



BACHELOROPPGAVE 2013

**HVILKE ARGUMENTER FINNES  
FOR OG IMOT POSITIVE  
BIOLOGISKE EFFEKTER VED  
LAVDOSE IONISERENDE  
STRÅLING?**

FORFATTERE:

ALEKSANDER VARGA,  
STURLA KARLSEN  
GLENN ARE ALMESTRAND

EMNEKODE: RAD3911

DATO: 16.05.2013

## SAMMENDRAG

Tittel:	Hvilke argumenter finnes for og imot positive biologiske effekter ved lavdose ioniserende stråling?	Dato : 16.05.2013
Deltaker(e):	Varga, Aleksander Karlsen, Sturla Almestrand, Glenn Are	
Veileder(e):	Widmark, Anders	
Evt. oppdragsgiver:		
Stikkord: (3-5 stk)	Hormese, ioniserende stråling, adaptiv respons, bystander-effekt, lavdose	
Antall sider/ord:40/8436	Antall vedlegg:1	Publiseringsavtale inngått: Nei
<p>Formålet ved studien er å gi en oversikt over forskning og argumenter for positive og negative biologiske effekter ved lavdose ioniserende stråling.</p> <p>Vi har utført et litteraturstudie hvor vi tar for oss UNSCEARs seneste publikasjon samt nyere forskning innen området. Vi fant forskning som talte for fenomener som stråleindusert adaptiv respons, bystander-effekt og andre mekanismer som taler både for og imot LNT-modellen. Det er en økende enighet om at LNT-modellen ikke er tilstrekkelig for å belyse doserespons ved doser under 100mSv. Likevel er dagens viten om mekanismene som opptrer ved lave doser ikke entydig, og ingen alternativer til LNT-modellen er dokumentert i tilstrekkelig grad til å overta rollen som veileder innen strålevern.</p> <p>Vi oppfordrer til videre arbeid med å kartlegge og dokumentere mekanismene ved LDIS, slik at man i fremtiden kan gi mer korrekte anbefalinger angående strålevern, forsiktighet, og kanskje terapeutiske bruksområder.</p>		

## ABSTRACT

Title:	What evidence exists supporting and contradicting positive biological effects from Low-dose ionizing radiation?	Date : 16.05.2013
Participants/	Varga, Aleksander	
	Karlsen, Sturla	
	Almestrand, Glenn Are	
Supervisor(s)	Widmark, Anders	
Employer:		
Keywords (3-5)	Hormesis, ionizing radiation, adaptive response, bystander-effects, low-dose	
Number of pages/words: 40/8436	Number of appendix:1	Availability: confidential
<p>The purpose of the study was to provide an overview of research and arguments for positive and negative biological effects of low-dose ionizing radiation.</p> <p>We conducted a literature review where we look at UNSCEARs latest publication as well as recent research in the area. We found research describing phenomena such as radiation induced adaptive response, bystander effects and other mechanisms that speak both for and against the LNT model. There is a growing consensus that the LNT model is not sufficient to elucidate dose response at doses below 100mSv. Still, the current knowledge about the mechanisms that occur at low doses is not clear, and no alternatives to the LNT model are documented sufficiently to take on a role as guidelines in radiation protection.</p> <p>We encourage further efforts to identify and document the mechanisms by LDIR, so that one in the future may provide more accurate recommendations regarding radiation protection, care, and perhaps therapeutic applications.</p>		

# Innholdsfortegnelse

Innledning.....	1
1.0 Bakgrunnsteori og litteraturgjennomgang.....	2
1.1 Stråleindusert karsinogenese.....	2
1.2 "The linear no-threshold model" (LNT).....	3
1.3 Stråleindusert adaptiv respons (SAR).....	3
1.4 Stråleindusert bystander-effekt (SBE).....	4
1.5 DNA-skade/reparasjon.....	5
1.6 Systembiologi.....	6
1.7 Reaktive oksygenforbindelser (reactive oxygen species - ROS).....	7
1.8 Menneskelige genvariasjoner.....	7
1.9 Gray/Sievert.....	7
2.0 Metode.....	7
2.1 Steg 1 - Spesifisere forskningsproblemet.....	8
2.2 Steg 2 - Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	8
2.3 Steg 3 - Formulere en plan for litteratursøkingen.....	9
2.4 Steg 4 - Litteratursøkningen gjennomføres og inkluderte artikler samles inn.....	10
2.5 Manuelt søk.....	10
2.6 Steg 5 - Kvalitetsvurdering og utvelgelse av artikler.....	11
2.7 Steg 6 - Analyse av resultater.....	11
3.0 Resultater.....	12
3.1 Resultater som taler for positive effekter ved LDIS.....	12
3.1.1 Stråleindusert Adaptiv Respons (SAR).....	12
3.1.2 Lavdose-hypersensitivitet.....	14
3.2 Resultater som taler for negative effekter ved LDIS.....	15
3.2.1 Stråleindusert Bystander-effekt (SBE).....	15
3.2.2 LNT.....	16
4.0 Diskusjon.....	17
4.1 LNT.....	17
4.2 Lavdose-hypersensitivitet.....	19
4.3 Stråleindusert Adaptiv respons (SAR).....	19
4.4 Stråleindusert Bystander Effect (SBE).....	21

4.5 Kompliserende faktorer .....	22
4.6 Metodekritikk .....	23
5.0 Konklusjon .....	25
6.0 Etterord .....	26
7.0 Begrepsforklaring .....	27
8.0 Litteraturliste .....	30
9.0 Vedlegg .....	34

## **Innledning**

Stråleindusert hormese har blitt et mer omtalt tema innen forskning de siste årene (Calabrese, Iavicoli og Calabrese 2013). Hypotesen om stråleindusert hormese er basert på at lave doser ioniserende stråling (i doseområder rundt og over bakgrunnstråling) kan ha en positiv biologisk virkning, og kan stimulere forsvarsmekanismer i celler som beskytter mot sykdom, som ikke aktiveres i fravær av ioniserende stråling (Wolff 1998). Denne hypotesen om stråleindusert hormese setter spørsmålstegn ved “linear no-threshold” -modellen (LNT) ved lave doser, som utgjør basis i dagens strålevernseksponeringsrekommendasjoner. Denne modellen forutsetter at det er en proporsjonal sammenheng mellom stråledose og risiko for biologisk skade (kreftrisiko) (Harbron 2012).

“United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation” (UNSCEAR) ble etablert av De Forente Nasjoners (FN) generalforsamling i 1955, og deres mål er å vurdere og rapportere nivåer og effekter av eksponering for ioniserende stråling. Regjeringer og organisasjoner over hele verden ser til komiteens estimater for vitenskapelig grunnlag for å vurdere risiko ved stråling, og etablere vernetiltak (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation [UNSCEAR] 2012). Viktige komiteer som f.eks “International Commission on Radiological Protection” (ICRP) og International Atomic Energy Agency (IAEA) baserer sine anbefalinger på UNSCEARs vitenskapelige publikasjoner (Crick 2011), (Weiss 2011).

Radiografer administrerer doser med ioniserende stråling til pasienter på daglig basis. Kunnskap om effektene av ioniserende stråling er et kritisk element i vårt arbeid. Hypotesen om at lave doser ioniserende stråling kan gi positive helseeffekter utfordrer mye av det strålevern er basert på i dag, og dersom fenomenet bekreftes, kan dette ha en stor innflytelse på hvordan strålevernprinsipper og regulasjoner blir definert i framtiden.

Hormese er et relativt nyopplagt og lite beskrevet fenomen (Calabrese, Iavicoli og Calabrese 2013). Formålet med denne studien er å gi en oversikt over den forskning og de resultater som taler for og mot dette fenomenets eksistens og betydning. Vi har benyttet oss av UNSCEARs nyeste rapport publisert i 2012, som en oppsummering av relevant viten innenfor temaet. I tillegg har vi benyttet artikler av nyere dato.

Problemstillingen er: “Hvilke argumenter finnes for og imot positive biologiske effekter ved lavdose ioniserende stråling.”

Store deler av forskning på området som vises til av UNSCEAR, er basert på eksperimenter utført ved medium til høye stråledoser, og er derfor utelatt. Vi har valgt å begrense oss til mekanismer som opptrer ved lavdose ioniserende stråling (LDIS), som er definert i UNSCEARs nyeste rapport som doser på 100 milliSievert (mSv) og mindre. Dette medfører at genomisk ustabilitet og effekter på immunforsvar ikke omtales.

## **1.0 Bakgrunnsteori og litteraturgjennomgang**

I dette kapitlet vil vi beskrive de forskjellige biologiske mekanismene og temaene som er relevante for studie, og for å få en forståelse for stoffet. Det er viktig å nevne at mye av vår teori er basert på hypoteser og prinsipper som ikke nødvendigvis er bevist. For informasjon om flere begreper og uttrykk, se begrepsavklaring.

### **1.1 Stråleindusert karsinogenese**

Karsinogenese er bokstavelig talt dannelse av kreft. Hill (2013) skriver at dersom en normal, frisk celle blir utsatt for og skadet av ioniserende stråling, kan dette igangsette en prosess hvor den skadede cellen gjennomgår en endring i sin fenotype på en slik måte at kontrollen over apoptose går tapt, hvilket fører til at organismen utsettes for en ukontrollert vekst. Det vil imidlertid, i større eller mindre grad (basert på omstendigheter), alltid være en variasjon når det gjelder individuell følsomhet for stråleindusert karsinogenese (Health Protection Agency 2013).

