

# Hormesis - Wie wirkt Niedrigstrahlung?

Prof. Dr. med. Ludwig E. Feinendegen

*Em. o. Professor, Nuklearmedizin, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,  
und Research Collaborator, Brookhaven National Laboratory, Upton, NY, USA*

## Abstrakt

Die in den letzten 25 Jahren verbesserten Untersuchungstechniken an biologischen Materialien haben zu neuen Erkenntnissen der Wirkung kleiner Strahlendosen geführt. Die von kleinen Dosen verursachten Schäden am genetischen Material sind verhältnismäßig sehr gering im Vergleich zu entsprechenden Schäden, die während des gesamten Lebens dauernd von Stoffwechselgiften, vor allem von reaktiven Sauerstoffverbindungen ausgehen (Spontanschäden). Im Gegensatz zu hohen Dosen bewirken kleine Dosen je nach Art der Spezies eines Organismus, der Zellen und ihrer genetischen Konstitution auch biopositive Reaktionen, die mit einer Verzögerung von Stunden auftreten und bis zu mehreren Wochen anhalten können. Diese so genannten adaptiven Reaktionen haben Schutzwirkung, in dem sie DNA Schäden verhindern, reparieren oder beseitigen können. Hierbei sind vor allem die Spontanschäden der DNA in Betracht zu ziehen. Beide Wirkungen speziell von kleinen Dosen bringen zusammen einen Nettoschutzeffekt, der eine Verringerung der Krebswahrscheinlichkeit voraussagt. Experimentelle und epidemiologische Ergebnisse bestätigen eine geringere Krebswahrscheinlichkeit als man von der Beobachtung bei hohen Dosen durch lineare Extrapolation errechnet; sie kann sogar unterhalb der spontanen Krebswahrscheinlichkeit liegen (Hormesis Effekt). Die neuen Forschungsergebnisse widersprechen der Gültigkeit des im Strahlenschutz angewandten Konzeptes der linearen Beziehung zwischen Dosis und Wirkung.

## Einleitung

Im Bereich des Strahlenschutzes findet gegenwärtig eine kontroverse Diskussion über die Basis der Risikoanalyse und damit die staatlich vorgegebenen Richtlinien statt. Wenn auch die ursprünglich als Grundlage genommene proportionale oder lineare Beziehung zwischen absorbierter Dosis ionisierender Strahlen und dem Ausmaß der direkt messbaren Schädigung des genetischen Materials, der DNA, richtig ist [1], konnte doch eine statistisch signifikante Erhöhung des Krebsrisikos im Bereich kleiner Dosen, d.h. unter etwa 100 mSv locker ionisierender Strahlen, in exponierten menschlichen Populationen nie bestätigt werden [2]. Vielmehr haben die eher beobachteten strahlenindizierten Krebsverringerungen und die in den letzten beiden Dekaden bekannt gewordenen wissenschaftlichen Erkenntnisse über biologische Reaktionsmechanismen bei kleinen Dosen die im Strahlenschutz postulierte lineare Beziehung zwischen absorbierter Dosis und der Wahrscheinlichkeit des exponierten Individuums an Krebs zu erkranken zunehmend unwahrscheinlich gemacht [3, 4, 5, 6, 7]. Die sich daraus ergebende Notwendigkeit einer entsprechenden Anpassung der Empfehlungen zum Strahlenschutz wird von den etablierten Strahlenschutzgre-

mien auf nationaler wie internationaler Ebene öffentlich nicht besprochen; sie wird vielmehr zurückgewiesen unter Beibehaltung der alten Hypothese. Die Gründe für diese mangelnde Bereitschaft einer sorgfältigen Prüfung zur Anpassung an wissenschaftlich bekundete Forschungsergebnisse sind vielschichtig. Gerade deswegen ist eine Klärung und Diskussion zur Vorbereitung bestmöglicher Empfehlungen zum Strahlenschutz auf der Basis wissenschaftlicher Erkenntnisse unausweichlich. Die sich daraus ergebende Risiko-Nutzen-Analyse sollte optimal und vernünftig sein.

Eine besondere Herausforderung ist die Frage, inwieweit das Risiko einer Strahlenexposition im kleinen Dosisbereich von Beobachtungen nach hohen Dosisexpositionen abgeleitet werden kann. Zur Beantwortung gibt es zwei prinzipielle Zugänge: zum einen, Epidemiologie mit statistischer Signifikanz an großen Zahlen exponierter Individuen, und zum anderen, zellulär-molekular-biologisch-biochemisch orientierte Strahlenbiologie. Während bis vor wenigen Jahrzehnten biologische Reaktionen auf kleine Strahlendosen nur epidemiologisch zugänglich waren, ergab die experimentelle Strahlenbiologie erst in den letzten beiden Dekaden neue und überraschende Erkenntnisse. Was epidemiologisch sich schon seit Beginn der Beobachtung von Strahlenwirkungen immer wieder andeutete, daß nämlich im kleinen Dosisbereich die Krebshäufigkeit geringer als von hohen Dosen her erwartet war, begann die moderne Strahlenbiologie zunehmend experimentell zu begründen.

Hier wurden im wesentlichen drei neue Phänomene experimentell erkennbar: Adaptive, bzw. schützende Reaktionen nach Exposition mit kleinen Dosen; sodann strahleninduzierte Instabilität der einer Zelle eigenen Gene, d.h. des Genoms, sowie schließlich der Bystander Effekt, d.h. strahleninduzierte Reaktionen in nicht-bestrahlten Zellen im exponierten Gewebe bei solch kleinen Dosen, die nur einen Anteil der Zellen primär physikalisch treffen. Die Bedeutung dieser neuen Phänomene für eine Analyse des Risikos hängt von der Wahrscheinlichkeit ab, mit der die Phänomene tatsächlich auch im intakten Organismus und nicht nur in experimentellen Zellsystemen auftreten. In diesem Beitrag sollen die bei kleinen Dosen auftretenden Reaktionen im Hinblick auf ihre Bedeutung zur Krebsentwicklung besprochen werden. In dieser Bearbeitung wird, wenn nicht anders erklärt, auf die Effekte von locker ionisierenden Strahlen, wie Röntgen- und Gammastrahlen Bezug genommen.

### **Strahleninduzierte DNA-Schäden und Krebs**

Die Entwicklung von Krebserkrankungen wird allgemein als Folge einer Sequenz von nacheinander auftretenden DNA Schäden mit der Folge bestimmter genetischer Veränderungen angesehen [8]. Die Zahl von strahleninduzierten DNA Schäden nimmt mit absorbierter Dosis zu [1]. Diese Schäden entstehen einerseits durch direkte Strahleneinwirkungen auf die DNA, d.h. von der direkten Interaktion des im Verlauf einer Energieabsorption (Strahleneinfangereignis) entstehenden geladenen Teilchens mit einer Reichweite im Mikrometer Bereich mit der DNA. Andererseits wirken sekundär toxische Substanzen, vor allem reaktive Sauerstoffradikale (reactive oxygen species, ROS), welche entlang der Teilchenflugbahn durch Interaktion mit Wasser verursacht werden [9, 10]. In diesem Zusammenhang erscheint es wichtig zu erkennen, daß normale Zellen

im Körper ununterbrochen der Wirkung von im Stoffwechsel, d.h. endogen, verursachten ROS ausgesetzt sind [11]. Neuere Daten zeigen die experimentelle Bestätigung, daß die DNA jeder Zelle im Körper jeden Tag millionenfach nicht von Strahlung sondern endogen geschädigt wird, wobei die Zahl von ernsteren DNA Doppelstrangbrüchen (DSB) zwischen etwa 0.1 und 2 Ereignissen pro Zelle pro Tag liegt und mit dem Alter des Körpers zunimmt [12, 13]. Schäden von kleinen Dosen, z.B. der überall vorhandenen Hintergrundstrahlung, werden somit der ständig sich ereignenden endogenen Schädigung sozusagen aufgepfropft. Für ein Individuum in einer niedrigen Hintergrundstrahlung von 1 mSv pro Jahr bewegt sich der Quotient der Zahl endogen bedingter zu strahlenbedingter DSB bei etwa 1000, d. h., DSB entstehen im Körpergewebe etwa 1000 Mal häufiger durch Stoffwechsel als durch Strahlung [11].

Eine absorbierte Ganzkörperdosis von 1 mGy von 100 kV Röntgenstrahlen, als Beispiel locker ionisierender Strahlen, verursacht im Mittel ein diskretes Strahleneinfangereignis von 6 – 7 keV Energie pro Nanogramm, oder Zelle, im Körper, was einer Zelldosis von etwa 1 mGy entspricht [14, 15]. Eine Hintergrundstrahlung von 1 mGy pro Jahr von 100 kV Röntgenstrahlung bedeutet demnach ein Strahleneinfangereignis von etwa 1 mGy pro Zelle pro Jahr. Bei 31 Millionen Sekunden pro Jahr werden in einem erwachsenen Menschen mit etwa 75 kg (=  $75 \cdot 10^{12}$  Nanogramm) Körpergewicht jede Sekunde etwa 2,5 Millionen Nanogramm von einem Ereignis mit 1 mGy Energieabsorption getroffen. Solche Berechnungen lassen sich entsprechend auch für dicht-ionisierende Strahlen anführen, wie für Alpha-Strahlen mit ihren hohen Zelldosen von mehreren Hundert mGy. Entsprechende Daten stehen in der Literatur zur Verfügung [9, 14, 15].

