

AUS DEM INSTITUT UND DER POLIKLINIK  
FÜR ARBEITS-, SOZIAL- UND UMWELTMEDIZIN  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

DIREKTOR: PROF. DR. MED. DENNIS NOWAK

**Diagnostische und therapeutische  
Zielstrukturen  
bei Schädigung humanen Gewebes  
durch ionisierende Strahlung**

*als kumulative Habilitationsschrift  
vorgelegt von*

*Dr. med. Stefan Eder*

2024

# Inhaltsverzeichnis

<b>Verzeichnis der Arbeiten</b>	3
<b>1. Einleitung</b>	4
<b>2. Grundlagen des medizinischen Strahlenschutzes</b>	6
2.1 Strahlenarten	6
2.2 Linearer Energietransfer	7
2.3 Direkte und indirekte Ionisierung	7
2.4 Dosisgrößen	8
2.5 Natürliche und berufliche Strahlenexposition in Deutschland	9
<b>3. Strahlenbiologische Effekte</b>	12
3.1 DNA-Schädigung und zelluläre Reparaturmechanismen	12
3.2 Zellzyklus und Klonogenität	13
3.3 Apoptose und Nekrose	13
3.4 Onkogenese	14
<b>4. Gesundheitliche Auswirkungen nach Strahlenexposition</b>	15
4.1 Die akute Strahlenkrankheit	15
4.2 Kanzerogenese als stochastische Strahlenfolge	17
<b>5. Diagnostische Zielstrukturen für die Abschätzung gesundheitlicher Strahleneffekte (Arbeiten A01-A08)</b>	19
<b>6. Therapeutische Maßnahmen nach erhöhter Strahlenexposition (Arbeiten A03, A09-A14)</b>	28
<b>7. Zusammenfassung und Ausblick</b>	37
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	39
<b>9. Danksagung</b>	48

## Verzeichnis der Arbeiten

- A01 Beinke, C., Wanke, C., **Eder, S.**, and Port, M., Cytogenetic Analysis After Temporary Residence in the Area of the Uncontrolled Ruthenium-106 Release in Russia in September 2017. *Health Phys*, 2019. 117(6): p. 598-605.
- A02 **Eder, S.**, Lamkowski, A., Priller, M., Port, M., and Steinestel, K., Radiosensitization and downregulation of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (hnRNP K) upon inhibition of mitogen/extracellular signal-regulated kinase (MEK) in malignant melanoma cells. *Oncotarget*, 2015. 6(19): p. 17178-91
- A03 Hermann, C., Lang, S., Popp, T., Hafner, S., Steinritz, D., Rump, A., Port, M., and **Eder, S.**, Bardoxolone-Methyl (CDDO-Me) Impairs Tumor Growth and Induces Radiosensitization of Oral Squamous Cell Carcinoma Cells. *Front Pharmacol*, 2020. 11: p. 607580
- A04 Kahler, J., Hafner, S., Popp, T., Hermann, C., Rump, A., Port, M., Steinestel, K., and **Eder, S.**, Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K is overexpressed and contributes to radioresistance irrespective of HPV status in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Mol Med*, 2020. 46(5): p. 1733-1742
- A05 **Eder, S.**, Arndt, A., Lamkowski, A., Daskalaki, W., Rump, A., Priller, M., Genze, F., Wardelmann, E., Port, M., and Steinestel, K., Baseline MAPK signaling activity confers intrinsic radioresistance to KRAS-mutant colorectal carcinoma cells by rapid upregulation of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (hnRNP K). *Cancer Lett*, 2017. 385: p. 160-167
- A06 Daskalaki, W., Wardelmann, E., Port, M., Stock, K., Steinestel, J., Huss, S., Sperveslage, J., Steinestel, K., and **Eder, S.**, Expression levels of hnRNP K and p21WAF1/CIP1 are associated with resistance to radiochemotherapy independent of p53 pathway activation in rectal adenocarcinoma. *Int J Mol Med*, 2018. 42(6): p. 3269-3277
- A07 Arndt, A., Steinestel, K., Rump, A., Sroya, M., Bogdanova, T., Kovgan, L., Port, M., Abend, M., and **Eder, S.**, Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements in radiation-related human papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident. *J Pathol Clin Res*, 2018. 4(3): p. 175-183
- A08 Rump, A., Eder, S., Lamkowski, A., Hermann, C., Abend, M., and Port, M., A quantitative comparison of the chemo- and radiotoxicity of uranium at different enrichment grades. *Toxicol Lett*, 2019. 313: p. 159-168
- A09 Beinke, C., Scherthan, H., Port, M., Popp, T., Hermann, C., and **Eder, S.**, Triterpenoid CDDO-Me induces ROS generation and up-regulates cellular levels of antioxidative enzymes without induction of DSBs in human peripheral blood mononuclear cells. *Radiat Environ Biophys*, 2020. 59(3): p. 461-472
- A10 Ito, Y., Yamamoto, T., Miyai, K., Take, J., Scherthan, H., Rommel, A., **Eder, S.**, Steinestel, K., Rump, A., Port, M., Shinomiya, N., and Kinoshita, M., Ascorbic acid-2 glucoside mitigates intestinal damage during pelvic radiotherapy in a rat bladder tumor model. *Int J Radiat Biol*, 2022. 98(5): p. 942-957
- A11 Rump, A., Stricklin, D., Lamkowski, A., **Eder, S.**, Abend, M., and Port, M., Reconsidering Current Decorporation Strategies after Incorporation of Radionuclides. *Health Phys*, 2016. 111(2): p. 204-11
- A12 Rump, A., Stricklin, D., Lamkowski, A., **Eder, S.**, Abend, M., and Port, M., The Impact of Time on Decorporation Efficacy After a "Dirty Bomb" Attack Studied by Simulation. *Drug Res (Stuttg)*, 2016. 66(11): p. 607-613.
- A13 Rump, A., Stricklin, D., Lamkowski, A., **Eder, S.**, Abend, M., and Port, M., The Incorporation of Radionuclides After Wounding by a "Dirty Bomb": The Impact of Time for Decorporation Efficacy and a Model for Cases of Disseminated Fragmentation Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2017. 6(1): p. 1-9
- A14 Rump, A., Stricklin, D., Lamkowski, A., **Eder, S.**, Abend, M., and Port, M., Analysis of the antidote requirements and outcomes of different radionuclide decorporation strategies for a scenario of a "dirty bomb" attack. *Am J Disaster Med*, 2017. 12(4): p. 227-241

## 1. Einleitung

In Deutschland wird der Gefährdung von Beschäftigten beim beruflichen Umgang mit ionisierenden Strahlenquellen mit gesetzlich vorgeschriebenen Maßnahmen des betrieblichen Arbeits- und Strahlenschutzes begegnet. Dies beinhaltet betriebsärztliche Aufgaben wie die Organisation betrieblicher Erste-Hilfe-Vorkehrungen und die Vorbereitung notfallmedizinischer Maßnahmen für den Fall eines Strahlenunfalls, die Durchführung der arbeitsmedizinischen Vorsorge strahlenexponierter Personen nach Ermächtigung durch die zuständigen staatlichen Stellen sowie die medizinische Beratung der Beschäftigten, des Arbeitgebers oder ggf. des weiterbehandelnden klinischen Personals hinsichtlich der gesundheitlichen Auswirkungen erhöhter Strahlenexpositionen.

Der Einsatz ionisierender Strahlung ist in der heutigen Arbeits- und Berufswelt weitverbreitet und findet in den Bereichen der Medizin, Energiegewinnung, Technik oder Industrie ein breites Spektrum nützlicher Anwendungsmöglichkeiten. Die andererseits mit der Nutzung verbundenen gesundheitlichen Risiken wurden insbesondere im Rahmen radiologischer oder nuklearer Großschadensereignisse wie den Atombombenabwürfen auf Hiroshima und Nagasaki oder den Reaktorunglücken von Tschernobyl bzw. Fukushima vor Augen geführt. Daneben haben im Laufe der Jahrzehnte auch verschiedene prominente Ereignisse wie der Goiânia-Unfall im Jahr 1987, der Kritikalitätsunfall in Tokaimura im Jahr 1999 oder die Vergiftung des russischen Dissidenten Litvinenko mit Polonium-210 im Jahr 2006 zu tödlich verlaufenden Strahlenbelastungen geführt. Trotz der für das betroffene Individuum fatalen Folgen und entgegen der allgemeinen gesellschaftlichen Wahrnehmung war bei den genannten Zwischenfällen die Anzahl der Strahlenexponierten mit akuten deterministischen Gesundheitsschäden vergleichsweise gering im Verhältnis zu den Personen mit niedriger oder vernachlässigbarer Strahlenexposition [49, 68, 80, 116].

Als Konsequenz für das medizinische Management vergleichbarer Strahlenunfallereignisse im mittleren bis großen Maßstab und vor dem Hintergrund limitierter Ressourcen ergibt sich die Notwendigkeit zur frühzeitigen Identifizierung relevant strahlenexponierter Personen mit der Indikation für weitere stationäre Behandlung neben einer potentiell deutlich größeren Personengruppe, die aufgrund geringer oder nicht messbarer Strahlenexposition zunächst ambulant geführt bzw. nach entsprechender Aufklärung in ihr familiäres Umfeld entlassen werden kann. Je nach Strahlenunfallereignis können zur diagnostischen retrospektiven Abschätzung unklarer Strahlenexpositionen Verfahren der physikalischen, klinischen oder biologischen Dosimetrie zum Einsatz kommen. Die Auswahl des jeweiligen diagnostischen Dosimetrieverfahrens richtet sich dabei u.a. nach der Strahlenart, der seit dem ursächlichen Strahlenereignis vergangenen Zeitspanne sowie dem Vorliegen einer externen oder inneren Strahlenexposition. Ein Fokus der radiobiologisch-medizinischen Forschung liegt deshalb auf der Weiterentwicklung etablierter diagnostischer Hochdurchsatz-Screeningverfahren und der Identifizierung hierfür geeigneter neuer Bioindikatoren (siehe Kapitel 5). Neben einer Optimierung der Triageoptionen für akute Gesundheitsschäden sind adäquate Biomarker auch im Hinblick auf die retrospektive gutachterliche Bewertung der ursächlichen Zusammenhangswahrscheinlichkeit zwischen dem Auftreten eines Tumors und vorangegangener Strahlenexposition relevant.

Erfahrungen aus Tschernobyl und Fukushima haben gezeigt, dass bei unklaren Schadenslagen nicht zuletzt das psychologische Bedürfnis einer potentiell großen Anzahl fraglich exponierter Personen nach zeitnaher diagnostischer Abschätzung des

individuellen Risikos für stochastische Langzeiteffekte sehr groß ist. Dies gilt sowohl für das Vor-Ort-, als auch für das langfristige medizinische Management. So war das Ausmaß des Auftretens psychologischer Folgen wie Angststörungen oder Depressionen auch auf die Unsicherheit bezüglich der Risikoevaluation für persönliche gesundheitliche Strahlenfolgeschäden zurückzuführen [20, 83, 85, 94].

Trotz aller wissenschaftlichen Fortschritte sind die komplexen molekularen Mechanismen der zellulären Strahlenantwort sowie die beobachtete unterschiedliche strahleninduzierte Schadensausprägung und Regenerationsfähigkeit verschiedener Zellarten, Spezies und Individuen noch nicht vollständig verstanden. Ein diesbezüglicher Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit lag in der Untersuchung der Bedeutung des heterogenen nukleären Ribonukleoproteins K für die Strahlenempfindlichkeit von Normal- und Tumorzellen.

Dank moderner intensivmedizinischer Behandlungsmöglichkeiten und aufgrund des frühzeitigen Therapiebeginns mit Zytokinen wie G-CSF im Besonderen konnte in jüngerer Zeit die Ganzkörperdosis, bei der die Hälfte der akut strahlenexponierten Personen innerhalb von 60 Tagen verstirbt, von einem Bereich in der Größenordnung von 3-4 Gy bei ausbleibender Behandlung auf derzeit ca. 7-8 Gy angehoben werden [41]. Oral bioverfügbare Radioprotektiva, die eine strahlenbedingte Schädigung menschlichen Normalgewebes zu verhindern oder zumindest abzumildern vermögen, stehen hingegen trotz der, seit den Terroranschlägen auf das World Trade Center im Jahr 2011 intensivierten, weltweiten Forschungsaktivitäten für die präventive oder therapeutische Anwendung beim Menschen noch nicht bereit, so dass die Eignung von Kandidatensubstanzen als potentielle Radioprotektiva im Rahmen der vorliegenden Arbeit experimentell näher untersucht wurde (siehe Kapitel 6). Daneben wurden in theoretischen Simulationsstudien dekontaminationstherapeutische Strategien bei unfall- oder anfallsbedingter Inkorporation radioaktiver Verbindungen im Hinblick auf ihre Wirksamkeit und die daraus ableitbaren Konsequenzen für die strategische Vorratshaltung entsprechender Medikamente analysiert.

## 2. Grundlagen des medizinischen Strahlenschutzes

Unter ionisierender Strahlung werden energiereiche elektromagnetische Wellen und Teilchenstrahlung zusammengefasst, die durch Wechselwirkung mit Materie zur Ionisation von Atomen und Molekülen bzw. zur Spaltung chemischer Verbindungen in der Lage sind. Strahlung wird neben der Strahlenart durch die Strahlenqualität, d.h. die kinetische Energie der Teilchen bzw. Wellen in Elektronenvolt (eV), sowie die Strahlungsintensität charakterisiert [90]. Im Folgenden werden die für das Verständnis dieser Arbeit relevanten physikalischen, arbeits- und umweltmedizinischen sowie strahlenschutzrechtlichen Grundlagen zusammengestellt.

### 2.1 Strahlenarten

Beim  $\alpha$ -Zerfall eines Radionuklids wird ein Heliumkern, bestehend aus 2 Protonen und 2 Neutronen emittiert, wodurch das entstandene Tochternuklid eine um 2 erniedrigte Ordnungszahl und eine um 4 reduzierte Massenzahl aufweist. Die zweifach positiv geladenen  $\alpha$ -Teilchen besitzen eine relativ hohe kinetische Energie im einstelligen MeV-Bereich, welche durch Wechselwirkungen mit Atomen oder Molekülen der durchdrungenen Materie bereits über kurze Distanzen transferiert wird. Die Reichweite von  $\alpha$ -Teilchen beträgt in Luft wenige Zentimeter und kann zum Beispiel gesunde Haut von außen nicht durchdringen. Der hohe Energietransfer inkorporierter  $\alpha$ -Partikel verursacht hingegen eine verhältnismäßig starke Schädigung des umliegenden Gewebes über Distanzen im ca. zweistelligen  $\mu\text{m}$ -Bereich [40, 41, 90]. Beispiele für Isotope mit  $\alpha$ -Zerfall sind Radon-222, Radium-226 oder Polonium-210.

Die beim  $\beta$ -Zerfall eines Radionuklids ausgesandten Elektronen ( $\beta$ -Teilchen) sind einfach negativ geladen und wie  $\alpha$ -Teilchen direkt ionisierend, indem sie durch Wechselwirkung mit einem getroffenen Atom dessen Valenzelektronen aus der Elektronenhülle schlagen. Im Rahmen des  $\beta$ -Zerfalls wird im Atomkern ein Neutron in ein Positron und das anschließend emittierte Elektron umgewandelt. Die Ordnungszahl des Tochternuklids erhöht sich dabei um 1, während die Massenzahl unverändert bleibt. Die emittierten Elektronen weisen ein kontinuierliches Spektrum ihrer kinetischen Energie auf, mit einer für das jeweilige Radionuklid charakteristischen maximalen  $\beta$ -Energie.  $\beta$ -Teilchen weisen in Luft als Orientierungswert eine Reichweite von einigen Metern auf und können bereits durch wenige mm Aluminium abgeschirmt werden. Im menschlichen Gewebe erreicht die Reichweite von  $\beta$ -Teilchen eine Größenordnung von bis zu einigen cm [40, 41, 90]. Beispiele für Isotope mit  $\beta$ -Zerfall sind Tritium, Strontium-90 oder Yttrium-90.

Neutronenstrahlung entsteht beim Zerfall bzw. der Spaltung von massereichen Atomkernen und stellt eine indirekt ionisierende Teilchenstrahlung dar. Neutronen sind ungeladene Teilchen und weisen ein breites Spektrum ihrer kinetischen Energie sowie eine hohe Durchdringungsfähigkeit von Materie auf. Neutronen können ihre kinetische Energie zum einen mittels Neutroneneinfang auf andere Atome übertragen. Dabei entsteht oft ein nunmehr selbst radioaktives Isotop des einfangenden Atoms mit einer um 1 erhöhten Massenzahl. Zum anderen kann der Energietransfer von Neutronen durch Stoßreaktionen mit leichteren Atomkernen oder Protonen erfolgen, welche die aufgenommene Energie ihrerseits an andere Atome weitergeben und dadurch ionisierend wirken. Beispiele für Neutronenquellen sind die natürliche Neutronenstrahlung durch Wechselwirkung kosmischer Strahlung mit Molekülen der Erd-

atmosphäre, industriell genutzte Radium-Beryllium-Quellen, Kernreaktoren oder die thermonukleare Neutronenbombe [40, 46].

Bei  $\gamma$ -Strahlung, einer elektromagnetischen Wellenstrahlung, wird ein masseloses Energiepaket als Photon emittiert, wobei die beim radioaktiven Zerfall eines Atoms unter Aussendung von Teilchenstrahlung oft verbleibende Anregungsenergie des Atomkerns abgegeben wird. Die Energieniveaus der abgestrahlten Photonen sind für das jeweilige Radionuklid charakteristisch. Der Energietransfer auf wechselwirkende Materie erfolgt bei Photonenstrahlung durch Streuung bzw. Energieabsorption, wodurch geladene Teilchen wie Elektronen durch zum Beispiel den Compton-Effekt oder Protonen bzw. Neutronen durch den Kernphoto-Effekt aus den interagierenden Atomen freigesetzt werden. Diese entstandenen energiereichen Partikel sind als Sekundäreffekt in der Lage durch Ionisation chemische und biologische Schadeffekte im Gewebe zu verursachen. Röntgenstrahlung setzt sich aus Bremsstrahlung und charakteristischer Strahlung zusammen und unterscheidet sich von  $\gamma$ -Strahlung lediglich im Hinblick auf den extranukleären Ursprung der Photonen und dem Vorliegen einer kontinuierlichen Verteilung der Photonenenergie, dem sog. Röntgenspektrum. Die Abschwächung von Photonen in Materie folgt einer Exponentialfunktion und wird durch die material- und photonenergieabhängige Halbwertsschichtdicke beschrieben, da keine spezifische Photonenreichweite angegeben werden kann [40, 41, 46, 90]. Beispiele für medizinisch oder industriell genutzte  $\gamma$ -Strahler sind zum Beispiel Cobalt-60, Cäsium-137 bzw. Iridium-192.