## **1.2 "The linear no-threshold model" (LNT)**

LNT-modellen forteller oss at det ikke finnes en terskel for hvor lave doser med stråling vi kan utsettes for, uten at det vil foreligge en minimal risiko for utvikling av kreft som følge av denne strålingen (Harbron 2012). LNT-modellen beskriver en lineær sammenheng mellom stråledose og risiko for utvikling av biologisk skade, og ligger blant annet til grunn for dagens strålevern (ibid).

## **1.3 Stråleindusert adaptiv respons (SAR)**

Fenomenet SAR ble oppdaget av Wolff et al. i 1984, da de studerte kromosomavvik i menneskelige lymfocytter etter bestråling. De demonstrerte at frekvensen av kromosomavvik observert etter eksponering av ioniserende stråling var mindre enn antatt når cellene ble merket med radioaktivt Thymidin (Matsumoto, Takahashi og Ohnishi 2004).

SAR innebærer at om man først blir eksponert for en lav dose med stråling, vil kroppen kunne repareres raskere etter en påfølgende høyere dose (Health Protection Agency 2013). Eldridge et al. (2012) mener det er fornuftig å foreslå at LDIS aktiverer spesifikke proteiner i normale celler, og at disse forårsaker en utvidet cellulær toleranse mot mer alvorlige genotoksiske skader, som f. eks høydose bestråling. SAR opptrer vanligvis ved doser mindre enn 100 milliGray (mGy) (ibid).

Ca. 84 % av dosen en gjennomsnittlig engelsk innbygger utsettes for per år (rundt 2,7 mSv), stammer fra naturlige bakgrunnskilder, som f. eks radongass, verdensrommet, og eventuell geologisk opprinnelse (Health Protection Agency 2013). Det foreligger påstander om at veksten av menneskelige celler som befinner seg i redusert bakgrunnsstråling, øker cellenes sensitivitet for eksponering av høye doser ioniserende stråling. Disse påstandene har blitt tolket som forsynende bevis for eksistensen av en vedvarende SAR som følge av normale nivåer med bakgrunnsstråling (UNSCEAR 2012).

Det finnes forskning som hevder at det kan sees en sammenheng mellom SAR og kliniske eller yrkesrelaterede eksponeringer. Den underliggende mekanikken er ikke fullstendig forstått,



men det finnes forskning som taler for at endringer i cellenes transkripsjon kan være involvert (Health Protection Agency 2013).

Mekanismen bak SAR er som nevnt ikke fullstendig kjent, men det finnes flere nøkkelfunn som hjelper oss med å forstå fenomenet. I 1992 viste Wolff et al. at SAR i menneskelige lymfocytter er avhengig av transkripsjonen og oversettingen av gener involvert i DNA-reparasjon og i cellyklusregulering. Den samme forskningsgruppen rapporterte også at aktiveringen av "Poly (ADP-ribose) Polymerase" (PARP), hvilket bidrar til DNA-reparasjon, var påkrevd for å frembringe SAR (Matsumoto, Takahashi og Ohnishi 2004).

"Manganese superoksid dismutase" (MnSOD) er et enzym som befinner seg i cellenes mitokondrier (Eldridge et al. 2012). Det er vist at MnSOD har en stor innvirkning når det kommer til resistens mot bestråling, ved at den reduserer antallet toksiske superoksider som blir dannet som følge av denne bestrålingen. MnSOD bidrar i å eliminere frie radikaler i mitokondriene ved at de konverterer superoksid-anioner til hydrogenperoksid ( $H_2O_2$ ), slik at  $H_2O_2$  kan detoksifiseres ved hjelp av peroksidase (ibid).

#### **1.4 Stråleindusert bystander-effekt (SBE)**

SBE er et fenomen hvor "friske" celler nærliggende en bestrålt celle kan påvirkes av den doseeksponerte cellen (UNSCEAR 2012).

SBE ble observert i ubestrålte celler som ble dyrket på samme medie som celler som var utsatt for lavdose LET-stråling som f. eks røntgen- og  $\gamma$ -stråler (Matsumoto, Takahashi og Ohnishi 2004).

Mekanismen bak SBE spekuleres i å være en intracellulær signaltransduksjon mellom bestrålte celler (målceller) og ubestrålte celler (bystander-celler). Fire modeller for intracellulære signalveier som er i stand til å produsere en strålingsindusert bystander-effekt var påvist i 2004 (ibid):

Enkelte bystander-signaler fra en bestrålt celle kan bli overført til ubestrålte celler via:

1. En neksus (intracellulær kommunikasjon)

2. Interaksjon mellom ligander og deres spesifikke reseptorer
3. Interaksjon mellom de utskilte faktorene og deres spesifikke reseptorer
4. Direkte via plasmamembraner

Punkt 1 og 2 forutsetter at de bestrålte og ubestrålte cellene er naboer. Punkt 3 og 4 forutsetter at de bestrålte og ubestrålte cellene er ikke-tilstøtende, og muligens distanserte fra hverandre (Matsumoto, Takahashi og Ohnishi 2004).

## 1.5 DNA-skade/reparasjon

Stråling opptrer hovedsaklig ved å indusere skade på somatiske celler i DNA (UNSCEAR 2012). Som følge av stråling, kan man få skader på DNA ved at det ene, eller begge “båndene” i arvematerialets helix blir brutt. Dette kalles henholdsvis “Single strand breaks” (SSB) eller “Double strand breaks” (DSB) (ibid).

DSB og komplekse lesjoner (hvilket består av et flertall lesjoner i tett beliggenhet) i DNA, ser ut til å være en av de viktigste årsakene til langlevde mutasjoner (UNSCEAR 2012). I rapporten til Health Protection Agency (2013) nevnes det også at de fleste pasientene med økt sensitivitet for strålebehandling mest sannsynlig har en defekt i reparasjonssystemet for DSB.

Det finnes systemer for å reparere skader på DNA. Det er imidlertid ingen form for reparasjon som er fullstendig feilfri, selv om enkelte reparasjonssystemer ser ut til å være mer utsatt for feil enn andre. Et eksempel på dette er reparasjon av DSB i DNA, som det er mer sannsynlig at feiler enn reparasjon av SSB. Grunnen til dette er at man ved SSB fremdeles har en mal for hvordan DNA skal kunne repareres, fordi man fremdeles har den ene DNA-tråden i helixen å ta utgangspunkt i (ibid).

I følge UNSCEAR (2012) vil, på grunn av disse reparasjonssystemenes potensielle muligheter til å feile, selv de laveste dosene med stråling kunne indusere DNA-skader hvilket kan utvikle seg til DNA-sekvens-mutasjoner som igjen kan føre til karsinogenese.

Tidligere forskning antyder at enzymet MnSOD direkte, eller ved å interagere med andre komponenter i cellen kan påvirke DNA-reparasjon og kromosomstabilitet, så vel som regulering av apoptose, etter eksponering for ioniserende stråling (Eldridge et al. 2012).

Kreftutvikling blir beskrevet som en flertrinnsprosess som har opprinnelse fra enkeltceller som har vedvarende mutasjoner grunnet DNA-skade. Dette skjer enten direkte, eller som en opphopning av flere mutasjoner eller via epigenetiske endringer. Slike celler vokser i størrelse, og utvikler seg etter hvert til en malign tumor (UNSCEAR 2012). Det finnes mange ulike reparasjonssystemer for både SSB og DSB, men disse vil vi ikke gå dypere inn på i dette studiet.

## 1.6 Systembiologi

I fortiden søkte biologer etter å forstå levende ting ved å i større grad undersøke deres bestanddeler.

De studerte individuelle gener, proteiner eller signalmolekyler, og lærte alt de kunne om struktur og funksjon av hver enkelt, og i stor grad isolerte biologiske enhet (Institute for Systems Biology 2012).

Via systembiologi søker man etter å forstå hvordan biologiske mekanismer fungerer på et helhetlig nivå, altså hvordan hele nettverkets bestanddeler fungerer sammen, og ikke bare hver for seg. For å få til dette benyttes toppmoderne teknologi for å samle så mye informasjon som overhodet mulig om et biologisk system. Deretter benyttes denne informasjonen til å lage matematiske og grafiske modeller som viser til "oppførselen" i dette systemet. Videre testes disse modellene ved å samle ytterligere data, ofte ved å forstyrre et system via genetiske eller miljømessige endringer. På denne måten dannes en forståelse over biologiske systemer, som for eksempel kan brukes til å utforske hva som går galt når et slikt system blir rammet av sykdommer, og hvordan man kan behandle eller forebygge disse sykdommene. Denne tilnærmingen har hittil produsert en enorm strøm av ny kunnskap, ny teknologi og nye måter å tenke på og drive vitenskap (ibid).

UNSCEAR (2012) nevner i sin rapport at strålebiologien begynner å generere data som beveger seg mot en systembiologisk tilnærming når det kommer til forståelse og analyse. De håper at en slik ny tilnærming vil hjelpe når det kommer til risikovurderinger av stråling med lav dose (ibid).

## **1.7 Reaktive oksygenforbindelser (reactive oxygen species - ROS)**

ROS er en fellesbetegnelse på singlett oksygen, oksygenradikaler, hydrogenperoksid og ozon. Alle disse kan gi oksidative skader på nukleinsyrer, proteiner og fett (Aarnes 2012), og kan være resultater av ikke-målrettede effekter etter bestråling, i tillegg til andre radikaler (UNSCEAR 2012). Dette støttes i rapporten til Health Protection Agency (2013), som sier at ROS kan lede til direkte induuerte skader på DNA, og at stråling kan føre til produksjon av ROS via signalprosesser, frigjøring av ROS fra cellens mitokondrier, eller endringer i cellens indre miljø. Dersom produksjonen av ROS i kroppen overstiger cellenes antioksidantkapasitet (hvilket kan forekomme ved eksponering for ioniserende stråling), kan dette lede til oksidativt stress (ibid).

