mortalität von Frauen durch alle soliden Tumoren zusammen waren die Modelle allerdings gleichwertig. Die Berücksichtigung der Abtötung von initiierten Zellen durch die Strahlung verbesserte die Datenanpassung durch das TSCE Modell nicht. Allerdings war die Anpassung auch nicht deutlich schlechter. In drei von acht Fällen hat die Berücksichtigung von „low-dose hypersensitivity“ eine bessere Anpassung an die Daten gebracht als

eine konventionelle Überlebenskurve. Generell nahm die Anzahl initiiertter Zellen auf Grund der Erhöhung der Zellteilungsrate durch die Strahlenexposition mehr zu als sie durch die zellabtötende Wirkung abnahm. Die empirischen Modelle und die TSCE Modelle ergaben vergleichbare Abschätzungen des zusätzlichen relativen Mortalitätsrisikos der Atombombenüberlebenden im Alter 70 nach Bestrahlung im Alter 30. Die TSCE Modelle mit strahleninduzierter Zellabtötung ergeben allerdings niedrigere zusätzliche relative Risiken nach Exposition im jungen Alter als das empirische Modell und als des TSCE Modell ohne zellabtötende Wirkung der Strahlung.

Zusätzliche relative Risiken bei 1 Sv (bester Schätzwert \pm Standardabweichung)

Datensatz: Geschlecht / Tumorart / Dosimetriesystem (Follow-up)	Empirisches Modell	TSCE Modell	TSCE Modell mit Zellabtötung durch Strahlung
Männer / alle soliden / DS02(1950-2000)	0,32 \pm 0,07	0,24 \pm 0,05 (IP)	0,26 \pm 0,06 (IKÜT)
Frauen / alle soliden / DS02(1950-2000)	0,50 \pm 0,09	0,40 \pm 0,06 (IT)	0,46 \pm 0,06 (IKÜ)
Männer / alle soliden / DS86(1950-1997)	0,34 \pm 0,08	0,23 \pm 0,05 (IP)	0,21 \pm 0,04 (IKÜ)
Frauen / alle soliden / DS86(1950-1997)	0,53 \pm 0,10	0,44 \pm 0,06 (IP)	0,48 \pm 0,06 (ILDH)
Männer / Magen / DS86 (1950-1997)	0,20 \pm 0,13	0,12 \pm 0,11 (I)	0,11 \pm 0,11 (ILDH)
Frauen / Magen / DS86 (1950-1997)	0,39 \pm 0,23	0,55 \pm 0,18 (I)	0,56 \pm 0,20 (IKÜ)
Männer / Leber / DS86 (1950-1997)	0,62 \pm 0,20	0,14 \pm 0,47 (IP)	0,10 \pm 0,07 (IKÜ)
Frauen / Leber / DS86 (1950-1997)	0,36 \pm 0,22	0,11 \pm 0,15 (I)	0,21 \pm 0,18 (ILDH)

Die erste Analyse der Lungenkrebsmortalität der Mayakarbeiter mit dem TSCE Modell ergab ein relatives Risiko je Plutoniumexposition, das signifikant geringer ist, als Ergebnisse früherer Studien mit empirischen Modellen. In dem bevorzugten TSCE Modell sind die relativen Risiken durch Rauchen und durch Strahlenexposition submultiplikativ. In alle früheren Studien wurden multiplikative Risiken verwendet. Die Analyse zeigte, dass eine Wachstumszeit (und im empirischen Modell auch eine „lag time“) von 10 Jahren die Daten besser beschreibt als eine Zeit von 5 Jahren, wie sie in früheren Analysen mit empirischen Modellen angenommen wurde. Die überwiegende Anzahl der Lungenkrebsfälle unter den Mayakarbeitern wird in allen abgeleiteten Modellen dem Rauchen zugeschrieben, gefolgt von der Wechselwirkung zwischen Rauchen und Plutoniumexposition.

In der zweiten Analyse der Mayakarbeiter mit einer verlängerten Beobachtungsdauer der Mayakarbeiter beschrieb das TSCE Modell die Daten besser als das empirische Modell. Die Berücksichtigung vom „bystander-effect“ für die Mutationsraten im TSCE Modell ergab keine weitere Verbesserung der Datenanpassung. In dem TSCE Modell ist jeweils ein Viertel der durch die Plutoniumexposition induzierten Fälle den Erhöhungen der Initiationsrate und der Promotionsrate zuzuschreiben. Die Hälfte ergibt sich aus der Wechselwirkung der beiden Mechanismen, d.h. durch die strahleninduzierte Erhöhung der Zellteilungsrate der strahleninduzierten initiierten Zellen. Die externe Strahlung hatte eine ähnlich starke Wirkung auf die Initiationsrate wie die Plutoniumstrahlung.

