

DIN EN ISO 19238



ICS 13.280; 17.240

Ersatz für
DIN EN ISO 19238:2020-05

**Strahlenschutz –
Durchführungskriterien für Dienstleistungslaboratorien zur Anwendung
der biologischen Dosimetrie mittels zytogenetischer Verfahren –
Dizentrische Chromosomenanalyse (ISO 19238:2023);
Deutsche Fassung EN ISO 19238:2023**

Radiological protection –
Performance criteria for service laboratories performing biological dosimetry by
cytogenetics –
Dicentric assay (ISO 19238:2023);
German version EN ISO 19238:2023

Radioprotection –
Critères de performance pour les laboratoires de service pratiquant la dosimétrie
biologique par cytogénétique –
Dénombrement des dicentriques (ISO 19238:2023);
Version allemande EN ISO 19238:2023

Gesamtumfang 53 Seiten

DIN-Normenausschuss Radiologie (NAR)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 19238:2023) wurde vom ISO/TC 85 „Nuclear energy, nuclear technologies, and radiological protection“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 430 „Kernenergie, Kerntechnik und Strahlenschutz“ erarbeitet, dessen Sekretariat von AFNOR (Frankreich) gehalten wird.

Das zuständige nationale Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 080-00-01 AA „Dosimetrie“ im DIN-Normenausschuss Radiologie (NAR).

Für die in diesem Dokument zitierten Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO/IEC 17025	siehe	DIN EN ISO/IEC 17025
ISO 5725-1	siehe	DIN ISO 5725-1
ISO 5725-2	siehe	DIN ISO 5725-2
ISO 5725-3	siehe	DIN ISO 5725-3
ISO 5725-5	siehe	DIN ISO 5725-5

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 19238:2020-05 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Titeländerung von „Strahlenschutz – Durchführungskriterien für Dienstleistungslaboratorien zur Anwendung der biologischen Dosimetrie mittels zytogenetischer Verfahren“ zu „Strahlenschutz – Durchführungskriterien für Dienstleistungslaboratorien zur Anwendung der biologischen Dosimetrie mittels zytogenetischer Verfahren – Dizentrische Chromosomenanalyse“;
- b) geringfügige Überarbeitungen überall im Text;
- c) 8.2.7 zum Datensicherheitsplan hinzugefügt;
- d) Vereinfachung der Laborsicherheitsanforderungen einschließlich der Löschung des Sicherheitsplans, um zu zeigen, dass jedes Labor die Anforderungen seines Landes erfüllt;
- e) Inhalte bezüglich automatisierter Analyse hinzugefügt;
- f) in 10.2.3 Details zur Bewertung von Metaphasen der ersten Teilung hinzugefügt;
- g) in 11.2 Details zum Erstellen der Kalibrierkurve(n) hinzugefügt;
- h) Details zur erkennbaren Mindestdosis hinzugefügt.

Frühere Ausgaben

DIN EN ISO 19238: 2020-05

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO/IEC 17025, *Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien*

DIN ISO 5725-1, *Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) von Meßverfahren und Meßergebnissen — Teil 1: Allgemeine Grundlagen und Begriffe*

DIN ISO 5725-2, *Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) von Messverfahren und Messergebnissen — Teil 2: Grundlegende Methode für die Ermittlung der Wiederhol- und Vergleichpräzision eines vereinheitlichten Messverfahrens*

DIN ISO 5725-3, *Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) von Messverfahren und Messergebnissen — Teil 3: Präzisionsmaße eines vereinheitlichten Messverfahrens unter Zwischenbedingungen*

DIN ISO 5725-5, *Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) von Messverfahren und Messergebnissen — Teil 5: Alternative Methoden für die Ermittlung der Präzision eines vereinheitlichten Messverfahrens*

– Leerseite –

Deutsche Fassung

**Strahlenschutz —
Durchführungskriterien für Dienstleistungslaboratorien zur
Anwendung der biologischen Dosimetrie mittels
zytogenetischer Verfahren —
Dizentrische Chromosomenanalyse (ISO 19238:2023)**

Radiological protection —
Performance criteria for service laboratories performing
biological dosimetry by cytogenetics —
Dicentric assay (ISO 19238:2023)

Radioprotection —
Critères de performance pour les laboratoires de
service pratiquant la dosimétrie biologique par
cytogénétique —
Dénombrement des dicentriques (ISO 19238:2023)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 12. August 2023 angenommen.

