



Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der
Strahlenschutzkommission
Postfach 12 06 29
D-53048 Bonn

<http://www.ssk.de>

Strahleninduzierte Katarakte

Empfehlung der Strahlenschutzkommission
mit wissenschaftlicher Begründung

Verabschiedet in der 234. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 14. Mai 2009

Inhaltsverzeichnis

Empfehlung der Strahlenschutzkommission.....	3
Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung der Strahlenschutzkommission	6
1 Einführung und Begriffsbestimmungen	7
2 Allgemeine Grundlagen.....	9
2.1 Diagnostische und therapeutische Optionen	9
2.2 Inzidenz, Alters- und Geschlechtsabhängigkeit, ethnische Prädisposition	10
2.3 Ursachen und Risikofaktoren.....	11
3 Pathogenese, Verlauf und klinisches Bild der Katarakte nach Exposition der Linse mit ionisierender Strahlung	12
3.1 Tierexperimentelle Daten.....	12
3.2 Untersuchungen beim Menschen	14
4 Dosisabhängigkeit und Schwellendosis.....	14
4.1 Tierexperimentelle Daten.....	14
4.2 Untersuchungen am Menschen	15
4.2.1 Untersuchung der Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki..	16
4.2.2 Beruflich mit ionisierender Strahlung exponierte Personen	17
4.2.3 Tschernobyl-Liquidatoren.....	18
4.2.4 Patienten nach diagnostischer und/oder therapeutischer Strahlenexposition ..	18
4.2.5 Personen mit erhöhter zivilisatorischer Strahlenexposition aus der Umwelt	19
5 Einflussfaktoren auf die Strahlenwirkung	19
5.1 Fraktionierungs-/Dosisleistungseffekt und Zeitfaktor	19
5.2 Einfluss der Strahlenqualität	20
5.3 Zusammenfassung und Bewertung	21
Literatur	21
Anhang	28



Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der
Strahlenschutzkommission
Postfach 12 06 29
D-53048 Bonn

<http://www.ssk.de>

Strahleninduzierte Katarakte

Empfehlung der Strahlenschutzkommission

Verabschiedet in der 234. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 14. Mai 2009

Die Augenlinse muss als sehr strahlenempfindliches Organ angesehen werden.

Radiogene Linsentrübungen (Katarakte) treten nach einer Latenzzeit auf, die sich invers zur Dosis verhält und mehrere Jahrzehnte betragen kann. Die Lokalisation ist nicht auf posteriore subkapsuläre Katarakte beschränkt; es treten ebenso kortikale Veränderungen bis hin zu totalen Trübungen auf. Nicht alle Veränderungen werden klinisch relevant; eine Progression führt jedoch letztendlich zur Erblindung, wenn die betroffene Linse nicht operativ ersetzt wird.

ICRP [ICRP 07] schätzt eine Schwellendosis bei akuter Exposition in der Größenordnung von 0,5 - 2 Gy, bei Langzeitexposition von 5 - 6 Gy. Diese Schätzung der ICRP stützt sich einerseits auf Daten aus Tierexperimenten, andererseits auf epidemiologische Untersuchungen am Menschen. Die Aussagekraft vieler klinisch-epidemiologischer Studien wird durch Heterogenität in der ophthalmologischen Diagnostik sowie zu kurze Nachbeobachtungszeiten eingeschränkt.

Die nationalen und internationalen Strahlenschutzgremien haben der besonderen Strahlenempfindlichkeit der Linse durch die Einführung von speziellen Grenzwerten Rechnung getragen. So legt die Strahlenschutzverordnung in § 55 bei beruflicher Strahlenexposition einen Grenzwert der Organdosis für die Augenlinse von 150 mSv/Jahr und für Personen unter 18 Jahren von 15 mSv/Jahr fest.

Neuere epidemiologische Untersuchungen wurden vor allem an Überlebenden der Atombombenabwürfe auf Hiroshima und Nagasaki [Nak 06, Ner 07], an Liquidatoren des havarierten Reaktors in Tschernobyl [Wor 07] sowie an „radiologic technologists“ in den USA [Cho 08] durchgeführt. Dabei bewegten sich die niedrigsten gemessenen bzw. rekonstruierten Strahlendosen im Bereich von 5 - 100 mGy. Nach diesen Studien ist die Schwellendosis mit hoher Wahrscheinlichkeit $< 0,8$ Gy. Da die 95 %-Konfidenzintervalle für mögliche Schwellendosen dabei in vielen Fällen den Null-Wert mit einschlossen, kann jedoch nicht mehr sicher von der Existenz einer Schwellendosis ausgegangen werden, unterhalb der eine Schädigung der Augenlinse durch ionisierende Strahlung mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

In verschiedenen Studien wurden eine Erhöhung der Kataraktrate nach Strahlenexpositionen in der Größenordnung von 0,5 Gy und relative Risiken von ungefähr 1,5 nach Strahlenexposition von 1 Gy beobachtet. Da vergleichbare Effekte nach kurzzeitigen Expositionen und nach Expositionen, die über einen längeren Zeitraum auftraten, beobachtet wurden, sind diese Dosis- und Risikowerte nicht zum Grenzwert für eine jährliche Augenlinsendosis, sondern zu einer Lebenszeitdosis in Beziehung zu setzen. Der nach der Strahlenschutzverordnung geltende jährliche Grenzwert der Augenlinsendosis von 150 mSv entspricht bei einer 20-jährigen Expositionszeit einer kumulativen Dosis von 3 Gy. Diese Dosis ist fast um den Faktor 6 höher als die Dosis, für die zusätzliche Katarakte beobachtet wurden, und bewirkt nach dem heutigen Kenntnisstand mehr als eine Verdoppelung des spontanen Kataraktisikos.

Die Strahlenschutzkommission empfiehlt in Anbetracht der gegenwärtigen Datenlage:

- Die Regelungen in der Strahlenschutz- und Röntgenverordnung zum Schutz der Augenlinse sind den neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen entsprechend anzupassen.

- Bei Tätigkeiten, die bekanntermaßen mit einer signifikanten Linsenexposition einhergehen können (beispielsweise bei kardiologischen oder radiologischen Interventionen), muss eine gezielte Erfassung der Linsendosis erfolgen. Weitere möglicherweise mit dem Risiko einer signifikanten Linsenexposition verbundene Tätigkeiten sollten in entsprechenden Forschungsvorhaben identifiziert und die tatsächliche Linsendosis sollte in geeigneter Weise gemessen oder abgeschätzt werden. Entsprechende Schutzmaßnahmen (insbesondere Schutzbrillen, Bleiglas-Abschirmscheiben etc.) müssen Anwendung finden.
- Eine Untersuchung der Augenlinse ist in die medizinische Überwachung beruflich strahlenexponierter Personen bei potentiell hoher Linsenexposition in geeigneter Weise einzubeziehen.
- Die neueren experimentellen Befunde deuten auf einen Paradigmenwechsel bei der Beurteilung des Risikos für strahleninduzierte Katarakte hin. Deswegen müssen auch in Deutschland Forschungsstrategien etabliert werden, die sich dem grundlegenden Verständnis der Mechanismen strahleninduzierter Katarakte widmen. Dabei muss die systematische Untersuchung der genetischen Prädisposition zu einer höheren Sensitivität gegenüber strahleninduzierten Katarakten ebenso gefördert werden wie klinisch-epidemiologische Forschung, die in einer Beobachter-unabhängigen Weise die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Strahlenexposition und Kataraktenstehung quantitativ untersucht.

Literatur

- [ICRP 07] ICRP: The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Orlando-Amsterdam-Tokyo-Singapore: Elsevier, 2007
- [Cho 08] Chodick, G.; Bekiroglu, N.; Hauptmann, M.; Alexander, B. H.; Freedman, D. M.; Doody, M. M.; Cheung, L. C.; Simon, S. L.; Weinstock, R. M.; Bouville, A.; Sigurdson, A. J.: Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists. *Am J Epidemiol.* 168:620-631, 2008
- [Nak 06] Nakashima, E.; Neriishi, K.; Minamoto, A.: A reanalysis of atomic bomb cataract data, 2000-2002: a threshold analysis. *Health Phys.* 90:154-160, 2006
- [Ner 07] Neriishi, K.; Nakashima, E.; Minamoto, A.; Fujiwara, S.; Akahoshi, M.; Mishima, H. K.; Kitaoka, T.; Shore, R. E.: Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. *Rad Res.* 168:404-8, 2007
- [Wor 07] Worgul, B. V.; Kundiyev, Y. I.; Sergiyenko, N. M.; Chumak, V. V.; Vitte, P. M.; Medvedovsky, C.; Bakhanova, E. V.; Junk, A. K.; Kyrychenko, O. Y.; Musijachenko, N. V.; Shylo, S. A.; Vitte, O. P.; Xu, S.; Xue, X.; Shore, R. E.: Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. *Rad Res.* 167:233, 243, 2007



Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der
Strahlenschutzkommission
Postfach 12 06 29
D-53048 Bonn

<http://www.ssk.de>

Strahleninduzierte Katarakte

Wissenschaftliche Begründung
zur Empfehlung der Strahlenschutzkommission

Verabschiedet in der 234. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 14. Mai 2009

1 Einführung und Begriffsbestimmungen

Die gesunde **Augenlinse** (*lens crystallina*) ist ein transparenter, elastischer Körper, welcher physikalisch als Sammellinse das durch die Pupille eintretende Licht so bündelt, dass an der Hinterseite des Auges auf der Netzhaut ein scharfes Bild entsteht (Abbildung 1).

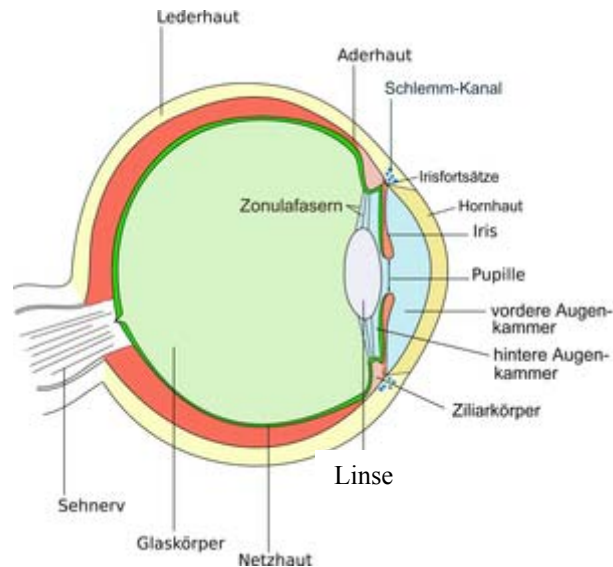


Abbildung 1: Aufbau des Auges (modifiziert aus: www.bsvw.de/auge_quer_g.html)

Die Linse besteht neben der Kapsel aus der Linsenrinde und dem Linsenkern (Abbildung 2). Obwohl die Epithelzellen in der Linse sehr stoffwechselaktiv sind, besitzt die Linse keine Blutgefäße; die Versorgung der Zellen mit Nährstoffen erfolgt ausschließlich über Diffusion aus dem Kammerwasser. Auch finden sich in der Augenlinse keine Nerven.

Die Linse bildet sich in der Embryonalentwicklung durch Einstülpung der ektodermalen Linsenplakode. Der so gebildete Linsenbecher schnürt sich vollständig ab; das Linsenbläschen wird durch primäre Faserzellen gefüllt, die von der posterioren Seite in den Hohlraum hineinwachsen. Die Zellen selbst bleiben während des gesamten Lebens erhalten; die Zellen im Linsenkern stammen noch aus der Embryonalzeit der jeweiligen Person.