Ein Strahleneinfangereignis von Seiten locker ionisierender Strahlen (100 kV Röntgenstrahlen) bringt folgende Effekte in einer potentiell Krebs verursachenden Stammzelle des menschlichen Knochenmarkes mit einer durchschnittlichen Masse von 1 Nanogramm, wie die Abb. 1 darstellt: etwa 150 ROS; etwa 2 DNA Schäden jedweder Art, darunter etwa  $10^{-2}$  DNA DSB und etwa  $10^{-4}$  sichtbare Chromosomenveränderungen [1]. Nimmt man zur Berechnung die unterstellte lineare Dosis/Wirkungs-Beziehung von den beobachteten Effekten bei hohen Dosen auf kleine Dosen, so beträgt die Wahrscheinlichkeit einer tödlichen Krebserkrankung aus einer von einem solchen Strahleneinfangereignis betroffenen Stammzelle im intakten Organismus etwa  $10^{-14}$  [5, 15, 16]. Mit anderen Worten, die Wahrscheinlichkeit einer tödlichen Krebsinduktion pro strahleninduziertem DSB in einer potentiellen krebserzeugenden Zelle im menschlichen Knochenmark liegt bei etwa  $10^{-12}$ . Diese Zahlen belegen, dass die Behauptung, jede kleinste Dosis bringe ein reales Risiko an Krebs zu erkranken mit sich, prinzipiell unzulässig ist. Natürlich

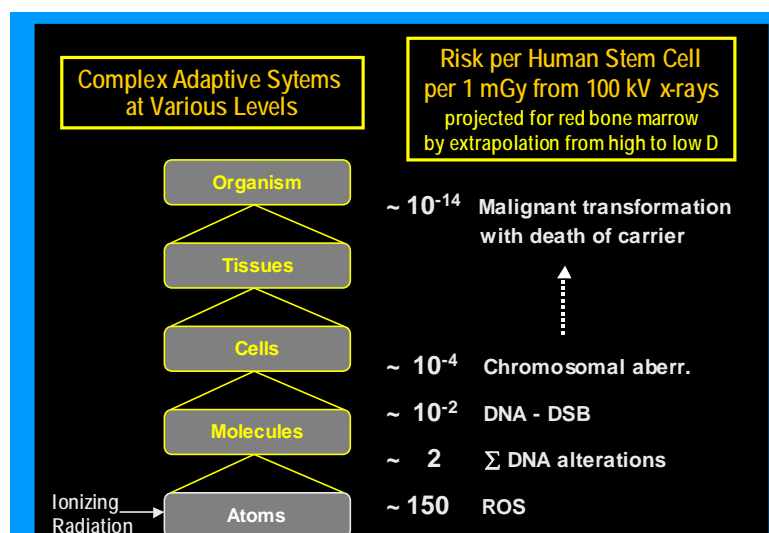


Abb. 1: Risk per Human Stem Cell per 1 mGy from 100 kV x-rays

errechnet man auf der Basis der unterstellten linearen Dosis/Wirkungs-Beziehung mathematisch von Null verschiedene Zahlen, aber diese Zahlen sind so klein, dass ihnen - selbst wenn die lineare Dosis/Wirkungs-Beziehung zutreffen sollte - im praktischen Leben keinerlei Bedeutung zukommt.

### *Genetische Instabilität*

Strahlengeschädigte Zellen können ihren Nachkommen eine genetische Instabilität bringen, welche die Mutationsrate beschleunigt [17]. Dieser Effekt zeigte sich in verschiedenen Experimenten dosisabhängig mit geringer Wahrscheinlichkeit bei kleinen Dosen [18]. Andere Experimente mit Kulturzellen deuteten eher auf eine Verringerung der genetischen Instabilität, wenn diese Zellen einige Stunden vor der die genetische Instabilität auslösenden Bestrahlung mit einer kleinen Dosis vorbestrahlt worden waren. Bei größerer Dosis der Vorbestrahlung wurde dieser Effekt nicht mehr beobachtet. [19]. Diesem Befund entspricht die Vorstellung, dass strahleninduzierte DNA Reparatur das Schadensausmass verringert und damit auch die genetische Instabilität. Wie dem auch sei, genetische Instabilität dürfte für die schliessliche Transformation einer Zelle über zahlreiche diskrete Mutationen zur tumorbildenden Krebszelle von Bedeutung sein.

Die bei akut absorbierten Dosen zwischen etwa 100 mGy und 2 Gy beobachteten Krebsinzidenzen steigen durchweg linear mit der Dosis, z. B. nach den Atombomben in Hiroshima und Nagasaki [20]. Die Beobachtung beruht natürlich auf dem Resultat aller zur strahleninduzierten Krebsentwicklung beitragenden Mechanismen, inklusive der genetischen Instabilität. Im kleinen Dosisbereich, in dem Zellen jeweils entsprechend dem Strahlenspektrum mit unterschiedlich grossen Energiedepositionen getroffen werden, könnte genetische Instabilität in der Nachkommenschaft der getroffenen Zellen ein zur absorbierten Dosis proportional angenommenes Krebsrisiko zusätzlich erhöhen und damit zu einer supralinearen Dosis/Wirkungsbeziehung führen. Da nun durch natürliche Hintergrundstrahlung jede Zelle im Körper mehrmals im Jahr von einem Strahleneinfangereignis zum Teil mit hoher Energiedeposition getroffen wird, müssten schon nach wenigen Jahren alle Zellen des Körpers eine genetische Instabilität aufweisen. Wenn also strahleninduzierte genetische Instabilität tatsächlich ein wesentlicher Faktor bei der Krebsentstehung wäre, müsste dies schon früh im Leben eine höhere als tatsächlich beobachtete Krebswahrscheinlichkeit bedingen. Dies ist jedoch bei gesunden Menschen nicht der Fall.

In diesem Zusammenhang muss auch in Betracht gezogen werden, inwieweit eine durch genetische Instabilität induzierte Erhöhung der Mutationsrate eine so befallene Zelle einerseits zum unten besprochenen stress-induzierten Zelltod (Apoptose) prädestiniert, oder zu einem immunologisch erkennbaren Ziel macht; in beiden Fällen wird die geschädigte Zelle eliminiert. In dieser Weise könnte die Induktion von genetischer Instabilität in den Nachkommen bestrahlter Zellen einem Schutzmechanismus des Organismus zugeordnet werden. Die Hypothese ist nicht abwegig angesichts der oben genannten Frequenz von einigen Strahleneinfangereignissen pro Zelle pro Jahr schon bei einer relativ niedrigen Hintergrundstrahlung. So ist auf Grund experimenteller

Beobachtungen zum Beispiel anzunehmen, dass vorgeschädigte Zellen durch Exposition von Seiten natürlicher Hintergrundstrahlung zur Apoptose kommen [10, 21].

### *Bystander Effekt*

Je nach der Größe einer zellulären Energiedeposition sezernieren bestrahlte Zellen über eine gewisse Zeit toxische Faktoren, die innerhalb von wenigen Stunden auch nicht bestrahlte Zellen sowohl schädigen wie auch stimulieren können (Bystander Effekt) [17, 22]. Diese Effekte dürften auch im intakten Organismus bei solchen Dosen wirksam sein, bei denen nur ein Teil der Zellen direkt von Energiedepositionen getroffen wird. Wenn multizelluläre Systeme bestrahlt und untersucht werden, erfaßt die Messung stets die Gesamtheit aller Effekte. Daraus folgt, daß die pro Zelle oder exponierter Mikromasse aufgeführten Schäden stets Mittelwerte sind. Die oben genannte immense Zahl von mehreren hunderttausend Millionen DSB, die für eine erkennbare Krebsentstehung im intakten Organismus erforderlich sind, erlaubt auch die Frage, ob die in Zellkulturen quantitativ beschriebenen Bystander Effekte im intakten Organismus für die Krebsentstehung wirklich relevant sind. Zum anderen führen diese Zahlen zu der Frage, warum die Krebsentstehung pro strahleninduzierter ernster DNA Schädigung, wie dem DSB, im intakten Organismus ein so ungemein seltenes Ereignis ist.

### **Biologische Systeme in Homöostase**

Biologische Systeme sind eigenständig abgegrenzte Identitäten und besitzen die Fähigkeit, nicht nur für ihre Existenz erforderliche Stoffe aus der Umgebung aufzunehmen und entsprechend zu nutzen, sondern sich auch gegen Existenz bedrohende Stoffe und Einflüsse zu behaupten. Zellen des Gewebes tun dies durch Austausch von Signalen im Inneren wie zum Äusseren, wobei der ausgereifte Organismus über Kaskaden von Signalen verfügt [8, 23]. Solche Kaskaden erfassen, wie **Abb. 2** schematisch zeigt, jede Organisationsebene – von der molekularen zur zellulären zur geweblichen Ebene. Die für eine Organisationsebene wesentlichen Signale involvieren stets Zellen als Elemente, die das Gesamtsystem für seine Existenz braucht.