Es ergab sich wie auch in der ersten Analyse ein niedriger Schätzwert für das zusätzliche relative Lungenkrebsrisiko je Plutoniumdosis als für das empirische Modell. Allerdings ist der Unterschied nicht mehr signifikant. Das zusätzliche absolute Lungenkrebsrisiko ist vergleichbar groß, es steigt jedoch nach der TSCE Analyse kontinuierlich mit dem Lebensalter, in der empirischen Modellierung hat es hingegen ein Maximum beim Alter 65. Die zusätzlichen Risiken hängen im empirischen Modell linear von der Dosis ab, im TSCE Modell sind sie unterhalb von 1 Sv ebenfalls linear, oberhalb von 1 Sv aber stark nicht-linear. Nach Plutoniumexpositionen mit geringeren Lungendosen als 10 Sv zeigt das zusätzliche relative Risiko in der TSCE Modellanalyse eine deutlich geringere Abhängigkeit vom Lebensalter als das empirische Modell: Es ergeben sich für junge Lebensalter geringere, und für hohe Lebensalter höhere relative Risiken. Umgekehrt ergibt das TSCE Modell in diesem Dosisbereich eine starke Abhängigkeit des zusätzlichen relativen Risikos vom Alter bei Exposition, während das Risiko im empirischen Modell unabhängig vom Alter bei Exposition ist.

Unter Annahme eines Strahlenwichtungsfaktors von 20 für Plutoniumexpositionen, ist das zusätzliche relative Risiko je Lungendosis geringer in der Studie der Mayakarbeiter als unter den Atombombenüberlebenden, das zusätzliche absolute Risiko ist vergleichbar groß. Die Alterabhängigkeit des zusätzlichen absoluten Risikos vom Lebensalter ist ähnlich in der TSCE-Modellanalyse der Mayakarbeiter und unter den Atombombenüberlebenden.

Die neu eingeführte Kombination der Modellparameter für das Hintergrundrisiko kann mit größerer Sicherheit geschätzt werden als vorher in der Literatur verwendete Parameterkombinationen. Eine

Umrechnung der Ergebnisse verschiedener Veröffentlichungen von TSCE-Modellanalysen der Lungenkrebsdaten unter den englischen Ärzten (British doctors), den Colorado Plateau Minenarbeitern und den Atombombenüberlebenden auf die neue Kombination von Modellparametern erlaubte Aussagen über die biologischen Parameter, deren Gültigkeit sich nicht auf die einzelnen epidemiologischen Datensätze beschränkt. Insbesondere wurde eine obere Grenze für die spontane maligne Transformationsrate in Höhe von 10^{-4} a^{-1} gefunden.

6. UMSETZUNG DER ERGEBNISSE

Fünf wesentliche Ergebnisse des Forschungsvorhabens sind für den Strahlenschutz von Bedeutung.

1. Es konnte gezeigt werden, dass Krebsentstehungsmodelle geeignet sind, die möglichen Auswirkungen von strahlenbiologischen Effekten auf die Risikoschätzung mit strahlenepidemiologischen Daten abzuschätzen. Es wurde damit eine Methode entwickelt mit der auch zukünftig mögliche Auswirkungen von strahlenbiologischen Effekten auf die Abschätzung des Strahlenrisikos für Strahlenschutzfragen abgeschätzt werden können.
2. Der Datensatz der Lungenkrebsmortalität unter den Mayakarbeitern ist bisher der einzige epidemiologische Datensatz, der Aussagen zum Strahlenwichtungsfaktor von Plutonium erlaubt. Unter der Voraussetzung des gegenwärtigen Standes der Dosimetrie sind die Ergebnisse bis dem im Strahlenschutz angenommenen Strahlenwichtungsfaktor von 20 für Plutonium konsistent.
3. Die untersuchten Modelle mit einem ‚Bystander-effect‘ für Mutationen waren mit den Daten für das Lungenkrebsrisiko unter den Mayakarbeitern nicht verträglich. Die Analysen ergeben somit keinen Hinweis, dass der Risikoeffizient (Risiko je Dosis) bei kleinen Dosen von Plutoniumexpositionen höher ist als bei höheren Dosen.
4. Modelle mit einer strahleninduzierten Zellinaktivierung ergaben für die Mortalitätsdaten durch solide Tumoren unter den Atombombenüberlebenden niedrigere Risikoschätzungen für junge Alter bei Exposition als die normalerweise verwendeten empirischen Modelle. Dieses möglicherweise für den Strahlenschutz relevante Ergebnis sollte in weitergehenden Studien untersucht werden.
5. ‚Low-dose hypersensitivity‘ in der strahleninduzierten Inaktivierung von Zellen ist mit den Mortalitätsdaten durch solide Tumoren unter den Atombombenüberlebenden verträglich. Allerdings ist der Effekt klein gegenüber den Unsicherheiten der Risikoschätzungen. Die gegenwärtigen Untersuchungen ergeben also keinen Hinweis, dass ‚Low-dose hypersensitivity‘ ein Effekt ist, der für den Strahlenschutz wesentliche Konsequenzen hat.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Mögliche Auswirkungen von „Low-dose hypersensitivity (LDH)“ und „Bystander effect (BE)“ auf die Ableitung von Krebsmortalitätsrisiken wurden mit Hilfe eines Krebsentstehungsmodells (TSCE Modell) untersucht. LDH wurde für die Inaktivierung von Zellen nach akuten Expositionen mit low-LET Strahlung gefunden. Eine entsprechende Version des TSCE Modells wurde deshalb auf die Mortalitätsdaten der Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki angewandt. Der BE wurde überwiegend für hoch-LET Expositionen beobachtet. Versionen des TSCE Modells mit einem BE wurden auf Daten der Lungenkrebsmortalität unter den Mayakarbeiter angewandt, die mit Plutonium exponiert wurden.