An der anterioren Seite befindet sich ein einschichtiges Epithel, in dem sich eine ringförmige Wachstumszone (*Zona germinativa*) befindet (Abbildung 2); hier finden permanent über das ganze Leben Zellteilungen statt („Stammzellnische“). Die Tochterzellen wandern zum Linsenäquator (Meridionalzone, Abbildung 2), wo sie zu lang gestreckten, sekundären Faserzellen differenzieren und sich zwiebelschalenartig auf die vorherige Zellschicht auflagern; die jüngste Schicht liegt somit immer außen auf. Im weiteren Verlauf des Differenzierungsprozesses werden die Zellkerne und die Zellorganellen abgebaut.

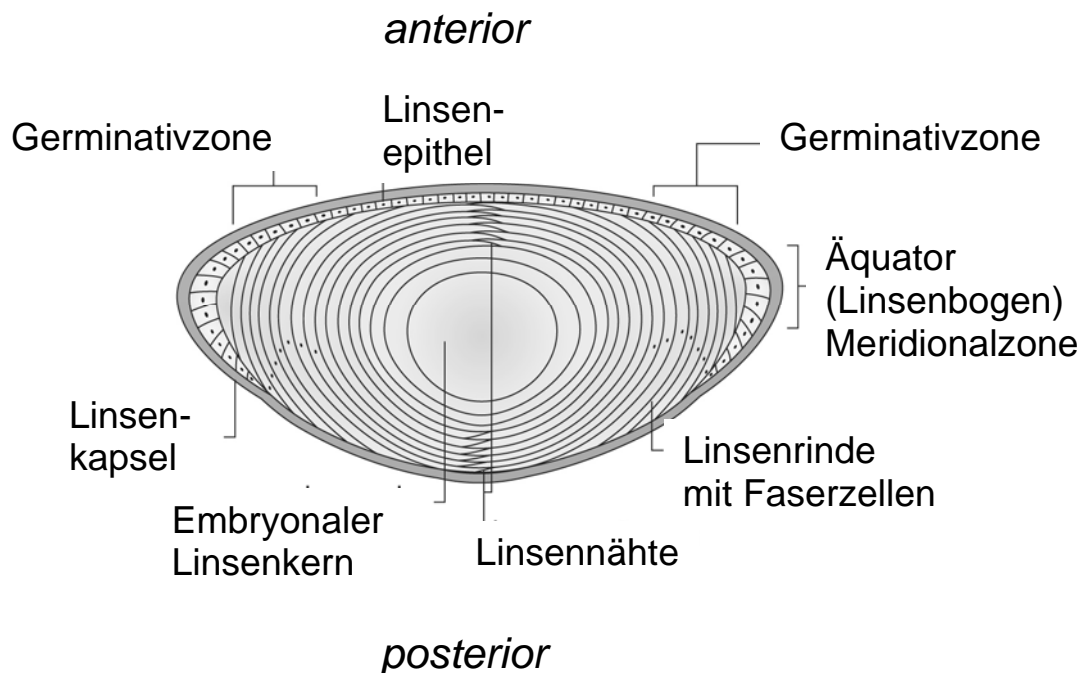


Abbildung 2: Aufbau der Augenlinse (modifiziert nach [Gra 03])

Die einzelnen Faserzellen sind über eine Vielzahl von Kommunikationsverbindungen (*gap junctions*) in den Zellmembranen untereinander und mit dem anterioren Epithel verknüpft, so dass ein freier Stoffaustausch zwischen den Zellen möglich ist. Die Linse enthält einen relativ geringen Wasseranteil (ca. 65 %); der entsprechend hohe Proteingehalt wird durch spezifische Faltungseigenschaften spezialisierter Proteine (Kristalline) ermöglicht.

Die Linse wird von einer kollagenhaltigen Kapsel umschlossen und ist damit vom Blutkreislauf getrennt. Das Ionenmilieu innerhalb der Linse verhält sich in Bezug auf die Konzentrationen von Na^+ und K^+ invers zum Blut; die entsprechenden Konzentrationsgradienten gegenüber dem Kammerwasser werden durch Ionenpumpen in den Epithelzellmembranen aufrecht erhalten.

Die einzigen stoffwechselaktiven Zellen in der Linse sind die Epithelzellen; sie versorgen die Faserzellen mit wichtigen Metaboliten. Durch eine hohe Konzentration an RNase-Inhibitoren ist die Lebenszeit vieler Transkripte erstaunlich lang.

Verschiedene Faktoren tragen zur Transparenz der Linse bei. Dazu zählen das Fehlen von Organellen und Zellkern in den Linsenfasern, die regelmäßige und dichte Ausrichtung der im Querschnitt hexagonalen Fasern, die Synthese von Proteinen, die eine besondere Packungsdichte erlauben (Kristalline), der geringe Wassergehalt und der praktisch identische Brechungsindex von Zellmembranen und Zytoplasma.

Als **Katarakt** oder „**Grauer Star**“ wird eine Trübung der Augenlinse bezeichnet. Man kann Katarakte bezüglich des Erkrankungsalters (angeborene Katarakte vs. Alterskatarakte) unterscheiden; dabei bilden in den Industrienationen die Alterskatarakte mehr als 90 % aller Fälle. Die Trübung kann die gesamte Linse oder auch nur einzelne Areale betreffen. In der ophthalmologischen Literatur wird deshalb eine Vielzahl morphologischer Beschreibungen verwendet, u.a.:

- Kerntrübung – nukleäre Katarakt, *Cataracta centralis*
- Rindentrübung – kortikale Katarakt (anterior, posterior)
- Trübung an der Grenze zur Rinde – subkapsuläre Katarakt (anterior, posterior)
- Totaltrübung – *Cataracta totalis*.

Hauptsymptom der Katarakt ist ein langsam progressiver Verlust des Sehvermögens, d. h. eine Abnahme der Sehschärfe, von zunächst klinisch unauffälligen Trübungen bis hin zur vollständigen Trübung der Linse. Weiterhin tritt eine zunehmende Blendempfindlichkeit (infolge der diffusen Lichtbrechung in den getrübten Arealen) auf. Gelegentlich treten Doppelbilder auf. Um Lichtquellen herum werden Lichthöfe wahrgenommen. Die Hell-Dunkel-Adaption ist verlangsamt. Das räumliche Sehvermögen nimmt ab. Bei Blitzlicht-Fotografien treten bei betroffenen Personen keine „roten Augen“ auf.

2 Allgemeine Grundlagen

2.1 Diagnostische und therapeutische Optionen

Die übliche *diagnostische Methode* für Veränderungen an der Linse in der augenärztlichen Routine ist die Untersuchung mittels **Spaltlampe**. Dieses Gerät projiziert einen scharf begrenzten spaltförmigen Lichtstrahl auf das Auge und erlaubt gleichzeitig die Betrachtung durch ein Auflichtmikroskop. So sind Linsentrübungen zu identifizieren und meist auch zu lokalisieren. Jedoch kann eine Graduierung nur subjektiv und äußerst unscharf vorgenommen werden. Besonders Untersuchungen, welche ohne ausreichende Pupillenerweiterung (Durchmesser > 6 mm) durchgeführt werden, sind wenig aussagekräftig [Wor 96]. In vielen klinischen Studien, aber auch in tierexperimentellen Untersuchungen, ist aufgrund der genannten Einschränkungen in der Diagnostik die Graduierung unklar oder auch nicht definiert und meist auch zwischen den Untersuchungen wenig vergleichbar. So sind zunehmende Grade in einzelnen Studien nur als qualitativ progressive Veränderungen zu interpretieren.

Die **Scheimpflugkamera** ist ein computergestütztes Instrument zur quantitativen, genauen Untersuchung des vorderen Augenabschnitts. Sie liefert in Form von optischen Schnitten durch das Auge detaillierte Informationen über Linsentrübungen. Mit dieser und auch mit anderen Techniken (z.B. Retroillumination) ist eine objektive Erfassung und Quantifizierung der Linsenveränderungen möglich.

Speziell für die Diagnostik der Alterskatarakt wurden Systeme entwickelt, um die verschiedenen Stufen der Kataraktentwicklung zu verfolgen; besonders hervorzuheben ist dabei das *Lens Opacities Classification System* (LOCS-III [Chy 93]). Dieses Graduierungssystem trägt der Tatsache Rechnung, dass die Trübung der Augenlinse und damit der Verlust des Sehvermögens einen progressiven Verlauf nehmen.

Goldstandard der *Kataraktbehandlung* ist die operative Entfernung der getrübten Linse und der Einsatz einer Kunststofflinse. Das Verfahren ist im Prinzip Routine; dennoch gibt es in vielen Fällen postoperative Probleme, weil verbleibende Linsenzellen erneut auswachsen und zu sekundären Trübungen („postoperative Katarakt“) führen [Auf 05, Gre 08, Pow 94]. Eine weitere Problematik ist das häufigere Auftreten von Glaukomen bzw. altersabhängiger

Makula-Degeneration bei frühen Kataraktoperationen, möglicherweise auf Grund des fehlenden UV-Schutzes durch die natürliche Linse [Boc 08].

2.2 Inzidenz, Alters- und Geschlechtsabhängigkeit, ethnische Prädisposition

In Deutschland findet sich bei etwa 50 % der Bevölkerungsgruppe der 50- bis-64-Jährigen ein Grauer Star ohne Sehstörungen. Nahezu alle 65- bis 75-Jährigen weisen eine Linsentrübung auf, wobei eine klinische Manifestation in Form von Sehstörungen bei ca. 50 % der Betroffenen auftritt. Somit stellt das Alter den wesentlichen Einflussfaktor für die Entstehung der Katarakt dar (Abbildung 3). Zudem werden bei Frauen ein früheres Auftreten und eine erhöhte Prävalenz beobachtet [z.B. Kle 93, Wor 07, Cho 08].

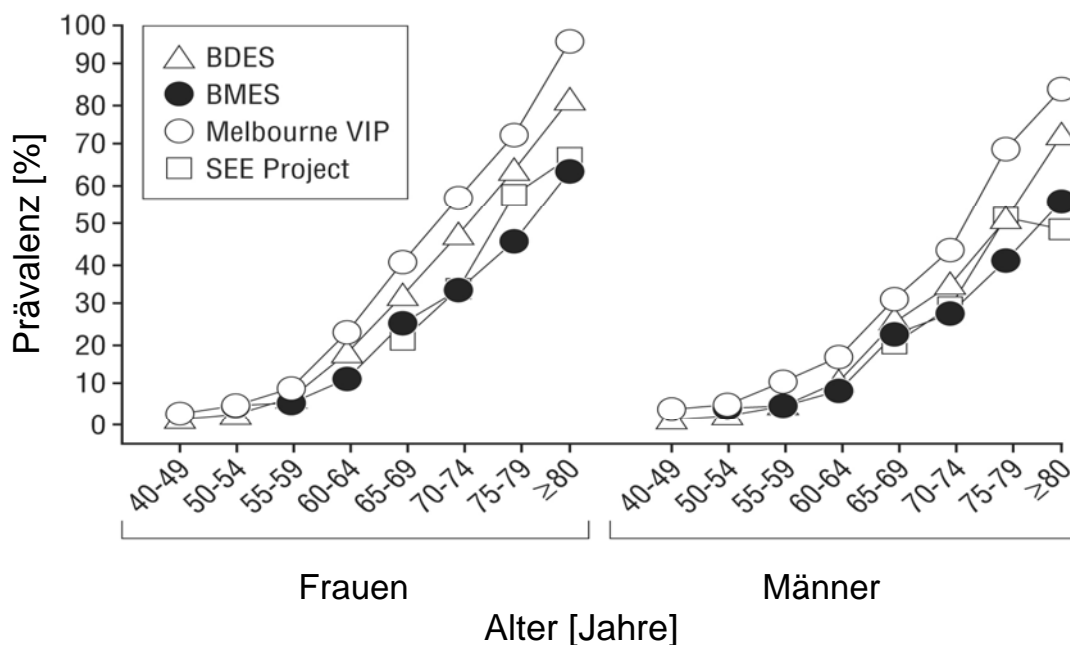


Abbildung 3: Altersabhängigkeit der Linsentrübung (modifiziert nach [Con 04]). Prävalenz der Katarakt bei Frauen (linke Abb.) und Männern (rechte Abb.) in Abhängigkeit vom Alter in Stufen von 10 Jahren. Die Abbildung fasst die Ergebnisse verschiedener Studien zusammen (BDES: Beaver Dam Eye Study, USA; BMES: Blue Mountains Eye Study, Sydney, AUS; Melbourne VIP: Melbourne Visual Impairment Project, AUS; SEE Project: Salisbury Eye Evaluation Project, USA).