## **1.8 Menneskelige genvariasjoner**

Variasjon blant enkeltindivider i en vilkårlig populasjon grunnet ulikheter i genetikk, sees på som menneskelige genvariasjoner. Dette gjelder forskjeller i utseende, recessive arveanlegg, fysiologi, og biologi (Genetisk variasjon 2011). I sammenheng med stråleindusert kreft, kan genetiske variasjoner påvirke doserespons-nivået for ulike kreftformer (UNSCEAR 2012).

## **1.9 Gray/Sievert**

Harbron (2012) hevder at absorbert dose (Gray) og ekvivalent dose (Sievert) antas å være tilsvarende ved lav-LET-stråling. Vi har derfor behandlet disse måleenhetene som sådan i vår studie.

## **2.0 Metode**

Vår metode for denne litteraturstudien er basert på Goodmans syv steg beskrevet i "Statens Beredning för medicinsk utvärdenring" (SBU) (Willman, Stoltz og Bahtsevani 2011) og disse

stegene har vi fulgt gjennom hele forskningsprosessen. Vi har valgt å ekskludere det siste steget, da vi føler at det ikke passer inn i metoden, men heller er en konklusjon vi tar for oss senere i studien. Målet er å få “Oversikt over tilnærming for å ta frem og kritisk granske relevant vitenskapelig litteratur” (Willman, Stoltz og Bahtsevani 2001, s. 57).

## 2.1 Steg 1 - Spesifisere forskningsproblemet

Litteraturstudiet vårt baserer seg på UNSCEARs seneste publikasjon; “Biological mechanisms of radiation actions at low doses. A white paper to guide the Scientific Committee's future programme of work”, publisert i mai 2012. Rapporten “UNSCEAR 2010 Report: Summary of low-dose radiation effects on health” og “Human Radiosensitivity: Report of the independent Advisory Group on Ionising Radiation” publisert i mars 2013, er to publikasjoner vi har brukt for å skaffe oss en forforståelse av stoffet, samt hvor mye som er kjent om stråleindusert hormese. Disse tre nevnte publikasjonene har blitt anbefalt av veileder, og gir en summering av hvor langt forskning har kommet innen stråleindusert hormese. For å følge formålet med studien har vi gjort elektroniske databasesøk for å finne artikler publisert fra og med 2012 (da UNSCEARs rapport var publisert) og til april 2013 (da søkene ble gjort). Målet med søkene var å finne forskning innenfor de mekanismene som UNSCEAR hevder forekommer ved lave stråledoser. Sammen med de nye studiene og publikasjonene vil vi oppsummere det som er kjent angående lavdose stråleindusert hormese i dag.

## 2.2 Steg 2 - Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Vi ønsket å finne forskning knyttet til spesifikke biologiske mekanismer som tas opp i UNSCEARs nyeste rapport sammen med generell forskning rundt fenomenet “stråleindusert hormese”. Disse er hovedsaklig *bystander effect*, *adaptive response*, *DNA damage*. Artiklene måtte innholde søkeordene *ionising OR ionizing* sammen med *radiation* og eventuelt *low dose*. Andre søkeord var *ICRP*, *Protection*, og *Hormesis*. Artiklene skulle være publisert fra og med år 2012 til og med 2013. I ProQuest begrenset vi oss til eksakte datoer fra 5 dager før UNSCEARs nyeste konferanse ble holdt, til dagen søkene ble gjort. Artiklene skulle være på engelsk, dansk, norsk eller svensk. Vi begrenset ikke søkene til eksakte emner (som f.eks *Medicine*) da teamet vårt omhandler flere emner og grener av forskning.

### 2.3 Steg 3 - Formulere en plan for litteratursøkingen

Søkeordene vi brukte ble valgt på grunnlag av hva slags forskning vi var ute etter. Her var det viktig å søke på alle de aktuelle mekanismene, samt å gjøre bredere søk og prøve flere kombinasjoner av søkeord. Søkene våre ble foretatt på databasene ScienceDirect og ProQuest, to databaser vi har gode tidligere erfaringer med. Disse ble også anbefalt, samt at de inneholder forskning som er relatert til teamet vårt. Det ble også gjort manuelle ustrukturerte søk i Cochrane. Her fikk vi få resultater og ingen artikler fra Cochrane ble brukt i denne studien. Det ble også gjort flere ustrukturerte søk for å finne frem til visse referanser i noen av artiklene. Det var viktig å få informasjon om hvor høyt vitenskapelig nivå artiklene vi valgte å bruke hadde. Vi søkte opp alle journalene artiklene ble publisert i “Database for statistikk om høgere utdanning” (DBH), og det var viktig å få informasjon om hvorvidt artiklene var “reviewed.”

Med utgangspunkt i de nevnte biologiske mekanismene, samt nyere forskning innenfor hormese søkte vi på ordene *adaptive response*, *bystander effect* og *DNA damage*. Disse søkeordene ble kombinert med “*ionising OR ionizing*” og *radiation*. Dette for å få artikler som tok for seg disse biologiske effektene induert av ioniserende stråling. Det var viktig å søke “*ionising OR ionizing*” da det ene ordet kan brukes fremfor det andre i noen engelsktalende land. Søkeordet *hormesis* ble også brukt sammen med “*ionising OR ionizing*” for å luke bort hormese og bare få frem artikler som omhandler stråleindusert hormese. Søkeordene *low AND dose* var også med i noen av søkene, dette grunnet studien omhandler effekter ved lave doser. For å få frem bredere forskning som ikke tok for seg adaptiv respons, bystander effekt og DNA skade var *Biological AND effects* brukt som noen av de flere kombinasjonene vi utførte. Flere av de samme kombinasjonene av søkeord ble brukt i begge databasene (ScienceDirect og ProQuest) som i noen tilfeller ga store forskjeller i antall treff. For hvert søk leste vi titlene på artiklene, og var det noe relevant til temaet leste vi gjennom abstraktene for å finne ut om dette var potensielle artikler. Alle artiklene som potensielt kunne brukes til studien ble samlet på ett sted via Fronter og lest av alle medlemmer av gruppen.

For å finne litteratur til teoridelen ble det først gjort søk på biblioteket på Høgskolen i Gjøvik (HiG). Her fant vi ikke noe relevant stoff og måtte resultere i manuelle søk via søkemotoren

www.google.com, og andre vitenskapelige databaser for å finne artikler eller litteratur til teoridelen.

## **2.4 Steg 4 - Litteratursøkningen gjennomføres og inkluderte artikler samles inn**

I tabellen (se vedlegg, fig.1) er de strukturerte søkene dokumentert, med søkekombinasjoner vi har brukt, samt dato søkene ble gjort, databaser søkene ble gjort på, restriksjoner, antall resultater, abstrakter lest, artikler lest og hvor mange artikler vi har tatt i bruk. Dette har vi gjort for å danne oss en oversikt over søkene. Her var det viktig å bruke *AND* og *OR* sammen med parentes for å spesifisere søkene på riktig måte. Under søkene vi gjorde i de respektive databasene var det flere tilfeller av samme artikler som dukket opp i flere av søkene. Disse har vi tatt med for hvert av søkene under “inkluderte artikler” og til slutt summert hvor mange unike artikler vi har benyttet. Tabellen illustrerer også de manuelle søkene vi har gjort for å finne teori etc. samt de anbefalte artikler.

## **2.5 Manuelt søk**

Det ble gjort flere udokumenterte søk i blant annet www.google.com, “The National Center for Biotechnology Information” (NCBI) og SpringerRefrence for å finne flere artikler basert på inklusjons og eksklusjonskriteriene våre, men vi fant ingen artikler. Disse søkemotorene ble da brukt for å finne relevant teori, begrepsavklaringer og referanser. Vi har prøvd å kvalitetssikre disse artiklene og litteraturen ved å blant annet søke opp journalene i Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste (NSD), og fant ut av de fleste ligger på et vitenskapelig nivå 1, og alle er her også reviewed. NCBI har vi valgt å stole på, og SpringerRefrence ligger i HiGs liste over databaser. Vi undersøkte referanselistene til flere av artiklene der vi brukte utsnitt for teori, for å videre kvalitetssikre funnene våre der vi så dette nødvendig. Ingen av disse manuelle søkene har blitt dokumentert men er nevnt i litteraturlisten.

## **2.6 Steg 5 - Kvalitetsvurdering og utvelgelse av artikler**

Under søkeprosessen har vi lest gjennom 20 artikler. Etter at hver av oss hadde lest gjennom alle artiklene gikk vi gjennom artikkel for artikkel sammen og vurderte om de var relevante for temaet og om de ga tilfredsstillende svar på hensikten vår. Vi satt til slutt igjen med 7 artikler vi mente kunne tas i bruk i studien vår. Disse ble da søkt opp for å se i hvilken journal de ble publisert. Alle journalene ble søkt på i DBH sine nettsider, og vi kom frem til at alle de 7 artiklene hadde et vitenskapelig nivå 1. Ingen artikler ble ekskludert på grunnlag av dette. Alle artiklene var også reviewed eller peer reviewed.