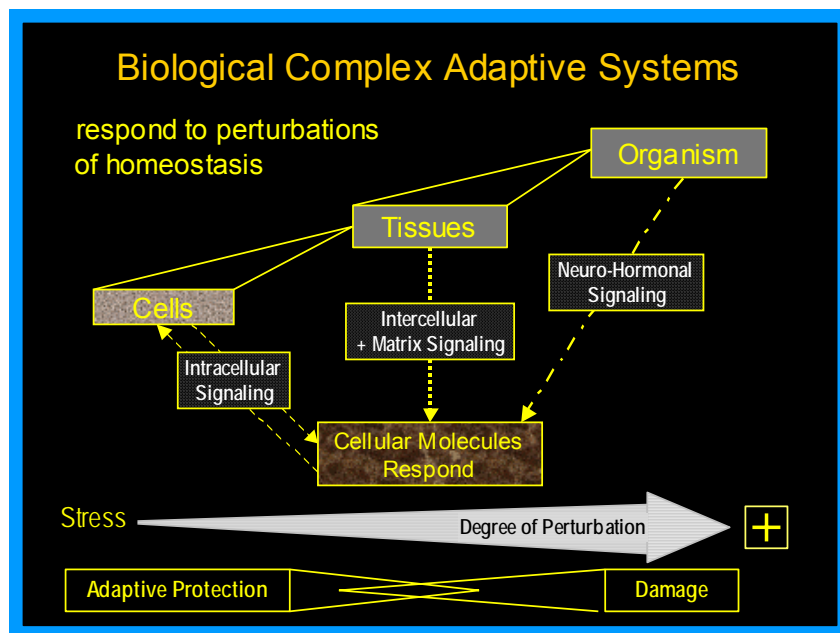


Abb. 2: Biological Complex Adaptive Systems

Das für die Integrität eines biologischen Systems notwendige Gleichgewicht seiner vielen Reaktionen, auch Homöostase genannt, antwortet auf Störungen in unterschiedlicher Weise, und zwar je nach Ausmass und Art der Störung. Ist die Störung gering, schwingen die Reaktionskaskaden mit dem Ergebnis einer Störungsbeseitigung [24]. Die durch eine sublethale Störung in Gang gesetzten Reaktionen führen darüberhinaus zu temporären Reaktionsänderungen des Systems mit dem Ergebnis, bei einer erneuten Störung für eine gewisse Zeit weniger gefährdet zu sein. Adaptive Systemantworten sind auch Erfahrung im täglichen Leben, sei es in der Immunabwehr nach einer Infektion oder im sportlichen Trainingseffekt. Sie können auch schädigen, wie zum Beispiel in der Entwicklung einer Sucht. Die gerade in den letzten Jahren erforschten sogenannten Stresseffekte insbesondere nach Erhöhung von bereits oben genannten ROS im System haben zur Aussage geführt, dass der beste Schutz gegen Stress der Stress selbst ist [25].

### **Adaptive Schutzreaktionen**

Die moderne strahlenbiologische Forschung zeigt, dass biologische Systeme auch auf kleine Dosen ionisierender Strahlen adaptiv für eine bestimmte Zeit von Stunden bis mehrere Wochen, ja Monaten, reagieren können [15, 26, 27, 28]. Solche Adaptionsreaktionen erscheinen mit einer zeitlichen Verzögerung im Stundenbereich und umfassen, wie unten besprochen, sowohl Abwehr potentieller Toxine, Reparatur gesetzter DNA Schäden, wie auch die Schadenbeseitigung, auf verschiedenen biologischen Organisationsebenen. Diese Reaktionen in mit kleinen Dosen bestrahlten biologischen Systemen sind in den letzten beiden Dekaden nicht nur symptomatisch erkannt sondern auch in ihren mechanistischen biochemischen Entwicklungen mit ihren zellulären Signaländerungen zunehmend deutlicher geworden. So erscheinen zwei prinzipielle Arten adaptiver Protektion nach Bestrahlung mit kleinen Dosen: - die eine zielt auf den Schutz vor erneutem Schaden und dessen Reparatur, um eine Zelle am Leben und funktionstüchtig zu erhalten; - die andere sorgt für die Beseitigung geschädigter Zellen einschliesslich solcher mit Mutationen oder genetischer Instabilität. Schadensbeseitigung läuft sowohl über den stress-induzierten, programmierten Zelltod (Apoptose), oder die Induktion von zellulärer Differenzierung mit Ausschaltung der gereiften Zellen, oder über die Reaktion eines stimulierten Immunsystems. Die als Schutz vor Schäden funktionierenden Zell- und Gewebereaktionen sollten immer als Teile einer Systemantwort betrachtet werden, wobei als schliesslicher Nettoeffekt auch ein Nachteil für das betroffene System resultieren kann. Hierzu ein Beispiel ist die Imbalance zwischen zellulärer Schadensbegrenzung und -beseitigung. Würde ein bestimmter Zellschaden durch die adaptive Protektion verhindert und dadurch die Zelle am Leben bleiben, könnte dies zur Beibehaltung einer sozusagen in dieser Zelle schlummernden, potentiell krebsauslösenden Mutation führen. Um jedoch eine Krebserkrankung auszulösen, müssten weitere Barrieren, wie Apoptose und Immunreaktion mit Schadenbeseitigung, überwunden werden. Diese wesentlichen Fragen werden gegenwärtig intensiv erforscht. Die oben angegebene Tatsache einer minimalen Wahrscheinlichkeit einer Krebsentwicklung pro DSB in einer potentiell krebsauslösenden Stammzelle spricht für die Effizienz der verschiedenen, im System operierenden Schutzmechanismen, die auch durch kleine Strahlendosen stimuliert verstärkt werden können.

Wie bereits gesagt, entwickeln sich adaptive zelluläre Reaktionen, wie unten weiter ausgeführt, mit einer zeitlichen Verzögerung nach einem auslösenden Strahleneinfangereignis und können bis zu Wochen und Monaten anhalten. Der messbare Schutz ähnelt physiologischen Stressreaktionen, die gegen DNA Schäden und deren Akkumulation im biologischen System zum Beispiel nach Einwirkung von angehobener ROS Konzentration wirksam sind [25, 29, 30]. Art und Ausmass der Reaktionen sind von der Spezies des Organismus, vom Zelltyp, der individuellen Genkonstellation (Genom), dem Zellzyklus zwischen Zellteilungen, und vom zellulären Stoffwechsel abhängig. Die verschiedenen, nach kleinen Dosen beobachteten protektiven Reaktionen, wie sie in **Abb 3** zusammengefasst sind, können in folgenden Kategorien

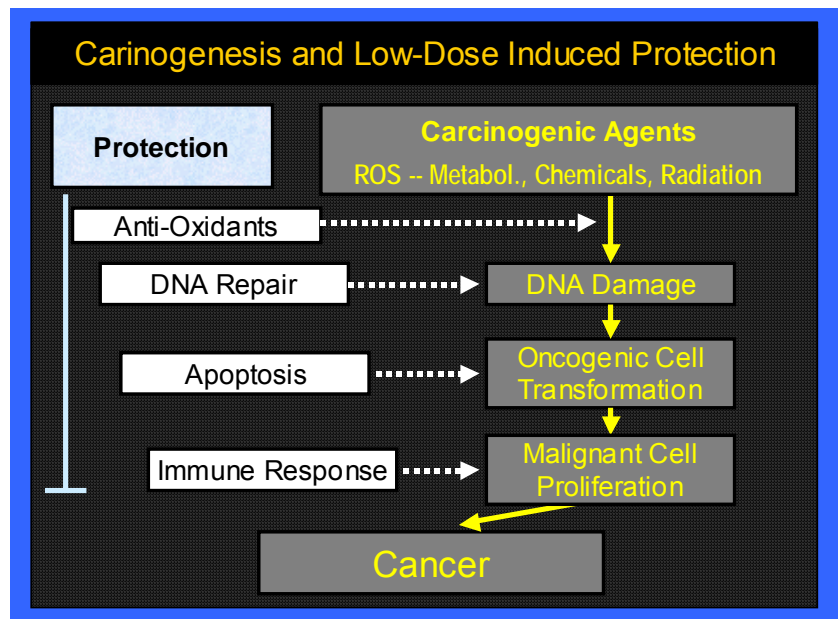


Abb. 3: Carcinogenesis and Low-Dose-Induced Protection

zusammengefasst werden, wobei nur ein Teil der relevanten Literatur hier zitiert werden kann:

#### Schadensverhütung:

Für DNA Schäden von Seiten des normalen Stoffwechsels sowie von ionisierender Strahlung gleichermassen wesentliche Toxine sind die reaktiven Sauerstoff tragenden chemischen Verbindungen, die bereits oben erwähnten ROS. Zahlreiche experimentelle Befunde seit nunmehr über 20 Jahren bestätigen die durch kleine Dosen bewirkte Stimulierung der ROS abbauenden biochemischen Reaktionen, d.h. der Antioxidanz Reaktionen [15, 31, 32, 33, 34, 35, 36]. Diese beginnen mit einer Verzögerung von mehreren Stunden und können je nach Zelltyp und biologischem Gewebe über Wochen wirksam sein. Diese Reaktionen sind ähnlich wie diejenigen, welche nach Sauerstoffstress gemessen werden können, und involvieren auch Änderungen der Expression von Genen [37, 38, 39]. Interessant ist, dass solche Abwehrmechanismen nach absorbierten Dosen über etwa 100 mGy zunehmend verschwinden [15, 40].