Es ist anzumerken, dass altersbedingte Linsentrübungen nicht gleichmäßig auf alle Bereiche der Linse verteilt sind. Sie treten bevorzugt im vorderen Bereich auf, während für den posterioren Bereich keine signifikante Zunahme mit dem Alter beschrieben wird. In verschiedenen epidemiologischen Studien werden (bei z.T. beachtlichen Streubreiten der Inzidenz) verschiedene Formen von Alterskatarakten angegeben (z.B. nukleäre Katarakte ~ 20 %, kortikale Katarakte ~ 8 %, posterior subkapsuläre Katarakte ~ 5 % [Con 03]).

In einem Vergleich von Populationen europäischer und asiatischer Herkunft in der sog. Leicester-Studie [Das 90, 94] fand sich ein deutlich früheres Auftreten und eine höhere Prävalenz bei asiatischem Hintergrund. Eine rein vegetarische Diät wurde als Risikofaktor identifiziert. Hier muss bedacht werden, dass die Bevölkerungsgruppe mit asiatischer Herkunft hauptsächlich vom indischen Subkontinent abstammte und damit – im Gegensatz zu den Untersuchungen in der Folge der Atombombenabwürfe in Hiroshima und Nagasaki – kaum Personen mit japanischer Abstammung in der Studie enthalten sind.

Die ethnische Prädisposition wurde auch bei einem Vergleich des Kataraktrisikos bei US-Amerikanern afrikanischer und europäischer Abstammung nachgewiesen. Für Personen mit afrikanischem Hintergrund ist die Katarakthäufigkeit um den Faktor 4 höher [Wes 98].

2.3 Ursachen und Risikofaktoren

Angeborene Katarakte haben in entwickelten Industrienationen im Wesentlichen nur noch genetische Ursachen (kongenitale Katarakte: Mutationen in Genen für die Kristalline, für Membranzellen, Enzyme des Galaktose-Stoffwechsels und des Eisenhaushaltes). Konatale Katarakte (Übertragung von Röteln-, Masern- oder Mumps-Erregern vor/während der Geburt) sind sehr selten [Gra 03].

Die **erworbenen Katarakte (Alterskatarakte)** entstehen in der Regel ohne dass eine offensichtliche Ätiologie zu identifizieren ist. Wahrscheinlich spielt eine schlechtere Versorgung der Linsenzellen infolge „Alterung“ der Zellkontakte sowie eine langfristig erhöhte Konzentration an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), wie sie beispielsweise bei Rauchern, aber auch bei verschiedenen Erkrankungen zu finden ist, eine Rolle. Das Spektrum der Risikofaktoren für diese Katarakte ist breit und noch nicht vollständig erfasst. Bekannte Einflussfaktoren sind [Abr 06, Con 03]:

- Geschlecht (höheres Risiko bei Frauen)
- Genetische Prädisposition (familiäre Anamnese)
- Erkrankungen (Diabetes mellitus, Hypertonie, Hypercholesterinämie)
- Nikotin
- Medikamente (Steroidhormone und Analoga)
- Mechanische Einwirkungen („Tennisball“-Trauma)
- Verletzungen der Linsenkapsel (Fremdkörper, Operationen)
- Chronische Aderhautentzündungen
- Infrarot-, UV-Strahlung (berufliche Exposition, Freizeitgewohnheiten)
- Ionisierende Strahlung.

3 Pathogenese, Verlauf und klinisches Bild der Katarakte nach Exposition der Linse mit ionisierender Strahlung

3.1 Tierexperimentelle Daten

Eine Übersicht über die vorliegenden tierexperimentellen Studien gibt Tabelle 1 im Anhang. Tierexperimentelle Studien wurden bevorzugt an Mäusen und Ratten durchgeführt. Dabei wurden in der Regel Dosen von ≥ 1 Gy appliziert, nur eine Arbeit verwendete 0,3 Gy [Upt 56]. Diese Arbeiten erlauben gute Rückschlüsse auf die Mechanismen, die zur Kataraktbildung nach Behandlung mit ionisierender Strahlung führen: die morphologischen, physiologischen und biochemischen Parameter der Linsen von Labornagern und Primaten unterscheiden sich nicht grundsätzlich [Mal 06].

Strahleninduzierte DNA-Schäden werden schnell repariert. In neueren Tierversuchen [Wol 08] wurden nach Bestrahlung mit 11 Gy DNA-Strangbrüche in Linsenepithelzellen mittels Comet-Assay über ein Intervall von bis zu 30 Minuten nachgewiesen, jedoch nicht mehr nach 4 h. Im weiteren Verlauf fanden sich andere DNA-Veränderungen bis zum Ende des Untersuchungszeitraums von 72 Stunden sowie chromosomale Aberrationen [Wol 08]. Bereits wenige Stunden nach einer Strahlenexposition kann im äquatorialen Linsenepithel eine Abnahme der Teilungsaktivität festgestellt werden; die Dauer dieser Phase nimmt mit steigender Dosis zu. Nach der Wiederaufnahme der mitotischen Aktivität folgt eine Welle über das normale Maß hinaus vermehrter und abnormaler Zellteilungen [Wor 89]. Parallel dazu tritt innerhalb von Tagen eine Volumenzunahme der Linsenepithelzellen und nachfolgend – bei höheren Dosen (12 vs. 4 Gy) langfristig anhaltend – der oberflächlichen Linsenfaser auf [Zin 86].

Innerhalb von Tagen löst sich die organisierte Struktur derjenigen Zone auf, in der die Epithelzellen mit der Differenzierung beginnen und die Faserbildung einleiten (Meridionalzone, Abbildung 2), beruhend auf atypischen Differenzierungsprozessen [Wor 89]. Die Folge ist eine Akkumulation untypischer, teilweise kernhaltiger Linsenfaser, die sich letztendlich klinisch als Katarakt manifestiert [Wor 86, Wol 08].

Die Linsentrübungen entstehen nach langen Latenzzeiten, in denen keine klinischen Veränderungen zu beobachten sind, relativ rasch. Wolf et al. [Wol 08] beschrieben bei Mäusen (C57Bl/6) die Entwicklung von ausgeprägten Totalkatarakten nach minimalen Latenzzeiten von 4 Monaten innerhalb von 30 Tagen.

Allerdings ist die Entwicklung der Katarakt stark vom Alter der bestrahlten Tiere sowie von der Strahlendosis abhängig. Diese Aspekte wurden zunächst ausführlich von Merriam und Szechter [Mer 73, 75] an Ratten untersucht. Dabei wurde ein komplexes Verhalten beobachtet, das in Abbildung 4 dargestellt ist.

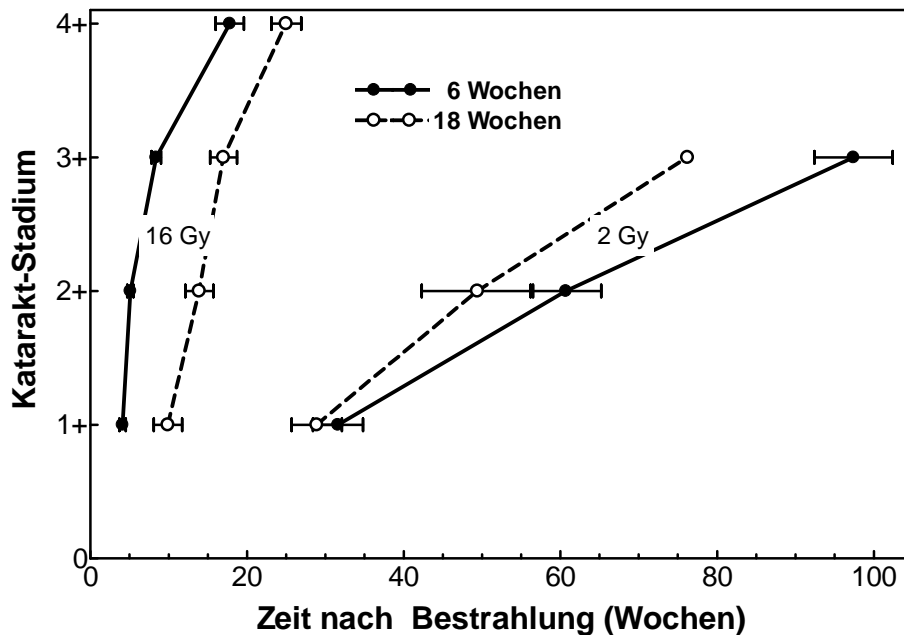


Abbildung 4: Altersabhängigkeit der Kataraktentstehung.

Bei niedrigen Dosen (2 Gy) entstehen die Veränderungen in älteren Tieren (18 Wochen bei Bestrahlung) früher und die Progression ist schneller als bei jungen Tieren (6 Wochen bei Bestrahlung). Bei höheren Dosen (16 Gy) manifestieren sich die Veränderungen bei jungen Tieren früher, jedoch mit einer etwas langsameren Progression. Die Kataraktstadien in dieser Untersuchung entsprechen: 1+ frühe posterior-subkapsuläre Vakuolen, 2+ zusätzliche posteriore plus frühe anteriore subkapsuläre Trübungen, 3+ eine Ausweitung der anterioren und posterioren Veränderungen plus kortikale und nukleäre Sklerosen, und 4+ komplette Trübungen. Modifiziert aus Merriam & Szechter [Mer 75].

Für Mäuse wurden ebenso entsprechende Untersuchungen zur Altersabhängigkeit durchgeführt; allerdings nur mit einer Dosis (300 rad = 3 Gy). Auch hier zeigte sich eine besondere Strahlenempfindlichkeit für die Zeit der ersten 3 Tage nach der Geburt. In den nächsten 1 - 3 Wochen ist die Linse offensichtlich strahlenresistenter, um bei einem Alter von 3 - 10 Wochen ein relativ niedriges Plateau zu erreichen, allerdings steigt die Strahlenresistenz danach wieder an [Gaj 77]. Entsprechende Untersuchungen am Menschen sind nicht bekannt.

In Abhängigkeit von der Dosis können die Veränderungen ab einem gewissen Stadium über Jahre hinweg stationär bleiben oder sich zu einer Trübung der gesamten Linse weiterentwickeln [Mer 83].

Üblicherweise treten Linsentrübungen im Tierexperiment nach Strahlenexposition mit kleinen Dosen in der posterioren subkapsulären Region auf. Sie bestehen anfänglich in kleinen fleckförmigen Veränderungen, die zu zirkulären Trübungen konfluieren können. Im weiteren Verlauf können sich Trübungen auch in der subepithelialen Region oder in der gesamten Linse zeigen. Nach hohen Strahlendosen können anteriore Veränderungen den posterioren Trübungen vorausgehen [Mer 84].

