

ZUSAMMENFASSUNG

Vortrag:

„ *Hormesis vs. Linear No Threshold*“

Dr. med. Gerhart Klein, Bad Steben

Wiss. Koordinator EURADON

EURADON Herbsttagung Bad Schlema 6.10.2018

Die **Linear No Threshold These (LNT)** wurde von H. Müller 1946 begründet.

In seiner damaligen Nobelpreisansprache formulierte er die lineare Dosisabhängigkeit von Strahlenschäden bis zum O-Punkt ohne Ausnahme.

Er begründete diese These mit Strahlenexpositionen von bis zu 2700 mSv an der Taufolie (Drosophila megaloblaste) und übertrug diese Korrelation im hohen Dosisbereich auch auf den Niedrigdosisbereich.

Dies wird bis heute von allen maßgebenden Strahlenorganisationen, wie **BEIR I-VII** (Biological Effects of Ionizing Radiation) The National Academy of Sciences (NAS), USA, **ICRP** (International Committee of Radiation Protection), USA, **EPA** (Environmental Protection Agency), USA, **NRCP** (Nuclear Regulatory Commission) mitgetragen.

Darauf begründen sich auch bis heute die Strahlenschutzvorschriften- und Gesetze:

Die LNT besagt im Einzelnen:

- Risiko linear proportional zur Dosis
- Jede Dosis, auch kleine Dosen tragen ein vorhersagbares Risiko
- Es gibt keine Schwellendosis
- Das Risiko pro Doseinheit ist konstant, oft ausgedrückt als RR (Relatives Risiko)-Erhöhung oder ERR (Excess Rel. Risiko)
Das Risiko addiert sich
- **Das Risiko steigt nur mit der Dosis**
Biologische Variable sind ohne signifikanten Einfluss im Vergleich zur Dosis
- Die Anzahl der Doppelstrangbrüche (DSB) ist linear zur Dosis

Gegen die Gültigkeit im Niedrigdosisbereich bis ca. 100-200 mSv regt sich zunehmend Widerstand seit etlichen Jahren, da biologische Variable bzw. Zellreparaturmechanismen nicht berücksichtigt werden.

Die Zellreparaturmechanismen wurden erst in neuerer Zeit entdeckt.

These response mechanisms include, with possibly more yet to be discovered,

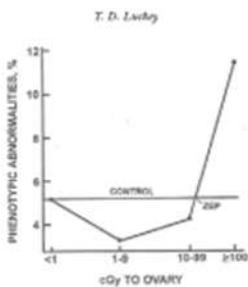
1. Enhanced production in the cell's nucleus of **repair enzymes** for damaged DNA,
2. **Slowed mitosis** that permits these enzymes to accomplish their function,
3. Induced **apoptosis** that destroys cells that escape the repair,
4. Enhanced production of **antioxidant enzymes** that lower the rate of damage to DNA and other molecules even from normal metabolism—production of reactive oxygen species (ROS)—continual damage outweighing that from radiation by several orders of magnitude (**Effekt**),
5. **Bystander effects**, in which neighboring unexposed or undamaged cells trade chemical messengers that enhance apoptosis in cells with or misrepaired DNA, and
6. Enhanced **immune surveillance** and removal of cells that fail to repair themselves or to undergo apoptosis.

Auch lassen Tierexperimente, epidemiologische Daten an Orten mit hoher Hintergrundstrahlung an Nukleararbeitern und auch an den Opfern der Atombombenabwürfe durchaus auf **eine U-förmige Dosis-Wirkungsbeziehung im Niedrigdosisbereich** schließen.

Dies belegen Forschungen von **Schull et al., 1981, Th. Luckey 1982, Kato et al., 1987, Shimizu et al., 1990** bezüglich der Opfer der A-Bombenabwürfe in Japan

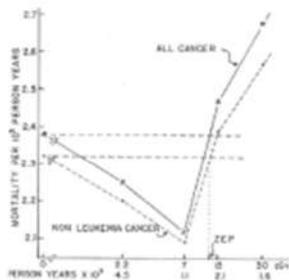
FOLGEN der A-BOMBEN Abwürfe in Hiroshima und Nagasaki