#### Schadenreparatur

Der relevante Schaden mit langfristigen Konsequenzen für biologische Systeme betrifft das genetische Material, die DNA. Auswirkungen solchen Schadens sind unter anderem Mutationen und Chromosomenveränderungen, die histologisch leicht qualitativ wie quantitativ erfasst werden können. Die in Zellen stets aktiven Mechanismen zur Reparatur von DNA Schäden werden je nach Organismus und Zelltyp mit seinem spezifischen Genom mit einer Verzögerung von einigen Stunden nach Bestrahlung mit kleinen Dosen angeregt und involvieren auch Änderungen von

Genexpressionen [41, 42, 43, 44, 45, 46]. Viele experimentelle Studien an Zellen in Kultur wie in biologischen Geweben zeigen, dass eine Vorbestrahlung mit kleiner Dosis im Bereich von etwa 5 bis 20 mGy die Zellen resistenter gegen hohe Strahlendosen machen können [47, 48]. Dieser Schutzeffekt ist typisch für kleine Dosen; er verschwindet mit steigenden Dosen, hält mehrere Tage an und wirkt auch gegen andere DNA schädigende Agenzien [26, 48, 49]. Kürzlich veröffentlichte Daten belegen, dass die von kleinen Dosen induzierte Verbesserung der DSB Reparatur sowohl ihre Geschwindigkeit wie ihre Effizienz, d.h. Genauigkeit, betrifft [50]. Auch in dieser Kategorie von Mechanismen sind Genexpressionen und intra- und interzelluläre Signale entsprechend der mehrtägigen Wirkungsdauer verändert [51, 52]. Zudem scheint es, dass mit zunehmendem Alter des Organismus diese Schutzwirkung kleiner Dosen abnimmt [52].

#### *Schadensbeseitigung durch Apoptose.*

Eine große Zahl von zell- und molekularbiologischen Experimenten hat die für alle Lebewesen unentbehrliche programmierte Selbsttötung (Apoptose) von geschädigten oder vom System nicht akzeptierten Zellen in ihrem biochemischen Ablauf weitgehend aufgeklärt [53]. Zur Einleitung der Apoptose ist eine komplexe Signalkaskade erforderlich, die von zahlreichen Toxinen, ROS und auch durch Bestrahlung ausgelöst werden kann [30, 54, 55]. Hier sind sowohl kleine als auch höhere Dosen wirksam [54]. Die strahleninduzierte Apoptose von vorgeschädigten Zellen und der Ersatz der verlorenen Zellen mit normalen Zellen dürfte durch die Elimination von Krebs entwickelnden Zellen eine wesentliche Schutzfunktion für den Organismus haben [56, 57]. Andererseits zeigte die Wirkungsbeziehung im normalen Thymus der Ratte bei kleinen Dosen erst einen Abfall der Zahl der Zellen in Apoptose und erst mit höheren Dosen einen Anstieg, was als eine Bestätigung dafür erscheint, daß zur Einleitung der Apoptose eine bestimmte zelluläre Vorschädigung erforderlich ist [58].

#### *Stimulation der Immunabwehr*

Ein funktionstüchtiges Immunsystem sorgt für die ständige Überwachung des Organismus auf infektiöse Organismen und körperfremde Zellen, welche die Immunabwehr meist effektiv beseitigen kann. Auch krebsentartete Zellen können als fremd erkannt und eliminiert werden. Viele experimentelle Studien belegen, daß kleine Dosen ionisierender Strahlen das Immunsystem stimulieren können [59, 60, 61]. In Tierexperimenten brachte eine solche Stimulation vor sowie auch nach einem Transfer von Krebszellen auch eine Reduktion der Wahrscheinlichkeit der Tumorbildung, beziehungsweise eine Reduktion der Häufigkeit von Metastasen [62, 63]. Eine solche Stimulation hatte ihr Maximum nach etwa 200 mGy, und sie verschwand bei höheren Dosen, die dann eine Immunschwächung auslösten [64]. Die Immunstimulationen dauerten im Tierexperiment über Wochen bis Monate [61].

#### *Schutzwirkung und Zellzyklus*

Die bisher aufgeführten Kategorien von adaptiven Schutzmechanismen nach einmaliger Bestrahlung mit kleiner Dosis beeinflussen häufig auch den Ablauf der geregelten Entwicklungen der Zellen zwischen zwei Zellteilungen (Zellzyklus) [65]. Da die Strahlenempfindlichkeit von

Zellen auch durch ihre Position innerhalb ihres jeweiligen Zellzyklus bestimmt wird, ist ein Zusammenhang zwischen Ausmass einer Schutzreaktion und dem zur Zeit der Bestrahlung vorhandenen Stadium im Zellzyklus nicht überraschend.

Ein solcher Zusammenhang bedingt bei einigen Zellen eine höhere Wahrscheinlichkeit des Zelltodes in bestimmten Zyklusphasen bereits bei kleinen Dosen [66, 67]; andererseits wird auch eine Stimulation der Zellen in die Zelldifferenzierung beobachtet, die in Systemen mit hohem Zellumsatz die volle Reifung mit anschliessendem Zelltod bringt [68, 69]. Als Apoptose imponierende Reaktionen traten nach einmaliger Bestrahlung mit kleinen Dosen mit einer zeitlichen Verzögerung von mehreren Stunden auf und wurden nach chronischer Bestrahlung mit kleinen Dosen über Wochen hin beobachtet [70].

#### *Kleine Dosen und Genexpression*

Strahlensensibilität und Schadensausmass nach Bestrahlung sind zum grossen Teil genetisch bedingt. Ein bekanntes Beispiel ist die erhöhte Strahlenempfindlichkeit bei Funktionsdefekten von Genen, welche die DNA Reparatur ermöglichen [71]. Es ist heute unbestritten, dass in normalen Zellen die Expression von Genen im Sinne einer Aktivierung oder Inaktivierung generell nicht einer linearen Wirkungsbeziehung zugeordnet werden kann [72, 73, 74]. Die oben genannten Kategorien von strahleninduzierten Schutzmechanismen sind häufig mit entsprechenden Änderungen des Expressionsmusters der Gene verknüpft. So werden nach kleinen Dosen, unter etwa 100 mGy, eher die Gene für Reaktionen auf Stress angeschaltet, während nach hohen Dosen, wie 1-2 Gy, Gengruppen für die Reparatur eine gesteigerte Aktivität aufweisen [74]. Hunderte von Genen sind in den jeweiligen Gruppen beteiligt. Andere Gene zeigen jedoch eine mit der Dosis proportional sich verändernde Aktivität [75]. Diese relativ neuen Befunde der Molekularbiologie widersprechen der Hypothese, dass eine lineare Wirkungsbeziehung bis zu kleinsten Dosen richtig ist, wie dies gegenwärtig im Strahlenschutz angenommen wird. Wie bei den oben besprochenen adaptiven Protektionen nach kleinen Strahlendosen erschienen die Änderungen der Genexpression mit einer zeitlichen Verzögerung im Bereich von Stunden.

#### *Gemeinsamkeiten in adaptiven Schutzreaktionen*

Ungeachtet der Unterschiede der untersuchten Zellen und biologischen Systeme und deren Reaktionsmuster zeigen sich Gemeinsamkeiten in den Daten nach Bestrahlung mit niedrigen Dosen. Diese generieren mit einer Verzögerung von Stunden für eine bestimmte Zeit nach der Exposition zelluläre Signale, deren Ausmass und Wirkung dem Muster von Stressreaktionen ähneln, und sind in der Natur weit verbreitet. Sie bedeuten den Versuch des biologischen Systems zur Anpassung und dienen der Aufrechterhaltung seiner Homöostase und damit struktureller und funktioneller Integrität, indem sie Zellen und Gewebe vorbereiten, einer erneuten toxischen Konfrontation effektiv zu begegnen. Hierbei spielen die durch Bestrahlung mit niedriger Dosis ausgelösten nicht tödlich Mengen von ROS als Toxine eine wesentliche Rolle.

