



Übersicht über die aktuelle Forschungslage zum angereicherten Uran

In den letzten Jahrzehnten hat angereichertes Uran (DU) aufgrund seiner militärischen Anwendungen und seiner möglichen Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit mehr Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Forscher und Wissenschaftler haben sich intensiv mit dieser umstrittenen Substanz befasst und versucht, ihre Auswirkungen zu verstehen und die damit verbundenen Risiken zu prüfen. Trotz zahlreicher Untersuchungen ist der aktuelle Stand der Forschung zum angereicherten Uran jedoch (zumindest in Teilen) nicht ganz eindeutig, was den Bedarf an weiteren Untersuchungen verdeutlicht. Nichtsdestotrotz lassen die vorliegenden Erkenntnisse auf vielfältige nachteilige Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit schließen, was Experten dazu veranlasst, einen **vorsorglichen Ansatz** zur Minderung möglicher Risiken zu befürworten.

Die Komplexität der Untersuchung der Auswirkungen von angereichertem Uran auf die menschliche Gesundheit ergibt sich aus der Vielzahl der beteiligten Faktoren, einschließlich verschiedener Expositionswege, unterschiedlicher Kontaminationsgrade und langfristiger Auswirkungen, die sich über Jahre oder sogar Jahrzehnte manifestieren können. Zahlreiche Studien, die sich auf Kriegsveteranen und die Zivilbevölkerung konzentrieren, sind durch die geringe Größe der Stichproben und die Heterogenität dieser Gruppen limitiert. Ein weiterer Faktor, der sich negativ auf die Forschungsbemühungen auswirkt, ist der politische Aspekt des Einsatzes von angereichertem Uran, der dazu führt, dass entsprechende Forschungsarbeiten in vielen Ländern "unerwünscht" sind.

Tierstudien und Studien mit DU-exponierten Veteranen haben verschiedene gesundheitliche Anomalien gezeigt, insbesondere in Bezug auf **Nieren, Lungen und das Fortpflanzungssystem**. Außerdem gibt es Berichte über **höhere Raten von Krebs und Geburtsfehlern** in Gebieten, in denen DU eingesetzt wurde. Vieles deutet darauf hin, dass die Exposition gegenüber angereichertem Uran in vielen Fällen zu **Nierenschäden und oxidativem Stress** führt. Dieser Zusammenhang ist wesentlich deutlicher als z. B. der Zusammenhang zwischen Krebs und der Belastung durch DU. Weitere Risiken sind angeborene **Fehlbildungen, neurologische Anomalien und Entwicklungsstörungen**. Auch **Knochenschäden** wie die Abnahme der Knochenmasse wurden in einigen Studien beobachtet. Die Auswirkungen auf das Immunsystem sind vielfältig und können zu möglichen

gesundheitlichen Folgen wie **Überempfindlichkeit, Immunsuppression, chronischen Entzündungen und Autoimmunität** führen. Auch die **Schilddrüsenfunktion** scheint durch die Exposition gegenüber DU beeinträchtigt zu werden. Tierstudien haben DU-induzierte **DNA-Strangbrüche, Chromosomenaberrationen** und **Veränderungen der DNA-Reparaturmechanismen** nachgewiesen.

Was den radiologischen Aspekt von DU anbelangt, so haben die Wissenschaftler den so genannten "**Bystander-Effekt**" beobachtet. Dieser Effekt ist definiert als die Beobachtung einer biologischen Reaktion (Strahlenschäden) in Zellen, die selbst nicht von ionisierender Strahlung betroffen sind, aber mit Zellen kommunizieren können, die dies sind. Das Phänomen wird von den Wissenschaftlern immer noch kaum verstanden, und es sind weitere Forschungen zu diesem Thema erforderlich, insbesondere im Hinblick auf die DU-Exposition.

Angesichts der potenziellen Risiken und der Ungewissheit über die gesundheitlichen Auswirkungen von abgereichertem Uran fordern Experten einen vorsorglichen Ansatz. Dieser Ansatz ruft politische Entscheidungsträger, militärische Organisationen und Aufsichtsbehörden dazu auf, proaktive Maßnahmen zu ergreifen, um die Exposition gegenüber abgereichertem Uran zu minimieren und potenziell betroffene Bevölkerungsgruppen zu schützen. Das Vorsorgeprinzip unterstreicht, dass es in Situationen, in denen die wissenschaftlichen Erkenntnisse unvollständig oder nicht eindeutig sind, ratsam ist, sich auf die Seite der Vorsicht zu schlagen und der öffentlichen Gesundheit und Sicherheit Vorrang zu geben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Forschung zum abgereicherten Uran erhebliche Fortschritte gemacht hat, die zwar Aufschluss über mögliche Risiken geben, aber viele Fragen offen lassen. Auch wenn schlüssige Beweise für viele Aspekte noch ausstehen, deuten die vorhandenen Forschungsergebnisse auf vielfältige schädliche Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit hin. Daher ist ein vorsorgender Ansatz unerlässlich, um das Wohlergehen von Personen zu gewährleisten, die möglicherweise abgereichertem Uran ausgesetzt sind, und weitere Forschungen sind erforderlich, um unser Verständnis der Auswirkungen umfassend zu verbessern.