For å videre kvalitetsvurdere innholdet i de 7 artiklene gikk vi gjennom Kunnskapssenteret (2013) sine sjekklister for vurdering av forskningsartikler. Disse ga oss en grov oversikt over den metodiske kvaliteten av artiklene og hvor mye vi kunne stole på resultatene, men ellers veldig lite. Vi følte at spørsmålene var veldig vanskelige å svare på, og helt irrelevante i noen tilfeller. Dermed fikk vi ikke fullt utnyttet disse sjekklisene, men heller brukt dem som en liten pekepinn på kvaliteten på artiklene. Artiklene hadde litt varierende kvalitet på resultatene, men ingen artikler ble ekskludert på grunnlag av dette, og kvaliteten på resultatene i artiklene vil bli diskutert senere i litteraturstudiet. "Impact factor" valgte vi ikke å søke opp, da det bare forteller oss hvor mange ganger en publikasjon er sitert, og ikke nødvendigvis forteller noe om kvaliteten på artikkelen.

## **2.7 Steg 6 - Analyse av resultater**

For å presentere resultatene fra artiklene samt publikasjonene valgte vi å strukturere dem ved å lage to hovedoverskrifter. Disse er "Resultater som taler for positive effekter ved LDIS" og "Resultater som taler for negative effekter ved LDIS". Under disse overskriftene har vi flere underkapitler som tar for seg de forskjellige mekanismene samt andre relevante temaer. Her har vi prøvd å systematisk sette inn resultatene i disse underkapitlene på en oversiktlig måte, ettersom vi hadde en stor mengde resultater. Under denne prosessen har vi luket ut all forskning og resultater som ikke oppfyller de kriterier vi har satt for definisjonen av lav dose.



## **3.0 Resultater**

I resultatdelen har vi presentert våre funn i tråd med studiens hensikt. Dette ved å presentere resultater under to hovedkapitler som taler for positive og negative effekter ved lavdose ioniserende stråling (LDIS). Under hvert hovedkapittel har vi igjen opprettet underkapitler som tar for seg det vi ser på som de viktigste mekanismene relatert til lavdose ioniserende stråling.

### **3.1 Resultater som taler for positive effekter ved LDIS.**

#### **3.1.1 Stråleindusert Adaptiv Respons (SAR)**

UNSCEAR (2012) sier at det er gjort fremskritt innen forskning på SAR, men at det er stilt spørsmål ved variasjoner i og problemer med reproduksjon av resultater. Det pekes også på at det foreløpig ikke finnes noen felles forståelse av hvordan dette fenomenet, i sammenheng med fenomener som genomisk ustabilitet og bystander-effekter, fungerer.

I følge Mosse (2012) er økt stimuli av cellulær antioksidant-prevensjon av DNA-skade fra frie radikaler, enzymatisk reparasjon av DNA-skade, immunologisk destruksjon av DNA-skadede celler av "killer" T-lymfocytter og apoptose av DNA-skadede celler, mekanismer som knyttes til stråleindusert adaptiv respons. Hun hevder at det viktigste beviset for stimulerende effekter av LDIS er SAR, ved at en lav prekondisjonerende dose beskytter celler og organismen mot en høy sekundær dose, og at SAR senker effekten av ioniserende stråling med ca 75 %. Det hevdes at dette er sterke bevis for positive effekter av LDIS (ibid).

#### ***Bakgrunnstråling***

Som nevnt i teorikapitlet viser UNSCEAR (2012) til forsøk som har vist at menneskeceller som er fremdyrket i et miljø med lavere bakgrunnstråling har økt sensitivitet for høyere stråledoser, og at det hevdes at dette er bevis for en vedvarende SAR som følge av naturlig bakgrunnsstråling. En annen studie nevnt av Jargin (2012) viser til at kreftdødeligheten er lavere i områder høyere over havnivå, hvor den naturlige bakgrunnstrålingen er økt grunnet høyere intensitet av kosmisk stråling. Harbron (2012) nevner også at en studie utført i

Yangjiang, et område i Kina med høy bakgrunnstråling, viser en lavere risiko for stråleindusert kreft enn normalen.

### ***Doser og doserespons***

Jargin (2012) argumenterer for at epidemiologiske studier ikke har klart å vise deterministiske effekter av ioniserende stråling ved absorberte doser under 100-200 mSv; og ved single doser gitt under 100 mGy vil de deterministiske skadene forsvinne og bli avløst av ”beskyttende effekter”. Han viser i sin artikkel til forskning på mus, og at disse ble bestrålt med en doserate på mellom 70- og 140 mGy i året. Dette viste en signifikant økning i levetid. Doser opp til 100 mGy reduserte insidensen av noen maligniteter i kreftutsatt mus, men doser på 100 mGy økte risikoen for osteosarkom. I tillegg sier Harbron (2012) at sammenhengen mellom genomisk ustabilitet og kreft er omdiskutert, og at det ikke er bevist noen effekt ved doser under 250 mSv.

Ren et al. (2013) utførte forsøk hvor lymfoblaster fra mennesker ble utsatt for alfa ( $\alpha$ )- og beta ( $\beta$ )-stråling, alene og i kombinasjon. Dersom man først eksponerte cellene for  $\beta$ -stråling, etterfulgt av  $\alpha$ -stråling, ble det observert en lavere doserespons enn ved  $\beta$ -stråling alene, noe som kan bety at stråling med  $\alpha$ -partikler har en beskyttende effekt ved lave doser.

Mosse (2012) nevner en studie der kontrollgruppen fikk en gjennomsnittlig årlig dose fra ekstern stråling på ca. 0,7 mSv, og hovedgruppen ca. 2 mSv. Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller mellom disse to gruppene med tanke på forekomst av kreft, arvelige sykdommer, medfødte misdannelser eller spontane aborter. Insidensen av mange andre effekter ble også undersøkt, herunder andre kreftformer, medfødte abnormaliteter, spedbarnsdødelighet og forventet levetid, uten signifikante funn.

### ***MnSOD***

I følge Eldridge et al. (2012) uskadeliggjør MnSOD superoksider, biprodukter av oksidasjonsprosesser i celler hos pattedyr, og motvirker frie radikaler i mitokondriene, og at tap eller fravær av denne funksjonen øker risikoen for tumorgenese betraktelig, og gjør cellen mer sensitiv for eksempelvis ioniserende stråling. Artikkelen viser til forskning som har vist

at bestrålte epitelceller hos mus beskyttes mot apoptose og karsinogenese, og sier at denne forskningen har ført til en forståelse av at MnSOD spiller en viktig rolle i styring av cellevekst, selv om mekanismene ikke er belyst (ibid).

Eldridge et al. (2012) utførte forsøk, hvor hudceller (keratinocytter) fra mennesker ble bestrålt med 10 cGy røntgenstråler i én enkelt dose. Celler utsatt for LDIR viste en tre ganger høyere aktivitet av MnSOD enn kontrollen, og en større overlevelsesrate enn kontrollen ved påfølgende 5 Gy bestråling. I disse forsøkene ble enkeltproteiner og deres nivåer målt før og etter bestråling. Kartleggingen viste at LDIR stimulerer MnSOD-aktivitet og interaksjoner mellom MnSOD og deler av cellens forsvars- og reparasjonsmekanismer, og at dette sammenfaller med aktivering av mekanismer som økte cellens evne til å overleve høye stråledoser (ibid). De mener at dette viser en sannsynlig interaksjon mellom MnSOD og histoner, og at MnSOD dermed spiller en rolle i reparasjon av skade på DNA (ibid).

Eldridge et al. (2012) mener at tidligere forskning, i tillegg til deres egne resultater antyder at man har oppdaget en ny funksjon hos MnSOD som gjør det mulig for celler å takle enkelte genotoksiske påvirkninger.

### **3.1.2 Lavdose-hypersensitivitet**

Harbron (2012) nevner konseptet lavdose-hypersensitivitet. Forskning har vist at doser under 100 mSv forårsaker en høy rate av celledød, og at doserater som overstiger denne grensen demonstrerer en økende motstandsdyktighet mot ioniserende stråling opp mot 1 Sv, hvor sensitiviteten igjen øker.

Harbron (2012) beskriver forskning gjort av Rothkamm og Grudzinski som viste at DSB fra lave stråledoser forble urørte, mens DSB fra høyere stråledoser ble forsøkt reparert. Disse studiene viste at DNA-reparasjon var ineffektivt ved doser under 20 mSv, og fraværende ved doser under 2 mSv.

Health Protection Agency (2013) nevner i sin rapport to studier hvor man observerte at DSB kunne forbli ureparert i lange perioder etter doser under 10 mGy, og beskriver en mekanisme kalt "cell cycle checkpoint arrest." Denne mekanismen kan regulere tid brukt på reparasjon av DSB, og kan også stoppe cellens syklus, og dermed hindre cellen i å dele seg, dersom cellen

er alvorlig skadd. Denne mekanismen er i følge Health Protection Agency (2013) viktig i cellens forsvar mot utvikling av kreft.

Som nevnt, utførte Ren et al. (2013) forsøk hvor lymfoblaster fra mennesker ble utsatt for alfa ( $\alpha$ )- og beta ( $\beta$ )-stråling, alene og i kombinasjon. Forsøkene viste at stråling med  $\alpha$ -partikler kan indusere en hypersensitivitet for lavdose-stråling. Der cellene først ble utsatt for  $\alpha$ -partikler etterfulgt av  $\beta$ -stråling, ble det observert en synergieffekt, hvor cellenes doserespons for  $\beta$ -stråling var større enn ved tilsvarende dose  $\beta$ -stråling alene.

I følge UNSCEAR (2012) har forsøk utført på gjærsopp vist at et enkelt DSB i et kromosom kan føre til iverksettelse av mekanismer som anses som beskyttende, på samtlige kromosomer. Denne responsen er foreløpig ikke observert i høyerestående organismer.