## 2.2 Linearer Energietransfer

Bei der Passage von ionisierender Strahlung durch Materie werden bei verschiedenen Strahlenarten pro Wegstrecke unregelmäßig und unterschiedlich viele Ionisationsvorgänge durch Energieübertragung induziert. Je größer die Ionisationsdichte längs der Strahlenbahn ausfällt, desto höher ist der lineare Energietransfer (LET) pro Wegstrecke in  $\text{keV} / \mu\text{m}$ . Dicht ionisierende Strahlung mit hohem LET (z.B.  $\alpha$ -Strahlung) weist eine vergleichsweise größere biologische Schadwirkung auf als locker ionisierende Strahlung (z.B.  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Strahlung) [41, 46, 90].

## 2.3 Direkte und indirekte Ionisierung

Jede Strahlenart kann direkt mit Atomen kritischer biologischer Zielstrukturen interagieren, dabei Ionisationsprozesse initiieren und nachfolgend schädliche chemische Veränderungen biologischer Moleküle und subzellulärer Strukturen wie der DNA bewirken. Dies ist aufgrund der hohen Ionisationsdichte insbesondere bei Strahlung mit hohem LET der vorherrschende Prozess der biologischen Schädigung. Locker ionisierende Strahlung schädigt biologische Moleküle hingegen überwiegend indirekt über den Zwischenschritt der Ionisation von Atomen oder Molekülen, wie zum Beispiel dem im biologischen Gewebe häufigen  $\text{H}_2\text{O}$ . Bei der Radiolyse von  $\text{H}_2\text{O}$  entstehen freie Radikale wie das  $\text{OH}\cdot$  (Hydroxylradikal). Unter aeroben Bedingungen werden durch Reduktionsprozesse weitere reaktive Sauerstoffspezies (Reactive oxygen species, ROS) gebildet, wie zum Beispiel das Hyperoxid-Anion ( $\text{O}_2\cdot^-$ ) bzw. Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) [2, 41, 115].

In verschiedenen Arbeiten (A03, A09, A10) wurde die Fähigkeit zur Reduktion strahleninduzierter ROS und damit das radioprotektive Potential von Kandidatensubstanzen untersucht (siehe Kapitel 6)

## 2.4 Dosisgrößen

Ionisierende Strahlung ist seit jeher in unserer Umwelt allgegenwärtig. Da der Mensch kein Sinnesorgan für die Wahrnehmung energiereicher Strahlung jenseits des sichtbaren Lichtspektrums besitzt, wurden seit der Zeit Wilhelm Conrad Röntgens messbare Wechselwirkungen ionisierender Strahlung mit Materie zur indirekten Identifizierung und Quantifizierung herangezogen.

### Energiedosis

Die im internationalen Einheitensystem (SI) verwendete Maßeinheit für die Energiedosis ist das Gray (Gy), als physikalische Basisgröße für die pro Masseneinheit  $\Delta m$  von ionisierender Strahlung abgegebene mittlere Energie  $\Delta E$  [54]:

$$\text{Energiedosis} = \frac{\Delta E}{\Delta m}; \text{ SI-Einheit: } \left[ \frac{J}{kg} \right] = \text{Gray (Gy)}$$

### Äquivalentdosis

Eine im Bereich des Strahlenschutzes und der radiobiologischen Forschung verwendete Dosisgröße ist die Äquivalentdosis, angegeben in der SI-Einheit Sievert (Sv). Die Äquivalentdosis berücksichtigt die wissenschaftlich beobachtete unterschiedliche biologischen Wirksamkeit verschiedener Strahlenarten unter Einbeziehung eines für die jeweilige Strahlenart  $R$  spezifischen und dosisunabhängigen Strahlungs-Wichtungsfaktors  $w_R$  (Tabelle 1) [54]:

$$\text{Äquivalentdosis} = \text{Energiedosis} * w_R; \text{ SI-Einheit: } \left[ \frac{J}{kg} \right] = \text{Sievert (Sv)}$$

**Tabelle 1:** Strahlungs-Wichtungsfaktoren  $w_R$  modifiziert nach [54]

Strahlungsart $R$	Strahlen-Wichtungsfaktor $w_R$
Photonen	1
Elektronen	1
Protonen	2
$\alpha$ -Teilchen, Spaltfragmente	20
Neutronen	Stetige Funktion der Neutronenenergie

### Effektive Dosis

Im Rahmen von Strahlenunfällen ist eine homogene Strahlenexposition des menschlichen Körpers selten. Die effektive Strahlendosis ist eine Größe des Strahlenschutzes, die auf der Gesamtsumme der in den spezifizierten Organen bzw. Geweben  $T$  absorbierten mittleren Energiedosis basiert, welche durch eine bestimmte Strahlenart  $R$  und unter Berücksichtigung des betreffenden Strahlen-Wichtungsfaktors  $w_R$  verursacht wurde. Gleichzeitig bezieht die effektive Dosis auch die unterschiedliche Empfindlichkeit von Geweben im Hinblick auf stochastische



Strahlenfolgeschäden mit ein. Die Empfehlungen der Internationalen Strahlenschutzkommission (International Commission on Radiological Protection, ICRP) für die Gewebe-Wichtungsfaktoren  $w_T$  wurden von epidemiologischen Studien zur Erfassung des Tumorrisikos strahlenexponierter Personen abgeleitet und repräsentieren den relativen Anteil der jeweiligen Gewebe an der gesamten stochastischen Strahlenschädigung (Tabelle 2) [41, 54].

$$\text{Effektive Dosis} = \sum \text{Energiedosis}_T * w_R * w_T ; \text{Einheit} = \text{Sievert (Sv)}$$

**Tabelle 2:** Gewebe-Wichtungsfaktoren  $w_T$  modifiziert nach [41, 54]

Gewebe T	Anzahl T	$w_T$	Gesamtbeitrag
Knochenmark (rot), Kolon, Lunge, Brust, Magen, restliche Gewebe <sup>a</sup>	6	0,12	0,72
Keimdrüsen	1	0,08	0,08
Blase, Ösophagus, Leber, Schilddrüse	4	0,04	0,16
Knochenoberfläche, Gehirn, Speicheldrüse, Haut	4	0,01	0,04
		Gesamt	1,00

<sup>a</sup> restliche Gewebe: Nebennieren, Obere Atemwege, Gallenblase, Herz, Nieren, Lymphknoten, Muskelgewebe, Mundschleimhaut, Bauchspeicheldrüse, Prostata (♂), Dünndarm, Milz, Thymus, Gebärmutter/Gebärmutterhals (♀)

## 2.5 Natürliche und berufliche Strahlenexposition in Deutschland

Der Mensch ist durch natürliche Strahlenquellen des seit jeher radioaktiven Planeten Erde und des Weltalls unvermeidlich gegenüber ionisierender Strahlung exponiert. Die mittlere effektive Jahresdosis einer in Deutschland lebenden Person betrug im Jahr 2019 ca. 2,1 mSv und setzt sich aus einer Strahlenexposition von innen durch Inkorporation natürlich vorkommender Radionuklide über Atemluft (z.B. Rn-222) und Nahrung (z.B. K-40), sowie von außen durch kosmische (z.B.  $\gamma$ -Strahlung aus dem Weltall) und terrestrische Strahlung (z.B. Radionuklide der U-235-, U-238 und der Th-232-Zerfallsreihe) zusammen (Tabelle 3) [8].

**Tabelle 3:** Mittlere effektive Jahresdosis durch natürliche Strahlenexposition in Deutschland (Wertebereich in Klammern) modifiziert nach [8]

Direkte kosmische Strahlung	0,3 mSv (0,2 - 0,4)
Direkte terrestrische Strahlung	0,4 mSv (0,1 - 0,8)
Nahrung	0,3 mSv
Radon und seine Zerfallsprodukte	1,1 mSv (1 - 6)
Gesamt	2,1 mSv

Mit dem am 31. Dezember 2018 in Kraft getretenen neuen Strahlenschutzgesetz (StrlSchG) wurde das Strahlenschutzrecht in Deutschland neu geordnet. Das Strahlenschutzgesetz regelt den Schutz des Menschen vor schädlichen Effekten ionisierender Strahlung bei geplanten und bestehenden Expositionssituationen sowie bei Notfallexpositionssituationen (Tabelle 4) [105]. Im Rahmen denkbarer Expositionsszenare könnte der Einsatz zukünftig verfügbarer radioprotektiver Pharmaka relevant zum Schutz von beispielsweise Rettungs- und Einsatzkräften beitragen.

**Tabelle 4:** Auswahl von Referenz- und Grenzwerten im Strahlenschutz (gemäß StrlSchG)

	Grenzwert	Referenzwert
<b>Berufliche Exposition</b>		
Berufslebensdosis	400 mSv	
Effektive Dosis	20 mSv / Jahr	
<b>Organ-Äquivalentdosis für beruflich exponierte Personen &gt;18 Jahre</b>		
Augenlinse	20 mSv / Jahr	
Lokale Hautdosis	500 mSv / Jahr	
Hände, Unterarme, Füße, Knöchel	500 mSv / Jahr	
<b>Schutz der Einsatzkräfte bei Notfalleinsätzen</b>		
Einsatz zum Schutz des Lebens oder der Gesundheit		100 mSv
Einsatz zur Rettung von Leben und Vermeidung schwerer strahlungsbedingter Gesundheitsschäden		250 mSv
darüber hinaus in Ausnahmefällen		500 mSv

Im Jahr 2021 unterlagen in Deutschland ca. 418.000 Personen aufgrund einer möglichen Strahlenexposition in ihrem Arbeitsumfeld der beruflichen Strahlenschutzüberwachung. Davon konnten bei ca. 102.000 Personen messbare mittlere effektive Jahresdosen oberhalb der Nachweisgrenze festgestellt werden, die sich im Mittel, verglichen mit der natürlichen Strahlenexposition von 2,1 mSv / Jahr, in allen Berufsgruppen auf einem niedrigen Niveau befinden (Tabelle 5). Der Jahresgrenzwert für die effektive Dosis von 20 mSv wurde 2021 in einem Fall, der Jahresgrenzwert für die Organ-Äquivalentdosis der Hand von 500 mSv in 5 Fällen, der Monatsgrenzwert der Organ-Äquivalentdosis der Gebärmutter von 2 mSv in 30 Fällen und die Berufslebensdosis von 400 mSv in einem Fall überschritten [9].

**Tabelle 5:** Mittlere effektive Jahresdosis durch berufliche Strahlenexposition in Deutschland der messbar exponierten Beschäftigten  
 modifiziert nach [9]

Bereich	Anzahl Beschäftigte	[mSv]
Medizin	52.008	0,31
Kerntechnik	3.461	0,77
Allgemeine Industrie	9.681	0,76
Forschung und Lehre	2.096	0,24
Fliegendes Personal	31.285	0,84
Altlastensanierung	475	0,83
Radonexposition am Arbeitsplatz	220	2,41

### 3. Strahlenbiologische Effekte

#### 3.1 DNA-Schädigung und zelluläre Reparaturmechanismen

Gemäß dem klassischen Paradigma der Strahlenbiologie repräsentiert die Desoxyribonukleinsäure (DNA) in direkt bestrahlten Zellen die Hauptzielstruktur für die Induktion der biologischen Effekte ionisierender Strahlung [38]. So verursacht eine Energiedosis von 1 Gy einer Niedrig-LET-Strahlung ein breites Spektrum an DNA-Läsionen (Tabelle 6) [38, 41].

**Tabelle 6:** Strahleninduzierte DNA-Veränderungen durch Niedrig-LET-Strahlung pro Zellkern [1 Gy] modifiziert nach [41]

DNA-Veränderungen	Anzahl
Doppelstrangbrüche (DSB)	40
Einzelstrangbrüche	1.000
Basenschäden	>2.000
DNA-DNA-Crosslinks	30

Zum Schutz der Integrität des Genoms vor endogen verursachten Faktoren, wie zum Beispiel Oxidationsprozessen im Rahmen des zellulären Stoffwechsels, sowie vor exogenen genotoxischen Einwirkungen wie ionisierender Strahlung, hat sich in menschlichen Zellen ein komplexes Netzwerk interagierender DNA-Schadensreparaturmechanismen (DNA damage response, DDR) herausgebildet [7, 16, 18, 59, 76]. Der weitaus überwiegende Anteil von DNA-Schädigungen, wie zum Beispiel DNA-Einzelstrangbrüche, Basenschäden oder DNA-DNA-Crosslinks, betrifft jeweils nur einen DNA-Strang. Diese DNA-Läsionen werden durch Signalkaskaden wie Basenexzisionsreparatur (BER), Nukleotidexzisionsreparatur (NER) bzw. Mismatch-Reparatur (MMR) effektiv repariert, wobei der noch intakte Abschnitt des komplementären DNA-Strangs als Matrize dient [39, 72, 86].

Schwierig bzw. fehleranfällig zu reparierende Doppelstrangbrüche der DNA (double strand breaks, DSB) werden bereits seit Jahrzehnten als die biologisch relevanteste DNA-Schädigung nach Exposition gegenüber ionisierender Strahlung betrachtet [7, 75, 82, 114]. Ein zentraler Schritt zur Initiierung und Regulation der DSB-Reparatur ist die durch den MRN-Komplex vermittelte Phosphorylierung der ATM-Kinase, die wiederum weitere Mediatorproteine der DDR, aber auch der Zellzyklussteuerung und Apoptoseinduktion phosphoryliert und reguliert [16, 48, 104, 107]. Eines der ersten nach DNA-Schädigung von ATM phosphorylierten Proteine ist das Histon H2AX, welches als  $\gamma$ H2AX an der Rekrutierung von DDR-Reparaturproteinen an DSB-Regionen beteiligt ist [65]. In eukaryontischen Zellen tragen 2 unterschiedliche Reparaturwege zur DSB-Elimination bei. Beim Non Homologous End-Joining (NHEJ) werden die beiden DSB-Enden von Proteinen wie dem MRN-Komplex, PARP bzw. Ku70/80-Heterodimeren zunächst markiert, durch Bindung von DNA-Proteinkinasen phosphoryliert und schließlich mittels XRCC4/DNA-Ligase IV-Komplex ligiert. Aufgrund des Fehlens einer homologen Matrize können bei NHEJ auch nicht-korrespondierende DNA-Bruchstücke miteinander verbunden und fehlerhafte DNA-Sequenzen nicht korrigiert werden, wodurch Deletionen, Translokationen oder andere Gen-Rearrangements induziert werden können [14, 74, 75, 99]. Der zweite DSB-

Reparaturweg, die homologe Rekombination (HRR), verwendet die intakte homologe DNA-Sequenz des Schwesterchromosoms als Vorlage. HRR ist dadurch zwar weniger fehlerbehaftet als NHEJ, kann allerdings lediglich in der S- bzw. G2-Phase des Zellzyklus durchgeführt werden [13, 48, 75, 99].

### 3.2 Zellzyklus und Klonogenität

Proliferierende humane Zellen durchlaufen bei der Passage des Zellzyklus 4 charakteristische Phasen: die G1-Phase, die S-Phase (Synthese-Phase mit DNA-Replikation), die G2-Phase und schließlich die M-Phase (Mitose mit Zellteilung) [44]. Wird im Rahmen der zellulären DDR eine DNA-Schädigung festgestellt, werden spezifische Zellzyklus-Kontrollpunkte (Checkpoints) aktiviert und der Zellzyklus kann in verschiedenen Stadien arretiert werden, um Zeit für die erforderliche DSB-Reparatur zu gewährleisten. Die ATM-Kinase nimmt bei DSB-Induktion im Netzwerk interagierender Signalkaskaden zur Regulation des Zellzyklus wie bei der DDR eine Schlüsselposition ein (siehe Kapitel 3.1) und kann im aktivierten Zustand einen G1/S-Checkpoint-Arrest nach DNA-Schädigung während der G1-Phase zum Beispiel sowohl über die ATM-p53-p21<sup>WAF1/CIP1</sup>-, als auch die ATM-CHK2-CDC25C-Signalkaskade triggern [48, 78]. Bei irreparablen oder komplexen DNA-Läsionen kann über die p53-p21<sup>WAF1/CIP1</sup>-Tumorsuppressor-Kaskade zudem Seneszenz induziert werden, in der die betreffende Zelle irreversibel im G1/S-Arrest verharrt und zu keiner Zellteilung mehr fähig ist [16]. Seneszenz, d.h. die irreversible Arretierung an einem Checkpoint des Zellzyklus, ist ein Beispiel für den sog. klonogenen oder reproduktiven Zelltod als Folge einer strahleninduzierten DNA-Schädigung, bei dem Zellen die Fähigkeit zur Koloniebildungsfähigkeit verlieren [46].

Eine der wesentlichen Ursachen für den Untergang strahlengeschädigter Zellen ist der Mitosetod (Mitotic Catastrophe). Wird die Passage des Zellzyklus durch den G2-Checkpoint bei massiven oder irreparablen DNA-Schäden nicht verhindert, zum Beispiel durch ATM-vermittelte Inhibition der Kontrollproteine des G2/M-Checkpoints, stirbt die Zelle während nachfolgender Mitosen. Charakteristische Zeichen des Mitosetodes sind die unregelmäßige Kondensation des Chromatins, abnormale Segregation der Chromosomen und die daraus resultierende Bildung von Mikrokernen, azentrischen chromosomalen Fragmenten oder Riesenzellen mit mehreren Zellkernen [30, 37, 71].

### 3.3 Apoptose und Nekrose

Apoptotische Prozesse verlaufen als ein geregelter, aktiver zellbiologischer Prozess entweder nach einem intrinsischen (mitochondrial bzw. Cytochrom c-vermittelt) oder extrinsischem (TNF-Rezeptor-vermittelt) Signalweg. Die bei stärkeren DNA-Schädigungen prolongierte ATM-induzierte Aktivierung von p53 erhöht die Wahrscheinlichkeit der Apoptoseeinleitung anstelle eines Zellzyklusarrests. p53 verursacht die Aktivierung pro-apoptotischer Gene, wodurch entlang eines kaskadenartigen Verlaufes spezifische Proteasen, sog. Caspasen initiiert werden. Die Effektorcaspasen 3 oder 7 vermitteln letzten Endes die Degradierung chromosomaler DNA durch Endonukleasen und die Desintegration zellulärer Strukturen. Die zellulären Abbauprodukte werden in sog. Apoptosekörpern umschlossen verpackt und schließlich phagozytiert. Inflammatorische Gewebereaktionen werden bei regelhaft verlaufender Apoptose nicht induziert [27, 46, 71].