ÜBERBLICKSTUDIEN

Diese Studien geben einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung zum abgereicherten Uran und dessen Auswirkungen auf die Gesundheit.

Name	Datum	Link	Excerpt / Abstract
Shaki F, Zamani E, Arjmand A, Pourahmad J. A Review	01.09.2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/	<i>Alterations in behavior, some neurologic adverse effects, immunotoxicity, embryo-toxicity and hepatotoxicity were observed in</i>

<p>on Toxicodynamics of Depleted Uranium. Iran J Pharm Res. 2019 Fall; 18(Suppl1):90-100.</p>		<p>pmc/articles/PMC7393059/</p>	<p><i>chronic exposure to DU. Also, the increased risk of cancer was revealed in epidemiological and experimental studies. Several mechanisms were suggested for DU toxicity such as oxidative stress, mitochondrial toxicity and inflammation. In fact, uranium like other toxic heavy metals can induce oxidative damage and apoptosis via mitochondrial pathway and inflammatory response. In this review, we have discussed the kinetic of DU including source and exposure pathway.</i></p>
<p>Hon, Z.; Österreicher, J.; Navrátil, L. Depleted Uranium and Its Effects on Humans. Sustainability 2015, 7, 4063-4077.</p>	<p>08.04.2015</p>	<p>https://doi.org/10.3390/su7044063</p>	<p><i>The results of the above-mentioned studies suggest that the most important toxic mechanism of DU toxicity is the involvement of oxidative stress and reactive oxygen species. In the development of cellular oxidative damage to most types of mammalian cells, the major sources of reactive oxygen species are mitochondria and also key organelles. Experimental studies demonstrated a significant mitochondrial membrane potential collapse and mitochondrial swelling after DU exposure in different cell lines. Therefore, mitochondrial dysfunction and oxidative damage may be responsible for the pathological consequences of DU exposure in living organism.</i></p>
<p>Asic, A.; Kurtovic-Kozaric, A.; Besic, L.; Mehinovic, L.; Hasic, A.; Kozaric, M.; Hukic, M.; Marjanovic, D. Chemical toxicity and radioactivity of depleted uranium: The evidence from in vivo and in vitro studies. Environmental Research 156 (2017), 665-573.</p>	<p>22.04.2017</p>	<p>https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.04.032</p>	<p><i>Critical overview of the current state of knowledge on chemical toxicity and radioactivity of depleted uranium and their effect on living systems and cell lines.</i></p>

KREBS

Es wurden mehrere Studien durchgeführt, um diesen möglichen Zusammenhang zu untersuchen, aber die Ergebnisse waren nicht eindeutig. Während einige Studien auf einen möglichen Zusammenhang zwischen DU-Belastung und bestimmten Krebsarten wie **Lungen- und Nierenkrebs** hinweisen, haben andere keine signifikanten Hinweise auf ein erhöhtes Krebsrisiko gefunden.

Ein Grund für die widersprüchlichen Ergebnisse ist die Schwierigkeit, die Auswirkungen der DU-Belastung von anderen Faktoren abzugrenzen, die zur Krebsentstehung beitragen können, wie Rauchen, Exposition gegenüber anderen Karzinogenen und die Bedingungen auf dem Schlachtfeld. Außerdem ist es aufgrund der langen Latenzzeit von Krebs schwierig, einen direkten Zusammenhang zwischen Ursache und Folgen herzustellen. Es ist erwähnenswert, dass sich die meisten der bisher durchgeführten Studien auf Personen mit hoher DU-Belastung konzentriert haben, wie z. B. Veteranen von Konflikten, in denen DU-Waffen eingesetzt wurden. Diese Personen sind in der Regel durch das Einatmen oder Verschlucken von DU-Partikeln exponiert. Das potenzielle Risiko, das mit niedrigeren Expositionsniveaus verbunden ist, z. B. durch Umweltexposition, ist nach wie vor weniger gut bekannt. Jüngste Studien deuten darauf hin, dass abgereichertes Uran einer der Faktoren ist, die zur Entstehung von Krebs bei den Bewohnern von verschmutzten Gebieten beitragen.

Weitere Forschung ist erforderlich, um eine klare und endgültige Beziehung herzustellen.

Name	Datum	Link	Excerpt / Abstract
Siyah, M. A., Al-Mashhadani, A. H., & Essa, B. H. (2021). Risk Assessment for AL-Nahrawan Site that Contaminated with Depleted Uranium in Baghdad. Journal of Chemical Health Risks, 11(3), 317-328.	01.09.2021	https://jchr.damghan.iau.ir/index.php/JCHR/article/view/article_684579.html	<i>The total dose for the contaminated area that calculated by RESRAD code (7.2) dose from all nuclides all pathways summed in AL-Nahrawan is (1.46 mSv / year) and that more the accepted limit for dose limit exposure to public (1 mSv/A) according to the IAEA and that mean the public have limit use and action for this site. The high purity germanium analysis appears AL-Nahrawan site contaminated with Du depended on the ratio between 235U and 238U radio nuclides. The cancer risk from all nuclides calculated by RESRD code for AL-Nahrawan site is $(2.2) \times 10^{-3}$. This value is above the global average of 0.29×10^{-3} and 1.16×10^{-3} reported by UNSCEAR.</i>
Zhang, L.; Chu, J.; Xia, B.;	30.09.2022	https://www.md	<i>Epidemiological studies from occupationally exposed populations in</i>

