

DIN EN ISO 17099

ICS 13.280

Einsprüche bis 2018-11-21

Entwurf

**Strahlenschutz –
Durchführungskriterien für Laboratorien zur Anwendung des
zytokinase-blockierten Mikrokerntests (CBMN) in Lymphozyten des
menschlichen peripheren Blutes im Rahmen der biologischen Dosimetrie
(ISO 17099:2014);
Deutsche und Englische Fassung EN ISO 17099:2017**

Radiological protection –

Performance criteria for laboratories using the cytokinesis block micronucleus (CBMN) assay in peripheral blood lymphocytes for biological dosimetry (ISO 17099:2014);

German and English version EN ISO 17099:2017

Radioprotection –

Critères de performance pour les laboratoires pratiquant la dosimétrie biologique par le test des micronoyaux avec blocage de la cytodiérèse (CBMN) dans les lymphocytes du sang périphérique (ISO 17099:2014);

Version allemande et anglaise EN ISO 17099:2017

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2018-09-21 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), Stresemannallee 15, 60596 Frankfurt am Main.

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 81 Seiten

DIN-Normenausschuss Radiologie (NAR)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument enthält die deutsche Übersetzung des Norm-Entwurfs EN ISO 17099:2017, in den der Inhalt des internationalen Schriftstücks ISO 17099:2014 „Radiological protection — Performance criteria for laboratories using the cytokinesis block micronucleus (CBMN) assay in peripheral blood lymphocytes for biological dosimetry“ unverändert übernommen wurde.

Das Internationale Dokument wurde vom ISO/TC 85 „Kernenergie, Kerntechnik und Strahlenschutz“, Unterkomitee 2 „Strahlenschutz“, erarbeitet.

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient zur Information der Anwender und bedeutet keine Produktwerbung.

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

Die Bedeutung der spezifischen ISO-Begriffe und -Bezeichnungen, die sich auf die Feststellung der Regelkonformität beziehen, sowie das von der ISO praktizierte Vorgehen zur Einhaltung der Grundsätze der WTO im Hinblick auf Handelshemmnisse (TBT) sind dargelegt in URL: [http://www.iso.org/iso/home/standards_development /resources-fo-technical-work/foreward.htm](http://www.iso.org/iso/home/standards_development/resources-fo-technical-work/foreward.htm).

Für das vorliegende Dokument ist das nationale Gremium NA 080-00-01 AA „Dosimetrie“ des DIN-Normenausschusses Radiologie (NAR) in Arbeitsgemeinschaft mit der Deutschen Röntgengesellschaft und in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN), der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik e. V. (DGMP) und der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO) zuständig.

Strahlenschutz — Durchführungskriterien für Laboratorien zur Anwendung des zytokinese-blockierten Mikrokerntests (CBMN) in Lymphozyten des menschlichen peripheren Blutes im Rahmen der biologischen Dosimetrie (ISO 17099:2014)

Radioprotection — Critères de performance pour les laboratoires pratiquant la dosimétrie biologique par le test des micronoyaux avec blocage de la cytokinèse (CBMN) dans les lymphocytes du sang périphérique (ISO 17099:2014)

Radiological protection — Performance criteria for laboratories using the cytokinesis block micronucleus (CBMN) assay in peripheral blood lymphocytes for biological dosimetry (ISO 17099:2014)

ICS:

Deskriptoren

Dokument-Typ: Europäische Norm

Dokument-Untertyp:

Dokument-Stage: Annahme

Dokument-Sprache: D

STD Version 2.9d

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	4
Vorwort	5
Einleitung	6
1 Anwendungsbereich	7
2 Begriffe	7
3 In dieser Norm angewendete Methodik des Kleinkerntests	10
3.1 Allgemeines	10
3.2 Allgemeine Anforderungen an das Laboratorium	10
3.3 Antrag auf Analyse und Blutentnahme	11
3.4 Zellkultivierung	11
3.5 Färben	12
3.6 Mikroskopie	12
3.7 Visuelle Bewertung von Objektträgern	12
3.7.1 Allgemeines	12
3.7.2 Bewertungskriterien	13
3.7.3 Datenblätter für die Bewertung	14
3.8 Automatisierte Analyse	14
4 Vertraulichkeit von persönlichen Angaben	14
4.1 Überblick	14
4.2 Anwendungen des Grundsatzes der Vertraulichkeit	14
4.2.1 Übertragung von Verantwortlichkeiten innerhalb des Laboratoriums	14
4.2.2 Anträge auf Analysen	14
4.2.3 Übermittlung vertraulicher Informationen	15
4.2.4 Anonymität von Proben	15
4.2.5 Berichterstattung der Ergebnisse	15
4.2.6 Aufbewahrung	15
5 Labor-Sicherheitsanforderungen	15
5.1 Überblick	15
5.2 Mikrobiologische Sicherheitsanforderungen	15
5.3 Anforderungen an die Chemikaliensicherheit	16
5.4 Optische Sicherheitsanforderungen	17
5.5 Sicherheitsplan	17
6 Kalibrierquelle(n), Kalibrierkurve und kleinste auflösbare Dosis	17
6.1 Kalibrierquelle(n)	17
6.2 Kalibrierkurve	18
6.3 Hintergrundhäufigkeit von Kleinkernen	19
6.4 Messung der kleinsten auflösbaren Dosis	19
7 Verantwortung des Kunden	19
8 Verantwortung des CBMN-Laboratoriums	20
8.1 Aufbau und Aufrechterhaltung des QS-Programms	20
8.2 Verantwortlichkeit während der Dienstleistung	20
9 Unfallbedingte Überbelastung unter Beteiligung weniger Einzelpersonen	21
9.1 Verfahren zur Bewertung von Kleinkernen in zweikernigen Zellen	21

9.1.1	Codierung von Proben und Objektträgern.....	21
9.1.2	Bewertungstechniken.....	21
9.1.3	Fachkenntnisse des Laboratoriums bezüglich der Bewertung.....	22
9.2	Kriterien für die Umwandlung einer Ausbeute an Kleinkernen in einen Schätzwert der absorbierten Dosis.....	22
9.2.1	Überblick.....	22
9.2.2	Vergleich mit Kontrollen.....	22
9.2.3	Bestimmung der geschätzten Dosis und Vertrauensgrenzen.....	22
9.2.4	Fälle von akuter und nicht akuter Exposition.....	23
9.2.5	Prüfung der Verteilung von Kleinkernen je zweikernige Zelle.....	23
9.3	Berichterstattung der Ergebnisse.....	23
9.3.1	Allgemeines.....	23
9.3.2	Inhalt des Berichts (hinsichtlich eines Standardformulars siehe Anhang E).....	24
9.3.3	Auswertung der Ergebnisse.....	24
10	Triage der Bevölkerung.....	25
10.1	Allgemeines.....	25
10.2	Verwendung eines CBMN-Test-Netzwerks bei großräumigen Expositionen.....	25
10.3	Verfahren zur Bewertung von Kleinkernen in zweikernigen Zellen.....	25
10.4	Kriterien für die Umwandlung einer Ausbeute an Kleinkernen in einen Schätzwert der absorbierten Dosis.....	25
10.5	Berichterstattung der Ergebnisse.....	26
11	Qualitätssicherung und Qualitätsteuerung.....	26
11.1	Überblick.....	26
11.2	Qualitätssicherung.....	26
11.2.1	Qualitätssicherungsplan.....	26
11.2.2	Für die Qualitätssicherung verantwortliche Person oder Organisation.....	26
11.3	Qualitätssteuerung.....	26
11.3.1	Allgemeines.....	26
11.3.2	Verfahren zur Qualitätssteuerung.....	26
11.3.3	Leistungsüberprüfungen der Integrität des Probentransports.....	27
11.3.4	Leistungsprüfungen der Unversehrtheit der Proben durch das CBMN-Laboratorium.....	27
11.3.5	Leistungsüberprüfungen der Geräteausstattung.....	27
11.3.6	Leistungsüberprüfungen des Probenahmeprotokolls.....	27
11.3.7	Leistungsüberprüfungen der Bewertung von Proben.....	28
11.3.8	Leistungsüberprüfungen der Schätzung von Dosis und Vertrauensgrenzen.....	28
11.3.9	Leistungsüberprüfungen der Erstellung des Ergebnisberichts.....	28
Anhang A (informativ)	Musterdatenblatt für die Aufzeichnung von Kleinkernen in zweikernigen Zellen.....	29
Anhang B (informativ)	Automatisierung der Bewertung von Kleinkernen.....	30
Anhang C (informativ)	Anweisungen für Kunden (Muster).....	32
Anhang D (informativ)	Musterfragebogen.....	34
Anhang E (informativ)	Muster für einen Bericht für eine einzelne Beurteilung.....	36
Anhang F (informativ)	Musterbericht für eine Beispielgruppe.....	37
Literaturhinweise.....		39

Europäisches Vorwort

Der Text von ISO 17099:2014 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 85 „Nuclear energy, nuclear technologies, and radiological protection“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als EN ISO 17099:2017 durch das Technische Komitee CEN/TC 430 „Kernenergie, Kerntechnik und Strahlenschutz“ übernommen, 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 April 2018, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis April 2018 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.