Die CEN-Mitglieder sind gehalten, die CEN/CENELEC-Geschäftsordnung zu erfüllen, in der die Bedingungen festgelegt sind, unter denen dieser Europäischen Norm ohne jede Änderung der Status einer nationalen Norm zu geben ist. Auf dem letzten Stand befindliche Listen dieser nationalen Normen mit ihren bibliographischen Angaben sind beim CEN-CENELEC-Management-Zentrum oder bei jedem CEN-Mitglied auf Anfrage erhältlich.

Diese Europäische Norm besteht in drei offiziellen Fassungen (Deutsch, Englisch, Französisch). Eine Fassung in einer anderen Sprache, die von einem CEN-Mitglied in eigener Verantwortung durch Übersetzung in seine Landessprache gemacht und dem Management-Zentrum mitgeteilt worden ist, hat den gleichen Status wie die offiziellen Fassungen.

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, der Republik Nordmazedonien, Rumänien, Schweden, der Schweiz, Serbien, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, der Türkei, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG
EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION
COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION

CEN-CENELEC Management-Zentrum: Rue de la Science 23, B-1040 Brüssel

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	4
Vorwort	5
Einleitung	7
1 Anwendungsbereich	8
2 Normative Verweisungen	8
3 Begriffe	8
4 Abkürzungen	10
5 Dizentrische Chromosomenanalyse	11
6 Verantwortung des Auftraggebers	12
7 Verantwortung des Dienstleistungslaboratoriums	12
7.1 Aufbau und Aufrechterhaltung des QA-Programms	12
7.2 Verantwortlichkeit während der Dienstleistung	13
8 Vertraulichkeit von persönlichen Angaben	14
8.1 Überblick	14
8.2 Anwendungen des Grundsatzes der Vertraulichkeit	14
8.2.1 Übertragung von Verantwortlichkeiten innerhalb des Laboratoriums	14
8.2.2 Auftragserteilung für Analysen	14
8.2.3 Übermittlung vertraulicher Informationen	14
8.2.4 Anonymität von Proben	14
8.2.5 Berichterstattung der Ergebnisse	15
8.2.6 Aufbewahrung	15
8.2.7 Datensicherheitsplan	15
9 Sicherheitsanforderungen in Laboratorien	15
9.1 Überblick	15
9.2 Mikrobiologische Sicherheitsanforderungen	15
9.3 Chemikaliensicherheit	15
9.4 Optische Sicherheitsanforderungen	16
10 Durchführung der Probenahme	17
10.1 Kultivierung	17
10.2 Auswertung	18
10.2.1 Kodierung von Proben und Objektträgern	18
10.2.2 Auswertetechniken	18
10.2.3 Verfahren zur Bewertung von Metaphasen der ersten Teilung	18
10.2.4 Fachkenntnisse des Laboratoriums bezüglich der Auswertung	18
11 Kalibrierkurven	19
11.1 Kalibrierquelle(n)	19
11.2 Erstellen der Kalibrierkurve(n)	19
12 Kriterien für die Umwandlung der ausgewerteten Häufigkeit an Aberration in eine Abschätzung der absorbierten Dosis	21
12.1 Allgemeines	21
12.2 Prüfung der Verteilung von Aberrationen je Zelle	21
12.3 Vergleich mit dem Hintergrundwert: Charakterisierung der erkennbaren Mindestdosis	22
12.4 Konfidenzintervall für die Anzahl dizentrischer Chromosomen	25
12.5 Berechnung der absorbierten Dosis bei Ganzkörperexposition	26
12.6 Berechnung der Unsicherheit der absorbierten Dosis	26
12.7 Fälle nach akuter und nicht akuter Exposition	27
12.8 Fälle von Teilkörperexposition und Vorbelastung	27
12.9 Andere Strahleneinwirkungsszenarien	29
13 Berichterstattung der Ergebnisse	29
13.1 Allgemeines	29
13.2 Inhalt des Berichts (hinsichtlich eines Standardvordrucks siehe Anhang C)	29