<p>Xiong, Z.; Zhang, S.; Tang, W. Health Effects of Particulate Uranium Exposure. <i>Toxics</i> 2022, 10, 575.</p>		<p>pi.com/2305-6304/10/10/575</p>	<p><i>the uranium industry have concluded that there is a possible association between lung cancer risk and uranium exposure, while the evidence for the risk of other tumors is not sufficient. The toxicological effects of particulate uranium exposure to animals have been shown in laboratory tests to focus on respiratory and central nervous system damage. Fibrosis and tumors can occur in the lung tissue of the respiratory tract. Uranium particles can also induce a concentration-dependent increase in cytotoxicity, targeting mitochondria. The understanding of the health risks and potential toxicological mechanisms of particulate uranium contamination is still at a preliminary stage.</i></p>
<p>Jumaah, A.S., Al-Haddad, H.S., Mahdi, L.H. et al. Increased PTEN gene expression in patients with endometrial carcinoma from areas of high risk depleted uranium exposure. <i>BMC Res Notes</i> 12, 708 (2019).</p>	<p>29.10.2019</p>	<p>https://bmcrenotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-019-4756-4#citeas</p>	<p><i>Tumor PTEN gene expression was significantly increased in patients living in the areas of high risk DU exposure, in comparison to patient tumors from low risk areas. The results linked environmental war pollutants [DU] to alterations in PTEN gene expression in endometrial carcinoma. Furthermore, this finding may explain the overall increasing cancer trends observed in Iraq.</i></p>
<p>Francesco Cappello, Alberto J.L. Macario, Depleted uranium induces human carcinogenesis involving the immune and chaperoning systems: Realities and working hypotheses, <i>Medical Hypotheses</i>, Volume 124, 2019, Pages 26-30.</p>	<p>24.01.2019</p>	<p>https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.01.018</p>	<p><i>Cancer is caused by a combination of factors, genetic, epigenetics and environmental. Among the latter, environmental pollutants absorbed by contact, inhalation, or ingestion are major proven or suspected culprits. Depleted uranium (DU) is one of them directly pertinent to the military and civilians working in militarized areas. It is considered a weak carcinogen but its implication in cancer development in exposed individuals is supported by various data.</i></p>
<p>Ahmed, R.S., Mohammed,</p>	<p>22.11.2020</p>	<p>https://doi.org/</p>	<p><i>It is concluded that there is a correlation between the incidence of</i></p>

R.S. Assessment of uranium concentration in blood of Iraqi females diagnosed with breast cancer. Radiat Environ Biophys 60, 193–201 (2021).		10.1007/s00411-020-00881-8	<i>breast cancer in Iraqi women and elevated levels of uranium concentrations in their blood. Whether this is a casual relationship is unclear, because cancer can be caused by various carcinogens, including environmental pollution in the region.</i>
---	--	---	--

SCHWANGERSCHAFTSPROZESS, FÖTUS

Einige Studien haben einen möglichen Zusammenhang zwischen der DU-Belastung und einem erhöhten Risiko von Geburtsfehlern, wie angeborenen Missbildungen, neurologischen Anomalien und Entwicklungsproblemen, aufgezeigt.

Eine der Herausforderungen bei der Untersuchung dieses möglichen Zusammenhangs ist die Schwierigkeit, die Auswirkungen der DU-Belastung von anderen Faktoren zu isolieren, die zu Geburtsfehlern und ungünstigen Schwangerschaftsergebnissen beitragen können, wie z. B. die Gesundheit der Mutter, Genetik, sozioökonomische Faktoren und die Belastung durch andere Umweltgifte.

Jüngste Studien deuten darauf hin, dass die Exposition gegenüber angereichertem Uran zu äußeren Anomalien bei Embryonen sowie zu anderen nachteiligen Auswirkungen im Zusammenhang mit dem Schwangerschaftsverlauf führen kann. Einige Studien deuten sogar auf einen Zusammenhang mit Verhaltensanomalien hin; weitere Untersuchungen sind jedoch erforderlich.

Name	Datum	Link	Excerpt / Abstract
Mirderikvand N, Mohammadzadeh Asl B, Naserzadeh P, Shaki F, Shokrzadeh M, Pourahmad J. Embryo toxic effects of depleted uranium on the morphology of the mouse fetus. Iran J Pharm Res.	01.11.2013	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3985252/	<i>Although the biokinetics, metabolism, and chemical toxicity of uranium are well known, until recently little attention was paid to the potential toxic effects of uranium on reproduction and development in mammals. In recent years, it has been shown that uranium is a developmental toxicant when given orally or subcutaneously (SC) to mice. Decreased fertility, embryo/fetal toxicity including teratogenicity, and reduced growth of the offspring have been observed following uranium exposure at different gestation periods. For investigating the effects of</i>