Mesteparten av pasientene som viser alvorlig toksisitet som følge av stråleterapi, har mest sannsynlig en genetisk betinget DSB-reparasjonsdefekt (Health Protection Agency 2013). Eksponering for ioniserende stråling kan indusere en rekke DNA-lesjoner og kan aktivisere flere signalresponser. DSB er den mest skadelige DNA-lesjonen induert av ioniserende stråling. Dersom reparasjon av DSB feiler, forårsaker det dramatiske nivåer av strålefølsomhet (ibid). I tillegg til cellulær strålefølsomhet, må man også ta andre konsekvenser med i betraktning. Dette gjelder blant annet følsomhet for karsinogenese og/eller tidlig aldring, spesielt som følge av bestråling etter lave doser (ibid).

## **3.2 Resultater som taler for negative effekter ved LDIS.**

### **3.2.1 Stråleinduert Bystander-effekt (SBE)**

I følge UNSCEAR (2012) finnes det modeller som beskriver bystander-induserte DSB i hud og slimhinner fra luftveier hos mennesker. De sier også at denne type DSB oppstår over lenger tid enn de som forårsakes direkte av ioniserende stråling. UNSCEAR (2012) viser til at det er foreslått en beskyttende funksjon av bystander-effekter, hvor friske celler bestrålt med lave doser  $\alpha$  og  $\gamma$ -stråling førte til at skadede celler gikk til grunne. Foruten ioniserende stråling, kan mange former for påvirkning indusere SBE. UNSCEAR (2012) nevner blant annet ultrafiolett stråling, varme, mekanisk og kjemisk stress. Jargin (2012) nevner en

oversiktsartikkel som konkluderer med at ved doser under 100 mGy, vil bystander-effekten reduseres istedenfor å øke risikoen for stråleinduserte skader og dermed genetisk ustabilitet.

I følge Harbron (2012) er det ikke klart om bystander-effekter opptrer ved lave doser, og det vises til at noen studier ikke har klart å påvise disse effektene ved 50-100 mGy, mens annen forskning antyder at bystander-effekter står for størsteparten av DSB ved doser helt ned mot 1-2 mGy. Harbron mener det er viktig å kartlegge fenomenet og oppgir tre grunner:

1: SBE kan støtte opp under en lineær eller supralineær modell ved lave doser, og at SBE, selv om det ikke finnes epidemiologisk data for å understøtte påstanden, kan føre til økt kreftrisiko ved en multiplikativ effekt.

2: Forskning antyder at SBE-forårsakede DSB ikke repareres i samme grad som SSB, noe som kan bety at mekanismene for reparasjon av DNA ikke utløses av stråling direkte, men av andre former for stress.

3: Dosimetri detekterer ikke og tar ikke høyde for bystander-effekter. Forfatter påpeker at selv om de fleste bystander-effekter har kort rekkevidde, kan kromosombrytende faktorer, dersom de kommer over i blodbanene, føre til skader andre steder i organismen, og mener dette kan få følger for hvordan vi ser på strålebeskyttelse (ibid).

### **3.2.2 LNT**

Radiosensitivitet når det kommer til kreft ses på med økende risiko pr. Gray eller pr. Sievert. Den nåværende forståelsen er at det ikke er noen nedre terskeldose for stokastiske helseeffekter, slik at det finnes risiko selv etter mottak av veldig lave doser (Health Protection Agency 2013).

I følge Harbron (2012) viser nyere "lifespan studies" (LSS)-data at doserespons for dødelighet ikke følger den lineære modellen, men heller viser en stigende kurve. Han påpeker at det er kjent at doseresponsen for moderat til høye doser ved enkelte krefttyper ikke er lineær, og trekker frem leukemi som et eksempel, hvor responskurven er svakt stigende. Han sier også at data under 150 mSv antyder forskjellige doseresponser, fra lineær, terskel og hormese-kurver. Harbron viser også til en ikke-lineær doserespons i basalcellekarsinom i hudceller (ibid).

En studie viste økt insidens av brystkreft hos personer som gikk til kontroll av skoliose, hvor den gjennomsnittlige dosen til bryst var 121 mGy i fraksjoner på omtrentlig 4.5 mGy (Harbron 2012). En annen studie utført på barn som var gitt strålebehandling mot ringorm hvor gjennomsnittlig thyroideadose var 90 mGy, viste signifikant økt insidens av kreft i skjoldbruskkjertelen (ibid).

Harbron (2012) sier blant annet at LNT-modellen har som forutsetning at hvert foton av ioniserende stråling har en like stor sjanse for å forårsake DNA-skade, og nevner mekanismer som oksidativt stress som et resultat av ROS, og viser til forskning som har indikert at det finnes en lineær sammenheng mellom dose og DSB ned til 1-2 mGy. Dette understøttes i følge Harbron av forskning utført på andre doseutsatte som viser sammenheng mellom skade og stråling (ibid).

## **4.0 Diskusjon**

Her vil vi sette resultatene opp mot hverandre og diskutere dem innenfor de temaer som er relevante for hensikten ved litteraturstudien. Konklusjoner til de respektive artiklene vil bli tatt opp og våre egne meninger vil bli dratt frem.

### **4.1 LNT**

LNT-modellen er støttet av de nevnte argumentene: effekten av ioniserende stråling er av stokastisk natur; jo mer høyenergetiske partikler eller fotoner som treffer nucleus, desto mer DNA-skade vil oppstå, som igjen vil øke risikoen til maligne transformasjoner. Dette konseptet tar ikke med i beregningen at DNA-skade og reparasjon er permanente prosesser, som vanligvis er i likevekt (Jargin 2012). Jargin argumenterer for at bakgrunnstråling alltid har eksistert og at organismer har tilpasset seg. Han viser til at andre miljøfaktorer som lys og UV-stråling, temperatur, atmosfærisk trykk etc., hvor avvik fra det optimale kan være skadelig. Doser sammenlignbare med de man får av bakgrunnstråling er i følge Jargin (2012) mest sannsynlig ikke karsinogene, og at LNT-baserte argumenter av denne typen er misledende.

Harbron (2012) setter ingen spørsmålstegn ved stokastiske og deterministiske skader ved moderate til høye stråledoser, men mener at det kanskje er feil å benytte data fra disse kategoriene til å beregne følger for lave doser, slik man gjør ved benyttelse av LNT-modellen. Artikkelen påpeker at epidemiologiske data for beregning av kreftrisiko, kun har tilstrekkelig statistikk ved stråledoser over 100 mSv, og at det dermed er usikkerhet rundt hvilke effekter som forårsakes av stråledoser under denne terskelen. Han påpeker også mulige svakheter i datasettene, eksempelvis mangel på samsvar mellom sammenfallende grupperinger.

Harbron (2012) refererer til alternative modeller, eksempelvis den kvadratiske, supralinære, og den hormetiske modellen, som beskriver en annen doserespons enn LNT-modellen. Han viser til forskning som har vist sammenhenger mellom stråledose og kreftrisiko, også ved lave doser, men sier samtidig at det finnes motstridende forskning på området. Han sier videre at en rigid forståelse av LNT-modellen kanskje ikke lenger er mulig, men konkluderer med at det foreløpig ikke finnes noen dokumentert modell som kan erstatte LNT-modellen (Harbron 2012). Health Protection Agency (2013) støtter også LNT-modellen, men viser samtidig til studier som kan utfordre den.

Mosse et al. (2012) fant i de studier hun referer til, ingen økt kreftrisiko forbundet med lavdose-eksponering.

UNSCEAR (2010) trekker frem at man ser forskjeller i epidemiologiske data mellom de grupper som er utsatt for stråling etter atombombing eller atomulykker, og de som er utsatt for økt bakgrunnstråling, i at sistnevnte gruppe ikke viser noen forhøyet risiko for utvikling av kreft. Dette er interessant, fordi det viser en forskjell i kreftrisiko ved lik akkumulert dose, ut fra tidsaspektet hvor dosen ble gitt. Dette kan sees som et argument mot LNT-modellens grunntanke. UNSCEAR (2012) oppfordrer til mer forskning innenfor dette området, og kan ikke gi noen entydig konklusjon vedrørende bruk av LNT-modellen ved lave doser.

Jargin (2012) utfordrer LNT-modellen og argumenterer for heving av dosegrenser, for yrkesutsatte så vel som den allmenne befolkning. Vi mener han trekker frem mange viktige og interessante poeng angående LNT-modellens validitet, men får samtidig et inntrykk av at forfatteren kan ha politiske motiver, og vi kan ikke utelukke at dette kan ha påvirket presentasjonen.

Et flertall av artiklene ser ut til å enes om at det ikke finnes tilstrekkelig pålitelige data for å understøtte bruk av LNT-modellen ved lave doser. Likevel oppfordres det til fortsatt å benytte LNT-modellen som en veileder, i mangel av forskning som understøtter andre modeller. Selv

om lavdose-delen av LNT-modellen i stor grad baseres på ekstrapolasjon av data fra høyere stråledoser, mener vi at denne modellen foreløpig fungerer som et føre var-prinsipp.

## 4.2 Lavdose-hypersensitivitet

Health Protection Agency (2013) antar at lavdose-hypersensitivitet oppstår ved at mekanismen som normalt skal stoppe en skadet celle fra å dele seg, såkalt “cell cycle checkpoint arrest”, feiler, og begrunner dette med at celler som mangler disse sjekkpunktsmekanismene viser økt genomisk ustabilitet. Harbron (2012) på sin side, sier at det er blitt argumentert for at dette ikke viser svakheter i DNA-reparasjonsmekanismer, men at det heller beskytter mot mutasjoner forårsaket av feil som kan oppstå under reparasjon. Ved lave doser vil celledød som følge av stråling ikke gi store følger for organismen, ettersom mengden celler som berøres er relativt lav. Ved høyere doser vil følgene av celledød være langt mer omfattende, og DNA-reparasjonsmekanismer aktiveres for å unngå dette, med en medfølgende høyere risiko for feil under reparasjon (ibid).