Im Allgemeinen wurde mit dem TSCE Modell eine vergleichbar gute Beschreibung der Mortalitätsdaten (durch alle soliden Tumoren, Magentumoren und Lebertumoren) der Atombombenüberlebenden mit weniger Parameter erreicht als mit (konventionellen) empirischen Modellen. Die TSCE Modelle mit strahleninduzierter Zellabtötung ergeben allerdings niedrigere zusätzliche relative Risiken nach Exposition im jungen Alter. Auch ergeben sie nichtlineare Dosiswirkungsbeziehungen. TSCE Modelle mit konventionellen Inaktivierungskurven von Zellen ergeben ähnliche Ergebnisse wie Modelle mit LDH.

Für die Lungenkrebsmortalität unter den Mayakarbeitern ergab sich eine submultiplikative Wirkung durch das Rauchen und durch die Plutoniumexposition. Die überwiegende Anzahl der Lungenkrebsfälle unter den Mayakarbeitern wird in allen untersuchten Modellen dem Rauchen zugeschrieben, gefolgt von der Wechselwirkung zwischen Rauchen und Plutoniumexposition. Das TSCE Modell ergab einen niedrigeren Schätzwert für das zusätzliche relative Lungenkrebsrisiko je Plutoniumdosis als das empirische Risikomodell. Allerdings ist der Unterschied nicht signifikant. Die zusätzlichen Risiken hängen im empirischen Modell linear von der Dosis ab, im TSCE Modell sind sie unterhalb von 1 Sv ebenfalls linear, oberhalb von 1 Sv aber stark nicht-linear. Nach Plutoniumexpositionen mit geringeren Lungendosen als 10 Sv zeigt das zusätzliche relative Risiko in der TSCE Modellanalyse eine deutlich geringere

Abhängigkeit vom Lebensalter als das empirische Modell. Ein BE war nicht mit den Daten verträglich.

7. SUMMARY

A model for carcinogenesis (the TSCE model) was applied in order to examine the effects of “Low-dose hypersensitivity (LDH)” and the “Bystander effect (BE)” on the derivation of radiation related cancer mortality risks. LDH has been discovered to occur in the inactivation of cells after acute exposure to low LET radiation. A corresponding version of the TSCE model was applied to the mortality data on the A-bomb survivors from Hiroshima and Nagasaki. The BE has been mainly observed in cells after exposure to high LET radiation. A Version of the TSCE model which included the BE was applied to the data on lung cancer mortality from the workers at the Mayak nuclear facilities who were exposed to Plutonium.

In general an equally good description of the A-bomb survivor mortality data (for all solid, stomach and lung tumours) was found for the TSCE model and the (conventional) empirical models but fewer parameters were necessary for the TSCE model. The TSCE model which included the effects of radiation induced cell killing resulted in non-linear dose response curves with excess relative risks after exposure at young ages that were generally lower than in the models without cell killing. The main results from TSCE models which included cell killing described by either conventional survival curves or LDH were very similar.

A sub multiplicative effect from the interaction of smoking and exposure to plutonium was found to result from the analysis of the Mayak lung cancer mortality data. All models examined resulted in the predominant number of Mayak lung cancer deaths being ascribed to smoking. The interaction between smoking and plutonium exposures was found to be the second largest effect. The TSCE model resulted in lower estimates for the lung cancer excess relative risk per unit plutonium dose than the empirical risk model, but this difference was not found to be statistically significant. The excess relative risk dose responses were linear in the empirical model and linear below 1Sv, but strongly non-linear above 1Sv, in the TSCE model. Excess relative risk effect modification by age attained was found to be clearly weaker in the TSCE models than in the empirical models, for lung doses smaller than 10Sv. A BE was not compatible with the data.