<p>2014 Winter;13(1):199-206.</p>			<p><i>DU on pregnant animals, three groups (control, sham and test) of NMRI mice were chosen. In test group 4 mg/Kg of DU were administered intraperitoneally at 11 day of gestation, in sham group only normal saline injected to interior peritoneum as indicated in the test group and in Control group which was considered as the comparison base line of our research, no injection was made. Caesarean sections were performed at 15 day of the gestation; and their placentas were examined externally. Based on our results DU caused significant external anomalies, and caused a significant decrease ($p < 0.05$) in the weight and diameter of placentas, the number of the embryos, their body weight and crown-rump length of fetuses.</i></p>
<p>Weiping Zhang, Wenyu Liu, Shuangshuang Bao, Hongxiu Liu, Yuzeng Zhang, Bin Zhang, Aifen Zhou, Jia Chen, Ke Hao, Wei Xia, Yuanyuan Li, Xia Sheng, Shunqing Xu, Association of adverse birth outcomes with prenatal uranium exposure: A population-based cohort study, Environment International, Volume 135, 2020.</p>	<p>23.12.2019</p>	<p>https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.10539 1</p>	<p><i>Uranium (U) is a well-recognized hazardous heavy metal with embryotoxicity and fetotoxicity. However, little is known about its association with adverse birth outcomes. We aimed to investigate the potential correlation between prenatal U exposure and birth outcomes. Urine samples of 8500 women were collected before delivery from a birth cohort in Wuhan, China. Concentrations of urinary U and other metals were measured by inductively coupled plasma mass spectrometry. We used multivariable logistic regressions to evaluate the associations between urinary U concentrations and adverse birth outcomes, such as preterm birth (PTB), low birth weight (LBW) and small for gestational age (SGA). Associations of urinary U concentrations with gestational age, birth weight, and birth length were investigated by linear regressions. The geometric mean of U concentration was 0.03 $\mu\text{g/L}$. After adjustment for potential confounders, we found each Log2-unit increase in U concentration was associated with a significant decrease in gestational age [adjusted $\beta = -0.32$ day; 95% confidence interval (CI): $-0.44, -0.20$] and a significant increased likelihood of PTB (adjusted OR = 1.18, 95% CI:</i></p>

			<i>1.07, 1.29). This birth cohort uncovered an association of maternal exposure to U during pregnancy with decreased gestational age and increased risk of PTB. Our findings reveal an association of maternal exposure to U during pregnancy with decreased gestational age and increased risk of PTB.</i>
M. Legrand, S. Lam, I. Anselme, C. Gloaguen, C. Ibanez, P. Eriksson, P. Lestaevel, C. Dinocourt, Exposure to depleted uranium during development affects neuronal differentiation in the hippocampal dentate gyrus and induces depressive-like behavior in offspring, NeuroToxicology, Volume 57, 2016, Pages 153-162.	14.09.2016	https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.09.006	<i>{...} Therefore, these data strongly suggest that exposure to DU during gestation and lactation affects brain development in embryos, fetuses and neonates with behavioral consequences in the offspring.</i>

KNOCHEN

Jüngste Erkenntnisse deuten auf einen Zusammenhang zwischen bösartigen Knochenerkrankungen, insbesondere der Abnahme der Knochenmasse, und der Exposition gegenüber abgereichertem Uran hin.

Name	Datum	Link	Excerpt / Abstract
Yue, YC., Li, MH., Wang, HB. et al. The toxicological	16.05.2018	https://environhealthprevmed.	<i>In humans and animals, DU can induce multiple health effects, such as renal tubular necrosis and bone malignancies. This review summarizes</i>

mechanisms and detoxification of depleted uranium exposure. Environ Health Prev Med 23, 18 (2018).		biomedcentral.com/articles/10.1186/s12199-018-0706-3	<i>the known information on DU's routes of entry, mechanisms of toxicity, and health effects.</i>
McDiarmid, Melissa A.; Gaitens, Joanna M.; Hines, Stella; Cloeren, Marianne; Breyer, Richard; Condon, Marian; Oliver, Marc; Roth, Tracy; Gucer, Patricia; Kaup, Bruce; Brown, Lawrence; Brown, Clayton H.; Dux, Moira; Glick, Danielle; Lewin-Smith, Michael R.; Strathmann, Frederick; Xu, Hanna; Velez-Quinones, Maria A.; Streeten, Elizabeth. Surveillance of Depleted Uranium-exposed Gulf War Veterans: More Evidence for Bone Effects. Health Physics 120(6):p 671-682, June 2021.	01.06.2021	https://journals.lww.com/health-physics/Abstract/2021/06000/Surveillance_of_Depleted_Uranium_exposed_Gulf_War.9.aspx	<i>In addition, a measure of bone resorption, N-telopeptide, showed a statistically significant increase in those in the high DU subgroup, a finding consistent with a statistically significant decrease in bone mass also observed in this high DU subgroup compared to the low DU subgroup.</i>

NIEREN & OXIDATIVER STRESS

Die Nieren sind lebenswichtige Organe, die für die Aufrechterhaltung des Flüssigkeitsgleichgewichts, die Regulierung des

Elektrolytgleichgewichts und die Ausscheidung von Stoffwechselendprodukten aus dem Körper verantwortlich sind. Sie sind auch sehr anfällig für toxische Einwirkungen, einschließlich der Exposition gegenüber Schwermetallen wie DU. Oxidativer Stress, ein Zustand, der durch ein Ungleichgewicht zwischen der Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und der körpereigenen antioxidativen Abwehr gekennzeichnet ist, wurde als ein Schlüsselvermittler bei DU-induzierten Nierenschäden identifiziert.