Entsprechend der CEN-CENELEC-Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien, 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 17099:2014 wurde von CEN als EN ISO 17099:2017 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsorganisationen (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 Themen 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.

Eine Erläuterung zum freiwilligen Charakter von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT) berücksichtigt, enthält der folgende Link: 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.

Einleitung

Der Zweck dieser Internationalen Norm ist die Festlegung der Anwendung des Kleinkerntests mit blockierter Zellteilung (en: cytokinesis block micronucleus, CBMN) mit menschlichen peripheren Blut-Lymphozyten für die biologische Dosimetrie der Exposition gegenüber ionisierender Strahlung. Dieser Test ist dafür vorgesehen, bei unfallbedingten oder vorsätzlichen Strahlenexpositionen eingesetzt zu werden, die einhergehen a) mit einigen Opfern, um individuelle Schätzwerte für die gesamte Dosis zu erhalten, oder b) im „Triage-Modus“ an Bevölkerungsgruppen, um vorläufige Schätzwerte der Dosis für Einzelpersonen zu erhalten.

Der CBMN-Test ist eine alternative zytogenetische Technik, die möglicherweise einfacher und schnelle durchzuführen ist als die Prüfung auf dizentrische Chromosomen (ISO 19238:2014, ISO 21243:2008). Er wird auch routinemäßig eingesetzt, um eine Exposition gegenüber genotoxischen Stoffen, neben ionisierender Strahlung, nachzuweisen, was in der vorliegenden Internationalen Norm nicht behandelt wird. Obwohl die Kultivierung der Blutproben etwas länger dauert als für die Bestimmung dizentrischer Chromosomen, ist die Bewertung von Kleinkernen in zweikernigen Lymphozyten einfacher.

Wie auch bei der Prüfung auf dizentrische Chromosomen geschehen, wurde der CBMN-Test für Notfalleinschätzungen zur Ersteinschätzung (Triage) von großen Strahlenunfällen mit mehreren Opfern angepasst. Das für eine ausreichende Anzahl von bewertbaren zweikernigen Zellen erforderliche Blutvolumen ist ähnlich dem für die Prüfung auf dizentrische Chromosomen erforderlichen Volumen. Erneut gleicht die schnellere Zählgeschwindigkeit bei Kleinkernen die längere Kultivierungsdauer aus. Außerdem kann der CBMN-Test im automatisierten Modus durchgeführt werden.

Diese Internationale Norm stellt eine Leitlinie für die Durchführung des CBMN-Tests zur Beurteilung von Dosen unter Anwendung dokumentierter und validierter Verfahren bereit. Die Beurteilung von Dosen unter Anwendung des CBMN-Tests ist von Bedeutung bei medizinischer Behandlung, im Strahlenschutzmanagement, beim Führen von Aufzeichnungen und in Bezug auf medizinische Anforderungen/gesetzliche Bestimmungen. Diese Internationale Norm ist entsprechend der Anwendung des CBMN-Tests in zwei Teile unterteilt: Strahlenexposition von wenigen Einzelpersonen oder Triage der Bevölkerung bei einem großen radiologischen Ereignis.

Ein Teil der Informationen in dieser Internationalen Norm ist in anderen internationalen Leitlinien und wissenschaftlichen Veröffentlichungen, hauptsächlich in einer Reihe Technischer Berichte der Internationalen Atomenergie-Organisation (en: International Atomic Energy Agency, IAEA) zur biologischen Dosimetrie, enthalten. Diese Internationale Norm erweitert und normt jedoch die Qualitätssicherung und Qualitätssteuerung, die Kriterien für die Akkreditierung und die Bewertung der Leistung. Diese Internationale Norm stimmt weitgehend mit ISO/IEC 17025 *“General requirements for the competence of testing and calibration laboratories”* überein, unter besonderer Berücksichtigung der spezifischen Anforderungen der biologischen Dosimetrie. Die in dieser Internationalen Norm angeführte Angabe der Unsicherheiten bei den Schätzungen der Dosis entspricht dem „ISO-guide for the expression of uncertainty in measurement“ (ISO Guide zur Angabe der Unsicherheit beim Messen) (früher GUM) und ISO 5725, alle Teile.

1 Anwendungsbereich

Diese Internationale Norm behandelt Folgendes:

- a) die Vertraulichkeit von persönlichen Angaben in Bezug auf den Kunden und das Laboratorium;
- b) Labor-Sicherheitsanforderungen;
- c) Strahlungsquellen, Dosisleistungen und -bereiche, die für die Erstellung der Referenz-Dosis-Wirkungskurven für die Kalibrierung verwendet werden, die eine Schätzung der Dosis aus Ausbeuten des CBMN-Tests und der kleinsten auflösbaren Dosis ermöglichen;
- d) Durchführung von Blutentnahme, Kultivierung, Ernte und Probenvorbereitung für die Bewertung mittels CBMN-Test;
- e) Bewertungskriterien;
- f) Umwandlung der Häufigkeit von Kleinkernen in zweikernigen Zellen in einen Schätzwert der absorbierten Dosis;
- g) Berichterstattung der Ergebnisse;
- h) Qualitätssicherung und Qualitätsteuerung;
- i) informative Anhänge, die Beispiele für einen Fragebogen, Anweisungen für Kunden, ein Datenblatt für die mikroskopische Bewertung, einen Musterbericht und Hinweise zu Stärken und Grenzen von derzeitigen automatisierten Systemen für die automatisierte Bewertung von Kleinkernen enthalten.

2 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

2.1

azentrisches Chromosom

Chromosomenfragment unterschiedlicher Größe

Anmerkung 1 zum Begriff: Wenn es unabhängig von einer Aberration in Form eines dizentrischen Chromosoms oder zentrischen Ringchromosoms gebildet wird, wird es üblicherweise als überzähliges azentrisches Fragment bezeichnet.

2.2

Hintergrundwert

spontane Ausbeute (oder Anzahl) von in Kontrollproben oder Individuen aufgezeichneten Kleinkernen

2.3

systematische Abweichung

statistischer Probenahme- oder Prüffehler, bedingt durch systematische Bevorzugung einiger Ergebnisse gegenüber anderen

2.4

zweikernige Zellen

Zellen, die nach mitogener Stimulation eine Kernteilung abgeschlossen haben, und Zelltyp, in dem Kleinkerne bewertet werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese Zellen werden in der Kultur unter Verwendung von Cytochalasin-B angereichert, dass ein Inhibitor der Zytokinese (Zellteilung) ist.

2.5

CBMN-Laboratorium

Laboratorium, das biologische Dosimetriemessungen unter Anwendung des CBMN-Tests durchführt

2.6

zentrisches Ringchromosom

aberrantes ringförmiges Chromosom, das sich aus dem Verbinden von zwei Buchstellen an getrennten Armen desselben Chromosoms ergibt, im Allgemeinen einhergehend mit einem azentrischen Fragment

2.7

Centromer

spezialisierte eingeschnürte Bereich eines Chromosoms, der während der Mitose erscheint und die beiden Schwesterchromatiden zusammenfügt

2.8

Chromosom

Struktur, die Träger der genetischen Information ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Üblicherweise sind 46 derartige Strukturen im menschlichen Zellkern enthalten. Bei der Kernteilung kondensieren sie, um charakteristisch geformte Körper zu bilden.

2.9

Chromatid

einer der beiden Stränge eines duplizierten Chromosoms, die durch ein einzelnes Centromer verbunden sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Chromatiden werden während der Mitose getrennt, um zu einzelnen Chromosomen zu werden.

2.10

Vertrauensbereich

statistischer Bereich um eine geschätzte Größe herum, innerhalb dessen der Wert der Größe mit einer festgelegten Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist

2.11

Cytochalasin B

Cyto-B

Reagens, das in sich teilenden Zellen zum Blockieren der Zellteilung verwendet wird und die Identifizierung von einmal geteilten Zellen als zweikernige Zellen ermöglicht

Anmerkung 1 zum Begriff: Die zweikernigen Zellen sind die Zellen, in denen Kleinkerne gezielt bewertet werden.

2.12

dizentrisches Chromosom

aberrantes Chromosom mit zwei Centromeren, das sich aus dem Verbinden der Teile von zwei gebrochenen Chromosomen ergibt, im Allgemeinen einhergehend mit einem azentrischen Fragment

2.13

Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

FISH

Technik, bei der spezifische DNA-Sequenzen als Sonden für bestimmte Teile des Genoms verwendet werden, was durch Bindung verschiedener Fluorochrome die Hervorhebung oder „Anfärbung“ der Chromosomenbereiche in verschiedenen Farben ermöglicht

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese Technik ermöglicht den Nachweis einer Schädigung, die Austausch zwischen unterschiedlich gefärbten DNA-Stücken (üblicherweise ganze Chromosomen) einschließt.