Genetische Schäden



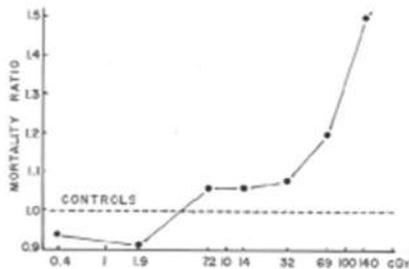
Percent of phenotypic abnormalities in 50,689 pregnancies in Hiroshima and Nagasaki when the father received <10 cGy. (Schull et al., 1981)

Krebssterblichkeit mit/ohne Leukämie



The simple average cancer mortality rates in both cities (1950-1978) with and without including leukemia (Kato et al., 1987). The units at the bottom indicate the size of each group per 100,000. The assumed relative biologic effectiveness (RBE) of neutrons was one.

Nicht Leukämie bedingte Sterblichkeit



Non-leukemia cancer mortality rates in both cities (Shimizu et al., 1990). The ordinate provides the relative risk of cancer mortality when compared with that of the control population.

Kurortforschungsverein Bad Steben e.V.

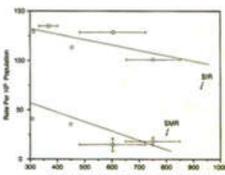
und

Hotspots der Hintergrundstrahlung und Mortalitätsrisiko

Geographic location	Annual dose (mSv)
Guangxi Beach, Brazil	Up to 700
Ramat, Iran	Up to 700
SW France	Up to 86
Kerala Beach, India	Up to 31
Anna Beach, India	Up to 23
Sweden	Up to 18
U.S. Rocky Mountain States	6-12
Evacuated Land near Chernobyl	6
World Average	2.4
U.S. Gulf States	0.8-1.2

ERR China Yangjiang
- 0,5 bis 0,6 Lunge
- 0,2 bis 0,3 Magen-Darm
- 0,2 Heart disease

SIR= Sampling Incidence Ratio
SMR= standardisiertes Mortalitätsrisiko



Kurortforschungsverein Bad Steben e.V.

KREBSRISIKO von US-NUKLEARARBEITERN

Table 6.4 SMR values for nuclear workers at 15 U.S. utility sites. The referent group was the U.S. general population [21]

Cause of death	SMR	95% CI
All cause	0.41	0.38, 0.43
All solid cancer	0.65	0.59, 0.72
Stomach cancer	0.81	0.47, 1.32
Colon cancer	0.75	0.53, 1.04
Pancreatic cancer	0.62	0.37, 0.98
Lung cancer	0.59	0.49, 0.71
Prostate cancer	0.60	0.33, 1.01
Kidney cancer	0.79	0.43, 1.32
Central nervous system cancer	0.85	0.54-1.28
All lymphopoietic cancer	0.65	0.48, 0.86
Multiple myeloma	0.63	0.23, 1.37
Leukemia	1.07	0.71, 1.53
All noncancer	0.34	0.32, 0.36
Circulatory system disease	0.42	0.38, 0.47
All respiratory disease	0.29	0.20, 0.40
Digestive system disease	0.21	0.15, 0.30

SMR= Standard Mortality Risk

Sanders and Bill Sacks 2016 zeigen im Niedrigdosisstrahlenexposition negative Exzess Risiko Raten (**ERR**) bis -06 auf. Auch waren die ursprünglich postulierten und medial vermittelten Folgeschäden der Nuklearkatastrophen in Tschernobyl 1986 und Fukushima 2011 weit überschätzt. 25 Jahre nach Tschernobyl wurden ca.4000 und nicht über 100.000 Strahlen-Todesfälle erfasst. Aus dem Fukushima-GAU sind bislang keine Todesopfer zu beklagen: Es ist also eine realistischere Beurteilung der Strahlenschäden zu fordern.

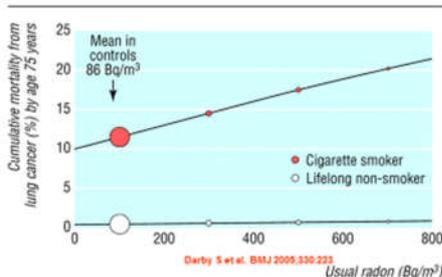
Radon gilt als 2. häufigster Lungenkrebsverursacher.

