

DIN EN ISO 13304-1



ICS 13.280; 17.240

Einsprüche bis 2022-10-05

Entwurf

**Strahlenschutz –
Mindestanforderungen an die Elektronenspinresonanz
(EPR-Spektroskopie) für die retrospektive Dosimetrie ionisierender
Strahlung –
Teil 1: Allgemeine Grundsätze (ISO 13304-1:2020);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 13304-1:2022**

Radiological protection –
Minimum criteria for electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy for
retrospective dosimetry of ionizing radiation –
Part 1: General principles (ISO 13304-1:2020);
German and English version prEN ISO 13304-1:2022

Radioprotection –
Critères minimaux pour la spectroscopie par résonance paramagnétique électronique (RPE)
pour la dosimétrie rétrospective des rayonnements ionisants –
Partie 1: Principes généraux (ISO 13304-1:2020);
Version allemande et anglaise prEN ISO 13304-1:2022

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2022-08-05 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

Weil die beabsichtigte Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an nar@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Radiologie (NAR), Alexander-Wellendorff-Str. 2, 75172 Pforzheim.

Die Empfänger dieses Norm-Entwurfs werden gebeten, mit ihren Kommentaren jegliche relevanten Patentrechte, die sie kennen, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 53 Seiten

DIN-Normenausschuss Radiologie (NAR)

Nationales Vorwort

Der Text von ISO 13304-1:2020 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 85 „Nuclear energy, nuclear technologies, and radiological protection“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als prEN ISO 13304-1:2022 durch das Technische Komitee CEN/TC 430 „Kernenergie, Kerntechnik und Strahlenschutz“ übernommen, dessen Sekretariat von AFNOR (Frankreich) gehalten wird.

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

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

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

ISO 9000	siehe	DIN EN ISO 9000
ISO 9001	siehe	DIN EN ISO 9001
ISO 13304-2	siehe	DIN EN ISO 13304-2*
ISO/IEC 17011:2017	siehe	DIN EN ISO/IEC 17011:2018-03
ISO/IEC 17025:2017	siehe	DIN EN ISO/IEC 17025:2018-03
ISO/IEC 17043:2010	siehe	DIN EN ISO/IEC 17043:2010-05

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

* Zur Zeit Entwurf.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 9000, *Qualitätsmanagementsysteme — Grundlagen und Begriffe*

DIN EN ISO 9001, *Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen*

DIN EN ISO 13304-2*, *Strahlenschutz — Mindestanforderungen an die Elektronenspinresonanz (EPR-Spektroskopie) für die retrospektive Dosimetrie ionisierender Strahlung — Teil 2: Ex-vivo-Dosimetrie des menschlichen Zahnschmelzes*

DIN EN ISO/IEC 17011:2018-03, *Konformitätsbewertung — Anforderungen an Akkreditierungsstellen, die Konformitätsbewertungsstellen akkreditieren (ISO/IEC 17011:2017); Deutsche und Englische Fassung EN ISO/IEC 17011:2017*

DIN EN ISO/IEC 17025:2018-03, *Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien (ISO/IEC 17025:2017); Deutsche und Englische Fassung EN ISO/IEC 17025:2017*

DIN EN ISO/IEC 17043:2010-05, *Konformitätsbewertung — Allgemeine Anforderungen an Eignungsprüfungen (ISO/IEC 17043:2010); Deutsche und Englische Fassung EN ISO/IEC 17043:2010*

– *Entwurf* –

E DIN EN ISO 13304-1:2022-09

– Leerseite –

**Strahlenschutz – Mindestanforderungen an die Elektronenspinresonanz
(EPR-Spektroskopie) für die retrospektive Dosimetrie ionisierender Strahlung –
Teil 1: Allgemeine Grundsätze (ISO 13304-1:2020)**

Radiological protection – Minimum criteria for electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy for retrospective dosimetry of ionizing radiation – Part 1: General principles (ISO 13304-1:2020)

Radioprotection – Critères minimaux pour la spectroscopie par résonance paramagnétique électronique (RPE) pour la dosimétrie rétrospective des rayonnements ionisants – Partie 1: Principes généraux (ISO 13304-1:2020)