13.3	Interpretation der Ergebnisse	30
14	Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle	31
14.1	Überblick	31
14.2	Spezielle Anforderungen	31
14.2.1	Allgemeines	31
14.2.2	Leistungsprüfungen durch Ringversuche	31
14.2.3	Regelmäßige Leistungsprüfung der Auswerterqualifikation	32
14.2.4	Leistungsprüfungen der Integrität des Proben transports	32
14.2.5	Leistungsprüfungen der Unversehrtheit der Proben durch das Dienstleistungslaboratorium	32
14.2.6	Leistungsprüfungen der Geräteausstattung	32
14.2.7	Leistungsprüfungen des Probenprotokolls	33
14.2.8	Leistungsprüfungen der Probenauswertung	33
14.2.9	Leistungsprüfungen der Dosisabschätzung und des Konfidenzintervalls	33
14.2.10	Leistungsprüfungen der Zusammenstellung des Ergebnisberichts	33
Anhang A (informativ)	Musteranweisungen für Auftraggeber	34
Anhang B (informativ)	Musterfragebogen	36
Anhang C (informativ)	Muster für einen Bericht	38
Anhang D (informativ)	Anpassung der Dosis-Wirkungs-Kurve bei Niedrig-LET nach dem Maximum-Likelihood-Methode und Berechnung des Fehlers des Schätzwerts für die Dosis	40
D.1	Anpassungsverfahren	40
D.2	Berechnung des Fehlers des Schätzwerts für die Dosis	42
Anhang E (informativ)	Verfahren zur Bestimmung des Chancenverhältnisses (Odds-Ratio) für Fälle einer vermuteten Exposition mit niedriger Dosis	43
Anhang F (informativ)	Erkennungsgrenze und Nachweisgrenze	45
F.1	Allgemeines	45
F.2	R-Skript zur Berechnung der Erkennungsgrenze	46
Anhang G (informativ)	Auswerteprotokoll zur Dokumentation von Aberrationen	48
Literaturhinweise		49

Bilder

Bild 1 — Darstellung der Erkennungs- und der Nachweisgrenze ($\mu_0 = const$)	24
Bild E.1 — Poissonsche Wahrscheinlichkeitsverteilung für die unterschiedlichen Mittelwerte $y = 0,5$ und $y = 4,1$	44

Tabellen

Tabelle 1 — Liste von Reagenzien und betreffenden Gefahrenhinweisen	16
Tabelle 2 — Legende Gefahrenhinweis	16
Tabelle 3 — Messabweichungsraten für die Herleitung von positiven und negativen Rückschlüssen	22
Tabelle E.1	43

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 19238:2023) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 85 „Nuclear energy, nuclear technologies, and radiological protection“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 430 „Kernenergie, Kerntechnik und Strahlenschutz“ erarbeitet, dessen Sekretariat von AFNOR gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis März 2024, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis März 2024 zurückgezogen werden.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Dieses Dokument ersetzt EN ISO 19238:2017.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Liste dieser Institute ist auf den Internetseiten von CEN abrufbar.

Entsprechend der CEN-CENELEC-Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, die Republik Nordmazedonien, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Serbien, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 19238:2023 wurde von CEN als EN ISO 19238:2023 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsinstitute (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Normungsthemen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC Directives, Teil 1 beschrieben. Es sollten insbesondere die unterschiedlichen Annahmekriterien für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC Directives, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives-and-policies.html).

ISO weist auf die Möglichkeit hin, dass die Anwendung dieses Dokuments mit der Verwendung eines oder mehrerer Patente verbunden sein kann. ISO bezieht jedoch in dieser Hinsicht keinerlei Stellung bezüglich Nachweis, Gültigkeit oder Anwendbarkeit jeglicher beanspruchten Patentrechte. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Dokuments lag ISO eine Mitteilung über ein Patent bzw. mehrere Patente vor, welche/s zur Umsetzung dieses Dokuments erforderlich sein könnte/n. Anwender werden jedoch darauf hingewiesen, dass dies möglicherweise nicht der aktuelle Informationsstand ist. Dieser kann jedoch der Patentdatenbank unter www.iso.org/patents entnommen werden. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der Anwender und bedeutet keine Anerkennung.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO, en: World Trade Organization) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT, en: Technical Barriers to Trade) berücksichtigt, siehe www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 85, *Nuclear energy, nuclear technologies, and radiological protection*, Unterkomitee SC 2, *Radiological protection*, in Zusammenarbeit mit dem Europäischen Komitee für Normung (CEN), Technisches Komitee CEN/TC 430, *Kernenergie, Kerntechnik und Strahlenschutz*, in Übereinstimmung mit der Vereinbarung zur technischen Zusammenarbeit zwischen ISO und CEN (Wiener Vereinbarung) erarbeitet.