**Die Abb. 4** zeigt schematisch die Dosisabhängigkeit der oben diskutierten induzierten Schutzreaktionen. Bis auf die Induktion der Apoptose tendieren alle Kategorien der beobachteten Schutzreaktionen zu einem Effektmaximum bei oberhalb 5 mGy und unter etwa 200 mGy; bei

steigenden Dosen entziehen sich diese Reaktionen zunehmend der Beobachtung; bei Dosen über 500 mGy treten sie nicht mehr auf, sodass die biologischen Schäden, vor allem die oben besprochenen DNA Schäden, überwiegen. **Abb 5** zeigt nach einmaliger Bestrahlung schematisch die Dauer der verzögert erscheinenden schützenden Wirkungen, wie sie bisher experimentell in verschiedenen Zellen und

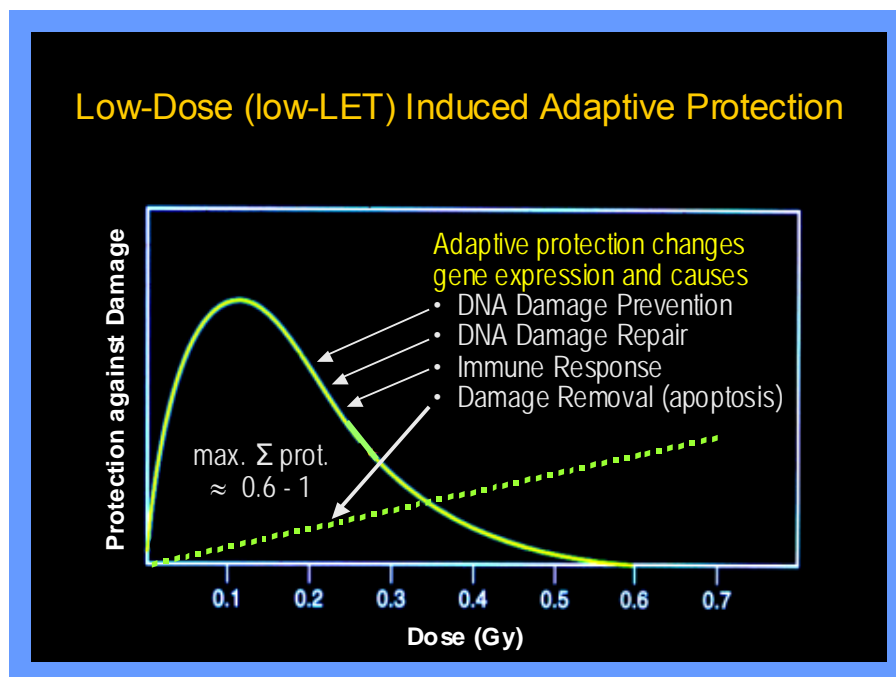


Abb. 4: Low-Dose (low-LET) Induced Adaptive Protection

Organismen beobachtet wurden. Diese Daten sind auch im Hinblick auf chronische Bestrahlung mit kleinen Dosen wichtig. In der Tat tritt ein geändertes Muster von Schutzreaktionen im betroffenen Organismus dann auf, wenn die einzelnen Zellen und entsprechende Mikromassen im System mit durchschnittlich solchen Intervallen getroffen werden, die kürzer sind als die Dauer der Schutzwirkung.

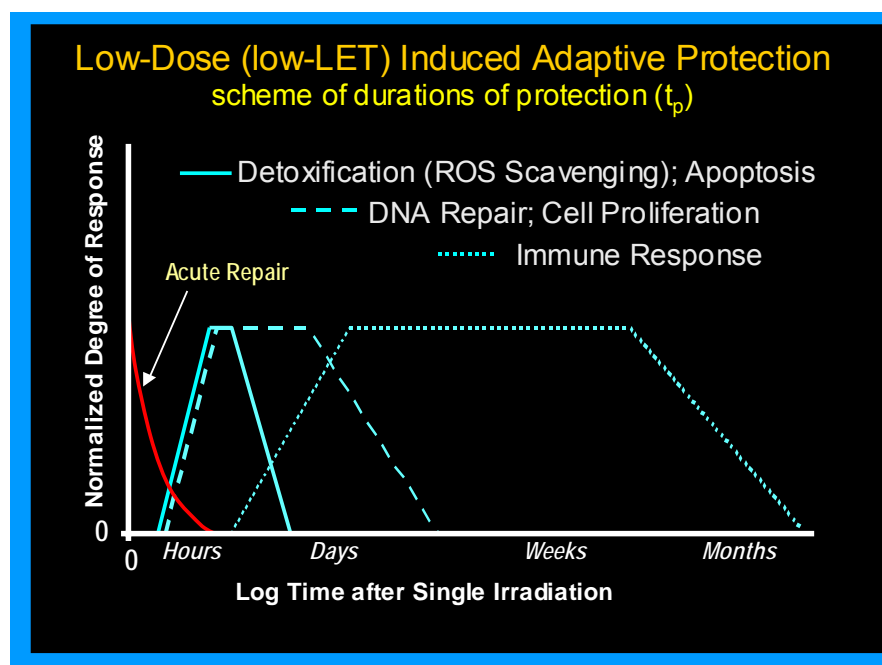


Abb. 5: Low-Dose (low-LET) Induced Adaptive Protection scheme of duration of protection

Die Zahl der Zellen mit Apoptose als signal-induziertem Zelltod darf mit Dosiserhöhung über einen bestimmten Dosisbereich als linear ansteigend angesehen werden [54]. Dabei ergeben viele Beobachtungen, dass Vor-schädigungen Zellen für Apoptose prädestinieren können [53]. So ist die Frage gerechtfertigt, ob die Anhäufung von bestimmten DNA Schäden jed-weder Ursache schliesslich die betroffene Zelle zur Apoptose führt, sobald die

Schadensschwelle durch ein erneute Schädigung überschritten wird. In diesem Zusammenhang könnte die natürliche Hintergrundstrahlung, bzw. chronische Exposition mit kleinen Dosen, mit

ihren, alle Zellen im Körper ein bis mehrmals im Jahr treffenden Strahleneinfangereignissen durch Apopteseinduktion eine wichtige Rolle für Schadensbegrenzung im Organismus spielen [10, 21, 30].

### **Krebsinzidenz nach Bestrahlung mit kleinen Dosen**

Üblicherweise werden adaptive Reaktionen in Zellen als verspätet auftretender und über eine gewisse Zeit anhaltender Schutz gegen eine erneute Exposition dem zuerst auslösenden Agens gegenüber angesehen. Somit wäre im Falle der strahleninduzierten Adaption nach kleinen Dosen zunächst der Schutz vor DNA Schäden durch erneute Bestrahlung diesmal mit hohen Dosen in Betracht zu ziehen. Es hat sich aber in verschiedenen Experimenten bestätigt, dass strahleninduzierter DNA Schutz auch vor anderen toxischen Agentien gegeben werden kann [48, 76]. Inwieweit hier die Wirkungen einer akuten Strahlenexposition von denen einer chronischen Exposition differieren, dürfte von der zeitlichen Verteilung der bei chronischer Exposition sich ereignenden Strahleneinfangereignisse in den Zellen des Organismus abhängen [77].

Wenn eine Zelle trotz zahlreicher Schutzbarrieren, wie oben besprochen, eine Sequenz von DNA Schäden mit bestimmten Mutationen erlitten hat und zur Krebszelle geworden ist, müssen bis zur Ausbildung einer Krebserkrankung im Organismus jedoch wiederum weitere Sequenzen von Barrieren überwunden werden, einschliesslich derjenigen des Immunsystems. Da die von kleinen Dosen induzierten adaptiven Reaktionen sowohl zellulär wie hinsichtlich des Immunsystems Schutzwirkungen entfalten, sollte ein entsprechender Effekt auch auf die spontane Krebswahrscheinlichkeit auftreten. Entsprechende Modelle, die Ausmass sowohl des strahleninduzierten DNA Schadens wie der adaptiven Schutzwirkung hauptsächlich gegen endogene und Stoffwechsel bedingte Schäden berücksichtigen, sind veröffentlicht worden [15, 29, 78, 79]. Sie sagen eine Wahrscheinlichkeit an Krebs zu erkranken voraus, welche geringer ist als die von der linearen Wirkungsbeziehung erwartete. Darüberhinaus erklären solche Modelle, dass nach akuter wie chronischer Bestrahlung mit kleinen Dosen die Wahrscheinlichkeit auch spontaner Krebserkrankung reduziert sein kann. Eine schematische Darstellung der Beziehung zwischen Dosis akuter Bestrahlung und den entsprechenden DNA Schäden einerseits und adaptiver Schutzwirkungen andererseits, und der sich daraus ergebenden Nettowahrscheinlichkeit einer Krebserkrankung illustriert die **Abb 6 [80]**. Die Schadenswirkung steigt linear mit der Dosis an, wobei im kleinen Dosisbereich der Einfluss des Bystander Effektes hier zusätzlich markiert ist. Die adaptiven Schutzwirkungen sind auf die endogen entstehenden, sogenannten spontanen DNA Schäden bezogen und umfassen, wie Abb. 4 zeigt, den mit steigender Dosis abnehmenden Schutz und getrennt davon den mit der Dosis steigenden Schutz durch Apoptose. Die Differenz zwischen strahleninduziertem Schaden und dem im wesentlichen auf endogenen Schaden bezogenen Schutz resultiert im dosisabhängigen Nettoschaden, der in Abb. 6 mit und ohne Schutz durch Apoptose aufgeführt ist.