Oxidativer Stress trägt über verschiedene Mechanismen zur Nierenschädigung bei. ROS können eine Lipidperoxidation auslösen, die die Zellmembranen schädigt und die Nierenfunktion beeinträchtigt. Außerdem können ROS Entzündungen fördern, indem sie entzündungsfördernde Signalwege aktivieren, Immunzellen anlocken und Gewebeschäden verschlimmern. Darüber hinaus kann oxidativer Stress zu DNA-Schäden, Proteinoxidation und mitochondrialer Dysfunktion führen, was die Nierenintegrität weiter beeinträchtigt.

Mehrere experimentelle Studien haben Beweise für den Zusammenhang zwischen DU-Exposition, oxidativem Stress und Nierenschäden gezeigt. Bei DU-exponierten Tieren wurden erhöhte Werte von Markern für oxidativen Stress, wie Lipidperoxidationsprodukte und Veränderungen der antioxidativen Enzyme, sowie histopathologische Veränderungen im Nierengewebe festgestellt. Darüber hinaus haben Humanstudien über Zusammenhänge zwischen DU-Exposition und Markern für oxidativen Stress bei Personen berichtet, die beruflich oder umweltbedingt DU ausgesetzt sind.

Insgesamt gibt es deutliche Hinweise darauf, dass die Exposition gegenüber abgereichertem Uran in vielen Fällen zu Nierenschäden und oxidativem Stress führt. **Dieser Zusammenhang ist wesentlich deutlicher als z. B. der Zusammenhang zwischen Krebs und DU-Belastung.**

Name	Datum	Link	Excerpt / Abstract
Briner, W. The Toxicity of Depleted Uranium. Int. J. Environ. Res. Public Health 2010, 7, 303-313.	25.01.2010	https://www.mdpi.com/1660-4601/7/1/303	<i>While depleted uranium is less radioactive than natural uranium, it still retains all the chemical toxicity associated with the original element. In large doses the kidney is the target organ for the acute chemical toxicity of this metal, producing potentially lethal tubular necrosis. In contrast, chronic low dose exposure to depleted uranium may not produce a clear and defined set of symptoms. Chronic low-dose, or subacute, exposure to depleted uranium alters the appearance of milestones in developing organisms.</i>
Suiyi Liu, Shuang Wang,	19.01.2023	https://doi.org/	<i>In summary, this study demonstrates that DU induces renal oxidative</i>

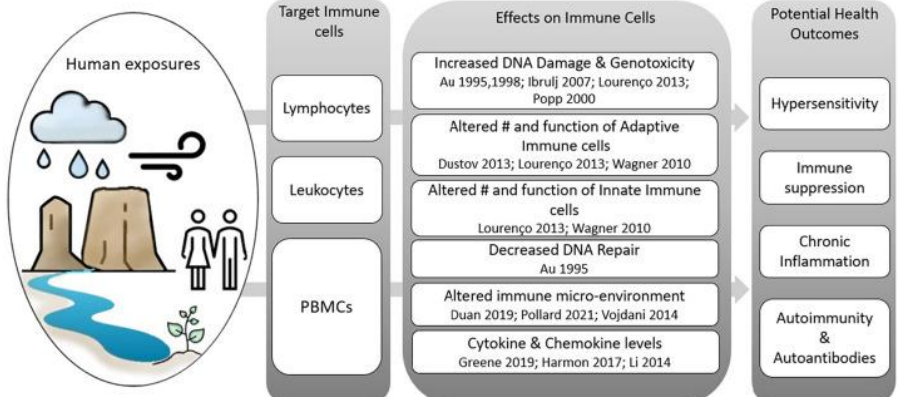
<p>Yazhen Zhao, Juan Li, Chang Shu, Yong Li, Jie Li, Binghui Lu, Zeheng Xu, Yonghong Ran, Yuhui Hao, Depleted uranium causes renal mitochondrial dysfunction through the ETHE1/Nrf2 pathway, <i>Chemico-Biological Interactions</i>, Volume 372, 2023, 110356.</p>		<p>10.1016/j.cbi.2023.110356</p>	<p><i>stress and mitochondrial dysfunction in vitro and vivo. Researchers have suggested that increased oxidative stress can damage mitochondria, suggesting that DU may lead to mitochondrial dysfunction by causing renal oxidative stress. Previous studies have shown that DU leads to a significant decrease in ETHE1 expression and that ETHE1 is closely related to mitochondrial function.</i></p>
<p>Hu, Q, Zheng, J, Xu, XN, Gu, C, Li, W. Uranium induces kidney cells apoptosis via reactive oxygen species generation, endoplasmic reticulum stress and inhibition of PI3K/AKT/mTOR signaling in culture. <i>Environmental Toxicology</i>.</p>	<p>19.01.2022</p>	<p>https://doi.org/10.1002/tox.23453</p>	<p><i>Taken together, these data strongly suggest that U treatment induces NRK-52E cells apoptosis through ROS production, ER stress, and down-regulation of PI3K/AKT/mTOR signaling.</i></p>
<p>Xabier Arzuaga, Susan H. Rieth, Ambika Bathija & Glinda S. Cooper (2010) Renal Effects of Exposure to Natural and Depleted Uranium: A Review of the Epidemiologic and Experimental Data, <i>Journal of Toxicology and</i></p>	<p>17.12.2010</p>	<p>https://doi.org/10.1080/10937404.2010.509015</p>	<p><i>However, occupational and community-based studies of populations chronically exposed to elevated drinking-water concentrations of uranium provide some evidence of adverse renal effects, as assessed by biomarkers of proximal tubule damage such as urinary levels of glucose, calcium, and various low-molecular-weight proteins. Indications of proximal tubule effects, as evidenced by increased urinary $\beta(2)$-microglobulin and retinol binding protein levels, were also seen in the most recent follow-up surveillance study of Gulf War veterans exposed</i></p>