Diese dritte Ausgabe ersetzt die zweite Ausgabe (ISO 19238:2014), für die sie eine geringfügige Überarbeitung darstellt.

Die wesentlichen Änderungen sind folgende:

- Titeländerung von „Strahlenschutz – Durchführungskriterien für Dienstleistungslaboratorien zur Anwendung der biologischen Dosimetrie mittels zytogenetischer Verfahren“ zu „Strahlenschutz – Durchführungskriterien für Dienstleistungslaboratorien zur Anwendung der biologischen Dosimetrie mittels zytogenetischer Verfahren – Dizentrische Chromosomenanalyse“;
- geringfügige Überarbeitungen überall im Text;
- 8.2.7 zum Datensicherheitsplan hinzugefügt;

- Vereinfachung der Laborsicherheitsanforderungen einschließlich der Löschung des Sicherheitsplans, um zu zeigen, dass jedes Labor die Anforderungen seines Landes erfüllt;
- Inhalte bezüglich automatisierter Analyse hinzugefügt;
- in 10.2.3 Details zur Bewertung von Metaphasen der ersten Teilung hinzugefügt;
- in 11.2 Details zum Erstellen der Kalibrierkurve(n) hinzugefügt;
- Details zur erkennbaren Minstdosis hinzugefügt.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Auflistung dieser Institute ist unter www.iso.org/members.html zu finden.

Einleitung

Die zunehmende Nutzung ionisierender Strahlungen für medizinische, industrielle, landwirtschaftliche, Forschungs- und militärische Zwecke erhöht das Risiko einer Strahlenbelastung von beruflich exponierten Arbeitnehmern und Einzelpersonen der Allgemeinbevölkerung. Die biologische Dosimetrie auf der Grundlage der Untersuchung chromosomaler Veränderungen, hauptsächlich durch dizentrische Chromosomenanalyse, wurde zu einem routinemäßigen Bestandteil der unfallbedingten Dosisbestimmung. Erfahrung bei der Anwendung in hunderten von Fällen von vermuteter oder nachgewiesener Überexposition hat den Nutzen dieses Verfahrens unter Beweis gestellt und auch seine Anwendungsgrenzen definiert. Es sollte hervorgehoben werden, dass die dizentrische Chromosomenanalyse als ein Dosimeter eingesetzt wird und einen Beitrag zur Sammlung von Informationen liefert, die für die Beurteilung eines radiologischen Störfalls notwendig sind.

Viele Untersuchungen an Tieren und Menschen haben gezeigt, dass zwischen den in in-vivo und in-vitro erhaltenen Ergebnissen eine gute Korrelation hergestellt werden kann, sodass in-vitro ermittelte Dosis-Wirkungs-Beziehungen von bestrahlten Blutproben zur Erstellung von Kalibrierkurven verwendet werden können. Die Anzahl an dizentrischen Chromosomen hängt von der Strahlungsqualität und Dosisleistung sowie von den Umständen der Exposition, zum Beispiel vergangene Zeit seit der Exposition, Homogenität, ab, daher sind Angaben über diese Variablen für jede Untersuchung wichtig. Falls bekannt, sind diese Expositions-kennwerte wichtig, um die auf der Grundlage der ermittelten Aberrationen durchgeführte Dosisabschätzung zu verbessern. Die Spezifität dieser Technik wird durch die Tatsache erhöht, dass in der Normalbevölkerung im Allgemeinen ein dizentrisches Chromosom je 1 000 Metaphasen beobachtet wird und dass diese Häufigkeit im Wesentlichen unabhängig von Alter und Geschlecht ist. Die Präzision der Technik hängt somit von der Anzahl der ausgewerteten Zellen, dem Hintergrundwert und der verwendeten Kalibrierkurve ab. Theoretisch ist es möglich, eine Exposition ab 0,01 Gy nachzuweisen. Bei diesen geringen Dosen ist es jedoch notwendig, Zehntausende Metaphasen zu analysieren. In der Praxis ist diese Nachweisempfindlichkeit weder praktisch durchführbar noch notwendig. Die oberen Nachweisgrenzen der Dosis reicht in den Bereich der für Menschen tödlichen Strahlendosen hinein.