Bei Mäusen mit Defekten in der DNA-Reparatur treten strahleninduzierte Katarakte früher auf als in Wildtyp-Mäusen [Klei 07]. Diese Arbeiten unterstreichen in besonderer Weise den wichtigen Einfluss von DNA-Reparaturmechanismen bei der strahlenabhängigen Kataraktentwicklung.

3.2 Untersuchungen beim Menschen

Qualitativ entsprechen sich die Ergebnisse von Beobachtungen zum Verlauf der Kataraktentstehung beim Menschen und der tierexperimentellen Untersuchungen. Eine Übersicht über die vorliegenden Studien gibt Tabelle 2 im Anhang.

In frühen Arbeiten [z.B. Nef 69, Wor 89, 96] wurden posterior subkapsuläre Veränderungen in der Linse als ein konsistenter Befund in Folge einer Strahlenexposition beschrieben. Jedoch darf nicht übersehen werden, dass auch Steroide und möglicherweise andere Risikofaktoren posterior subkapsuläre Katarakte hervorrufen [Jam 07]. In der Folgezeit wurden aber auch Katarakte in anderen Lokalisationen (kortikale Katarakte) mit einer Strahlenexposition in Verbindung gebracht [Fer 06, Nak 06].

Die Datenlage für die Induktion von nukleären Katarakten ist unklar. Nakashima et al. [Nak 06] fanden – wie frühere Analysen auch – bei Atombombenüberlebenden keine Dosisabhängigkeit in der Induktion. Gleiches gilt für Untersuchungen an Astronauten [Ras 02, Jon 07]. Dagegen beschrieben Rafnsson et al. [Raf 05] bei Berufspiloten ein erhöhtes Risiko für nukleäre Katarakte. Hier muss möglicherweise auch ein Zusammenhang mit einer erhöhten UV-A-Exposition in Betracht gezogen werden [Fra 08].

Viele epidemiologische Studien haben gezeigt, dass eine erhöhte UV-B-Exposition einen bedeutenden Risikofaktor für Katarakte darstellt (besonders kortikale und posterior subkapsuläre Katarakte [McC 02]). Es wird vermutet, dass die umweltbedingte UV-B-Exposition für etwa 10 % der kortikalen Kataraktfälle verantwortlich ist [McC 00]; eine Dosisabschätzung ist schwierig. Es ist auch zu beachten, dass das menschliche Auge aufgrund seiner morphologischen Charakteristika (Lage in der Augenhöhle, Abschluss nach oben durch den Augenwulst) gegenüber Strahlung von oben relativ gut geschützt ist, wohingegen Strahlung von unten (Reflexion durch Schnee, Wasser) die Linse ungehindert erreicht.

4 Dosisabhängigkeit und Schwellendosis

Im Folgenden sei die Schwellendosis definiert als diejenige Dosis, unterhalb der keine Wirkung auftritt. In experimentellen Untersuchungen oder epidemiologischen Analysen wird üblicherweise getestet, ob ein von Null signifikant unterschiedlicher Effekt vorliegt, d. h. ab welcher Dosis ein Effekt statistisch signifikant nachgewiesen werden kann. Weiterhin kann getestet werden, ob ein Modell mit Schwellendosis die Daten besser erklärt als ein Modell ohne Schwellendosis. Grundsätzlich kann auf diese Weise nicht auf das Fehlen einer (wenn auch sehr niedrigen) Schwelle geschlossen werden.

4.1 Tierexperimentelle Daten

Obwohl die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen nicht quantitativ auf die Situation beim Menschen übertragen werden können, soll hier nicht auf die Darstellung der tierexperimentellen Daten verzichtet werden. Insbesondere in Bezug auf die Frage nach der Existenz

einer Schwellendosis können qualitativ auch die Ergebnisse aus dem Tierexperiment herangezogen werden. Eine detaillierte Übersicht gibt Tabelle 1 im Anhang.

Eine Reihe von experimentellen Beobachtungen zeigt einen eindeutigen Einfluss des verwendeten Mäusestammes auf die Inzidenz und den zeitlichen Verlauf der Kataraktenstehung bereits ohne Strahlenexposition, z.B. [Upt 56]. Anzumerken ist, dass die verwendeten Mäuse- bzw. Rattenstämme nie systematisch auf ihre möglicherweise (genetisch bedingte) unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit untersucht wurden.

Ein weiterer genetischer Einfluss wird sichtbar, wenn Mäuse, die für das mutierte Gen für Ataxia teleangiectatica (*Atm*-Gen) hetero- oder homozygot sind, bestrahlt werden. Entsprechende Arbeiten [Kle 07, Wor 02, 05] zeigen deutlich, dass bei allen verwendeten Dosen heterozygote *Atm*-Mutanten deutlich früher Katarakte geringer Ausprägung entwickeln als Wildtypen; dieser Unterschied wird mit abnehmender Dosis größer (inverse Korrelation). Möglicherweise kommen bei den niedrigeren Dosen in den resistenten Stämmen kompensatorische Mechanismen zum Tragen (deren Natur ungeklärt bleibt), die bei höheren Dosen gesättigt werden. Die Beschreibung genetischer Unterschiede im Kataraktrisiko ist besonders wichtig, weil damit erstmalig eine genetische Prädisposition für strahleninduzierte Katarakte experimentell belegt wird. Beim Menschen ist dieser Aspekt noch nicht systematisch untersucht (siehe aber die Hinweise auf den Einfluss des genetischen Hintergrundes in Kap. 2.2).

Upton et al. [Upt 56] zeigten, dass die leichten Formen der Kataraktbildung nach Bestrahlung selbst bei der Dosis von 0,3 Gy deutlich früher auftreten als bei der unbestrahlten Kontrolle (~ 8 Monate vs. ~ 13 Monate). Übereinstimmend zeigen alle tierexperimentellen Untersuchungen, die eine derartige Analyse erlauben, eine inverse Abhängigkeit der Latenzzeit bis zur Manifestation eines bestimmten Grades der Katarakte mit steigender Dosis. Diese ist jedoch nicht linear, sondern bei niedrigeren Dosen (< 6 Gy) besonders stark ausgeprägt (z.B. [Mer 73, Ril 56, Dar 70, Sche 75, Gaj 77]).

4.2 Untersuchungen am Menschen

In der großen Mehrzahl der klinischen Studien wird die *Prävalenz* der Katarakt in einer Population zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Exposition analysiert. Dagegen ist für eine Bestimmung der *Inzidenz* eine Nachbeobachtung der Population über einen gewissen Zeitraum nötig.

Prävalente Fälle setzen sich aus den inzidenten Fällen im Beobachtungszeitraum und den zu Beginn dieses Zeitraums prävalenten Fällen zusammen. Prävalenzstudien können das Inzidenzrisiko nur sehr ungenau approximieren. Zudem beeinflussen Alterseffekte und die dosisabhängige Latenzzeit die Schätzung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen auf der Basis von Prävalenzdaten.

Die Daten über menschliche Katarakte nach Einwirkung ionisierender Strahlung beruhen im Wesentlichen auf folgenden Populationen: Überlebende der Atombombenexplosionen, beruflich strahlenexponierte Personen, einschließlich Piloten und Astronauten, Liquidatoren des havarierten Reaktors in Tschernobyl, Patienten nach diagnostischer und/oder therapeutischer Bestrahlung sowie Gruppen mit hoher Strahlenexposition aus der Umwelt.

Mit besonderer Aufmerksamkeit müssen die Folgen frühkindlicher Strahlenexposition beobachtet werden; die Situation erscheint bei Menschen ähnlich komplex wie bei den Tier-

modellen (vgl. Abb. 4). Untersuchungen der Atombombenüberlebenden in den 1980er Jahren zeigten, dass Personen, die in Hiroshima bei der Atombombenexplosion jünger als 15 Jahre waren, häufiger axiale und posterior subkapsuläre Katarakte entwickelten als Kinder aus Nagasaki [Chos 83]. Eine ähnliche Untersuchung knapp 20 Jahre später [Min 04] zeigte eine Zunahme des Risikos für kortikale und posterior subkapsuläre Katarakte um den Faktor 3 mit dem Alter beim Atombombenabwurf (pro 10 Jahre; OR = 3,7 für kortikale Katarakte und 2,1 für posterior subkapsuläre Katarakte); zu qualitativ ähnlichen Ergebnissen kommen auch Nakashima und seine Mitarbeiter [Nak 06]. Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang Untersuchungen an sehr jungen Kindern, die wegen anderer Erkrankungen einer Strahlentherapie ausgesetzt waren. Bei einer Linsendosis von 1 Gy zeigt sich ein um 50 % erhöhtes Risiko, an posterior subkapsulären Katarakten zu erkranken; das Risiko, an kortikalen Katarakten zu erkranken, ist bei einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 40 Jahren etwa um 35 % erhöht [Hal 99]. 1997 berichteten Wilde und Sjöstrand eine unerwartet höhere Strahlenempfindlichkeit der Linse bei einer Kohorte von Kindern, die im Alter von 6 Monaten (Medianwert) behandelt wurden. Durch die Behandlung mit einer oder zwei Ra-226-Nadeln an einem Auge ergab sich für die unbehandelte, contralaterale Linse eine Strahlenbelastung zwischen 0,06 - 0,12 Gy; es zeigten sich dort nach 30 - 45 Jahren häufiger Vakuolen und punktförmige subkapsuläre Trübungen am posterioren Pol [Wil 97].

Eine Übersicht über die Ergebnisse der einzelnen Studien gibt Tabelle 2 im Anhang.

4.2.1 *Untersuchung der Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki*

Otake und Schull [Ota 90] publizierten eine Re-Analyse von bereits früher [Ota 82] veröffentlichten Daten von Atombombenüberlebenden unter Verwendung des damals aktuellen Dosimetriesystems DS86. Sie verglichen verschiedene Modelle mit und ohne Schwellenwert. Dabei hatte das Modell mit einer Schwellendosis von 0,7 Gy für Gammastrahlung und 0,07 Gy für Neutronen die beste Modellanpassung – auch wenn diese im Vergleich zu anderen Modellen nur marginal überlegen waren. In diesem Studienkollektiv waren nur 795 Personen in der Dosisgruppe < 1 Gy zu finden mit insgesamt 15 Katarakten. Zudem waren sehr viele Untersucher an den (subjektiven) Spaltlampenuntersuchungen beteiligt. Einige der Untersuchungen fanden ohne Pupillenerweiterung statt [Chos 83]. Eine spätere Analyse [Ota 92] weist zwar auf das Fehlen einer Schwellendosis hin, liefert jedoch im Grunde keine verwertbaren Ergebnisse, da sämtliche Schweregrade der Linsentrübungen von minimalen bis zu klinisch manifesten Veränderungen gemeinsam analysiert wurden.

Neuere Analysen erfolgten unter Einbeziehung des neuen Dosimetriesystems DS02 und weiterer Parameter (z.B. Kataraktoperationen bei besonders schweren Fällen). Nakashima et al. [Nak 06] schätzen Schwellendosen von 0,6 Sv (90 %-KI, < 0,0 - 1,2 Sv) bzw. 0,7 Sv (90 %-KI, < 0,0 - 2,8 Sv) für kortikale und posteriore subkapsuläre Katarakte ab, die somit eine Schwellendosis nicht sicher nachweisen. Unter Annahme eines Modells ohne Schwellendosis ergab sich für kortikale Katarakte ein signifikanter Dosiseffekt ($p = 0,002$) mit einem Odds Ratio pro Sv von 1,30 (95 %-KI: 1,10 - 1,53), für posteriore subkapsuläre Trübungen ($p < 0,001$) mit einem Odds Ratio von 1,44 pro Sv (95 %-KI: 1,19 - 1,73) bei einem Alter bei Exposition von 10 Jahren; der Dosiseffekt nahm mit zunehmendem Alter deutlich ab und ist bei einem Alter bei Exposition von 30 Jahren nicht mehr nachweisbar. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Neriishi et al. [Ner 07], die aus 3 761 Atombombenüberlebenden 479 Fälle, die sich einer Kataraktoperation unterziehen mussten, untersuchten. Die Häufigkeit der Kataraktoperationen war signifikant proportional zur Strahlendosis mit einem Odds Ratio pro Gy von 1,39 (95 %-KI: 1,24 - 1,55). Es ergab sich ein nicht signifikanter Schwellenwert von 0,1 Gy mit einem 95 %-Vertrauensintervall von < 0 bis 0,8 Gy.