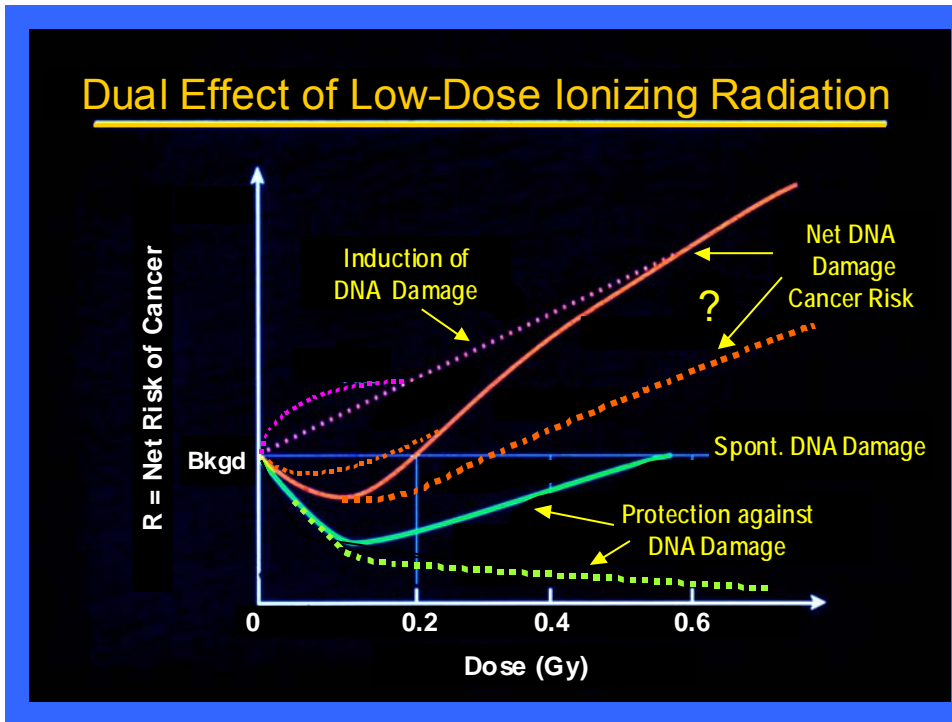


Abb. 6: Dual Effect of Low-Dose Ionizing Radiation

Arbeitern bei chronischen Bestrahlungen mit kleinen Dosen umfassten [6, 11, 62, 63, 64, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92]. Sowohl akute wie chronische Bestrahlung mit kleinen Dosen zeigt in diesen Kollektiven entweder einen Dosis-schwellenwert oder eine Reduktion der spontan auftretenden Krebsentwicklung über Monate und Jahre. Beispiele hierfür sind einmal in **Abb 7** ein Resultat aus einer kürzlich publizierten epidemiologischen Studie über die Mortalität bei Arbeitern der Kanadischen Kernkraft Industrie [92] und in **Abb. 8** das Ergebnis einer erneuten Analyse früher veröffentlichter Daten über die Brustkrebs-häufigkeit bei an Tuberkulose erkrankten Frauen mit wiederholten Thoraxuntersuchungen [84].

**Zablotska LB et al. in 2004 published the mortality among 45,468 Canadian nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation:**

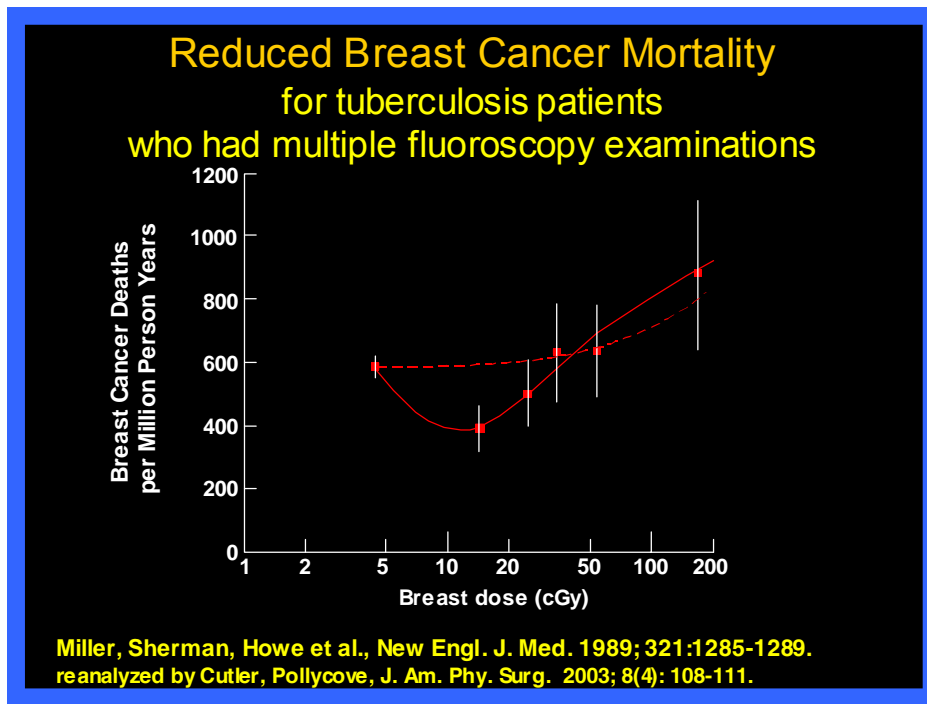
For all solid cancers combined, the categorical analysis shows a significant reduction in risk in the 1- 49 mSv category compared to the lowest category (<1 mSv) with a relative risk of 0.699 (95% CI: 0.548, 0.892).

**Above 100 mSv, risk appeared to increase.**

Zablotska LB et al., *Radiat. Res.* 161: 633-641, 2004

Abb. 7: Cancer mortality among Canadian nuclear power industry workers

In der Tat brachten kleine Dosen adaptiven Schutz gegen endogen spontan verursachte Entartung von Kulturzellen [81, 82, 83]. Der Schutz zeigte sich stets mit einer zeitlichen Verzögerung von Stunden. Diesem Befund entsprechen Daten aus Tierexperimenten wie auch aus nun vorliegenden epidemiologischen Untersuchungen, die auch grosse Zahlen von



Die von kleinen Dosen in den verschiedenen, oben angegebenen Kategorien induzierten Wirkungen können somit nicht nur die betroffenen Zellen und Gewebe sondern auch den Gesamtorganismus schützen.

Abb. 8: Reduced Breast Cancer Mortality

### Zusammenfassung

- 1) Ionisierende Strahlen verursachen in biologischen Systemen Schäden des genetischen Materials, der DNA, proportional zur Dosis; diese Schäden können mit Signalwirkungen von bestrahlten zu nicht bestrahlten Zellen (Bystander Effekte) einhergehen und eine in zellulären Nachkommen erkennbare genetische Instabilität verursachen.
- 2) Bei Hintergrundstrahlenbelastung stammen DNA Schäden ganz überwiegend von endogenen, vom normalen Stoffwechsel hervorgerufenen Toxinen, vor allem von reaktiven Sauerstoffverbindungen (reactive oxygen species, ROS).
- 3) Die nur von kleinen Dosen eingeleiteten adaptiven Schutzreaktionen treten mit bis zu Stunden dauernden Verzögerungen auf und können bis Wochen und Monate anhalten. Sie umfassen Reaktionskategorien der Schadensverhütung, -reparatur, und -beseitigung, wobei der signalinduzierte Zelltod, Apoptose, auch bei höheren Dosen über mehrer Stunden wirksam ist.
- 4) Durch kleine Dosen induzierte adaptive Schutzreaktionen vermindern vor allem spontane DNA Schäden und begrenzen im Gewebe zelluläre Mutationslast und genetische Instabilität. Die erwartete Konsequenz einer sich daraus ergebenden Senkung der spontanen Krebswahrscheinlichkeit konnte beobachtet werden.
- 5) Bei steigenden Dosen über etwa 200 mGy überwiegt zunehmend der DNA- und zelluläre Schaden mit schliesslich linear ansteigender Häufigkeit von Krebserkrankungen.
- 6) Im Dosisbereich unter etwa 200 mGy erscheint die gegenwärtig üblich benutzte lineare Beziehung zwischen Dosis und Risiko wissenschaftlich überholt und sollte durch eine

Funktion ersetzt werden, in welcher sowohl die lineare wie nicht lineare Beziehung zwischen schädigenden und schützenden Strahleneffekten ausgedrückt wird.

- 7) Zelluläre und molekularbiologische Grundlagenforschung sowie neue epidemiologische Beobachtungen lassen für Krebserkrankungen einen Schwellenwert der Dosis bzw. eine Verminderung des spontanen Krebsrisikos bei kleinen Dosen (Hormesis) erkennen.

*Der Autor dankt für lange und fruchtbare Zusammenarbeit und Diskussionen über die biologischen Konsequenzen von kleinen Dosen ionisierender Strahlung den verstorbenen Freunden und Lehrern Dr. E.P. Cronkite und Dr. K.I. Altmann, sowie insbesondere seinen Weggefährten und Lehrern Dr. V.P. Bond, Dr. J. Booz, Prof. Dr. T.M. Fliedner, Dr. M. Frazier, Prof. Dr. D. Harder, Dr. R. Neumann, Prof. Dr. H.G. Paretzke, Dr. M. Pollycove und Dr. C.A. Sondhaus.*

*Besonderer Dank gilt Dr. J. Muckerheide für seine stets hilfreichen Literaturhinweise und Dr. E. Roth für seine sorgfältige Durchsicht des Manuskriptes.*