Der Hauptzweck dieses Dokuments ist die Bereitstellung einer Leitlinie für alle Laboratorien zur Durchführung der dizentrischen Chromosomenanalyse unter Anwendung dokumentierter und validierter Verfahren. Zweitens erleichtert sie den Vergleich von Ergebnissen, die in verschiedenen Laboratorien, insbesondere bei internationaler Zusammenarbeit oder laborübergreifenden Vergleichen (Ringversuchen), erhalten wurden. Letztendlich sollten Laboratorien, die neu mit der Durchführung der dizentrischen Chromosomenanalyse beauftragt sind, diesem Dokument entsprechen, um die Prüfung reproduzierbar und genau durchzuführen.

Dieses Dokument ist in Form von Verfahrensabläufen verfasst, die für die Durchführung der biologischen Dosimetrie bei einigen wenigen, potentiell Strahlenexponierten angewendet werden. Die für derartige Auswertungen erforderlichen Kriterien hängen üblicherweise vom Anwendungsgebiet der Ergebnisse ab: Strahlenschutzmanagement, gegebenenfalls medizinisches Management, Führen von Aufzeichnungen und gesetzliche Anforderungen. In der speziellen Situation eines Massenunfalls mit einer großen Anzahl von potentiell Strahlenexponierten und begrenzten Ressourcen kann die Technik für Notfallanalysen zur Ersteinschätzung (Triage), wie in ISO 21243 [1] beschrieben, angewendet werden.

Ein Teil der Informationen dieses Dokuments ist in anderen internationalen Leitlinien und wissenschaftlichen Veröffentlichungen enthalten, vor allem in der Reihe Technischer Berichte der Internationalen Atomenergie-Organisation (en: International Atomic Energy Agency, IAEA) zur biologischen Dosimetrie [2]. Dieses Dokument erweitert und standardisiert jedoch vor allem die Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle, Kriterien für die Akkreditierung und die Einschätzung der Durchführung. Dieses Dokument stimmt weitgehend mit ISO/IEC 17025 überein, unter besonderer Berücksichtigung der spezifischen Anforderungen der biologischen Dosimetrie. Die in diesem Dokument angeführte Angabe der Unsicherheiten bei der Dosisabschätzung entspricht dem ISO Guide zur Bestimmung der Messunsicherheit (ISO/IEC Guide 98-1 [3]) und ISO 5725-1 [4], ISO 5725-2 [5] und ISO 5725-3 [6] zur Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) von Messverfahren und Messergebnissen.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument stellt Kriterien für die Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle, Validierung der Durchführung und Akkreditierung der biologischen Dosimetrie durch zytogenetische Dienstleistungslaboratorien, die die dizentrische Chromosomenanalyse mit manueller Auswertung verwenden, bereit.

Dieses Dokument ist anwendbar auf:

- a) die Vertraulichkeit von persönlichen Angaben, in Bezug auf den Auftraggeber und das Dienstleistungslaboratorium;
- b) die Laboratorium-Sicherheitsanforderungen;
- c) die Kalibrierquellen (Kalibrierstrahler) und Kalibrierdosisbereiche, die zur Erstellung der Referenz-Dosis-Wirkungs-Kurven nützlich sind, die zur Dosisabschätzung anhand der Häufigkeit von instabilen Chromosomenaberrationen und der Nachweisgrenze beitragen;
- d) das Auswerteverfahren für instabile Chromosomenaberrationen, die für die biologische Dosimetrie verwendet werden;
- e) die Kriterien für die Abschätzung der absorbierten Dosis, anhand der Häufigkeit von beobachteten Aberrationen;
- f) die Berichterstattung der Ergebnisse;
- g) die Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle, und
- h) informative Anhänge mit Musteranweisungen für Auftraggeber (siehe Anhang A), Musterfragebogen (siehe Anhang B), Musterbericht (siehe Anhang C), Anpassung der Niedrigdosis-Wirkungs-Kurve nach dem Maximum-Likelihood-Methode und Berechnung des Fehlers der Dosisschätzung (siehe Anhang D), Odds Ratio-Verfahren für Fälle einer vermuteten Exposition mit geringer Dosis (siehe Anhang E), sowie ein Verfahren zur Bestimmung der Erkennungsgrenze und Nachweisgrenze (siehe Anhang F) und ein Musterdatenblatt für die Erfassung der Aberrationen (siehe Anhang G).