Vi mener dette er et eksempel på de motstridende teorier og forskningsresultater som synes å være et tilbakevendende tema når det kommer til effekter av lavdose ioniserende stråling. Ingen av artiklene kan vise til konklusive funn, og vi anser dermed begges påstander som teorier.

Ren et al. (2013) viste i sin forskning en økt sensitivitet for  $\beta$ -partikler ved en prekondisjonering med  $\alpha$ -stråling. De begrunner det med at  $\alpha$ -stråling har en høyere sannsynlighet for å forårsake kompliserte brudd på DNA, og mener at en stor mengde DNA-brudd som følge av  $\alpha$ -stråling kan hemme DNA-reparasjonsmekanismer. Selv om forsøkene demonstrerer fenomenet hypersensitivitet, er deres forklaring på hvorfor cellene blir hypersensitive basert på antagelser.

## 4.3 Stråleindusert Adaptiv respons (SAR)

Vårt inntrykk er at SAR er den best dokumenterte effekten innenfor fenomenet stråleindusert hormese i dag, og flere av artiklene inkludert i denne studien omtaler fenomenet.



Idéen om hormese og herunder SAR, står i motsetning til en rigid tolkning av LNT-modellen.

At menneskeceller fremdyrket i et miljø beskyttet mot bakgrunnsstråling viser en høyere sensitivitet for ioniserende stråling, kan sees på som en indikator på en beskyttende effekt gjennom SAR. Som nevnt av blant andre Harbron (2012), Jargin (2012) og UNSCEAR (2010) finnes det flere andre studier som viser at kreftdødligheten er lavere i områder med høyere naturlig bakgrunnstråling. Harbron (2012) stiller spørsmålsteget ved manglende bevis for økt kreftrisiko i områder med høy naturlig stråling, og mener dette delvis kan skyldes problemer i dosimetri, fremfor forklaringen om at det ikke finnes noen økt kreftrisiko i disse befolkningene. Han kaller adaptiv respons en "potensiell mekanisme" for forsvar mot stråleinduserte celledskader, men mener at forskningsresultater på området er inkonsistent, og sier at SARs interaksjon med bystander-effekten er uavklart.

Eldridge et al. (2012) konkluderer med at det er nødvendig å fullt ut forstå interaksjonene mellom MnSOD og proteiner for å forstå mekanismene som settes i verk ved genotoksiske tilstander, herunder LDIR. Forsøk beskrevet i deres artikkel har vist en mulighet for at MnSOD ikke bare beskytter cellen gjennom dismutase av oksidative stoffer, men også gjennom interaksjon og kommunikasjon med andre stoffer og mekanismer knyttet til DNA-reparasjon og regulering av apoptose.

Dette er nok et eksempel på forskning som ikke gir noen klare svar, men som heller antyder eksistensen av mekanismer og oppfordrer til videre forskning på området.

Mosse (2012) hevder at SAR er bevist, og senker effekten av ioniserende stråling med ca 75% og mener det er sterke bevis for positive effekter av LDIS. Vi mener dette står sterkt i kontrast til UNSCEARs konklusjon angående temaet. Selv om Mosse (2012) sin artikkel er publisert i 2012, baserer uttalelsen seg på forskning fra tre artikler publisert i 2007 og 2008. Vi finner at kun en av disse artiklene er kildehenvisning i UNSCEARs rapport fra 2012, og antar at de to andre artiklene også er vurdert for inklusjon. Vi kan bare spekulere i hvorfor vidt forskjellige slutninger er trukket, med samme forskning tilgjengelig.

UNSCEAR (2010) sier at man på bakgrunn av epidemiologiske data kan se en signifikant økning i kreftrisiko ved doser over 100 til 200 mSv. Dersom man i disse epidemiologiske data ikke kan finne noen signifikant økt kreftrisiko under disse verdiene, kan dette tolkes dithen at

det ikke finnes noen kreftrisiko forbundet med LDIS, eller at det ved lave doser finnes mekanismer (SAR) som beskytter mot utvikling av kreft. Denne antagelsen understøttes av Jargin (2012), Harbron (2012) og Mosse (2012.) Dette demonstreres også i Ren et al. (2013) sitt forsøk.

Likevel er det vanskelig å trekke noen slutning, ettersom det, som pekt på av blant annet Harbron (2012), UNSCEAR (2012) og Health Protection Agency (2013) i forskning på LDIR finnes en rekke kompliserende faktorer som kan påvirke resultater.

#### **4.4 Stråleindusert Bystander Effect (SBE)**

UNSCEAR (2012) mener bevismengden som taler for bystander-signalling in vivo er økende, og sier at fenomenet kan påvirke kreftrisiko. Likevel finnes det ingen konsensus om hvorvidt bystander-effekten øker eller senker risikoen for utvikling av kreft. De påpeker også at det stadig publiseres forskning hvor man ikke har vært i stand til å observere denne effekten, uten at man kan forklare dette ut fra feil i utforming av eksperimenter, noe som også poengteres av Harbron (2012.) Harbron (2012) trekker også fram at annen forskning har vist SBE ved stråledoser på 1-2 mGy, mens Jargin (2012) viser til en studie der det konkluderes med at bystander-effekten reduseres under 100 mSv. Det at artikkelforfatterne støtter seg til så vidt forskjellige forskningsresultater, illustrerer usikkerheten som råder rundt temaet.

UNSCEAR (2012) understreker også at ioniserende stråling kun er én av flere faktorer som man tror kan forårsake bystander-effekt, og at det er mulig at bystander-effekter oppstår som resultat av ytre påvirkninger på cellen.

Dette er et fenomen som kan vise seg å være av stor betydning for forståelsen av hvordan ioniserende stråling påvirker cellen, som igjen har betydning for utformingen av strålevern. Dessverre er det foreløpig for stor usikkerhet i kunnskapen angående bystander-effekter til at den kan anvendes.

## 4.5 Kompliserende faktorer

Det er mange kompliserende faktorer som har innflytelse ved forskning på effekter av stråledoser under 100 mSv. Artikkelforfatterne viser til atskillige elementer som kan påvirke eller overskygge resultater i lavdoseområdet.

Harbron (2012) benytter i sin artikkel epidemiologiske data som omhandler overlevende etter atombombene under andre verdenskrig (Life Span Studies), yrkesgrupper utsatt for økt stråling, pasienter utsatt for medisinsk stråling og individer utsatt for høye doser fra omgivelser, uten å finne konsise resultater angående risiko ved lave doser. Han påpeker en rekke kompliserende faktorer for strålesensitivitet, og nevner livsstilsvariasjoner som røyking og kosthold, genetiske forskjeller, utsettelse for sol, samt alder som negative innvirkninger. Dette støttes i Health Protection Agency (2013) sin rapport, som i tillegg nevner at det foreligger sikre bevis på at røyking øker vår kliniske strålefølsomhet når det gjelder kreftutvikling i brystregionen, bekkenet og hode/nakke-området. Rapporten nevner også at man får en redusert kroppslig toleranse for stråling ved høy alder, grunnet nedsatt vevstoleranse (Health Protection Agency 2013).

Forskning på doserespons i lavdoseområdet har vist lite konsise resultater, mye på grunn av kompliserende faktorer som genetisk variasjon, alder, livsstil og miljø (Harbron, 2012). UNSCEAR (2012) viser til at studier nå begynner å kunne identifisere genvariasjoner som gjør at enkelte mennesker er predisponert, og har en høyere risiko for spontan kreftutvikling (UNSCEAR 2012.) Forskning på celler gir oss en indikasjon på at det er store forskjeller på strålesensitivitet ved lave stråledoser (helt ned til 9 mGy). Modelleringsstudier antyder at genetisk variasjon kan ha en dyp innvirkning på risikofordelingen i befolkningen (ibid). Det er dokumentert at genetikk påvirker vår kliniske strålefølsomhet (ibid).

Harbron (2012) nevner forskning som antyder at helsesituasjon kan påvirke følsomhet for ioniserende stråling, ved at betennelser, kronisk irritasjon, og vekst kan føre til at immunforsvaret ikke klarer å fange opp og ta hånd om muterte celler, men mener det er vanskelig å anvende denne kunnskapen innenfor strålevern, ettersom personer som faller under disse kategoriene ofte er blant de som trenger billeddiagnostikk. Harbron (2012) påpeker at dette kan være det han kaller en "laboratorie-kuriositet," men at fenomenet i så fall ikke stemmer over ens med en lineær doserespons.

Genmutasjoner i BRCA1/BRCA2 viser til utvidet følsomhet for utvikling av brystkreft ved lave doser ioniserende stråling. Det antydes at dette kan gjelde ved doser helt ned i noen titalls mGy (Health Protection Agency 2013). Ulike syndromer som karakteriseres ved at de forårsaker mutasjoner i gener som er involvert i DNA-skade eller DNA-reparasjon, resulterer i genomisk ustabilitet og utvidet disposisjon for kreft (ibid).

UNSCEAR (2012) sier at det, på tross av gjennomgang av store mengder data viste seg å være umulig å bedømme hvorvidt immunreaksjoner kunne stimuleres eller undertrykkes som følge av lave doser med stråling.