## References

1. Hall EJ. Radiobiology for the Radiologist, 5<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, USA, 2000
2. Heidenreich WF, Paretzke HG, Jacob P. No evidence for increased tumor rates below 200 mSv in the atomic bomb survivor data. *Radiat Environ Biophys* 1997; 36: 205-207
3. UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation, Annex B, Adaptive Responses to Radiation in Cells and Organisms. United Nations, New York, USA, 1994
4. Académie des Sciences, Institut de France. Problems associated with the effects of low doses of ionizing radiations. Rapport de l'Académie des Sciences, No.38; Lavoisier, TecDoc, Paris, France, 1995
5. Feinendegen LE, Bond VP, Sondhaus CA. The dual response to low-dose irradiation: Induction vs. prevention of DNA damage. In: *Biological Effects of Low Dose Radiation*, eds. Yamada T, Mothersill C, Michael BD, Potten C; Excerpta Medica. International Congress Serie 1211, Elsevier, Amsterdam, London, New York, USA, 2000; 3 –17
6. Pollycove M, Feinendegen LE. Biologic response to low doses of ionizing radiation: Detriment versus hormesis. Part 2: Dose responses of organisms. *J Nucl Med* 2001; 42(9): 26N - 32N
7. Tubiana M. The carcinogenic effect of low doses: the validity of the linear no-threshold relationship. *Intern J Low Radiat* 2004; 1: 1-33
8. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. eds. *Molecular Biology of the Cell*, 3<sup>rd</sup> Ed. Garland Pub, New York, USA, 1994
9. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements). *Microdosimetry*, ICRU-Report 36, Bethesda, MD, USA, 1983
10. Feinendegen LE. Reactive oxygen species in cell responses to toxic agents. *Human & Exper Toxicol* 2002; 21: 85 – 90
11. Pollycove M, Feinendegen LE. Radiation-induced versus endogenous DNA damage: Possible effect of inducible protective responses in mitigating endogenous damage. *Human & Exper Toxicol* 2003; 22: 290-306
12. Rothkamm K, Löbrich M. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *Proc Natl Acad Sci US* 2003; 100: 5057-5062
13. Sedelnikova OA, Horikawa I, Zimonjic DB, Popescu NC, Bonner WM, Barrett JC. Senescing human cells and ageing mice accumulate DNA lesions with unrepairable double-strand breaks. *Nature Cell Biol* 2004; 6(2):168-70
14. Feinendegen LE, Bond VP, Booz J. The quantification of physical events within tissue at low levels of exposure to ionizing radiation. *ICRU-News* 1994; 2: 9-13
15. Feinendegen LE, Loken MK, Booz J, Muehlensiepen H., Sondhaus CA, Bond VP. Cellular mechanisms of protection and repair induced by radiation exposure and their consequences for cell system responses. *Stem Cells* 1995; 13 (suppl 1): 7-20
16. Feinendegen LE. Relative implications of protective responses versus damage induction at low-dose and low-dose rate exposures, using the microdose approach. *Radiat Prot Dosim* 2003; 104: 337-346
17. Little JB. Radiation sensitive tissue: cell volume, bystander effects and genomic instability. In: *Chronic Irradiation: Tolerance and Failure in Complex Biological Systems*, eds. Fliedner TM, Feinendegen LE, Hopewell JW; *Brit. J Radiol Suppl* 2002; 26, 15-18

18. Pogribny I, Raiche J, Slovack M, Kovalchuk O. Dose-dependence, sex- and tissue-specificity, and persistence of radiation-induced genomic DNA methylation changes. *Biochem Biophys Res Comm* 2004; 320: 1253-1261
19. Suzuki K, Kodama S, Watanabe M. Suppressive effect of low-dose preirradiation on genetic instability induced by X rays in normal human embryonic cells. *Radiat Res* 1998; 150: 656-662
20. Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part 1: 1950-1990. *Radiat Res* 1996; 146: 1-27
21. Hampton MB, Orrenius S. Redox regulation of apoptotic cell death in the immune system. *Toxicol Lett* 1998; 10-102: 355-358
22. Nagasawa H, Little JB. Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles. *Cancer Res* 1992; 52: 6394-6396
23. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Principles of Biochemistry*. 2<sup>nd</sup> Edition, Worth Publishers, 1993; New York NY, USA,
24. Calabrese EJ, Baldwin LA. Toxicology rethinks its central belief. *Nature* 2003; 421: 691-692
25. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of aging. *Nature* 2000; 408: 239-247
26. Wolff S. The adaptive response in radiobiology: evolving insights and implications. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 277-283
27. Feinendegen LE. The role of adaptive responses following exposure to ionizing radiation. *Human & Exper Toxicol* 1999; 18: 426-432
28. Feinendegen L E, Pollycove M, Sondhaus C A. Responses to low doses of ionizing radiation in biological systems. *Nonlinearity in Biol Toxicol Med* (in press)
29. DOE/NIH, Feinendegen LE, Neumann RD. eds. *Cellular Responses to Low Doses of Ionizing Radiation Workshop of the US Department of Energy (DOE), Washington, DC, and the National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD, USA, 2000; DOE Report Publication SC-047.*
30. Chandra J, Samali A, Orrenius S. Triggering and modulation of apoptosis by oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 323-333
31. Zamboglou N, Porschen W, Muehlensiepen H, Booz J, Feinendegen LE. Low dose effect of ionizing radiation on incorporation of iodo-deoxyuridine into bone marrow cells. *Intern J Radiat Biol* 1981; 39: 83-93
32. Feinendegen LE, Muehlensiepen H, Lindberg C, Marx J, Porschen W, Booz J. Acute effect of very low dose in mouse bone marrow cells: a physiological response to background radiation? in: *Biological Effects of Low Level Radiation*. International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria, 1983; 459-471
33. Feinendegen LE, Muehlensiepen H, Bond VP, Sondhaus CA. Intracellular stimulation of biochemical control mechanisms by low-dose low-LET irradiation. *Health Phys* 1987; 52: 663-669
34. Yamaoka K. Increased SOD activities and decreased lipid peroxide in rat organs induced by low X-irradiation. *Free Radical Biol Med* 1991; 11: 3-7
35. Yamaoka K, Edamatsu R, Mori A. Effects of low dose x-ray irradiation on old rats – SOD activity, lipid peroxide level, and membrane fluidity. In: Sugahara T, Sagan LA, Aoyama T. eds. *Low-Dose Irradiation and Biological Defense Mechanisms*. pp 419-422. Excerpta Medica, Amsterdam, The Netherlands, 1992

36. Kojima S, Matsuki O, Nomiura T, Shimura N, Kubodera A, Yamaoka K, Tanooka H, Wakasugi H, Honda Y, Sasaki T. Localization of glutathione and induction of glutathione synthesis-related proteins in mouse brain by low doses of gamma-rays. *Brain Res* 1998; 808: 262-269
37. Kojima S, Matsuki O, Nomura T, Kubodera A, Honda Y, Honda S, Tanooka H, Wakasugi H, Yamaoka K. Induction of mRNAs for glutathione synthesis-related proteins in the mouse liver by low doses of g-rays. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1381: 312-318
38. Kojima S, Ishida H, Takahashi M, Yamaoka K. Elevation of glutathione induced by low-dose gamma rays and its involvement in increased natural killer activity. *Radiat Res* 2002; 157: 275-280
39. Kawakita Y, Ikekita M, Kurozumi R, Kojima S. Increase of intracellular glutathione by low-dose gamma-ray irradiation is mediated by transcription factor AP-1 in RAW 264.7 cells. *Biol Pharm Bull* 2003; 26: 19-23
40. Feinendegen LE, Bond VP, Sondhaus CA, Muehlensiepen H. Radiation effects induced by low doses in complex tissue and their relation to cellular adaptive responses. *Mutation Res* 1996; 358: 199 – 205
41. Wojcik A, Bonk K, Muller WU, Streffer C, Weissenborn U, Obe G. Absence of adaptive response to low doses of X-rays in preimplantation embryos and spleen lymphocytes of an inbred mouse strain as compared to human peripheral lymphocytes: a cytoigenetic study. *Intern J Radiat Biol* 1992; 62: 177-186
42. Azzam EI, de Toledo SM, Raaphorst GP, Mitchel REJ. Réponse adaptive au rayonnement ionisant des fibroblastes des peau humain. Augmentation de la vitesse de réparation de l'ADN et variation de l'expression des gènes. *J de Chimie Physique* 1994; 91: 931-936
43. Ikushima T, Aritomi H, Morisita J. Radioadaptive response: Efficient repair of radiation-induced DNA damage in adapted cells. *Mutation Res* 1996; 358: 193-198
44. Le XC, Xing JZ, Lee J, Leadon SA, Weinfeld M. Inducible repair of thymine glycol detected by an ultrasensitive assay for DNA damage. *Science* 1998; 280: 1066-1069.
45. Raaphorst GP, Boyden S. Adaptive response and its variation in human and tumour cells. *Intern J Radiat Biol* 1999; 75: 865-873
46. Okada M, Saito S, Okayasu R. Facilitated detection of chromosome break and repair at low levels of ionizing radiation by addition of wortmannin to G(1)-type PCC fusion incubation. *Mutation Res* 2004; 562: 11-17
47. Olivieri G, Bodycote J, Wolff S. Adaptive response of human lymphocytes to low concentration of radioactive thymidine. *Science* 1984; 223: 594-597
48. Wolff S, Afzal V, Wienke JK, Olivieri G, Michaeli A. Human lymphocytes exposed to low doses of ionizing radiations become refractory to high doses of radiation as well as to chemical mutagens that induce double-strand breaks in DNA. *Inern J Radiat Biol* 1988; 53: 39-49
49. Shadley JD, Wiencke JK. Induction of the adaptive response by X-rays is dependent on radiation intensity. *Intern J Radiat Biol* 1989; 56: 107-118
50. Tachibana A. Genetic and physiological regulation of non-homologous end-joining in mammalian cells. *Adv Biophys* 2004; 38: 21-44
51. Barcellos-Hoff MH, Brooks AL. Extracellular signaling through the microenvironment: a hypothesis relating carcinogenesis; bystander effects, and genomic instability. *Radiat Res* 2001; 156: 618-627
52. Miura Y, Abe K, Urano S, Furuse T, Noda Y, Tatsumi K, Suzuki S. Adaptive response and influence of aging: effects of low-dose irradiation on cell growth of cultured glial cells. *Intern J Radiat Biol* 2002; 78: 931-921

53. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. Molecular Cell Biology; 4<sup>th</sup> ed.; W. H. Freeman & Co.; New York, NY, USA, 2000
54. Ohyama H, Yamada T. Radiation-induced apoptosis: a review. In: Apoptosis, its Roles and Mechanisms. eds. Yamada T, Hashimoto Y. pp 141-186. Business Center for Academic Societies Japan, Tokyo, Japan, 1998
55. Bauer G. Reactive oxygen and nitrogen species: efficient, selective, and interactive signals during intercellular induction of apoptosis. *Anticancer Res* 2000; 20: 4115-4139
56. Kondo S. Altruistic cell suicide in relation to radiation hormesis. *Intern J Radiat Biol* 1988; 53: 95-102
57. Norimura T, Nomoto S, Katsuki M, Gondo Y, Kondo S. p53-dependent apoptosis suppresses radiation-induced teratogenesis. *Nature Med* 1996; 2: 577-580
58. Liu S-Z, Yin-Chun Z, Ying M, Xu S, Jian-Xiang L. Thymocyte apoptosis in response to low-dose radiation. *Mutation Res* 1996; 358:185-191
59. James SJ, Makinodan T. T-cell potentiation by low dose ionizing radiation: possible mechanisms. *Health Physics* 1990; 59: 29-34
60. Anderson RE. Effects of low-dose radiation on the immune response. In: Biological Effects of Low Level Exposures to Chemicals and Radiation. Ed. E.J. Calabrese. Lewis Pub. Inc., Chelsea, Michigan, USA, 1992; 95-112
61. Makinodan T. Cellular and subcellular alteration in immune cells induced by chronic, intermittent exposure *in vivo* to very low dose of ionizing radiation (ldr) and its ameliorating effects on progression of autoimmune disease and mammary tumor growth. In: Low-Dose Irradiation and Biological Defense Mechanisms. eds. Sugahara T, Sagan LA, Aoyama T. Excerpta Medica; Amsterdam, London, New York, Tokyo, Japan, 1992; 233-237.
62. Hashimoto S, Shirato H, Hosokawa M, Nishioka T, Kuramitsu Y, Matushita K, Kobayashi M, Miyasaka K. The suppression of metastases and the change in host immune response after low-dose total-body irradiation in tumor-bearing rats. *Radiat Res* 1999; 151: 717-724
63. Cheda A, Wrembel-Wargocka J, Lisiak E, Nowosielska EM, Marciniak M, Janiak MK. Single low doses of x-rays inhibit the development of experimental tumor metastases and trigger the activities of NK cells in mice. *Radiat Res* 2004; 162: 335-340
64. Sakamoto K, Myojin M, Hosoi Y, Ogawa Y, Nemoto K, Takai Y, Kakuto Y, Yamada S, Watabe N. Fundamental and clinical studies on cancer control with total or upper half body irradiation. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 1997; 9: 161-175
65. Boothman DA, Meyers M, Odegaard E, Wang M. Altered G<sub>1</sub> checkpoint control determines adaptive survival responses to ionizing radiation. *Mutation Res* 1996, 358: 143-153
66. Marples B, Wouters BG, Collis SJ, Chalmers AJ, Joiner MC. Low-dose hyper-radiosensitivity: A consequence of ineffective cell cycled arrest of radiation-damaged G<sub>2</sub>-phased cells. *Radiat Res* 2004; 161: 247-255
67. Short SC, Woodcock M, Marples B, Joiner MC. Effects of cell cycle phase on low-dose hyper-radiosensitivity. *Intern J Radiat Biol* 2003; 79: 99-105
68. Belyakov OV, Folkard M, Mothersill C, Prise KM, Michael BD. Bystander-induced apoptosis and premature differentiation in primary urothelial explants after charged particle microbeam irradiation. *Radiat Prot Dosimetry* 2002; 99: 249-251
69. Trott KR, Rosemann M. Molecular mechanisms of radiation carcinogenesis and the linear, non-threshold dose response model of radiation risk estimation. *Radiat Environ Biophys* 2000; 39: 79-87
70. Yamada T, Hashimoto Y. eds. Apoptosis, its roles and mechanisms. Business Center for Academic Societies Japan, Tokyo, Japan, 1998

71. Friedberg EC, Walker GC, Siede W. DNA Repair and Mutagenesis. ASM Press, Washington, DC, USA, 1995
72. Vilenchik MM, Knudson AG Jr. Inverse radiation dose-rate effects on somatic and germline mutations and DNA damage rates. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 5381-5386
73. Hooker AM, Bhat M, Day TK, Lane JM, Swinburne SJ, Morley AA, Sykes PJ. The linear no-threshold model does not hold for low-dose ionizing radiation. Radiat Res 2004; 162: 447-452
74. Yin E, Nelson DO, Coleman MA, Peterson LE, Wyborek AJ. Gene expression in mouse brain after exposure to low-dose ionizing radiation. Intern J Radiat Biol 2003; 79 759-775
75. Amundson SA, Do KT, Fornace AJ. Induction of stress genes by low doses of gamma rays. Radiat Res 1999; 152: 225- 231
76. Lehnert BE, Iyer R. Exposure to low-level chemicals and ionizing radiation: reactive oxygen species and cellular pathways. Human Exper Toxicol 2002; 21: 65-69
77. Feinendegen LE, Graessle DH. Energy deposition in tissue during chronic irradiation and the biological consequences. In: Chronic Irradiation: Tolerance and Failure in Complex Biological Systems, eds. Flidner TM, Feinendegen LE, Hopewell JW; Brit J Radiol Suppl 26 2002; 6-14
78. Moolgavkar S, Krewski D, Schwarz M. Mechanisms of carcinogenesis and biologically based models for estimation and prediction of risk. IARC Sci. Publ. 1999; 131: 179-237
79. Schollnberger H, Mitchel RE, Azzam EI, Crawford-Brown DJ, Hofmann W. Explanations of protective effects of low doses of gamma-radiation with a mechanistic radiobiological model. Intern J Radiat Biol 2002; 78: 1159-1173
80. Feinendegen LE, Bond VP, Sondhaus CA, Altman KI. 1999. Cellular signal adaptation with damage control at low doses versus the predominance of DNA damage at high doses. Compt Rend Acad Sci Paris, Life Sciences 322: 245-251
81. Azzam EI, de Toledo SM, Raaphorst GP, Mitchel REJ. Low-dose ionizing radiation decreases the frequency of neoplastic transformation to a level below the spontaneous rate in C3H 10T1/2 cells. Radiat Res 1996; 146: 369-373
82. Redpath JL, Antoniono RJ. Introduction of an adaptive response against spontaneous neoplastic transformation *in vitro* by low-dose gamma radiation. Radiat Res 1998; 14: 517-520
83. Redpath JL. Radiation-induced neoplastic transformation in vitro: Evidence for a protective effect at low doses of low LET radiation. Cancer Metastasis Rev 2004; 232: 333-339
84. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, Lindsay JP, Yaffe MJ, Dinner PJ, Risch HA, Preston DL. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examination in patients being treated for tuberculosis. N Engl J Med 1989; 321:1285-1289.
85. Yamamoto O, Seyama T, Jo T, Terato H, Saito T, Kinomura A. Oral administration of tritiated water (THO) in mouse. II: Tumours development. Intern J Radiat Biol 1995; 68: 47-54
86. Yamamoto O, Seyama T, Ito A, Fujimoto N. Oral administration of tritiated water (THO) in mouse. III: Low dose-rate irradiation and threshold dose-rate for radiation risk. Intern J Radiat Biol 1998; 73: 535-541
87. Tanooka H. Threshold dose-response in radiation carcinogenesis: An approach from chronic  $\beta$ -irradiation experiments and a review of non-tumor doses. Intern J Radiat Biol 2001; 77: 541-551
88. Mitchel REJ, Jackson JS, Morrison DP, Carlisle SM. Low doses of radiation increase the latency of spontaneous lymphomas and spinal osteosarcomas in cancer prone, radiation sensitive Trp53 heterozygous mice. Radiat Res 2003; 159: 320-327

89. Di Majo V, Rebessi S, Pazzaglia S, Saran A, Covelli V. Carcinogenesis in laboratory mice after low doses of ionizing radiation. *Radiat Res* 2003; 159: 102-108
90. Atkinson WD, Law DV, Bromley KJ, Inskip HM. Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-97. *Occup Environm Med* 2004; 61: 577-585
91. Yu HS, Song AQ, Lu YD, Qiu WS, Shen FZ. Effects of low-dose radiation on tumor growth, erythrocyte immune function and SOD activity in tumor-bearing mice. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117: 1036-1039
92. Zablotska LB, Ashmore JP, Jowe GR. Analysis of mortality among Canadian nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. *Radiat Res* 2004; 161: 633-641