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	3
Vorwort	4
Einleitung	5
1 Anwendungsbereich	6
2 Normative Verweisungen	6
3 Begriffe	6
4 Vertraulichkeit und ethische Betrachtungen	7
5 Labor-Sicherheitsanforderungen	8
5.1 Magnetfeld	8
5.2 Elektromagnetische Frequenz	8
5.2.1 in-vitro-Messung	8
5.2.2 in-vivo-Messung	8
5.3 Biologische Gefahren durch Proben	8
6 Sammlung/Auswahl und Identifizierung von Proben	8
7 Transport und Lagerung von Proben	9
8 Vorbereitung von Proben	9
9 Geräte	10
9.1 Kurzbeschreibung der EPR-Spektroskopie	10
9.2 Anforderungen an EPR-Spektrometer	11
9.3 Anforderungen an den Resonator	11
9.4 Messungen der Hintergrundsignale	11
9.5 Stabilität des Spektrometers und Überwachung/Steuerung der Umgebungsbedingungen	12
9.6 Basisliniendrift	12
10 Messungen der Proben	13
10.1 Allgemeine Grundsätze	13
10.2 Auswahl und Optimierung der Messparameter	13
10.2.1 Allgemeines	13
10.2.2 Mikrowellenbezogene Parameter	13
10.2.3 Magnetfeldparameter	13
10.2.4 Signalkanal-Parameter	14
10.3 Positionierung und Einsetzen von Proben	15
10.4 Abstimmung von Mikrowellenbrücken	15
10.5 Verwendung von Standardproben als Feldmarker und Amplitudenmonitore	15
10.6 Überwachung der Reproduzierbarkeit	16
10.7 Verfahren zur Messung anisotroper Proben	16
10.8 Kodierung von Spektren und Proben	16
11 Bestimmung der Energiedosis in den Proben	16
11.1 Bestimmung der strahlungsinduzierten Signalintensität	16
11.2 Umwandlung des EPR-Signals in eine Schätzung der Energiedosis	17
11.2.1 Umwandlung des EPR-Signals in eine Schätzung der Energiedosis für die in-vitro-Dosimetrie	17
11.2.2 Umwandlung des EPR-Signals in eine Schätzung der Energiedosis für die in-vivo-Zahndosimetrie	18
12 Messunsicherheit	18
13 Untersuchung der in Frage gestellten Dosis	18
14 Qualitätssicherung (QA, en: quality assurance) und Qualitätskontrolle (QC, en: quality control)	19
15 Mindestanforderungen an die Dokumentation	20
Literaturhinweise	22

Europäisches Vorwort

Der Text von ISO 13304-1:2020 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 85 „Nuclear energy, nuclear technologies“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als prEN ISO 13304-1:2022 durch das Technische Komitee CEN/TC 430 „Kernenergie, Kerntechnik und Strahlenschutz“ übernommen, dessen Sekretariat von AFNOR gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur CEN-Umfrage vorgelegt.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 13304-1:2020 wurde von CEN als prEN ISO 13304-1:2022 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-Direktiven, 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-Direktiven, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der erhaltenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

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*, erarbeitet.

Eine Auflistung aller Teile der Normenreihe ISO 13304 ist auf der ISO-Internetseite abrufbar.

Diese zweite Ausgabe ersetzt die erste Ausgabe (ISO 13304-1:2013), die technisch überarbeitet wurde.

Die wesentlichen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerausgabe sind folgende:

- Aufnahme von bibliographischen Angaben in den Text;
- informative Verweisung auf ISO 13304-2 hinzugefügt;
- Aktualisierung der Literaturhinweise.

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 paramagnetische Elektronenresonanz (EPR) hat sich zu einem wichtigen Ansatz für die retrospektive Dosimetrie in allen Situationen entwickelt, in denen die dosimetrischen Informationen für eine Person möglicherweise unvollständig oder unbekannt sind. Sie wird heute in großem Umfang für die retrospektive Bewertung von Dosen eingesetzt, die zu einem beträchtlichen Zeitpunkt in der Vergangenheit verabreicht wurden (z. B. ist die EPR-Dosimetrie eine der bevorzugten Methoden für die retrospektive Bewertung der Dosen, die der betroffenen Bevölkerung durch die Atomwaffenexposition in Japan und nach dem Unfall in Tschernobyl zugefügt wurden), und sie hat Aufmerksamkeit für den Einsatz bei der Triage nach einem Zwischenfall erhalten, bei dem eine große Zahl von Menschen möglicherweise klinisch signifikanten Strahlungsniveaus ausgesetzt war [1] bis [12]. Verschiedene Materialien können mittels EPR analysiert werden, um Informationen über die Dosis zu erhalten [13] bis [41]. Daher ist die EPR ein vielseitiges Werkzeug für die retrospektive Dosimetrie, das sowohl für akute Expositionen (frühere oder aktuelle, Ganz- oder Teilkörperexpositionen) als auch für Langzeitexpositionen geeignet ist. Die mit der EPR geschätzten Dosen wurden hauptsächlich verwendet, um die biologische Wirkung ionisierender Strahlung mit der empfangenen Dosis zu korrelieren, um andere Techniken oder Methoden zu validieren, um mit Opfern umzugehen oder um forensische Gutachten für Justizbehörden zu erstellen [42]. Sie nutzt hauptsächlich biologisches Gewebe der Person als Dosimeter und kann auch Materialien von persönlichen Gegenständen sowie solche aus der unmittelbaren Umgebung verwenden. Die EPR-Dosimetrie basiert auf den grundlegenden Eigenschaften ionisierender Strahlung: der Erzeugung ungepaarter Elektronenspezies (häufig, aber nicht ausschließlich freie Radikale) proportional zur Energiedosis. Die EPR-Technik weist spezifisch und sensitiv die Menge der ungepaarten Elektronen nach, die stabil genug sind, um nach ihrer Erzeugung beobachtet zu werden; während die Menge der nachweisbaren ungepaarten Elektronen in der Regel direkt proportional zur erzeugten Menge ist, können diese Spezies reagieren, und daher muss die Beziehung zwischen der Intensität des EPR-Signals und der Strahlungsdosis für jede Art der Verwendung ermittelt werden. Am häufigsten wurde die Technik bei kalzifiziertem Gewebe eingesetzt, insbesondere bei Zahnschmelz [43] bis [50]. Ein technischer Bericht der IAEA über die Verwendung für Zahnschmelz wurde veröffentlicht [51]. Um die Möglichkeiten der retrospektiven EPR-Dosimetrie zu erweitern, werden regelmäßig neue, für die EPR-Dosimetrie geeignete Materialien untersucht und entsprechende Protokolle erstellt. Mit diesem Dokument soll diese Technik einem breiteren Publikum zugänglich, leichter anwendbar und für die Dosimetrie nutzbar gemacht werden. Konkret werden in diesem Dokument ein methodischer Rahmen und Empfehlungen für die Erstellung, Validierung und Anwendung von Protokollen von der Probenahme bis zur Dosisberichterstattung vorgeschlagen. Die Anwendung dieses Dokuments auf die ex-vivo-Dosimetrie des menschlichen Zahnschmelzes wird in ISO 13304-2 beschrieben [52].