Disse faktorene kan bidra til skjevheter i forskningsresultater som omhandler biologiske effekter av LDIS. Lavdoseintervallet (0-100mGy) utgjør en relativt liten del av det doseområdet mennesker realistisk sett kan utsettes for. Dette kan gjøre forskningsresultater sensitive for ytre påvirkninger som nevnt over. Variasjoner i bakgrunnsstråling og faktorer som genetisk variasjon, unøyaktigheter i dosimetri og doseestimerer kan føre til støy i data, som igjen kan medføre at funn ikke tydelig trer frem.

En annen betraktning er det etiske aspektet. Lavdosestrålings innvirkning på den menneskelige organismen som helhet ville kanskje vært best beskrevet ved målrettet forskning på faktiske individer. Det sier seg selv at en slik form for forskning er etisk problematisk, og at man derfor begrenses til in vitro- forsøk på enkeltceller og dyreforsøk. Epidemiologiske studier er basert på data fra eksempelvis atomkraftulykker og atombombinger, samt måling av bakgrunnsstråling, som ofte baserer seg på gjennomsnittlige eller estimerte doser. Dersom man ser dette i sammenheng med individuelle forskjeller innenfor genetikk, alder, livsstil med mer, ser man at dette kan være et veldig utfordrende forskningsområde.

## **4.6 Metodekritikk**

Vi har valgt et tema som forutsatte at vi ga oss i kast med artikler med tungt språk, fagterminologi og teori som var ukjent for oss, og på et høyt nivå. Dette var en utfordring for oss under forskningsprosessen, og siden vår kunnskap innen disse fagfeltene er begrenset kan dette ha hatt et utfall for validiteten studien vår har.

Selv om vi har basert en del av studien på artikler som er publisert etter UNSCEARs rapport, har vi ikke sjekket disse artiklenes kilder opp mot de kildene UNSCEAR benytter i sin rapport. Det kan være at de artikler vi har benyttet, har kilder som også er brukt i UNSCEARs rapport. Vi inkluderte på et tidlig tidspunkt ICRPs “Annals of the ICRP (publication 103)”, men har valgt å ikke benytte denne i våre resultater, ettersom den baserer seg på UNSCEAR sin rapport.

Vi ser i ettertid at søkene i databasen ProQuest ble begrenset fra 5 dager før UNSCEARs komité hadde konferansen i Wien (21–25 mai. 2012) til dagen søkene ble gjort. Dette kan ha resultert i at vi ikke fikk frem nyere forskning fra UNSCEARs nyeste referanse og til komiteen holdt møte. UNSCEARs nyeste referanser er fra 2012, men vi har ingen kunnskap til hvilken dato disse artiklene ble publisert.

Vi satte terskelen for inklusjon i vår studie ved 100 mSv, i tråd med UNSCEAR (2012) sin definisjon. Dette har medført at forskning som omhandler fenomenet hormese ved stråledoser over denne terskelen er ekskludert. Her finnes det en mulighet for at visse mekanismer som i dag antas å forekomme over 100 mSv, senere kan bli påvist å ha relasjoner til doser under 100 mSv. Dette er en av flere faktorer man bør ta i betraktning. Det kan også være at vi har ekskludert mekanismer som forekommer i områder under og over 100 mSv, da vi har holdt oss til en eksakt dose og ekskludert alt forskning om mekanismer over 100 mSv.

Vi har valgt å dele inn resultat og diskusjon i underkapitler for å gjøre studien mer oversiktlig. Enkelte av resultatene har vært vanskelig å kategorisere og for noen kan kanskje denne struktureringen virke oppstykket.

## 5.0 Konklusjon

LNT-modellen er grunnlaget for dagens strålevernsekkommendasjoner. Denne modellen baserer seg på tidligere epidemiologiske funn, men blir stadig utfordret av nyere forskning og teorier, særlig i lavdoseområdet, under 100 mSv. Selv om det finnes forskning som understøtter en lineær doserespons også ved lave doser, foreslår teorier om fenomener som stråleindusert adaptiv respons og bystander-effekt en ganske annerledes doserespons. Det foreligger forskning som gir sterke indikasjoner på at slike mekanismer spiller en betydelig rolle i cellens doserespons, men foreløpig er det for store forskjeller i resultater, og for liten forståelse av hvordan de forskjellige mekanismene fungerer og interagerer til at man kan anvende dette praktisk.

Adaptiv respons og bystander-effekt står i utgangspunktet i motsetning til hverandre, og det finnes foreløpig ingen entydige bevis for hvilken rolle disse spiller, og hvorvidt fenomenene sameksisterer, og hvordan de eventuelt påvirkes av hverandre.

Adaptiv respons ser ut til å være det beste argumentet for positive biologiske effekter ved ioniserende stråling, og det som kommer nærmest teorien om stråleindusert hormese.

Som nevnt finnes det mange kompliserende faktorer som gjør forskning på effekten LDIS har på mennesker utfordrende. Dagens viten om mekanismene som opptrer ved lave doser er ikke entydig, og ingen alternativer til LNT-modellen er dokumentert i tilstrekkelig grad til å overta rollen som veileder innen strålevern. Vi anbefaler at LNT-modellen bør være gjeldende som basis i dagens strålevern, inntil det foreligger et bedre, mer dokumentert alternativ. Vi støtter UNSCEARs forhåpninger om at forskning fra et systembiologisk perspektiv kan være nyttig for bedre å forstå mekanismene og deres interaksjoner.

Vi oppfordrer til videre arbeid med å kartlegge og dokumentere mekanismene ved LDIS, slik at vi i fremtiden kan gi mer korrekte anbefalinger angående strålevern, forsiktighet, og kanskje terapeutiske bruksområder.

## 6.0 Etterord

Vi ble gjort klar over at stoffet ville være krevende, men vi forsto ikke hvor tungt det faktisk var. Vi valgte kilder som i noen tilfeller skrev på et mye høyere faglig nivå enn vi hadde forutsetning for å forstå, og vi brukte mye tid på innsamling av informasjon for selv å kunne fatte innhold og mening. Å komme grundig inn i strålebiologi og andre relevante fagfelt var veldig tidskrevende, utfordrende men samtidig veldig spennende. Vi føler vi har lært mye om hvor omfattende denne typen arbeider er, og har en ny respekt for den jobben som gjøres. Vi vil rette en takk til vår veileder Anders Widmark, og Bjørn Hofmann for all hjelp underveis i studiet.

## 7.0 Begrepsforklaring

### **Apoptose:**

Celledød forårsaket av intracellulær kommunikasjon som kan aktiveres av ytre stimuli. (UNSCEAR 2012).

### **Anion:**

Et negativt ladet ion. De vandrer i elektriske felt mot positive elektroder (Delphin 2007).

### **Peroksidase:**

Dette er enzymer som katalyserer oksidasjonen av H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (hydrogenperoksid). Peroksidase hindrer akkumulering av H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> og organiske peroksider i kroppens celler (Peroxidaser 2007).

### **Fenotype:**

Observerbare egenskaper hos et enkeltindivid, eller ved en individuell organisme. "Fremtoningspreg" (Heiberg 2009).

### **Frie radikaler:**

Forbindelser som dannes når en kovalent kjemisk binding i et molekyl spaltes, slik at den ene delen av molekylet får et ekstra, uparet elektron (f.eks. CH<sub>4</sub>→CH<sub>3</sub><sup>•</sup>). Slike molekyler er meget reaktive og kan modifisere proteiner, lipider, DNA m.m., og medvirker til å starte intracellulære signalkaskader (Kierulf 2009).

### **Genomisk ustabilitet:**

En økt frekvens av mutasjoner i genomet til en celle. Dette kan blant annet innebære kromosomavvik og endringer i nukleinsyresekvenser. Det er også en sentral prosess i karsinogenese (Shen 2011).

### **Histoner:**

En gruppe proteiner lokalisert i nukleus, bundet til DNA. De fungerer ved at de pakker inn/beskytter DNA mot mekaniske skader. I tillegg regulerer de enkelte geners aktivitetsnivå (Børresen-Dale 2009).



**Hydrogenperoksid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>):**

Også kalt vannstoffperoksid. Et sterkt oksidasjonsmiddel. Tre primære bruksområder: som oksidasjonsmiddel, som reduksjonsmiddel og som reagens ved dannelse av peroksider (Fjellvåg 2007).

**Katalese:**

Et enzym som katalyserer spaltningen av hydrogenperoksid til vann og oksygen (Katalese 2007).

**Koalent binding:**

Type kjemisk binding, idealisert ved likeverdig deling av elektroner (vanligvis elektronpar) mellom atomer med lik elektronegativitet. F.eks. for hydrogenmolekylet, H<sub>2</sub>, bidrar hvert av hydrogenatomene med et elektron til elektronparbindingen;  $H\bullet + H\bullet \rightarrow H : H$  (Kovalent binding 2011).

**Ligand:**

”Grunnstoff, ion eller molekyl bundet til sentralatomet i en fleratomig gruppe” (Ligand 2007).

**Neksus:**

”Forbindelse mellom celler som ligger tett inntil hverandre. Neksus består av tynne rør kalt konneksoner, som går gjennom cellemembranen og er koplet direkte til et tilsvarende rør i nabocellen.” (Fossum 2009).

**Nukleinsyrer:**

Biokjemiske forbindelser som styrer oppbyggingen av proteinene. Deles i to hovedgrupper:

- Deoksyribonukleinsyre (DNA) (eng: deoxyribonucleic acid).
- Ribonukleinsyre (RNA) (eng: ribonucleic acid) (Hauge og Kristensen 2007).