Environmental Health, Part B, 13:7-8, 527-545.			<i>to DU. The reported $\beta(2)$-microglobulin levels in these studies were generally considered to be within normal limits, but the long-term implications of the observed variation in these levels are not established. The kidney was observed to be a target of uranium toxicity following oral and implantation exposure routes in several animal species.</i>
--	--	--	--

Immunsystem

Abgereichertes Uran hat nachweislich nachteilige Auswirkungen auf die Immunfunktion von Menschen und Tieren. Die Auswirkungen sind vielfältig und können zu möglichen gesundheitlichen Folgen wie Überempfindlichkeit, Immunsuppression, chronischen Entzündungen und Autoimmunität führen.

Name	Datum	Link	Excerpt / Abstract
Y. Hao, J. Ren, J. Liu, Z. Yang, C. Liu, R. Li, Y. Su Immunological changes of chronic oral exposure to depleted uranium in mice Toxicology, 309 (2013), pp. 81-90.	5.07.2013	https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.04.013	<i>The results revealed that after 4 months of consuming the DU-containing feed, the immune function of the mice was changed in a concentration-dependent manner. When the DU dose in the feed reached 300 mg/kg, the immune function of the mice was significantly inhibited, compromising the innate immune function of the mice, thereby leading to the abnormalities in the acquired immune function and increasing the number of splenic mlgM+ cells and the proportion of mlgM+mlgD+ double-positive cells; however, the number of splenic CD3+ cells and the ratio of splenic CD4+/CD8+ T cells were decreased. In addition, the release of cytokines from the splenic was abnormal, inhibiting the levels of Th1-derived cytokines while increasing the levels of Th2-derived cytokines, thereby promoting the shift to Th2 cells. However, the dose of less than 30 mg/kg in the DU-containing feed exhibited little or no impact on the immune function. This study verified the hypothesis that with sufficient doses and durations of exposure, DU</i>

<p>Schilz, Dashner-Titus, Simmons, Erdei, Bolt, MacKenzie, Hudson, The immunotoxicity of natural and depleted uranium: From cells to people, in: Toxicology and Applied Pharmacology, Volume 454, 116252.</p>	<p>1.11.2022</p>	<p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X22003970#s0035</p>	<p>may cause a systematic shift of Th1 cytokines to Th2 cytokines.</p> <p><i>The purpose of this review was to summarize findings on uranium immunotoxicity obtained from cell, rodent and human population studies.</i></p> 
---	------------------	--	---

BLUT, CHEMISCHE TOXIZITÄT, MUTATIONEN

Abgereichertes Uran kann über mehrere Mechanismen direkt mit der DNA interagieren. Abgereichertes Uran kann in Zellen eindringen und sich an DNA-Moleküle binden, wodurch deren normale Struktur und Funktion beeinträchtigt wird. Darüber hinaus kann DU die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) induzieren, die oxidative Schäden an der DNA verursachen können. Die durch DU-Exposition erzeugten ROS können zu DNA-Strangbrüchen, Basenveränderungen und Vernetzungen von DNA-Molekülen führen und die Integrität des genetischen Materials beeinträchtigen.

Die durch DU-Belastung verursachten DNA-Schäden haben erhebliche Auswirkungen auf die Zellfunktionen und die Gesundheit. Genetische Mutationen, die aus der DU-Belastung resultieren, können normale zelluläre Prozesse stören, einschließlich der DNA-Replikation, der Transkription und der Reparaturmechanismen. Kumulierte DNA-Schäden können das Risiko einer genomischen Instabilität erhöhen, die Lebensfähigkeit der Zellen beeinträchtigen und möglicherweise zur Entwicklung verschiedener Krankheiten, einschließlich Krebs, beitragen.

Zahlreiche Studien haben Beweise für einen Zusammenhang zwischen DU-Exposition und DNA-Schäden sowohl in experimentellen Modellen als auch in der menschlichen Bevölkerung geliefert. Tierstudien haben DU-induzierte DNA-Strangbrüche, Chromosomenaberrationen und Veränderungen der DNA-Reparaturmechanismen nachgewiesen. Darüber hinaus haben Studien an Personen, die beruflich DU ausgesetzt sind oder in DU-kontaminierten Gebieten leben, über erhöhte Werte von DNA-Schadensmarkern, wie DNA-Addukte und Chromosomenanomalien, berichtet.