1 Anwendungsbereich

Der Hauptzweck dieses Dokuments besteht darin, annehmbare Mindestkriterien festzulegen, die erforderlich sind, um ein Verfahren für die retrospektive Dosimetrie mittels paramagnetischer Elektronenresonanzspektroskopie einzuführen und die Ergebnisse zu berichten.

Der zweite Zweck ist die Erleichterung des Vergleichs von Messungen zur Abschätzung der Energiedosis, die in verschiedenen Labors durchgeführt wurden.

Dieses Dokument behandelt die Bestimmung der Energiedosis im gemessenen Material. Die Berechnung der Dosis für die Organe oder den Körper wird nicht behandelt. Es umfasst Messungen an biologischen und unbelebten Proben und insbesondere:

- a) auf der Grundlage von unbelebten Umweltmaterialien wie Glas, Kunststoffen, Kleidungsstoffen, Sacchariden usw., die in der Regel bei X-Band-Mikrowellenfrequenzen (8 GHz bis 12 GHz) hergestellt werden;
- b) in-vitro-Zahnschmelz unter Verwendung von konzentriertem Zahnschmelz in einem Probenröhrchen, in der Regel mit X-Band-Frequenz, aber auch höhere Frequenzen werden in Betracht gezogen;
- c) in-vivo-Zahndosimetrie, derzeit mit L-Band (1 GHz bis 2 GHz), aber auch höhere Frequenzen werden in Betracht gezogen;
- d) in-vitro-Nageldosimetrie unter Verwendung von Nagelabschnitten, die hauptsächlich im X-Band gemessen werden, aber auch höhere Frequenzen werden in Betracht gezogen;
- e) in-vivo-Nageldosimetrie mit den Messungen im X-Band an einem intakten Finger oder Zeh;
- f) in-vitro-Messungen von Knochen, in der Regel unter Verwendung von X-Band-Frequenzen, aber auch höhere Frequenzen werden in Betracht gezogen.

Bei biologischen Proben werden in-vitro-Messungen an Proben nach deren Entnahme von der Person oder dem Tier und unter Laborbedingungen durchgeführt, während die Messungen in vivo ohne Probenentnahme durchgeführt werden und unter Feldbedingungen erfolgen dürfen.

ANMERKUNG Die Dosis, auf die in diesem Dokument Bezug genommen wird, ist die Energiedosis der ionisierenden Strahlung in den gemessenen Materialien.

2 Normative Verweisungen

Es gibt keine normativen Verweisungen in diesem Dokument.

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 <http://www.electropedia.org/>

3.1

retrospektive Dosimetrie (einschließlich Früh- oder Notfallmaßnahmen)

Dosimetrie, in der Regel auf der Ebene der Einzelperson, die nach einer Exposition mit anderen Methoden als mit herkömmlichen Strahlendosimetern durchgeführt wird

3.2

paramagnetische Elektronenresonanz

EPR, en: electron paramagnetic resonance

Elektronenspinresonanz

ESR, en: electron spin resonance

Magnetresonanztechnik, die der kernmagnetischen Resonanz (NMR) ähnelt, aber auf dem Nettospin ungepaarter Elektronen beruht, wie z. B. freie Radikale und Defektelektronenzentren in Matrizen

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Begriffe EPR und ESR sind im Wesentlichen gleichwertig und werden häufig verwendet. Gelegentlich wird auch der Begriff Elektronenmagnetresonanz (EMR) verwendet, da er der Kernspinresonanz (NMR) entspricht.