Dies ist seit der im Jahr 1879 veröffentlichten Studie von Walther Hesse und Friedrich Hugo Härtling „Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in den Schneeberger Gruben“ als Schneeberger Lungenkrebs bekannt.

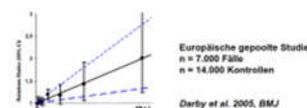
Auch die Wismut Arbeiter in der DDR hatten deutlich erhöhte Lungenkrebsraten.

Bei der Übertragung auf die Radonumweltbelastung ibs. in Häusern wird nicht berücksichtigt, dass insbesondere Cofaktoren wie Feinstaub und Rauchen eine wesentliche Rolle dabei spielen:

Cumulative absolute risk of death from lung cancer by age 75 years versus usual radon concentration at home for cigarette smokers and lifelong non-smokers.



Lungenkrebsrisiko durch Radon in Wohnungen



Europäische gepoolte Studie n = 7.000 Fälle n = 14.000 Kontrollen
Darby et al. 2005, BMJ

Anstieg von 100 Bq erhöht das Lungenkrebsrisiko um 10 relative, nicht absolute Prozent

BMJ

©2015 by British Medical Journal Publishing Group

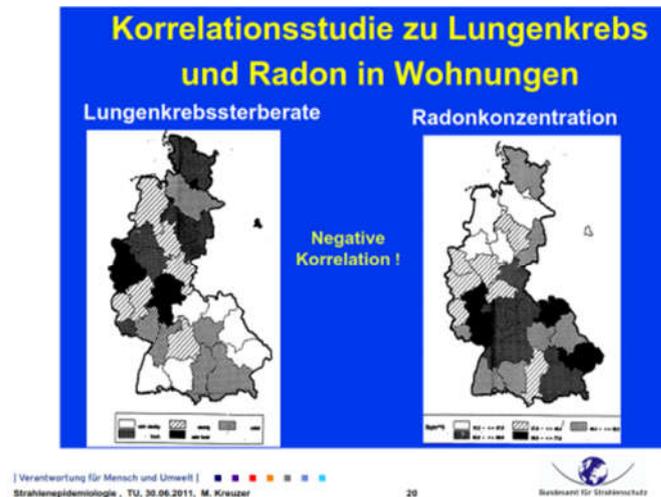
Bei Nichtrauchern beträgt das Radon-Lungenkrebsrisiko absolut bis 0,7% bei durchschnittlich 15-jähriger Exposition bis zum 75. LJ bis 800 Bq, bei Rauchern hingegen bis 22 %

In Zahlen: 9 TdF/1000 bei NR, 220 TdF/1000 bei Rauchen ,

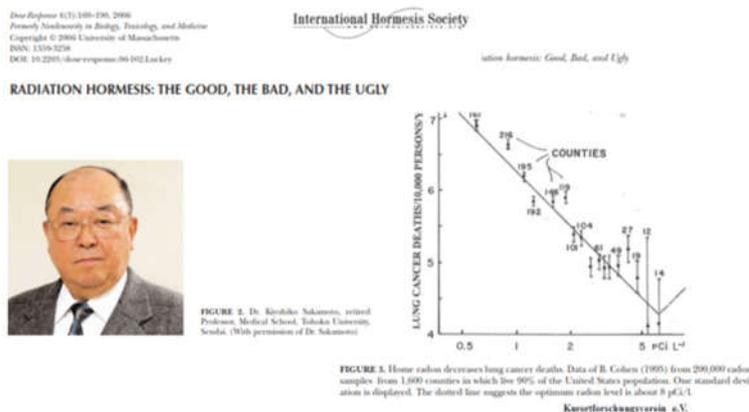
Kurortforschungsverein Bad Steben e.V.

Durch Radonexposition in Wohnungen von 800 Bq über 15 Jahre allein steigt das Lungenkrebsrisiko um ca.0,8 %
 Durch die Cofaktoren jedoch von 10 auf über 22 % , wie **S.Darby** 2005 in einer Studie in 13 europäischen Ländern darlegt.

Auch lässt sich in Deutschland,-wie auch in der Schweiz und in Schweden keine Korrelation zwischen Radonbelastung in den Wohnungen und Lungenkrebshäufigkeit darstellen, so Frau **M.Kreuzer**, Bundesamt für Strahlenschutz



Sakamoto, Japan 2006 hat sogar eine negative Korrelation nachgewiesen.