Im Gegensatz zur Apoptose stellt die Nekrose einen ungeordneten Prozess dar, der auf die primäre Zerstörung essentieller Zellstrukturen durch maximale physikalische oder chemische Einwirkungen, wie zum Beispiel sehr hohe Energiedosen ionisierender Strahlung, zurückzuführen ist. Durch die ungeordnete Freisetzung intrazellulärer Substrate in den Extrazellularraum geht Nekrose, je nach Ausmaß der Schädigung, mit einer lokal begrenzten oder systemischen Entzündungsreaktion einher [31, 111].

### **3.4 Onkogenese**

Die Internationale Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer, IARC) stuft alle Arten ionisierender Strahlung als gesichert krebsauslösend für den Menschen ein [52].

Die Entstehung von strahleninduziertem Krebs wird als ein mehrstufiger Prozess betrachtet, der von der initiierten Schädigung der DNA einzelner Zellen und fehlerhafter DDR im ungünstigen Fall zur neoplastischen Progressionsphase übergehen kann, welche durch genomische Instabilität, weitere DNA-Mutationen und epigenetische Veränderungen gekennzeichnet ist und durch Selektion schließlich in einer ungebremsten klonalen Proliferation der Tumorzelle mündet [42, 43, 53, 110].

## 4. Gesundheitliche Auswirkungen nach Strahlenexposition

Hinsichtlich der gesundheitlichen Auswirkungen einer Strahlenexposition des Menschen ist zwischen deterministischen und stochastischen Effekten zu unterscheiden. Überschreitet die Strahlendosis bestimmte Schwellenwerte in einer Größenordnung ab ca. 0,5 bis 1 Gy, werden trotz einer gewissen Streuung der jeweiligen individuellen Strahlensensibilität deterministische, d.h. zwingend nachfolgende Gesundheitsschädigungen verursacht, welche auf den im Ausmaß dosisabhängigen Untergang oder Funktionsverlust zahlreicher strahlenexponierter Zellen mit resultierendem Ausfall physiologischer Organfunktionen zurückgeführt werden kann. [19, 34, 41, 109]

Für stochastische Strahlenschäden wird gemäß dem LNT-Modell (siehe Kapitel 4.2) hingegen kein Dosis-Schwellenwert angenommen. Die dosisabhängige Induktion zellulärer Mutationen bedingt letztlich die Wahrscheinlichkeit des Auftretens stochastischer Gesundheitsfolgen nach einer zeitlichen Latenz [53, 54, 77]

### 4.1 Die akute Strahlenkrankheit

Die akute Strahlenkrankheit (Acute radiation syndrome, ARS) stellt als Vollbild einer deterministischen akuten Strahlenschädigung mit potentiell tödlichem Verlauf angesichts der Vielzahl bestimmender Expositions- und Individual-Faktoren ein komplexes Multiorgangeschehen (Multi-Organ Dysfunction Syndrome, MODS) dar, das in unterschiedlichen Schweregraden und mit charakteristischen Zeitverläufen auftritt [60, 73]. Im Laufe der Jahrzehnte konnten Kenntnisse über ARS neben Tierstudien v.a. anhand der klinischen Verlaufs bilder menschlicher Opfer verschiedener Strahlenunfälle gewonnen werden [33]. Wie im Rahmen der Einleitung bereits angeführt, liegt die  $LD_{50/60}$  des Menschen (mittlere letale Ganzkörper-Strahlendosis bei der 50 % der Personen innerhalb von 60 Tagen versterben) unbehandelt im Bereich von ca. 3-4 Gy [41, 112].

ARS verläuft typischerweise als ein zweigipfliges Krankheitsbild mit einer durch unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Diarrhoe oder Übelkeit gekennzeichneten initialen Prodromalphase, einer anschließend relativ symptomfreien Latenzphase und schließlich der späten ARS-Manifestationsphase mit 3 wesentlichen klinischen Organsyndromen, die im Folgenden kurz skizziert werden [19, 22, 34, 41, 70].

#### Das hämatopoetische Syndrom

Eine Strahlenexposition des roten Knochenmarks und der lymphatischen Organe kann dosisabhängig den Untergang oder Verlust der Proliferationsfähigkeit hämatopoetischer Stammzellen verursachen. Klinisch relevant ist insbesondere die strahlenverursachte Leukopenie, einerseits aufgrund der relativ kurzen Verweil- bzw. Lebensdauer im peripheren Blut im Bereich von wenigen Stunden bei ausdifferenzierten Lymphozyten und Granulozyten sowie andererseits aufgrund der ausbleibenden Regeneration durch Schädigung myelo- und lymphopoetischer Stammzellen [17, 32, 34]. Im Gegensatz dazu tritt eine Blockade der Erythropoese aufgrund der mittleren Lebensdauer der Erythrozyten im peripheren Blut von 120 Tagen klinisch weniger in Erscheinung [34]. Die Lymphozytenzahl im peripheren Blut kann bei klinisch relevanten Strahlenexpositionen bereits innerhalb weniger Stunden deutlich abfallen, was im Rahmen der klinischen Dosimetrie zur prognostischen Abschätzung des weiteren ARS-Verlaufs genutzt wird (Tabelle 7) [34]. Die kritische Phase des hämatopoetischen Syndroms geht

infolge des Mangels reifer Leukozyten und Thrombozyten mit der Gefahr des Auftretens von Sepsis bzw. Hämorrhagie Tage bis wenige Wochen nach Strahlenexposition einher [19, 34, 41].

**Tabelle 7:** Ausgewählte Blutbild-Parameter in Relation zum klinischen Schweregrad des hämatopoetischen Syndroms [pro  $\mu\text{l}$ ] modifiziert nach [34]

	mild	moderat	schwer	kritisch/fatal
Lymphozyten <sup>a</sup>	$\geq 1.500$	$<1.500-1.000$	$<1.000-500$	$<500$
Granulozyten <sup>b</sup>	$\geq 2.000$	$<2.000-1.000$	$<1.000-500$	$<500$
Thrombozyten <sup>c</sup>	$\geq 100.000$	$<100.000-50.000$	$<50.000-20.000$	$<20.000$

<sup>a</sup> Referenzwert 1.500-4.000/ $\mu\text{l}$ ; <sup>b</sup> Referenzwert 4.000-9.000/ $\mu\text{l}$ ; <sup>c</sup> Referenzwert 140.000-400.000/ $\mu\text{l}$

### Das gastrointestinale Syndrom

Insbesondere der strahleninduzierte Verlust proliferationsfähiger Stammzellen in den Krypten der Darmschleimhaut verursacht durch ausbleibende Regeneration funktionsfähiger differenzierter Schleimhautzellen den Zusammenbruch der Barrierefunktion des Darmes. Der resultierende Flüssigkeitsverlust bzw. bei Arrondierung von Blutgefäßen oder Hämorrhagie durch Thrombopenie auch Blutverlust ins Darmlumen äußert sich als wässrige oder blutige Diarrhoe. Umgekehrt wird der Übertritt von Bakterien des Darmes in umliegendes Gewebe bzw. Blut- oder Lymphbahnen nicht mehr verhindert, was in Verbindung mit einer oftmals zeitgleich vorliegenden Leukopenie zu einem therapeutisch schwer beherrschbaren septischen Krankheitsbild führt. [19, 25, 34, 109].

Im Rahmen einer tierexperimentellen Arbeit (A10) wurden deshalb mögliche protektive Effekte eines Kandidatenmoleküls auf die strahleninduzierte Schädigung des Ileums untersucht (siehe Kapitel 6).

### Das neurovaskuläre Syndrom

Hohe Ganzkörperdosen über 10 Gy verursachen eine direkte Schädigung zentralnervöser und zerebrovaskulärer Strukturen. Die pathophysiologischen Folgen sind charakterisiert durch Beeinträchtigung der kapillaren Perfusion und der Blut-Hirn-Schranke, Hirnödeme mit Zunahme des intrakraniellen Drucks, akute Meningo-Enzephalitis, Vaskulitiden bzw. hämorrhagische Diathese. Zu frühen klinischen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen treten im weiteren Verlauf lebensbedrohliche zentralnervöse Störungen [34, 41, 109].

### Kutane Strahlenschäden

Strahlenschäden der Haut können bei hohen Ganzkörperdosen als ARS-Begleitsyndrom, oder in Fällen von Teilkörperbestrahlung bzw. hohen lokalen Hautdosen durch Strahlenarten mit kurzer Reichweite, wie zum Beispiel  $\beta$ -Strahlung, auch isoliert auftreten. Als pathophysiologisches Korrelat der Strahlenschädigung finden sich u.a. der Verlust der epidermalen Regenerationsfähigkeit durch Schädigung der Basalzellen, die Induktion inflammatorischer Prozesse, sowie die Schädigung dermalen Strukturen wie Hautadnexe, Blutkapillare oder Lymphgefäße. Im Gegensatz



zu chemischen Verätzungen der Haut oder Verbrennungen, zeichnen sich strahleninduzierte Hautschäden durch eine dosisabhängige teils mehrwöchige Latenzphase oder rekurrende Exazerbationen auch nach Jahren aus (Tabelle 8) [7, 34, 51, 55].

**Tabelle 8:** Manifestation akuter Strahlenschäden der Haut modifiziert nach [51]

	Geschätzte Schwellendosis [Gy]	Beginn der Symptome
Früherythem	≥1 Gy	Wenige Stunden
Sekundäres Erythem	3 Gy	14 - 21 Tage
Epilation (temporär)	3 Gy	14 - 18 Tage
Trockene Abschuppung	10 Gy	20 - 28 Tage
Exsudative Abschuppung	15 Gy	15 - 25 Tage
Nekrose	≥25 Gy	> 21 Tage

#### 4.2 Kanzerogenese als stochastische Strahlenfolge

In epidemiologischen Untersuchungen an Personenkollektiven, welche im Rahmen von Strahlenunfällen (z.B. Tschernobyl-Liquidatoren oder Mayak-Arbeiter) bzw. beruflich (z.B. Beschäftigte der Nuklearindustrie) strahlenexponiert waren, wurde im Verlauf der letzten Jahrzehnte ein signifikant erhöhtes zusätzliche Risiko (excessive relative risk, ERR) für die Entstehung eines strahleninduzierten Tumors im Vergleich zum Tumorrisiko der jeweiligen unbestrahlten Kontrollgruppe demonstriert [58, 66, 67, 89]. So konnte im Rahmen der sog. Life Span Study (LSS), welche eine Studienpopulation von über 120.000 japanischen Überlebenden der Atombombenexplosionen inklusive Kontrollgruppe umfasst und über einen Nachbeobachtungszeitraum seit 1950 verfügt, pro Gray akuter Ganzkörperdosis im Alter von 30 Lebensjahren geschlechtsunabhängig ein ERR von 0,47 (90% Konfidenzintervall: 0,40; 0,54) für die Entstehung eines soliden Tumors mit 70 Lebensjahren gezeigt werden [88].

Die Grundlage zur Einschätzung des Risikos für stochastische kanzerogene Effekte durch ionisierende Strahlung bildet im modernen Strahlenschutz die Hypothese des LNT-Modells unter Annahme einer linearen Dosis-Tumorrisiko-Beziehung ohne Schwellenwert (Linear-No-Threshold, LNT) [47, 81, 84, 88]. Da kanzerogene Effekte niedriger Dosiswerte (< 100 mSv) in epidemiologischen Studien bisher nicht gesichert nachweisbar sind, wurde nach dem Vorsorgeprinzip im für den Strahlenschutz relevanten Niedrigdosisbereich das signifikant erhöhte Tumorrisiko höherer Dosisbereiche als lineare Dosis-Wirkungsbeziehung ohne Festlegung eines Schwellenwertes extrapoliert [53].

Nach Berechnungen des BEIR Committee (National Academy of Sciences Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation) beträgt das durchschnittliche Lebenszeitrisiko der US-amerikanischen Bevölkerung für die geschlechtsunabhängige Krebsinzidenz 10,8 % und für die Krebsmortalität 5,4 % pro Sievert effektive Dosis von Niedrig-LET-Strahlung. Rechnerisch bedeutet dies die Entstehung ungefähr eines strahleninduzierten bösartigen Tumors im weiteren Lebensverlauf nach akuter Exposition von 1.000 Individuen mit einer effektiven Dosis von 10 mSv [81].

Ein Beispiel für ein strahlenempfindliches Organ ist die kindliche Schilddrüse. Insbesondere die hohe metabolische Aktivität während Kindheit und Adoleszenz macht die Schilddrüse empfänglich für die Aufnahme radioaktiver Iodisotope. So konnte im Nachgang zum Reaktorunglück von Tschernobyl eine alters- und dosisabhängige Zunahme papillärer Schilddrüsenkarzinome nach Aufnahme von Iod-131 im Kindes- und Jugendalter epidemiologisch nachgewiesen werden [11, 12]. Aufgründessen wurden im Rahmen einer Arbeit (A07) Gewebeprobe n entsprechender Schilddrüsenkarzinomfälle im Hinblick auf das Vorliegen strahlenspezifischer Genveränderungen analysiert (siehe Kapitel 5).

## 5. Diagnostische Zielstrukturen für die Abschätzung gesundheitlicher Strahleneffekte

Arbeiten A01-A08

Die Diagnose gesundheitlicher Effekte ionisierender Strahlung beim Menschen basiert auf den 3 Säulen der physikalischen, klinischen und biologischen Dosimetrie.

Aufgaben der Dosimetrie sind nach einem Strahlenunfallereignis zum einen die diagnostische Abschätzung einer relevanten akuten Gesundheitsschädigung zur ggf. raschen Einleitung spezifischer therapeutischer Maßnahmen (siehe Kapitel 6) und zum anderen die Einschätzung der Auftretenswahrscheinlichkeit stochastischer Strahlenschäden.

Eine Domäne der biologischen Dosimetrie ist die Möglichkeit zur Abschätzung der individuellen Strahlendosis aufgrund externer bzw. interner Bestrahlung auch beim Fehlen verlässlicher Informationen über die realen Expositionsverhältnisse oder bei einer (noch) ausbleibenden strahlenassoziierten klinischen Symptomatik. Der Goldstandard der biologischen Dosimetrie sind derzeit zytogenetische Verfahren, welche chromosomale Aberrationen mit bekannter Dosis-Wirkungs-Beziehung zur retrospektiven Dosisabschätzung verwenden [50, 51]. Weltweit seit vielen Jahren etabliert und standardisiert ist der DIC-Assay (Dicentric chromosomes, DIC), welcher sich auf die Analyse dizentrischer Chromosomen als relativ strahlenspezifische und bis zu einigen Monaten stabile Biomarker für die fehlerhafte Reparatur strahleninduzierter DNA-Schäden in Lymphozyten des peripheren Blutes stützt [10, 50].

Als von September bis Oktober 2017 erhöhte atmosphärische Konzentrationen von radioaktivem Ruthenium-106 in vielen Ländern Europas festgestellt und der Ursprung der Radionuklidfreisetzung auf die südliche Uralregion eingegrenzt werden konnte, waren 5 Mitarbeiter einer deutschen Firma, die sich bis zu 13 Tage berufsbedingt in Jekaterinburg aufgehalten hatten, fraglich strahlenexponiert gewesen (Abbildung 5.1). Wie in der ersten Arbeit detailliert beschrieben, konnte mit Hilfe der DIC-Analyse von Blutproben der betreffenden Mitarbeiter eine relevant erhöhte Strahlendosis, auch im Hinblick auf zu erwartende stochastische Gesundheitseffekte mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden (A01). Nicht zu unterschätzen ist in diesem Zusammenhang die Verunsicherung und das Bedürfnis nach Abklärung des stochastischen Gesundheitsrisikos bei Personen mit unklarer Strahlenexposition [83, 94].

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Abbildung 5.1 der Originalpublikation nicht dargestellt werden. Es wird auf folgende Originalpublikation verwiesen:

Beinke, C., Wanke, C., Eder, S., and Port, M., Cytogenetic Analysis After Temporary Residence in the Area of the Uncontrolled Ruthenium-106 Release in Russia in September 2017. *Health Phys.*, 2019. 117(6): p. 599

*Abbildung 5.1:* Karte mit modellierten Flugbahnen der Luftmassen ausgehend von Standorten mit positiven Beobachtungen von Ru-106 (weiße Kreise) zwischen dem 30. September und 2. Oktober 2017 (nach IAEA). Markiert ist der Aufenthaltsort der 5 Mitarbeiter (schwarzer Kreis). Die Flugbahnen der Luftmassen wurden für einen Zeitraum von 10 Tagen berechnet.  
Farbskala: 5.000 m (blau) bis 0 m (dunkelrot) über dem Boden  
[6] - Anhang A01 (modifiziert)

Zur Vorbereitung auf das medizinische Management großer Strahlenunfälle wurden in Ringversuchen internationaler Biodosimetrie-Netzwerke, wie zum Beispiel RENE (Running the European Network of Biological and Retrospective Physical Dosimetry) in den vergangenen Jahren verschiedene biologische und physikalische Dosimetrieverfahren miteinander verglichen und validiert [28, 87, 113].

Der DIC-Assay basiert auf der Analyse von Lymphozyten während der Metaphase und erfordert verfahrensimmanent vorausgehende zeitintensive Zellteilungsphasen von ca. 48 Stunden, so dass Ergebnisse des DIC-Assays erst nach 2 bis 3 Tagen vorliegen [4]. Neuere Biodosimetrieverfahren wie der  $\gamma$ H2AX-Focus-Assay nutzen hingegen molekulare Biomarker zur Visualisierung und mikroskopischen Quantifizierung von DNA-DSB peripherer mononukleärer Blutzellen (peripheral blood mononuclear cells, PBMC). Zur Erhöhung der Spezifität werden zudem Ko-Färbungen mit weiteren Proteinen der DNA-Schadenreparatur wie 53BP1 (p53 binding protein) durchgeführt. Dosisabschätzungen durch Vergleich mit *ex-vivo*-Kalibrierungsdaten liefern bereits innerhalb von 8 Stunden nach Probeneingang im Labor erste Ergebnisse, erfordern jedoch andererseits aufgrund der rasch einsetzenden und weitgehend abgeschlossenen DSB-Reparatur innerhalb weniger Tage eine zeitnahe Blutentnahme bei potentiellen Strahlenunfallopfern (Abbildung 5.2) [4].