2.14

Interphase

Phase des Zellzyklus zwischen den mitotischen Kernteilungen

2.15

lineares Energieübertragungsvermögen

LET

Quotient von dE/dl , wie durch die Internationale Kommission für Strahlungseinheiten und Messung (en: International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU), definiert, wobei dE die durch ein geladenes Teilchen spezifischer Energie beim Durchlaufen einer Weglänge dl lokal auf das Material übertragene durchschnittliche Energie ist

2.16

Metaphase

zweite Phase der Mitose, in der die Kernmembran aufgelöst wird, die Chromatiden auf ihre kleinsten Längen kondensiert und für die Teilung in der Metaphasenplatte ausgerichtet sind

2.17

Kleinkern oder Kleinkerne

MN

kleiner Kern, der während der Kernteilung und Chromosomensegregation bei der Mitose in der Anaphase/Telophase aus verzögert transportierten azentrischen Chromosomenfragmenten oder ganzen Chromosomen hervorgeht

Anmerkung 1 zum Begriff: Mehr als 90 % der durch ionisierende Strahlung induzierten Kleinkerne gehen aus verzögert transportierten azentrischen Chromosomenfragmenten hervor.

2.18

kleinste Erfassungsgrenze

MDL

kleinste messbare Menge (z. B. Ausbeute oder Dosis), die mit einer Wahrscheinlichkeit β für die Nichterfassung (Irrtum 2. Art) unter Zulassen einer Wahrscheinlichkeit α für eine falschen Entscheidung, dass eine positive (von null verschiedene) Größe in einer geeigneten Hintergrundprobe vorliegt (Irrtum 1. Art), erfasst wird

2.19

kleinste auflösbare Dosis

geringste zusätzliche Dosis, für die die untere 95 %-Vertrauensgrenze bei einer Poisson-Verteilung größer als 0 ist, so dass eine Wahrscheinlichkeit von 97,5 % besteht, dass die über den normalen Hintergrundwert hinaus erhaltene Dosis größer als 0 ist

2.20

Kernteilungsindex

Index im CBMN-Test, der aus den relativen Häufigkeiten von einkernigen (mononukleären), zweikernigen (biukleären) und mehrkernigen (multinukleären) Zellen berechnet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Dieser Index dient als Maß für die Hemmung der Kernteilung.

2.21

Präzision

Streuung von Messungen in Bezug auf eine Lagemaßzahl bzw. Kennzahl der zentralen Tendenz

2.22

Qualitätssicherung

geplante und systematische Maßnahmen, die notwendig sind, um ein angemessenes Vertrauen sicherzustellen, dass ein Prozess, eine Messung oder Dienstleistung die vorgegebenen Qualitätsanforderungen erfüllt hat

BEISPIEL In einer Lizenz festgelegte Dosis.

2.23

Qualitätssteuerung

Teil der Qualitätssicherung, der dafür bestimmt ist nachzuweisen, dass Systeme und Bestandteile den zuvor festgelegten Anforderungen entsprechen

3 In dieser Norm angewendete Methodik des Kleinkerntests

3.1 Allgemeines

In dieser Internationale Norm wird die durch Mikroskopie bewertete Häufigkeit von Kleinkernen in zweikernigen Lymphozyten mit blockierter Zellteilung in einer Zellkultur von menschlichen peripheren Blut-Lymphozyten zur Schätzung der Dosis nach einer vermuteten Exposition gegenüber ionisierender Strahlung verwendet.

Lymphozyten werden nach einem Verfahren kultiviert, das ein Erkennen von einmal geteilten Zellen mit blockierter Zellteilung anhand ihres Auftretens in Form von zweikernigen Zellen für die Analyse ermöglicht. Das erfordert, dass Vollblut oder von den anderen Blutbestandteilen abgetrennte Lymphozyten in einem Nährmedium mit einem Mitogen zu inkubieren sind, das die Bewertung von Kleinkernen in zweikernigen Zellen der ersten Generation ermöglicht. Ein die Zellteilung blockierendes Mittel, Cytochalasin-B, wird mindestens 6 h vor Beginn der ersten Mitose hinzugefügt, um die sich teilenden Lymphozyten nach Abschluss der Kernteilung im Stadium einer zweikernigen Zelle zu arretieren. Die Dauer der Zellkultivierung und der Zeitpunkt der Zugabe des Spindelgifts sind optimiert, um eine angemessene Häufigkeit von zweikernigen Zellen sicherzustellen.

Die zweikernigen Zellen werden durch Zentrifugation, Einbringen in eine hypotonische Salzlösung und Fixierung in einem Gemisch aus Methanol und Essigsäure aus den Kulturen gewonnen. Die fixierten Zellen werden auf Objektträger gegeben und gefärbt. Im Fall von isolierten Lymphozyten ist es auch annehmbar, Präparate durch Zytozentrifugation von Zellen auf Objektträger mit anschließender Lufttrocknung, Fixierung mit Methanol und Färbung herzustellen. Die genaue von einem CBMN-Laboratorium angewendete Arbeitsvorschrift für das Anlegen der Zellkultur, die Ernte der zweikernigen Zellen und das Färben sollte formal dokumentiert werden.

Objektträger mit gefärbten Zellen werden systematisch gescannt, um geeignete zweikernige Zellen zu identifizieren. Die Häufigkeit von Kleinkernen, die in einer geeigneten Anzahl von bewerteten zweikernigen Zellen beobachtet werden, wird durch Bezugnahme auf die Kalibrierdaten in einen Schätzwert der Strahlendosis umgewandelt.

3.2 Allgemeine Anforderungen an das Laboratorium

Das Laboratorium sollte gut mit den erforderlichen Einheiten zum Arbeiten bei Biogefährdung (Sicherheitswerkbänke), Ausrüstung für die Gewebekultivierung und üblicher Laborausrüstung für das Anlegen von Lymphozyten-Gewebekulturen, die Abtrennung von Zellen, Herstellung von Präparaten und mikroskopische Bewertung von Zellen und subzellulären Strukturen, wie z. B. Kleinkernen, ausgerüstet sein. Das Laboratorium sollte Dokumente zur Qualitätssicherung führen, einschließlich derer, in denen die regelmäßige Kalibrierung der für die Zellkultivierung eingesetzten Ausrüstung, wie z. B. Laminarboxen (Sterilbänke), Pipetten, Brutschrank usw., beschrieben ist.

3.3 Antrag auf Analyse und Blutentnahme

In Abhängigkeit von nationalen Vorschriften sollte der Antrag auf eine Analyse üblicherweise durch einen Arzt, der den Patienten vertritt, durch den/die Patienten/Patientin selbst gestellt werden oder die Analyse kann aufgrund von Rechtsansprüchen angefordert werden. In allen Fällen, in denen es im Normalfall möglich ist, muss die Blutentnahme für eine Kleinkernanalyse mit der Einverständniserklärung des Patienten erfolgen. Es ist ratsam, dass der Leiter des Laboratoriums die Einverständniserklärung des Patienten aufbewahrt, und der Patient sollte auch angeben, wem er den Erhalt der Daten gestattet. Bei Minderjährigen sollte die Einverständniserklärung vom Elternteil/Vormund eingeholt werden.

Es liegt in der Verantwortung des medizinischen Personals (z. B. Arzt, Krankenschwester usw.), die Blutentnahme und den Versand (zeitlich) so zu planen, dass sichergestellt ist, dass die Blutprobe im bestmöglichen Zustand im Laboratorium eintrifft. Der Zweck ist zu vermeiden, dass zwischen der Blutentnahme und der Abholung der Blutprobe zum Transport mehrere Stunden vergehen.

Die Blutprobe wird unter Verwendung von Lithium- oder Natriumheparin als Antikoagulans entnommen, bei Raumtemperatur (etwa 20 °C) gehalten und so schnell wie möglich, jedoch vor Ablauf von 72 h, kultiviert. In einigen unvermeidbaren Fällen, die eine Verzögerung über 72 h hinaus mit sich bringen, ist eine gute Probenaufbereitung dennoch möglich, wenn die Blutproben unter Beachtung angemessener Vorsichtsmaßnahmen aufbewahrt werden, wie z. B. die Verwendung von Gelkissen mit Raumtemperatur, um eine Temperatur von 20 °C aufrechtzuerhalten.

3.4 Zellkultivierung

Die Arbeitsvorschrift für den CBMN-Test muss von jedem CBMN-Laboratorium erarbeitet und dokumentiert werden. Die für die Erstellung der Kalibrierkurve und die Ermittlung der Schätzwerte für die Dosis der Patientenproben angewendete Arbeitsvorschrift muss identisch sein. Es gibt mehrere kritische Aspekte, die beachtet werden müssen.

- a) Das zur Erstellung der Kalibrierkurven verwendete Blut muss unmittelbar nach der Bestrahlung und vor der Kultivierung der Proben für 2 h bei 37 °C inkubiert werden.
- b) Es sollten zwei parallele Kulturen angelegt werden, um die Bestimmung des Variationskoeffizienten innerhalb eines Versuchs zu ermöglichen.
- c) Die Zellen müssen bei 37 °C ± 0,5 °C entweder als Vollblut, als angereicherte Lymphozytensuspension (Leukozytenfilm, „Buffy-Coat“) oder als isolierte Lymphozyten kultiviert werden.
- d) Das Kulturgefäß muss steril sein und so gehandhabt werden, dass eine mikrobielle Kontamination vermieden wird.
- e) Es müssen spezifische Nährmedien verwendet werden, die eine Proliferation der peripheren Blut-Lymphozyten ermöglichen.