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO/IEC 17025, *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

ISO und IEC stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

- ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: verfügbar unter <https://www.electropedia.org/>

3.1

azentrisches Fragment

terminales oder interstitielles Chromosomenfragment unterschiedlicher Größe, bezeichnet als überzähliges azentrisches Fragment, wenn es unabhängig von einer dizentrischen Chromosom- oder zentrischen Ringchromosom-Veränderung gebildet wird

3.2

Hintergrundhäufigkeit

Hintergrundwert

spontane Häufigkeit (oder Anzahl) von chromosomaler Veränderung, die in Kontrollproben oder -individuen gefunden wurde

3.3

zentrischer Ring

aberrantes ringförmiges Chromosom, das sich durch die Vereinigung zweier Bruchstellen separater Chromosomenarmen desselben Chromosoms entsteht

Anmerkung 1 zum Begriff: Es geht im Allgemeinen mit einem *azentrischen Fragment* (3.1) einher.

3.4

Konfidenzintervall

Bereich, in dem mit einer angegebenen Wahrscheinlichkeit der wahre Wert einer statistischen Größe liegt

3.5

Chromosom

aus DNA und Proteinen bestehende Struktur, die Träger der genetischen Information ist und während der Kernteilung zu charakteristischen Formen kondensiert

3.6

Chromatid

einer der beiden Stränge eines duplizierten *Chromosoms* (3.5), die durch ein einzelnes Centromer verbunden sind und die während der Zellteilung zu einzelnen *Chromosomen* (3.5) getrennt werden

3.7

Zytogenetik

Teilgebiet der Genetik, das sich mit dem Studium der *Chromosomen* (3.5) beschäftigt

3.8

dizentrisches Chromosom

verändertes *Chromosom* (3.5) mit zwei Zentromeren, das aus der Verbindung der Teile zweier gebrochener *Chromosomen* (3.5) entsteht; tritt im Allgemeinen in Verbindung mit einem *azentrischen Fragment* (3.1) auf

3.9

Interphase

Abschnitt des Zellzyklus zwischen der mitotischen Kernteilung

3.10

linearer Energietransfer

LET, en: linear energy transfer

Quotient aus der mittleren Energie, die die geladenen Teilchen aufgrund elektronischer Wechselwirkungen beim Zurücklegen einer Weglänge im Material verlieren, abzüglich der mittleren Summe der kinetischen Energien, die über die maximale Energie der lokal abgelagerten Elektronen hinausgehen, aller von den geladenen Teilchen freigesetzten Elektronen und der zurückgelegten Weglänge

3.11

Metaphase

Abschnitt der Mitose, in der die Kernmembran aufgelöst wird und die *Chromosomen* (3.5) maximal verkürzt und für die Teilung ausgerichtet sind

3.12

mitotischer Index

prozentualer Anteil der Zellen einer sich teilenden Zellpopulation zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt

3.13

Präzision

Konzept, das verwendet wird, um die Streuung von Messungen in Bezug auf ein Maß für den Ort oder die zentrale Tendenz zu beschreiben

3.14

Qualitätssicherung

QA, en: quality assurance

geplante und systematische Maßnahmen, die notwendig sind, um mit angemessener Zuverlässigkeit sagen zu können, dass ein Prozess, eine Messung oder eine Dienstleistung den gegebenen Anforderungen an die Qualität entspricht

3.15

Qualitätskontrolle

QC, en: quality control

geplante und systematische Maßnahmen zur Überprüfung der Konformität von Systemen und Komponenten mit vorgegebenen Anforderungen