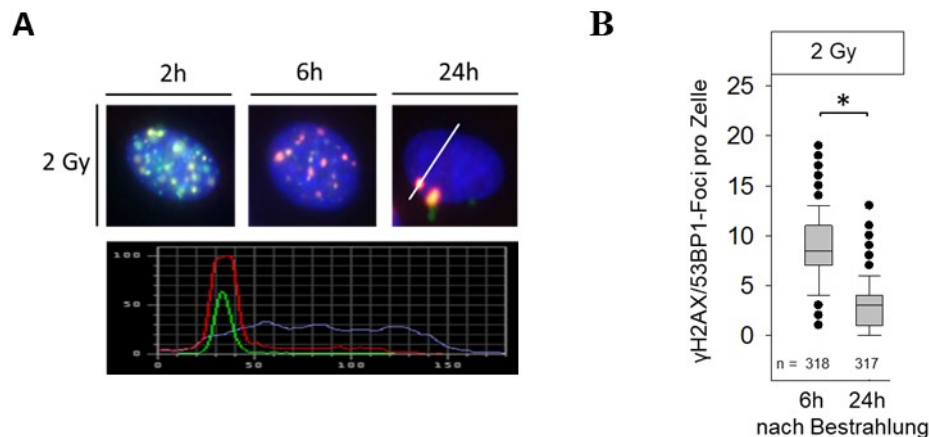


Abbildung 5.2: Kinetik von  $\gamma$ H2AX/53BP1-Foci. A) 24-stündiger Verlauf der DNA-Schadensreparatur in IPC-298-Zellen nach Bestrahlung mit 2 Gy dargestellt durch Immunfluoreszenz-Färbung von  $\gamma$ H2AX/53BP1-Foci. Die untere Reihe zeigt das Profil der Farbeintensität entlang eines Schnittbildes durch einen Zellkern (weiße Linie); blau: DAPI (Zellkerne), grün:  $\gamma$ H2AX, rot: 53BP1. B) Rasche Reparatur strahleninduzierter DNA-Doppelstrangbrüche zwischen 6 und 24 Stunden nach Bestrahlung von IPC-298 Zellen mit 2 Gy dargestellt durch die Kinetik von  $\gamma$ H2AX/53BP1-Foci in mindestens 317 Zellen ( $n \geq 317$ ). Die statistische Auswertung wurde mittels Student's t-test durchgeführt. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  SD (\*  $\leq 0,05$ ). [24] - Anhang A02 (modifiziert)

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der  $\gamma$ H2AX-Focus-Assay zur experimentellen Untersuchung der DNA-Schadensreparatur in PBMC und verschiedenen Tumorzellen verwendet (A02, A03, A09).

Durch die Abstützung auf einen molekularen Biomarker eignet sich der  $\gamma$ H2AX-Focus-Assay grundsätzlich für die automatisierte bildzytometrische Auswertung im Rahmen einer Hochdurchsatzdiagnostik als Triage-Werkzeug bei Strahlenunfällen. Gegenwärtig werden in der Biodosimetrie zu diesem Zweck fluoreszenzmikroskopische Plattformen genutzt [92].

Die rasche Identifizierung, Quantifizierung und Analyse spezifischer Fluoreszenzsignale großer Mengen von Suspensionszellen (z.B. PBMC) stellt ein Haupteinsatzgebiet der in der Medizin verbreiteten Durchflusszytometrie (Fluorescence activated cell sorting, FACS) dar. Die bisher fehlende Möglichkeit zur Analyse der Zellmorphologie und Lokalisation der molekularen Marker sowie die damit verbundene Anfälligkeit zur Registrierung fluoreszierender Artefakte schränken das klassische FACS als alternatives Auswerteverfahren für den  $\gamma$ H2AX-Focus-Assay weitgehend ein. Die vielversprechende Eignung neu entwickelter bildgebender Durchflusszytometer, wie zum Beispiel das Amnis® ImageStream® Imaging Flow Cytometer, das die Möglichkeiten der Mikroskopie und des FACS kombiniert, konnte hingegen in einem ersten Schritt an verschiedenen Zelllinien bereits gezeigt werden (Abbildung 5.3) [45]. Weitere Untersuchungen an humanen PBMC werden aktuell durchgeführt.

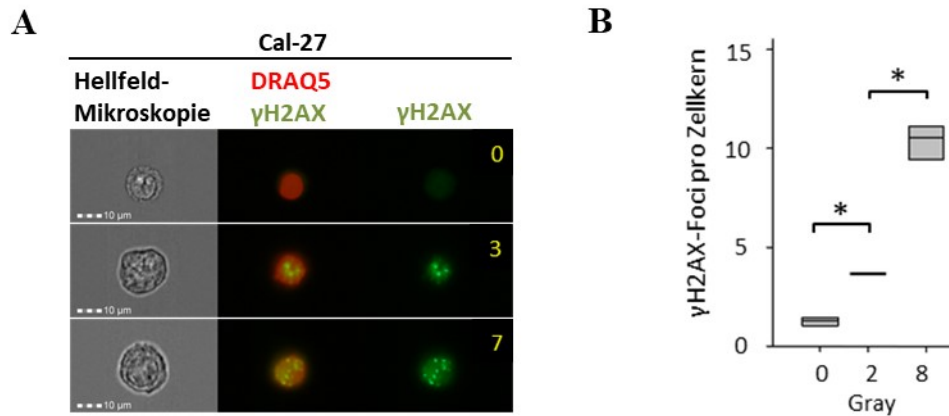
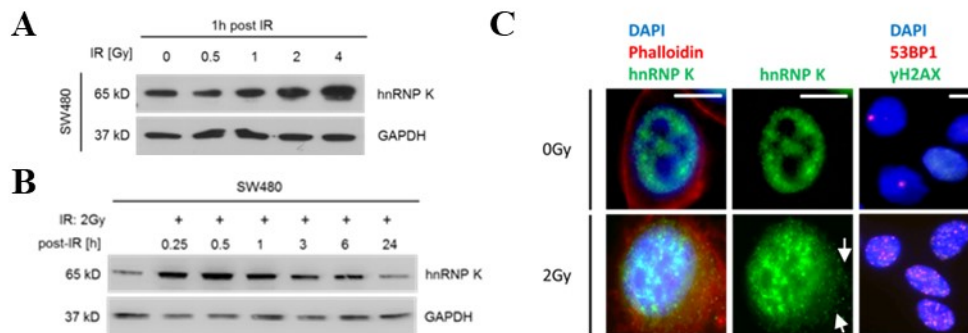


Abbildung 5.3: A) Repräsentative 3-Kanal-Darstellung der  $\gamma$ H2AX-Focus-Analyse mittels Amnis® ImageStream® Imaging Flow Cytometer in Cal-27 Zellen mit verschiedenen DNA-Schädigungsstufen (rechte Zahl gibt registrierte  $\gamma$ H2AX-Foci an); rot: DRAQ5 (Zellkern), grün:  $\gamma$ H2AX. B) Dosis-Wirkungs-Beziehung der  $\gamma$ H2AX-Foci pro Zellkern von Cal-27-Zellen 6 Stunden nach Strahlenexposition durch halb-automatisierte  $\gamma$ H2AX-Focus-Analyse mittels Amnis® ImageStream® Imaging Flow Cytometer. Die statistische Auswertung wurde mit ANOVA und Bonferroni post-hoc Test durchgeführt (\*  $\leq 0,05$ ; n=3). Die Bestrahlung erfolgte mit Röntgenstrahlen. [45] - Anhang A03 (modifiziert)

In einer Reihe von Arbeiten wurde das heterogene nukleäre Ribonukleoprotein Typ K (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K, hnRNP K) auf seine potentielle Eignung als molekularbiologischer Dosisindikator und seine funktionelle Bedeutung im Rahmen der zellulären Strahlenantwort hin detailliert untersucht (A02, A04-A06). Das in humanen Zellen ubiquitär exprimierte hnRNP K ist als ein Ko-Faktor von p53 an der Regulation der Transkription und Translation von Zielgenen der DNA-Schadensreparatur entscheidend beteiligt und wirkt zum Beispiel an der strahleninduzierten Hochregulation von p21<sup>WAF1/CIP1</sup> mit [29, 78, 79]. Zudem wurde hnRNP K in den vergangenen Jahren zunehmend die Rolle eines Schlüsselproteins der Kanzerogenese zugesprochen [3, 35, 36].

Exposition mit ionisierender Strahlung verursacht in verschiedenen Zelllinien eine dosis- und zeitabhängige Zunahme der zellulären hnRNP K-Konzentration mit einer weitgehenden Normalisierung auf das Ausgangsniveau innerhalb von 24 Stunden, sowie eine Umverteilung von hnRNP K vom Zellkern ins Zytoplasma (Abbildung 5.4) [23, 24, 62]. Die bisher beobachtete rasche Kinetik und die ubiquitäre Expression auch ohne Strahlenexposition beeinträchtigen eine potentielle Verwendung von hnRNP K als Biomarker für dosimetrische Zwecke. Perspektivisch sind weitere Untersuchungen an PBMC sowie die Analyse etwaiger strahleninduzierter molekularer hnRNP K-Modifikationen, wie zum Beispiel spezifische Phosphorylierungen, beabsichtigt.



**Abbildung 5.4:** Dosis- und zeitabhängige Zunahme der zellulären hnRNP K-Konzentration und zytoplasmatische Akkumulation nach Exposition gegenüber ionisierender Strahlung (ionizing radiation, IR). A) Die Dosisabhängigkeit des hnRNP K-Gehalts in SW480-Zellen eine Stunde nach Bestrahlung wird mittels repräsentativem Western Blot dargestellt. GAPDH dient als Vergleichskontrolle. B) Zeitverlauf der hnRNP K-Akkumulation in SW480-Zellen über 24 Stunden nach Bestrahlung mit 2 Gy. C) Repräsentative immunfluoreszenzmikroskopische Darstellung der zytoplasmatischen hnRNP K-Akkumulation in IPC-298-Zellen 30 Minuten nach Bestrahlung (Pfeile). Blau: DAPI (Zellkern), rot: Phalloidin (Zytoskelett), grün: hnRNP K. In der rechten Spalte ist die Induktion von  $\gamma$ H2AX-Foci unter identischen Versuchsbedingungen dargestellt. Blau: DAPI (Zellkern), rot: 53BP1, grün:  $\gamma$ H2AX. Die weißen Balken entsprechen 30  $\mu$ m. Die Bestrahlung erfolgte jeweils mit Röntgenstrahlen. [23, 24] Anhang A02 und A05 (modifiziert)

Derzeit sind die zugrundeliegenden Mechanismen der unterschiedlichen Strahlenempfindlichkeit sowohl auf individueller, als auch auf zellulärer Ebene nur unzureichend geklärt. Da in der wissenschaftlichen Literatur, darunter auch eigene Arbeiten, immunhistochemisch erhöhte zelluläre hnRNP K-Konzentrationen in zahlreichen Tumorentitäten demonstriert werden konnten, wurde mittels Untersuchungen an *in-vitro*-Tumormodellen und per *in-vivo*-CAM-Assay (chorioallantoic membrane assay, CAM) die klinische Relevanz der zellulären hnRNP K-Expression als Biomarker für zelluläre Strahlenempfindlichkeit analysiert (A02, A04-A06).

Die Reduzierung des zellulären hnRNP K-Gehaltes durch Knockdown mittels transienter siRNA-basierter Transfektion verursachte in sämtlichen untersuchten Zelllinien eine Steigerung der Strahlenempfindlichkeit. Strahlenexposition bewirkte unter diesen Bedingungen eine erhöhte Induktion der Apoptose, verminderte Klonogenität, beeinträchtigte DNA-Schadensreparatur bzw. eine verminderte Fähigkeit zur Bildung eines soliden Tumorzellverbandes im CAM-Assay (Abbildung 5.5) [21, 23, 24, 62].

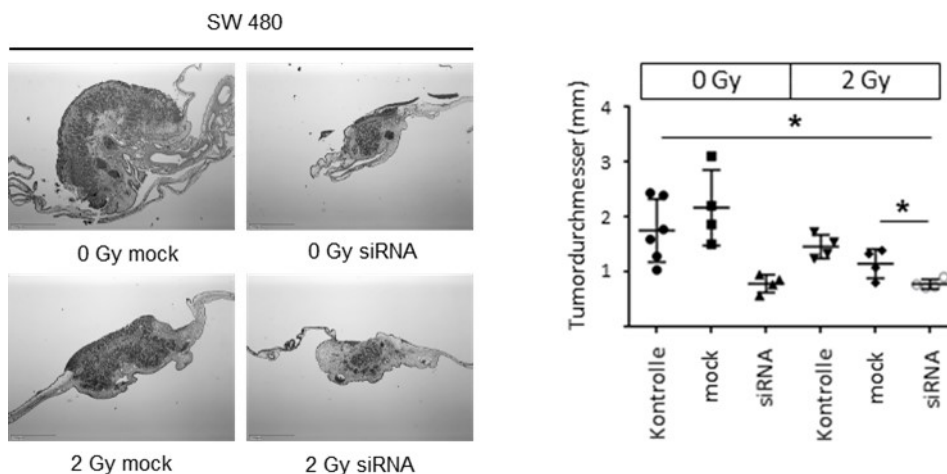


Abbildung 5.5: Der Chorioallantoismembran (CAM)-Assay als *in-vivo*-Modell. SW480-Zellen wurden an Tag 8 auf der CAM eines bebrüteten Hühnereies implantiert und nach 4 Tagen entnommen. Bestrahlung mit 2 Gy reduzierte die Proliferationsfähigkeit von SW-480-Zellen unter Scheintransfektionsbedingungen (mock). Zusätzlicher hnRNP K-Knockdown (siRNA) verursachte eine weitere signifikante Abnahme der Fähigkeit zur Tumorbildung. Die statistische Auswertung wurde mit ANOVA und Dunn post-hoc Test durchgeführt ( $* \leq 0,05$ ;  $n=4$ ). [23] - Anhang A05 (modifiziert)

Im Rahmen einer immunhistochemischen Untersuchung von chirurgischen Resektaten kolorektaler Karzinome von 54 Patienten (A06) zeigte sich zudem nach neoadjuvanter Radiochemotherapie ein signifikant erhöhter Anteil vitaler Tumorzellen in Tumorresektaten mit starker hnRNP K-Färbeintensität ( $p=0,0047$ ). Die beobachtete positive Korrelation unterstützt die potentielle Bedeutung der hnRNP K-Expression als Biomarker für die Strahlenempfindlichkeit zumindest von Tumorzellen. Zur Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Zellen in Normalgeweben sind in einem nächsten Schritt *in-vitro*-Experimente mit menschlichen Primärzellen beabsichtigt.

Die retrospektive Beurteilung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit zwischen vorangegangener beruflicher Strahlenexposition und der Entstehung eines malignen Tumors im weiteren Lebenslauf, zum Beispiel im Rahmen eines Berufskrankheitenverfahrens nach der Berufskrankheiten-Nummer 2402 „Erkrankungen durch ionisierende Strahlung“, stellt für den medizinischen Gutachter oftmals eine Herausforderung dar, da spezifische Biomarker für die Strahlengenesen eines Tumors bisher nur sehr eingeschränkt zur Verfügung stehen.

Im Nachgang des Reaktorunglücks von Tschernobyl zeigten epidemiologische Studien eine starke Korrelation zwischen der Höhe der Schilddrüsendosis durch Iod-131-Exposition im Kindesalter und dem Risiko an einem papillärem Schilddrüsenkarzinom (papillary thyroid cancer, PTC) zu erkranken [11, 12, 118].



Im Rahmen einer Studie wurden deshalb PTC-Gewebeproben 96 ukrainischer Patienten, davon 77 Patienten mit kindlicher Exposition gegenüber radioaktivem Iod-131 und rekonstruierter Schilddrüsensendosis molekulargenetisch und immunhistochemisch auf das Vorliegen spezifischer genetischer Veränderungen hin untersucht (A07).

Punktmutationen der *BRAF*- und *RAS*-Gene, die häufig in sporadisch auftretenden PTC des höheren Lebensalters anzutreffen sind, wurden mittels Pyrosequenzierung in 27 Fällen detektiert, wobei keine signifikante Dosisassoziation gezeigt werden konnte (Tabelle 9). Der Nachweis von Rearrangements der *RET*- und *ALK*-Gene erfolgte mit Hilfe der FISH-Technik (fluorescence in situ hybridization, FISH), wobei *ALK*-Rearrangements zusätzlich immunhistochemisch bestätigt wurden (Abbildung 5.6). Sämtliche gefundenen 7 PTC-Fälle mit *ALK*-Rearrangements konnten der Gruppe strahlenexponierter Personen zugeordnet werden. Von den kombinierten 26 Proben mit *RET*- und *ALK*-Rearrangements stammten 2 aus der nichtexponierten Kontrollgruppe. Insgesamt konnte eine signifikante dosisabhängige Zunahme der Odds Ratio bis 6,18 (95 % CI: 1,1-34,7;  $p=0,039$ ) bei Personen der Hochdosiskategorie (Iod-131-Schilddrüsensendosis  $>500$  mGy) gezeigt werden.

Die Ergebnisse untermauern die Hypothese, dass Gen-Rearrangements - im Gegensatz zu onkogenen Punktmutationen - mit einer Exposition des Tumorpatienten gegenüber ionisierender Strahlung in der Vergangenheit assoziiert sind.

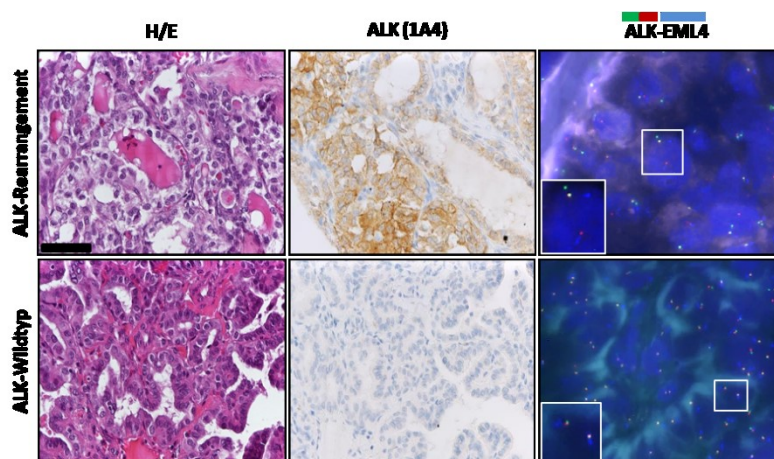


Abbildung 5.6: Detektion von *ALK*-Rearrangements in histologischen Präparaten papillärer Schilddrüsenkarzinome ukrainischer Patienten (linke Spalte: H/E-Färbung, mittlere Spalte: Immunhistochemie (IHC) mit ALK (1A4)-Antikörper, rechte Spalte: *ALK/EML4*-FISH, obere Reihe: Fall mit bestätigtem *ALK*-Rearrangement, untere Reihe: *ALK*-Wildtyp; schwarzer Balken:  $50\mu\text{m}$ ). Nachweis von *ALK*-Rearrangements erfolgte mittels Braunfärbung in der ALK (1A4)-IHC und durch aberrante Gensondensignale in der *ALK/EML4*-FISH. [1] - Anhang A07 (modifiziert)

**Tabelle 9:** Assoziation zwischen dem Auftreten von *BRAF/RAS*-Mutationen bzw. *ALK/RET*-Rearrangements in papillären Schilddrüsenkarzinomen und der Schilddrüsendosis aufgrund Iod-131-Exposition nach dem Reaktorunglück von Tschernobyl.