BEISPIEL Üblicherweise wird RPMI-1640, Ham's F10, MEM oder McCoy, angereichert mit fetalem bovinem Serum (FBS) zwischen 10 % und 20 %, 200 mM L-Glutamin und Penicillin/Streptomycin (100 IU·ml⁻¹/100 µg·ml⁻¹) verwendet.

- f) Das Mitogen [z. B. Phytohämagglutinin (PHA)] muss zu den Medien hinzugefügt werden, um das Eintreten der Lymphozyten in die Mitose anzuregen.
- g) Cytochalasin-B (Cyto-B) muss 24 h bis 44 h nach einer mitogenen Stimulation in einer Konzentration von mindestens 3,0 µg/ml und nicht mehr als 6,0 µg/ml zu der Zellkultur hinzugefügt werden, um die Zellteilung in den Zellen während der ersten Kernteilung nach der mitogenen Stimulation zu blockieren.

- h) Der Zeitpunkt der Ernte ist entscheidend, um die Anzahl von zweikernigen Zellen zu maximieren und die Anzahl von einkernigen und mehrkernigen Zellen zu minimieren. Er muss entsprechend den Standardkulturbedingungen für das jeweilige CBMN-Laboratorium angepasst werden. Die empfohlene Kultivierungsdauer nach der mitogenen Stimulation für die Ernte der Zellen beträgt 72 h, unter bestimmten Bedingungen (z. B. wenn eine Mitoseverzögerung erwartet wird) ist jedoch möglicherweise eine längere Zeitdauer erforderlich. Üblicherweise werden zweikernige Zellen 24 h bis 48 h nach der Zugabe von Cytochalasin-B geerntet.
- i) Die Zellen dürfen 10 min bis 15 min mit einer hypotonischen Lösung, wie z. B. 0,075 M KCl, behandelt werden, damit die Zellen vor der Fixierung anschwellen.
- j) Die Zellen dürfen in einer Suspension fixiert und dann auf Objektträger überführt werden oder alternativ dürfen sie mittels Zytocentrifugation auf Objektträger überführt und anschließend nach einer Lufttrocknung auf dem Objektträger fixiert werden. Im ersteren Fall müssen die Zellen in frisch hergestellter Fixierungsmittel-Lösung (d. h. Methanol:Essigsäure 5:1) fixiert werden, wobei die Zellen zur Verhinderung von Klumpenbildung gerührt werden, und drei- oder viermal mit dem gleichen Fixierungsmittel gewaschen werden, bis die Zellsuspension klar ist. Im letzteren Fall müssen die Zellen in absolutem Methanol fixiert werden.
- k) Wenn eine Lagerung der fixierten Zellen erforderlich ist, müssen die Zellsuspensionen in einem Gefrierschrank bei –20 °C aufbewahrt werden.
- l) Präparate müssen hergestellt werden, um die Unversehrtheit der Zellmembran sicherzustellen und eine eindeutige Identifizierung von Kleinkernen in zweikernigen Zellen zu ermöglichen. Luftfeuchte- und Temperaturbedingungen können angepasst werden, um die Qualität der Spreitung zu erhöhen.
- m) Von jeder Blutprobe je Einzelperson sollten zwei parallele Kulturen angelegt werden.

3.5 Färben

Die Zellen müssen auf geeignete Weise gefärbt werden, so dass die Kerne und Kleinkerne deutlich sichtbar gemacht werden können. Zu den üblicherweise verwendeten Färbemitteln gehören unter anderem Giemsa (für Hellfeldmikroskopie), DAPI und Acridinorange (für Fluoreszenzmikroskopie). Das verwendete Färbemittel muss spezifisch für Kerne und Kleinkerne sein, um ein artefaktisches Färben anderer Zellstrukturen, die Kleinkernen ähneln könnten (z. B. Centriolen), zu vermeiden.

3.6 Mikroskopie

In Abhängigkeit vom verwendeten Färbemittel wird ein Fluoreszenz- oder Hellfeldmikroskop angewendet. Zur Bewertung von Zellen und Kleinkernen ist die Beobachtung der Zellen bei einer mindestens 400-fachen Vergrößerung erforderlich. Für eine optimale Bewertung wird jedoch eine höhere Vergrößerung (z. B. 1 000-fach) empfohlen.

3.7 Visuelle Bewertung von Objektträgern

3.7.1 Allgemeines

Jede Probe muss von zwei Personen bewertet werden, die jeweils mindestens 500 zweikernige Zellen (insgesamt mindestens 1 000 zweikernige Zellen) von verschiedenen Objektträgern in Bezug auf das Vorhandensein von Kleinkernen bewerten. Bei Proben von hohen Dosen oder im Triage-Modus (siehe Abschnitt 10) können weniger zweikernige Zellen bewertet werden. Die Verteilung der Kleinkerne unter den zweikernigen Zellen sollte auch aufgezeichnet werden. Die Bewerter der Objektträger sollten über Erfahrung in der Bewertung von Kleinkernen in Lymphozyten verfügen (siehe Abschnitt 9).

3.7.2 Bewertungskriterien

3.7.2.1 Kriterien für die Auswahl von zweikernigen Zellen, die in Bezug auf die Häufigkeit von Kleinkernen bewertet werden können

Die Zellen mit blockierter Zellteilung, die in Bezug auf die Häufigkeit von Kleinkernen bewertet werden können, sollten die folgenden Merkmale aufweisen:

- a) die Zellen müssen zweikernig (BN) sein;
- b) die beiden Kerne in einer BN-Zelle müssen intakte Kernmembranen aufweisen und sich innerhalb derselben Zytoplasmagrenze befinden;
- c) die beiden Kerne in einer BN-Zelle müssen hinsichtlich Größe, Färbungsmuster und Färbungsintensität annähernd gleich sein;
- d) die beiden Kerne innerhalb einer BN-Zelle dürfen nicht verbunden oder durch eine oder mehrere feine nukleoplasmatische Brücken gebunden sein, die nicht breiter sind als $1/4$ des Kerndurchmessers;
- e) die beiden Hauptkerne in einer BN-Zelle dürfen einander berühren, sollten idealerweise aber einander nicht überlappen. Eine Zelle mit zwei sich überlappenden Kernen kann nur bewertet werden, wenn die Kerngrenzen beider Kerne unterscheidbar sind.
- f) die Zytoplasmagrenze oder -membran einer BN-Zelle muss intakt und deutlich von den Zytoplasmagrenzen angrenzender Zellen unterscheidbar sein.

3.7.2.2 Kriterien für die Bewertung von Kleinkernen

MN sind morphologisch identisch mit den Hauptkernen, jedoch kleiner als diese. Sie müssen außerdem die folgenden Merkmale aufweisen:

- a) der Durchmesser von MN in menschlichen Lymphozyten muss zwischen $1/16$ und $1/3$ des mittleren Durchmessers der Hauptkerne liegen, was $1/256$ bzw. $1/9$ der Fläche von einem der Hauptkerne in einer BN-Zelle entspricht;
- b) MN dürfen nicht an die Hauptkernen gebunden oder mit diesen verbunden sein;
- c) MN dürfen die Hauptkerne berühren, diese jedoch nicht überlappen und die Kleinkerngrenze muss von der Kerngrenze unterscheidbar sein;
- d) MN haben üblicherweise die gleiche Färbungsintensität wie die Hauptkerne, vereinzelt darf die Färbung jedoch weniger intensiv sein;
- e) MN sind nicht lichtbrechend und können deshalb leicht von Artefakten, wie z. B. Farbpartikeln, unterschieden werden;
- f) Kleinkerne, die oberhalb oder unterhalb von Tochterkernen liegen, dürfen nicht bewertet werden.

3.7.2.3 Kriterien für die Annahme von Bewertungen

- a) Die Variabilität zwischen den Bewertern ist eine der Hauptquellen der Streuung im Kleinkerntest. Es ist deshalb unerlässlich, dass während einer einzelnen Beurteilung die gleichen Bewerter beibehalten und idealerweise zwei Bewerter eingesetzt werden, die von jeder der zwei parallelen Kulturen jeweils einen Zählwert bereitstellen, und deren Mittelwerte berechnet werden, um sowohl die experimentelle Abweichung als auch Unterschiede zwischen den Bewertern zu berücksichtigen. Es ist jedoch auch annehmbar, einen einzelnen Bewerter einzusetzen, wenn zwei erfahrene Bewerter nicht verfügbar sind.

- b) Bei Doppelproben, in denen mehr als 100 MN je 1 000 BN-Zellen induziert werden, sollten die CV geringer sein als 20 %.

3.7.3 Datenblätter für die Bewertung

Ein Beispiel für ein Datenblatt für die Bewertung ist in Anhang A angeführt.

3.8 Automatisierte Analyse

Es wurde mehrere Systeme zur automatisierten Bildanalyse für den CBMN-Test entwickelt. Die Automatisierung fällt derzeit nicht in den Anwendungsbereich dieser Internationalen Norm. Anstrengungen auf diesem Gebiet sind in Anhang B beschrieben.