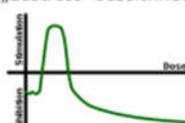
All diese wissenschaftlichen Erkenntnisse führen zu der Annahme, dass im Niedrigdosisbereich biologische Variable und Zellreaktionsmechanismen im Sinne eines Reiz-Reaktionsmusters, auch im Strahlenbereich wirksam sein können.

Dieses Reiz-Reaktionsmuster wird auch als „**Hormesis**“ charakterisiert:

Niedrigere Dosen eines Stressors führen zu biopositiven Wirkungen, hohe Dosen zu Schäden

Hormesis Definition

Hormesis ist die Bezeichnung , der jeden Prozess in Zellen beschreibt, **die eine biphasische Reaktion auf eine Exposition oder Reiz beschreibt** mit Zunahme an Substanz oder Fähigkeiten (1)
 Innerhalb der Hormesis-Zone besteht generell eine günstige biologische Antwort auf niedrige Toxindosen und andere Stressoren.
 Im Altgriechischen bedeutet „hormáein“ in Bewegung setzen, Impuls, Reaktionsbereitschaft
 Ein Toxin/Stressor zeigt dann Hormesis , **wenn der Effekt geringer Dosen gegensätzlich zu hohen Dosen ist.**
In der Toxikologie ist Hormesis ein dosisabhängiges Phänomen, charakterisiert durch Stimulation mit niedrigen Dosen, die Unterdrückung der Reaktion auf höhere Dosen in einer J-förmigen oder umgekehrten U-Kurve.
 Solche Umgebungsfaktoren, die positive Reaktionen hervorrufen wurden auch als „Eustress“ bezeichnet.



1 Hormesis - Springer (dx.doi.org/10.1007/978-1-4020-4992-2)

Die „Hormesis“ Reaktion ist auch in anderen biologischen Bereichen erkennbar

HORMESIS BEISPIELE

- Toxine
- Sport und Bewegungstherapie
- Alkohol
- Stress, psychische Belastungen
- Altersvorgänge
- Quecksilber und Stockenteneier (mallard eggs)
- Mitochondrien
- Ionisierende Strahlung
- Ionisierende Strahlung und chemische Noxen in Kombination

Kurortforschungsverein Bad Steben e.V.

Dieses Wirkprinzip ist nicht neu.

Schon **Paracelsus** hat dies erkannt mit der Formulierung: „Die Dosis macht das Gift“.

Ist RADON gefährlich ?



Grabstein in Salzburg.
Er starb mit 47 Jahren an
einer Quecksilbervergiftung

Ja, „aber die Dosis macht das Gift“

Hormesis

(griech.: „Anregung, Anstoß“,
engl.: *adaptive response*)

ist die schon von Paracelsus
formulierte **Hypothese,**
dass geringe Dosen
schädlicher oder giftiger Substanzen
eine positive Wirkung
auf den Organismus haben können



PARACELSUS
(Philippus Theophrastus
Bombastus von Hohenheim)
geb. 10. November 1493
in Egg bei Einsiedel/Schweiz
gest. 24. September 1541 in Salzburg

Aus Wikipedia

Kurortforschungsverein Bad Steben e.V.

In der Radonbalneologie. bewegen wir uns im Niedrigdosisbereich, etwa 0,2 mSv pro Anwendungsserie und somit 1/10 unter der natürlichen Strahlenexposition von 2-4 mSv/Jahr.

Zudem ist zu berücksichtigen, dass es sich in der Radonbalneologie stets um Kurzzeitanwendungen von ca. 2-3 Wochen handelt, während Schädigungsangaben sich auf Radon-Dauerexpositionen und Strahlenexpositionsangaben auf das Jahr beziehen:

Insofern ist der Nutzen der Patienten mit lang anhaltender Schmerzlinderung bei weitem größer als eine theoretische Schädigungsmöglichkeit, die praktisch bisher nie dokumentiert wurde.

Dies gesteht auch das Bundesamt für Strahlenschutz in einer Stellungnahme 2016 zu.

Die RAD-ON02 Studie, die im November 2018 in Bad Steben beginnen soll, wird sich der Sicherheitsfrage durch systematische Chromosomen und Chromatin-Analysen bei allen Patienten besonders annehmen.