[1] - Anhang A07 (modifiziert)

Modell	Dosis Kategorie (mGy)	OR	95% CI

CI: Konfidenzintervall (confidence intervall); OR: Odds Ratio

Werden Radionuklide im Rahmen eines Strahlenunfallereignisses inkorporiert, muss die resultierende effektive Strahlenfolgedosis, die bei Erwachsenen in den folgenden 50 Lebensjahren ( $E_{50}$ ) und bei Kindern innerhalb von 70 Lebensjahren ( $E_{70}$ ) kumuliert aufgenommen wird, aufgrund der oft unklaren individuellen Expositionssituation mit Hilfe des Verfahrens der internen Dosimetrie rekonstruiert werden [94]. Ausgehend von der nachträglichen Identifizierung und Quantifizierung der Aktivität des inkorporierten Radionuklids mittels zum Beispiel Ganzkörperzähler oder Ausscheidungsanalytik des Urins oder Stuhls kann die ursprünglich aufgenommene Aktivität in Becquerel eines Radionuklids durch biokinetische Rechenmodelle abgeschätzt werden. Das Softwaretool IMBA<sup>®</sup> (Integrated modules for bioassay analysis, IMBA) rekonstruiert die effektive Strahlenfolgedosis unter Berücksichtigung der radionuklidspezifischen Verteilungs- und Eliminationskinetik betroffener Organ- bzw. Gewebekompartimente auf der Basis dosimetrischer Modelle der ICRP [54, 61].

Die Toxizität industriell oder militärisch verwendeter Uranisotope war in der Vergangenheit wiederholt Gegenstand der Medienberichterstattung und wurde zum Beispiel mit dem Golfkriegssyndrom von US-Veteranen oder Gesundheitsschäden deutscher KFOR-Soldaten im Zusammenhang mit der Verwendung von DU-Munition (depleted uranium, DU) in Verbindung gebracht [91, 106, 108].

Um die relativen Auswirkungen der radio- bzw. chemotoxischen Eigenschaften von inkorporiertem Uran unterschiedlicher Anreicherungsgrade auf gesundheitliche Effekte vergleichend betrachten und quantitativ einschätzen zu können, wurde im Rahmen einer Simulationsstudie die hinsichtlich der Chemotoxizität mediane letale Dosis für den Menschen ( $LD_{50}$ ) von löslichen Uranverbindungen als Vergleichsmaßstab herangezogen und die resultierenden effektiven Strahlenfolgedosen mit Hilfe der IMBA<sup>®</sup>-Software berechnet (A08). In der Literatur wird bei akuter Ingestion die  $LD_{50}$  mit 5 g und für akute Inhalation mit 1 g angegeben [63]. Im Gegensatz zur chemischen Toxizität ist die Radiotoxizität von der Zusammensetzung des Uran-Isotopengemisches abhängig, weshalb die Berechnungen mit abgereichertem Uran (DU), natürlich vorkommendem Uran, niedrig angereichertem Uran (3,5% U-235) und hoch angereichertem Uran (93,5% U-235) durchgeführt wurden (Tabelle 10).

**Tabelle 10:** Effektive Folgedosis [mSv] über einen Zeitraum von 50 Jahren ( $E_{50}$ ) löslicher (+) und schwer löslicher (-) Uranverbindungen verschiedener Anreicherungsgrade. <sup>[93]</sup> - Anhang A08 (modifiziert)

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Tabelle 10 der Originalpublikation nicht dargestellt werden. Es wird auf folgende Originalpublikation verwiesen:

Rump, A., Eder, S., Lamkowski, A., Hermann, C., Abend, M., and Port, M., A quantitative comparison of the chemo- and radiotoxicity of uranium at different enrichment grades. *Toxicol Lett*, 2019. 313: p. 163

Für DU und natürlich vorkommendes Uran beträgt der maximale Wert der effektiven Folgedosis ( $E_{50}$ ) 202 mSv im Fall der Inhalation von 1 g schwer löslichem Uran. Trotz eingeschränkter Aussagekraft des Vergleichs zwischen deterministischen Gesundheitsschäden aufgrund chemischer Toxizität ( $LD_{50}$ ) und stochastischen Strahleneffekten, ausgedrückt durch die effektive Folgedosis, demonstrieren die Ergebnisse eine relativ betrachtet niedrige Radiotoxizität von Uran im Fall einer Inkorporation von DU bzw. von natürlich vorkommendem Uran.

Nach Inkorporation von angereichertem Uran kann die effektive Folgedosis hingegen unter ungünstigen Bedingungen den Wert von 600 mSv deutlich überschreiten. Gemäß aktuellen Empfehlungen der Strahlenschutzkommission ist die Indikation zur Einleitung einer medikamentösen Dekorporationstherapie ab Überschreitung des  $E_{50}$ -Richtwertes von 200 mSv gegeben [103].

Insbesondere die Inkorporation von Uran mit hohem Anreicherungsgrad kann neben signifikanten stochastischen Strahlenfolgeschäden zum Auftreten deterministischer Gesundheitseffekte wie Myelosuppression bei Ingestion löslicher Uranverbindungen oder einer Pneumonitis nach Inhalation schwerlöslicher Uranverbindungen führen (A08).

## 6. Therapeutische Maßnahmen bei erhöhter Strahlenexposition

Arbeiten A03, A09-A14

Beim ärztlichen Management beruflicher, terroristischer oder militärischer Notfall-Expositionsereignisse mit ionisierender Strahlung haben lebensrettende Sofortmaßnahmen zur Stabilisierung der Vitalfunktionen nach einer möglicherweise erforderlichen Rettung des Strahlenunfallopfers aus dem Gefahrenbereich grundsätzlich Vorrang vor strahlenspezifischen Maßnahmen wie zum Beispiel der äußerlichen Dekontamination [103].

Das Arsenal medizinisch-pharmakologischer Gegenmaßnahmen zur spezifischen Prävention oder Therapie von Gesundheitsschäden durch ionisierende Strahlung ist zudem nach wie vor begrenzt. Im Rahmen des modernen klinischen Managements einer manifesten akuten Strahlenkrankheit kommen in Analogie zur supportiven Behandlung myelosupprimierter Patienten nach zum Beispiel Chemo- oder Strahlentherapie insbesondere antimikrobielle bzw. transfusionsmedizinische Therapieschemata bzw. in ausgewählten Fällen Stammzelltransplantationen zum Einsatz [19, 22, 34, 51, 103].

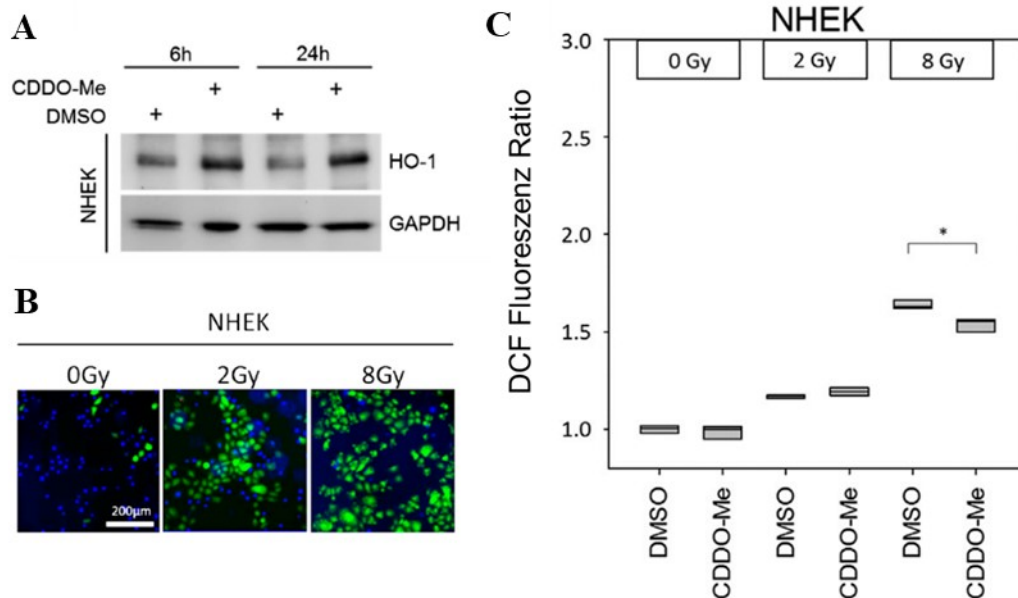
Nach den aktuellen Empfehlungen sollte bereits bei dosimetrisch absehbarer ARS-Entwicklung innerhalb von 48 Stunden nach Strahlenexposition die Gabe von Zytokinen wie G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) oder GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) erfolgen. Zur Prävention einer strahleninduzierten Thrombozytopenie wird zudem die frühzeitige Verabreichung des synthetischen Thrombopoietin-Rezeptoragonisten Romiplostim diskutiert [101, 103].

Radioprotektiv wirkende Medikamente, die a priori eine deterministische Schädigung menschlicher Zellen verhindern oder abmildern können, stehen trotz aller wissenschaftlichen Anstrengungen in den vergangenen Jahrzehnten für die Behandlung der akuten Strahlenkrankheit noch nicht zur Verfügung [101]. Das bisher einzig zugelassene parenteral zu verabreichende Radioprotektivum Amifostin besitzt ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil und ist auf die Indikation im Zusammenhang mit der Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren beschränkt [41, 101].

Mit dem synthetischen Triterpenoid Bardoxolone-Methyl oder CDDO-Me (2-cyano-3,12-dioxooleane-1,9(11)-dien-28-oic acid methyl ester; auch RTA 402) wurde deshalb ein oral bioverfügbares Kandidatenmolekül auf seine potentielle Verwendung als Radioprotektivum hin untersucht (A03, A09). Das im Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen der Niere bereits in klinischen Studien getestete CDDO-Me zeigte in früheren *in-vitro*-Studien neben antioxidativen und immunmodulierenden Eigenschaften auch eine Abschwächung strahleninduzierter Zellschäden [15, 26, 64].

Als ein wesentlicher Wirkmechanismus von CDDO-Me wird die Aktivierung der Keap1/Nrf-2-Signalkaskade mit nachgeschalteter erhöhter Transkription von Genen angesehen, welche für antioxidative Proteine wie HO-1 (hemeoxygenase-1), NQO1 (NADPH dehydrogenase[quinone]-1) oder SOD2 (superoxide dismutase-2) kodieren [69].

In normalen humanen epithelialen Keratinozyten (NHEK) induzierten pharmakologisch beim Menschen erreichbare Plasmakonzentrationen von CDDO-Me im nanomolaren Bereich erhöhte zelluläre HO-1-Level und eine signifikante Reduktion der Fluoreszenz Ratio des Farbstoffs DCF (2,7-Dichlorfluorescein) nach Exposition mit 8 Gy als Maßstab für die strahleninduzierte ROS-Bildung (Abbildung 6.1).



**Abbildung 6.1:** Antioxidative Effekte von 10 nM CDDO-Me in NHEK-Zellen. A) Erhöhter zellulärer Gehalt des antioxidativen Enzyms HO-1 (Heme oxygenase-1) nach Inkubation mit CDDO-Me über 6 bzw. 24 Stunden gezeigt mittels Western Blot. B) Fluoreszenzmikroskopische Darstellung des dosis- und ROS- abhängigen Fluoreszenzanstiegs von DCF (Dichlorofluorescein); blau: DAPI (Zellkerne), grün: DCF. C) Eine 6-stündige Vorinkubation von NHEK mit CDDO-Me reduziert die durchflusszytometrisch gemessene DCF-Fluoreszenz-Ratio signifikant (Mittelwert der DMSO-Kontrolle bei 0 Gy entspricht Wert 1). Die statistische Auswertung erfolgte mittels ANOVA und post hoc Test: Holm-Sidak Methode (\*\* $p < 0,001$ ;  $n=3$ ). Das Lösungsmittel DMSO (Dimethylsulfoxid) diente jeweils als Kontrolle. <sup>[45]</sup> - Anhang A03 (modifiziert)

Wie die Ermittlung der Konfluenz Ratio nach 48-stündiger Inkubation mittels Live Cell Imaging zeigte, konnte durch Vorbehandlung der Zellen mit CDDO-Me eine signifikante Zunahme des zellulären Wachstums und der Proliferationsfähigkeit der NHEK nach Exposition mit 8 Gy erreicht werden (Abbildung 6.2). In Cal-27 Zellen, einer oralen Plattenepithelkarzinom-Zelllinie, verursachte die Behandlung mit CDDO-Me hingegen keine vergleichbaren radioprotektiven Effekte, sondern eine Beeinträchtigung der Tumorzellhomöostase sowie strahlensensibilisierende Effekte (A03).

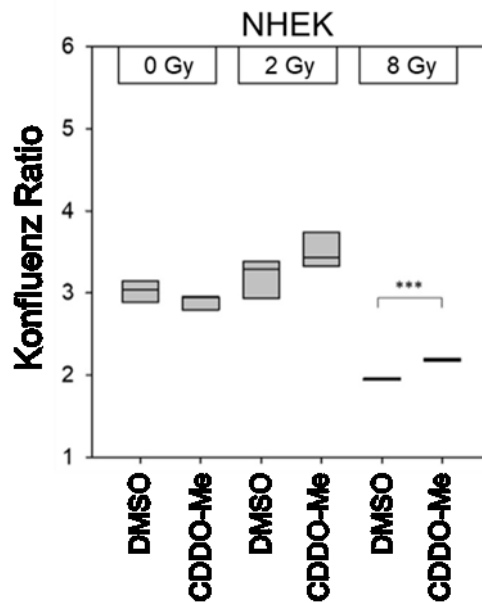


Abbildung 6.2: Bestimmung der zellulären Konfluenz nach 48-stündiger Inkubation mittels IncuCyte™ Live Cell Imaging System. NHEK wurden 6 Stunden vor Bestrahlung mit 10 nM CDDO-Me behandelt bzw. DMSO als Kontrolle zugegeben. Die Konfluenz Ratio drückt die Veränderung der beobachteten Konfluenz im Vergleich zur Konfluenz bei Versuchsstart aus. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Welch Test (\* $p < 0,05$ ;  $n=3$ ). [45] - Anhang 03 (modifiziert)

Auch in humanen PBMC freiwilliger Probanden verursachte eine 6-stündige Vorbehandlung mit CDDO-Me in nanomolaren Konzentrationen eine Zunahme des zellulären Gehalts antioxidativer Proteine (Abbildung 6.3). Dennoch zeigten sich hinsichtlich der Induktion von  $\gamma$ H2AX/53BP1-Foci, Mikrokernen oder Apoptose nach Bestrahlung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (A09). Die Bedeutung der erhöhten Konzentration antioxidativer Enzyme für die zu erwartenden protektiven Auswirkungen auf die langfristige PBMC-Homöostase und -Funktionalität nach Strahlenexposition ist in weiteren Untersuchungen noch zu klären.

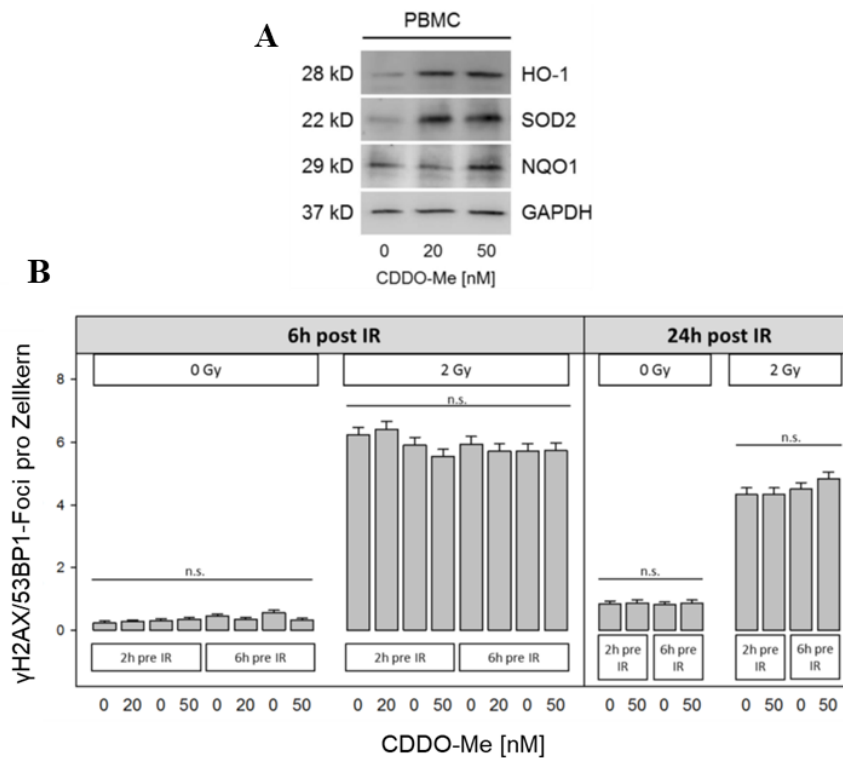


Abbildung 6.3: CDDO-Me verursacht in PBMC die Induktion antioxidativer Enzyme. A) 6-stündige Behandlung mit CDDO-Me verursacht einen Anstieg des zellulären Gehalts der antioxidativen Proteine HO-1, SOD2 und NQO1, wie mittels Western Blot dargestellt. GAPDH dient als Kontrolle. B) Die immunfluoreszenzmikroskopische Auswertung der Häufigkeit von  $\gamma$ H2AX/53BP1-Foci ergab keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich der Vorbehandlungszeit mit CDDO-Me in verschiedenen Konzentrationen sowie dem Zeitpunkt der Analyse (6 bzw. 24 Stunden nach Bestrahlung, IR). DMSO diente als Kontrolle (0 nM CDDO-Me). Die statistische Auswertung wurde mit ANOVA und Bonferroni post-hoc Test durchgeführt. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  SD (n.s. = nicht signifikant für  $p > 0,05$ ;  $n = 100$ ). [5] - Anhang 09 (modifiziert)

Akute Ganzkörperexpositionen des Menschen mit Dosen über 10 Gy wurden bisher - nicht zuletzt aufgrund schwer beherrschbarer Komplikationen im Zusammenhang mit dem Auftreten des gastrointestinalen Syndroms - trotz aller therapeutischen Bemühungen nicht überlebt [41]. Spezifische Pharmaka zur effektiven und sicheren Prävention, Abschwächung oder Therapie strahleninduzierter Schädigung des Gastrointestinaltrakts stehen für eine medizinischen Anwendung derzeit nicht bereit, auch wenn einige potentielle Kandidatensubstanzen inzwischen identifiziert werden konnten [56, 100, 101].