Name	Datum	Link	Excerpt / Abstract
Milacic S. Health investigations of depleted-uranium clean-up workers. <i>La Medicina del Lavoro</i> . 2008 Sep-Oct;99(5):366-370. PMID: 18828536.	01.09.2008	https://europepmc.org/article/med/18828536	<i>The total number of blood cells did not change, but variations of the relative number (percentage) of cells in the leukocyte formula were observed. The total number of DNA alterations was higher immediately after decontamination than before decontamination. Four years after decontamination the number of DNA alterations had decreased. However, the number of damaged cells (lymphocytes containing chromosome lesions) was higher in both medical examinations, immediately after and four years after decontamination.</i>
Carolyne LaCerte, Hong Xie, AbouEI-Makarim Aboueissa, John Pierce Wise, Particulate depleted uranium is cytotoxic and clastogenic to human lung epithelial cells, Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, Volume 697, Issues 1–2, 2010, Pages 33-37.	19.02.2010	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1383571810000513	<i>(...) we determined the cytotoxicity and clastogenicity of particulate DU in human bronchial epithelial cells (BEP2D cells). DU-induced concentration-dependent cytotoxicity in human bronchial epithelial cells, and was not clastogenic after 24 h but induced chromosomal aberrations after 48 h. These data indicate that if DU is a human bronchial carcinogen, it is likely acting through a mechanism that involves DNA breaks after longer exposures.</i>
Geir Bjørklund, Lyudmila	01.02.2020	https://www.sci	<i>Indications of proximal tubule effects have been observed in recent</i>

<p>Pivina, Maryam Dadar, Yuliya Semenova, Md Mostafizur Rahman, Salvatore Chirumbolo, Jan Aaseth, Depleted uranium and Gulf War Illness: Updates and comments on possible mechanisms behind the syndrome, Environmental Research, Volume 181, 2020, 108927.</p>		<p>encedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935119307248</p>	<p><i>surveillance study of Gulf War veterans exposed to depleted uranium (DU). This gives some support for the suspicion that DU may represent one of the causes for the so-called Persian Gulf syndrome. Proposed effects may be especially harmful if the toxicity hits the mitochondrial DNA since the mitochondria lack the nucleotide excision repair mechanism, which is needed for repairing bulky adducts that have been associated with DU. It is a plausible working hypothesis that a significant part of the symptoms from various organs, which have been observed among veterans from Gulf War and that have been grouped under the name of the Persian Gulf syndrome, may be explained as a consequence of mitochondrial DNA damage in various cell types and organs. Interpretation of observations, on military personnel and civilians after Gulf War 1, is associated with difficulties because of the abundance of potential confounding factors. The symptoms observed on veterans from Gulf War may be attributed to a multiplicity of substances functioning directly or indirectly as mitochondrial mutagens. A concise analysis of the cascade of toxic effects initiated by DU exposure in the human body is the subject of this article.</i></p>
<p>Miller, A. C., Rivas, R., & Tesoro, L., et al. (2017). Radiation exposure from depleted uranium: The radiation bystander effect. Toxicology and Applied Pharmacology, 331, 135-141.</p>	<p>15.09.2017</p>	<p>https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.06.004</p>	<p><i>DU possesses a radiological and chemical component but is generally considered a chemical biohazard. Exposure can occur via wounding, ingestion or inhalation. In vitro investigations have demonstrated that DU is mutagenic, genotoxic, and exposure can induce neoplastic transformation and genomic instability. It is also responsible for cellular damage. In vivo studies have demonstrated carcinogenic, neurotoxic and leukemogenic effects, renal dysfunction, genotoxicity, affects on rodent behaviour, accumulation in the brain and inhibition of vitamin metabolism. DU exposure can also induce chromosomal dicentric chromosomes which are considered a radiation-specific chromosomal damage.</i></p> <p><i>There is also a biological phenomenon called 'the bystander effect'. This</i></p>

			<i>effect is defined as the observation of a biological response in cells that are not themselves traversed by ionizing radiation, but which can communicate with cells that are. The effect is a poorly understood phenomenon. The study demonstrates that non-DU exposed cells, the so-called bystander cells, are influenced by their proximity to DU exposed cells and that this phenomenon is not observed with carcinogenic non-radioactive heavy metals. It appears that different cell types respond differently to bystander signalling.</i>
Yellowhair, M., Romanotto, M. R., & Stearns, D. M., et al. (2018). Uranyl acetate induced DNA single strand breaks and AP sites in Chinese hamster ovary cells. <i>Toxicology and Applied Pharmacology</i> , 349, 29-38.	15.06.2018	https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.04.022	<i>The purpose of this specific in vitro study was to characterize the types of DNA damage produced by DU in the form of soluble uranyl acetate (UA) at environmentally relevant concentration ranges. Uranium enters the cell via endocytosis as observed with nickel. The clonogenic assay showed that UA had a significant cytotoxic effect.</i> <i>As observed in other metals, uranium is considered carcinogenic, mutagenic, and genotoxic by more than one mechanism. The results of the study indicate that DU induces DNA damage via strand breaks and uranium-DNA adducts in treated cells. This suggests that DU is genotoxic in CHO cells and is inducing single strand breaks rather than double strand breaks in vitro.</i>

THYROIDENSCHÄDEN

Jüngste Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen DU-Belastung und nachteiligen Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion hin.