4 Vertraulichkeit von persönlichen Angaben

4.1 Überblick

Von einem CBMN-Laboratorium durchgeführte biologische Dosimetrieuntersuchungen müssen in Übereinstimmung mit nationalen Vorschriften zur Vertraulichkeit erfolgen. Das schließt üblicherweise die Wahrung der Vertraulichkeit der Identität des Patienten, der medizinischen Daten und der sozialen Stellung ein. Außerdem sollte das Geschäftsgeheimnis des Arbeitgebers des Patienten und beliebiger anderer Organisationen beachtet werden, die von einem radiologischen Unfall/Störfall betroffen sind. Diese Anforderung erstreckt sich auf Folgendes:

- a) schriftliche, elektronische oder mündliche Kommunikationen zwischen dem Laboratorium und der Person/Organisation, die die Analyse beantragt und den Bericht erhält;
- b) den sicheren Schutz von vertraulichen Informationen in der Organisation, in der das CBMN-Laboratorium ansässig ist.

4.2 Anwendungen des Grundsatzes der Vertraulichkeit

4.2.1 Übertragung von Verantwortlichkeiten innerhalb des Laboratoriums

Der Leiter des Laboratoriums darf eine begrenzte Anzahl von Labormitarbeitern die Befugnis zum Umgang mit Dokumenten erteilen, die mit der Analyse verbunden sind. Personen mit dieser Befugnis müssen eine Vertraulichkeitsverpflichtung hinsichtlich ihrer Aufgaben innerhalb des Laboratoriums unterzeichnet haben.

Der Leiter des Laboratoriums muss die unterzeichneten Vertraulichkeitsvereinbarungen aufbewahren und die Sicherheit und den Schutz aller vertraulichen Dokumente sicherstellen.

4.2.2 Anträge auf Analysen

In Abhängigkeit von nationalen Vorschriften sollte der Antrag auf eine Analyse üblicherweise durch einen Arzt, der den Patienten vertritt, oder durch den/die Patienten/Patientin selbst gestellt werden (an dieser Stelle dürfen weitere Anforderer hinzugefügt werden, insbesondere zur Vernetzung). In allen Fällen, in denen es im Normalfall möglich ist, muss die Blutentnahme für eine Kleinkernanalyse mit der Einverständniserklärung des Patienten erfolgen und der Patient sollte auch angeben, wem er den Erhalt der Daten gestattet. Bei Minderjährigen muss die Einverständniserklärung vom Elternteil/Vormund eingeholt werden. Der Leiter des Laboratoriums kann, in Abhängigkeit von den nationalen Vorschriften, dazu aufgefordert werden, die Einverständniserklärung des Patienten aufzubewahren.

4.2.3 Übermittlung vertraulicher Informationen

Während es Austauschs von Informationen und Berichten zwischen dem CBMN-Laboratorium und dem Anforderer der Analyse muss die Vertraulichkeit unabhängig vom gewählten Kommunikationsmittel sichergestellt sein.

Der Leiter des Laboratoriums muss alle Prozesse für die Übermittlung von Informationen und die Sicherstellung der Vertraulichkeit festlegen.

4.2.4 Anonymität von Proben

Der Leiter des Laboratoriums muss über bestehende Arbeitsvorschriften zur Wahrung der Anonymität der Proben verfügen. Um eine Identifikation des Patienten bei gleichzeitiger Sicherstellung der Rückverfolgbarkeit der Analyse zu vermeiden, sollten die Blutproben beim Eintreffen im CBMN-Laboratorium codiert werden. Die Codierung erfolgt in eindeutiger Weise nach einem genormten Verfahren. Bei allen Stufen der Analyse ist derselbe Code zu verwenden. Der Code wird von einer befugten Person, wie in 8.2 festgelegt, zugewiesen. Die Decodierung, Auswertung der Ergebnisse und Erstellung des Berichts sind auch durch eine befugte Person durchzuführen.

4.2.5 Berichterstattung der Ergebnisse

Der Abschlussbericht, der die Ergebnisse und (bei Bedarf) deren Auswertung enthält, wird dem Anforderer der Analyse mitgeteilt. In Abhängigkeit von den nationalen Bestimmungen darf, mit entsprechender Genehmigung, eine weitere Kopie an eine weitere verantwortliche Person weitergegeben werden.

4.2.6 Aufbewahrung

Das Laboratorium muss die Pellets der kultivierten Zellen und Objektträger aufbewahren, um im Fall eines Streits bezüglich der Analyse eine Überprüfung/Analyse durch einen externen Sachverständigen oder ein anderes Laboratorium zu erleichtern

Der Leiter des Laboratoriums muss festlegen, wie die Daten und Ergebnisse aufbewahrt werden. Alle einen Fall betreffende Laborunterlagen, die die Identifizierung des Patienten und/oder Arbeitgebers zulassen könnten, müssen an einem Ort aufbewahrt werden, der nur befugten Personen zugänglich ist. Dokumente müssen an einem geeigneten Ort für mindestens 30 Jahre für eine mögliche medizinische/rechtliche Neubewertung des Falls aufbewahrt werden. Die endgültige Entsorgung beliebiger Aufzeichnungen muss durch sichere Mittel, wie z. B. Schreddern von Aufzeichnungen in Papierform und vollständige Löschung von elektronischen Aufzeichnungen, erfolgen.

5 Labor-Sicherheitsanforderungen

5.1 Überblick

Das Personal muss die nationale Gesetzgebung und institutionelle Vorschriften in Bezug auf Sicherheit in den Laboratorien einhalten. Hinsichtlich der Sicherheit in Dienstleistungslaboratorien gibt es einige Besonderheiten, die hervorzuheben sind. Dazu gehören mikrobiologische, chemische und optische Aspekte.

5.2 Mikrobiologische Sicherheitsanforderungen

Die Handhabung von menschlichem Blut birgt ein gewisses Risiko, dass durch Blut übertragbare Parasiten und Infektionen auf das Laborpersonal übertragen werden. Sämtliche Proben sollten als potentiell infektiös betrachtet werden, selbst wenn sie bekanntermaßen von scheinbar gesunden Personen stammen. Die Proben müssen in einer mikrobiologischen Sicherheitswerkbank der Klasse 2 ausgepackt und gehandhabt werden. Das Anlegen von Kulturen in einer derartigen Sicherheitswerkbank hat den zusätzlichen Vorteil, dass ein Kulturversagen durch mikrobielle Kontamination auf ein Mindestmaß verringert wird. Der Einsatz von hypodermische Nadeln (Injektionsnadeln) sollte auf ein Mindestmaß beschränkt werden, um das Risiko

von Verletzungen zu verringern. Zum Umgang mit Verschüttungen/Leckagen müssen geeignete Desinfektionsmittel zur Verfügung stehen. Alle biologischen Abfälle und Kunststoffgeräte zum Einmalgebrauch müssen sterilisiert werden (z. B. durch Autoklavieren oder Verbrennen vor der endgültigen Entsorgung).

Dem Personal sollten verfügbare Impfungen gegen durch Blut übertragbare Krankheiten angeboten werden. Die rechtlichen und ethischen Positionen in Bezug auf die Untersuchung von Blutproben beim Eintreffen auf HIV sind zwischen den Ländern unterschiedlich und Forscher sollten sich nach den nationalen Anforderungen richten. Es sollte beachtet werden, dass, wenn Blutproben aus dem Ausland angenommen werden, die Fluggesellschaften, in Abhängigkeit vom Herkunftsland, möglicherweise vom Absender die Vorlage eines Zertifikats verlangen, das bestätigt, dass die Proben untersucht wurden und HIV-negativ sind.

5.3 Anforderungen an die Chemikaliensicherheit

In den in dieser Norm behandelten Verfahren werden routinemäßig bestimmte Chemikalien und Arzneimittel verwendet. Wenn sie in Kulturen vorliegen oder bei Färbeverfahren eingesetzt werden, werden sie meistens in kleinen Volumina und in Verdünnungen eingesetzt, die im Allgemeinen keine Gesundheitsgefährdung darstellen. Sie werden jedoch in konzentrierten Stammlösungen hergestellt und aufbewahrt. Die wichtigsten bedenklichen Reagenzien und deren international vereinbarte Gefahrenhinweise (H-Sätze) nach dem GHS-Einstufungssystem sind nachstehend aufgeführt.