Frühere Studien konnten zeigen, dass unter Medikation mit antioxidativer, in wässriger Lösung jedoch relativ instabiler Ascorbinsäure einerseits das Überleben von Mäusen nach Hochdosisbestrahlung signifikant erhöht und andererseits die gastrointestinale Schädigung reduziert werden konnte [56, 98]. Im Rahmen einer tierexperimentellen Arbeit wurde das radioprotektive Potential des durch Konjugation mit Glukose stabilisierten Ascorbinsäure-Derivats AA2G (ascorbic acid 2-glucoside) näher untersucht (A10). Dabei wurde die intestinale Schädigung nach fraktionierter Strahlentherapie des Beckens mit einer Gesamtdosis von 40 Gy einer mit AA2G-vorbehandelten Gruppe von Ratten mit derjenigen einer bestrahlten bzw. unbestrahlten Kontrollgruppe verglichen. Die histologische Analyse der durchschnittlichen Höhe der Darmzotten (Villi intestinales) des Ileums als Marker für das Ausmaß des intestinalen Strahlenschadens zeigte eine signifikante Reduktion der strahleninduzierten Villus-Atrophie (Abbildung 6.4).

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Abbildung 6.4 der Originalpublikation nicht dargestellt werden. Es wird auf folgende Originalpublikation verwiesen:

Ito, Y., Yamamoto, T., Miyai, K., Take, J., Scherthan, H., Rommel, A., Eder, S., Steinestel, K., Rump, A., Port, M., Shinomiya, N., and Kinoshita, M., Ascorbic acid-2 glucoside mitigates intestinal damage during pelvic radiotherapy in a rat bladder tumor model. *Int J Radiat Biol*, 2022. 98(5): p. 949

*Abbildung 6.4:* Histologische Darstellung der durchschnittlichen Villushöhe des Ratten-Ileums der jeweiligen Behandlungsgruppe (HE-Färbung, Vergrößerung 40- bzw. 200-fach). Für jede Ratte wurde die durchschnittliche Villushöhe anhand der Strecke Kryptenbasis bis Villusspitze bei 5 Villi intestinales aus bestrahlten Darmabschnitten mit Mukosaschädigung bestimmt (gepunktete bzw. durchgezogene rote Linie). Durch Vorbehandlung mit AA2G wird die strahlenbedingte Villus-Verkürzung signifikant reduziert (\* $p < 0,01$ ). Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  SE. <sup>[57]</sup> - Anhang A10 (modifiziert)

Zur Identifizierung zugrundeliegender Mechanismen wurde eine immunhistochemische Phänotypisierung der Makrophagen in den untersuchten Darmabschnitten durchgeführt. Die Expression von CD68 wird mit proinflammatorischen M1-Makrophagen, Positivität für CD163 mit antiinflammatorischen und die Gewebereparatur fördernden Makrophagen des Subtyps M2 assoziiert [102]. Im Vergleich zur unbehandelten



Kontrollgruppe verursachte die Medikation mit AA2G eine signifikante Zunahme des CD163<sup>+</sup>/68<sup>+</sup>-Makrophagenverhältnisses ( $p < 0,01$ ) im bestrahlten Rattenileum. Eine Unterdrückung der strahlenassoziierten M1-Immunantwort könnte insofern eine Erklärung für die beobachtete größere Villushöhe nach Vorbehandlung mit AA2G darstellen.

Von Ausnahmen wie den 4 tödlichen ARS-Verläufen im Nachgang des Goiânia-Unfalls durch Inkorporation von Cäsium-137 im Jahr 1988 oder der Vergiftung Alexander Litvinenkos mit Polonium-210 im Jahr 2006 abgesehen, standen bei bisherigen Radionuklidinkorporationen im Rahmen von Strahlenunfällen stochastische Gesundheitseffekte und damit verbunden die Minimierung der individuellen effektiven Folgedosis  $E_{50}$  (bei Kindern  $E_{70}$ ) im Fokus medizinischer Maßnahmen [49, 80]. In einer Reihe eigener Arbeiten wurden deshalb therapeutische Strategien bei innerer Strahlenexposition von Zielorganen näher analysiert (A11-A14).

Unspezifische pharmakologische Dekorporationsmaßnahmen basieren auf einer Reduktion der Resorption im Magen-Darm-Trakt (z.B. Aktivkohle oder Aluminiumphosphat), der Verminderung der Darmpassagedauer (z.B. Magnesiumsulfat) oder einer Verstärkung des Ausscheidungsprozesses (z.B. Diuretika) (A09). Zu den wenigen spezifischen Dekorporations-Pharmaka zählen Preußisch Blau (Radio-gardase®), nach dessen oraler Applikation die intestinale Rückresorption von Cäsium-137 durch Komplexbildung behindert wird, sowie DTPA (Ditripentat-Heyl® und Zink-Trinatrium-Pentetat), welches nach Chelierung einer Reihe von Kationen wie Americium oder Plutonium in Blut und Extrazellularraum anschließend deren renale Elimination erhöht. Mit Ausnahme der Gabe von Kaliumiodid bei Radioiodinkorporation ist die Indikation zur Einleitung einer medikamentösen Dekorporation von Radionukliden international nicht standardisiert (A11).

Anhand der Ergebnisse von Simulationsberechnungen auf Basis adaptierter ICRP-Modelle, zeigte sich die Wirkung medikamentöser Dekorporationsmaßnahmen umso ausgeprägter, je früher der Therapiebeginn nach Radionuklidinkorporation eingeleitet (Abbildung 6.5) und je länger die Dekorporationsbehandlung fortgeführt wurde (Abbildung 6.6). Das Ausmaß der erreichbaren Wirksamkeit und damit der  $E_{50}$ -Reduktion variiert zudem deutlich in Abhängigkeit von der Art und den chemischen Eigenschaften des aufgenommenen Radionuklids sowie dem Aufnahmeweg in den Körper.

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Abbildung 6.5 der Originalpublikation nicht dargestellt werden. Es wird auf folgende Originalpublikation verwiesen:

Rump, A., Stricklin, D., Lamkowski, A., Eder, S., Abend, M., and Port, M., The Impact of Time on Decorporation Efficacy After a "Dirty Bomb" Attack Studied by Simulation. Drug Res (Stuttg), 2016. 66(11): p. 609

*Abbildung 6.5:* Wirksamkeit der Dekorporationstherapie in Abhängigkeit des Behandlungsbeginns bei einer angenommenen Behandlungsdauer von jeweils 180 Tagen (Plutonium-239 und Americium-241 mit DTPA, Cäsium-137 mit Preußisch Blau). Die Inhalations-Modellexpositionen wurden für schwerlösliche Oxide von Americium-241 bzw. Plutonium-239 sowie für gut lösliches Cäsium(-137)chlorid simuliert. Die Berechnung der Wirksamkeit erfolgte durch Subtraktion des Quotienten ( $E_{50}$  mit Therapie /  $E_{50}$  ohne Therapie) von 1. <sup>[95]</sup> - Anhang A12 (modifiziert)

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Abbildung 6.6 der Originalpublikation nicht dargestellt werden. Es wird auf folgende Originalpublikation verwiesen:

Rump, A., Stricklin, D., Lamkowski, A., Eder, S., Abend, M., and Port, M., The Impact of Time on Decorporation Efficacy After a "Dirty Bomb" Attack Studied by Simulation. Drug Res (Stuttg), 2016. 66(11): p. 611

*Abbildung 6.6:* Wirksamkeit der Dekorporationstherapie in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer. Der Therapiebeginn erfolgte jeweils 1 Tag nach Inhalation schwer löslicher Oxide von Plutonium-239 bzw. Americium-241 mit DTPA und nach Inhalation von leicht löslichem Cäsium(-137)chlorid mit Preußisch Blau. <sup>[95]</sup> - Anhang A12 (modifiziert)

Das in der Literatur beschriebene Nebenwirkungsspektrum der Medikamente zur Durchführung einer Dekorporationsbehandlung kann im Rahmen einer Applikation über wenige Tage und unter Beachtung der eher seltenen Kontraindikationen als relativ risikoarm betrachtet werden (A09). Vor diesem Hintergrund ist bei Annahme einer relevanten Inkorporation eines identifizierten Radionuklids möglichst frühzeitig die Indikation zur Einleitung pharmakologischer Dekorporationsmaßnahmen zu stellen. Diese Schlussfolgerung steht im Einklang mit den kürzlich erschienenen Empfehlungen der Strahlenschutzkommission hinsichtlich der Indikation für eine spezifische Dekorporationstherapie [103].

Bei radiologischen oder nuklearen Unfallereignissen ist die Inkorporation von Radionukliden auch auf dem Weg über kontaminierte Wunden durch beispielsweise Explosionsverletzungen denkbar. Auf der Basis biokinetischer Rechenmodelle wurde deshalb die Kinetik der Dekorporation von Plutonium-239 mittels DTPA nach Aufnahme über die Lunge im Vergleich zu einer Inkorporation via Wundkontamination simuliert (A13). Der Berechnung lag die Annahme zugrunde, dass durch explosive Verbreitung einer leicht löslichen Plutoniumverbindung eine Wundkontamination eintritt und die durch Hitzeinwirkung entstehenden schlecht löslichen Plutoniumoxide inhalativ aufgenommen werden. Ausgehend von einer identischen Aktivität von 37 kBq der jeweiligen Verbindungen von Plutonium-239 wurde durch die rasche Resorption über die Wunde eine mehr als dreifach höhere effektive Folgedosis absorbiert als bei einer langsamen Aufnahme über die Lunge. Zudem nimmt die Bedeutung eines zügigen Therapiebeginns bei guter Löslichkeit und einer damit verbundenen höheren Resorptionsgeschwindigkeit der Radionuklidverbindung zu (Tabelle 11).

**Tabelle 11:** Wirksamkeit einer Dekorporation mit DTPA nach Inhalation von schwer löslichem Plutonium-239 oder Aufnahme von leicht löslichem Plutonium-239 über eine Wunde abhängig vom Beginn der Behandlung nach Exposition. Die Aktivität beträgt jeweils 37 kBq. <sup>[97]</sup> - Anhang A13 (modifiziert)

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Tabelle 11 der Originalpublikation nicht dargestellt werden. Es wird auf folgende Originalpublikation verwiesen:

Rump, A., Stricklin, D., Lamkowski, A., Eder, S., Abend, M., and Port, M., The Incorporation of Radionuclides After Wounding by a "Dirty Bomb": The Impact of Time for Decorporation Efficacy and a Model for Cases of Disseminated Fragmentation Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2017. 6(1): p. 4

Der Umfang einer Bevorratung von Medikamenten zur Dekorporation von Radionukliden auf nationaler Ebene oder im Rahmen internationaler Organisationen, wie zum Beispiel der Europäischen Union oder NATO, sollte nach aktuellen Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation WHO (World Health Organization) auf Grundlage der Risikoabwägung für radiologische bzw. nukleare Notfalllagen definiert werden [117].

Dennoch haben politische Entscheidungsträger neben der Einbeziehung von Expertenwissen auch Kosten-Nutzen-Abwägungen zu berücksichtigen, so dass

insbesondere bei einem Massenansturm von Strahlenunfallopfern mit potentiell relevanter Inkorporation der möglichst effiziente Einsatz der letztlich begrenzten therapeutischen Ressourcen zu gewährleisten ist. Anhand verschiedener Szenare wurde mittels Modellberechnungen der Einfluss verschiedener Determinanten auf die Anzahl erforderlicher Tagesdosen von Dekorporationspharmaka simuliert (A14).

Basierend auf dem Bericht der radionuklearen Arbeitsgruppe der WHO, einer Auswertung der Erfahrungen aus realen Zwischenfällen mit Radionuklidinkorporationen, wurde den Berechnungen die Annahme zugrunde gelegt, dass 1 % der Personen mit potentieller Inkorporation einer Dekorporationstherapie bedürfen [116]. Bei aller Unsicherheit hinsichtlich denkbarer Unfallszenare ist die Anzahl erforderlicher Tagesdosen insbesondere von der Wahl einer restriktiven oder einer für das Individuum medizinisch wünschenswerten großzügigen Indikationsstellung zur Einleitung der Dekorporationsmaßnahmen abhängig (Abbildung 6.7).

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Abbildung 6.7 der Originalpublikation nicht dargestellt werden. Es wird auf folgende Originalpublikation verwiesen:

Rump, A., Stricklin, D., Lamkowski, A., Eder, S., Abend, M., and Port, M., Analysis of the antidote requirements and outcomes of different radionuclide decorporation strategies for a scenario of a "dirty bomb" attack. Am J Disaster Med, 2017. 12(4): p. 233

*Abbildung 6.7:* Anzahl der erforderlichen Tagesdosen in Abhängigkeit von der verfügbaren Screening-Kapazität für interne Kontamination bei gegebener Personenzahl (5.000 bzw. 20.000) und variierender Dauer einer kontinuierlichen Behandlung über 10, 30 bzw. 90 Tage. Die Berechnungen erfolgten unter der Prämisse eines initialen Behandlungsbeginns bei allen Personen mit angenommener relevanter Inkorporation auch ohne vorherige  $E_{50}$ -Rekonstruktion durch Dosimetrieverfahren bei Inkorporation. [96] - Anhang A14 (modifiziert)

Neben der Festlegung der individuellen Behandlungsdauer stellt demnach die verfügbare Mess-Kapazität für physikalische (z.B. Ganzkörperzähler oder Ausscheidungsanalysen) oder biologische Dosimetrieverfahren einen erheblichen Einflussfaktor auf den erforderlichen Medikamentenvorrat dar, was im Rahmen der Planungsprozesse zur Vorbereitung auf radionukleare Schadenslagen Berücksichtigung finden sollte.

## 7. Zusammenfassung und Ausblick

Immer wieder haben Erfahrungen aus kleineren und größeren Strahlenunfallereignissen der Vergangenheit, aber auch aktuelle Gefahren einer nuklearen Eskalation oder von Kernkraftwerksunfällen im Zusammenhang mit dem seit 2022 stattfindenden russisch-ukrainischen Krieg das Bewusstsein geschärft, dass einsatzbereite biodosimetrische Hochdurchsatzverfahren zur zügigen Diagnostik einer möglicherweise auch größeren Anzahl potentiell strahlenexponierter Personen im Rahmen der Bewältigung radionuklearer Gefahrenlagen erforderlich sind. Mit Hilfe der international etablierten dizentrischen Chromosomenanalyse (DCA) konnten wir zwar im Rahmen einer Studie an 5 Mitarbeitern einer deutschen Firma eine relevante Strahlenexposition durch Ruthenium-106 ausschließen, einer Weiterentwicklung zum automatisierten Screeningverfahren mit hohem Durchsatz und zeitnaher Verfügbarkeit der individuellen Dosisrekonstruktion in weniger als 48 Stunden sind verfahrensimmanent jedoch Grenzen gesetzt. Der auf molekularen Biomarkern basierende fluoresszenzmikroskopische  $\gamma$ H2AX-Focus-Assay kann bei Anwendung automatisierter Bildanalyseysteme ein ergänzendes Triage-Werkzeug darstellen und bereits 6 bis 8 Stunden nach Probeneingang Ergebnisse liefern. Mit der Etablierung des  $\gamma$ H2AX-Focus-Assays auf der Plattform des modernen Image Stream Flow Zytometers (Amnis® ImageStream®X Mk II) ist es uns gelungen, eine weitere Verkürzung der Analysedauer und gleichzeitig einen deutlich erhöhten Probendurchsatz in Aussicht zu stellen. Derzeit werden Vergleichsstudien der beiden Verfahren mit mononukleären Zellen des peripheren Blutes durchgeführt und Anstrengungen zur Evaluation und Standardisierung hinsichtlich der Gewinnung und des Transports der Blutproben unternommen.

Biodosimetrisch nutzbare Proteine oder Proteinmodifikationen sollten möglichst strahlenspezifisch und auch über einen längeren Zeitraum nach Strahlenexposition für Zwecke der Dosisrekonstruktion detektierbar sein. Die von uns untersuchten Kandidatenproteine phospho-ATM, phospho-p53 bzw. hnRNP K zeigten spätestens nach 24 Stunden keine strahlenspezifischen Veränderungen mehr und erscheinen somit ungeeignet für eine biodosimetrische Verwendung. Perspektivisch ist die Identifizierung der strahlenspezifischen Expression geeigneter Zielmoleküle durch Analyse des zellulären Proteoms mittels 2-D-Gelelektrophorese und Massenspektroskopie beabsichtigt.

Unsere Untersuchungen beleuchteten jedoch darüber hinaus die Bedeutung von hnRNP K für die Homöostase und Strahlenempfindlichkeit von Tumorzellen und damit möglicherweise für diagnostische bzw. therapeutische Einsatzoptionen im Rahmen der klinischen Strahlentherapie.

In Gewebeproben papillärer Schilddrüsenkarzinome ukrainischer Patienten konnten wir eine signifikante Assoziation zwischen der Schilddrüsendosis infolge einer Radioiodinkorporation nach dem Reaktorunglück von Tschernobyl und dem Vorliegen von Rearrangements der *ALK*- und *RET*-Gene, nicht jedoch von Punktmutationen der *BRAF*- und *RAS*-Gene zeigen, welche in Fällen sporadischer Schilddrüsenkarzinome typischerweise gehäuft vorkommen. Das Ergebnis leistet somit einen Beitrag zur Identifizierung strahlenspezifischer Biomarker in Tumorgeweben, deren Präsenz im Rahmen der ursächlichen Zusammenhangsbegutachtung eines Berufskrankheitenverfahrens nach der Berufskrankheiten-Nummer 2402 in strittigen Fällen ein zusätzliches Argument für den ärztlichen Gutachter darstellen kann. Zukünftige Studien zur Erforschung strahlenassoziierter Gensignaturen an menschlichen Gewebeproben sind beabsichtigt.