3.16

Qdr-Verfahren

Häufigkeit von chromosomalen Veränderungen in Zellen mit einer chromosomalen Veränderung, in der Regel berechnet als die Anzahl der dizentrischen Chromosomen und/oder Ringchromosomen geteilt durch die Anzahl der *Metaphasen* (3.11) mit einem dizentrischen Chromosom oder einem Ringchromosom

3.17

Dienstleistungslaboratorium

Laboratorium, das biologische Dosimetrieanalysen durchführt

4 Abkürzungen

BrdU	Bromdesoxyuridin
Co	Kobalt
covar	Kovarianz
Cs	Caesium
Cu	Kupfer
DNA	Desoxyribonukleinsäure (en: deoxyribonucleic acid)
FBS	Fetales Kälberserum
FpG	Fluoreszenz-plus-Giemsa
GHS	Global harmonisiertes System zur Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien
Gy	Gray
H_0	Nullhypothese
H_1	Alternativhypothese

HVL	Halbwertschichtdicke
IAEA	Internationale Atomenergie-Organisation, en: International Atomic Energy Agency
IATA	Internationale Luftverkehrs-Vereinigung, en: International Air Transport Association
IEC	Internationale Elektrochemische Kommission, en: International Electrochemical Commission
ISO	Internationale Organisation für Normung, en: International Organization for Standardization
IU	Internationale Einheiten
KCl	Kaliumchlorid
LET	Linearer Energietransfer
MEM	Minimales wesentliches Medium, en: Minimum Essential Medium
PHA	Phytohämagglutinin
R^2	Bestimmtheitsmaß
SE	Standardfehler, en: Standard Error
SSD	Quelle-Oberflächen-Abstand, en: Source-to-Surface Distance
TBT	Technische Handelsbarrieren, en: Technical Barriers to Trade
TC	Technisches Komitee
var	Varianz
WTO	Welthandelsorganisation, en: World Trade Organization
y_d	Erkennungsgrenze
y_z	Nachweisgrenze

5 Dizentrische Chromosomenanalyse

Die Bestimmung der Häufigkeit von instabilen chromosomalen Aberrationen in der Metaphase kultivierter menschlicher peripherer Blut-Lymphozyten ist die Methode der Wahl im Rahmen der biologischen Dosimetrie. Von den beobachteten Chromosomenaberrationen werden entweder nur dizentrische Chromosomen oder dizentrische Chromosomen plus zentrische Ringchromosomen verwendet. Das Dienstleistungslaboratorium muss für die Anwendung dieses Dokuments wählen, welche Art von Aberrationen für die Dosisabschätzung verwendet werden, und diese Wahl muss durchgehend beibehalten werden. Im Folgenden werden Chromosomenaberrationen als dizentrische Chromosomen bezeichnet, dies kann jedoch zentrische Ringchromosomen miteinschließen, sofern dies vom Dienstleistungslaboratorium festgelegt wurde.

Lymphozyten werden nach einem Verfahren kultiviert, das es erlaubt, die Metaphasen in der ersten Teilung bei der Analyse zu erkennen (siehe 10.1). Das erfordert, dass entweder Vollblut oder isolierte Lymphozyten in einem Kulturmedium inkubiert werden, das die Beurteilung von Zellen in der Metaphase der ersten Generation ermöglicht. Ein Mitosehemmer, Colcemid oder Colchicin, wird hinzugefügt, um die sich teilenden Lymphozyten in der Metaphase zu arretieren. Die Dauer der Zellkultivierung und der Zeitpunkt der Zugabe des Spindelgifts sind optimiert, um einen angemessenen Mitose-Index und das Dominieren von qualitativ hochwertigen Metaphasen der ersten Teilung sicherzustellen.

Die Metaphasen werden nach Zentrifugation, Zugabe einer hypotonischen Salzlösung und Fixierung in einem Gemisch aus Alkohol und Essigsäure aus den Kulturen gewonnen. Die fixierten Zellen werden auf Objektträger gegeben und gefärbt. Die genaue von einem Dienstleistungslaboratorium angewendete Vorschrift für das Anlegen der Zellkultur, das Abernten der Metaphasen und das Färben muss formal dokumentiert werden (siehe Abschnitt 10).