4.2.2 Beruflich mit ionisierender Strahlung exponierte Personen

Zum Risiko einer beruflichen Exposition mit ionisierenden Strahlen liegen Studien von verschiedenen Berufsgruppen vor. Dazu zählen radiologisch-technische Assistenten, Personen mit Exposition gegenüber Aktiniden, Berufspiloten und Astronauten. Eine große prospektive Kohortenstudie an über 37 000 US-amerikanischen technischen Assistenten in der Radiologie („radiologic technologists“) [Cho 08] deutet darauf hin, dass die niedrigste kumulative Dosis für progressive Katarakte eine Größenordnung niedriger liegt als 2 Gy, wie es bisher angenommen wurde. Personen in der höchsten Kategorie erhielten eine Dosis von durchschnittlich etwa 60 mGy; sie haben ein erhöhtes Kataraktrisiko von ca. 20 % gegenüber Mitarbeitern in der niedrigsten Dosiskategorie. Das zusätzliche relative Risiko für eine Kataraktentwicklung in dieser Studie war 2,0 pro Gy (95 %-Vertrauensbereich von -0,7 bis 4,7) und damit nicht signifikant verschieden von Null. In der Analyse zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit vom Alter bei Beginn der Exposition mit einem relativen Risiko (im Vergleich zu Personen < 30 Jahren) von 7,6 (95 %-KI: 6,4 - 9,0) für 40- bis 44-Jährige. Diese Studie basiert auf Fragebögen und erfasst somit nur die klinisch relevanten Fälle. Der positive prädiktive Wert einer Selbstauskunft für Katarakte liegt erfahrungsgemäß in der Größenordnung von 76 % für Katarakte und von 95 % für Kataraktoperationen [Bow 03].

In einer Kohortenstudie unter Rentnern (medianes Alter: 76 Jahre), die früher beruflich mit Aktiniden exponiert waren und die in den U.S. Transuranium and Uranium Registries aufgenommen waren [Jac 05], wurden die Kataraktfälle ermittelt. Unter den 97 Personen mit nahtloser Expositionshistorie wurden 65 Kataraktfälle beschrieben, davon 31 % posteriore subkapsuläre Katarakte. Bei 18 von 24 Arbeitern (75 %), deren Lebenszeitdosis im Bereich über 200 mSv lag, traten Katarakte auf, bei Dosen < 200 mSv bei 47 von 73 Arbeitern (64 %). Dabei war jeweils der Anteil posterior subkapsulärer Katarakte höher als in populationsbasierten Studien mit Probanden ohne Strahlenbelastung [Jac 05]. Allerdings wurde dabei der Einfluss des Lebensalters und des Geschlechts nicht berücksichtigt.

Eine Fallkontrollstudie bei 445 Berufspiloten [Raf 05] untersuchte 71 nukleäre, 102 kortikale, 69 zentrale und 32 posteriore subkapsuläre Katarakte. Diese Arbeit wird kontrovers diskutiert [Fac 06]. Auch hier erfolgte die „Quantifizierung“ der Linsentrübung mittels Spaltlampe; Scheimpflug- und Retroilluminationsdaten – obwohl erhoben – wurden nicht zur Analyse herangezogen. Aufgrund mangelnder Daten wurden nur 79 Personen in die Analyse einbezogen. Als Risikofaktoren wurden Alter, Nikotinkonsum und Freizeitverhalten (Sonnenexposition) berücksichtigt. Als Katarakt wurde jede Reaktion Grad 1 oder höher entsprechend der WHO-Klassifikation [Thy 02] gewertet ohne Rücksicht auf die klinische Relevanz. Das relative Risiko für *nukleäre* Katarakte bei Piloten im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde mit 3 berechnet (95 %-KI: 1,4 - 6,4). Eine UVA-Exposition, die die Lokalisation der Katarakte erklären könnte (s.o.), wurde nicht diskutiert.

Bei 222 Astronauten mit mindestens einem Raumflug traten 48 Fälle von Linsentrübungen auf [Cuc 01]. Anzahl der Raumflüge, Alter der Astronauten und Inklination des Fluges (auf Grund des höheren Anteils an Schwerionen bei polnahen Flügen, und damit höherer biologischer Wirksamkeit der Strahlung (siehe 5.2.)) wurden als Risikofaktoren identifiziert. Es wurden zwei Gruppen von Astronauten verglichen (Dosis über oder unter 8 mSv) sowie das Intervall zwischen Auftreten der Katarakterkrankung und dem Zeitpunkt der ersten Weltraummission bestimmt; dabei führten die Flüge zu den Raumstationen Skylab und Mir zu den höchsten Linsendosen (87 bzw. 91 mSv). Katarakte traten in 10 % der Fälle in der hohen Dosisgruppe bereits 8 Jahre nach dem ersten Raumflug auf, aber erst nach über 15 Jahren in

der niedrigen Dosisgruppe. Der Risikoschätzer für die höhere Dosisgruppe betrug für 60- bzw. 65-Jährige 2,35 (95 %-KI: 1,01 - 5,51) bzw. 2,44 (95 %-KI: 1,20 - 4,98) jeweils für alle Kataraktformen. Bei spezifischen Kataraktformen war in beiden Altersgruppen nur das Risiko für die gemischten Formen aus nukleärer und posterior subkapsulärer Katarakt signifikant erhöht, in der Altersgruppe bis 65 Jahre auch die nukleäre Form allein. Ein Vergleich mit einer unbestrahlten Kontrollgruppe wurde nicht durchgeführt, obwohl auch Daten von 73 Astronauten ohne Raumflug zur Verfügung standen. Eine mögliche Beteiligung von UV-Strahlen wurde diskutiert, aber wegen fehlender Daten über die Exposition nicht in die weitere Betrachtung einbezogen.

Erste Untersuchungen an Astro-/Kosmonauten (n = 21) mit dem Scheimpflug-System ergaben erhöhte Trübungsgrade in der posterioren Rinde und der posterioren Kapsel [Ras 02, Jon 07]. Demgegenüber fanden sich beim konventionellen Flugpersonal der U.S. Navy/Airforce – entgegen der oben genannten Studie bei Berufspiloten [Raf 05] – Katarakte bevorzugt in der posterioren subkapsulären Region.

Eine Vielzahl von weiteren Studien, allerdings meist ebenfalls mit sehr geringen Fallzahlen und/oder kurzen Nachbeobachtungszeiten, deutet darauf hin, dass die Schwellendosis für die Kataraktentwicklung deutlich unter 1 Gy liegt. Auf diese Studien wird nicht weiter eingegangen.

4.2.3 *Tschernobyl-Liquidatoren*

Im Nachgang zum Reaktorunfall in Tschernobyl [Wor 07] wurden 8 607 Liquidatoren 12 und 14 Jahre nach Exposition im Rahmen einer prospektiven Studie ophthalmologisch untersucht (Spaltlampe, mit Pupillenerweiterung). In dieser Arbeit sind die Grade der Katarakte detailliert spezifiziert. Die Studienpopulation hatte bei der Exposition ein durchschnittliches Alter von 33 (\pm 7; SD) Jahren, bei der ersten Untersuchung von 45 Jahren und von 47 Jahren bei der zweiten Untersuchung. Damit war die Prävalenz der (nukleären) Alterskatarakt mit < 4 % erwartungsgemäß gering. Dennoch betrug die Prävalenz posteriorer subkapsulärer oder kortikaler Katarakte 25 %. Signifikante Risikoerhöhungen ergaben sich für höhergradige nicht-nukleäre Katarakte ab Dosen von 0,4 Gy, für verschiedene andere Endpunkte (z.B. Katarakte Grad 1 - 5, nicht-nukleäre Katarakte Grad 1 - 5) ab Dosen von 0,6 Gy. Die Autoren leiten daraus Schwellendosen von 0,5 Gy für alle Kataraktgrade und, unter anderem, von 350 mGy für Grad 1 (und damit klinisch nicht relevante Formen der Katarakt). Es ist allerdings zu erwarten, dass mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Exposition sowohl die Zahl als auch der Schweregrad der Linsentrübungen zunehmen wird. Es fand sich eine Zunahme des Katarakttrisikos mit dem Alter bei Exposition, mit einer kumulativen Inzidenz von 8,5 % für < 25 Jahre bis zu 53,4 % \geq 40 Jahre.

Bei Personen, die nach hoher Strahlenexposition Symptome der akuten Strahlenkrankheit entwickelten, fanden sich Katarakte ab einer Dosis von 2,6 Gy. Die Zahl der untersuchten Personen verringerte sich von ursprünglich 83 im Zeitraum von 1986-1990 auf 69 im Jahr 2005 [Nad 03; Gal 07].

4.2.4 *Patienten nach diagnostischer und/oder therapeutischer Strahlenexposition*

Frühe Studien zur Strahlenkatarakt sind auf Grund methodischer Mängel bei der Diagnostik meist wenig aussagekräftig. Merriam und Focht [Mer 57] untersuchten 233 Strahlentherapie-Patienten, von denen innerhalb von ca. 9 Jahren 128 eine Katarakt entwickelten. Die niedrigste Dosis, bei der Katarakte beobachtet wurden, betrug 2 Gy bei einer Expositions-

dauer von 3 Wochen und 4 Gy bei einer Expositionsdauer von 3 Monaten bzw. 5,5 Gy bei noch längeren Behandlungsdauern. Hier ist anzumerken, dass nur wenige Patienten (34/233) niedrige Dosen erhalten hatten und die Nachbeobachtungszeit möglicherweise für die Kataraktentstehung bei diesen niedrigen Dosen zu begrenzt war.

Hall et al. [Hal 99] untersuchten über 400 Kinder, die wegen eines Haut-Hämangioms im Alter unter 18 Monaten (überwiegend im Gesicht, Linsendosen von unter 0,5 bis über 1,0 Gy) bestrahlt wurden; als Kontrollgruppe wurden knapp 100 nicht-bestrahlte Kinder eingeschlossen. Es fand sich ein erhöhtes Risiko von ca. 50 % pro Gy für kortikale und posterior subkapsuläre Katarakte; dabei wurde in Bezug auf Untersuchungsalter, Dosisrate und Steroid-Behandlung normiert.

Benyunes und Mitarbeiter [Ben 95] untersuchten Katarakte bei Patienten nach Ganzkörperbestrahlungen im Rahmen einer Leukämiebehandlung im Erwachsenenalter. Die Strahledosen betragen zwischen 10 Gy (Einzeitbestrahlung) und 12 - 15,75 Gy (fraktioniert über wenige Tage). Es zeigte sich ein deutlicher Effekt der Dosis-Fraktionierung (siehe 5.1), mit einer Kataraktinzidenz nach im Mittel 5 Jahren von 30 - 35 % vs. etwa 80 % nach Einzeitexposition. Patienten, die eine zusätzliche Kortisonbehandlung erhielten, zeigten eine signifikant erhöhte Kataraktinzidenz (45 % vs. 38 %, $p < 0,0001$). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch van Kempen-Harteveld und seine Mitarbeiter [vKem 00].