Humanversuche zur Untersuchung der gesundheitlichen Auswirkungen radioaktiver Substanzen sind aus ethischen Gründen nachvollziehbar nicht möglich. Basierend auf Daten aus früheren Studien an Menschen zum Beispiel nach Strahlenunfällen, aus Tierversuchen oder nach Ableitung der Erfahrungen mit chemisch ähnlichen nicht-radioaktiven Substanzen führten wir eine Reihe theoretischer Simulationsstudien durch. Dabei konnte gezeigt werden, dass nach Inkorporation nicht angereicherter Uranverbindungen entgegen verbreiteter Meinungen die chemische Toxizität im Vergleich zur Radiotoxizität bei medizinischen Abwägungen im Vordergrund stehen sollte.

Hinsichtlich der Therapie mit Pharmaka zur Dekorporation radioaktiver Nuklide zeigte sich die höchste Wirksamkeit zur Reduktion der effektiven Folgedosis bei frühzeitigem Therapiebeginn und möglichst langer Therapiedauer, wobei das Ausmaß der erreichbaren Wirksamkeit vom Expositionspfad und den chemischen Eigenschaften des inkorporierten Radionuklids abhängig war. Die Ergebnisse sollten beim Massenansturm von Personen mit Radionuklidinkorporation angesichts limitierter Vorratshaltung entsprechender Dekorporationstherapeutika im Hinblick auf die Auswahl einer Therapiestrategie mit zurückhaltender oder großzügiger Indikationsstellung neben der Betrachtung der dosimetrischen Screening-Kapazitäten Berücksichtigung finden.

Trotz verbesserter moderner Therapiemöglichkeiten der akuten Strahlenkrankheit besteht weiterhin Bedarf nach radioprotektiv wirkenden Pharmaka. Mit CDDO-Me und AA2G wurden 2 oral bioverfügbare niedermolekulare Kandidatensubstanzen näher untersucht. Eine Vorbehandlung mit CDDO-Me verursachte in den untersuchten Zellen menschlichen Normalgewebes einen Anstieg antioxidativer Enzyme, wobei lediglich in normalen human epithelialen Keratinozyten, nicht jedoch in mononukleären Zellen des peripheren Blutes radioprotektive Folgeeffekte zu beobachten waren, so dass weitere *in-vitro*-Versuche geplant sind. Im Rahmen einer *in-vivo*-Studie mit Ratten konnte gezeigt werden, dass die hochdosierte orale Applikation von AA2G vor Durchführung einer fraktionierten Strahlentherapie des Beckens die Darmschleimhaut des Ileums bei gleichzeitiger Modulation der Immunantwort signifikant schützt. Die Relevanz der Ergebnisse wird in Folgeuntersuchungen zu klären sein.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Arndt, A., Steinestel, K., Rump, A., Sroya, M., Bogdanova, T., Kovgan, L., Port, M., Abend, M., and Eder, S., Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements in radiation-related human papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident. *J Pathol Clin Res*, 2018. **4**(3): p. 175-183.
2. Azzam, E.I., Jay-Gerin, J.P., and Pain, D., Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Lett*, 2012. **327**(1-2): p. 48-60.
3. Barboro, P., Ferrari, N., and Balbi, C., Emerging roles of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (hnRNP K) in cancer progression. *Cancer Lett*, 2014. **352**(2): p. 152-9.
4. Beinke, C. and Abend, M., NATO Biosimetrie Studie: Validierung von Biosimetrieverfahren für die medizinische Triage im Rahmen des Strahlenunfallmanagements. *WehrMedMSchr* 58: 152-158. 2014.
5. Beinke, C., Scherthan, H., Port, M., Popp, T., Hermann, C., and Eder, S., Triterpenoid CDDO-Me induces ROS generation and up-regulates cellular levels of antioxidative enzymes without induction of DSBs in human peripheral blood mononuclear cells. *Radiat Environ Biophys*, 2020. **59**(3): p. 461-472.
6. Beinke, C., Wanke, C., Eder, S., and Port, M., Cytogenetic Analysis After Temporary Residence in the Area of the Uncontrolled Ruthenium-106 Release in Russia in September 2017. *Health Phys*, 2019. **117**(6): p. 598-605.
7. Belli, M. and Tabocchini, M.A., Ionizing Radiation-Induced Epigenetic Modifications and Their Relevance to Radiation Protection. *Int J Mol Sci*, 2020. **21**(17).
8. BfS, Bundesamt für Strahlenschutz. Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung : Jahresbericht 2019. 2022.
9. BfS, Bundesamt für Strahlenschutz. Die berufliche Strahlenexposition in Deutschland 2021 : Bericht des Strahlenschutzregisters, in BfS-Berichte; 49/23. 2023.
10. Blakely, W.F., Carr, Z., Chu, M.C., Dayal-Drager, R., Fujimoto, K., Hopmeir, M., Kulka, U., Lillis-Hearne, P., Livingston, G.K., Lloyd, D.C., Maznyk, N., Perez Mdel, R., Romm, H., Takashima, Y., Voisin, P., Wilkins, R.C., and Yoshida, M.A., WHO 1st consultation on the development of a global biodosimetry laboratories network for radiation emergencies (BioDoseNet). *Radiat Res*, 2009. **171**(1): p. 127-39.
11. Brenner, A.V., Tronko, M.D., Hatch, M., Bogdanova, T.I., Oliynik, V.A., Lubin, J.H., Zablotska, L.B., Tereschenko, V.P., McConnell, R.J., Zamotaeva, G.A., O'Kane, P., Bouville, A.C., Chaykovskaya, L.V., Greenebaum, E., Paster, I.P., Shpak, V.M., and Ron, E., I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chornobyl accident. *Environ Health Perspect*, 2011. **119**(7): p. 933-9.
12. Cardis, E., Kesminiene, A., Ivanov, V., Malakhova, I., Shibata, Y., Khrouch, V., Drozdovitch, V., Maceika, E., Zvonova, I., Vlassov, O., Bouville, A., Goulko, G., Hoshi, M., Abrosimov, A., Anoshko, J., Astakhova, L., Chekin, S., Demidchik, E., Galanti, R., Ito, M., Korobova, E., Lushnikov, E., Maksioutov, M., Masyakin, V., Nerovnia, A., Parshin, V., Parshkov, E., Piliptsevich, N., Pinchera, A., Polyakov, S., Shabeka, N., Suonio, E., Tenet, V., Tsyb, A.,

- Yamashita, S., and Williams, D., Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood. *J Natl Cancer Inst*, 2005. **97**(10): p. 724-32.
13. Ceccaldi, R., Rondinelli, B., and D'Andrea, A.D., Repair Pathway Choices and Consequences at the Double-Strand Break. *Trends Cell Biol*, 2016. **26**(1): p. 52-64.
  14. Chang, H.H.Y., Pannunzio, N.R., Adachi, N., and Lieber, M.R., Non-homologous DNA end joining and alternative pathways to double-strand break repair. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017. **18**(8): p. 495-506.
  15. Chin, M.P., Bakris, G.L., Block, G.A., Chertow, G.M., Goldsberry, A., Inker, L.A., Heerspink, H.J.L., O'Grady, M., Pergola, P.E., Wanner, C., Warnock, D.G., and Meyer, C.J., Bardoxolone Methyl Improves Kidney Function in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 4 and Type 2 Diabetes: Post-Hoc Analyses from Bardoxolone Methyl Evaluation in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Study. *Am J Nephrol*, 2018. **47**(1): p. 40-47.
  16. Clarke, T.L. and Mostoslavsky, R., DNA repair as a shared hallmark in cancer and ageing. *Mol Oncol*. 2022 Sep;16(18):3352-3379.
  17. Cohen, J.A. and Leeksa, C.H., Determination of the life span of human blood platelets using labelled diisopropylfluorophosphate. *J Clin Invest*, 1956. **35**(9): p. 964-9.
  18. Curtin, N.J., Targeting the DNA damage response for cancer therapy. *Biochem Soc Trans*, 2023. **51**(1): p. 207-221.
  19. Dainiak, N. and Albanese, J., Medical management of acute radiation syndrome. *J Radiol Prot*, 2022. **42**(3).
  20. Danzer, A. and Danzer, N., The long-run consequences of Chernobyl: evidence on subjective well-being, mental health and welfare. *J Public Econ*, 2016(135): p. 47-60.
  21. Daskalaki, W., Wardelmann, E., Port, M., Stock, K., Steinestel, J., Huss, S., Sperveslage, J., Steinestel, K., and Eder, S., Expression levels of hnRNP K and p21WAF1/CIP1 are associated with resistance to radiochemotherapy independent of p53 pathway activation in rectal adenocarcinoma. *Int J Mol Med*, 2018. **42**(6): p. 3269-3277.
  22. Dorr, H. and Meineke, V., Acute radiation syndrome caused by accidental radiation exposure - therapeutic principles. *BMC Med*, 2011. **9**: p. 126.
  23. Eder, S., Arndt, A., Lamkowski, A., Daskalaki, W., Rump, A., Priller, M., Genze, F., Wardelmann, E., Port, M., and Steinestel, K., Baseline MAPK signaling activity confers intrinsic radioresistance to KRAS-mutant colorectal carcinoma cells by rapid upregulation of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (hnRNP K). *Cancer Lett*, 2017. **385**: p. 160-167.
  24. Eder, S., Lamkowski, A., Priller, M., Port, M., and Steinestel, K., Radiosensitization and downregulation of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (hnRNP K) upon inhibition of mitogen/extracellular signal-regulated kinase (MEK) in malignant melanoma cells. *Oncotarget*, 2015. **6**(19): p. 17178-91.
  25. Edwards, A.A. and Lloyd, D.C., Risks from ionising radiation: deterministic effects. *J Radiol Prot*, 1998. **18**(3): p. 175-83.
  26. El-Ashmawy, M., Delgado, O., Cardentey, A., Wright, W.E., and Shay, J.W., CDDO-Me protects normal lung and breast epithelial cells but not cancer cells from radiation. *PLoS One*, 2014. **9**(12): p. e115600.



27. Elmore, S., Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*, 2007. **35**(4): p. 495-516.
28. Endesfelder, D., Oestreicher, U., Kulka, U., Ainsbury, E.A., Moquet, J., Barnard, S., Gregoire, E., Martinez, J.S., Trompier, F., Ristic, Y., Woda, C., Waldner, L., Beinke, C., Vral, A., Barquinero, J.F., Hernandez, A., Sommer, S., Lumniczky, K., Hargitai, R., Montoro, A., Milic, M., Monteiro Gil, O., Valente, M., Bobyk, L., Sevriukova, O., Sabatier, L., Prieto, M.J., Moreno Domene, M., Testa, A., Patrono, C., Terzoudi, G., Triantopoulou, S., Histova, R., and Wojcik, A., RENEB/EURADOS field exercise 2019: robust dose estimation under outdoor conditions based on the dicentric chromosome assay. *Int J Radiat Biol*, 2021. **97**(9): p. 1181-1198.
29. Enge, M., Bao, W., Hedstrom, E., Jackson, S.P., Moumen, A., and Selivanova, G., MDM2-dependent downregulation of p21 and hnRNP K provides a switch between apoptosis and growth arrest induced by pharmacologically activated p53. *Cancer Cell*, 2009. **15**(3): p. 171-83.
30. Erenpreisa, J., Kalejs, M., and Cragg, M.S., Mitotic catastrophe and endomitosis in tumour cells: an evolutionary key to a molecular solution. *Cell Biol Int*, 2005. **29**(12): p. 1012-8.
31. Festjens, N., Vanden Berghe, T., and Vandenabeele, P., Necrosis, a well-orchestrated form of cell demise: signalling cascades, important mediators and concomitant immune response. *Biochim Biophys Acta*, 2006. **1757**(9-10): p. 1371-87.
32. Fliedner, T.M., Cronkite, E.P., and Robertson, J.S., Granulocytopoiesis. I. Senescence and Random Loss of Neutrophilic Granulocytes in Human Beings. *Blood*, 1964. **24**: p. 402-14.
33. Fliedner, T.M., Dörr, H.D., and Meineke, V., Multi-organ involvement as a pathogenetic principle of the radiation syndromes: a study involving 110 case histories documented in SEARCH and classified as the bases of haematopoietic indicators of effect. *The British Journal of Radiology*, 2005. **78**(1): p. 1-8.
34. Fliedner, T.M., Friesecke, I., and Beyrer, K., Medical management of radiation accidents : manual on the acute radiation syndrome. 2001, London: British Institute of Radiology.
35. Gallardo, M., Hornbaker, M.J., Zhang, X., Hu, P., Bueso-Ramos, C., and Post, S.M., Aberrant hnRNP K expression: All roads lead to cancer. *Cell Cycle*, 2016. **15**(12): p. 1552-7.
36. Gallardo, M., Malaney, P., Aitken, M.J.L., Zhang, X., Link, T.M., Shah, V., Alybayev, S., Wu, M.H., Paeon, L.R., Ma, H., Jacamo, R., Yu, L., Xu-Monette, Z.Y., Steinman, H., Lee, H.J., Sarbassov, D., Rapado, I., Barton, M.C., Martinez-Lopez, J., Bueso-Ramos, C., Young, K.H., and Post, S.M., Uncovering the Role of RNA-Binding Protein hnRNP K in B-Cell Lymphomas. *J Natl Cancer Inst*, 2020. **112**(1): p. 95-106.
37. Galluzzi, L., Maiuri, M.C., Vitale, I., Zischka, H., Castedo, M., Zitvogel, L., and Kroemer, G., Cell death modalities: classification and pathophysiological implications. *Cell Death Differ*, 2007. **14**(7): p. 1237-43.
38. Goodhead, D.T., New radiobiological, radiation risk and radiation protection paradigms. *Mutat Res*, 2010. **687**(1-2): p. 13-16.
39. Grundy, G.J. and Parsons, J.L., Base excision repair and its implications to cancer therapy. *Essays Biochem*, 2020. **64**(5): p. 831-843.
40. Grupen, C., Grundkurs Strahlenschutz. Praxiswissen für den Umgang mit radioaktiven Stoffen. 3. Auflage 2003: Springer-Verlag.

41. Hall, E.J. and Giaccia, A.J., *Radiobiology for the Radiologist*. 8th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer. 2019.
42. Hanahan, D., Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*, 2022. **12**(1): p. 31-46.
43. Hanahan, D. and Weinberg, R.A., Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011. **144**(5): p. 646-74.
44. Harashima, H., Dissmeyer, N., and Schnittger, A., Cell cycle control across the eukaryotic kingdom. *Trends Cell Biol*, 2013. **23**(7): p. 345-56.
45. Hermann, C., Lang, S., Popp, T., Hafner, S., Steinritz, D., Rump, A., Port, M., and Eder, S., Bardoxolone-Methyl (CDDO-Me) Impairs Tumor Growth and Induces Radiosensitization of Oral Squamous Cell Carcinoma Cells. *Front Pharmacol*, 2020. **11**: p. 607580.
46. Herrmann, T., Baumann, M., and Dörr, W., *Klinische Strahlenbiologie*. 4. Auflage. 2006: Urban & Fischer Verlag.
47. Hsu, W.L., Preston, D.L., Soda, M., Sugiyama, H., Funamoto, S., Kodama, K., Kimura, A., Kamada, N., Dohy, H., Tomonaga, M., Iwanaga, M., Miyazaki, Y., Cullings, H.M., Suyama, A., Ozasa, K., Shore, R.E., and Mabuchi, K., The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950-2001. *Radiat Res*, 2013. **179**(3): p. 361-82.
48. Huang, R.X. and Zhou, P.K., DNA damage response signaling pathways and targets for radiotherapy sensitization in cancer. *Signal Transduct Target Ther*, 2020. **5**(1): p. 60.
49. IAEA, International Atomic Energy Agency. *The Radiological Accident in Goiana*. Vienna. 1988.
50. IAEA, International Atomic Energy Agency. *Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies*. Vienna. 2011.
51. IAEA, International Atomic Energy Agency. *Medical Management of Radiation Injuries, Safety Reports*. In: IAEA (ed). Series No 101. Vienna, Austria. 2020.
52. IARC, Radiation. A review of human carcinogens. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. 2012. **100D**.
53. ICRP, Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. ICRP Publication 99. *Ann. ICRP* 35 (4). 2005.
54. ICRP, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP* 37 (2-4). 2007.
55. Iddins, C.J., DiCarlo, A.L., Ervin, M.D., Herrera-Reyes, E., and Goans, R.E., Cutaneous and local radiation injuries. *J Radiol Prot*, 2022. **42**(1).
56. Ito, Y., Kinoshita, M., Yamamoto, T., Sato, T., Obara, T., Saitoh, D., Seki, S., and Takahashi, Y., A combination of pre- and post-exposure ascorbic acid rescues mice from radiation-induced lethal gastrointestinal damage. *Int J Mol Sci*, 2013. **14**(10): p. 19618-35.
57. Ito, Y., Yamamoto, T., Miyai, K., Take, J., Scherthan, H., Rommel, A., Eder, S., Steinestel, K., Rump, A., Port, M., Shinomiya, N., and Kinoshita, M., Ascorbic acid-2 glucoside mitigates intestinal damage during pelvic radiotherapy in a rat bladder tumor model. *Int J Radiat Biol*, 2022. **98**(5): p. 942-957.
58. Ivanov, V.K., Karpenko, S.V., Kashcheev, V.V., Lovachev, S.S., Kashcheeva, P.V., Shchukina, N.V., Tumanov, K.A., Kochergina, E.V., and Maksoutov, M.A., Relationship between follow-up periods and the low-dose ranges with

- statistically significant radiation-induced risk of all solid cancers in the Russian cohort of Chernobyl emergency workers. *Radiat Environ Biophys*, 2020. **59**(3): p. 415-421.
59. Jackson, S.P. and Bartek, J., The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*, 2009. **461**(7267): p. 1071-8.
  60. Jackson, W.L., Gallagher, J.C., Myhand, R.C., and Waselenko, J.K., Medical management of patients with multiple organ dysfunction arising from acute radiation syndrome. *British Journal of Radiology* 2005. **78** (1): p. 161-168.
  61. James, A.C., Birchall, A., Marsh, J.A., and Puncher, M., User Manual for Integrated Modules for Bioassay Analysis (IMBA) Professional Plus (Version 4.0). ACJ & Associates, Richland. 2005.
  62. Kahler, J., Hafner, S., Popp, T., Hermann, C., Rump, A., Port, M., Steinestel, K., and Eder, S., Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K is overexpressed and contributes to radioresistance irrespective of HPV status in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Mol Med*, 2020. **46**(5): p. 1733-1742.
  63. Kathren, R.L. and Burklin, R.K., Acute chemical toxicity of uranium. *Health Phys*, 2008. **94**(2): p. 170-9.
  64. Kim, S.B., Pandita, R.K., Eskiocak, U., Ly, P., Kaisani, A., Kumar, R., Cornelius, C., Wright, W.E., Pandita, T.K., and Shay, J.W., Targeting of Nrf2 induces DNA damage signaling and protects colonic epithelial cells from ionizing radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012. **109**(43): p. E2949-55.
  65. Kuo, L.J. and Yang, L.X., Gamma-H2AX - a novel biomarker for DNA double-strand breaks. *In Vivo*, 2008. **22**(3): p. 305-9.
  66. Leuraud, K., Richardson, D.B., Cardis, E., Daniels, R.D., Gillies, M., Haylock, R., Moissonnier, M., Schubauer-Berigan, M.K., Thierry-Chef, I., Kesminiene, A., and Laurier, D., Risk of cancer associated with low-dose radiation exposure: comparison of results between the INWORKS nuclear workers study and the A-bomb survivors study. *Radiat Environ Biophys*, 2021. **60**(1): p. 23-39.
  67. Leuraud, K., Richardson, D.B., Cardis, E., Daniels, R.D., Gillies, M., O'Hagan, J.A., Hamra, G.B., Haylock, R., Laurier, D., Moissonnier, M., Schubauer-Berigan, M.K., Thierry-Chef, I., and Kesminiene, A., Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematol*, 2015. **2**(7): p. e276-81.
  68. Li, C., Alves Dos Reis, A., Ansari, A., Bertelli, L., Carr, Z., Dainiak, N., Degteva, M., Efimov, A., Kalinich, J., Kryuchkov, V., Kukhta, B., Kurihara, O., Antonia Lopez, M., Port, M., Riddell, T., Rump, A., Sun, Q., Tuo, F., Youngman, M., and Zhang, J., Public health response and medical management of internal contamination in past radiological or nuclear incidents: A narrative review. *Environ Int*, 2022. **163**: p. 107222.
  69. Liby, K.T. and Sporn, M.B., Synthetic oleanane triterpenoids: multifunctional drugs with a broad range of applications for prevention and treatment of chronic disease. *Pharmacol Rev*, 2012. **64**(4): p. 972-1003.
  70. Lopez, M. and Martin, M., Medical management of the acute radiation syndrome. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2011. **16**(4): p. 138-46.
  71. Maier, P., Hartmann, L., Wenz, F., and Herskind, C., Cellular Pathways in Response to Ionizing Radiation and Their Targetability for Tumor Radiosensitization. *Int J Mol Sci*, 2016. **17**(1).