3.3

Radikal/paramagnetisches Zentrum

Spezies mit ungepaartem(n) Elektron(en)

Anmerkung 1 zum Begriff: Gepaarte Elektronen haben den gleichen Quantenzustand mit Ausnahme des entgegengesetzten Spins; ungepaarte Elektronen haben keinen „Partner“ mit dem entgegengesetzten Spin. Befindet sich der ungepaarte Spin auf einem Molekül, spricht man in der Regel von einem Radikal; befindet sich das ungepaarte Elektron in einer Matrix, wird es häufig als paramagnetisches Zentrum bezeichnet.

3.4

in-vivo-Messung

Messungen im lebenden System, wie z. B. die Messung der *paramagnetischen Zentren* (3.3) in den Zähnen im Mund

3.5

in-vitro-Messung

Messung, die an Materialien außerhalb des Organismus durchgeführt wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Begriff *ex vivo* wird in der Literatur auch für Proben verwendet, die *in vitro* gemessen, aber innerhalb des Organismus bestrahlt wurden.

3.6

Qualitätssicherung

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

3.7

Qualitätskontrolle

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

4 Vertraulichkeit und ethische Betrachtungen

Alle individuellen Identifizierungsdaten der Personen, die Proben zur Verfügung gestellt haben, sollten nicht mit den Informationen auf den Proben verbunden und nur an einem sicheren Ort aufbewahrt werden. Die entsprechenden Proben sollten durch Codes identifiziert werden, wobei nur Parameter angegeben werden sollten, die für wissenschaftliche Zwecke und für die Entscheidungsfindung von Nutzen sind. Daten, die eine Verbindung zwischen dem Code und der Person herstellen, können aufbewahrt werden, wenn dies auf sichere Weise geschieht und der Zugang auf die Personen beschränkt ist, die für die Daten verantwortlich sind.

Gegebenenfalls sollte die Erlaubnis zur Entnahme und Messung der Proben nach den Rechtsvorschriften des Landes eingeholt werden, in dem die Proben entnommen werden.

5 Labor-Sicherheitsanforderungen

5.1 Magnetfeld

Bei herkömmlichen EPR-Spektrometern ist das Magnetfeld (für EPR-Signale mit einem g-Faktor nahe 2,0, typischerweise 350 mT für das X-Band und 1 200 mT für das Q-Band) auf den Bereich zwischen den Polkappen der Magnete beschränkt, so dass kein Gesundheitsrisiko besteht (es kann Uhren oder Kreditkarten beeinträchtigen, wenn sie sehr nahe an den Polspalt gebracht werden).

Aufgrund der offenen Bauweise einiger in-vivo-EPR-Spektrometer kann das Magnetfeld (für EPR-Signale mit einem g-Faktor nahe 2,0, 40 mT für das L-Band) in Verbindung mit großen Lücken zwischen den Polen die 0,5-mT-Linie über die Grenzen des Raums hinaus projizieren. Für Bereiche, die diesen Grenzwert überschreiten und die von der Öffentlichkeit betreten werden, muss diese Grenze bestimmt und eine entsprechende Abschirmung angebracht werden. Die Festlegung des Grenzwerts von 0,5 mT beruht auf der Besorgnis über mögliche Auswirkungen auf Herzschrittmacher, die durch die Magnetfelder, die bei offenen in-vivo-EPR-Spektrometern eingesetzt werden, erheblich gefährdet werden könnten. Der konventionelle Grenzwert liegt bei 0,5 mT (was sehr konservativ ist), und es sollten Untersuchungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass dieses Feld nicht überschritten wird, wenn eine Person mit einem Herzschrittmacher positioniert werden könnte [53].

Die Auswirkungen von Modulationsfeldern auf Gewebe oder Zahnrestorationen stellen keine signifikante Gefahr dar.

5.2 Elektromagnetische Frequenz

5.2.1 in-vitro-Messung

Die für in-vitro-Messungen verwendeten Konfigurationen stellen keine Gefahr für die Exposition des Bedienpersonals dar, da das Spektrometer die Mikrowelle in der Regel vollständig auf die Probe beschränkt und keine nennenswerte Menge außerhalb des Resonators verteilt wird.

5.2.2 in-vivo-Messung

Bei Messungen in vivo besteht die Gefahr einer lokalen Erwärmung des Gewebes. Die operative Sicherheitsgrenze ist diejenige, die für NMR in Bezug auf die zulässigen Energieabsorptionsraten festgelegt wurde. In der Praxis ist dies nur bei hohen einfallenden Mikrowellenleistungen eine potentielle Gefahr – typischerweise > 1 W, was mindestens um den Faktor 3 größer ist als bei den vorhandenen Geräten.

5.3 Biologische Gefahren durch Proben

Biologische Proben, die in vitro gemessen werden, sollten in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Vorschriften für den routinemäßigen Umgang mit biologischen Proben gehandhabt werden.

Messungen an Zähnen in vivo sollten im Hinblick auf eine mögliche Kontamination von untersuchten Personen auf Bediener oder andere untersuchte Personen den in der gewöhnlichen Zahnmedizin üblichen Vorgehensweisen folgen.