Name	Datum	Link	Excerpt / Abstract
Chang Shu, Jie Li, Suiyi Liu, Yong Li, Yonghong Ran, Yazhen Zhao, Juan Li, Yuhui	1.09.2023	https://www.sciencedirect.com/science/article/	<i>The purpose of this study was to investigate the DU-induced thyroid damage and its potential mechanism in order to find new targets for detoxification after DU poisoning. A model of acute exposure to DU was</i>

<p>Hao, Depleted uranium induces thyroid damage through activation of ER stress via the thrombospondin 1-PERK pathway, <i>Chemico-Biological Interactions</i>, Volume 382, 2023, 110592.</p>		<p>abs/pii/S0009279723002594</p>	<p><i>constructed in rats. It was observed that DU accumulated in the thyroid, induced thyroid structure disorder and cell apoptosis, and decreased the serum T4 and FT4 levels. Gene screening showed that thrombospondin 1 (TSP-1) was a sensitive gene of DU, and the expression of TSP-1 decreased with the increase of DU exposure dose and time.</i></p>
--	--	--	--

KRITISCHE STUDIEN

Es gibt immer noch mehrere Studien, die einige Zusammenhänge zwischen angereichertem Uran und schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit bestreiten. Diese Studien befassen sich hauptsächlich mit dem möglichen Zusammenhang zwischen angereichertem Uran und Krebs. Besonders konsequent in dieser Ablehnung sind die Studien über US-Veteranen, die während des Golfkriegs DU ausgesetzt waren. Aber auch in diesen Studien wird in der Regel betont, dass die DU-Exposition entweder bedenklich ist oder dass DU ein schwaches Karzinogen sein könnte. Es muss (erneut) darauf hingewiesen werden, dass weitere Forschung unerlässlich ist.

<p>Squibb, Katherine S., et al. "Surveillance for Long-Term Health Effects Associated With Depleted Uranium Exposure and Retained Embedded Fragments in US Veterans." <i>Journal of Occupational and Environmental Medicine</i>, vol. 54, no. 6, 2012, pp. 724–32.</p>	<p>6.06.2012</p>	<p>https://www.jstor.org/stable/45010139</p>	<p><i>Elevated systemic exposure to depleted uranium (DU) that continues to occur in veterans with DU fragments remains a concern, although no clinically significant DU-related health effects have been observed to date. Other metals and local tissue reactions to embedded fragments are also of concern.</i></p>
--	------------------	--	---

<p>Hines, Stella E., et al. "Pulmonary Health Effects in Gulf War I Service Members Exposed to Depleted Uranium." Journal of Occupational and Environmental Medicine, vol. 55, no. 8, 2013, pp. 937–44.</p>	<p>15.06.2013</p>	<p>https://www.jstor.org/stable/48509558</p>	<p><i>We found no significant differences in respiratory symptoms. ab normal pulmonary function values, or prevalence of chest computed tomography abnormalities between which ark low urine uranium groups, Overall, the cohort's pulmonary function values fell within the expected clinical range.</i></p>
<p>M.V. Bakhmutsky, M.S. Oliver, M.A. McDiarmid, K.S. Squibb, J.D. Tucker, Long term depleted uranium exposure in Gulf War I veterans does not cause elevated numbers of micronuclei in peripheral blood lymphocytes, Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, Volume 720, Issues 1–2, 2011, Pages 53-57.</p>	<p>28.02.2011</p>	<p>https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1383571810004092</p>	<p><i>Our results indicate that on-going systemic exposure to DU occurring in Gulf War I Veterans with DU embedded fragments does not induce significant increases in MN in peripheral blood lymphocytes compared to MN frequencies in Veterans with normal U body burdens.</i></p>
<p>Francesco Cappello, Alberto J.L. Macario, Depleted uranium induces human carcinogenesis involving the immune and chaperoning systems: Realities and working</p>	<p>01.03.2019</p>	<p>https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306987718311940</p>	<p><i>Depleted uranium (DU) is one of them directly pertinent to the military and civilians working in militarized areas. It is considered a weak carcinogen but its implication in cancer development in exposed individuals is supported by various data. Since not all subjects exposed to DU develop cancer, it is likely that DU-dependent carcinogenesis requires cofactors, such as genetic predisposition and deficiencies of the chaperoning and immune systems.</i></p>

hypotheses, Medical Hypotheses, Volume 124, 2019, Pages 26-30.			
Parrish, R.R., Haley, R.W. Resolving whether inhalation of depleted uranium contributed to Gulf War Illness using high-sensitivity mass spectrometry. Sci Rep 11, 3218 (2021).	18.02.2021	https://doi.org/10.1038/s41598-021-82535-3	<i>The findings show that even the highest likely levels of DU inhalation played no role in the development of GWI, leaving exposure to aerosolized organophosphate compounds (pesticides and sarin nerve agent) as the most likely cause(s) of GWI.</i>