72. Marteijn, J.A., Lans, H., Vermeulen, W., and Hoeijmakers, J.H., Understanding nucleotide excision repair and its roles in cancer and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014. **15**(7): p. 465-81.
73. Meineke, V. and Fliedner, T., Radiation-induced multi-organ involvement and failure: challenges for radiation accident medical management and future research. *British Journal of Radiology* 2005. **78:Supplement**(1): p. 196-200.
74. Menon, V. and Povirk, L.F., End-processing nucleases and phosphodiesterases: An elite supporting cast for the non-homologous end joining pathway of DNA double-strand break repair. *DNA Repair (Amst)*, 2016. **43**: p. 57-68.
75. Mladenov, E., Magin, S., Soni, A., and Iliakis, G., DNA double-strand break repair as determinant of cellular radiosensitivity to killing and target in radiation therapy. *Front Oncol*, 2013. **3**: p. 113.
76. Molinaro, C., Martoriati, A., and Cailliau, K., Proteins from the DNA Damage Response: Regulation, Dysfunction, and Anticancer Strategies. *Cancers (Basel)*, 2021. **13**(15).
77. Morgan, W.F., Overview of ICRP Committee 1: radiation effects. *Ann ICRP*, 2016. **45**(1 Suppl): p. 9-16.
78. Moumen, A., Magill, C., Dry, K.L., and Jackson, S.P., ATM-dependent phosphorylation of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K promotes p53 transcriptional activation in response to DNA damage. *Cell Cycle*, 2013. **12**(4): p. 698-704.
79. Moumen, A., Masterson, P., O'Connor, M.J., and Jackson, S.P., hnRNP K: an HDM2 target and transcriptional coactivator of p53 in response to DNA damage. *Cell*, 2005. **123**(6): p. 1065-78.
80. Nathwani, A.C., Down, J.F., Goldstone, J., Yassin, J., Dargan, P.I., Virchis, A., Gent, N., Lloyd, D., and Harrison, J.D., Polonium-210 poisoning: a first-hand account. *Lancet*, 2016. **388**(10049): p. 1075-1080.
81. National Research Council. *Health Effects of Exposure of Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII*. Washington , DC: The National Academies Press. 2006.
82. Nikjoo, H., O'Neill, P., Wilson, W.E., and Goodhead, D.T., Computational approach for determining the spectrum of DNA damage induced by ionizing radiation. *Radiat Res*, 2001. **156**(5 Pt 2): p. 577-83.
83. Ohno, K. and Endo, K., Lessons learned from Fukushima Daiichi nuclear power plant accident: efficient education items of radiation safety for general public. *Radiat Prot Dosimetry*, 2015. **165**(1-4): p. 510-2.
84. Ozasa, K., Shimizu, Y., Suyama, A., Kasagi, F., Soda, M., Grant, E.J., Sakata, R., Sugiyama, H., and Kodama, K., Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res*, 2012. **177**(3): p. 229-43.
85. Pastel, R.H., Radiophobia: long-term psychological consequences of Chernobyl. *Mil Med*, 2002. **167**(2 Suppl): p. 134-6.
86. Pecina-Slaus, N., Kafka, A., Salamon, I., and Bukovac, A., Mismatch Repair Pathway, Genome Stability and Cancer. *Front Mol Biosci*, 2020. **7**: p. 122.
87. Port, M., Barquinero, J.F., Endesfelder, D., Moquet, J., Oestreicher, U., Terzoudi, G., Trompier, F., Vral, A., Abe, Y., Ainsbury, L., Alkebsi, L., Amundson, S.A., Badie, C., Baeyens, A., Balajee, A.S., Balazs, K., Barnard, S., Bassinet, C., Beaton-Green, L.A., Beinke, C., Bobyk, L., Brochard, P., Brzoska, K., Bucher, M., Ciesielski, B., Cuceu, C., Discher, M., MC, D.O., Dominguez, I., Doucha-Senf, S., Dumitrescu, A., Duy, P.N., Finot, F., Garty, G., Ghandhi,

- S.A., Gregoire, E., Goh, V.S.T., Guclu, I., Hadjiiska, L., Hargitai, R., Hristova, R., Ishii, K., Kis, E., Juniewicz, M., Kriehuber, R., Lacombe, J., Lee, Y., Lopez Riego, M., Lumniczky, K., Mai, T.T., Maltar-Strmecki, N., Marrale, M., Martinez, J.S., Marciniak, A., Maznyk, N., McKeever, S.W.S., Meher, P.K., Milanova, M., Miura, T., Monteiro Gil, O., Montoro, A., Moreno Domene, M., Mrozik, A., Nakayama, R., O'Brien, G., Oskamp, D., Ostheim, P., Pajic, J., Pastor, N., Patrono, C., Pujol-Canadell, M., Prieto Rodriguez, M.J., Repin, M., Romanyukha, A., Rossler, U., Sabatier, L., Sakai, A., Scherthan, H., Schule, S., Seong, K.M., Sevriukova, O., Sholom, S., Sommer, S., Suto, Y., Sypko, T., Szatmari, T., Takahashi-Sugai, M., Takebayashi, K., Testa, A., Testard, I., Tichy, A., Triantopoulou, S., Tsuyama, N., Unverricht-Yeboah, M., Valente, M., Van Hoey, O., Wilkins, R.C., Wojcik, A., Wojewodzka, M., Younghyun, L., Zafiropoulos, D. and Abend, M., RENE Inter-Laboratory Comparison 2021: Inter-Assay Comparison of Eight Dosimetry Assays. *Radiat Res*, 2023. **199**(6): p. 535-555.
88. Preston, D.L., Ron, E., Tokuoka, S., Funamoto, S., Nishi, N., Soda, M., Mabuchi, K., and Kodama, K., Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res*, 2007. **168**(1): p. 1-64.
89. Preston, D.L., Sokolnikov, M.E., Krestinina, L.Y., and Stram, D.O., Estimates of Radiation Effects on Cancer Risks in the Mayak Worker, Techa River and Atomic Bomb Survivor Studies. *Radiat Prot Dosimetry*, 2017. **173**(1-3): p. 26-31.
90. Roth, J., *Strahlenschutz in der Medizin. Praktische Anleitung zum Strahlenschutz in Röntgendiagnostik, Nuklearmedizin und Strahlentherapie*. Huber-Verlag, 1. Auflage 2008.
91. Roth, P., Werner, E., and Paretzke, H.G., A Study of Uranium Excreted in Urine. An Assessment of Protective Measures Taken by the German Army KFOR Contingent. GSF Report 3/01. GSF - National Research Center for Environment and Health, Neuherberg. 2001.
92. Rothkamm, K., Barnard, S., Ainsbury, E.A., Al-Hafidh, J., Barquinero, J.F., Lindholm, C., Moquet, J., Perala, M., Roch-Lefevre, S., Scherthan, H., Thierens, H., Vral, A., and Vandersickel, V., Manual versus automated gamma-H2AX foci analysis across five European laboratories: can this assay be used for rapid biodosimetry in a large scale radiation accident? *Mutat Res*, 2013. **756**(1-2): p. 170-3.
93. Rump, A., Eder, S., Lamkowski, A., Hermann, C., Abend, M., and Port, M., A quantitative comparison of the chemo- and radiotoxicity of uranium at different enrichment grades. *Toxicol Lett*, 2019. **313**: p. 159-168.
94. Rump, A., Lamkowski, A., Eder, S., Abend, M., and Port, M., Nutzen und Grenzen der internen Dosimetrie nach Strahlenunfällen. *Notfall+ Rettungsmedizin*, 2(19), 115-121. 2016.
95. Rump, A., Stricklin, D., Lamkowski, A., Eder, S., Abend, M., and Port, M., The Impact of Time on Decorporation Efficacy After a "Dirty Bomb" Attack Studied by Simulation. *Drug Res (Stuttg)*, 2016. **66**(11): p. 607-613.
96. Rump, A., Stricklin, D., Lamkowski, A., Eder, S., Abend, M., and Port, M., Analysis of the antidote requirements and outcomes of different radionuclide decorporation strategies for a scenario of a "dirty bomb" attack. *Am J Disaster Med*, 2017. **12**(4): p. 227-241.
97. Rump, A., Stricklin, D., Lamkowski, A., Eder, S., Abend, M., and Port, M., The Incorporation of Radionuclides After Wounding by a "Dirty Bomb": The

- Impact of Time for Decorporation Efficacy and a Model for Cases of Disseminated Fragmentation Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2017. **6**(1): p. 1-9.
98. Sato, T., Kinoshita, M., Yamamoto, T., Ito, M., Nishida, T., Takeuchi, M., Saitoh, D., Seki, S., and Mukai, Y., Treatment of irradiated mice with high-dose ascorbic acid reduced lethality. *PLoS One*, 2015. **10**(2): p. e0117020.
  99. Scully, R., Panday, A., Elango, R., and Willis, N.A., DNA double-strand break repair-pathway choice in somatic mammalian cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019. **20**(11): p. 698-714.
  100. Shadad, A.K., Sullivan, F.J., Martin, J.D., and Egan, L.J., Gastrointestinal radiation injury: prevention and treatment. *World J Gastroenterol*, 2013. **19**(2): p. 199-208.
  101. Singh, V.K. and Seed, T.M., Pharmacological management of ionizing radiation injuries: current and prospective agents and targeted organ systems. *Expert Opin Pharmacother*, 2020. **21**(3): p. 317-337.
  102. Solinas, G., Germano, G., Mantovani, A., and Allavena, P., Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation. *J Leukoc Biol*, 2009. **86**(5): p. 1065-73.
  103. SSK, Empfehlung der Strahlenschutzkommission. *Strahlennotfallmedizin. Handbuch für die medizinische Versorgung und Ausbildung. Heft 70*, Schnelle Verlag, Berlin. 2023.
  104. Stracker, T.H., Roig, I., Knobel, P.A., and Marjanovic, M., The ATM signaling network in development and disease. *Front Genet*, 2013. **4**: p. 37.
  105. Strahlenschutzgesetz vom 27. Juni 2017 (BGBl. I S. 1966), das zuletzt durch die Bekanntmachung vom 3. Januar 2022 (BGBl. I S. 15) geändert worden ist.
  106. Sztajnkrzyca, M.D. and Otten, E.J., Chemical and radiological toxicity of depleted uranium. *Mil. Med.* 169, 212–215. 2004.
  107. Tichy, A., Vavrova, J., Pejchal, J., and Rezacova, M., Ataxia-telangiectasia mutated kinase (ATM) as a central regulator of radiation-induced DNA damage response. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2010. **53**(1): p. 13-7.
  108. Tricarico, T., USA liefert Ukraine Uranmunition. <<https://taz.de/Neue-Militaerhilfe/!5955666/>> (aufgerufen am 06.11.2023). 2023.
  109. UNSCEAR, Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the effects of Atomic Radiation. Report to the General Assembly with Annexes. Annex . Early effects in man of high doses of radiation. United Nations, New York. pp. 545-647. 1988.
  110. UNSCEAR, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Biological Mechanisms of Radiation Actions at Low Doses. United Nations; New York, NY, USA. 2012.
  111. Vanden Berghe, T., Vanlangenakker, N., Parthoens, E., Deckers, W., Devos, M., Festjens, N., Guerin, C.J., Brunk, U.T., Declercq, W., and Vandenaabeele, P., Necroptosis, necrosis and secondary necrosis converge on similar cellular disintegration features. *Cell Death Differ*, 2010. **17**(6): p. 922-30.
  112. Vriesendorp, H.M. and Bekkum, D.W., Susceptibility to Total Body Irradiation. In: *Response of Different Species to Total Body Irradiation. Series in Radiology*, vol 10. Springer. 1984.
  113. Waldner, L., Bernhardsson, C., Woda, C., Trompier, F., Van Hoey, O., Kulka, U., Oestreicher, U., Bassinet, C., Raaf, C., Discher, M., Endesfelder, D., Eakins, J.S., Gregoire, E., Wojcik, A., Ristic, Y., Kim, H., Lee, J., Yu, H., Kim, M.C., Abend, M., and Ainsbury, E., The 2019-2020 EURADOS WG10 and RENEB

- Field Test of Retrospective Dosimetry Methods in a Small-Scale Incident Involving Ionizing Radiation. *Radiat Res*, 2021. **195**(3): p. 253-264.
114. Ward, J.F., Biochemistry of DNA lesions. *Radiat Res Suppl*, 1985. **8**: p. S103-11.
  115. Wardman, P., The importance of radiation chemistry to radiation and free radical biology (The 2008 Silvanus Thompson Memorial Lecture). *Br J Radiol*, 2009. **82**(974): p. 89-104.
  116. WHO, World Health Organization. Development of stockpiles for radiation emergencies. Report of the Radio-Nuclear Working Group. WHO consultation meeting on development of stockpiles for radiation and chemical emergencies. Geneva. 2007.
  117. WHO, World Health Organization. National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice. Geneva. 2023.
  118. Williams, D., Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. *Oncogene*, 2008. **27 Suppl 2**: p. S9-18.

## 10. Danksagung

Die vorliegende Habilitationsschrift ist größtenteils während meiner Zeit am Institut für Radiobiologie der Bundeswehr in München entstanden. Am Gelingen dieser Arbeit haben zahlreiche Personen mitgewirkt, die mich in den zurückliegenden Jahren auf vielfältige Weise unterstützt haben.

Zunächst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Dennis Nowak, Direktor des Instituts und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, für seine wohlwollende Unterstützung beim Gelingen dieser Habilitation.

Besondere Dankbarkeit gebührt Herrn Prof. Dr. med. Matthias Port, Leiter des Instituts für Radiobiologie, für die vertrauensvolle und freundschaftliche Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit über viele Jahre.

Herrn Prof. Dr. med. Viktor Meineke, ehemaliger Institutsleiter, danke ich für die Zuversicht, mit der er mir trotz meiner langjährigen Forschungsabstinenz die Leitung einer wissenschaftlichen Arbeitsgruppe anvertraute.

Herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer.nat. Konrad Steinestel, klinischer Direktor des Instituts für Pathologie und Molekularpathologie des Bundeswehrkrankenhauses Ulm, für seine begeisterungsfähige Wesensart, die fachliche wie menschliche Unterstützung und die gemeinsam mit „Biofantasy“ verbrachte Zeit.

Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank meinem ehemaligen Kollegen Herrn PD Dr. med. Alexis Rump, der mir mit seiner ihm eigenen vornehm-zurückhaltenden menschlichen Art die Sichtweise eines Pharmakologen erschloss.

Frau Dr. rer.nat. Tanja Popp danke ich von ganzem Herzen für erfrischende und inspirierende Diskussionsrunden in meiner ehemaligen Arbeitsgruppe sowie für unermüdliches Korrekturlesen vieler Arbeiten.

Cornelius Hermann sorgte mit seinem Fleiß, sowie seinem Talent für neue Verfahrenstechniken für Unterstützung in fachlicher wie menschlicher Hinsicht, wofür ich ihm herzlich danke.

Ich danke zudem allen weiteren Mitgliedern meiner ehemaligen Arbeitsgruppe Dr. Andreas Lamkowski, Dr. Anna Rommel, Dr. Justus Kähler, Dr. Markus Priller, Michel Peper, Roland Ridi, Verena Doucha-Senf, Andreas Hübsch, Gabriele Schröder und Lea Prinz, die mit ihrem täglichen Arbeitseinsatz die Entstehung dieser Arbeit ermöglicht und begleitet haben.

Herrn Dr. rer.nat. Boris Mey, Leiter der Überwachungsstelle für öffentlich-rechtliche Aufgaben des Sanitätsdienstes der Bundeswehr Süd, danke ich für seine verständnisvolle Rücksichtnahme während des Verfassens dieser Habilitationsschrift.

Immerwährende Dankbarkeit und Liebe schulde ich meiner Familie, ohne deren Entbehrungen und vorbehaltlose Unterstützung diese Arbeit niemals entstanden wäre. Gewidmet ist diese Habilitation in tiefer Zuneigung meiner Ehefrau Anastasia.