Bei Patienten nach computertomographischen Untersuchungen [Kle 93] wurde eine erhöhte Prävalenz an posterioren subkapsulären Katarakten beschrieben mit der Schlussfolgerung, dass bereits Dosen in der Größenordnung von 0,1 - 0,3 Gy kataraktogen sein könnten.

Auch in der Untersuchung der radiologischen technischen Assistenten („radiation technologists“) [Cho 08] zeigte sich eine signifikant erhöhte Kataraktinzidenz mit einem Risikofaktor von 1,25 (95 %-KI: 1,06 - 1,47) bei Personen, die aus nicht-beruflichen Gründen ≥ 3 Kopf-/Hals-Röntgenaufnahmen erhalten hatten, gegenüber Personen mit weniger oder keinen Aufnahmen im Schädelbereich.

4.2.5 *Personen mit erhöhter zivilisatorischer Strahlenexposition aus der Umwelt*

Chen et al. [Che 01] untersuchten eine Gruppe von 114 Personen in Taiwan, die aufgrund des Aufenthalts in Co-60-kontaminierten Gebäuden einer erhöhten chronischen Strahlenexposition ausgesetzt waren. Die Linsenveränderungen wurden durch Spaltlampenuntersuchungen nach Pupillenerweiterung evaluiert. Es erfolgte eine Einteilung in Altersgruppen < 20 / $20 - 40$ / > 40 Jahre. Die kumulativen Dosen wurden nach dem Taiwan Cumulative Dose (TCD)-Estimation-System abgeschätzt. Eine signifikante, dosisabhängige Zunahme von Linsenveränderungen wurde bevorzugt in der Altersgruppe < 20 Jahre gefunden.

5 Einflussfaktoren auf die Strahlenwirkung

5.1 Fraktionierungs-/Dosisleistungseffekt und Zeitfaktor

Bei der Betrachtung des Einflusses der Gesamtexpositionsdauer muss klar zwischen zwei gänzlich unterschiedlichen Prozessen unterschieden werden: (i) der Erholung von sog. subletalen Strahlenschäden und (ii) der Proliferation der Zielzellen während der protrahierten

Exposition oder zwischen einzelnen Expositionen. Beide Prozesse führen zu einer Erhöhung der Strahlentoleranz.

Die Effektivität einer definierten Strahlendosis sinkt, wenn diese auf mehrere Fraktionen aufgeteilt wird oder wenn die Bestrahlung über wenige Stunden/Tage ausgedehnt wird (*Fraktionierungs- bzw. Dosisleistungseffekt*).

Bei Ganzkörperbestrahlung zur Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation mit unterschiedlichen Dosisleistungen zeigt sich übereinstimmend in allen Studien eine deutliche Reduktion der Kataraktinzidenz, wenn die Dosisleistung verringert wird. So beobachten Van Kempen-Hartefeld et al. [vKem 02] eine Reduktion der Katarakthäufigkeit nach 14 Jahren von 100 % bei Bestrahlung mit 10 Gy bei einer Dosisleistung von 0,25 Gy/min auf ca. 10 % bei 8 Gy mit 0,02 Gy/min. Ebenso berichten Belkacémi et al. [Bel 1998] eine signifikante Reduktion der Katarakthäufigkeit bei fraktionierter gegenüber Einzeitbestrahlung sowie bei niedriger Dosisleistung ($< 0,05$ Gy/min) im Vergleich zu moderaten oder hohen Dosisleistungen. Die Analyse der Daten von Van Kempen-Hartefeld et al. [vKem 02] durch Thames et al. [Tha 84] ergibt einen sehr ausgeprägten Fraktionierungs- bzw. Dosisleistungseffekt-Wert. Diese Ergebnisse sind in klarer Übereinstimmung mit den Untersuchungen zur Reparatur von DNA-Schäden in Linsenzellen nach Strahlenexposition (siehe oben).

Ein weiterer Faktor der Strahlentoleranz von Geweben ist der Zeitfaktor, d. h. eine Zunahme der Strahlentoleranz bei langen Bestrahlungspausen oder auch unter einer protrahierten Exposition über Wochen/Monate. Sie basiert auf einer Vermehrung der Zielzellen („Repopulierung“) und führt damit zu einer Erhöhung der Dosis, die für einen bestimmten Effekt nötig ist.

Beim Vergleich der Kataraktinzidenzen bei Populationen mit einer langfristig protrahierten Exposition bei beruflicher Strahlenexposition [Cho 08, Raf 05] oder hohen Umgebungsdosen [Che 01] finden sich keine systematischen Unterschiede im Vergleich zu Personengruppen mit einer einzeitigen oder kurzfristigen Exposition.

Somit kann mit einer Reduktion des Kataraktrisikos nur gerechnet werden, wenn sich die Expositionsdauer – bei identischer Dosis – von einer Einzeitexposition auf wenige Stunden bis Tage ausdehnt und der Fraktionierungs- bzw. Dosisleistungseffekt zum Tragen kommt. Bei einer Verlängerung der Exposition über Monate bis Jahre, bis hin zur Lebenszeitexposition, kann von keiner deutlichen Verringerung des Kataraktrisikos ausgegangen werden.

5.2 Einfluss der Strahlenqualität

Es liegen mehrere (experimentelle) Untersuchungen zum Einfluss der Strahlenqualität (RBW: Relative Biologische Wirksamkeit) auf die Kataraktinduktion vor. Diese beinhalten bevorzugt die Exposition mit Neutronen, aber auch schwere Ionen. Worgul et al. [Wor 96] schließen aus eigenen Untersuchungen an Ratten und einer Übersicht über die relevante Literatur, dass für niedrige Neutronen-Dosen (< 10 mGy) eine RBW deutlich über 20 angenommen werden muss. Zu einem ähnlichen Schluss kommen Merriam et al. [Mer 84] und Brenner et al. [Bre 91] für Argon-Ionen. Derart hohe RBW-Werte ergeben sich aus der geringen Wirksamkeit der Referenzstrahlung (Röntgenstrahlung) im untersuchten Dosisbereich. Mit steigenden Dosen nimmt die RBW ab.

5.3 Zusammenfassung und Bewertung

Die Augenlinse ist ein sehr strahlenempfindliches Organ; ionisierende Strahlung führt nach einer Latenzzeit, die mehrere Jahrzehnte umfassen kann, zu einer progressiven Trübung (Katarakt) und damit häufig zur Erblindung, wenn die getrübte Linse nicht operativ ersetzt wird. Die nationalen und internationalen Strahlenschutzgremien haben dieser Tatsache durch die Einführung von speziellen Grenzwerten für die Linse Rechnung getragen (StrlSchV § 55 (2), RöV § 31a (3): 150 mSv/Jahr; Personen unter 18 Jahren 15 mSv/Jahr).

Neuere epidemiologische Untersuchungen, vor allem an Überlebenden der Atombombenabwürfe auf Hiroshima und Nagasaki [Nak 06, Ner 07], an Liquidatoren des havarierten Reaktors in Tschernobyl [Wor 07] sowie an „radiologic technologists“ in den USA [Cho 08] konnten keinen Schwellenwert nachweisen, unterhalb dessen eine Schädigung der Augenlinse durch ionisierende Strahlung mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann; mit hoher Wahrscheinlichkeit ist die Schwellendosis $<0,8$ Gy. Dabei bewegen sich die niedrigsten gemessenen bzw. rekonstruierten Strahlendosen im Bereich von 5 - 100 mGy. Die 95 %-Konfidenzintervalle für mögliche Schwellendosen schließen dabei in vielen Fällen den Nullwert mit ein, so dass nicht mehr von der Existenz einer Schwellendosis ausgegangen werden kann.

Für spontane Katarakte besteht eine signifikante genetische Prädisposition; Untersuchungen hierzu sind unter Verwendung genetisch veränderter Versuchstiere möglich. Es ist anzunehmen, dass auch beim Menschen genetische Risikofaktoren vorliegen; Hinweise darauf ergeben sich auch aus der unterschiedlichen Kataraktinzidenz bei Populationen mit unterschiedlicher Abstammung, die unter vergleichbaren Lebensumständen leben.

In verschiedenen Studien wurde eine Erhöhung der Kataraktrate nach Strahlenexpositionen in der Größenordnung von 0,5 Gy und relative Risiken von ungefähr 1,5 nach Strahlenexposition von 1 Gy beobachtet. Da vergleichbare Effekte nach kurzfristigen Expositionen und nach Expositionen, die über einen längeren Zeitraum auftraten, beobachtet wurden, sind diese Dosis- und Risikowerte nicht zum Grenzwert für eine jährliche Augenlinsendosis, sondern zu einer Berufslebensdosis in Beziehung zu setzen. Der gegenwärtig nach der Strahlenschutzverordnung geltende jährliche Grenzwert der Augenlinsendosis von 0,15 Gy entspricht bei einer 20-jährigen Expositionszeit einer kumulativen Dosis von 3 Gy. Diese Dosis ist fast um den Faktor 6 höher als die Dosis, für die zusätzliche Katarakte beobachtet wurden, und bewirkt nach dem heutigen Kenntnisstand mehr als eine Verdoppelung des spontanen Kataraktisikos.

Literatur

- [Abr 06] Abraham, A. G.; Condon, N. G.; West Gower, E.: The new epidemiology of cataract. *Ophthalmol Clin North Am.* 19:415-25, 2006
- [Auf 05] Auffarth, G. U.; Rabsilber, T. M.; Reuland, A. J.: New methods for the prevention of posterior capsule opacification. *Ophthalmologie* 102:579-86, 2005

- [Bel 98] Belkacémi, Y.; Labopin, M.; Vernant, J. P.; Prentice, H. G.; Tichelli, A.; Schattenberg, A.; Boogaerts, M. A.; Ernst, P.; Della, Volpe A.; Goldstone, A.H.; Jouet, J. P.; Verdonck, L. F.; Locasciulli, A.; Rio, B.; Ozsahin, M.; Gorin, N. C.: Cataracts after total body irradiation and bone marrow transplantation in patients with acute leukemia in complete remission: a study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 41:659-68, 1998
- [Ben 95] Benyunes, M. C.; Sullivan, K. M.; Deeg, H. J.; Mori, M.; Meyer, W.; Fisher, L.; Bensinger, R.; Jack, M.K.; Hicks, J.; Witherspoon, R.; Buckner, C. D.; Hansen, J. A.; Appelbaum, F. R.; Storb, R.: Cataracts after bone marrow transplantation: long-term follow-up of adults treated with fractionated total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 32: 661-70, 1995
- [Boc 08] Bockelbrink, A.; Roll, S.; Ruether, K.; Rasch, A.; Greiner, W.; Willich, S. N.: Cataract surgery and the development or progression of age-related macular degeneration: a systematic review. *Surv Ophthalmol.* 53: 359-67, 2008
- [Bow 03] Bowie, H.; Congdon, N.; Lai, H. et al.: Validity of a personal and family history of cataract and cataract surgery in genetic studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 44:2905-2908, 2003
- [Bre 91] Brenner, D. J.; Medvedovsky, C.; Huang, Y.; Merriam, G. R. Jr.; Worgul, B. V.: Accelerated heavy particles and the lens. VI. RBE studies at low doses. *Radiat Res.* 128:73-81, 1991
- [Che 01] Chen, W. L.; Hwang, J. S.; Hu, T. H.; Chen, M. S.; Chang, W. P.: Lenticular opacities in populations exposed to chronic low-dose-rate gamma radiation from radiocontaminated buildings in Taiwan. *Radiat Res.* 156:71-7, 2001
- [Cho 08] Chodick, G.; Bekiroglu, N.; Hauptmann, M.; Alexander, B. H.; Freedman, D. M.; Doody, M. M.; Cheung, L. C.; Simon, S. L.; Weinstock, R. M.; Bouville, A.; Sigurdson, A. J.: Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists. *Am J Epidemiol.* 168:620-631, 2008
- [Chos 83] Choshi, K.; Takaku, I.; Mishima, H.; Takase, T.; Neriishi, S.; Finch, S. C.; Otake, M.: Ophthalmologic changes related to radiation exposure and age in adult health study sample, Hiroshima and Nagasaki. *Radiat Res.* 96:560-79, 1983
- [Chr 56] Christenberry, K. W.; Furth, J.; Hurst, G. S.; Melville, G. S.; Upton, A. C.: The relative biological effectiveness of neutrons, X-rays, and gamma rays for the production of lens opacities: observations on mice, rats, guinea-pigs, and rabbits. *Radiology* 67:686-696, 1956
- [Chy 93] Chylack, L. T. Jr.; Wolfe, J. K.; Singer, D. M. et al.: The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol.* 111:831-6, 1993