Acridinorange	H315, H319, H335, H340
Benzylpenicillin	H317
Bromdesoxyuridin	H351
Colcemid (Demecolcin)	H300, H310, H330, H340
Cytochalasin B	H300, H310, H330, H340, H361
DAPI	H302, H340, H350
Eisessig	H226, H314
Giemsa-Färbemittel	H225, H301, H311, H331, H370
Heparin	H303
Hoechst-Färbemittel (Bisbenzimid)	H302, H315, H319
Methanol	H225, H301, H311, H331, H370
Paraformaldehyd	H228, H302, H315, H317, H318
Phytohämagglutinin	H303
Streptomycinsulfat	H302, H 332, H317, H334, H361

Legende

H225:	Flüssigkeit und Dampf leicht entzündbar
H226:	Flüssigkeit und Dampf entzündbar
H228:	Entzündbarer Feststoff
H300:	Lebensgefahr bei Verschlucken
H301:	Giftig bei Verschlucken
H302:	Gesundheitsschädlich bei Verschlucken
H303:	Kann bei Verschlucken gesundheitsschädlich sein
H310:	Lebensgefahr bei Hautkontakt
H311:	Giftig bei Hautkontakt
H314:	Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden

- H315: Verursacht Hautreizungen
- H317: Kann allergische Hautreaktionen verursachen
- H318: Verursacht schwere Augenschäden
- H319: Verursacht schwere Augenreizung
- H330: Lebensgefahr bei Einatmen
- H331: Giftig bei Einatmen
- H332: Gesundheitsschädlich bei Einatmen
- H334: Kann bei Einatmen Allergie, asthmaartige Symptome oder Atembeschwerden verursachen
- H335: Kann die Atemwege
- H340: Kann genetische Defekte verursachen
- H351: Kann vermutlich Krebs erzeugen
- H361: Kann vermutlich die Fruchtbarkeit beeinträchtigen oder das Kind im Mutterleib schädigen
- H370: Schädigt die Organe

5.4 Optische Sicherheitsanforderungen

Wenn zum Sterilisieren des Innenraums von mikrobiologischen Sicherheitswerkbänken Ultraviolett-Lampen eingesetzt werden, müssen Abschirmung und Arbeitsabläufe vorhanden sein, um eine direkte Bestrahlung der Haut oder Augen des Laborpersonals zu vermeiden.

5.5 Sicherheitsplan

Der Leiter des Laboratoriums muss schriftliche Sicherheitsmaßnahmen zum Schutz vor mikrobiologischen, chemischen und optischen Gefährdungen festlegen.

Der Leiter des Laboratoriums muss eine Aufzeichnung von sicherheitsbedingten Beinahe-Unfällen und Unfällen führen sowie Arbeitsvorschriften beibehalten oder Verfahrensweisen aufrechterhalten, um eine Wiederholung ähnlicher Ereignisse zu vermeiden.

6 Kalibrierquelle(n), Kalibrierkurve und kleinste auflösbare Dosis

6.1 Kalibrierquelle(n)

Das CBMN-Laboratorium muss einen Bericht vorlegen, der von einem qualifizierten Sachverständigen (d. h. Strahlenphysiker oder dem Leiter des CBMN-Laboratoriums) überprüft und bestätigt wurde und folgende Aspekte behandelt:

- a) Beschreibung für alle zur Erstellung von In-vitro-Kalibrierkurven verwendeten Strahlungsquellen;

BEISPIEL Philips-Röntgengerät mit einer Halbwertschichtdicke (HVL) von 2,1 mm Cu, 250 kVp, einem Heizstrom von 12,5 mA und einem Abstand zwischen Quelle und Oberfläche (en: source-to-surface distance, SSD) von 50 cm.
- b) Charakterisierung der zur Erstellung jeder In-vitro-Kalibrierkurve verwendeten Strahlungsquelle(n) zur Kalibrierung und der Rückführbarkeit auf ein nationales/internationales Strahlungsnormal;
- c) Beschreibung der Dosimetrie-Arbeitsvorschrift, des Verfahrens zur Zertifizierung, dass das Dosimetrieverfahren auf ein Normal kalibriert ist, des zur Messung der Gleichmäßigkeit der Dosis in der Versuchsanordnung angewendeten Verfahrens und der schriftlichen Verfahren und Dokumentation zur Verifizierung der Bestimmungen von Dosis und Dosisleistung für einzelne Versuche;
- d) Bereitstellung eines zusammenfassenden Dosimetrieberichts für jede Dosis-Wirkungs-Kurve einer Kalibrierquelle.

6.2 Kalibrierkurve

Für jedes Laboratorium, das biologische Dosimetrie unter Anwendung des CBMN-Tests durchführt, ist eine Kalibrierkurve für den CBMN-Test erforderlich. Für die Erstellung der Kalibrierkurve müssen im Allgemeinen die gleichen Kultivierungsbedingungen angewendet werden, wie sie für die Analyse im Fall einer vermuteten Überbelastung angewendet werden. Die Kurve sollte auf der Grundlage von mindestens sechs Spendern unterschiedlichen Alters und Geschlechts erstellt werden, wobei von jedem Spender die gleiche Anzahl zweikerniger Zellen gezählt wird. Die Auswahl der Kalibrierdosisbereiche hängt von der Strahlungsqualität ab. Im Fall von Niedrig-LET-Strahlung müssen mehr als sieben Dosen ausgewählt werden, die gleichmäßig auf die lineare und quadratische Komponente der Dosis-Wirkungs-Kurve verteilt sind. Die typischen Dosen für eine Niedrig-LET-Kalibrierkurve liegen im Bereich von 0 Gy bis 0,5 Gy, 1 Gy, 2 Gy, 3 Gy und 4 Gy. Jede wesentliche Abweichung von diesem Dosisbereich muss begründet werden. Die Einbeziehung von Daten bei 0 Gy (d. h. Daten von Blutproben, die keiner ionisierenden Strahlung ausgesetzt waren) in die Dosis-Wirkungs-Kurve für die Kalibrierung ist wichtig, weil dadurch die Bestimmung des Schnittpunktes ermöglicht und die Auswirkungen von Alter und Geschlecht auf die Ausgangswerte der Häufigkeiten von Kleinkernen berücksichtigt werden.

Bei Dosen unterhalb 0,5 Gy sollten für jeden Spender mindestens 2 000 zweikernige Zellen in Bezug auf die Häufigkeit von Kleinkernen je Dosis bewertet werden und bei Dosen oberhalb 0,5 Gy sollten für jeden Spender mindestens 1 000 zweikernige Zellen je Dosis bewertet werden. Die beobachteten Häufigkeiten von Kleinkernen in zweikernigen Zellen sollten an lineare oder linear-quadratische Modelle angepasst werden, wie in Gleichung (1) dargestellt. Bei den meisten Strahlungsarten mit hohem LET sollte ein lineares Modell geeigneter sein.

$$Y = C(\pm SE_C) + \alpha D_T(\pm SE_\alpha) + \beta D_T^2(\pm SE_\beta) \quad (1)$$

Dabei ist

Y die Ausbeute an Kleinkernen;

C der Hintergrundwert der Grundgesamtheit (Bevölkerung);

α und β Gleichungskoeffizienten;

D_T die vom Gewebe absorbierte Dosis, in Gy;

SE die Standardabweichung des Mittelwerts für jeden Koeffizienten und jede Konstante.

Für die Kurvenanpassung sollte das Verfahren der iterativ-neugewichteten kleinsten Quadrate angewendet werden. Bei überstreuten Daten müssen die Gewichtungen die Überstreuung berücksichtigen. Wenn der erhaltene Wert von Chi-Quadrat höher ist als die Freiheitsgrade, sollten die Standardabweichungen erhöht werden um $(\text{Chi-Quadrat}/\text{Freiheitsgrad})^{1/2}$. Zur Berechnung der Standardabweichung der Kurve sollten die spenderbedingten Standardabweichungen kombiniert werden, wobei die mögliche Überstreuung aus der Poisson-Verteilung zu berücksichtigen ist.

Das CBMN-Laboratorium muss einen Bericht über Kalibrierquelle, Dosisbereich und Dosis-Wirkungs-Kurve vorlegen, der von einem qualifizierten Sachverständigen (d. h. Strahlenbiologe eines CBMN-Laboratoriums oder eine gleichwertige Fachkraft) überprüft und bestätigt werden muss und die folgende Aspekte behandelt:

- a) Beschreibung des experimentellen Expositionsaufbaus (Probenhalter, Temperaturregelung usw.) und der Verfahren zur Verifizierung der Vergleichspräzision des Expositionsaufbaus für einzelne Versuche;
- b) ausführliche Beschreibung der *In-vitro*-Kalibrierdaten und deren Anpassung an eine Kalibrierkurve.

6.3 Hintergrundhäufigkeit von Kleinkernen

Es wurde eindeutig festgestellt, dass die Hintergrundhäufigkeit von Kleinkernen bei Einzelpersonen in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht und auch aufgrund verschiedener beeinflussender Faktoren (d. h. Ernährungszustand, genotoxische Expositionen, Lebensstilfaktoren, Fehlverteilung von Geschlechtschromosomen) schwankt. Für den Zweck der Strahlenbiodosimetrie unter Verwendung der MN-Häufigkeit in Lymphozyten wird angenommen, dass der Ausgangswert der MN-Häufigkeit einer Einzelperson vor der Exposition gegenüber ionisierender Strahlung gleich dem Mittelwert der MN-Häufigkeit von unbestrahlten Zellen der entsprechenden Alters- und Geschlechtsgruppe ist. Idealerweise schließt die Hintergrundhäufigkeit von Kleinkernen Ergebnisse für mindestens drei Altersgruppen, die in 1 Jahr bis 25 Jahre, 26 Jahre bis 50 Jahre, 51 Jahre bis 75 Jahre unterteilt sind, und mindestens drei männliche und drei weibliche Personen in jeder Gruppe ein, um Ausgangswerte für beide Geschlechter über verschiedene Altersgruppen hinweg einzubeziehen. Das Laboratorium sollte seine eigene Datenbank von Ausgangswerten der Häufigkeiten von Kleinkernen anlegen. Der mittlere MN-Wert für das entsprechende Alter und Geschlecht muss von der beobachteten MN-Häufigkeit in Lymphozyten nach einer Strahlenexposition subtrahiert werden, um den Wert für die wahrscheinlich induzierte MN-Häufigkeit abzuleiten. Der letztere Wert wird dann zur Schätzung der Dosis bei der Strahlenexposition aus der Standardkurve für strahleninduzierte MN verwendet.