**Oksidativt stress:**

Fysiologisk stress på kroppen, hvilket er forårsaket av kumulative skader grunnet frie radikaler. Sier å være assosiert med aldring (Oxidative stress 2013).

**Peroksidaser:**

”Enzymer som katalyserer oksidasjonen av substrater med hydrogenperoksid, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, som oksidasjonsmiddel” (Peroksidaser 2009).

**Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP):**

Et DNA-bindingsprotein/enzym som oppdager og signaliserer brudd på helix i DNA. PARP konverterer brudd på DNA-helix (dna- til intracellulære signaler som aktiverer DNA-reparasjon eller maskineri for celledød (Poly(ADP-Ribose) Polymerase 2013).

**Superoksid:**

En samlebetegnelse på toksiske, oksygen-innholdige frie radikaler som f. eks O<sub>2</sub><sup>-</sup> anioner, eller forbindelser som inneholder det (Superoxide 2013).

## 8.0 Litteraturliste

Aarnes, H. (2012) Oksygen - reaktive oksygenforbindelser [online]. Store Norske Leksikon. URL: [http://snl.no/oksygen/reaktive\\_oksygenforbindelser](http://snl.no/oksygen/reaktive_oksygenforbindelser) [04.05.2013]

Advisory Group of Ionising Radiation. HPA.org.uk: Health Protection Agency.

<http://www.hpa.org.uk/Publications/Radiation/DocumentsOfTheHPA/RCE21HumanRadiosensitivity/> (15.04.2013)

Børresen-Dale, A. L. (2009) Histoner [online]. Store Norske Leksikon. URL: [http://snl.no/.sml\\_artikkel/histoner](http://snl.no/.sml_artikkel/histoner) [02.05.2013]

Calabrese E. J., I Iavicoli og V. Calabrese (2013) Hormesis: Its impact on medicine and health. I: Human and Experimental Toxicology. 32 (2), s. 120-152.

Crick, M. (2011) UNSCEAR: The scientific basis for ICRP's work [online]. icrp.org. URL: <http://www.icrp.org/docs/Malcolm%20Crick%20Scientific%20Basic%20for%20ICRP%20Work.pdf> [09.05.2013]

Delphin, I. L. A. (2007) Anion [online]. Store Norske Leksikon. URL: <http://snl.no/anion> [16.04.2013]

Eldridge, A., M. Fan., G. Woloschak., D. J. Grdina., B. A. Chromy og J. J. Li (2012) Manganese superoxide dismutase interacts with a large scale of cellular and mitochondrial proteins in low-dose radiation-induced adaptive radioprotection. I: Free Radical Biology & Medicine, 53, 2012, s. 1838-1847.

Fjellvåg, H og M. Ystenes (2007) Hydrogenperoksid [online]. Store Norske Leksikon. URL: <http://snl.no/hydrogenperoksid> [04.05.2013]

Fossum, S. (2009) Neksus [online]. Store Norske Leksikon. URL:  
[http://snl.no/.sml\\_artikkel/nekusus](http://snl.no/.sml_artikkel/nekusus) [05.05.2013]

Genetisk variasjon (2011) Store Norske Leksikon [online]. URL:  
[http://snl.no/genetisk\\_variasjon](http://snl.no/genetisk_variasjon) (05.05.2013).

Harbron, W. R (2012) Cancer risks from low dose exposure to ionising radiation - Is the linear no-threshold model still relevant?. I: Radiography, 18, 2012, s. 28-33.

Hauge, J. G og T. Kristensen (2007) Nukleinsyrer [online]. Store Norske Leksikon. URL:  
<http://snl.no/nukleinsyrer> [02.05.2013]

Health Protection Agency (2013) RCE-21. Human Radiosensitivity - Report of the independent Advisory Group of Ionising Radiation [online]. hpa.org.uk. URL:  
<http://www.hpa.org.uk/Publications/Radiation/DocumentsOfTheHPA/RCE21HumanRadiosensitivity/> (10.04.2012)

Hill, C. K. (2013) Radiation Carcinogenesis [online]. SpringerReference. URL:  
<http://www.springerreference.com/docs/html/chapterdbid/176554.html> [19.04.2013]

Heiberg, A. (2009) Fenotype [online]. Store Norske Leksikon. URL:  
[http://snl.no/.sml\\_artikkel/fenotype](http://snl.no/.sml_artikkel/fenotype) [04.05.2013]

Institute for Systems Biology. (2012) About Systems Biology [online]. URL:  
<https://www.systemsbiology.org/about-systems-biology> (24.04.2013)

Jargin, S. V. (2012) Hormesis and radiation safety norms. I: Human and Experimental Toxicology, 31 (7), s. 671-675.

Katalase (2007) Store Norske Leksikon [online]. URL: <http://snl.no/katalase> (03.05.2013)

Kierulf, P. (2009) Frie radikaler [online]. Store Norske Leksikon. URL: [http://snl.no/sml\\_artikkel/frie\\_radikaler](http://snl.no/sml_artikkel/frie_radikaler) [06.05.2013]

Koalent binding (2011) Store Norske Leksikon [online]. URL: [http://snl.no/koalent\\_binding](http://snl.no/koalent_binding) (04.05.2013)

Ligand (2007) Store Norske Leksikon [online]. URL: <http://snl.no/ligand> (05.05.2013)

Matsumoto, H., A. Takahashi og T. Ohnishi (2004) Radiation-Induced Adaptive Responses and Bystander Effects. I: Biological Sciences in Space, 18 (4), s. 247-254.

Mosse, I. B. (2012) Genetic effect of ionizing radiation - some questions with no answers. I: Journal of Environmental Radioactivity 112, 2012, s. 70-75.

Oxidative stress (2013) Merriam-Webster [online]. URL: <http://www.merriam-webster.com/medical/oxidative%20stress> (02.05.2013)

Peroksidaser (2009) Store Norske Leksikon [online]. URL: <http://snl.no/peroksidaser> (02.05.2013)

Poly(ADP-Ribose) Polymerase (2013) SpringerReference [online]. URL: <http://www.springerreference.com/docs/html/chapterdbid/176311.html> (01.05.2013)

Ren, R., M. He., C. Dong., Y. Xie., S. Ye., D. Yuan. og C. Shao (2013) Dose response of micronuclei induced by combination radiation of  $\alpha$ -particles and  $\gamma$ -rays in human lymphoblast cells. I: Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 741-742, januar-februar 2013, s. 51-56.

Shen, Z. (2011) Genomic instability and cancer: an introduction [online]. Journal of Molecular Cell Biology. URL: <http://jmcb.oxfordjournals.org/content/3/1/1.abstract> [02.05.2013]

Superoxide (2013) Merriam-webster [online]. URL: <http://www.merriam-webster.com/dictionary/superoxide> (04.05.2013)

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (2012) Biological mechanisms of radiation actions at low doses - A white paper to guide the Scientific Committee's future programme of work [online]. UNSCEAR.org: UNSCEAR. URL: [http://www.unscear.org/docs/reports/Biological\\_mechanisms\\_WP\\_12-57831.pdf](http://www.unscear.org/docs/reports/Biological_mechanisms_WP_12-57831.pdf) (10.04.2013)

Weiss, W. (2011) Speech on behalf of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) to the IAEA Ministerial Conference on Nuclear Safety [online]. URL: [http://www.unscear.org/docs/UNSCEAR\\_speech\\_IAEA\\_Ministerial\\_Conference\\_21June\\_2011.pdf](http://www.unscear.org/docs/UNSCEAR_speech_IAEA_Ministerial_Conference_21June_2011.pdf) (28.04.2013)

Willman, A., P. Stoltz og C. Bahtsevani (2011) Evidensbaserad omvårdnad- en bro mellan forskning och klinisk verkasamhet. 2. utgave. Sverige: Studentlitteratur.

Wolff, S. (1998) The Adaptive Response in Radiobiology: Evolving Insights and Implications. I: Environ Health Perspect, 106 (1), s. 277-283.

## 9.0 Vedlegg

Fig. 1 – Tabell over strukturerte litteratursøk i ScienceDirekt og ProQuest:

Søkeord	Dato	Database	Restriksjoner	Antall treff	Antall leste abstrakter	Leste artikler	Inkluderte artikler
(ionising or ionizing) AND Radiation AND (low and dose) AND Protection	29.04.2013	Science-Direct	> 2011	10	2	1	1
(ionising or ionizing) AND Radiation AND (low and dose) AND Protection AND Hormesis	29.04.2013	ProQuest	01.05.2012 - 29.04.2013	11	2	0	0
Adaptive AND Response AND Radiation	29.04.2013	Science-Direct	> 2011	33	7	4	3
Radiation AND ICRP	19.04.2013	Science-Direct	> 2011	17	3	1	1
(ionising or ionizing) AND Radiation AND Hormesis	19.04.2013	Science-Direct	> 2011	3	2	2	2
(ionising or ionizing) AND Radiation AND Bystander AND	29.04.2013	Science-Direct	> 2011	10	7	5	4

Effect							
(Hormesis AND (ionising or ionizing) AND radiation)) AND (Biological AND effect)	29.04.2013	Science- Direct	> 2011	66	10	4	3
"--  --"	"--  --"	ProQuest	> 2012 – 2013	20	5	2	2
((ionising OR ionizing) AND radiation AND (DNA and damage) AND (low AND dose))	29.04.2013	Science- Direct	> 2011	12	3	1	0
"--  --"	"--  --"	ProQuest	01.05.2012 - 29.04.2013	666	15	0	0
Totalt unike artikler							7
Manuelle søk*							0
Anbefalte publikasjone r av veileder.							3
Totalt							10