- [Con 03] Congdon, N. G.; Taylor, H. R.: Age-related cataract. In: *The Epidemiology of Eye Disease* (eds.: Johnson, G. J., Minassian, D. C., Weale, R. A., West, S. K.); Arnold, London, S105-S19, 2003
- [Con 04] Congdon, N.; Vingerling, J. R.; Klein, B. E.; West, S.; Friedman, D. S.; Kempen, J.; O'Colmain, B.; Wu, S. Y.; Taylor, H. R.: Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of cataract and pseudophakia/aphakia among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 122:487-94, 2004
- [Cuc 01] Cucinotta, F. A.; Manuel, F. K.; Jones, J.; Iszard, G.; Murrey, J.; Djojonegro, B.; Wear, M.: Space Radiation and cataracts in astronauts. *Radiat Res.* 156:460–6, 2001
- [Dar 70] Darden, E. B. Jr.; Christenberry, K. W.; Beauchamp, J. J.; Bender, R. S.; Jernigan, M. C.; Conklin, J. W.; Upton, A. C.: Comparison of 60-MeV protons and 300-kVp X-rays for induction of lens opacities in RF mice. *Radiat Res.* 43:598-612, 1970
- [Das 90] Das, B. N.; Thompson, J. R.; Patel, R.; Rosenthal, A. R.: The prevalence of age related cataract in the Asian community in Leicester: a community based study. *Eye.* 4:723-6, 1990
- [Das 94] Das, B.N.; Thompson, J. R.; Patel, R.; Rosenthal, A. R.: The prevalence of eye disease in Leicester: a comparison of adults of Asian and European descent. *J R Soc Med.* 87:219-22, 1994
- [Eva 56] Evans, T. C.; Leinfelder, P. J.; Rhody, R. B.; Richards, R. D.; Riley, E. F.: The relative biological effectiveness of fast-neutron and X-radiation. Survival and cataract studies of Swiss Mice. *Radiol.* 67: 673-685, 1956
- [Fac 06] Facius, R.: No evidence for the causation by cosmic radiation of nuclear cataracts in pilots. *Arch Ophthalmol.* 124:1369-70, 2006
- [Fer 06] Ferrufino-Ponce, Z. K.; Henderson, B. A.: Radiotherapy and cataract formation. *Semin Ophthalmol.* 21:171-80, 2006
- [Fra 08] Francis, Simpanya M.; Ansari, R. R.; Leverenz, V; Giblin, F. J.: Measurement of Lens Protein Aggregation in Vivo Using Dynamic Light Scattering in a Guinea Pig/UVA Model for Nuclear Cataract. *Photochem Photobiol.* [Epub ahead of print], 2008
- [Gaj 77] Gajewski, A. K.; Majewska, K.; Słowikowska, M. G.; Chomiczewski, K.; Kulig, A.: Types and rates of cataract development in mice irradiated at different ages. *Radiat Res.* 71:471-80, 1977
- [Gal 07] Galstyan, I. A.; Guskova, A. K.; Nadejina, N. M.: Consequences of radiation exposure during the accident at the Chernobyl nuclear power plant. *Med Radiol Radiat Safety* 52:525-13 (Russisch), 2007
- [Gra 03] Graw, J.: The genetic and molecular basis of congenital eye defects. *Nature Rev Genet.* 4:876-88, 2003

- [Gre 08] Grewal, D.; Jain, R.; Brar, G. S.; Grewal, S. P. S.: Pentacam Tomograms: a novel method for quantification of posterior capsule opacification. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49:2004-8, 2008
- [Hal 99] Hall, P.; Granath, F.; Lundell, M.; Olsson, K.; Holm, L. E.: Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. *Radiat Res.* 152:190-5, 1999
- [ICRP 07] ICRP: The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Orlando-Amsterdam-Tokyo-Singapore: Elsevier, 2007
- [Jac 05] Jacobson, B. S.: Cataracts in retired actinide-exposed radiation workers. *Radiat Prot Dosimetry* 113:123-5, 2005
- [Jam 07] James, E. R.: The etiology of steroid cataract. *J Ocul Pharmacol Ther.* 23:403-20, 2007
- [Jon 07] Jones, J. A.; McCarten, M.; Manuel, K.; Djojonegoro, B.; Murray, J.; Feiversen, A.; Wear, M.: Cataract formation mechanisms and risk in aviation and space crews. *Aviat Space Environ Med.* 78 Suppl:A56-66, 2007
- [Kle 93] Klein, B. E.; Klein, R.; Linton, K. L.; Franke, T.: Diagnostic x-ray exposure and lens opacities: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Public Health* 83:588-90, 1993
- [Klei 07] Kleiman, N. J.; David, J.; Elliston, C.D.; Hopkins, K. M.; Smilenov, L. B.; Brenner, D. J.; Worgul, B. V.; Hall, E. J.; Lieberman, H. B.: Mrad9 and atm haploinsufficiency enhance spontaneous and X-ray-induced cataractogenesis in mice. *Radiat Res.* 168:567-73, 2007
- [Mal 06] Malmström, T.; Kröger, R. H.: Pupil shapes and lens optics in the eyes of terrestrial vertebrates. *J Exp Biol.* 209:18-25, 2006
- [McC 00] McCarty, C. A.; Nanjan, M. B.; Taylor, H. R.: Attributable risk estimates for cataract to prioritize medical and public health action. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 41:3720-3725, 2000
- [McC 02] McCarty, C. A.; Taylor, H. R.: A review of the epidemiologic evidence linking ultraviolet radiation and cataract. *Dev Ophthalmol.* 35:21-31, 2002
- [Mer 57] Merriam, G. R. Jr.; Focht, E. F.: A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 77:759-85, 1957
- [Mer 73] Merriam, G. R. Jr.; Szechter, A.: The effect of age on the radiosensitivity of rat lenses. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 71:88-108; discussions 108-10, 1973
- [Mer 75] Merriam, G. R. Jr.; Szechter, A.: The relative radiosensitivity of rat lenses as a function of age. *Radiat Res.* 62:488-97, 1975

- [Mer 83] Merriam, G. R. Jr.; Worgul, B. V.: Experimental radiation cataract--its clinical relevance. *Bull N Y Acad Med.* 59:372-92, 1983
- [Mer 84] Merriam, G. R. Jr.; Worgul, B. V.; Medvedovsky, C.; Zaider, M.; Rossi, H. H.: Accelerated heavy particles and the lens. I. Cataractogenic potential. *Radiat Res.* 98:129-40, 1984
- [Min 04] Minamoto, A.; Taniguchi, H.; Yoshitani, N.; Mukai, S.; Yokoyama, T.; Kumagami, T.; Tsuda, Y.; Mishima, H. K.; Amemiya, T.; Nakashima, E.; Neriishi, K.; Hida, A.; Fujiwara, S.; Suzuki, G.; Akahoshi, M.: Cataract in atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol.* 80:339-345, 2004
- [Nad 03] Nadejina, N. M.; Galstian, I. A.; Savisky, A. A.; Kashirina, O. G.; Filin, S. V.; Rtischeva, J. N.; Quvacheva, I.V.; Ivanova, E. U.; Pushkin, L. N.: Late effects of acute radiation sickness. *Med Radiol Radiat Safety* 48:17-27, 2003
- [Nak 06] Nakashima, E.; Neriishi, K.; Minamoto, A.: A reanalysis of atomic bomb cataract data, 2000-2002: a threshold analysis. *Health Phys.* 90:154-160, 2006
- [Nef 69] Nefzger, M. D.; Miller, R. J.; Fujino, T.: Eye findings in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki: 1963-1964. *Am J Epidemiol.* 89:129-38, 1969
- [Ner 07] Neriishi, K.; Nakashima, E.; Minamoto, A.; Fujiwara, S.; Akahoshi, M.; Mishima, H. K.; Kitaoka, T.; Shore, R. E.: Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. *Rad Res.* 168:404-8, 2007
- [Ota 82] Otake, M.; Schull, W.J.: The relationship of gamma and neutron radiation to posterior lenticular opacities among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. *Radiat Res.* 92:574-95, 1982
- [Ota 90] Otake, M.; Schull, W. J.: Radiation-related posterior lenticular opacities in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors based on the DS86 dosimetry system. *Radiat Res.* 121:3-13, 1990
- [Ota 92] Otake, M.; Finch, S. C.; Choshi, K.; Takaku, I.; Mishima, H.; Takase, T.: Radiation-related ophthalmological changes and aging among Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors: a reanalysis. *Radiat Res.* 131:315-24, 1992
- [Pow 94] Powe, N. R.; Schein, O. D.; Gieser, S. C.; Tielsch, J. M.; Luthra, R.; Javitt, J.; Steinberg, E. P.: Synthesis of the literature on visual acuity and complications following cataract extraction with intraocular lens implantation. Cataract Patient Outcome Research Team. *Arch Ophthalmol.* 112:239-52, 1994. Erratum in: *Arch Ophthalmol.* 112:889, 1994
- [Raf 05] Rafnsson, V.; Olafsdottir, E.; Hrafnkelsson, J.; Sasaki, H.; Arnarsson, A.; Jonasson, F.: Cosmic radiation increases the risk of nuclear cataract in airline pilots: a population-based case-control study. *Arch Ophthalmol.* 123:1102-5, 2005. Comment in: *Arch Ophthalmol.* 124:1369-70; author reply 1370-1, 2006