6.4 Messung der kleinsten auflösbaren Dosis

Die kleinste auflösbare Dosis ist eine Funktion der gemessenen Kontroll-Hintergrundwerte des Laboratoriums für Kleinkerne, der Koeffizienten der Kalibrierkurve und der in einer Analyse bewerteten Anzahl von Zellen und wird auf die in der entsprechenden Kalibrierkurve verwendete geringste Dosis beschränkt. Die kleinste Erfassungsgrenze kann in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht so gering wie 0,18 Gy und so hoch wie 0,26 Gy sein.

Das CBMN-Laboratorium muss einen Bericht vorlegen, der von einem qualifizierten Sachverständigen (d. h. Strahlenbiologe eines CBMN-Laboratoriums oder eine gleichwertige Fachkraft) überprüft und bestätigt wurde und die Ausbeute des Laboratoriums an Kleinkernen für die Referenzkontrollen und gemessenen strahleninduzierten Werte für die vorgeschlagene Messung der kleinsten auflösbaren Dosis und die Anzahl der bewerteten Zellen je Probe beschreibt.

7 Verantwortung des Kunden

Dieser Abschnitt enthält Elemente, die nicht vom CBMN-Laboratorium kontrolliert werden. Vor der Blutentnahme muss eine Koordination zwischen dem Kunden und dem CBMN-Laboratorium stattfinden. Wesentliche Anforderungen sollten dem Kunden erläutert werden, das darf mit einem genormten Anweisungsblatt, wie in Anhang C dargestellt, erfolgen. Die wichtigsten Besonderheiten sind folgende:

- a) bei der Blutentnahme sollte das Entnahmesystem mit Lithium- oder Natriumheparin als Antikoagulans eingesetzt werden, das vom CBMN-Laboratorium versendet oder festgelegt wurde;
- b) das Blut muss entnommen (mindestens 5 ml), genau und eindeutig gekennzeichnet, bei etwa 20 °C (18 °C bis 22 °C) gehalten werden und möglichst bald innerhalb von 72 h nach der Entnahme im CBMN-Laboratorium eingehen;
- c) Vorsichtsmaßnahmen zur Sicherstellung der Unversehrtheit des Behälters und zum Verhindern eines Austretens des Inhalts während des Transports müssen beachtet werden. Verpackung und Kennzeichnung müssen nationalen und internationalen Vorschriften entsprechen und wenn ein Lufttransport eingeschlossen ist, sollte ein physikalisches Dosimeter einbezogen werden, um zu überwachen, ob die Probe auf dem Transportweg ionisierender Strahlung ausgesetzt wurde. Die Blutproben müssen während des Transports bei einem empfohlenen Temperaturbereich von 6 °C bis 22 °C kühl gehalten werden. Ein Temperaturaufzeichnungsgerät (das sowohl die niedrigste als auch die

höchste Temperatur aufzeichnet) sollte einbezogen werden, um zu dokumentieren, dass die Temperatur während des Transports ordnungsgemäß geregelt war;

- d) der vom CBMN-Laboratorium bereitgestellte Fragebogen muss ausgefüllt und unverzüglich zurückgesandt werden, vorzugsweise mit der Blutprobe;
- e) das CBMN-Laboratorium muss über bekannte infektiöse Proben (besonders HIV oder Hepatitis) benachrichtigt werden.

8 Verantwortung des CBMN-Laboratoriums

8.1 Aufbau und Aufrechterhaltung des QS-Programms

Das CBMN-Laboratorium muss ein QS-Programm (siehe Abschnitt 11) aufbauen und aufrechterhalten, das alle Aspekte der Dienstleistung erfasst. Das QS-Programm muss Folgendes enthalten:

- a) regelmäßige interne Überprüfungen des Betriebs der Geräte, der Eignung der Reagenzien und verschiedene Leistungsüberprüfungen (d. h. Vergleichsprüfungen innerhalb eines Laboratoriums, Qualifikationen des Bearbeiters, Probenahmeprotokoll, Bewertung, Schätzungen der Dosis, Berichterstellung usw.);
- b) regelmäßige externe Überprüfungen der Arbeitsabläufe des Laboratoriums. Die externen Audits müssen eine Überprüfung der Dokumentation des Betriebs der Geräte, der Eignung der Reagenzien und verschiedener Leistungsüberprüfungen (d. h. Ringversuche, Qualifikationen des Bearbeiters, Integrität des Probentransports usw.) des CBMN-Laboratoriums umfassen.

8.2 Verantwortlichkeit während der Dienstleistung

Das CBMN-Laboratorium muss eine notwendige Anleitung und Verfahren bereitstellen und einen Bericht erstellen, um bei einem Dienstleistungsauftrag die Dosis mittels CBMN-Test zu beurteilen. Die Dienstleistungstätigkeiten müssen auf die folgenden Aspekte ausgerichtet sein:

- a) das CBMN-Laboratorium muss über eine Dokumentation verfügen, die von einem qualifizierten Sachverständigen (d. h. Strahlenbiologe eines CBMN-Laboratoriums oder eine gleichwertige Fachkraft) überprüft und bestätigt wurde und Folgendes enthält:
 - 1) ein an den Kunden zu sendendes Anweisungsblatt, in dem die Versandverfahren beschrieben sind (siehe Anhang C);
 - 2) einen Fragebogen, der dem Erhalt des Patienteneinverständnisses und von Informationen über Ganz- oder Teilkörperexposition, Quelle und Qualität der Strahlung, Umstände der Exposition, Expositionsort (Land, Stadt, Unternehmen usw.), Datum und Zeitpunkt der Exposition, frühere berufsbedingte oder medizinische Strahlenexpositionen, Einnahme von Arzneimitteln, Infektionen, Rauchgewohnheit und signifikante Expositionen gegenüber beliebigen anderen DNA-schädigenden Wirkstoffen, wie z. B. organische Lösemittel oder Schwermetalle, dienen muss (siehe Anhang D);
 - 3) schrittweise Verfahren für die Aufbereitung der Blutprobe vom Eingang der Probe bis zur Angabe der Dosis im Bericht;
- b) als Reaktion auf einen Dienstleistungsauftrag muss ein Blutentnahmesystem (z. B. sterile 10-ml-Röhrchen), das Lithium- oder Natriumheparin als Antikoagulans enthält, eingeschlossen auch das entsprechend gekennzeichnete und adressierte Verpackungsmaterial für die Rücksendung der Probe an das CBMN-Laboratorium, an den Kunden gesendet werden. Die Verpackung muss den nationalen und/oder internationalen Vorschriften für die Durchführung von potentiell infektiösen pathologischen Proben entsprechen (siehe 11.3.3);

- c) nach dem Eingang der Blutprobe müssen die folgenden Schritte durchgeführt werden:
- 1) Dokumentieren des Empfangs der Blutprobe (Datum, Zeitpunkt, Empfänger);
 - 2) Codieren der Blutprobe;
 - 3) Dokumentieren des Orts, der Dauer und der Temperatur der Lagerung bis zum Anlegen von Kulturen;
 - 4) gleichzeitiges Anlegen von zwei parallelen Kulturen so schnell wie möglich und Dokumentieren von Datum, Zeitpunkt und Bearbeiter;
 - 5) Dokumentieren sämtlicher für die Kultivierung verwendeten Reagenzien, gegebenenfalls mit den Losnummern;
 - 6) Dokumentieren der Zugabe von Reagenzien und des Endes der Kultivierung (Datum, Zeitpunkt, Bearbeiter);
 - 7) Dokumentieren der Kurz- und Langzeitlagerung der Probe bis zum Herstellen der Präparate;
 - 8) Dokumentieren der Objektträgercodes, der Anzahl der Objektträger und des Orts der Aufbewahrung;
 - 9) Dokumentieren der Bewertungs- und Analysenergebnisse;
 - 10) Aufbewahrung der Objektträger und fallbezogenen Dokumente an einem geeigneten Ort für mindestens 30 Jahre für eine mögliche rechtsmedizinische Neubewertung des Falls;
- d) das CBMN-Laboratorium muss die Ergebnisse auswerten und Berichte erstellen (siehe Anhang E);
- e) das CBMN-Laboratorium sollte einen Dialog mit dem Anforderer aufrechterhalten, wobei die Prioritäten von Fällen nach Bedarf neu festgelegt und die Ergebnisse dem Anforderer übermittelt werden.

9 Unfallbedingte Überbelastung unter Beteiligung weniger Einzelpersonen

9.1 Verfahren zur Bewertung von Kleinkernen in zweikernigen Zellen

9.1.1 Codierung von Proben und Objektträgern

Sämtliche Proben, Objektträger und Validierungsstandards innerhalb eines Laboratoriums bzw. zwischen Laboratorien müssen codiert werden. Vollständige Aufzeichnungen der Codierung müssen geführt werden.

9.1.2 Bewertungstechniken

Der Leiter des Laboratoriums muss Verfahren für die angewendeten Bewertungstechniken einführen und umsetzen. Wenn die Bewertung zumindest teilweise durch computergestützte Bildanalyse erfolgt, sollte das angewendete System im Voraus Prüfungen zur Qualitätssicherung unterzogen und die Ergebnisse sollten dokumentiert worden sein.

Ein systematisches Scannen (Abtasten) der Objektträger ist entscheidend, um eine vollständige Analyse sicherzustellen ohne eine Zelle mehr als einmal zu bewerten.

Die Kriterien zur Bewertung sollten nach 3.7 eingehalten werden.

9.1.3 Fachkenntnisse des Laboratoriums bezüglich der Bewertung

Der Leiter des Laboratoriums ist verantwortlich dafür sicherzustellen, dass die Bewerter entsprechend geschult sind, die Objektträger nach der gegenwärtigen Norm zu bewerten. Sämtliche Bewerter müssen an Vergleichsprüfungen innerhalb des Laboratoriums und zwischen Laboratorien teilnehmen. Ein Satz von Kalibrierungsobjektträgern mit bekannten Häufigkeiten von Kleinkernen (z. B. Objektträger, die zur Erstellung der Kalibrierkurve verwendet werden) sollte routinemäßig verwendet werden, um zu verifizieren, dass die Bewertungsgenauigkeit der Bewerter deutlich im erwarteten Bewertungsbereich liegt. Bewerter müssen in der Lage sein, annehmbare Variationskoeffizienten (nicht größer als 40 %) bei wiederholten Bewertungen von Standard-Kontrollobjektträgern und absolute Werte zu erreichen, die innerhalb der 95 %-Vertrauensgrenzen bei einer Poisson-Verteilung der aus der Kalibrierkurve des Laboratoriums erwarteten Referenzausbeute der Prüfung liegen.

9.2 Kriterien für die Umwandlung einer Ausbeute an Kleinkernen in einen Schätzwert der absorbierten Dosis

9.2.1 Überblick

Die gemessene Häufigkeit von Kleinkernen wird durch Bezugnahme auf eine geeignete In-vitro-Kalibrierkurve, die mit einer Strahlung vergleichbarer Qualität hinsichtlich der Dosisleistung und des linearen Energieübertragungsvermögens im selben Laboratorium erstellt wurde, in die absorbierte Dosis umgewandelt. Das ergibt einen Schätzwert für die mittlere Ganzkörperdosis. In herkömmlichen Fällen sollten mindestens 1 000 zweikernige Zellen von der fallbezogenen Probe bewertet werden, es sei denn, die Ausbeute an Kleinkernen ist hoch (z. B. > 1 Kleinkern je Zelle); in diesem Fall ist es nicht notwendig, die Bewertung über eine Anzahl von zweikernigen Zellen hinaus fortzusetzen, die ausreicht, um 500 Kleinkerne zu beobachten. In dem besonderen Fall, in dem eine hohe Abundanz von Kleinkernen vorliegt, jedoch nur wenige zweikernige Zellen, kann die Dosis nach der Beobachtung von 250 Kleinkernen im Bericht angegeben werden.

9.2.2 Vergleich mit Kontrollen

Das CBMN-Laboratorium muss in Fallberichten den Hintergrundwert des Laboratoriums für die Häufigkeit von Kleinkernen angeben. Wenn die gemessene Häufigkeit von Kleinkernen sich nicht wesentlich von der Hintergrundhäufigkeit unterscheidet, sollte der beste Schätzwert der Dosis als null mit der zugehörigen oberen Vertrauensgrenze angegeben werden. Wenn die gemessene Häufigkeit von Kleinkernen signifikant höher ist als der Hintergrundwert, muss ein Schätzwert der Dosis mit den zugehörigen Unsicherheiten abgeleitet und im Bericht angegeben werden (siehe 6.3 und 6.4).

Eine alternative Vorgehensweise ist die Subtraktion des mittleren Hintergrundwertes von Kleinkernen für die entsprechende Alters- und Geschlechtskategorie der untersuchten Einzelperson und die Verwendung dieses korrigierten Wertes für die Schätzung der Expositionsdosis aus der Strahlendosis-Wirkungs-Kurve für die Kalibrierung der induzierten MN-Häufigkeit in zweikernigen Zellen. Falls diese Vorgehensweise angewendet wird, um die Kalibrierkurve zu erstellen, muss sie in den Aufzeichnungen/Berichten festgelegt und erläutert werden.

9.2.3 Bestimmung der geschätzten Dosis und Vertrauensgrenzen

Das Laboratorium für CBMN-Tests muss in Ergebnisberichten die geschätzte Ganzkörperdosis und die Vertrauensgrenzen angeben. Unsicherheiten werden üblicherweise als 95 %-Vertrauensgrenzen angegeben, obwohl andere Prozentwerte angegeben werden können, wenn es in einem konkreten Fall als angemessen erachtet wird. Falls die untere Vertrauensgrenze unter eine Dosis von null fällt, braucht nur die obere Grenze angegeben zu werden.

Der Leiter des Laboratoriums muss die zur Bestimmung der Vertrauensgrenzen angewendeten Verfahren festlegen.

9.2.4 Fälle von akuter und nicht akuter Exposition

Wenn bekannt ist, dass akut (d. h. unter 0,5 h) eine Überbelastung stattgefunden hat, darf der Schätzwert der Dosis durch Bezugnahme auf eine In-vitro-Kalibrierkurve für den Akutfall erhalten werden. Wenn bekannt ist, dass sich eine Überbelastung über 24 h gezogen hat, darf der Schätzwert der Dosis durch Bezugnahme nur auf den Hintergrundwert und die linearen Koeffizienten der Kalibrierkurve für den Akutfall erhalten werden. Bei Expositionen zwischen 0,5 h und 24 h, falls vorhanden, darf die gemessene Ausbeute anhand einer geeigneten Kalibrierkurve für den Nichtakutfall interpretiert werden. Alternativ darf die gesamte Kurve für den Akutfall genutzt werden, jedoch mit einer Reduktion des Koeffizienten des Quadrats der Dosis. Dieser darf nach dem Verfahren unter Verwendung der G-Funktion berechnet werden.

ANMERKUNG Weiterführende Erläuterungen zur G-Funktion können technischen Berichten der IAEA entnommen werden.

Wenn bekannt ist, dass eine Überbelastung unterbrochen war, dürfen ihre einzelnen Teildosen als unabhängig betrachtet werden, d. h. ihre Wirkungen sind additiv, wenn das Wechselwirkungsintervall mehr als 5 h beträgt. Liegt es unter 5 h, sollte unter Anwendung einer Zeitkonstante von 2 h ein Wechselwirkungsfaktor geschätzt werden.

Das Laboratorium für CBMN-Tests muss in den Ergebnisberichten das zur Korrektur von Schätzwerten für die Dosis bei nicht akuter Exposition angewendete Verfahren angeben und gegebenenfalls dessen Annahmen begründen.

9.2.5 Prüfung der Verteilung von Kleinkernen je zweikernige Zelle

Der Grad der Überstreuung für die Verteilung der Kleinkerne unter den zweikernigen Zellen sollte untersucht werden. Das sollte durch den u -Test erfolgen, der eine normierte Einheit des Dispersionsindex $D = s^2/y$ (Varianz/Mittelwert) darstellt, wie in Gleichung (2) aufgezeigt. Bei einer Poisson-Verteilung sollte D Eins sein, u -Werte, die höher sind als 1,96, zeigen eine Überstreuung an (Signifikanzniveau $\alpha = 0,025$). Der Grad der Überstreuung kann einen Hinweis auf die Inhomogenität der Exposition geben, die Anwendung dieses Ansatzes bei der Schätzung einer Teilkörperexposition unter Anwendung des CBMN-Tests bedarf jedoch weiterer Untersuchungen. Dessen ungeachtet müssen alle Schlussfolgerungen sorgfältig dokumentiert und begründet werden, wenn das Laboratorium sich für die Anwendung dieses Ansatzes entscheidet.

$$u = (D - 1) \times \sqrt{\frac{N - 1}{2 \times \left(1 - \frac{1}{\bar{X}}\right)}} \quad (2)$$

Dabei ist

N die Anzahl der analysierten zweikernigen Zellen;

X die Anzahl der nachgewiesenen Kleinkerne.

9.3 Berichterstattung der Ergebnisse

9.3.1 Allgemeines

Routinemäßig muss der Bericht die Häufigkeit von Kleinkernen je zweikernige Zelle und deren Interpretation auf der Grundlage des derzeitigen Verständnisses von Mechanismen der Bildung strahleninduzierter Kleinkerne enthalten. Vom Kunden bereitgestellte relevante Informationen (z. B. Umstände der vermuteten Exposition, unabhängige Messung der Dosis usw.) müssen im Bericht angegeben werden, weil das die Interpretation der Ergebnisse im Dienstleistungslaboratorium beeinflussen kann.