6 Sammlung/Auswahl und Identifizierung von Proben

Alle Proben sollten so einheitlich wie möglich gesammelt und die Umstände der Entnahme notiert werden, auch wenn dies nicht immer vom Messlabor kontrolliert werden kann. Wenn eine vorherige Koordination zwischen den sammelnden und den messenden Laboratorien möglich ist, sollten Anforderungen an die Probenahme, die Auswahl (von Spendern, Ort oder Materialien) und die Lagerung (Probenhalter, Unversehrtheit der Probe und des Behälters, Temperatur, Licht, UV) gestellt werden. Wenn Informationen über die Proben verfügbar sind, sind diese aufzubewahren (z. B. Informationen über den Ort, an dem die Probe entnommen wurde, die Herkunft oder die Geschichte der Probe, Informationen über den Spender usw.). Allen Proben sollten eindeutige Identifizierungscode zugeordnet sein.

7 Transport und Lagerung von Proben

Werden die Proben an einem anderen Ort als dem Messlabor gesammelt, sollten die Proben unter festgelegten Umgebungsbedingungen transportiert und gelagert werden. Diese Bedingungen sollten zwischen den sammelnden und den messenden Laboren abgesprochen werden. Die Bedingungen für den Transport und die Lagerung der Probe können die Unversehrtheit der Probe beeinträchtigen und auch die Menge der paramagnetischen Zentren oder die Art der paramagnetischen Zentren in den Proben verändern. Umgebungsparameter wie Licht und andere Arten von Strahlung (UV, Röntgen, Gamma), Temperatur, Feuchte, Sauerstoff, Konditionierung der Proben in Wasser oder Desinfektionslösung sowie Verunreinigungen (z. B. Staub) können die Art und Menge der paramagnetischen Zentren in den Proben erheblich beeinflussen. Daher sollte den Transport- und Lagerungsbedingungen besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden, um den Einfluss von Umweltparametern auf die Proben zu vermeiden oder so weit wie möglich zu begrenzen. Einzelheiten zum Transport und zur Lagerung von Zahnproben für ex-vivo-Messungen sind in ISO 13304-2 enthalten [52].

Wenn möglich, sollte der Einfluss dieser Parameter auf die Form und Intensität der strahleninduzierten Signalinien untersucht werden, um die optimalen Bedingungen für den Transport oder die Lagerung zu ermitteln und unnötige Vorsichtsmaßnahmen zu vermeiden. Wenn bekannt ist, dass die Proben empfindlich auf eine oder mehrere Umweltbedingungen reagieren, oder wenn der Einfluss dieser Parameter oder Proben nicht bekannt ist, wird dringend empfohlen, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um Bedingungen zu vermeiden, die die Proben beeinträchtigen könnten.

Die Transportbedingungen, einschließlich Datum, Transportart und Art der Kontrolle der Transportbedingungen, sollten aufgezeichnet werden. Es sollte immer eine geeignete Probenverpackung verwendet werden, um physische Schäden an der Probe zu vermeiden.

Es sollten Verfahren eingeführt werden, die eine Röntgenexposition der Probe bei Flughafenkontrollen verhindern. Die Dosis bei der Röntgen-Handgepäckkontrolle liegt in der Größenordnung eines Mikrograys und kann daher für manche Anwendungen als vernachlässigbar angesehen werden. Ist dies nicht der Fall, wenn die Probe im Handgepäck transportiert wird, sollte im Voraus eine Genehmigung für die Befreiung von der Untersuchung mit Röntgenstrahlung eingeholt werden, um Behinderungen bei den Sicherheitskontrollen am Flughafen zu vermeiden. Die Röntgendosis für das aufgegebenes Gepäck kann höher sein. Für den Versand sollte eine geeignete Kennzeichnung (einschließlich des Hinweises, dass das Paket strahlungsempfindliche Dosimeter enthält und daher nicht bestrahlt werden sollte) verwendet werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollten unbestrahlte identische Kontrollproben oder Dosimeter in die Verpackung gelegt werden.

Nach Erhalt der Proben sollten diese unter stabilen Bedingungen gelagert werden, und Temperatur und Luftfeuchte sollten überwacht und aufgezeichnet werden. Lichteinwirkung sollte immer vermieden werden.

8 Vorbereitung von Proben

Die Probenvorbereitung sollte nach einem festgelegten und eindeutigen Protokoll durchgeführt werden. Einzelheiten zur Erstellung eines Protokolls für ex-vivo-Messungen von Zahnproben sind in ISO 13304-2 enthalten [52].

Bei in-vitro- und ex-vivo-Messungen ist in der Regel eine Probenvorbereitung erforderlich, um mehrere Ziele zu erreichen, einschließlich: Erreichen einer Probengröße, die in das Messrohr passt; Verringerung der Anisotropie; Sicherstellung der Desinfektion; Beseitigung paramagnetischer Verunreinigungen aus der Probe; Trocknung der Probe und Stabilisierung der EPR-Signale.

Falls erforderlich, kann die Probe durch Schleifen, Zerkleinern, Schneiden, Bohren oder andere mechanische Behandlungen vorbereitet werden. Während dieser Vorgänge sollte eine Überhitzung der Probe vermieden werden, indem Wasserberieselung oder andere Kühlsysteme eingesetzt werden. Eine Metallkontamination der Probe kann durch die Verwendung von Werkzeugen aus Hartmetalllegierungen vermieden werden.

Die Wasserberieselung von Nägeln kann das strahleninduzierte Signal (RIS) beeinflussen und sollte mit Vorsicht angewendet werden.

Je nach Bedarf werden Sterilisation, Reinigung, Enteiweißung und/oder Delipidierung mit chemischen Mitteln durchgeführt. Durch thermische Behandlung (Glühen, Gefrieren) kann die Rekombination der Radikale beschleunigt oder verlangsamt werden. Proben mit hohem Feuchtegehalt können vor den EPR-Messungen getrocknet werden, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern.

Der Aufbau eines Protokolls für die Probenvorbereitung muss sicherstellen, dass das Protokoll keine störenden Auswirkungen auf die für die Dosisabschätzung verwendeten EPR-Signale (Linienform und Intensität) hat und keine zusätzlichen EPR-Signale erzeugt. Bei der Anwendung der Methode der additiven Dosis (siehe 11.2.1) ist es sehr wünschenswert, Protokolle zu verwenden, die die Strahlungsempfindlichkeit nicht beeinträchtigen.

Das Protokoll sollte in den Unterlagen detailliert beschrieben werden, einschließlich: Dauer der Behandlung, Qualität der Reagenzien sowie verwendete Geräte und ihre Leistung. Alle Proben sollten nach demselben Protokoll vorbereitet werden. Die für die Kalibrierung verwendeten Proben müssen nach demselben Protokoll behandelt werden wie die zu messenden Proben.

Jede Änderung des Protokolls sollte notiert und der Einfluss jeder Änderung bewertet werden (z. B. Leistung oder Frequenz des Ultraschallbads, Qualität der Reagenzien).

Alle Einzelheiten der Verfahren für jede Probe müssen in einem Protokoll über den Verlauf der Probe aufgezeichnet werden.

Für Messungen *in vivo* gibt es keine Anforderungen an die Vorbereitung der Proben. Je nach Messort kann es erforderlich sein, die Feuchte zu minimieren (insbesondere bei *in-vivo*-Messungen an Zähnen) oder bestimmte Reinigungsverfahren durchzuführen (z. B. Entfernen offensichtlicher Partikel von Nägeln). Da sich die Umgebungsbedingungen bei Messungen *in vivo* nur begrenzt kontrollieren lassen, ist es äußerst wünschenswert, immer eine Standardprobe zu verwenden, die sich an Ort und Stelle befindet und deren Verhältnis zum Probenvolumen bekannt ist, damit Faktoren, die die Messungen beeinflussen (insbesondere Faktoren, die den Qualitätsfaktor des Resonators beeinflussen), erkannt und bei der Verarbeitung der Daten berücksichtigt werden können.

9 Geräte

9.1 Kurzbeschreibung der EPR-Spektroskopie

EPR ist ein Verfahren, mit dem ungepaarte Elektronen spezifisch und empfindlich nachgewiesen werden können. Sie basiert auf der resonanten Absorption elektromagnetischer Energie bei Übergängen zwischen Elektronenspin-Zuständen [54]. Es wird ein statisches Magnetfeld angelegt, das eine Nettoabsorption bei Übergängen zwischen Spin-Zuständen hervorruft, wenn ein freies Niveau vorhanden ist, in das der Spin wechseln kann. In einem Magnetfeld führen die verschiedenen Spin-Zustände zu unterschiedlichen Energieniveaus, wobei die Energiedifferenz proportional zum Magnetfeld ist. Ein Übergang zwischen diesen beiden Ebenen kann durch ein geeignetes elektromagnetisches Feld herbeigeführt werden.

Derzeit wird für die EPR-Dosimetrie in der Regel die Continuous-Wave (CW)-EPR-Spektroskopie verwendet. In einem EPR-CW-Spektrometer wird die Resonanzfrequenz an eine resonante Struktur angelegt, und die Absorption der elektromagnetischen Wellen durch eine Probe im Resonator wird nachgewiesen. In der Regel wird der Resonanzzustand erreicht, indem das Hauptmagnetfeld kontinuierlich verändert wird, während eine feste Frequenz an den Resonator angelegt wird. Als Ergebnis erhält man ein EPR-Spektrum der Absorption in Abhängigkeit von der Magnetfeldstärke. Andere Methoden der EPR-Signaldetektion wie gepulste EPR, Fast-Scan-EPR-Spektroskopie usw. sind potentiell verfügbar, aber bisher hat sich nicht gezeigt, dass diese für die Dosimetrie effektiver sind als die CW-EPR. Daher beschränken sich die Überlegungen zur EPR-Dosimetrie in diesem Dokument auf die CW-EPR, obwohl die meisten Leitlinien auch auf andere Arten der EPR-Spektroskopie anwendbar wären.

Um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern, verwenden moderne EPR-CW-Spektrometer eine hochfrequente Magnetfeldmodulation in Kombination mit einer phasenempfindlichen Detektion. Das Ergebnis ist, dass die ursprüngliche Spektrallinie nicht in Form einer Absorptionskurve, sondern in Form ihrer ersten Ableitung erzeugt wird. In modernen Spektrometern wird das EPR-Signal in digitaler Form mit Hilfe eines speziel-

len Computers aufgezeichnet. Bei den meisten Spektrometern wird der Computer auch für die Steuerung des Spektrometers verwendet, z. B. für die Einstellung der Messparameter, die Abstimmung des Resonators, die Erfassung des Signals, die Speicherung des aufgezeichneten Spektrums auf der Festplatte und die Vorverarbeitung der Spektren (z. B. digitale Filterung, Grundlinienkorrektur usw.).

Je nach Magnetfeldstärke bzw. Resonanzfrequenz werden für die EPR-Dosimetrie üblicherweise die folgenden Frequenzbänder verwendet.

- Das X-Band wird in der Regel für die EPR-in-vitro-Dosimetrie verwendet, da es einen guten Kompromiss zwischen Empfindlichkeit, Probengröße und Empfindlichkeit gegenüber der Anwesenheit von Wasser darstellt.
- Das L-Band wird hauptsächlich für die in-vivo-Zahndosimetrie verwendet, da die nicht-resonante Absorption der Mikrowellen aufgrund des Vorhandenseins von Wasser in biologischem Gewebe relativ gering ist. Das Q-Band wird vor allem in der Forschung zur Untersuchung der spektroskopischen Eigenschaften von Materialien verwendet, die für die EPR-Dosimetrie geeignet sind, und hat das Potential, für die *in-vitro*-Dosimetrie eingesetzt zu werden. Ein Vorteil des Q-Bandes ist, dass für die Messungen nur eine geringe Probenmasse erforderlich ist und die spektralen Komponenten im Vergleich zu niedrigeren Frequenzen besser aufgelöst werden können. Andererseits sind solche Spektrometer nicht überall erhältlich, oft komplizierter in der Anwendung und haben möglicherweise ein geringeres Signal-Rausch-Verhältnis.

9.2 Anforderungen an EPR-Spektrometer

Da die EPR-Dosimetrie häufig mit kleinen Probenmassen und Signalen geringer Intensität zu tun hat, sind die Empfindlichkeit und die Stabilität der Geräte von entscheidender Bedeutung. Empfindlichkeit und Stabilität dürfen durch die richtige Wahl der instrumentellen Faktoren (wie die Auswahl des Resonators, seine Abstimmung und die Minimierung der mikrophonischen Effekte) und die Auswahl der Messparameter optimiert werden.

9.3 Anforderungen an den Resonator

Es gibt eine Reihe verschiedener Designs für Resonatoren, und daher ist es wichtig, dasjenige zu wählen, das für die jeweilige Art von Materialien, die für die Dosimetrie verwendet werden, optimal ist [54]. Zu den kritischen Aspekten gehören die Empfindlichkeit für den jeweiligen Materialtyp, die verfügbare Mikrowellenleistung und die Möglichkeit, die Probe genau im empfindlichsten Bereich des Resonators zu platzieren. Es ist wichtig, die Empfindlichkeit und die Genauigkeit der verschiedenen Einstellungen, einschließlich der Modulationsamplitude, systematisch zu überwachen. Während die theoretischen Überlegungen dazu dienen sollten, die ungefähren optimalen Einstellungen zu bestimmen, sollten die endgültigen Prüfungen tatsächliche Messungen sein, bei denen jeder relevante Parameter empirisch durch Messungen bestätigt wird, bei denen der Parameter (z. B. die Modulationsamplitude) variiert wird, um die Einstellung zu finden, die den maximalen Signal-Rausch-Abstand ergibt.

9.4 Messungen der Hintergrundsignale

EPR-Signale dürfen von anderen paramagnetischen Zentren im Resonator und auch im Messrohr für die in-vitro-Analyse stammen. Daher ist es wichtig, dass die Messungen am leeren Resonator und am leeren Messrohr unter denselben Bedingungen durchgeführt werden wie bei den für die Dosimetrie verwendeten Proben. Das ohne Probenröhrchen gemessene Hintergrundsignal darf verwendet werden, um sicherzustellen, dass der Hintergrund tatsächlich nur auf den Resonator zurückzuführen ist.

Die folgenden Arten des Hintergrundsignals des Resonators und der Basislinienvariation dürfen beobachtet werden, und wenn die Art identifiziert ist, lassen sich leichter geeignete Maßnahmen ergreifen, um deren Auswirkungen zu minimieren.

Wenn ein stabiles Hintergrundsignal beobachtet wird, ist möglicherweise der Resonator oder das Probenröhrchen verunreinigt. Eine sorgfältige Reinigung des Resonators oder des Probenröhrchens kann die Auswirkungen dieser Art von Hintergrundsignal vermindern.

Schwankt das Hintergrundsignal beim Umpositionieren oder Wiedereinsetzen der Probe und ist nicht einheitlich, wie es bei einer paramagnetischen Verunreinigung zu erwarten wäre, ist dies wahrscheinlich auf „Mikrofonie“ zurückzuführen. Dies kann sowohl bei niedrigen Frequenzen (z. B. L-Band) als auch bei Frequenzen des X-Bandes auftreten. Bei der Dosimetrie muss das System oft bis an die Grenzen der Empfindlichkeit gebracht werden, was es anfällig für Mikrofonie macht. Dies scheint auf mechanische Effekte, insbesondere durch Modulationsfelder, zurückzuführen zu sein, ist aber noch lange nicht vollständig geklärt. Diese Auswirkungen können manchmal durch sorgfältige Beachtung aller möglichen Quellen von Vibrationen und Steifigkeit in den physikalischen Komponenten und sorgfältige elektrische Erdung aller Komponenten minimiert werden.

9.5 Stabilität des Spektrometers und Überwachung/Steuerung der Umgebungsbedingungen

Das Spektrometer sollte eine stabile Betriebstemperatur erreichen, sowohl in Bezug auf die Umgebungsbedingungen als auch auf das Kühlwasser des EPR-Spektrometers. Für maximale Stabilität unter anspruchsvollen Betriebsbedingungen, wie z. B. einer Kombination aus hoher Mikrowellenleistung, hoher Magnetfeldmodulationsamplitude und variabler Temperatur, ist es wichtig, dass das System unter den gleichen Bedingungen wie das durchzuführende Experiment ins Gleichgewicht gebracht werden kann. In der Regel reicht eine Stunde aus, um das Temperaturgleichgewicht zu erreichen.

Für eine optimale Leistung des Spektrometers ist es notwendig, eine kontrollierte Umgebung zu schaffen. Luft, die durch das Spektrometer, insbesondere den Hohlraum, strömt, kann Temperaturschwankungen oder Mikrofonie durch Probenvibrationen hervorrufen. Starke Schwankungen der Umgebungstemperatur können die Leistung beeinträchtigen, indem sie die Frequenzstabilität des Hohlraums verringern. In sehr feuchten Umgebungen kann es zur Kondensation von Wasser kommen. Die Kondensation im Inneren des Hohlraums darf durch Aufrechterhaltung eines konstanten Spülstroms aus trockenem Stickstoffgas verringert werden. Es ist zu beachten, dass zu hohe Gasdurchflussraten mikrofonisches Rauschen durch Probenvibrationen erzeugen können.

In manchen Umgebungen können elektromagnetische Felder Rauschen verursachen. Es kann möglich sein, solches Rauschen durch Abschirmung zu reduzieren oder die Quelle des Rauschens auszuschalten, wenn festgestellt wird, dass sie von Geräten in der Nähe des Spektrometers erzeugt wird.

9.6 Basisliniendrift

Die Basisliniendrift hängt mit der Betriebsstabilität des Spektrometers zusammen. Die Basisliniendrift sollte durch Optimierung der Betriebsbedingungen minimiert werden. Die Korrektur der Auswirkungen der Basisliniendrift auf das Spektrum darf unmittelbar nach den Messungen mit Hilfe der Basissoftware des Spektrometers oder bei der anschließenden Spektrenverarbeitung des strahlungsinduzierten Signals mit Hilfe einer speziellen Software erfolgen.

Lineare Basisliniendrift: Die Verwendung von sehr hohen Modulationsamplituden kann große Wirbelströme in den Seitenwänden des Resonators erzeugen. Diese Ströme können in Wechselwirkung mit dem Magnetfeld ein Drehmoment auf den Resonator ausüben und eine Verschiebung der Resonanzfrequenz bewirken. Eine linear feldabhängige oder modulationsamplitudenabhängige Basislinie ist ein Hinweis auf einen solchen Effekt. Dieses Phänomen sollte nicht beobachtet werden, wenn die Endplatten des Resonators ordnungsgemäß montiert und angezogen sind.

Langsam und zufällig variierende Basislinie: Die Verwendung einer hohen Mikrowellenleistung oder großer Modulationsfelder kann den Resonator und die Probe erwärmen. Die daraus resultierenden thermischen Drifts in der Kopplung des Resonators sowie die Frequenz des Resonators können zu einem schwankenden Offset im Signal führen. Die endgültige Abstimmung des Hohlraums wird erst vorgenommen, wenn der abgestimmte Hohlraum und die Probe das thermische Gleichgewicht erreicht haben. Sobald der Resonator im Gleichgewicht und richtig abgestimmt ist, kann mit der Aufnahme eines Spektrums begonnen werden. Luftzüge in der Nähe des Resonators sind zu vermeiden, da diese die Temperatur des Hohlraums und der Probe und damit die Basislinie des Spektrums zufällig verändern können.