Objektträger mit gefärbten Zellen werden unter dem Mikroskop gescannt, um geeignete Metaphasen in der ersten Teilung für die Auswertung der Chromosomenaberrationen zu identifizieren (siehe 10.2). Die Häufigkeit

der dizentrischen Chromosomen, die in einer angemessenen Anzahl von ausgewerteten Metaphasen beobachtet wird, wird unter Verwendung von Kalibrierdaten in eine Dosisabschätzung überführt (siehe Abschnitt 11).

6 Verantwortung des Auftraggebers

Dieser Abschnitt enthält Elemente, die nicht vom Dienstleistungslaboratorium kontrolliert werden. Vor der Blutentnahme sollte ein erstes Gespräch zwischen dem Auftraggeber und dem Dienstleistungslaboratorium stattfinden, um die Probenentnahme und den Versand zu koordinieren. Die spezifischen Anforderungen an die Probenentnahme und den Versand sollten dem Auftraggeber erläutert werden, einschließlich der ungefähren Lieferzeit für das/die Ergebnis(se) der Chromosomenanalyse. Dem Auftraggeber sollte ein standardisiertes Anweisungsformular (in Anhang A abgebildet) zugesandt werden, in dem die Anforderungen erläutert werden. Die Anforderungen umfassen:

- a) Für die Blutentnahme sollten Blutentnahmeröhrchen verwendet werden, die Lithium oder Natriumheparin als Antikoagulans enthalten. Die Blutentnahmeröhrchen sollten vom Dienstleistungslaboratorium entweder zugesendet oder spezifiziert werden.
- b) Das Blut sollte entnommen (idealerweise etwa 10 ml), klar und eindeutig gekennzeichnet, bei Raumtemperatur (ungefähr 20 °C) gelagert und so bald wie möglich an das Dienstleistungslaboratorium gesendet werden.
- c) Es sollten Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um die Unversehrtheit des Behälters sicherzustellen und das Austreten des Inhalts während des Transports zu verhindern. Blutproben sollten während des Versands nicht tiefgefroren werden und sollten möglichst bei einer Temperatur zwischen 11 °C und 30 °C aufbewahrt werden, wobei auch eine niedrigere Temperatur über dem Gefrierpunkt zulässig ist [2]. Ein Temperaturonzeichnungsgerät sollte mitgeführt werden, um sicherzustellen, dass die Temperatur während des Versands überwacht wird. Verpackung und Kennzeichnung müssen nationalen und internationalen Vorschriften entsprechen. Bei einem Transport auf dem Luftweg sollte ein physikalisches Dosimeter verwendet werden, um zu kontrollieren, ob die Probe auf dem Transportweg bestrahlt wurde.
- d) Ein vom Dienstleistungslaboratorium bereitgestellter Fragebogen (siehe Anhang B) sollte vor Beginn der Blutkultivierungen ausgefüllt und zurückgesandt werden.
- e) Bei biologisch kontaminierten und/oder infektiösen Proben muss das Laboratorium benachrichtigt werden, damit zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung der Probe getroffen werden können.

7 Verantwortung des Dienstleistungslaboratoriums

7.1 Aufbau und Aufrechterhaltung des QA-Programms

Das Dienstleistungslaboratorium muss ein QA-Programm (siehe Abschnitt 14) aufbauen und sicherstellen, dass alle Aspekte der Dienstleistung erfasst sind. Das QA-Programm des Laboratoriums sollte die folgenden Punkte behandeln:

- a) Es muss regelmäßige interne Überprüfungen der Gerätefunktion, der Eignung der Reagenzien und verschiedene Leistungsprüfungen (z. B. laborinterne Vergleiche, Qualifikationen des Bearbeiters, Probenprotokoll, Auswertung, Abschätzungen der Dosis, Berichterstellung usw.) enthalten.
- b) Es muss regelmäßige externe Überprüfungen der Arbeitsabläufe des Laboratoriums enthalten. Die externen Audits müssen eine Überprüfung der Dokumentation des Laboratoriums zum Umgang mit der Ausstattung und zur Eignung der Reagenzien sowie verschiedene Leistungsprüfungen umfassen (z. B. laborübergreifende Vergleiche, Qualifikation von Mitarbeitern, Unversehrtheit von Proben beim Transport, Zeit für die Zustellung usw.).