- [Ras 02] Rastegar, N.; Eckart, P.; Mertz, M.: Radiation-induced cataract in astronauts and cosmonauts. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 240:543-7, 2002
- [Ril 56] Riley, E. F.; Evans, T. C. ; Rhody, R. E.; Leinfelder, P. J.; Richards, R. D.: The Relative Biological Effectiveness of Fast-Neutrons and X-Radiation. *Radiology* 67:673-685, 1956
- [Sche 75] Schenken, L. L.; Hagemann, R. F.: Time/dose relationships in experimental radiation cataractogenesis. *Radiol.* 117, 193-198, 1975
- [Schn 08] Schneider, J.; Illig, T.; Rosenberger, A.; Bickeböller, H.; Wichmann, H. E.: Detection of ATM gene mutations in young lung cancer patients: a population-based control study. *Arch Med Res.* 39, 226-231, 2008
- [StrlSchV 01] Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV), in der Fassung der Bekanntmachung vom 20. Juli 2001, BGBl. I S. 1714, ber. I 2002 S. 1459, geändert durch Verordnung zur Änderung der Röntgenverordnung und anderer atomrechtlicher Verordnungen vom 18. Juni 2002, BGBl. I S. 1869, 1903
- [Thy 02] Thylefors, B.; Chylack, L. T. Jr.; Konyama, K.; Sasaki, K.; Sperduto, R.; Taylor, H. R.; West, S.: WHO Cataract Grading Group. A simplified cataract grading system. *Ophthalmic Epidemiol.* 9:83-95, 2002
- [Tha 84] Thames, H. D. Jr.; Withers, H. R.; Peters, L. J.: Tissue repair capacity and repair kinetics deduced from multifractionated or continuous irradiation regimens with incomplete repair. *Br J Cancer Suppl.* 6:263-9, 1984
- [Upt 56] Upton, A. C.; Christenberry K. W.; Melville G. S.; Furth, J.; Hurst, G. S.: The relative biological effectiveness of neutrons, X-rays, and gamma rays for the production of lens opacities: observations on mice, rats, guinea-pigs, and rabbits. *Radiology* 67:686-696, 1956
- [vKem 00] Van Kempen-Harteveld, M. L.; Struikmans, H.; Kal, H. B.; van der Tweel, I.; Mourits, M. P.; Verdonck, L. F.; Schipper, J.; Battermann, J. J.: Cataract-free interval and severity of cataract after total body irradiation and bone marrow transplantation: influence of treatment parameters. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 48:807-15, 2000
- [vKem 02] Van Kempen-Harteveld, M. L.; Belkacémi, Y.; Kal, H. B.; Labopin, M.; Frassoni, F.: Dose-effect relationship for cataract induction after single-dose total body irradiation and bone marrow transplantation for acute leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 52:1367-74, 2002
- [Wes 98] West, S. K.; Muñoz, B.; Schein, O. D.; Duncan, D. D.; Rubin, G. S.: Racial differences in lens opacities: The salisbury eye evaluation (SEE) project. *Am J Epidemiol.* 148:1033-1039, 1998
- [Wil 97] Wilde, G.; Sjöstrand, J.: A clinical study of radiation cataract formation in adult life following γ irradiation of the lens in early childhood. *Br J Ophthalmol.* 81:261-266, 1997

- [Wol 08] Wolf, N.; Pendergrass, W.; Singh, N.; Swisshelm, K.; Schwartz, J.: Radiation cataracts: mechanisms involved in their long delayed occurrence but then rapid progression. *Mol Vis.* 14:274-85, 2008
- [Wor 86] Worgul, B. V.; Merriam, G. J. Jr.; Medvedovsky, C.: Accelerated heavy particles and the lens II. Cytopathological changes. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 27:108-114, 1986
- [Wor 89] Worgul, B. V.; Merriam, G. R. Jr.; Medvedovsky, C.: Cortical cataract development – an expression of primary damage to the lens epithelium. *Lens Eye Toxic Res.* 6:559-71, 1989
- [Wor 96] Worgul, B. V.; Medvedovsky, C.; Huang, Y.; Marino, S. A.; Randers-Pehrson, G.; Brenner, D. J.: Quantitative assessment of the cataractogenic potential of very low doses of neutrons. *Radiat Res.* 145:343-9, 1996
- [Wor 96] Worgul, B. V.; Kundiev, Y.; Likhtarev, I.; Sergienko, N.; Wegener, A.; Medvedovsky, C. P.: Use of subjective and nonsubjective methodologies to evaluate lens radiation damage in exposed populations – an overview. *Radiat Environ Biophys.* 35:137-44, 1996
- [Wor 02] Worgul, B. V.; Smilenov, L.; Brenner, D. J.; Junk, A.; Zhou, W.; Hall, E. J.: Atm heterozygous mice are more sensitive to radiation-induced cataracts than are their wild-type counterparts. *Proc Natl Acad Sci. USA* 99: 9836-9839, 2002
- [Wor 05] Worgul, B. V.; Smilenov, L.; Brenner, D. J.; Vazquez, M.; Hall, E. J.: Mice heterozygous for the ATM gene are more sensitive to both X-ray and heavy ion exposure than are wildtypes. *Adv Space Res.* 35:254-259, 2005
- [Wor 07] Worgul, B. V.; Kundiyeu, Y. I.; Sergiyenko, N. M.; Chumak, V. V.; Vitte, P. M.; Medvedovsky, C.; Bakhanova, E. V.; Junk, A. K.; Kyrychenko, O. Y.; Musijachenko, N. V.; Shylo, S. A.; Vitte, O. P.; Xu, S.; Xue, X.; Shore, R. E.: Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. *Rad Res.* 167:233, 243, 2007
- [Zin 86] Zintz, C.; Beebe, D. C.: Morphological and cell volume changes in the rat lens during the formation of radiation cataracts. *Exp Eye Res.* 42:43-54, 1986

Tabelle 1: Untersuchungen zur Kataraktenentstehung nach Strahlenbelastung bei der Maus (Röntgen- und γ -Strahlung)

Erste Schäden (Dosis; Zeit n. Bestrahlung)	applizierte Dosen	Schwellendosis	Beobachtungsdauer (gesamt)	Endpunkt	Energie	Dosisleistung	Alter	Mausstamm	Referenz
33 rep; 8 Mo [1 rep = 9,3 mGy]	33-333 rep	0,15-0,30 rep	36 Monate	Grad 1-4	250 kV	70-80 rep/min	8-14 Wo	RF LAF1 RF	Upt 56
100 r; 1 Jahr (1 rep = 9,3 mGy)	100-1000 rep	Nicht berechnet [CD ₅₀ : 775 rep]	1 Jahr	Grad 1-3	200/250 kV	33 rep/min	10-14 Wo	Swiss albino	Ril 56
50 rad, 117 Tage	50-456 rad	Nicht berechnet	500 Tage	2%, 10% Trübung	300 kV	60-90 R/min	8 Wo	RF nur Weibchen verwendet	Dar 70
900 R; 6 Mo	700-2200 R	Nicht berechnet; [CD ₅₀ : 835 R]	6 Monate	Grad 1-3; Ergebnisse nur für Grad 3	270 kV	130 R/min	14-16 Wo	Ha/ICR	Sche 75
Komplexe Altersabhängigkeit	300 R	Nicht berechnet	Lebenslang (>700 Tage)	Grad 1-5	170 kV	42 R/min	1-7 Tage 1-52 Wo	A	Gaj 77
0,5 Gy; 10 Wo	0,5-4,0 Gy	Nicht berechnet	Lebenslang	Grad 1-4	250 kV	0,5 Gy/min	4 Wo	Atm ^{+/+} ; Atm ^{-/-} 129SvEv, Black Swiss	Wor 02
0,5 Gy; 10 Wo	0,5 Gy	Nicht berechnet	Lebenslang	Grad 1-4	250 kV	0,5 Gy/min	4 Wo	Atm ^{+/+} ; Mrad9 ^{+/+} 129SvEv, Black Swiss	Klei 07

Alle Dosisangaben sind Originalangaben aus den entsprechenden Veröffentlichungen.

Schwellendosis: Dosis, unterhalb der keine Wirkung zu erwarten ist.

Zur Interpretation der Graduierung der Katarakte siehe 2.1

rep: röntgen equivalent physical

Tabelle 2: Untersuchungen zur Kataraktensteigerung nach Strahlenbelastung beim Menschen (Röntgen- und γ -Strahlung)

Erste Veränderungen bei	Schwellendosis	OR	Beobachtungsdauer (gesamt)	Endpunkt	Energie/Ereignis	Dosimetrie	Alter	Referenz
Keine Angabe	Nicht berechnet	1,45 KI: 1,08-1,95	Lebenslang	Katarakt (nukleär, posterior subkapsulär)	Fragebogen nach med. Bestrahlung (0,47 R-37,75 R)	keine	43-84 J.	Kle 93
20% Katarakt nach 2 Jahren	Nicht berechnet	Nicht berechnet	2-18 Jahre	Katarakt (nukleär, posterior subkapsulär)	Strahlentherapie (1x10 bis 7x2,25 Gy)	Behandlungsschema	≥16 J.	Ben 95
0,06-0,12 Gy am unbehandelten Auge	Nicht berechnet	Nicht berechnet	30-45 Jahre	Grade 1-8	Strahlentherapie 1-11 Gy	Berechnet	2-13 Mo	Wil 97
0,5 Gy	Nicht berechnet	1,35-1,50 (pro Gy) KI: 1,07-2,08	34-54 Jahre	LOCS \geq Stufe 1 (nukleär, kortikal, posterior subkapsulär)	Strahlentherapie (<0,5 - >1,0 Gy)	Berechnet n. Phantom; gemessen mit Dosimeter	<18 Mo	Hal 99
30 Mo	Nicht berechnet	Nicht berechnet	Bis 10 Jahre	Stufen 1-4	Strahlentherapie (1x8 - > 2x6 Gy)	Behandlungsschema	14-56 J.	vKem 00
Keine Werte	Nicht berechnet	Nicht berechnet	14 Jahre	LOCS III (Stufen 1-2)	>5 mSv / Jahr Umweltdosis	Schätzung	≤20; 20-40; >40 J.	Che 01
< 8mSv	Nicht berechnet	Nur Vergleich <8 mSv vs. >8mSv	Über 30 Jahre	Katarakt (nukleär, posterior subkapsulär etc.)	Astronauten; keine Kontrollen	Dosimeter	~39-45 J.	Cuc 01
0,2 Sv	Nicht berechnet	1,29-1,41 KI: 1,12-1,64	55-57 Jahre	LOCS II	A-Bombe	DS86	0-13 J >13 J.	Min 04
0-50 mSv	Nicht berechnet	Nicht berechnet	Berufszeitraum	Befragte Augenärzte	Actinium-Arbeiter	Dosimeter	~76 Jahre (Median)	Jac 05

Erste Veränderungen bei	Schwellendosis	OR	Beobachtungsdauer (gesamt)	Endpunkt	Energie/Ereignis	Dosimetrie	Alter	Referenz
22-48 mSv	Nicht berechnet	4,19 KI: 1,04-16,86	Bis 43 Jahre	>Stufe 1 (WHO)	Piloten	Berechnung (CARI-6)	<40 J.	Raf05
0,005-0,5 Sv	0,6 Sv KI (90%): <0,0-2,8	1,44 (pro Sv, für Alter = 10 J.) KI: 1,19-1,73	55-57 Jahre	Katarakt: kortikal, posterior subkapsulär	A-Bombe	DS02	0 - ≥15 J.	Nak 06
Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Lebenslang	Katarakt	Berufspiloten, Astronauten	grobe Schätzung	52-85 J.	Jon 07
0,005-0,5 Sv	0,1 Gy KI: <0-0,8 Gy)	1,39 (pro Sv) KI: 1,24-1,55	55-57 Jahre	Katarakt OP	A-Bombe	DS02	alle	Ner 07
100-249 mGy	0,34 Gy (95% KI: 0,19-0,68 Gy)	1,28-2,56 (pro Gy) KI: 1,1-5,4 (verschiedene Gruppen)	12-14 Jahre	Stufen 1-5	Tschernobyl	Individuelle od. Gruppensdosimetrie, EPR (Zähne), Berechnung	33±7 J.	Wor 07
3,2 Gy; 70 Mo	Nicht berechnet	Nicht berechnet	21	Katarakt bei 11 Patienten	Tschernobyl	Pat. mit akutem Strahlensyndrom	Keine Ang.	Gal 07
60 mGy	Nicht berechnet	1,18 (pro Gy) KI: 0,99-1,40	20 Jahre	Katarakt	US-Radiologie-Assistenten	Fragebogen	22-44 J.	Cho 08

Alle Dosisangaben sind Originalangaben
 Schwellendosis: Dosis, unterhalb der keine Wirkung zu erwarten ist. KI: Konfidenzintervall, wenn nicht anders angegeben: 95%
 Zur Interpretation der Graduierung der Katarakte siehe II.1. Für [Wor 07] sind die Grade in der Quelle definiert.
 In vielen Veröffentlichungen werden Störvariablen („confounder“) nicht erwähnt. Dies muss bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden.