

Radiační biofyzika

Přednáška 10 2021

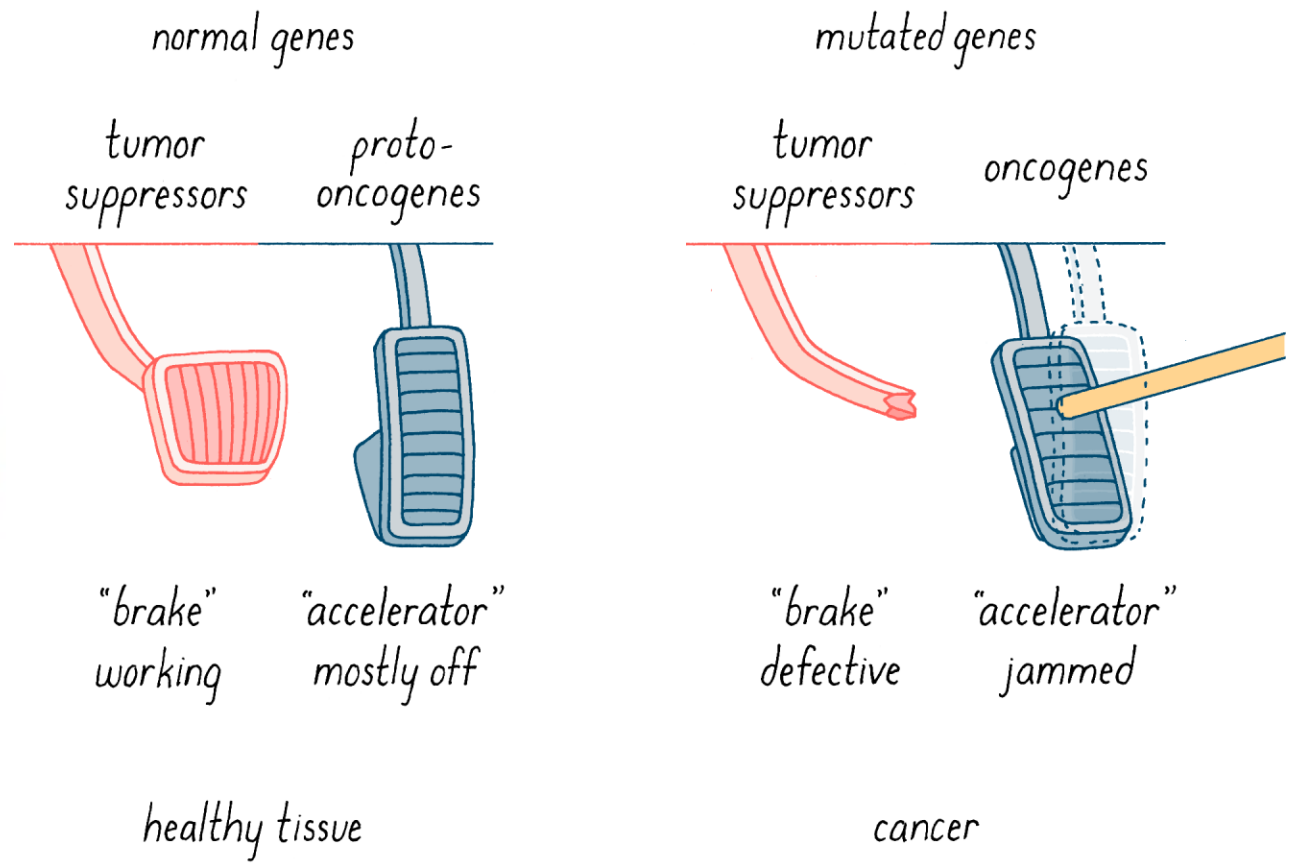
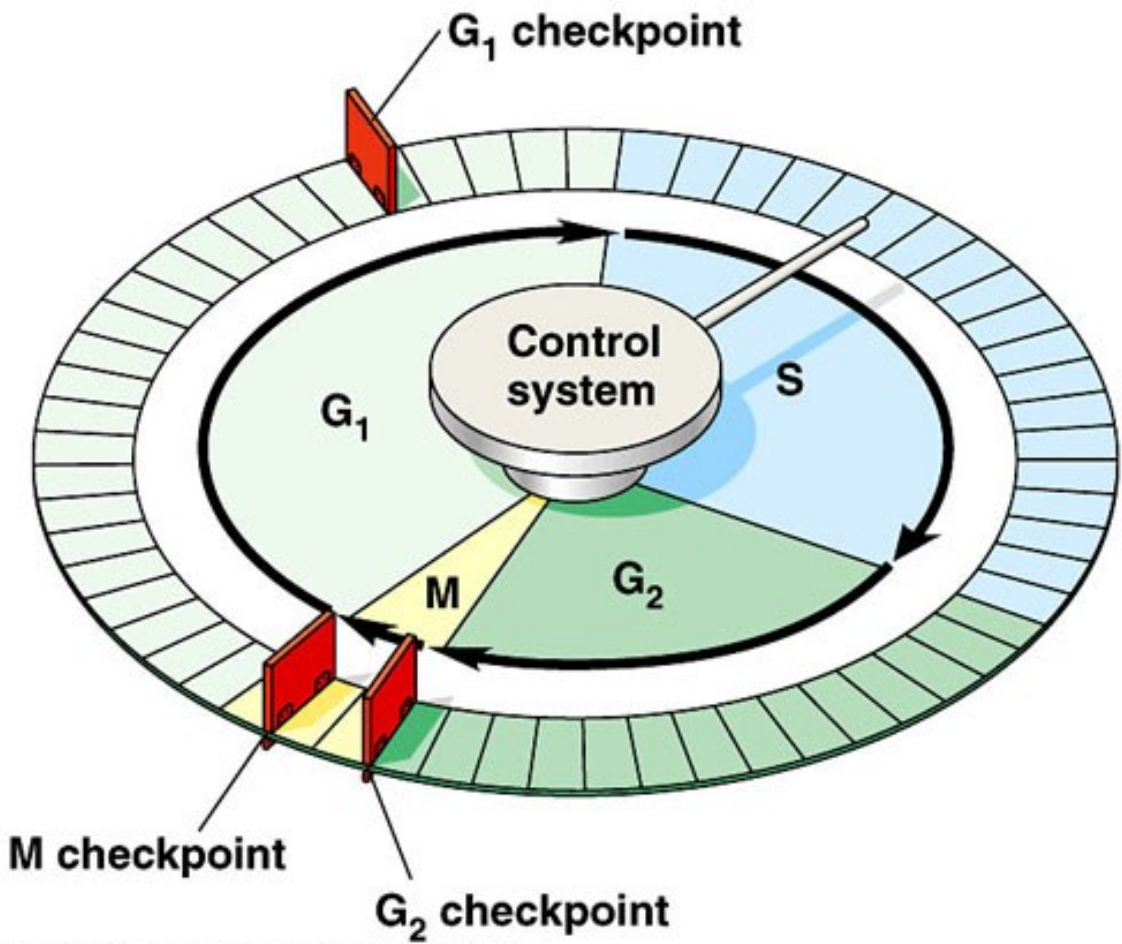
**BIOLOGICKÉ ÚČINKY
IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ III.**

(Stochastické účinky)

**Karcinogeneze, Zdroje IZ, Rizika,
Radiační ochrana**

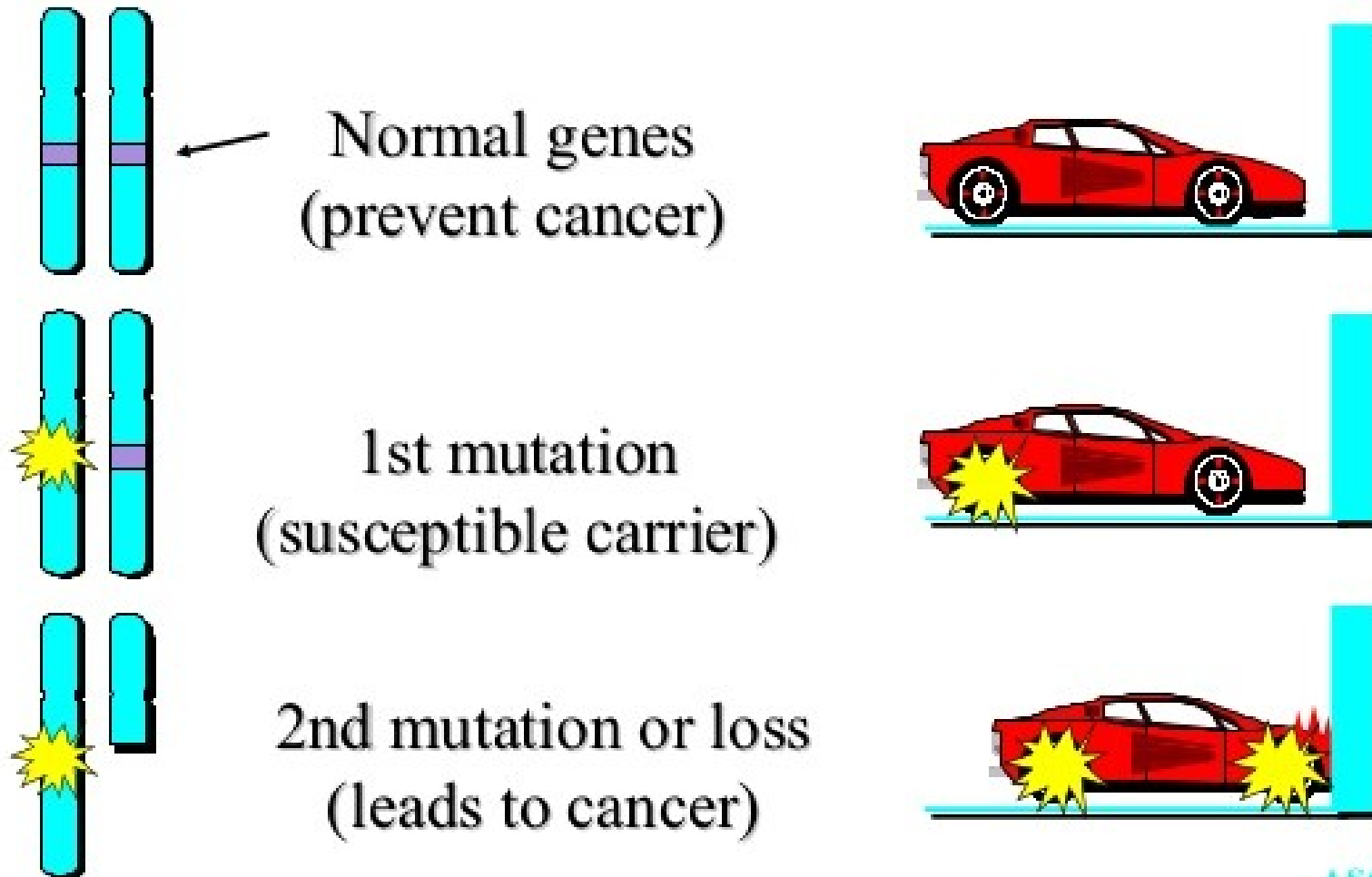
Martin Falk



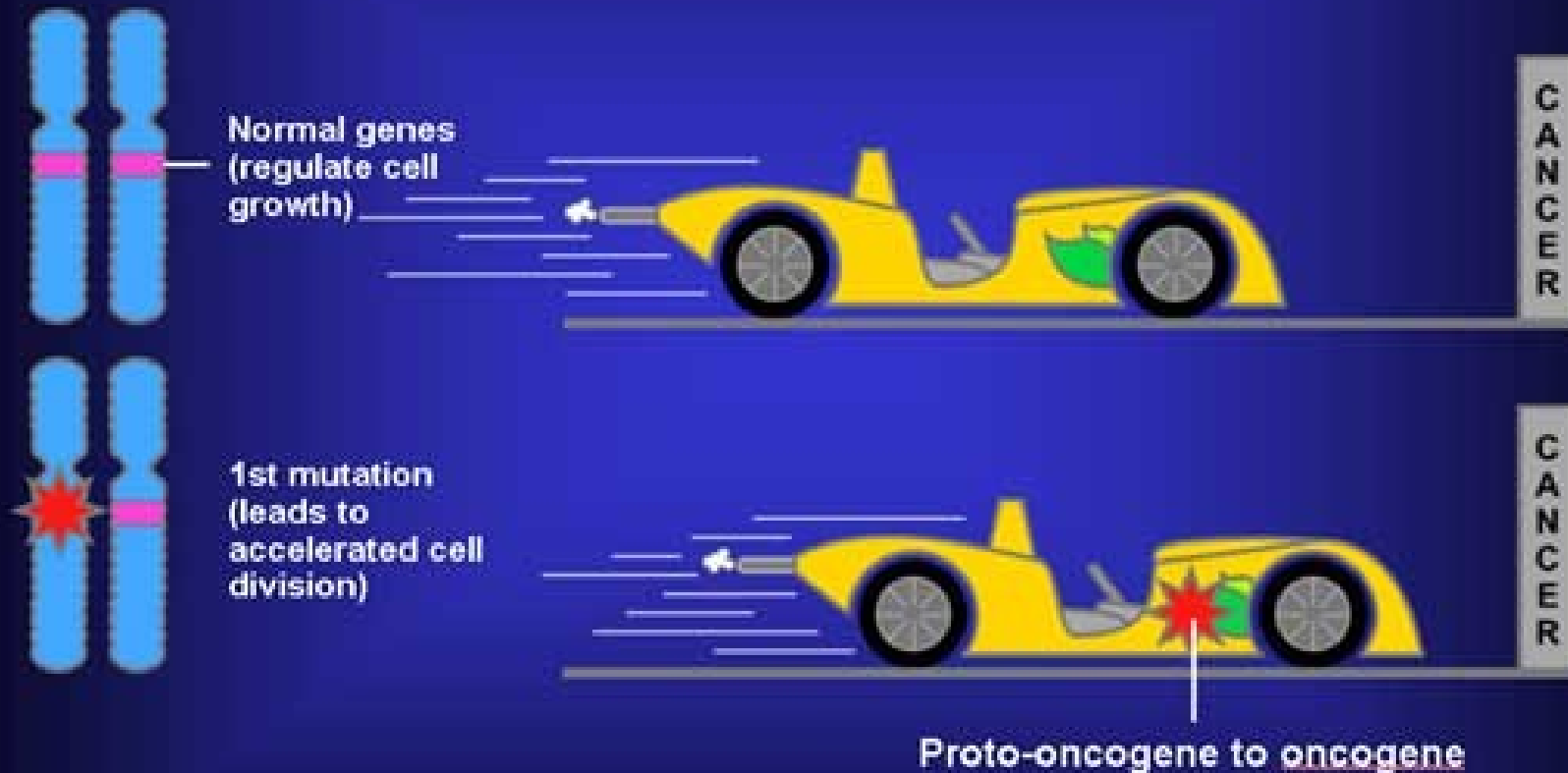


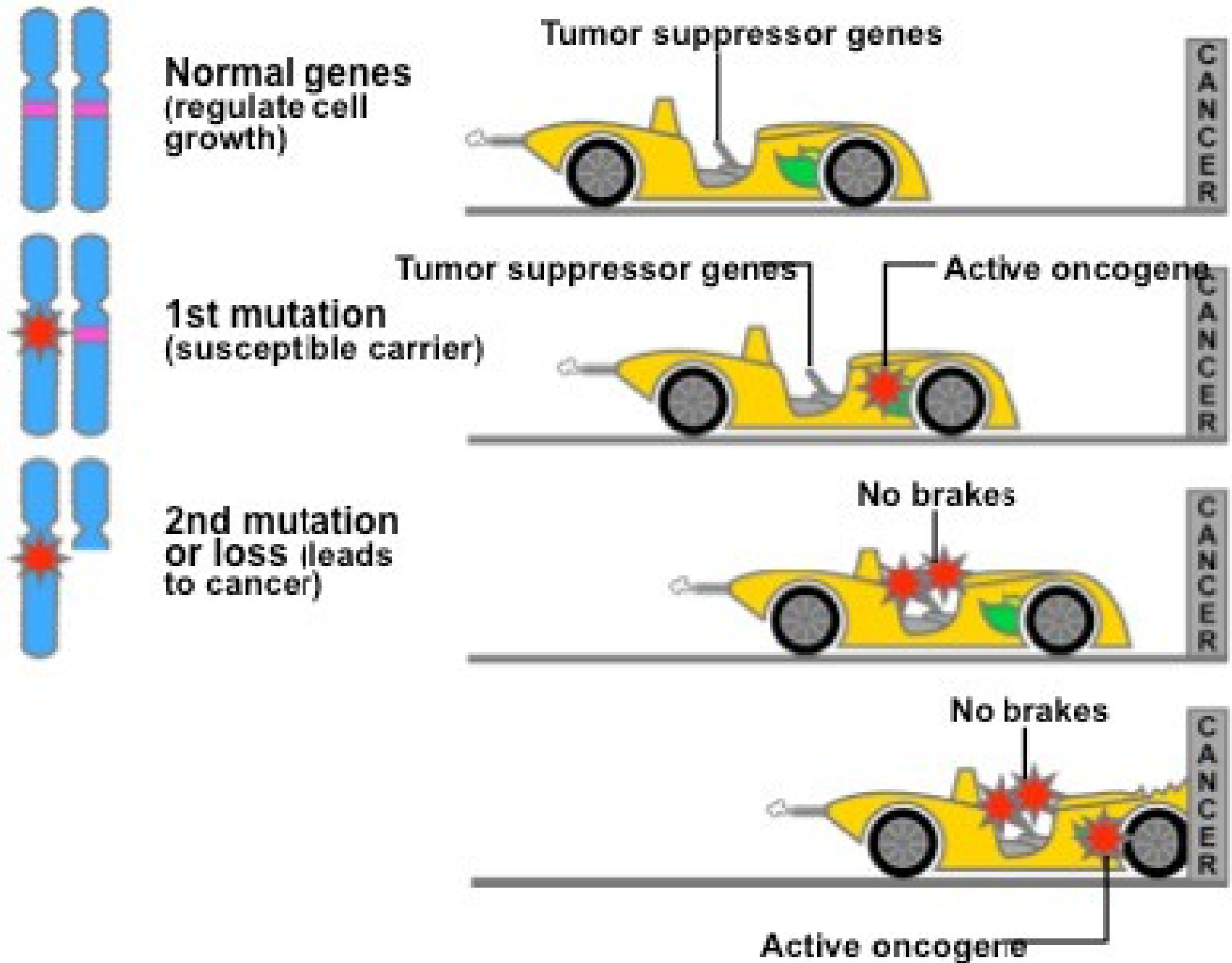
Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Tumor Suppressor Genes

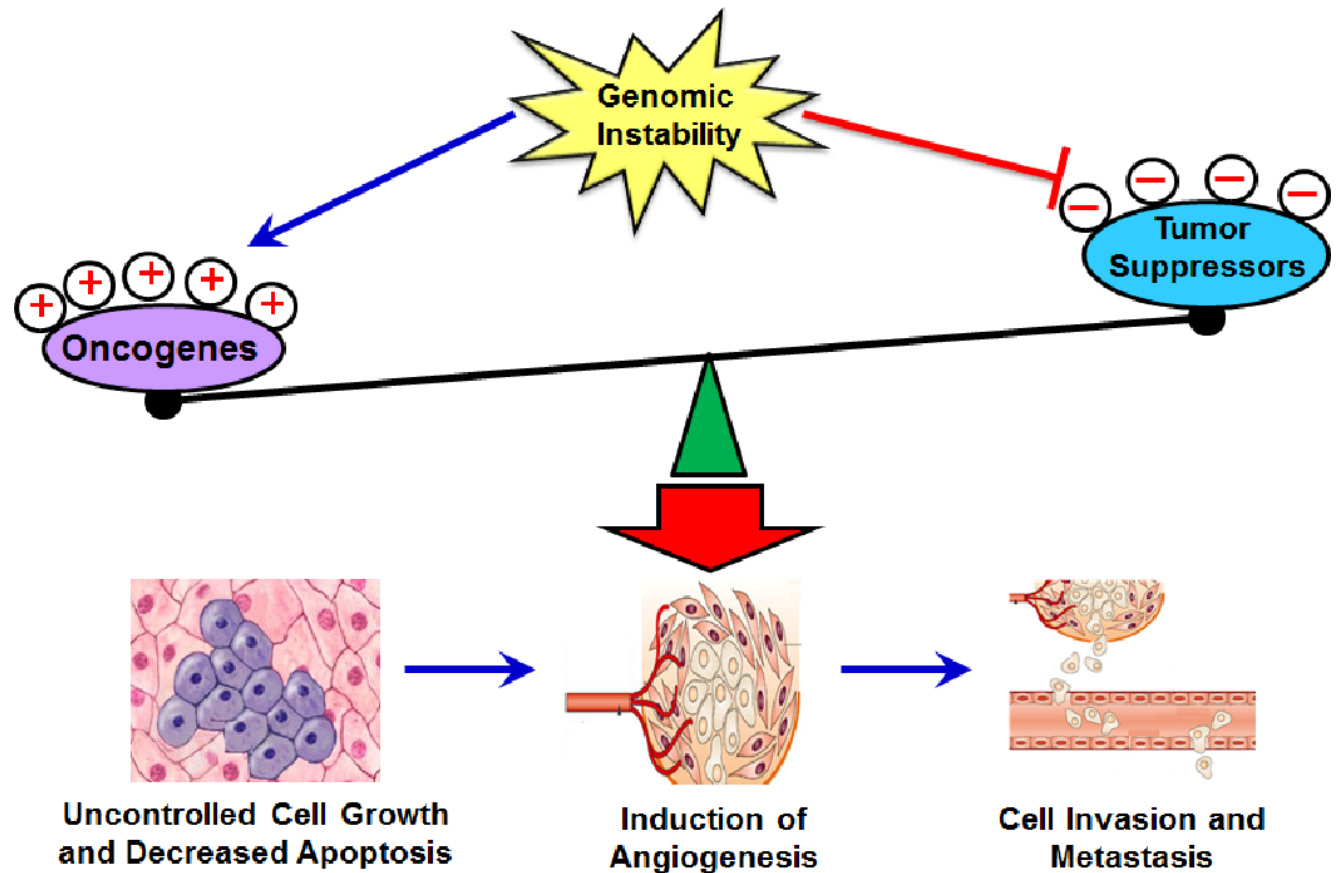
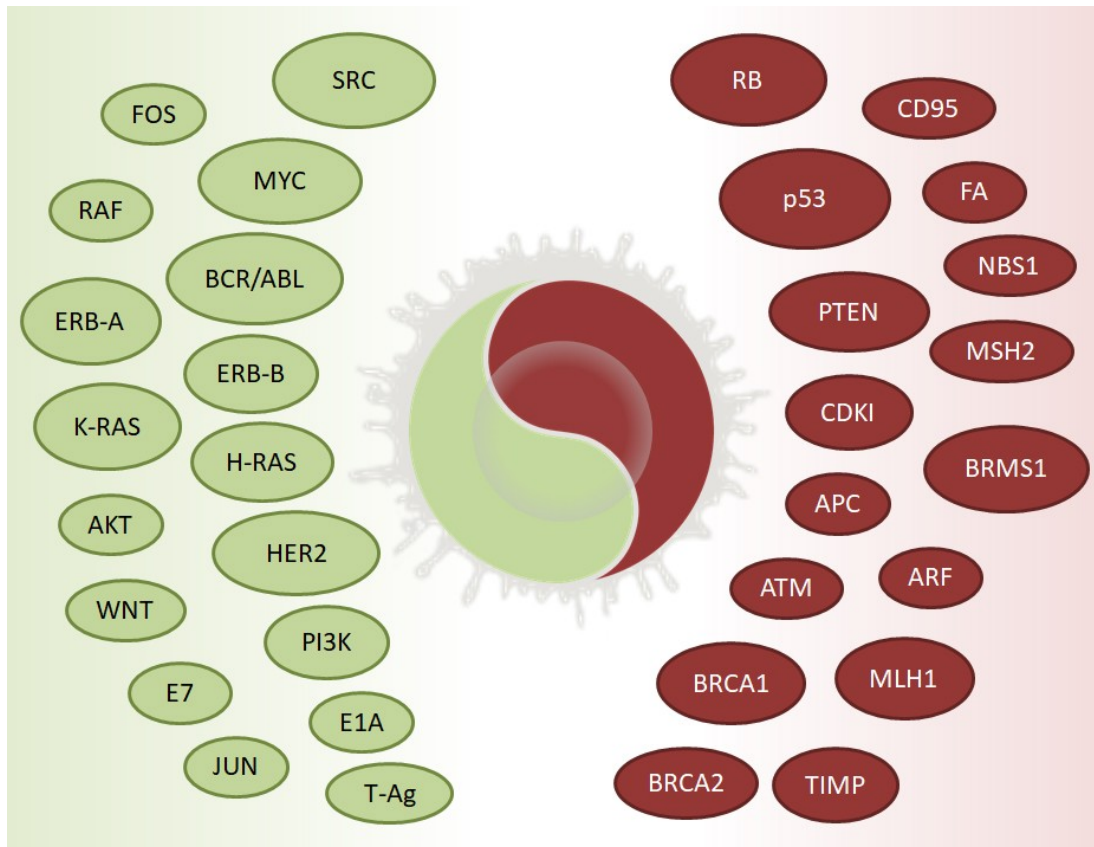


Abnormal Cell Growth: Oncogenes

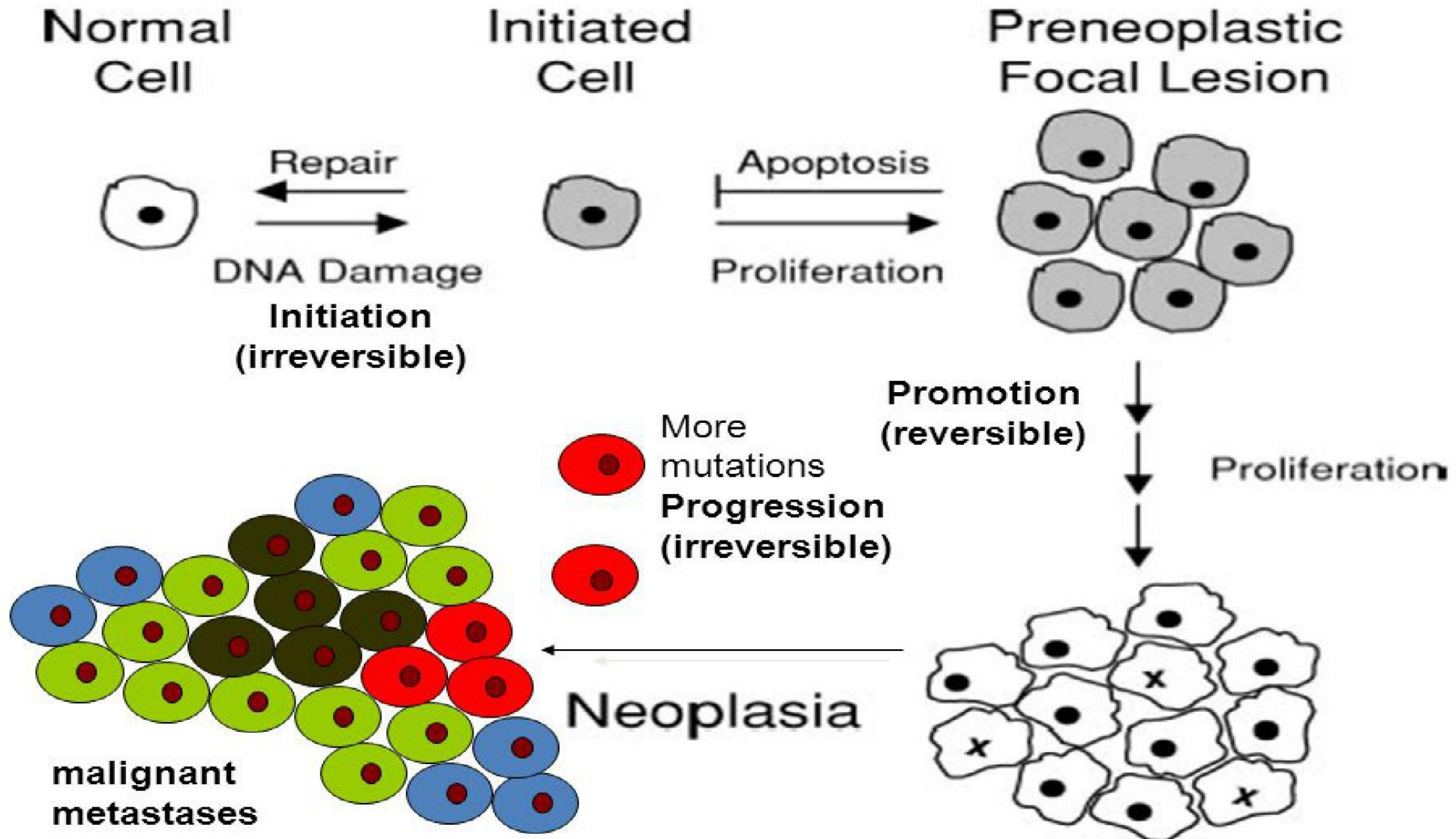




BUNĚČNÝ CYKLUS



Klonální expanze



Vlastnosti plně rozvinutého nádoru

- soběstačnost v produkci růstových signálů (např. aktivace H-ras)
- necitlivost k signálům zastavujícím BC (např. ztráta Rb)
- poškození apoptózy + produkce vlastních růstových faktorů
- neomezený replikační potenciál (aktivace telomerázy)
- posílená angiogeneze (produkce VEGF)
- tvorba metastáz (inaktivace E-cadherinu)
- + nesmí být včas zničen imun. systémem

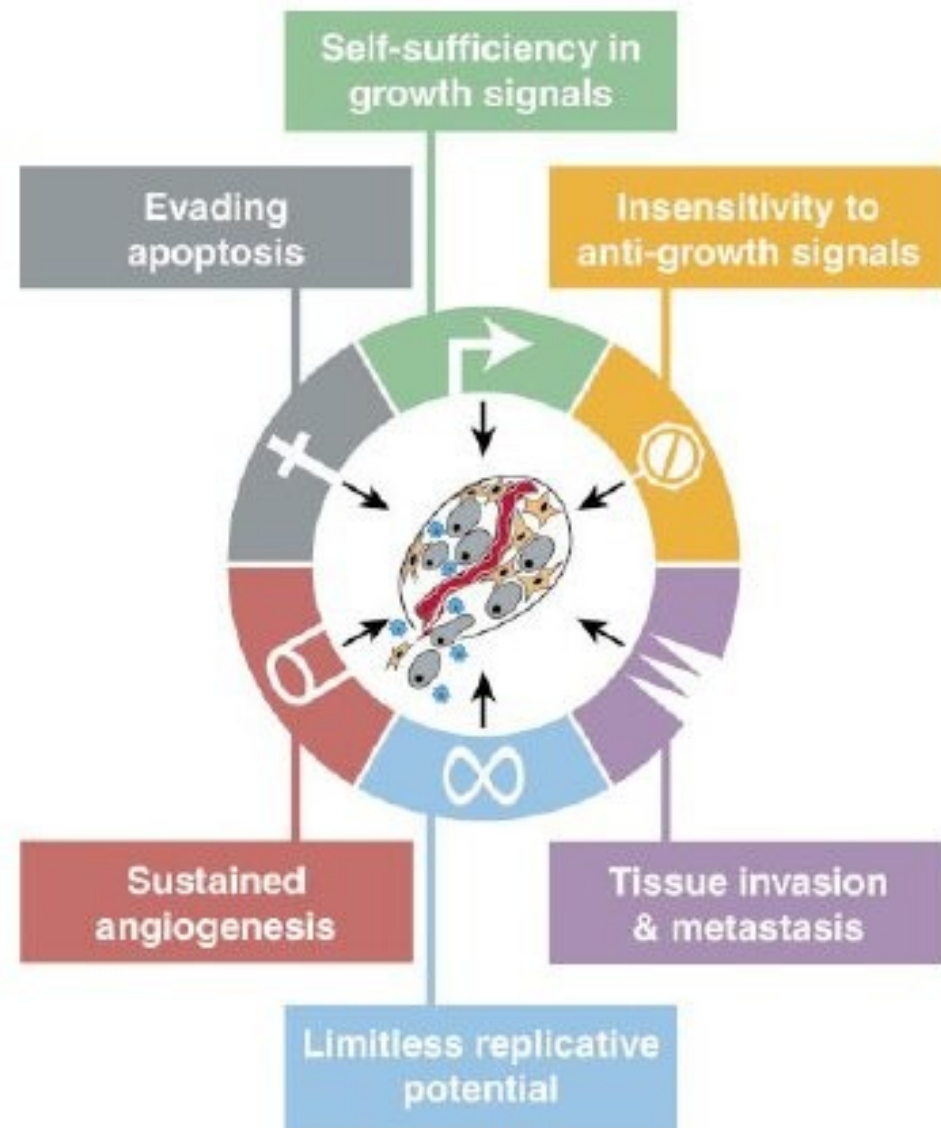
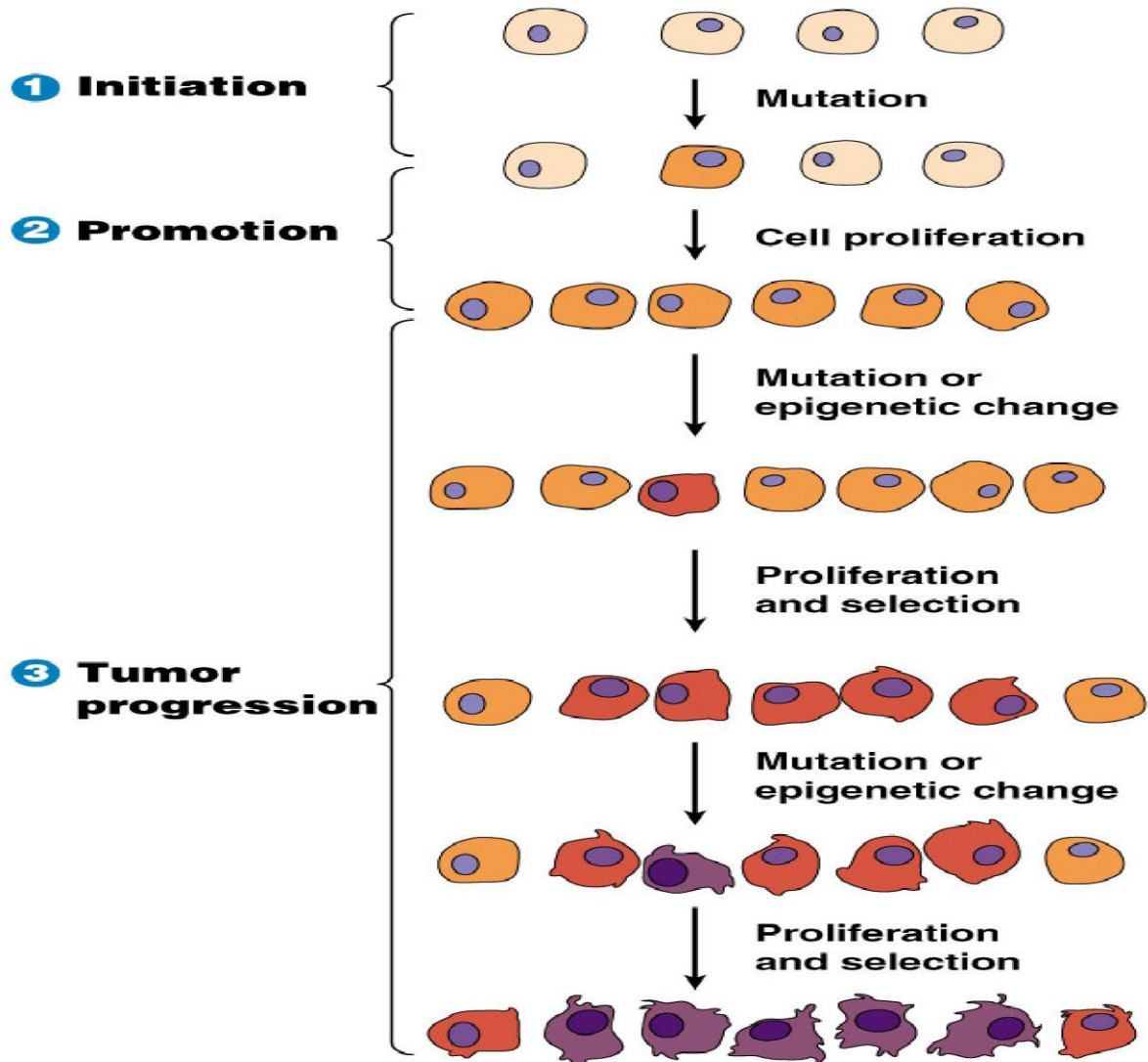


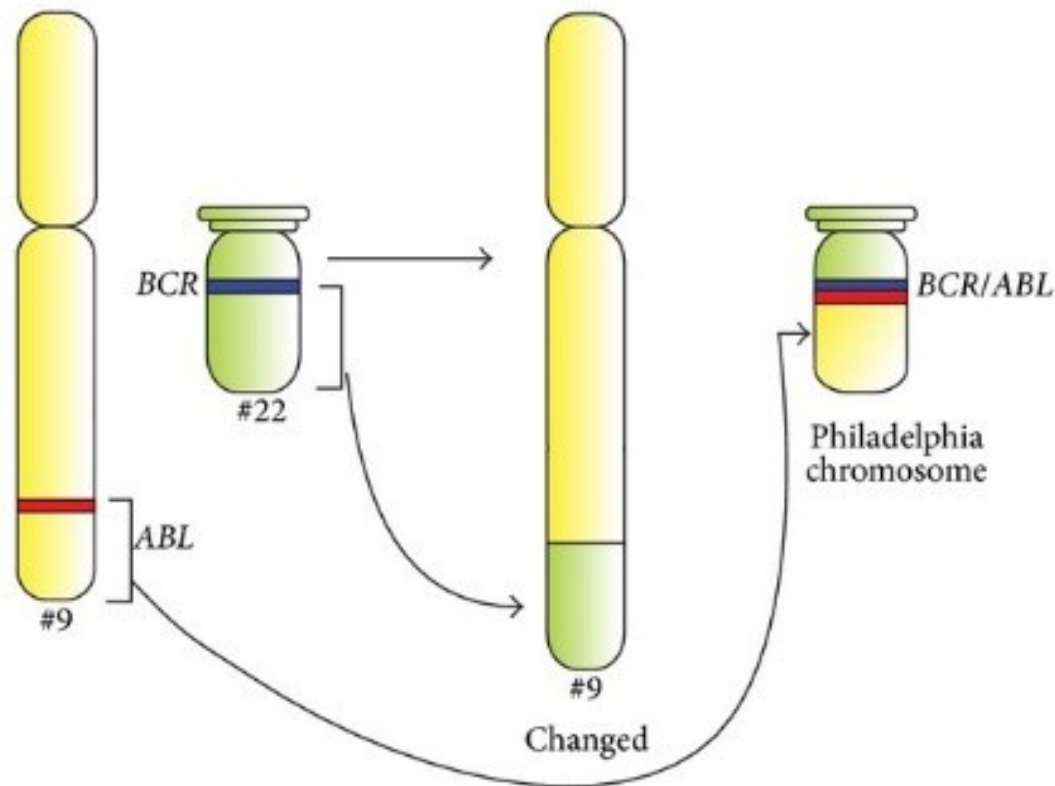
Figure 1. Acquired Capabilities of Cancer

We suggest that most if not all cancers have acquired the same set of functional capabilities during their development, albeit through various mechanistic strategies. Source: Hanahan & Weinberg, 2000

Klonální expanze



Onkogenní translokace „s velkým účinkem“ (leukémie)



Obvykle výrazně kratší doba latence od ozáření ke vzniku leukémií než solidních nádorů

Chromothripsis: „jeden“ krok k solidním nádorům?

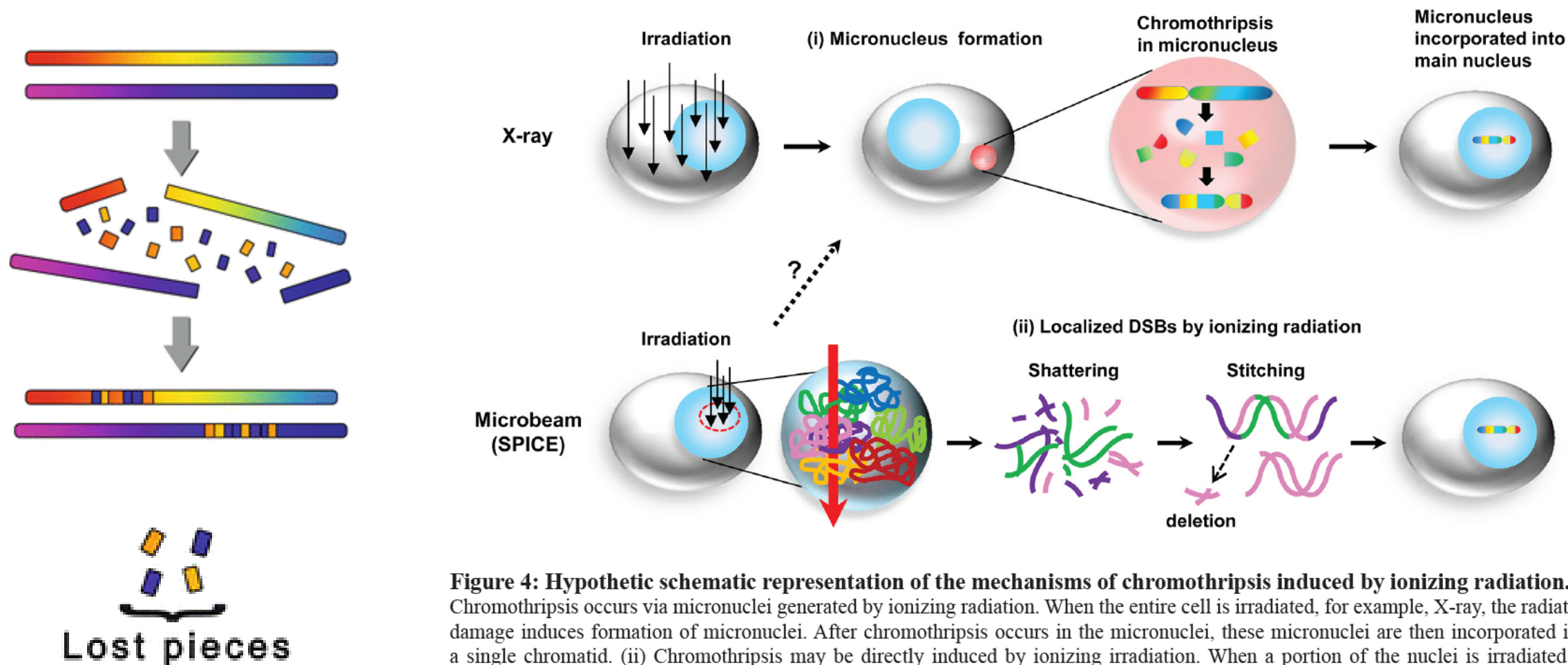
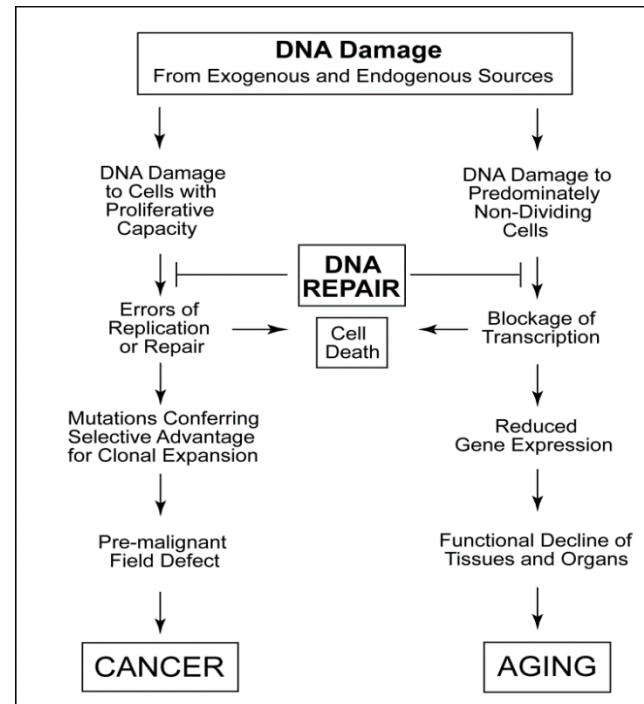
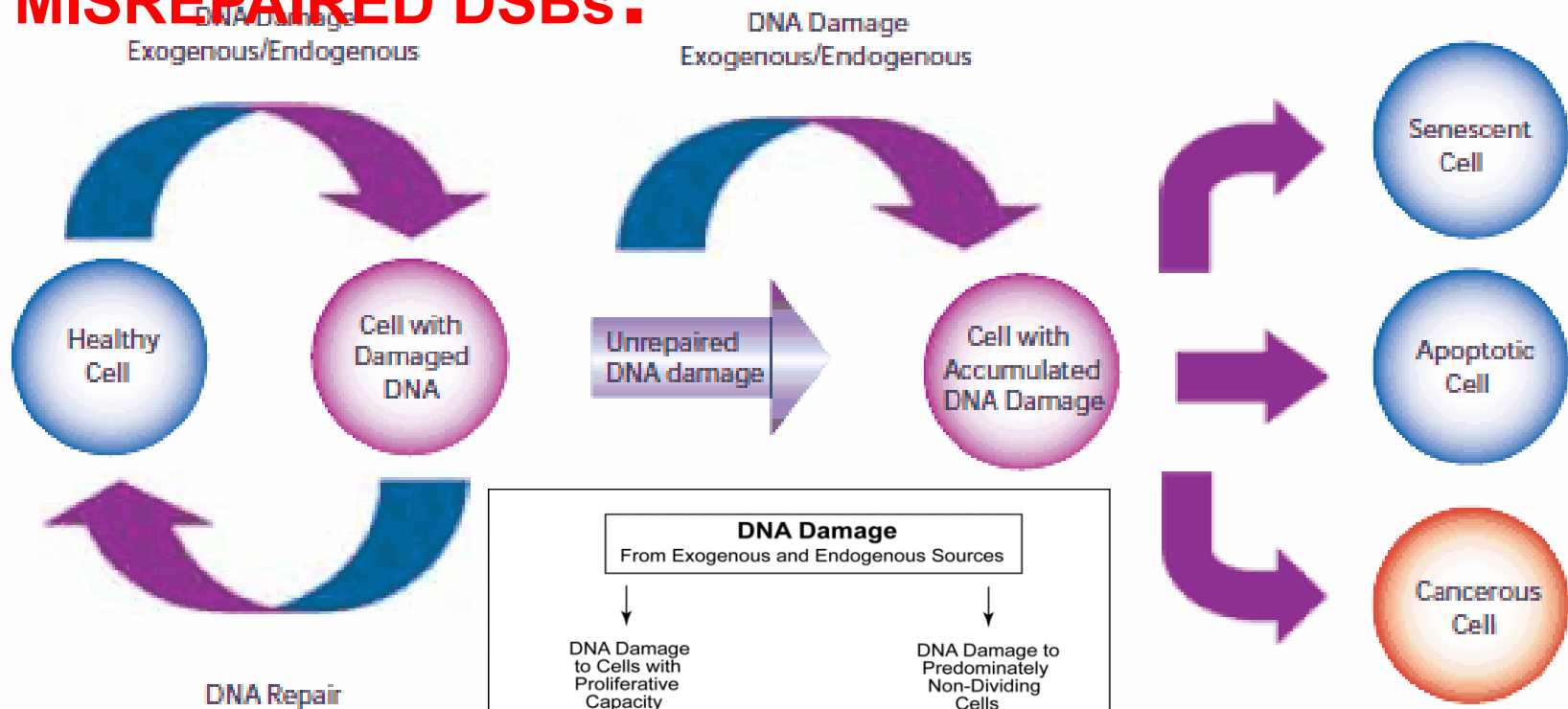


Figure 4: Hypothetic schematic representation of the mechanisms of chromothripsis induced by ionizing radiation. (i) Chromothripsis occurs via micronuclei generated by ionizing radiation. When the entire cell is irradiated, for example, X-ray, the radiation damage induces formation of micronuclei. After chromothripsis occurs in the micronuclei, these micronuclei are then incorporated into a single chromatid. (ii) Chromothripsis may be directly induced by ionizing irradiation. When a portion of the nuclei is irradiated by microbeam (SPICE), multiple chromosomes sitting in the irradiated area are shattered into pieces, which are then rejoined via NHEJ.

DSBs and CANCER – 3.

MISREPAIRED DSBs:

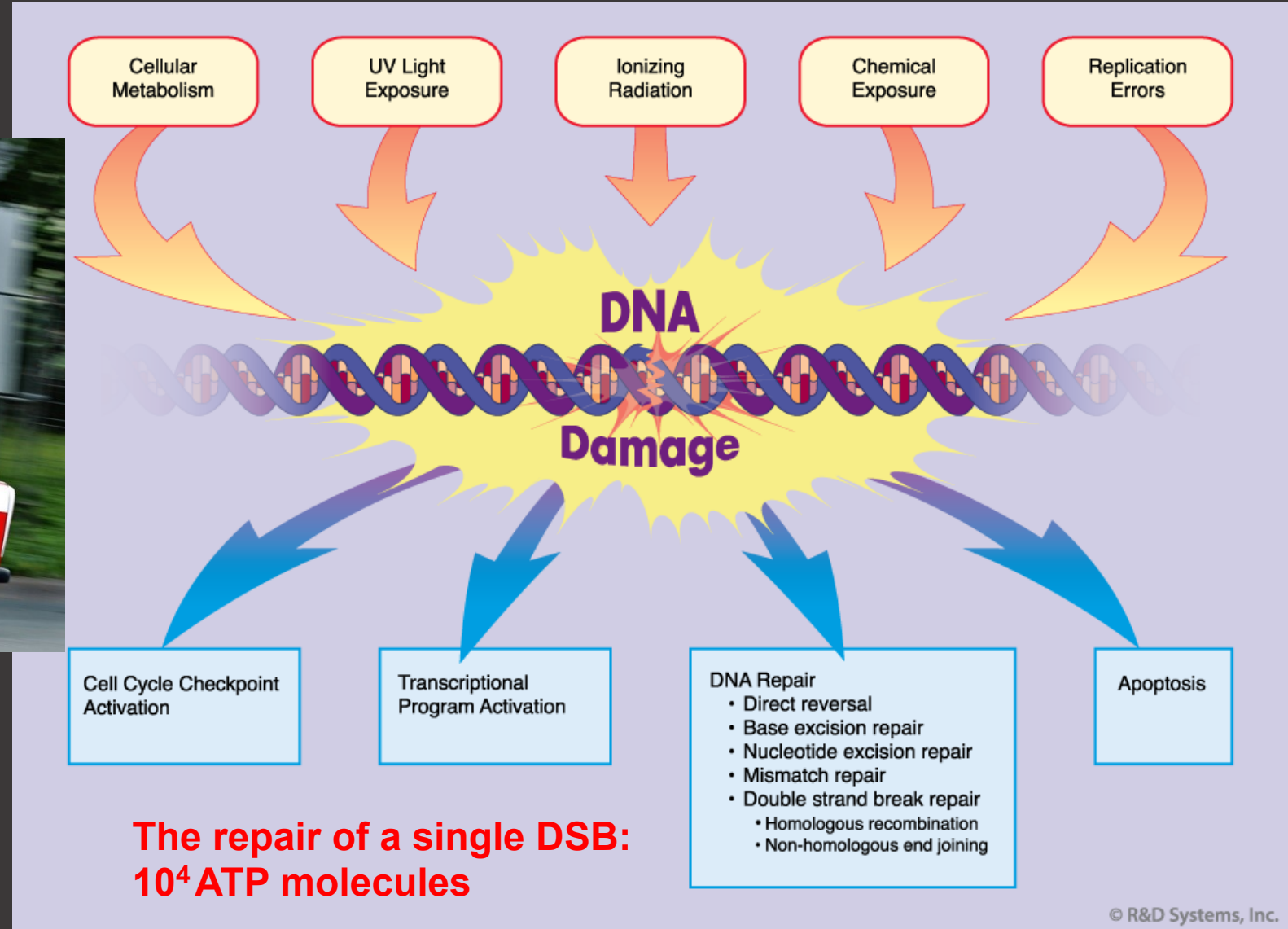


- Cancer development
- Cancer therapy
- Secondary cancer development

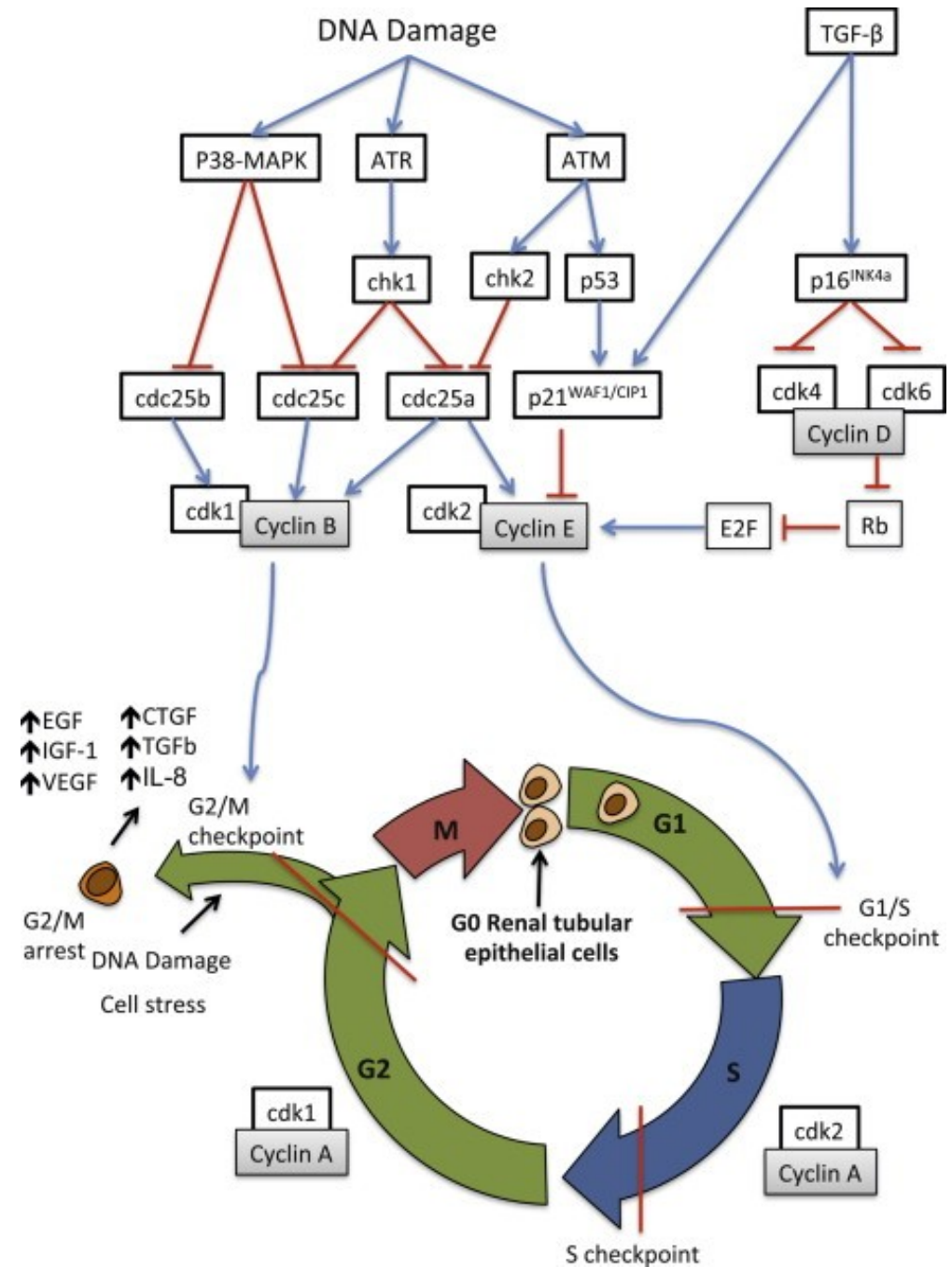
2. OPRAVY DNA (DSB)

Complex DNA damage response, DDR

DDR



1st thing to do: STOP CYCLING



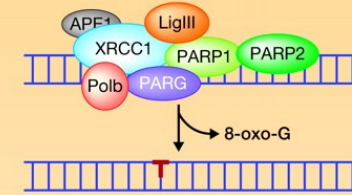
DNA repair pathways and proteins

TYPE OF DAMAGE	DAMAGE MECH.	REPAIR MECH.
Single Base Alteration	Depurination	BER
	Deamination	BER
	Alkylation	BER
	Base Analogue Incorporation	BER
	Mismatch Base	MMR
Double Base Alteration	Pyrimidine dimer	NER
	Purine dimer	NER
Chain Break	Single stranded break	HR, NHEJ
	Double stranded break	HR, NHEJ
Cross linking	Between DNA-DNA	HR
	Between DNA-Protein	?
Polymerase slippage	Replication error in microsatellite	MMR & NER

Base Excision Repair (BER)

Key Players:

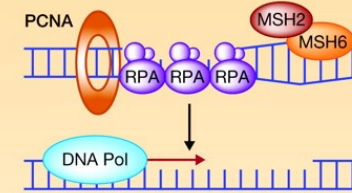
APE1	MBD4	NUDT1	SMUG1
APE2	MPG	OGG1	TDG
APTX	MUTYH	PARP1	TDP1
DNA2	NEIL1	PARP2	UNG
FEN1	NEIL2	PNKP	XRCC1
LIG1	NEIL3	POLB	
LIG3	NTHL1	POLG	



Mismatch Mediated Repair (MMR)

Key Players:

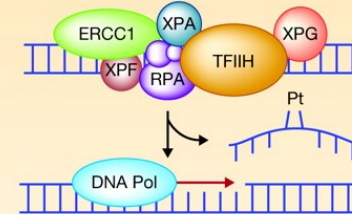
EXO1	MSH6
HMBG1	PCNA
LIG1	PMS1
MLH1	PMS2
MLH3	POLd
MSH2	RFC
MSH3	RPA



Nucleotide Excision Repair (NER)

Key Players:

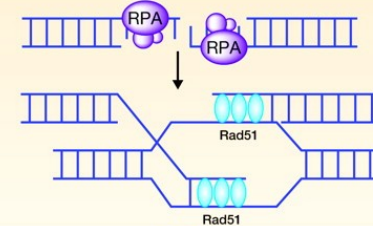
CEN2	ERCC4/XPF	XPA
CSA	HR23B	XPC
CSB	LIG1	XPG
CUL4A	LIG3	XRCC1
DDB1	POL D/E	
DDB2/XPE	RPA	
ERCC1	TFIIH	



Homology Directed Repair (HDR)

Key Players:

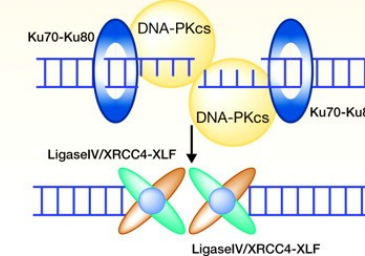
ATM	FANCF	Rad50	XRCC2
ATR	FANCM	Rad51	XRCC3
BLM	FANCG	Rad52	
BRCA1	GEN1	Rad54	
EME1	MRE11	RecQ4	
EXO1	NBS1	RPA	
FANCD/BRCA2		WRN	



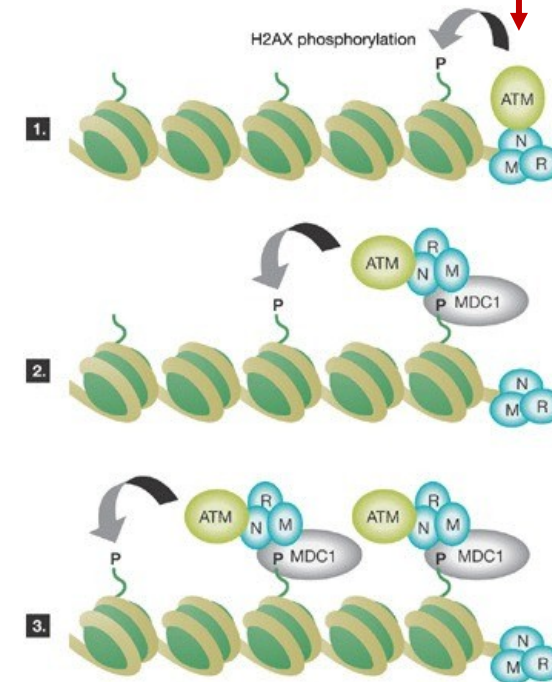
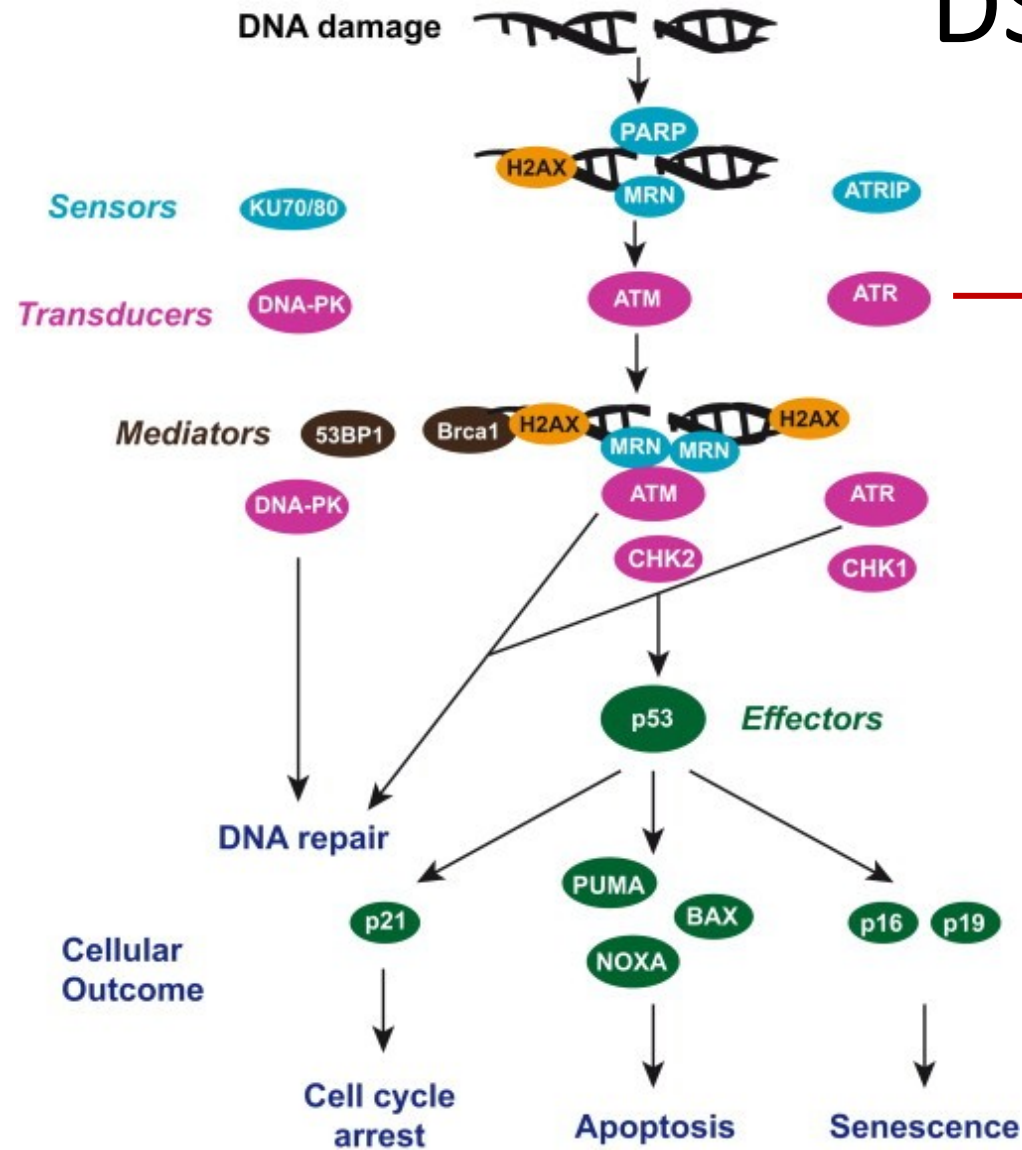
Nonhomologous End-Joining (NHEJ)

Key Players:

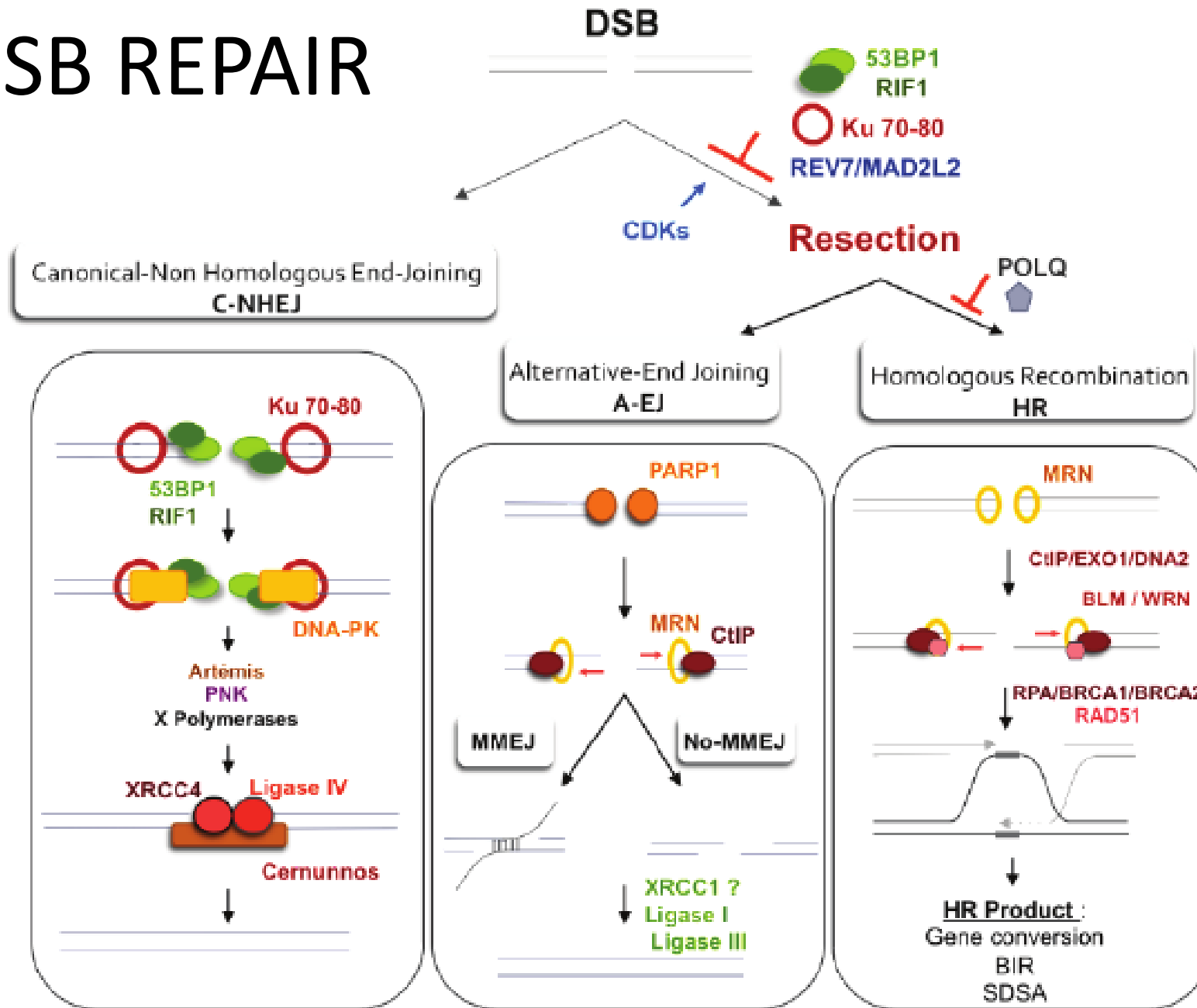
ARTEMIS	POL4
ATM	XRCC4
ATR	XLJ/cernunnos
DNA-PKcs	
Ku70	
Ku80	
LIG4	



DSB REPAIR



DSB REPAIR

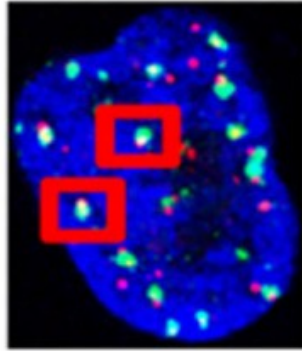
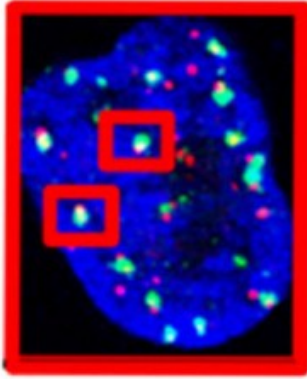
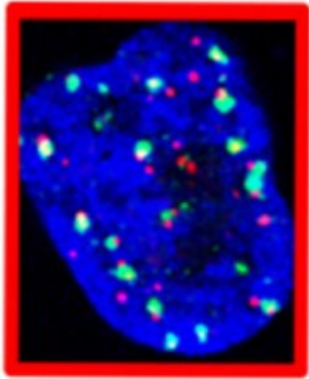


A.

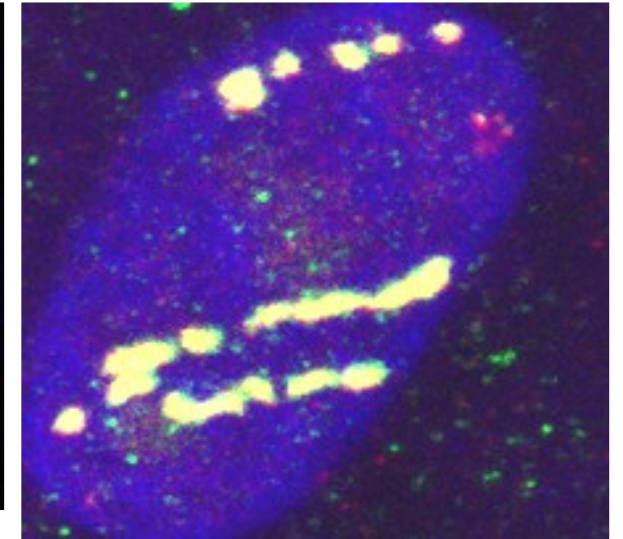
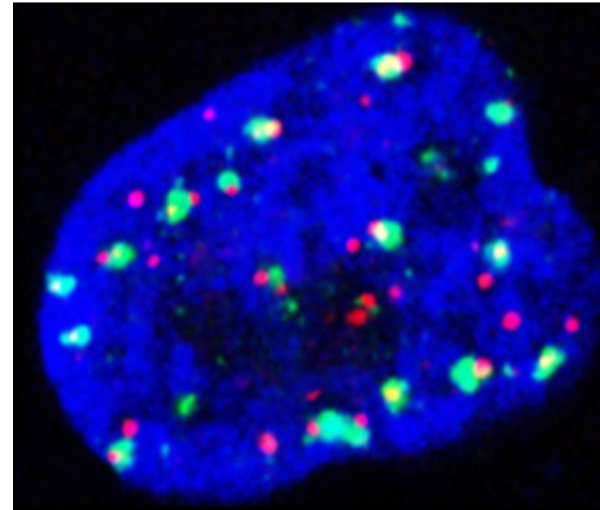
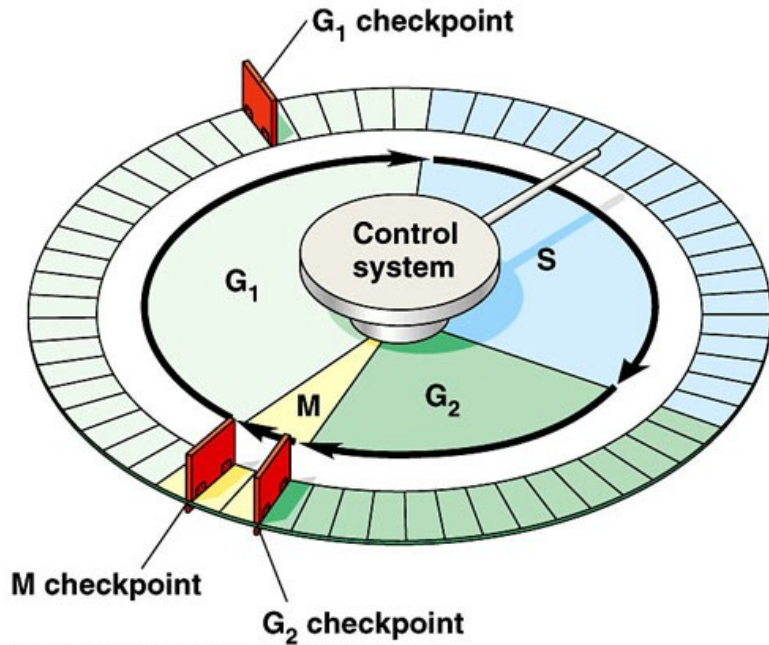
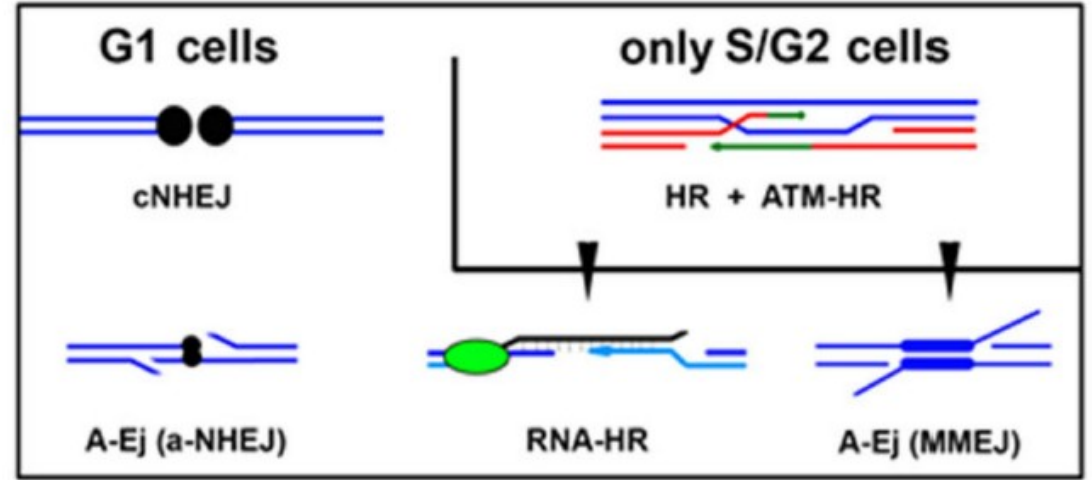
GLOBAL

GLOBAL WITH
SITE-SPECIFIC
EFFECTS

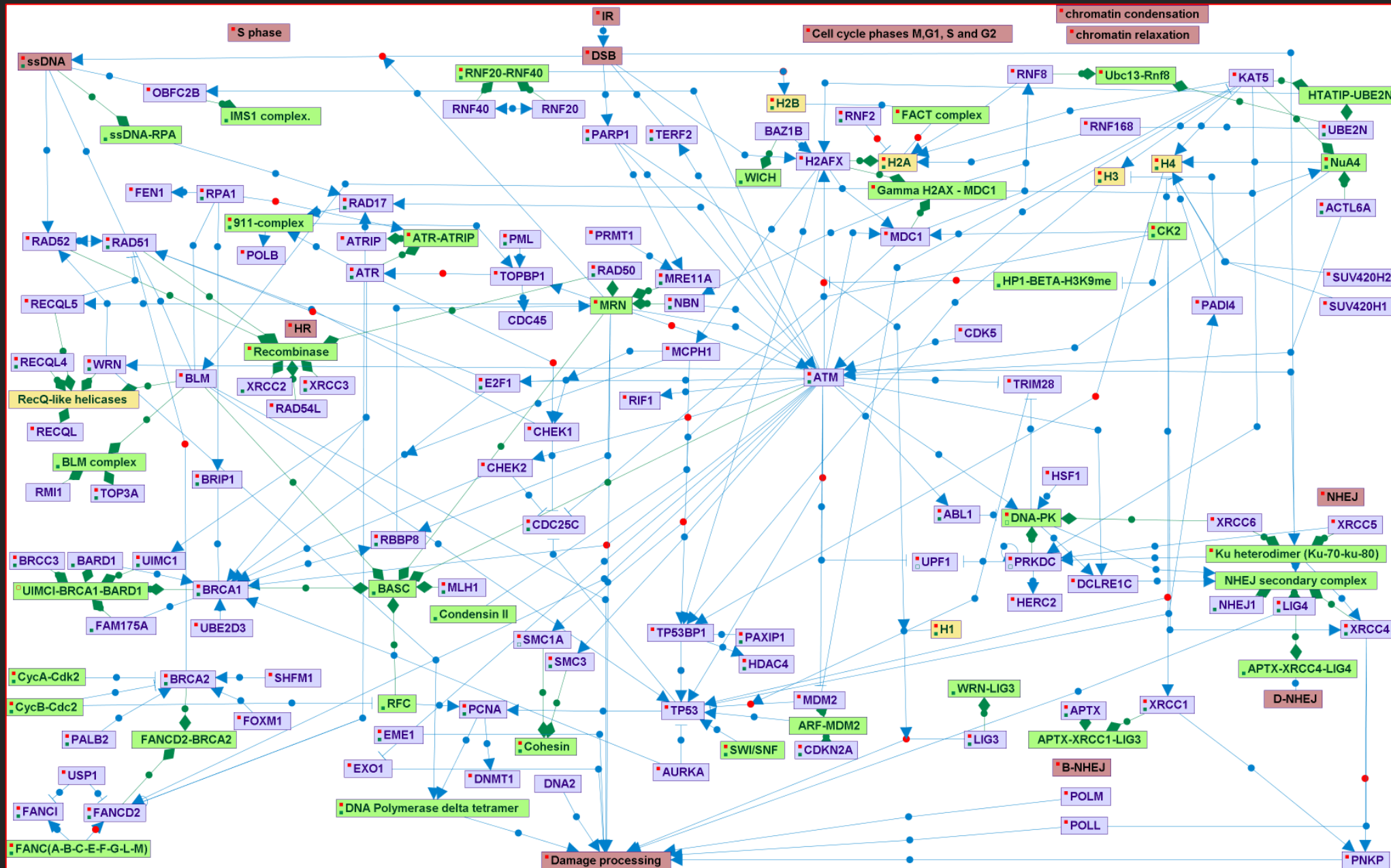
LOCAL

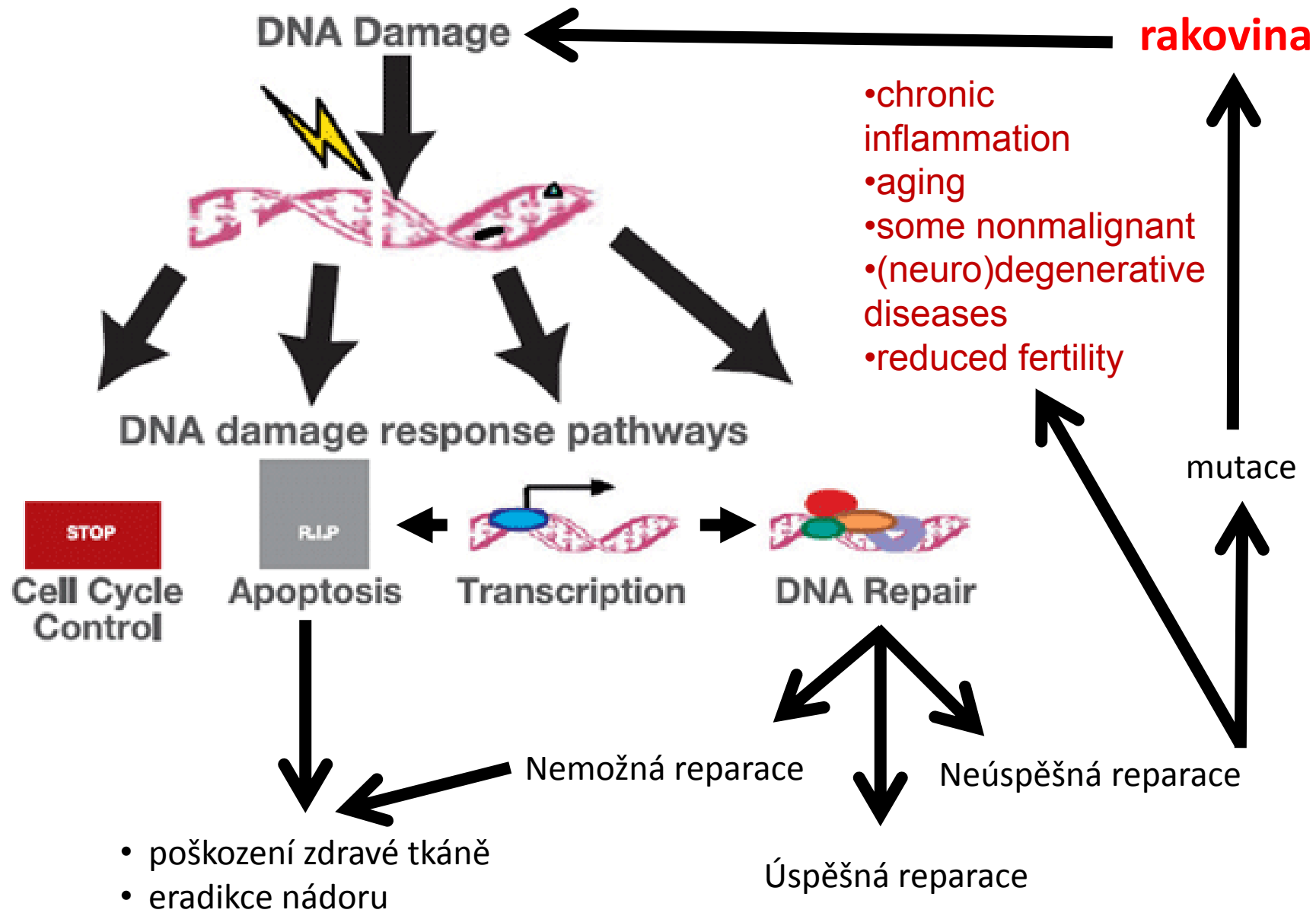


● γ H2AX ● 53BP1 ● TO-PRO-3 (chromatin)

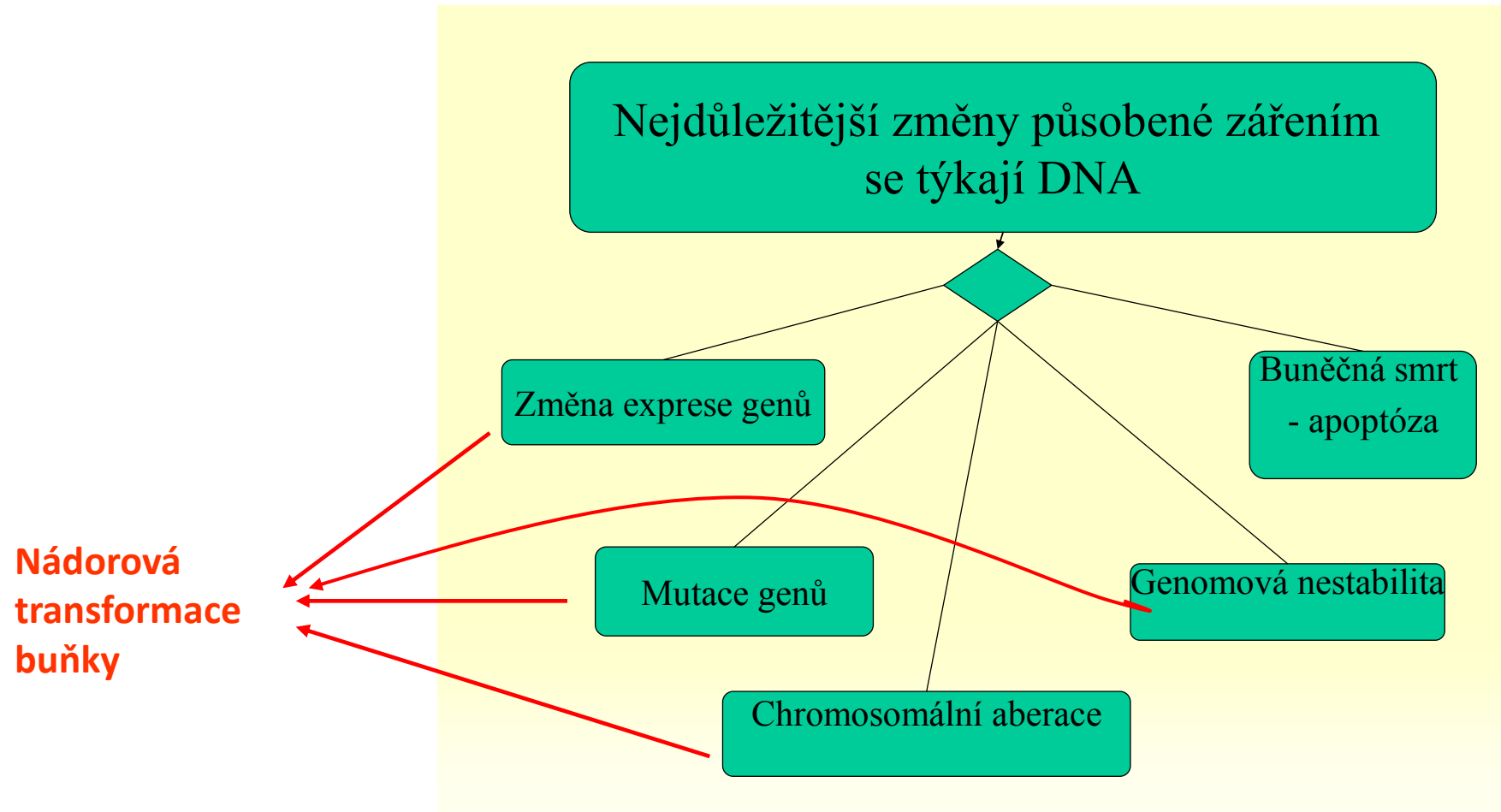
DSB REPAIR PATHWAYS

Reparační síť DNA → spíše SÍŤ NAMÍSTO DRAH





POŠKOZENÍ DNA – změny na buněčné úrovni



DSBs and CANCER – 1

(Cancer predisposing) syndromes associated with repair genes defects

Inherited mutations in DSB repair genes

Table 1 Genetic disorders and cancer phenotype associated with defects in DDR pathway

DDR Defect	Mutated gene	Syndrome	Cancer predisposition
BER	MYH	MYH-associated polyposis	Colorectal cancer
MMR	MSH2, MSH6, MLH1, PMS2	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)	Colorectal cancer, carcinomas
NHEJ	RAG1, RAG2	Severe combined immunodeficiency (SCID)	
	XLF	Immunodeficiency with microcephaly	
	ARTEMIS	Radiosensitive severe combined immunodeficiency (RS-SCID)	Lymphomas
	LIG4	Ligase IV syndrome	Lymphomas
NHEJ, SSB repair	PNKP	Microcephaly intractable seizures and developmental delay syndrome (MCSZ)	
Class switch recombination (CSR)	AID, UNG	Hyper-IgM syndrome	
SSB Repair; NER	LIG1	Ligase I Syndrome	
SSB Repair	APTX	Ataxia with oculomotor apraxia 1 (AOA1)	
	SETX	Ataxia with oculomotor apraxia 2 (AOA2)	
	TDP1	Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy (SCAN1)	
TC-NER	CSB, XPD, XPG, ERCC1	Cerebo-oculofacio-skeletal syndrome (COFS)	
	CSA, CSB, XPB, XPD, XPG	Cockayne syndrome (CS)	
	XPB, XPD, TTDA	Trichothiodystrophy (TTD)	
NER	XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG, POLH	Xeroderma pigmentosum (XP)	Squamous and basal cell carcinoma, melanoma
NER, ICL repair	XPF	XPF-ERCC1 syndrome (XFE)	
ICL repair, HR	FANCA, -B, -C, FANCD1 (BRCA2), FANCD2, -E, -F, -G, -I, FANCF (BACH1), FANCL, FANCN(SLX4)	Fanconi Anemia (FA)	AML, squamous cell carcinoma, myelodysplasia
	RAD51C (FANCO)	Fanconi anemia-like disorder	
	FAN1	KIN (Karyomegalic interstitial nephritis)	

HR	ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHK2, NBS1, PALB2, RAD50, RAD51C	Familial breast cancer	Breast and ovarian cancer
	BLM	Bloom Syndrome (BS)	Carcinoma, lymphoma, leukemia
	RECQL4	Rothmund Thomson syndrome (RTS)	Skin cancer, osteosarcoma
	WRN	Werner syndrome (WS)	Sarcoma
DNA replication	POLD1, POLE		Colorectal adenocarcinoma
Telomere maintenance	DKC, TERC	Dyskeratosis congenital (DKC)	Carcinoma
DNA damage signaling	Ribonuclease H2 (RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C), TREX1, SAMHD1	Aicardi Goutieres syndrome (AGS)	
DNA damage signaling, DSB repair	ATM	Ataxia telangiectasia (A-T)	Leukemia, lymphomas, breast cancer
	MRE11	Ataxia telangiectasia-like disorder (A-TLD)	
	NBS1	Nijmegen breakage syndrome	B cell lymphoma
	RAD50	Nijmegen breakage syndrome-like disorder (NBSLD)	
	RNF168	Riddle Syndrome	
	TP53	Li-Fraumeni syndrome (LFS)	Brain and breast cancer, sarcomas
DNA damage signaling, DSB repair, replication fork repair	ATR, PCTN, SCKL2, SCKL3	Seckle syndrome (SS)	AML
	MCPH1	Primary microcephaly 1	
Replication fork repair	SMARCAL1	Schimke immunoosseous dysplasia (SIOD)	
Mitochondrial DNA maintenance	POLG, TWINKLE	Spino-cerebellar ataxia epilepsy syndrome (SCAE)	
	POLG, POLG2, TWINKLE, RRM2B	Progressive external ophtalmoplegia (PEO)	

Reduced capacity of cancer cells to repair DSBs and tolerance to DSBs due to acquired mutations (however, some tumors very efficient in DSB repair)

Defects in DNA repair pathways enable cancer cells to accumulate genomic alterations that contribute to their aggressive phenotype.

However, tumors rely on residual DNA repair capacities to survive the damage induced by genotoxic stress. This dichotomy might explain why only isolated DNA repair pathways are inactivated in cancer cells.

FIG.: KEY DNA REPAIR GENES INACTIVATED IN CANCER AND THEIR MULTIPLE ROLES

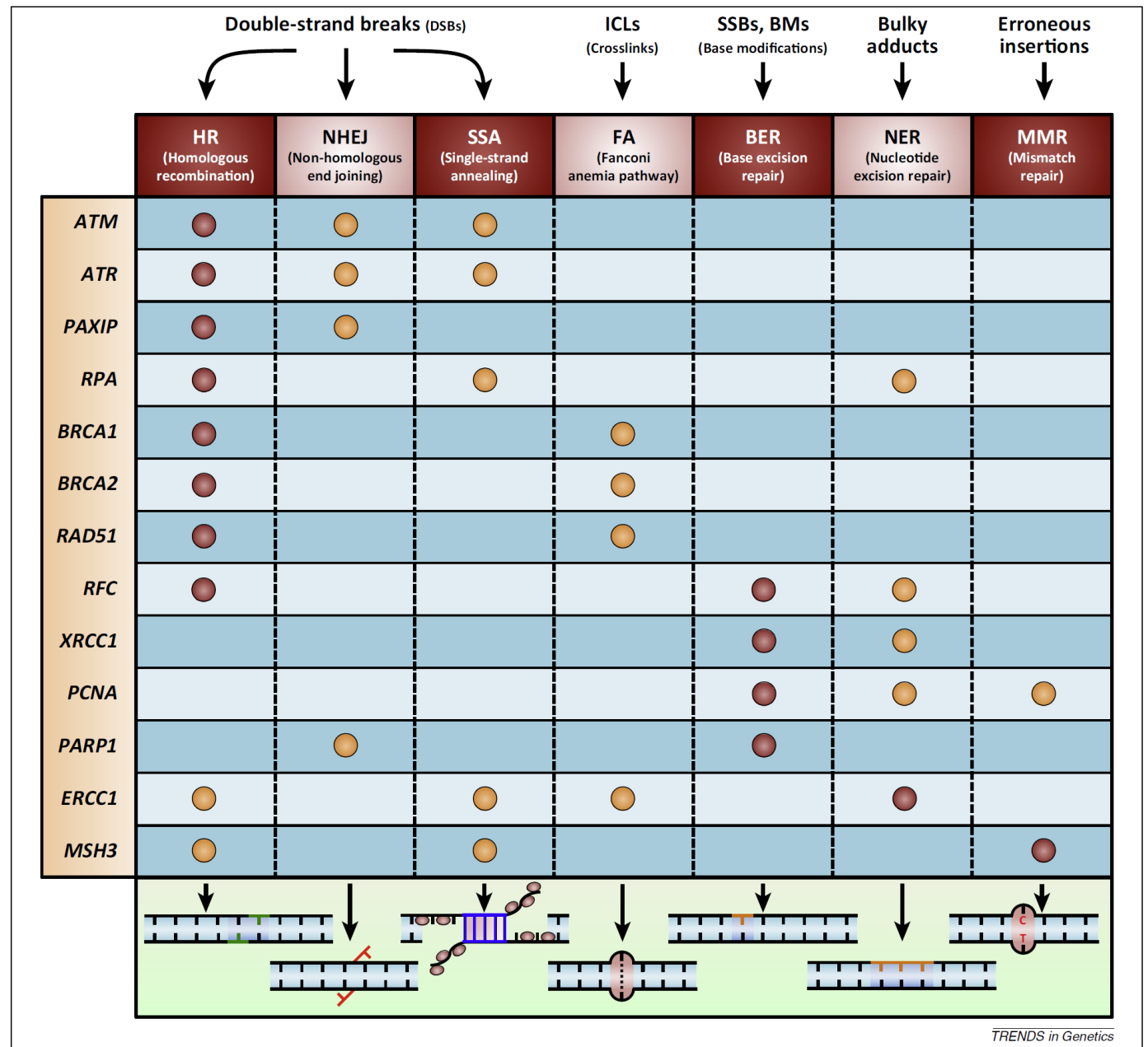
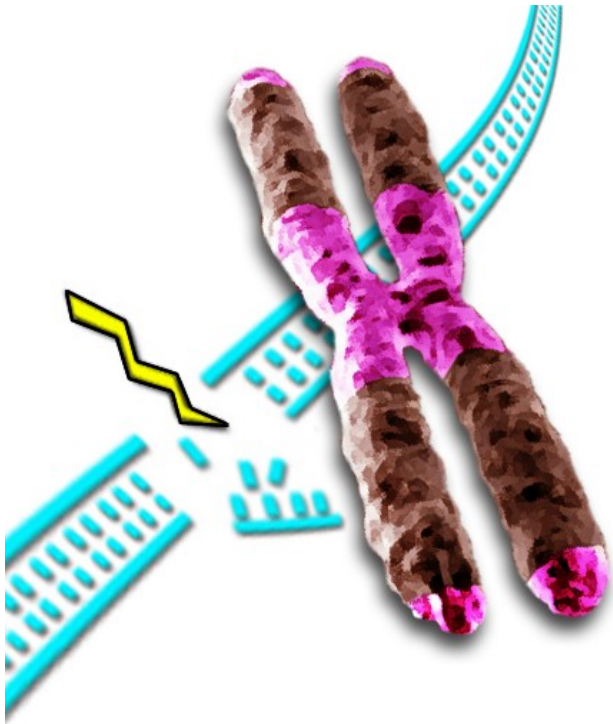


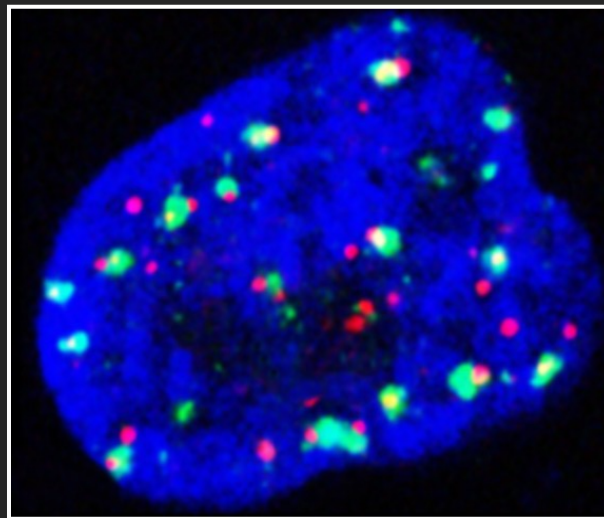
Figure 5. Functional overlaps in DNA repair pathways define hubs of signaling collaterals in cancer. Multifunctional roles of proteins, which have been traditionally associated with a single DNA damage repair pathway, are shown for six pathways. The pathway with which the gene has been primarily associated in the literature is marked by a red dot. Orange dots refer to additional roles of the protein in other pathways, which have been confirmed either by functional or biochemical experiments. These proteins are frequently affected by genomic alterations in cancer or have emerged as therapeutically amenable targets of specific kinase inhibitors. Such overlap suggests that novel druggable targets may emerge from this enhanced classification to treat DNA damage-deficient neoplastic diseases.

Charakter DSB v závislosti na LET záření

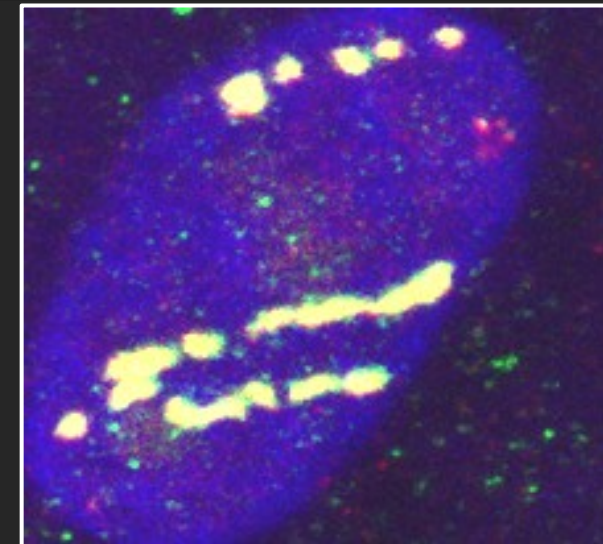


Vysoké LET: Mnohočetné DSB
(klastry) = těžko opravitelné léze
DNA

→ Smrt nebo transformace
buňky (KARCINOGENEZE)
→ Účinnější RADIOTERAPIE



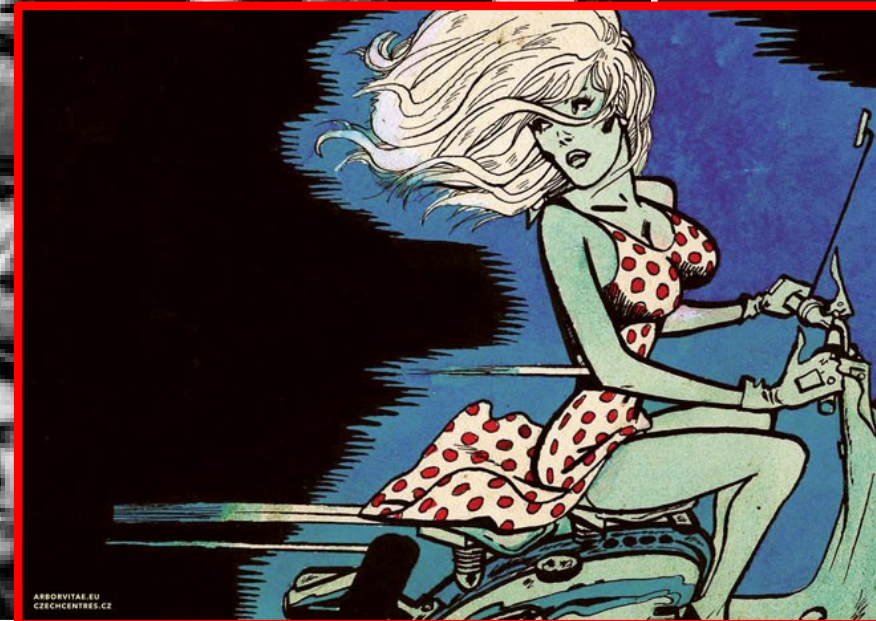
low-LET



high-LET



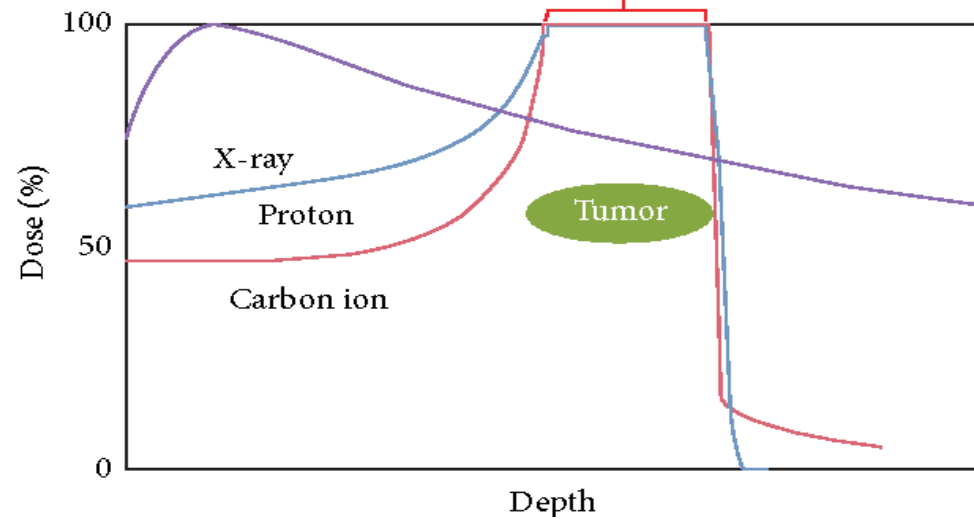
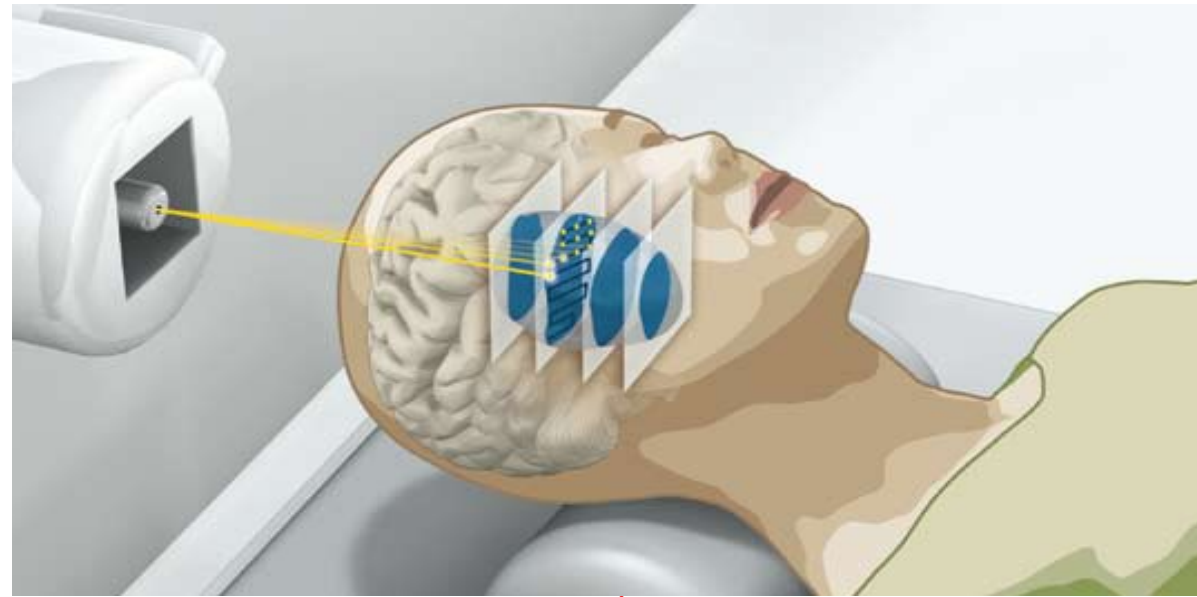
LET – Lineární přenos energie



High-LET ions: MORE EFFICIENT anti-CANCER THERAPY

Ion Beam Cancer Therapy

Advantage of
Bragg peak and
 \uparrow RBE



IONIZUJÍCÍ ZÁŘENÍ a DSB

MEČ S DVOJITÝM OSTŘÍM s ohledem k rakovině

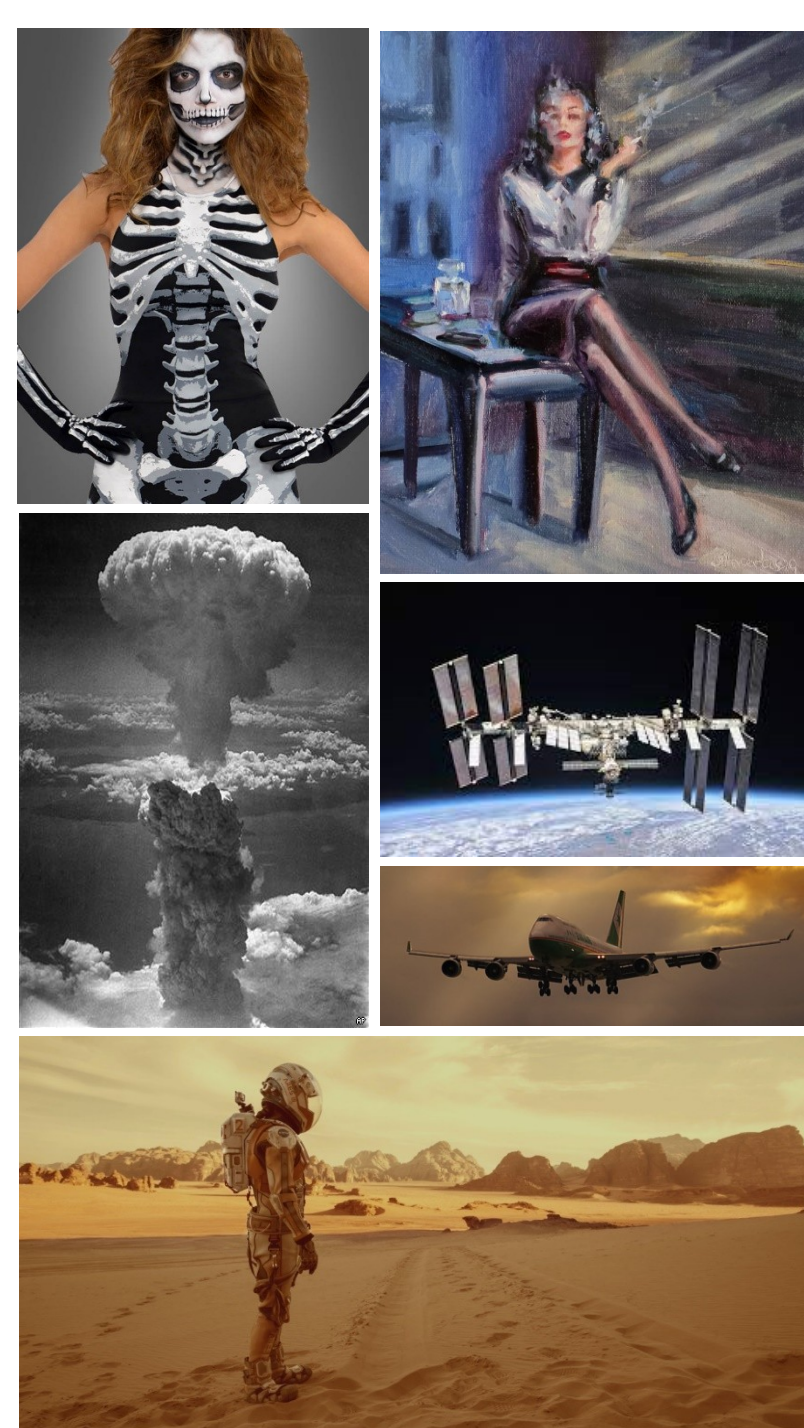
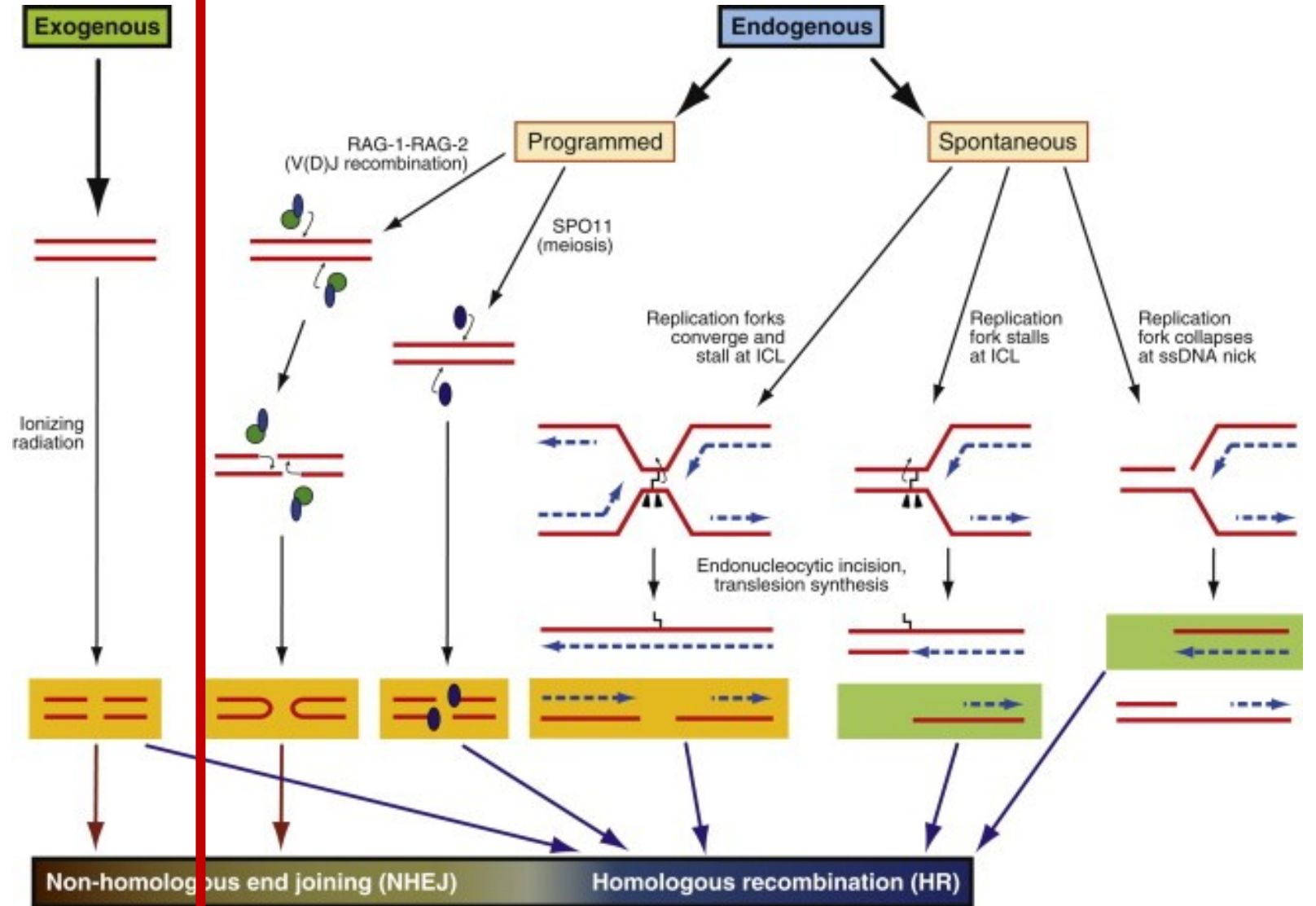


ZABÍJENÍ NÁDOROVÝCH
BUNĚK

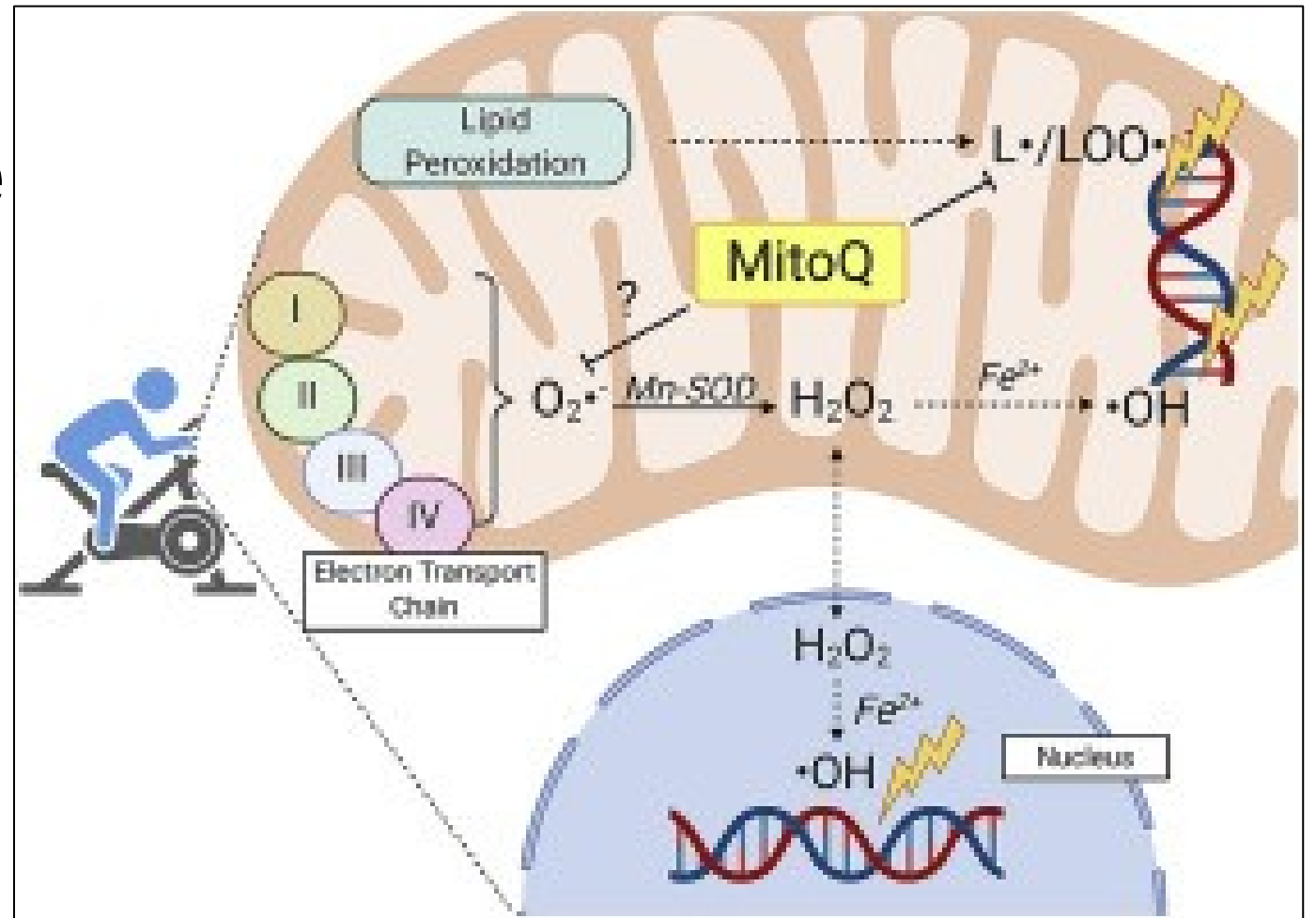
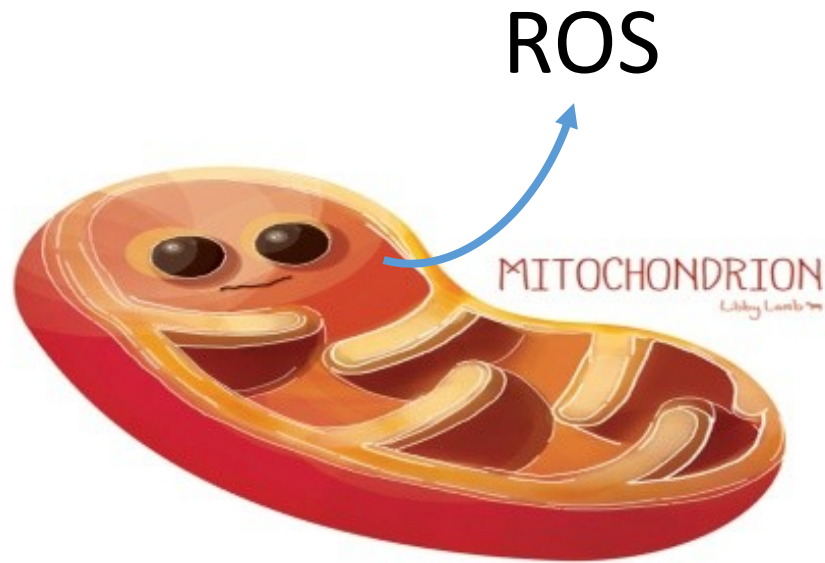
TVORBA NÁDOROVÝCH
BUNĚK

dvouřetězcové zlomy DNA

Stochastic effects & DSBs



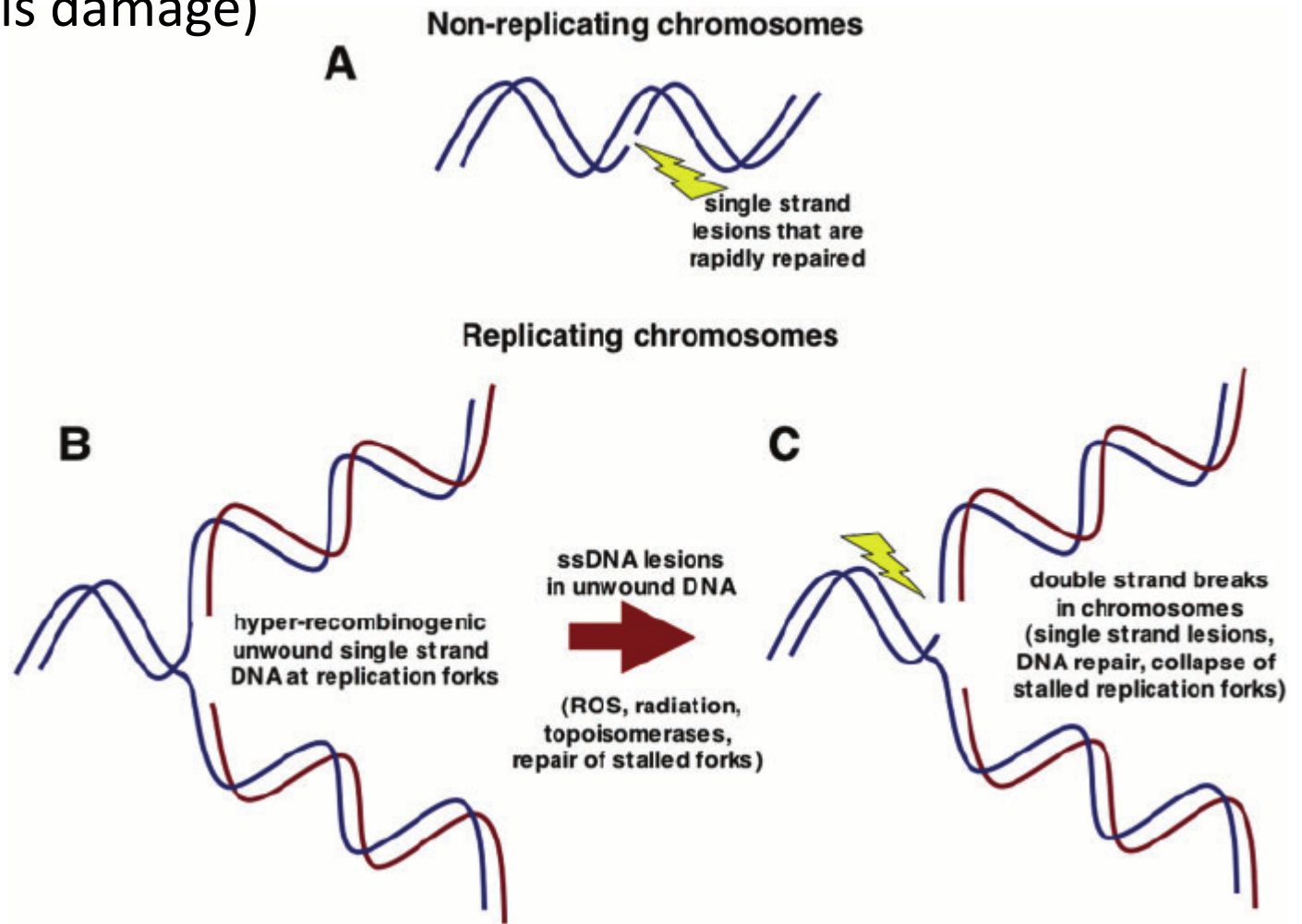
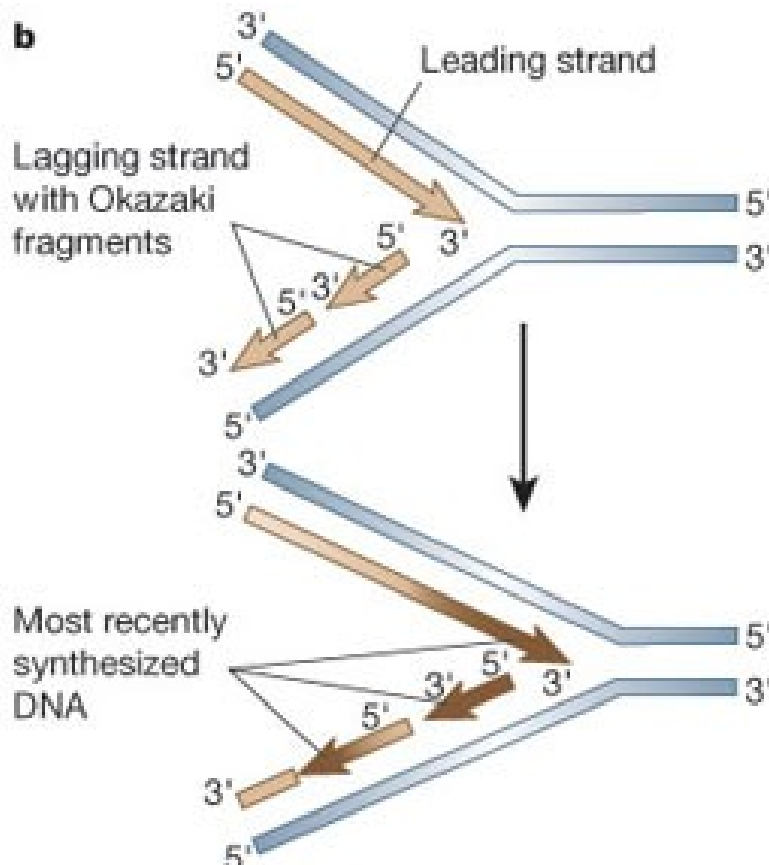
Endogenní DSB: produkce energie

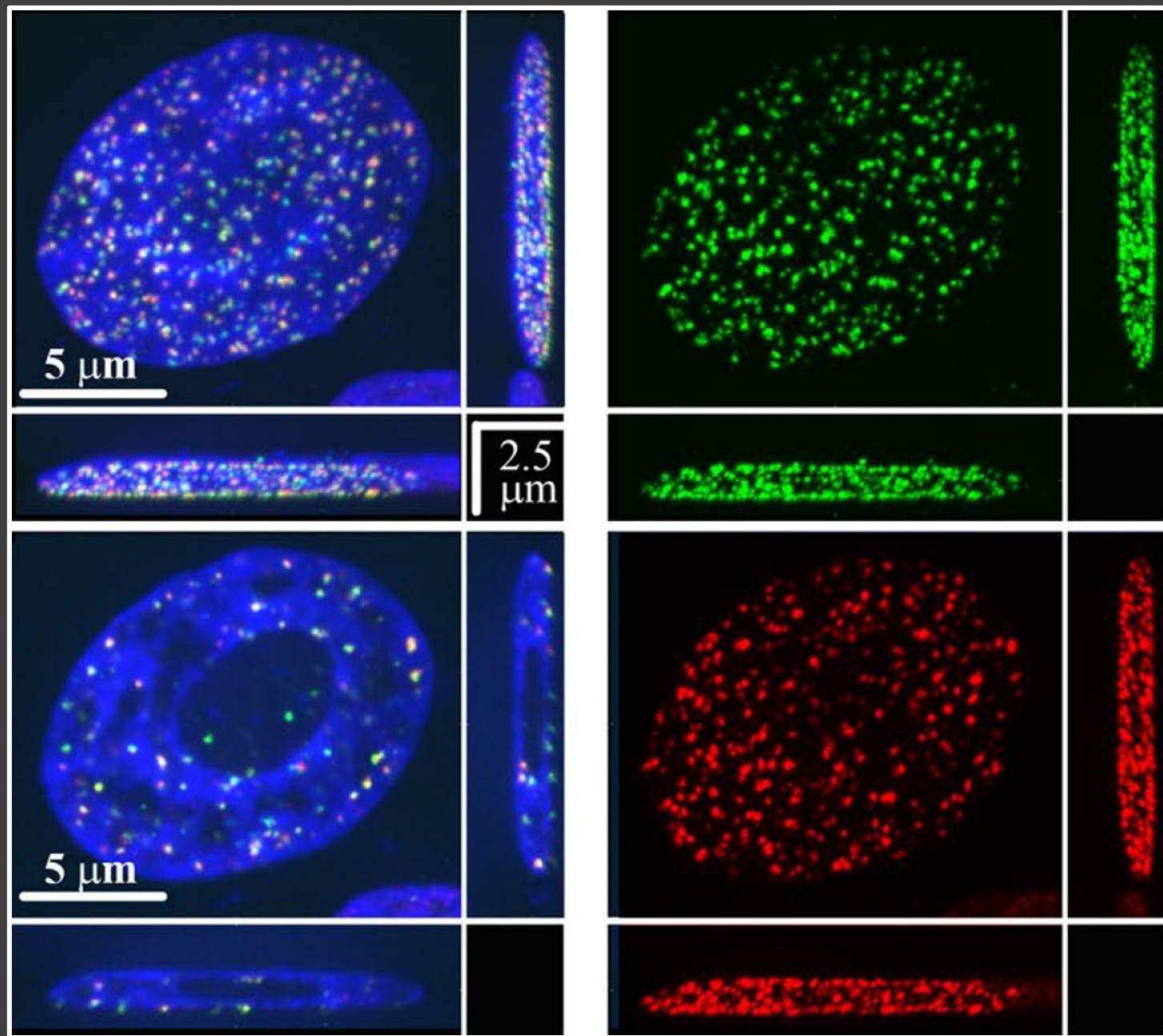


- For instance, minimally **5 000 SSBs** occur in DNA during a single cell cycle because of reactive oxygen species (ROS) production
- about **1%** of these are converted to DSBs
- thus, approximately **50 endogenous DSBs** are generated in a single cell **during one replication round**

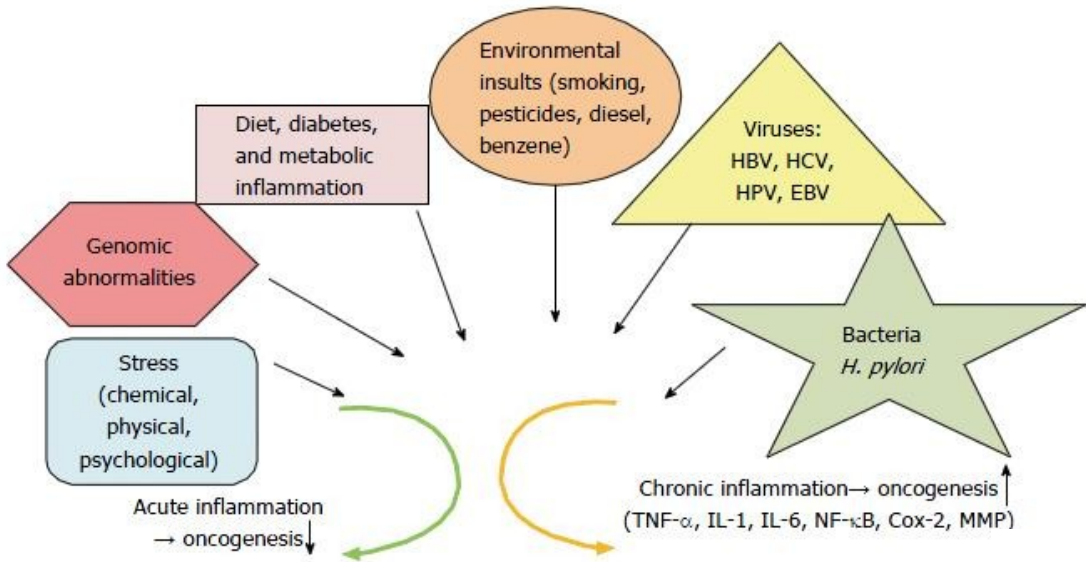
Endogenous DSB – „metabolismus“ DNA

DNA lesions appear as a consequence of **extracellular as well as intracellular processes** (so the cells cannot escape to this damage)

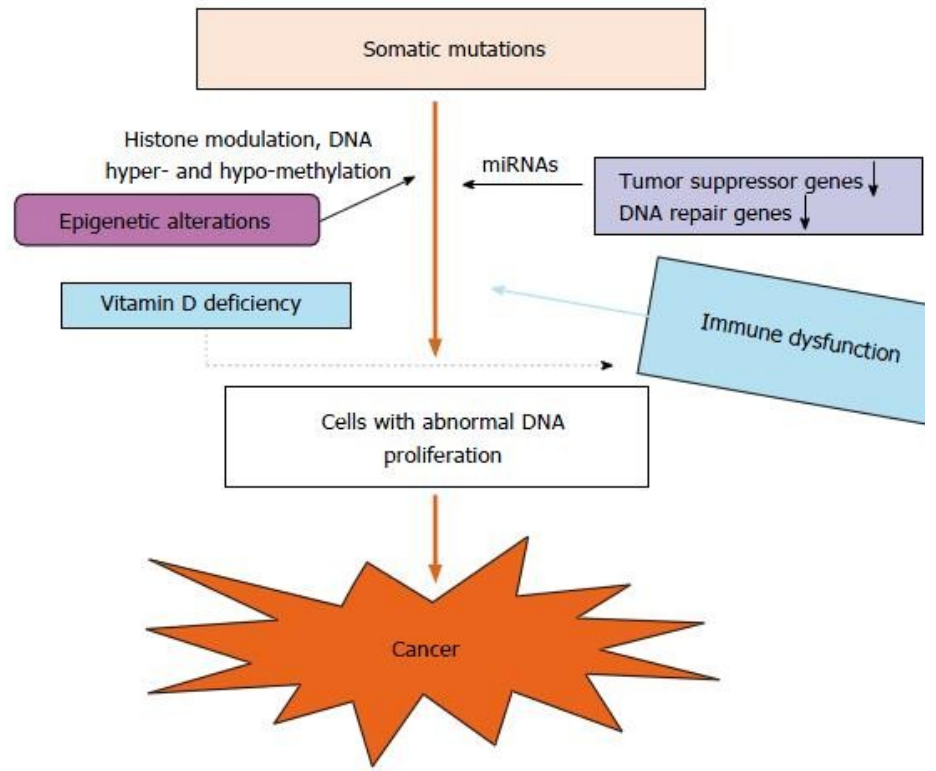




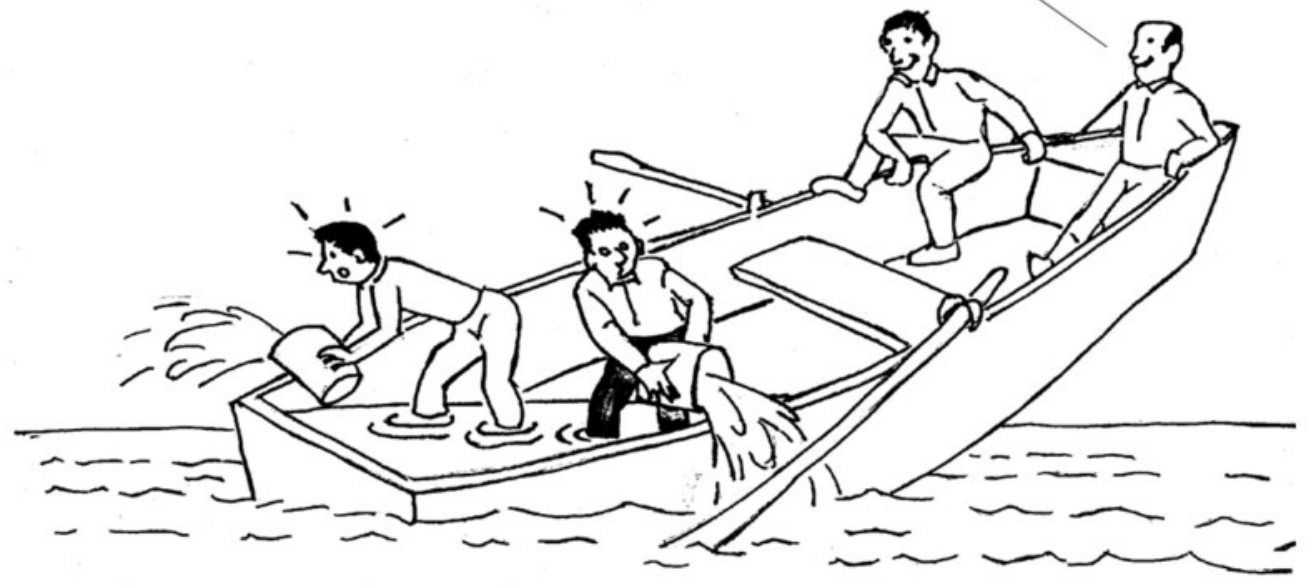
Replikační stres (gH2AX, zelená + 53BP1, červená); Falk et al., Sci Rep 2019



A Ω

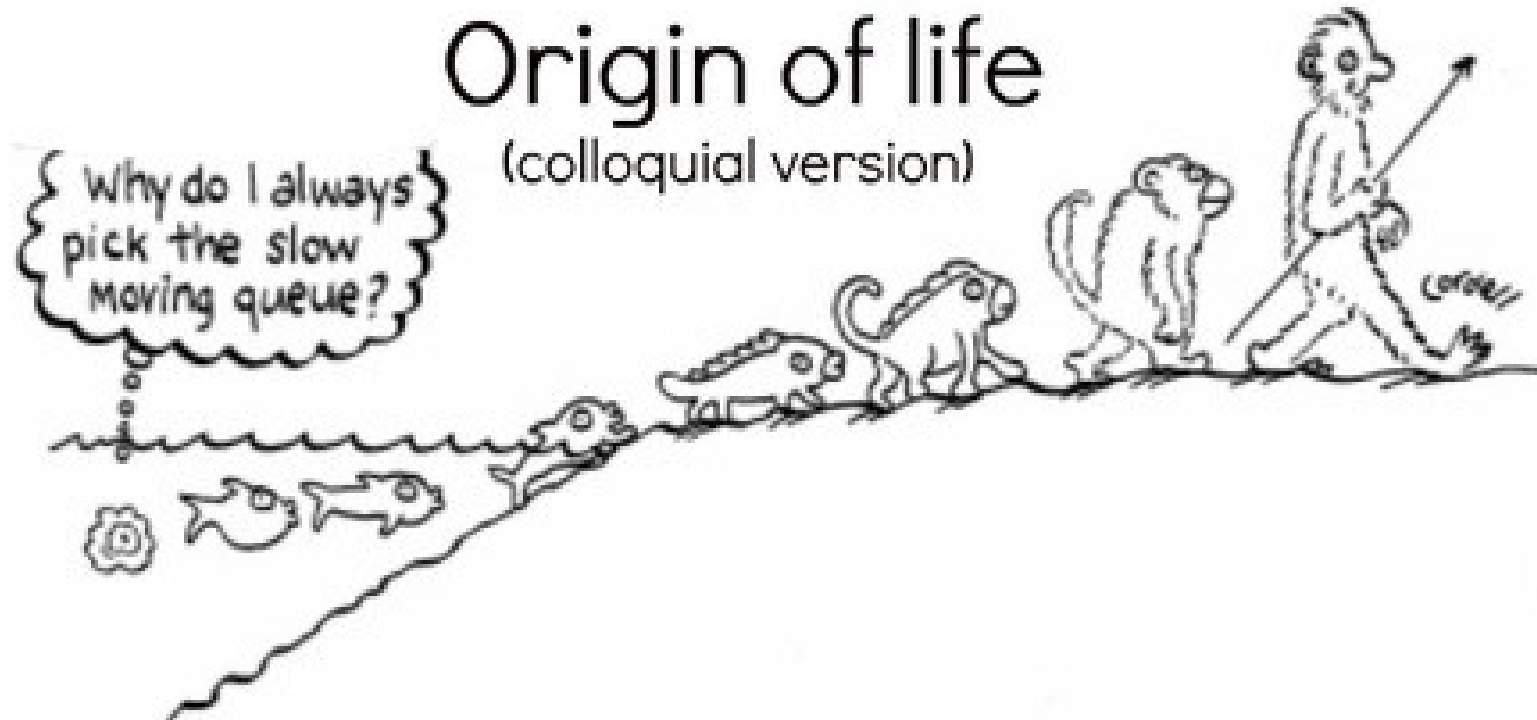


Sure glad the hole isn't at our end.



PŘÍRODNÍ ZDROJE IZ

- Je tedy zřejmé, že člověk je během svého života neustále vystaven IZ jak z přírodních, tak i umělých (antropogenních) zdrojů (viz dále)
- Předpokládá se, že na počátku vzniku života na Zemi byla **intenzita záření ~ dvojnásobná** → organismy se již od prvopočátku museli vypořádávat s účinky IZ, což vedlo k **vytvoření ochranných reparačních mechanismů**. Uvažuje se dokonce i o tom, že IZ mohlo stimulovat evoluci organických molekul a organismů

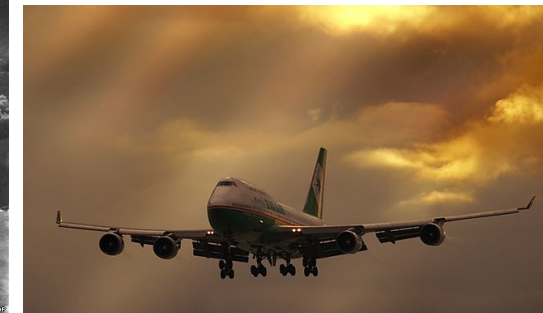
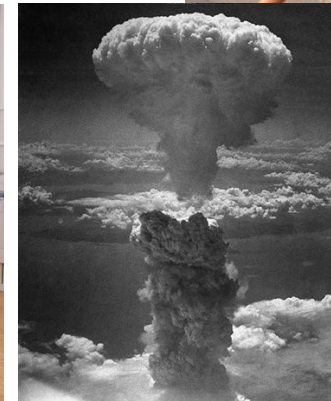
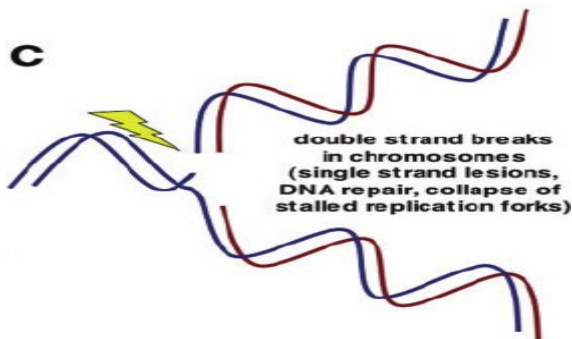


NO ESCAPE TO DNA damage

- up to **1 million DNA lesions**/cell of human body/day
- = **about 800 various DNA lesions/cell/hour**

Reviewed in:

- Falk et al. Mut Res Rev 2010
- Falk et al. in *Radiation Damage in Biomolecular Systems*, Springer Science+Business Media B.V. 2012



PROBLÉMY SE STOCHASTICKÝMI ÚČINKY:

Obecné zákonitosti – velká spontánní incidence nádorů – problematické prokázat vliv záření u menších skupin (obyvatelé v okolí Černobylu apod.)

Dávkové závislosti jsou problematicky stanovitelné.

Dávkové závislosti jsou určeny pro relativně vysoké dávky ve srovnání s potřebami radiační ochrany (1-100 mSv). Nejnižší použité dávky jsou přibližně 400 mGy a výsledky nasvědčují lineární závislosti pravděpodobnosti vzniku nádorů na dávce.

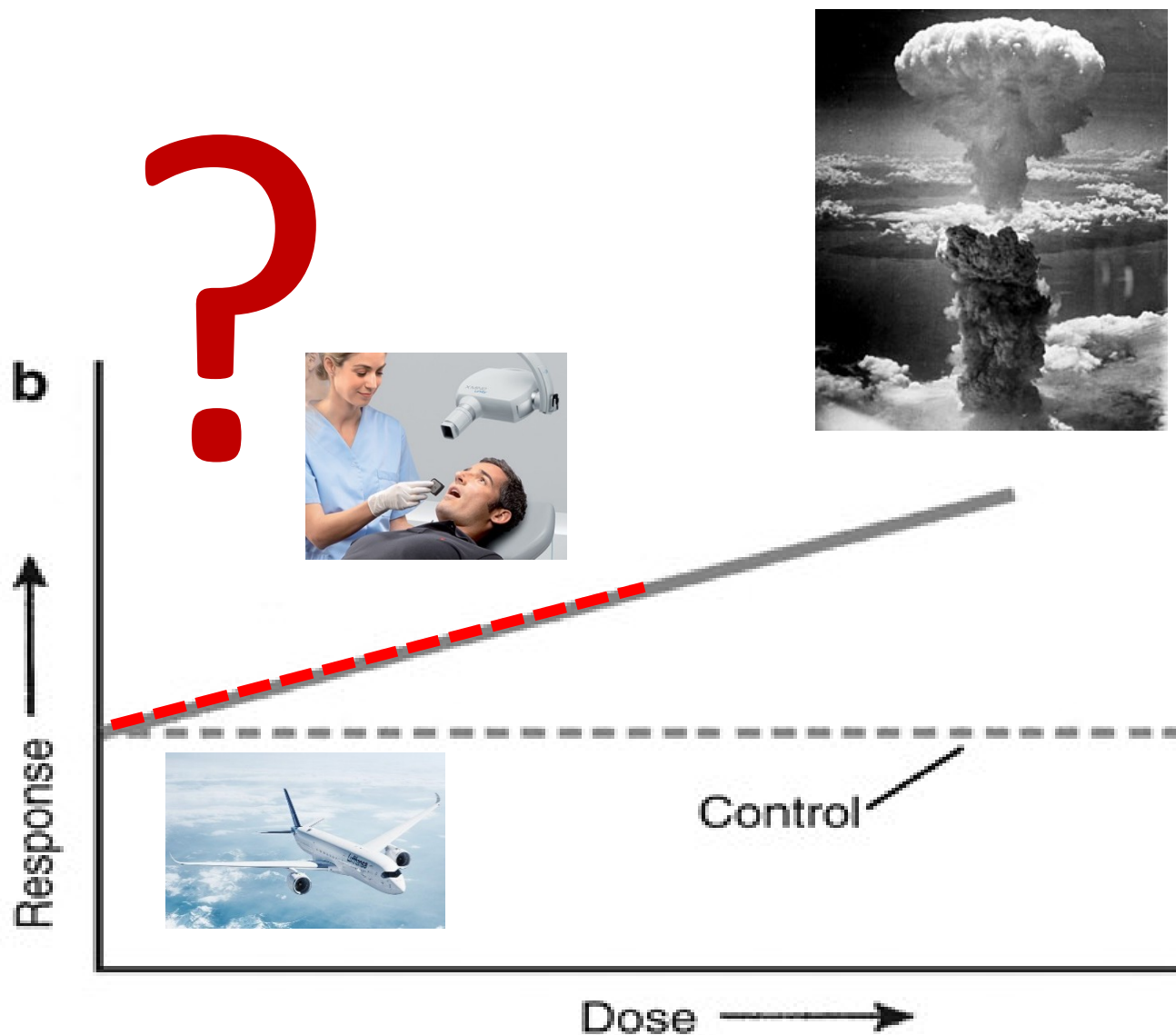
Komplikace představuje také většinou **dlouhá DOBA LATENCE** – u zvířat jsou to měsíce až roky, u lidí 2-5 let pro leukémie a 35-40 let pro solidní tumory.

Experimentální studie – problematické, u člověka nelze

1930 byla prokázána indukce leukémie u myší, v roce 1958 Upton publikoval dávkové závislosti indukce myeloidní a lymfoidní leukémie.

Stochastické účinky

- Pravděpodobnost vzniku stochastických následků je ve skutečnosti známá jen pro vyšší absorbované dávky (epidemiologické studie u obyvatel z Hirošimy, Nagasaki a okolí Černobylu) + Majak + Fukushima
- Pro nižší dávky údaje získány extrapolací z výše uvedených studií a z experimentů provedených na krysách.
- Tyto modely však nejsou pro nízké dávky zrovna nejvhodnější, protože obyvatelé ozáření po výbuchu atomové bomby obdrželi celou dávku ve velmi krátkém čase (vysoký příkon), zatímco v běžném životě je tato dávka frakcionována do dlouhého období
- Přesné údaje o vlivu nízkých dávek IZ na člověka proto stále chybí. V současné době existuje několik hypotéz



UNSCEAR

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC
RADIATION

Pravidelné reporty o efektech radiačných katastrof apod.

Epidemiologické studie

zpráve UNSCEAR* 2001 a novější

OBEČNÝ ZÁVĚR: objem dat se od předchozích zpráv (např. UNSCEAR 1994) rozšířil, zejména přibyly další případy z **Hirošimy a Nagasaki**

Odhad činí : 421 dodatečných úmrtí následky ozáření
(334 na solidní nádory, 87 na leukémii).



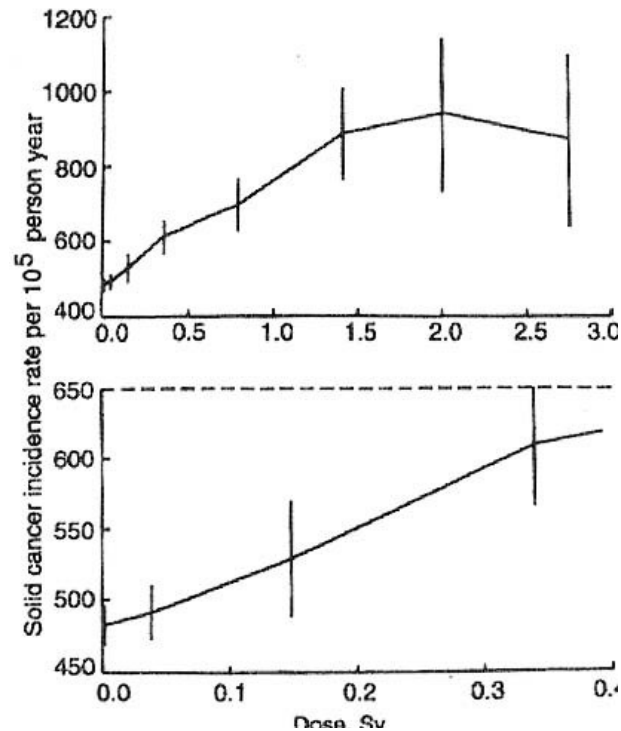
- Vyšší statistická přesnost umožnila trochu **upřesnit také závěry o závislostech dávka-účinek UZ(ED)**. Výsledky studií ukazují, že data jsou konzistentní s:
- **lineárními (solidní nádory) nebo lineárně-kvadratickými (leukémie) (příští slide)**

také učiněn závěr, že epidemiologická data sama o sobě neumožní odpovědět na otázku, zda existuje prahová dávka v UZ(ED) závislosti; **UZ(ED) data pro leukémii jsou konzistentní s existencí prahu v oblasti malých dávek záření.**

Byl potvrzen závěr dřívější zprávy o **účinku vnitřního ozáření dětí radioaktivním jodem a vznikem rakoviny štítné žlázy** (Černobyl). Odhad rizika je však komplikován nedostatečně určenou dávkou. Také výsledky dalších studií z území bývalého Sovětského svazu (Maják, řeka Teča) jsou nedostatečné pro upřesnění UZ(ED) závislosti.

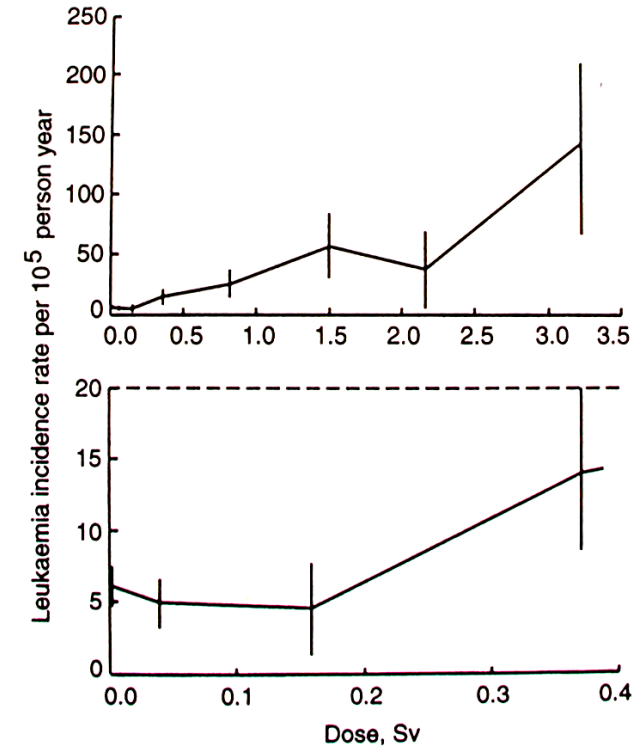
Hirošima, Nagasaki

Solidní tumory



Dávkové závislosti incidence solidních nádorů u obyvatel Hirošimy a Nagasaki. Pro malé dávky je vidět, že experimentální data jsou v souladu s lineární závislostí.

Leukmie



Dávkové závislosti incidence leukémií u obyvatel Hirošimy a Nagasaki. Pro malé dávky je vidět, že experimentální data odpovídají spíše lineárně-kvadratické závislosti nebo závislosti s prahem do zhruba 0.2 Sv.

Epidemiologické studie jsou pro radiační ochranu velmi cenné, avšak neumožňují stanovit přesně riziko pro velmi nízké dávky IZ (pod 20 cSv) vzhledem k vysoké spontánní incidenci TU a nízké statistické spolehlivosti závěrů.

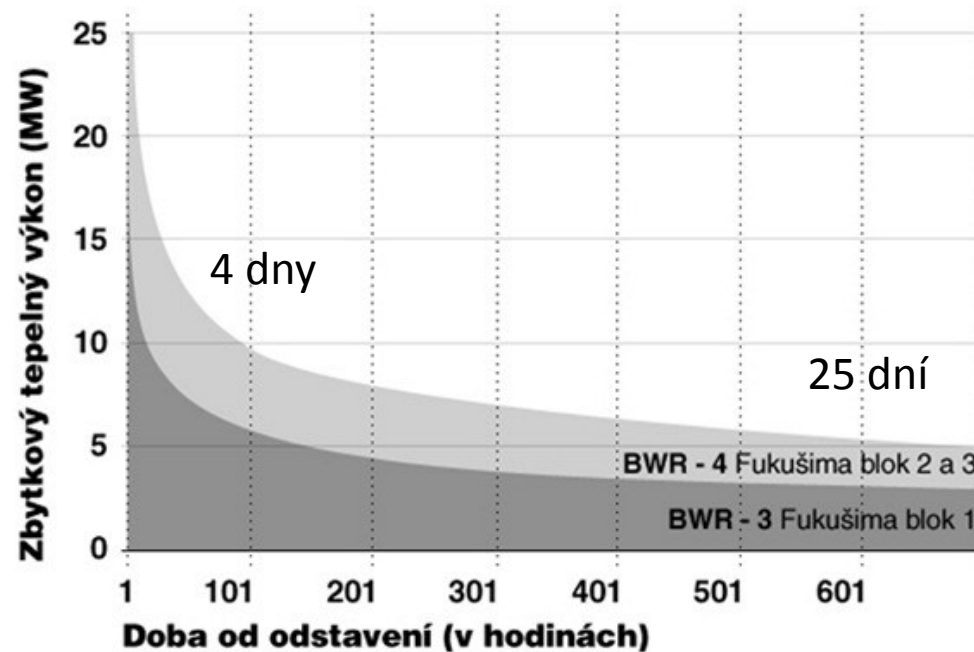
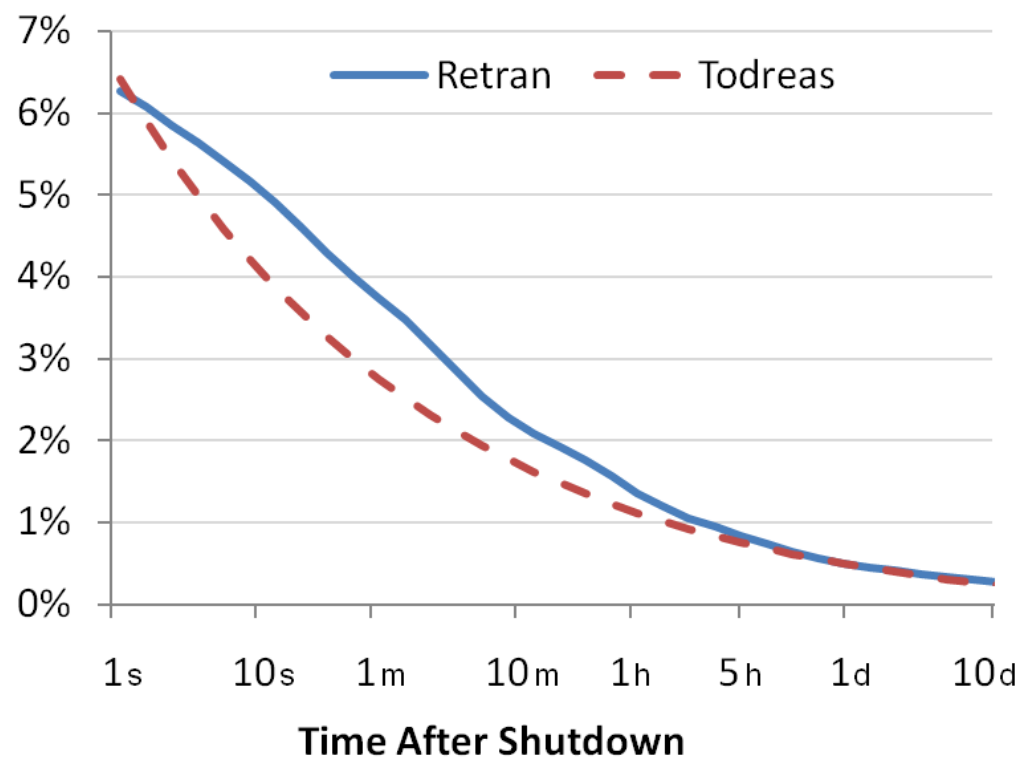
KATASTROFA V ČERNOBYLSKÉ JADERNÉ ELEKTRÁRNĚ

26. dubna 1986 – letos (2021) 35. výročí



Co se stalo: test bezpečnosti se změnil v bezprecedentní experiment končící tragédií

- Premisa celé tragédie: Elektrárny, a jaderné zejména, vyžadují pro svůj provoz elektřinu – mj. pro chlazení reaktoru, a to i po jeho odstavení (zastavení řetězové). I v odstaveném reaktoru totiž velmi dlouho zůstává značný tepelný výkon (údaje na obr. jsou pro Černobyl a Fukušimu)



Černobylský „experiment“

- Na začátku všeho byl „banální“ test, jež měl prokázat schopnost turbín dodávat setrvačným doběhem elektřinu pro čerpadla havarijního chlazení reaktoru v případě blackoutu, do doby než naběhnou záložní agregáty (to tehdy trvalo asi minutu)
- Test měl být proveden již před zahájením ostrého provozu elektrárny, ale spěchalo se... Využilo se tedy plánovaného odstavení 4. bloku pro revizi
- Test byl pojmán jednoznačně jako elektrická záležitost, nevýznamná z hlediska jaderné bezpečnosti. Z tohoto důvodu bylo řízení experimentu prováděno specialisty na oblast elektro.
- Během testu ovšem došlo ke koincidenci nešťastných událostí, politické situace, technických nedokonalostí a závažného porušení bezpečnostních předpisů

Relevantní Murphyho zákony:

- ◆ Co se nemůže pokazit, to se taky pokazí.
- ◆ Příroda nadržuje skrytým vadám.
- ◆ Nic není tak jednoduché, jak se to na první pohled zdá
- ◆ Neexistuje tak snadný úkol, že bychom to nemohli pokazit.

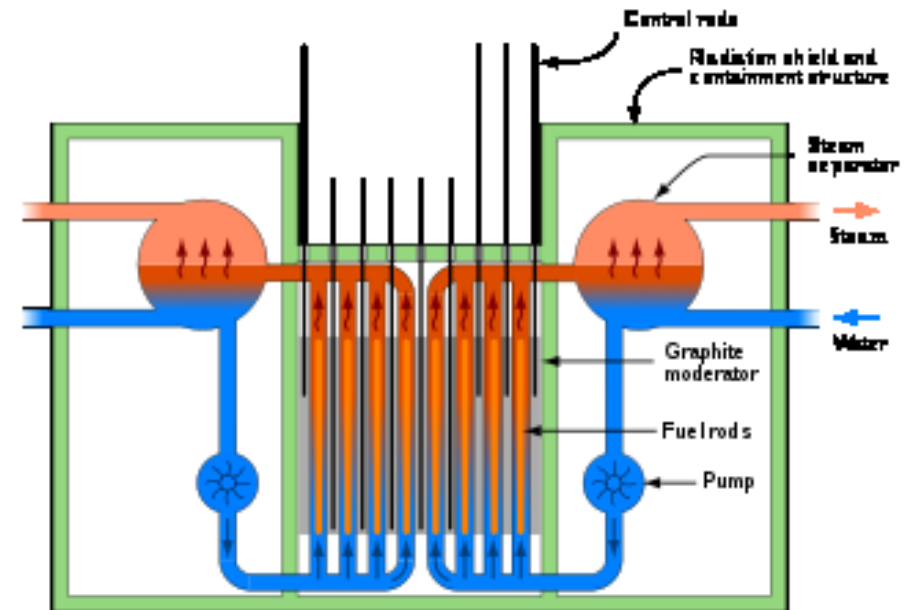
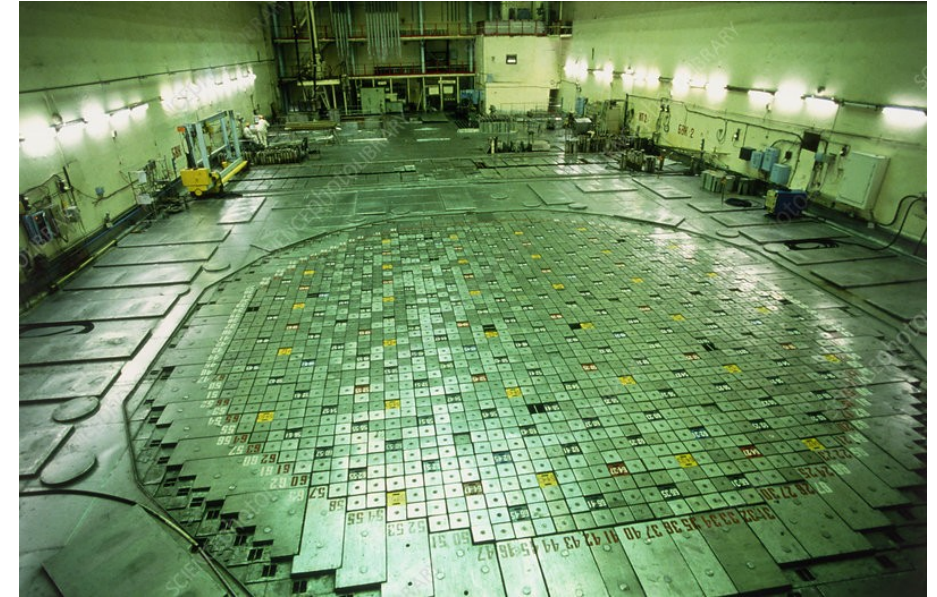


Havárie by patrně nenastala, kdyby nedošlo
alespoň k jedné z nepředvídatelných okolností
nebo jednomu z úmyslných porušení
bezpečnostních předpisů

(příroda ovšem nehraje nejen v kostky, ale ani na
kdyby...)

ČERNOBYL - REAKTOR

- Reaktor RBMK-1000 (MeV): varný reaktor (jako ve Fukushima a podobný tomu v Jaslovských Bohunicích, jiný než v Temelíně)
- Chlazený vodou a moderovaný grafitem
- „Zvětšený“ model vojenského reaktoru určeného k produkci plutonia pro atomové zbraně
- Důvod: SSSR nutně potřeboval elektřinu a neuměl vyrobit složitější reaktory
- Navíc několik výhod:
- Moderovaný grafitem: stačil jen málo obohacený uran
- Kanálkový reaktor: lze průběžně vyměňovat palivové soubory
- výhodné pro odebírání plutonia v nejlepší fázi procesu
- Dokázal dodávat dlouhodobě energii při nižším provozním výkonu a umožňoval rychlou regulaci
- Varný reaktor: jednookruhový systém (tedy bez parogenerátorů), konstrukčně jednodušší



RBMK však trpěl i závažnými problémy:

- Kladná zpětná vazba při určitých provozních podmínkách (s růstem teploty roste reaktivita) – moderovaný grafitem
- Pomalé spouštění havarijních tyčí
- Konce havarijních tyčí (grafit) navíc zvyšovaly moderaci (reaktivita roste, než se tyče zasunou celé). Tento efekt byl na jedné z elektráren s RBMK pozorován již v roce 1983, byl ale bohužel „zapomenut“. V Černobylu se pak zřejmě významně podepsal na vzniklé havárii.
- Nestabilní při rychlých změnách výkonu a při velmi nízkých výkonech, nestabilní rozložení výkonu v aktivní zóně
- velké množství tepelné energie akumulované v grafitu
- Neměl kontainment
- Šlo vypnout bezpečnostní systémy

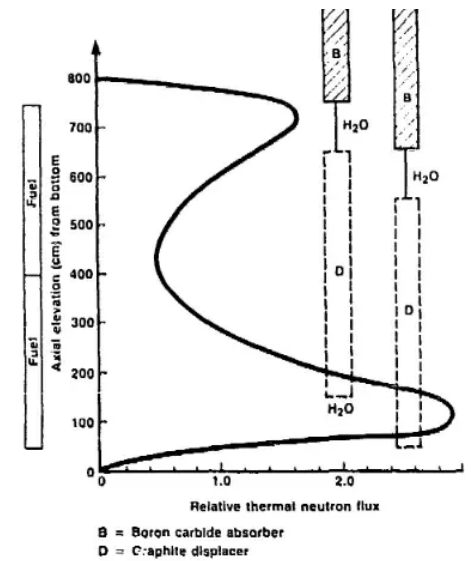
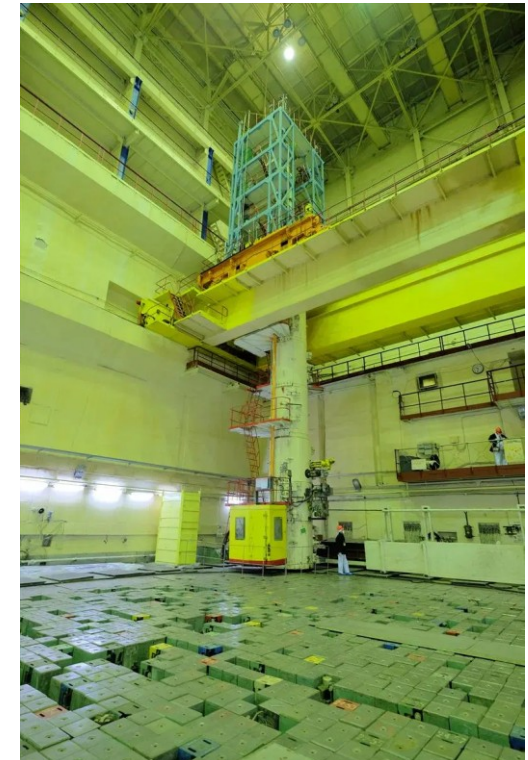


FIGURE 1
AXIAL FLUX DISTRIBUTION PRECEDING ACCIDENT



Problém č. 1 – socialistické plnění závazků



- Směna připravená na test začala 25.4. v 1h ráno postupně snižovat výkon reaktoru na požadovanou úroveň; ve 13:05 bylo dosaženo 50% tepel. Výkonu a odpojena jedna turbína
- Doháněné socialistického plánu před 1. Májem, kyjevský dispečer zakázal pokračovat ve snižování výkonu (zastaveno na 9h)
- Povoleno až ve 23 h, tedy již po výměně směn – test byla nucena provádět nepřípravená směna
- Reaktor navíc už dlouho běžel na nízký výkon → Xenonová otrava

Černobylský „experiment“

Výkon reaktoru v průběhu experimentu

- **Opětovné snižování výkonu** bylo zahájeno ve 23:00 hod., přičemž došlo k další neplánované a neobvyklé události:
- **výkon z ne zcela známých příčin prudce klesl** pod nejnižší povolenou provozní úroveň 700 MW, též stanovenou pro prováděný experiment.
- roli hrála patrně xenonová otrava, pochybení obsluhy, ...
- zároveň došlo k redukci množství páry a zvýšení podílu kapaliny (tedy absorberu neutronů), což způsobilo pokles v rychlosti štěpení a tím pokles výkonu až na úroveň 30 MW

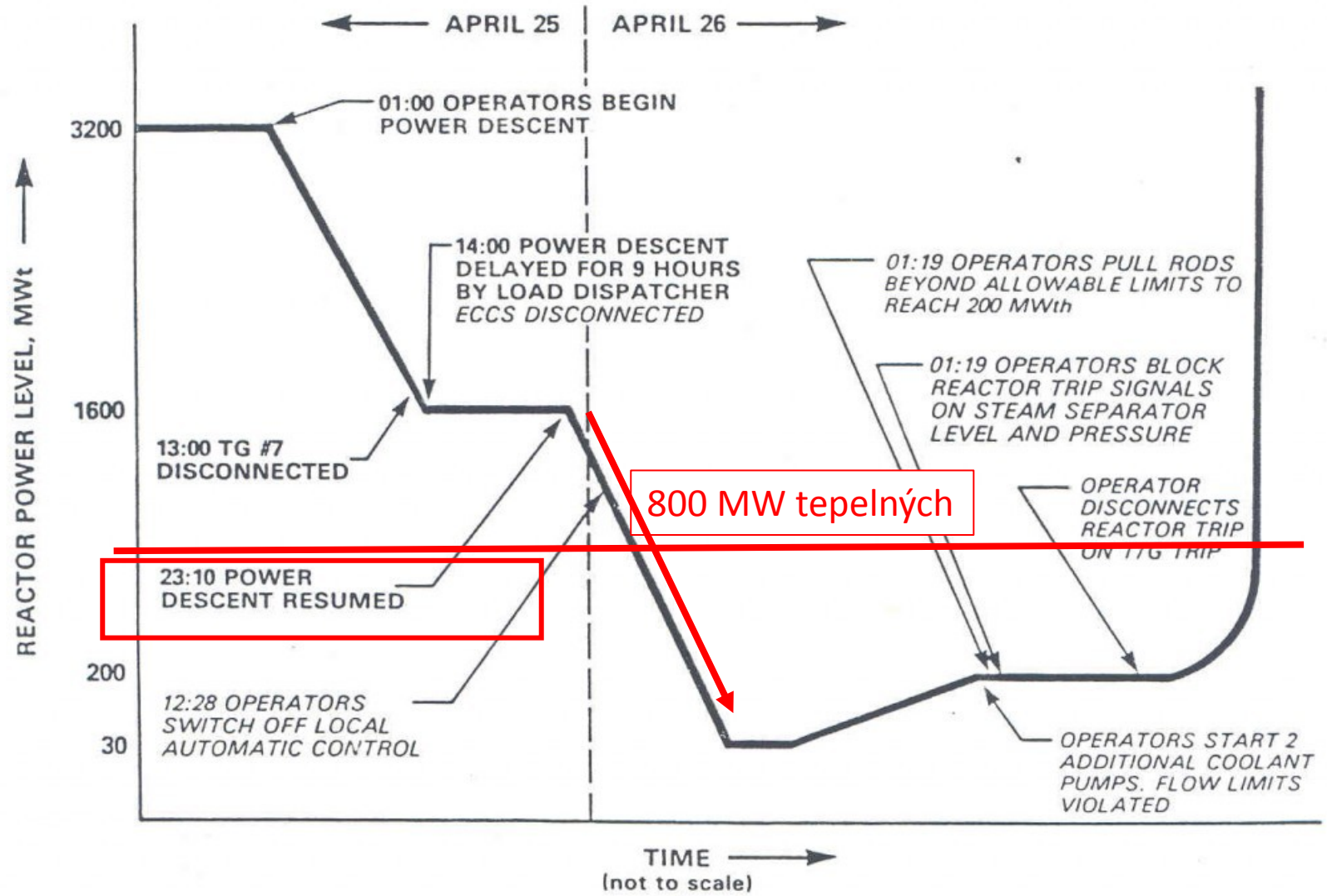


Figure 4.1 Chronology of the accident at the Chernobyl Nuclear Power Station (not to scale)

Černobylský „experiment“

Výkon reaktoru v průběhu experimentu

- V rozporu se striktním zákazem opětovného zvyšování výkonu po překročení této kritické hranice byl proveden pokus výkon opět zvýšit
- To bylo možné jen manuálním vytažením všech kontrolních tyčí (opět proti předpisům).
- Tím si ale obsluha minimalizovala regulační potenciál reaktoru
- Zvýšený tok neutronů začal rozkládat nahromaděný Xe

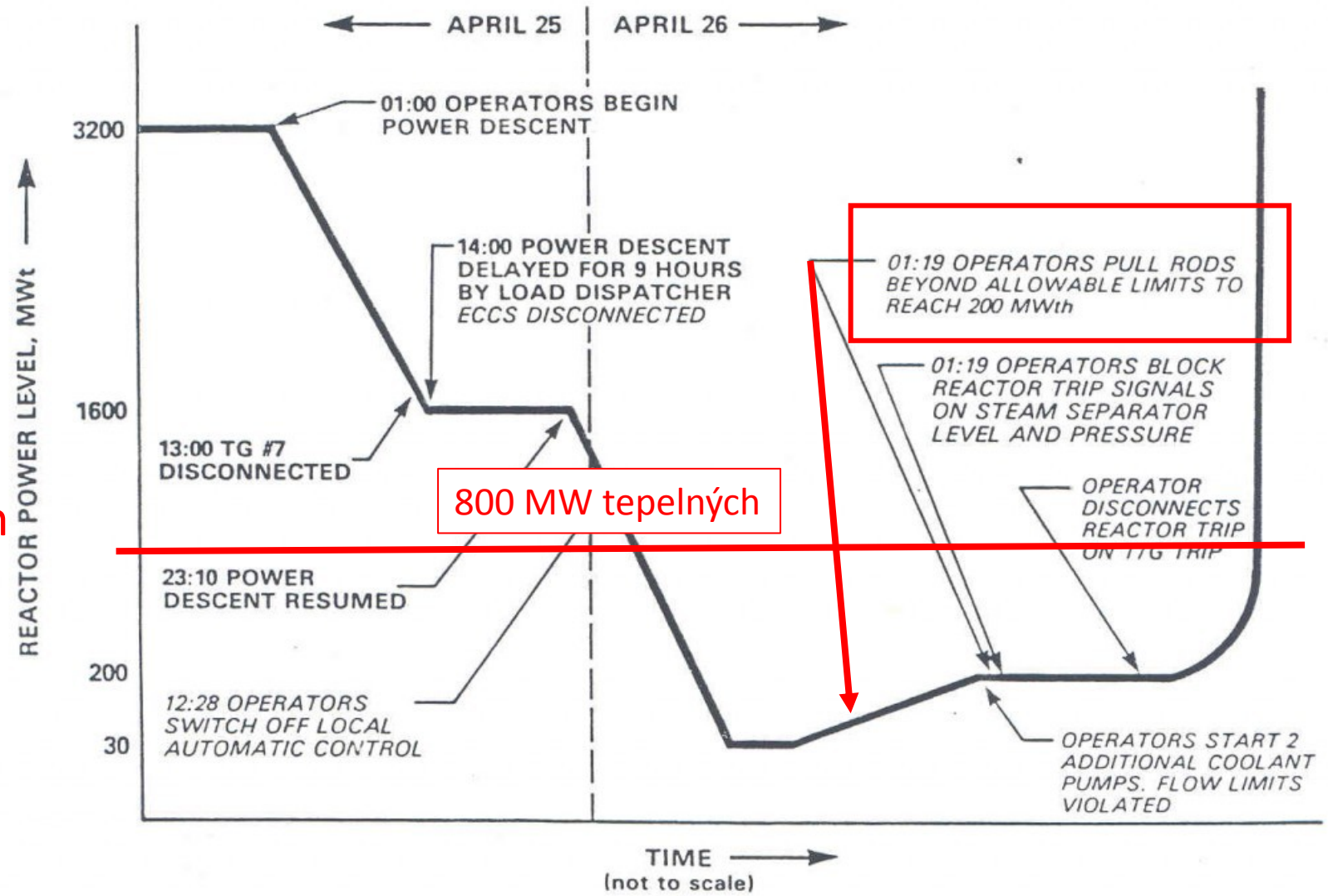


Figure 4.1 Chronology of the accident at the Chernobyl Nuclear Power Station (not to scale)

Černobylský „experiment“

Výkon reaktoru v průběhu experimentu

Podle programu experimentu připojila obsluha 26. 4. v 1:03 hod. a v 1:07 hod. **záložní cirkulační čerpadla**, čímž vzhledem k nízké výkonové hladině způsobila **zvýšení celkového průtoku chladiva reaktorem nad dovolené hodnoty**. Takový provozní režim předpisy opět zakazovaly, a to právě z důvodu možného vzniku nestabilit, ke kterým skutečně došlo..

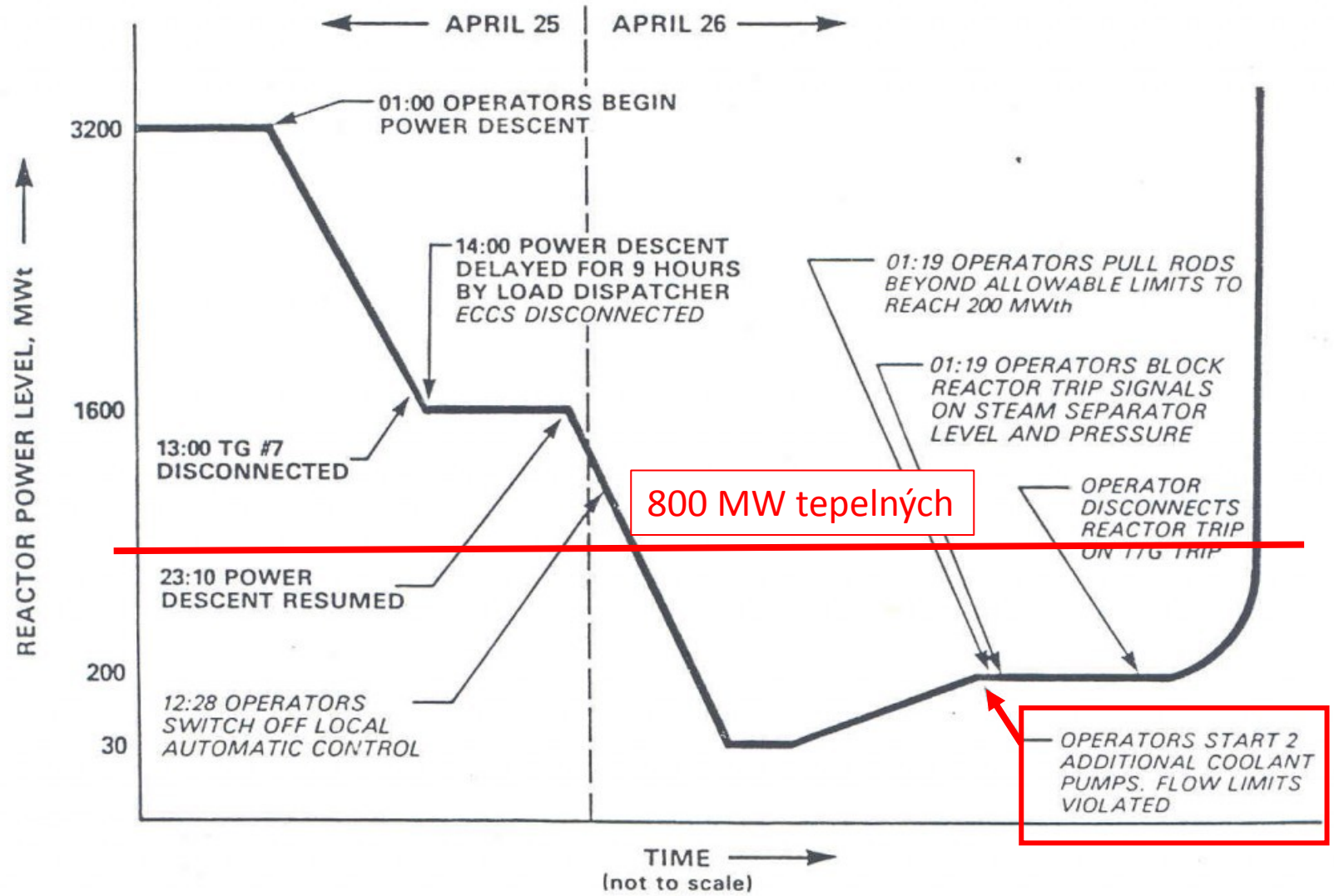


Figure 4.1 Chronology of the accident at the Chernobyl Nuclear Power Station (not to scale)

Černobylský „experiment“

Výkon reaktoru v průběhu experimentu

Rozhodující okamžik nastal 26.4. 1986 v 1:23:04 hod., kdy byl odstaven zbývající pracující turbogenerátor.

- růstu tlaku páry za současného poklesu průtoku chladiva reaktorem.
- růst výkonu reaktoru vlivem kladné zpětné vazby reaktivity
- „vypálení“ Xe → další růst
- operátor v 1:23:40 h spustil ručně havarijní ochranu.

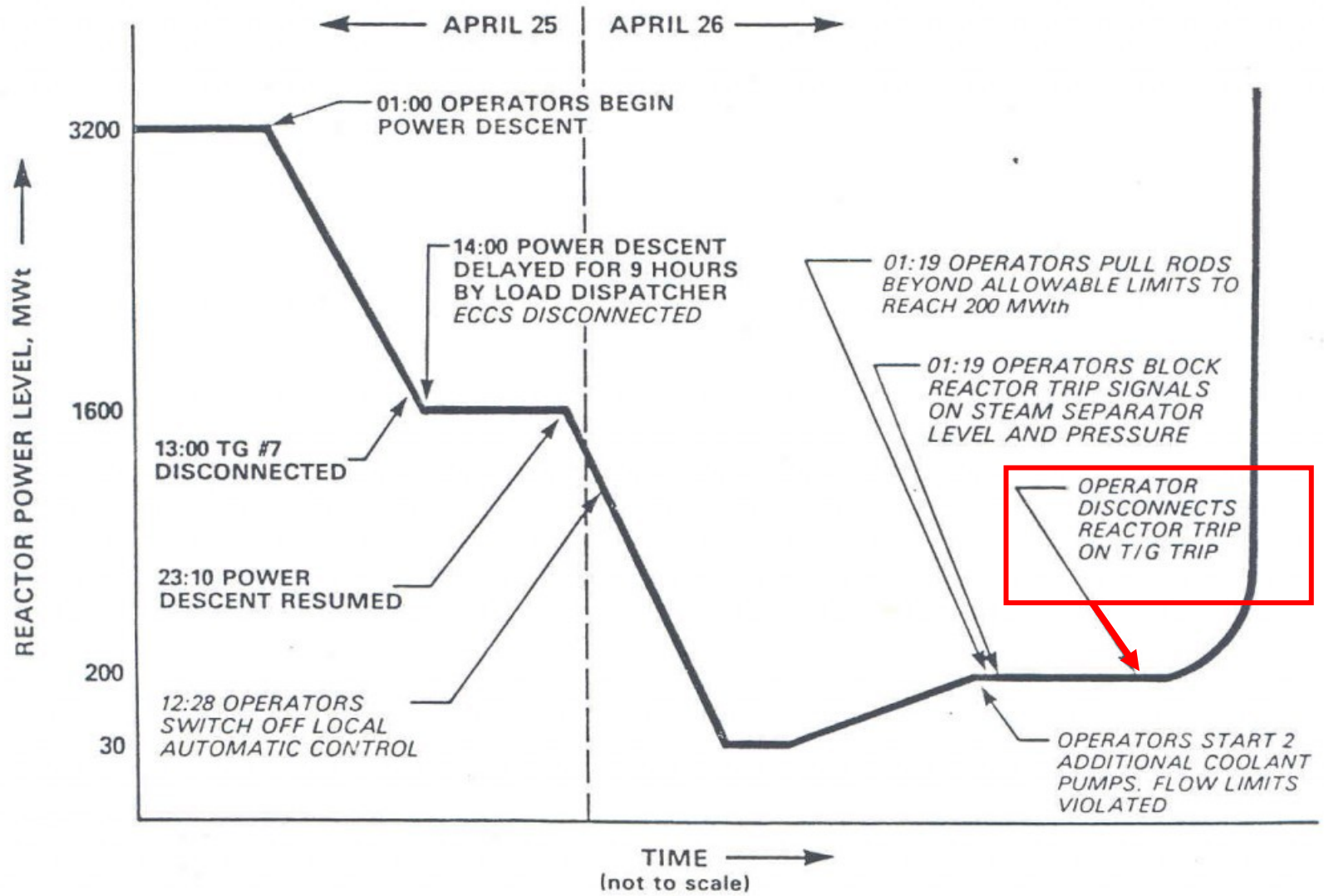


Figure 4.1 Chronology of the accident at the Chernobyl Nuclear Power Station (not to scale)

Černobylský „experiment“

Výkon reaktoru v průběhu experimentu

- Tento zásah však přišel už pozdě,
- pomalé zasouvání havarijních absorbčních tyčí při volném pádu.
 - Další zvýšení výkonu díky nevhodnému designu havarijních tyčí (grafitový nástavec) → poslední kapka v moři neblahých událostí
 - Pozdě přišly i automatické signály na ochranu reaktoru před překročením výkonu a rychlosti jeho růstu.

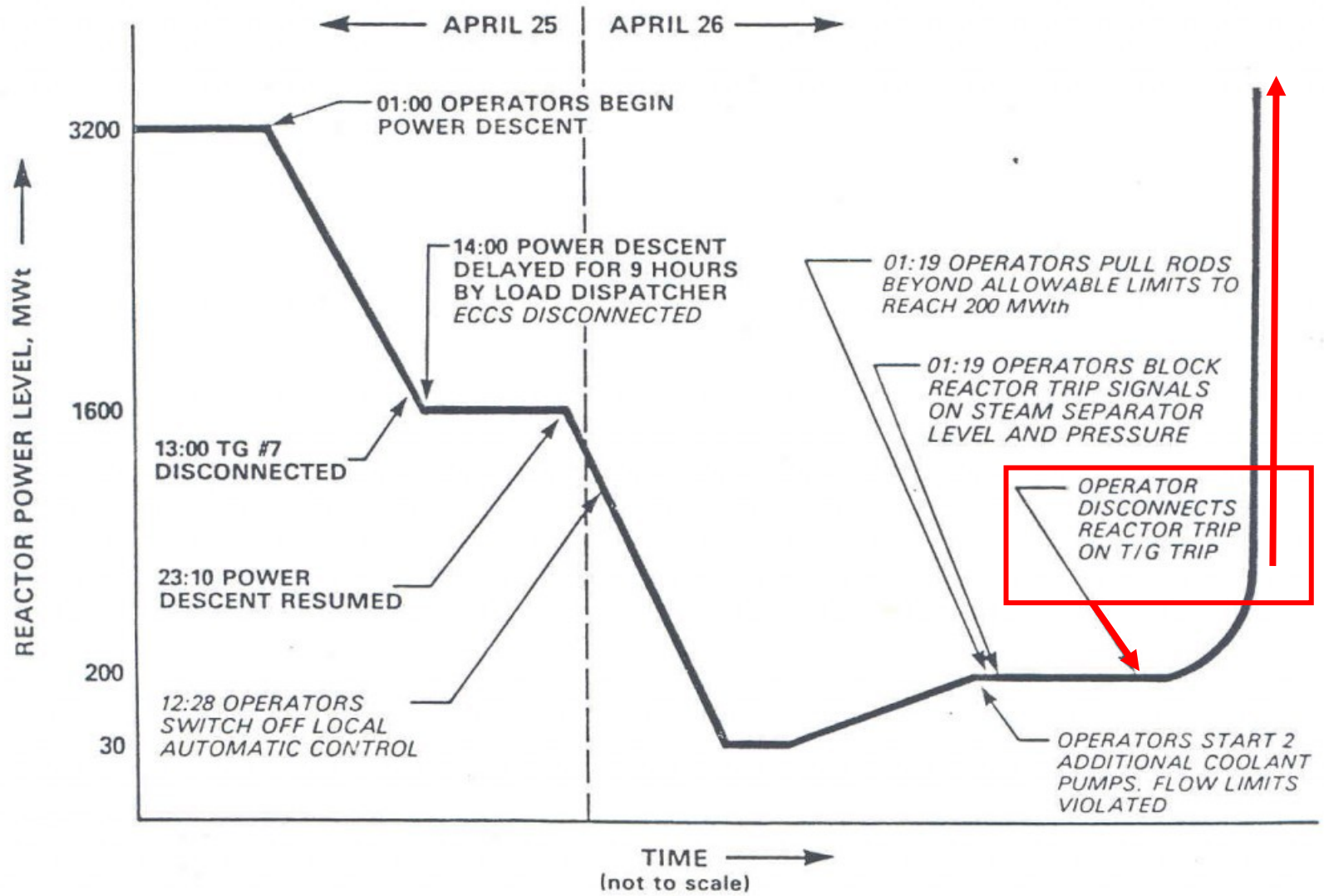


Figure 4.1 Chronology of the accident at the Chernobyl Nuclear Power Station (not to scale)

Černobylský „experiment“

Výkon reaktoru v průběhu experimentu

→ Výpočtově bylo odhadnuto, že **během asi 4 vteřin** po okamžiku 1:23:40 hod. dosáhl **výkon reaktoru asi stonásobek nominální hodnoty.**

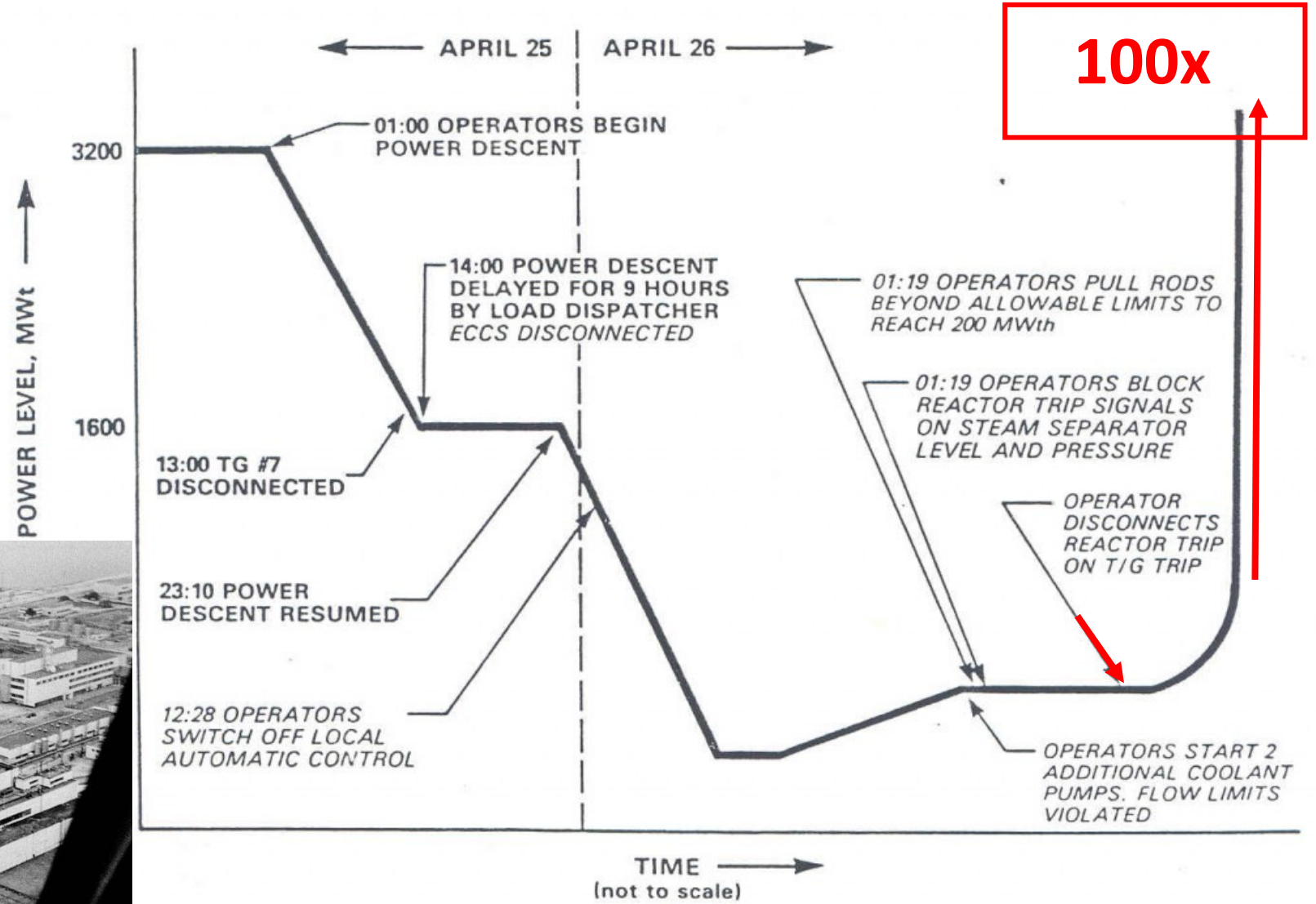
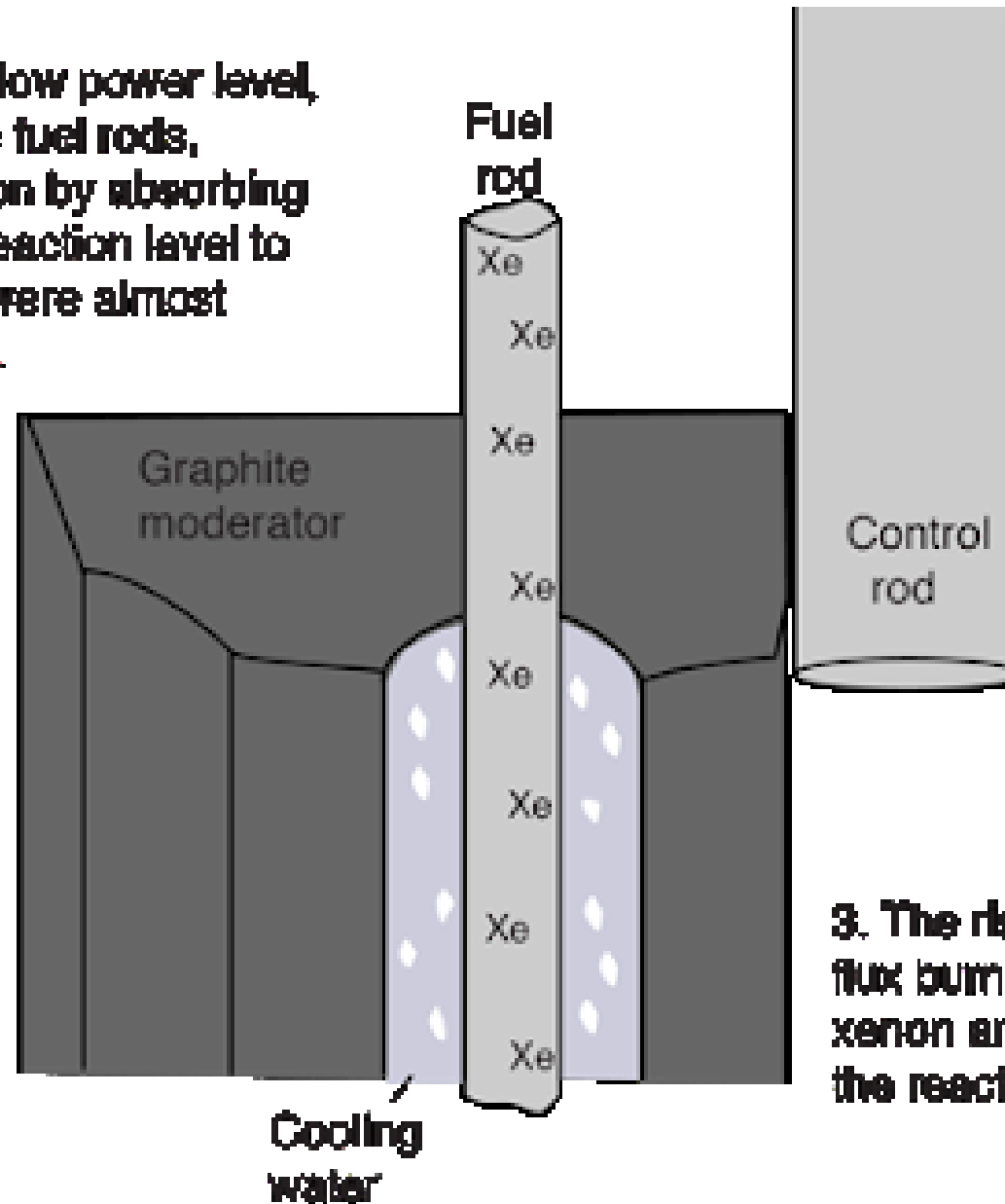


Figure 4.1 Chronology of the accident at the Chernobyl Nuclear Power Station (not to scale)

Critical Final Stages Leading to the Explosion

1. With the extremely low power level, xenon builds up in the fuel rods, "poisoning" the reaction by absorbing neutrons. To get the reaction level to rise, the control rods were almost completely withdrawn.

2. When the turbine was switched off to start the test, the number of feedwater pumps dropped from eight to four. Less pumping caused heating and steam voids in the cooling water. Absorbing fewer neutrons, these voids caused the reaction rate to rise rapidly.



5. Power surges to 100 times the normal operating power!!

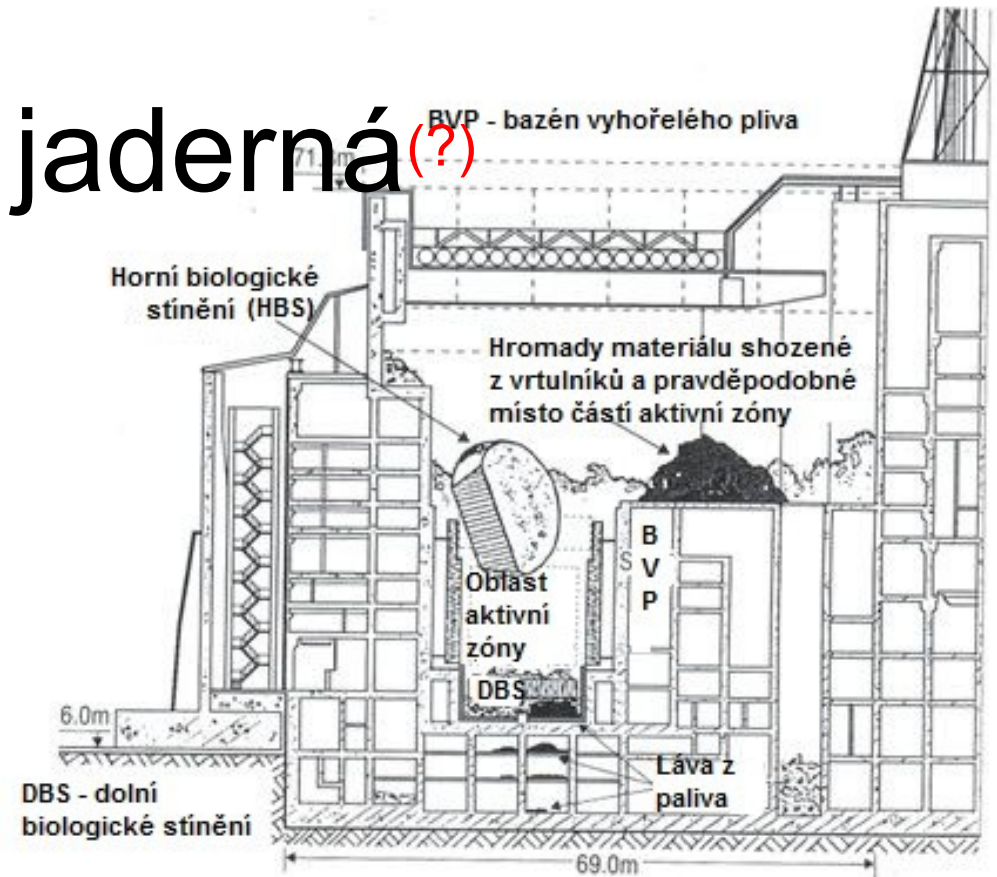
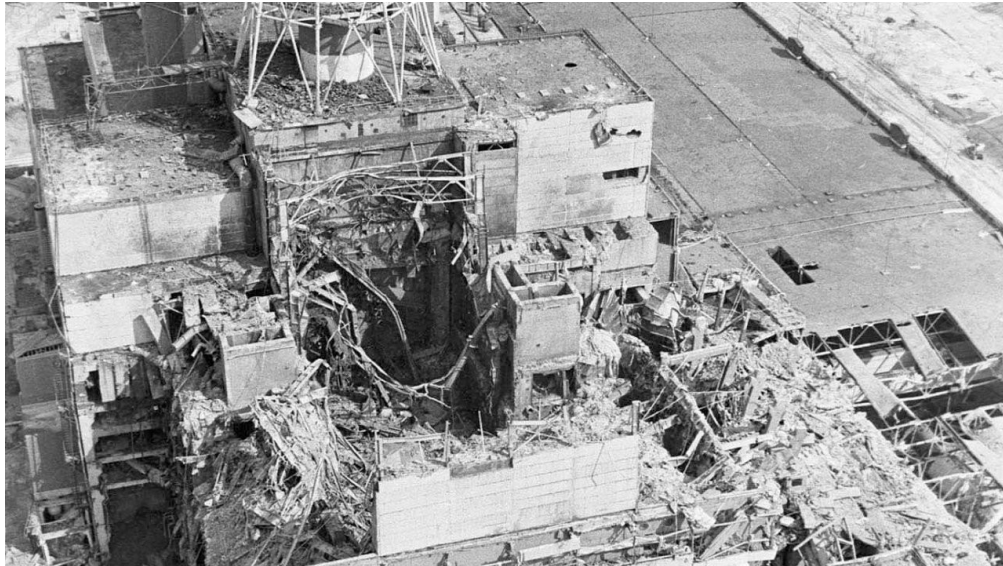
4. Manual control rod insertion comes too late, because it displaces water and actually increases the reaction rate before it can begin to absorb neutrons.

3. The rising neutron flux burned away the xenon and increased the reaction rate.

Černobyl - HBO



EXPLOZE, nikoliv však jaderná(?)



- → 2x parní exploze (nebo 1 parní + 1 vodíková), nikoli tedy jaderná exploze(?)
- 1500-2000 t kryt odhozen
- Hořící grafit a palivo (2. exploze) rozmetány do okolí
- + **obrovský únik radioaktivity** (reaktor $10^{19} - 10^{20}$ Bq, celková radioaktivita zemské kůry U $10^{23} - 10^{24}$, Th $10^{23} - 10^{24}$; při výbuchu únik 10^{15} Bq!!)
- **řetězová reakce se zastavila** (opak imploze u atomových zbraní)

PROČ?

- Reaktor trpěl určitými nebezpečnými nedokonalostmi
- Operátoři neznali tato rizika
- ♦ Když všechno zklame, je třeba přečíst si návod.
 - (tajeno, byl to „vojenský reaktor“ a horká oblast znalostí ve studené válce)
 - Porušení řady bezpečnostních pravidel
 - vypnutí celého řady bezpečnostních systémů, aby bylo možné dostatečně snížit výkon...
 - Nezkoušená směna, noční směna (oslavy 1. Máje, Kyjev ve dne potřeboval elektřinu a na Ukrajině byl tehdy velký nedostatek elektřiny)
- ♦ Žádný experiment nelze považovat za naprostý nezdár – vždy může konkrétně posloužit jako varovný příklad.“

LOKÁLNÍ NÁSLEDKY EXPLOZE A EXPOZICE LIKVIDÁTORŮ

- Nutno vyčistit střechy od grafitu – nejprve zkoušeli pomocí robotů, ti ale nevydrželi radioaktivitu
- Vojáci (záložáci) posláni likvidovat kusy silně radioaktivních kusů grafitu a dalších materiálů ze střechy – pobyt na střeše možný max. v řádu desítek sekund až minut, měli olověné zástěry ale nic moc ochrana
- I tak NoZ (nejvyšší dávky kromě prvních zasahujících hasičů) - úmrtí části likvidátorů



GLOBÁLNÍ NÁSLEDKY EXPLOZE

- v průběhu prvního dne proběhlo asi 25 % z celkového úniku,
- zbývající únik měl formu dlouhodobého děje trvajícího přes 9 dní (hořící grafit vytahoval radioaktivní prvky komínovým efektem do atmosféry).



The radioactive gases and particles released in the accident were initially carried by the wind in **westerly** and **northerly directions**. On subsequent days, the winds came from all directions. The deposition of radionuclides was governed primarily by precipitation occurring during the passage of the radioactive cloud, leading to a complex and variable exposure pattern throughout the affected region, and to a lesser extent, the rest of Europe.

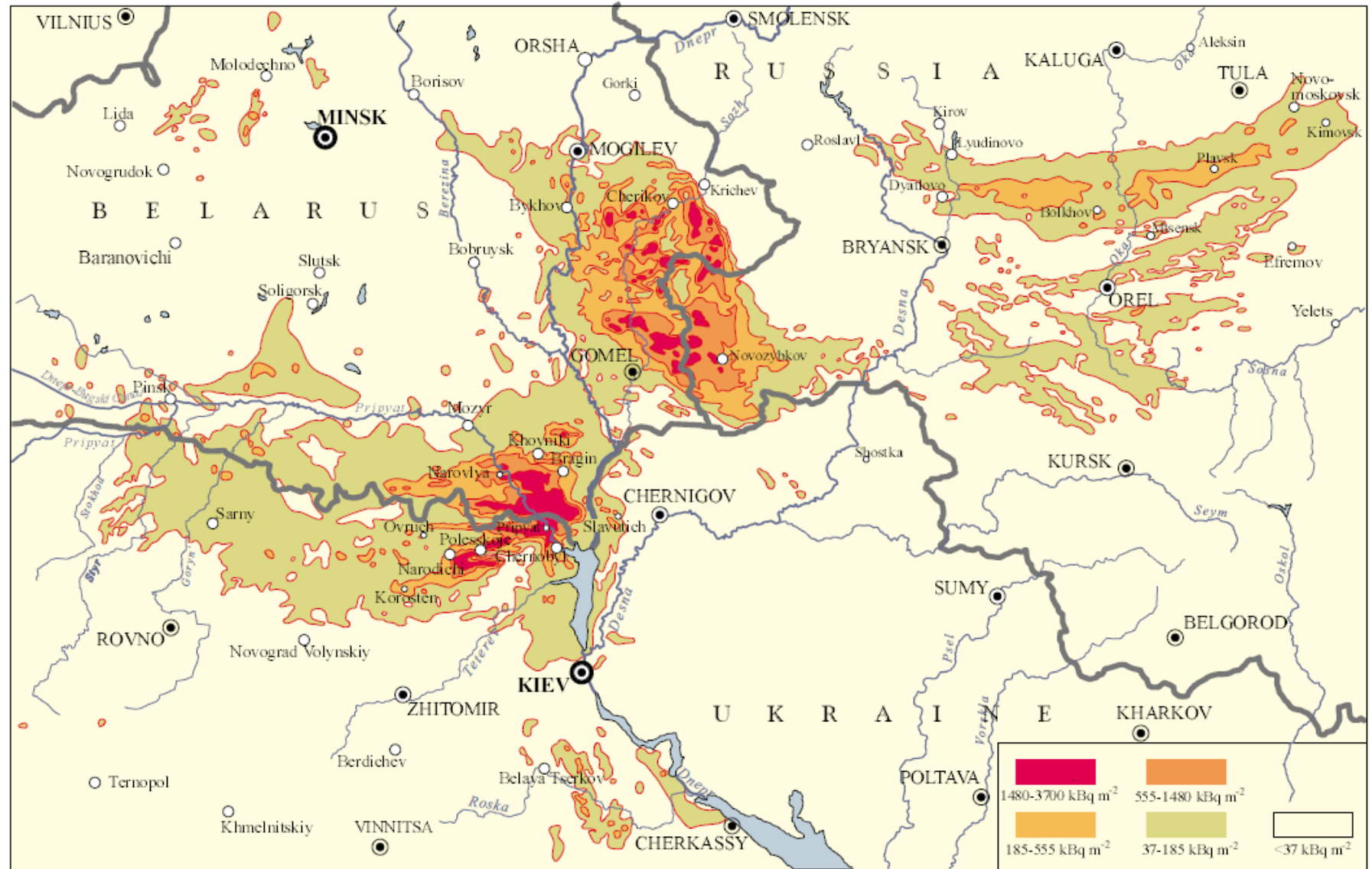
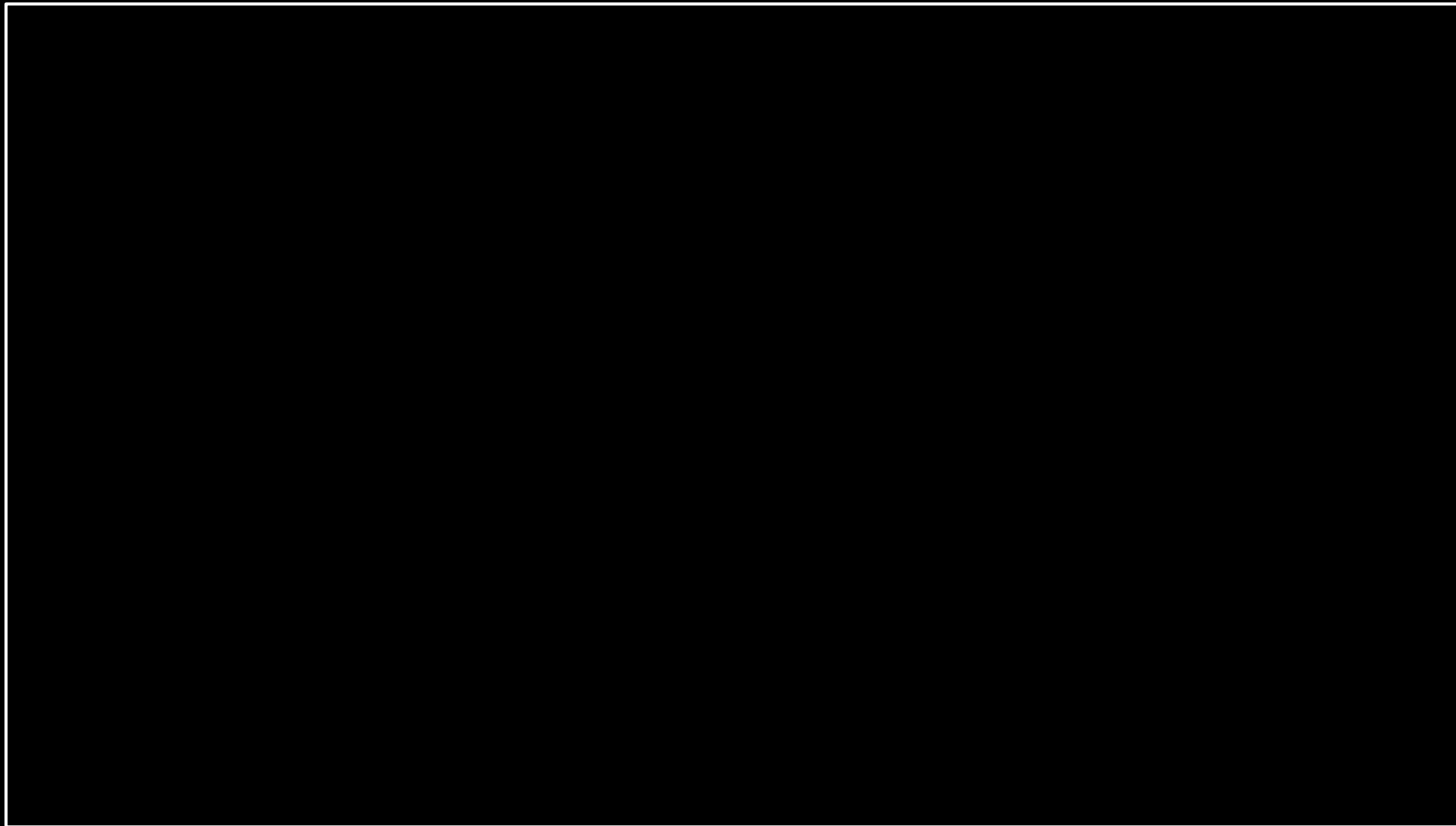


Figure VI. Surface ground deposition of caesium-137 released in the Chernobyl accident [11, 13].

Šíření radioaktivního mraku nad Evropou



- Hlavně
- ^{131}I ,
- ^{134}Cs
- ^{137}Cs

- ^{131}I

krátký $T_{1/2}$ – 8 dní, ale biogenní radionuklid (vysoký příjem v kontaminovaném mléce → děti → štítná žláza)

- ^{137}Cs

$T_{1/2}$ - 30,4 roku, biologický poločas je 14 dní; hromadí se ve svalech

Únik [Bq]	Černobyl	Fukushima
Xe-133	6,5E+18	1,1E+19
I-131	1,8E+18	1,6E+17
Cs-134	5,4E+16	1,8E+16
Cs-137	8,5E+16	1,5E+16
Te-132	1,2E+18	7,6E+14
Sr-89	1,2E+17	2,0E+15
Sr-90	1,0E+16	
Ba-140	2,4E+17	3,2E+15
lidský faktor	selhal	absolutorium
technologie	riziková	vyspělá

**Třetina kanců v saských lesích je tak radioaktivní, že nesmí na talíř
Na Šumavě žijí radioaktivní divočáci, může za to houba jelenka
Radioaktivní kanci žijí i v Česku. Lidé se ale bát nemusí, říká expert**



ation of Chernobyl's radiation.1

¹³⁷Cs:

fyzikální poločas 30 let
biologický poločas 13 dní
hlavním zdrojem
radioaktivity je podzemní
houba jelenka obecná
(kontaminovaná
černobylským spadem,
hlavně v oblastech, kde
zrovna přšelo)



EU limit: 600 becquerelů na kilogram masa, některá kusy překročily hodnotu až 10x

Přímé oběti – deterministické + neradiační újmy

- 2 pracovníci smrt ihned (jedno tělo doposud nenalezeno)
- 134 potvrzených případů NzO
- 28 zahynulo v následujících dnech
- 19 později (do 2 týdnů)
- 4 letci při havárii vrtulníku
- Předpoklad +3 potápěči (nakonec přežili)
(nutné otevřít ventily v silně radioaktivní vodě; nahromadění vody pod reaktorem následkem snah o jeho chlazení, pokud by se masa reaktoru protavila, reakcí s vodou by došlo k další explozi a to by situaci značně zhoršilo → opět ale pozor, i v „seriózních pořadech se někdy mluví o riziku „obrovské jaderné exploze“, která by zničila Evropy – TO ALE ROZHODNĚ NEHROZILO!)



Average effective doses

26 April 1986, zpráva UNSCEAR 2006

Summary of average accumulated doses to affected populations from Chernobyl fallout

Population category	Number	Average dose (mSv)
Liquidators (1986–1989)	600 000	~100
Evacuees from highly-contaminated zone (1986)	116 000	33
Residents of “strict-control” zones (1986–2005)	270 000	>50
Residents of other ‘contaminated’ areas (1986–2005)	5 000 000	10–20

někteří
1-10ky Sv

zhruba odpovídá RDG žaludku nebo
panoramatickému snímku zubů (až 60 mSv)

limitní hodnota za rok pro radiačního pracovníka

LIKVIDACE

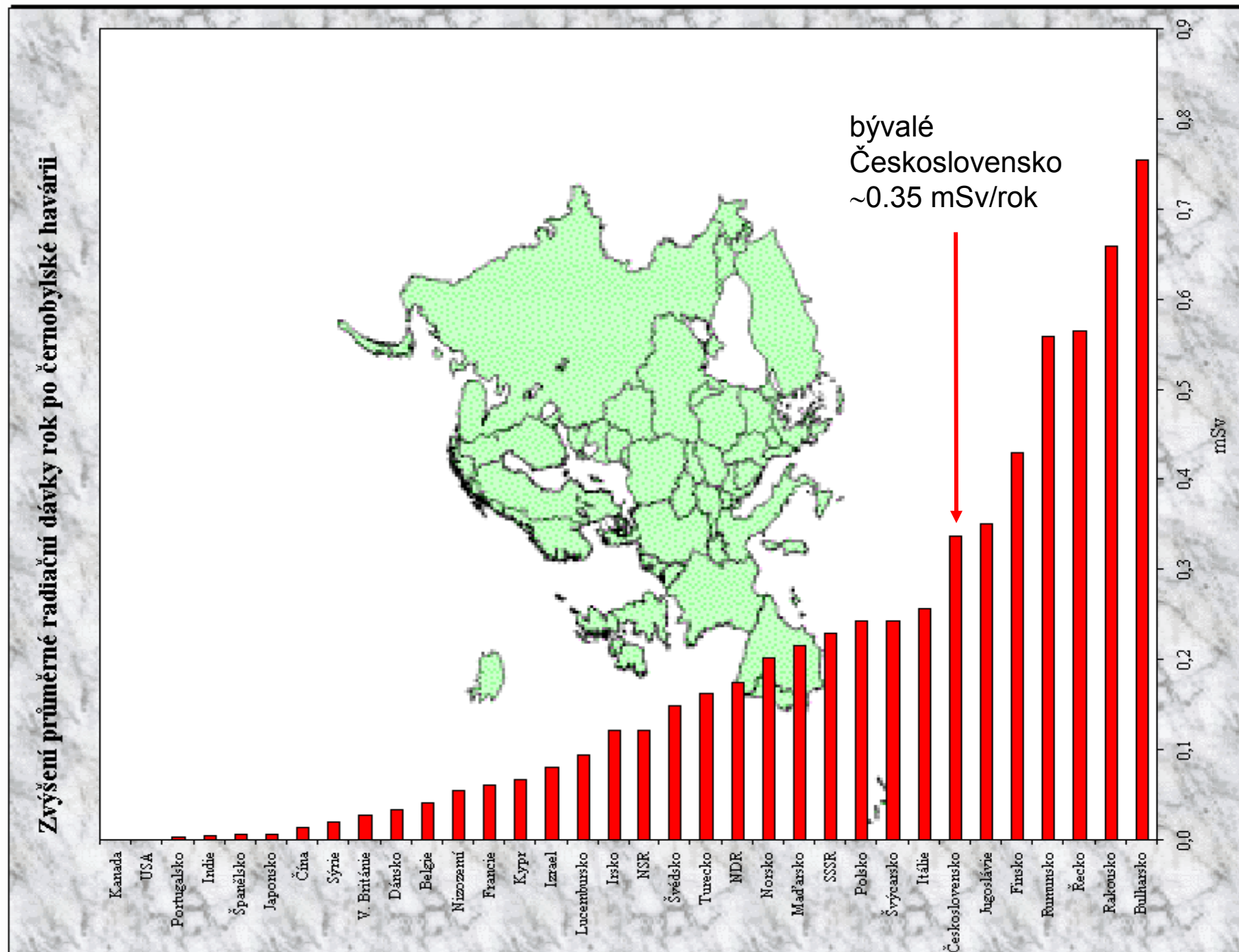
- 10 dní únik radioaktivity než se povedlo tomu zamezit (5 % radioaktivní masy reaktoru; 10^{18} Bq)
- Poté dekontaminace (200 000 likvidátorů; 10 % dávka >250 mSv, někteří ale >1 000 mSv)
- 250 mSv – limit ozáření pro pracovníky v kritických situacích; 100 mSv/5 let – limit pro pracoviště s IZ
- Kosmonauti na ISS – 100ky (200-300) mSv – v závislosti na době pobytu a aktivitě Slunce)
- Let na Mars: očekávání 2 Sv, ale v cca. 2 letech
- Ale: záleží zde výrazně na dávkovém příkonu – jako při opalování (hasiči a první záchranáři: 2000 mSv → NzO, >4000 až >6000 mSv – bez šance na přežití)
- Do 1 roku postaven provizorní sarkofág
- (celkově 530 000 likvidátorů; střední hodnota dávky pozdějších likvidátorů 113 mSv)

ČERNOBYLSKÁ HAVÁRIE

26 April
1986, zpráva **UNSCEAR**
2001, 2006

**Průměrná dávka za
první rok po nehodě
mimo Rusko, Bělorusko a
Ukrajinu: <1 mSv**
(s progresivním poklesem
v dalších letech)

Celoživotní dávka:
cca. 2 – 5x dávka z prvního
roku. **Porovnatelné s roční
dávkou z radiačního pozatí**



V kontaminovaných oblastech byl zaznamenán zřetelný nárůst případů rakoviny štítné žlázy

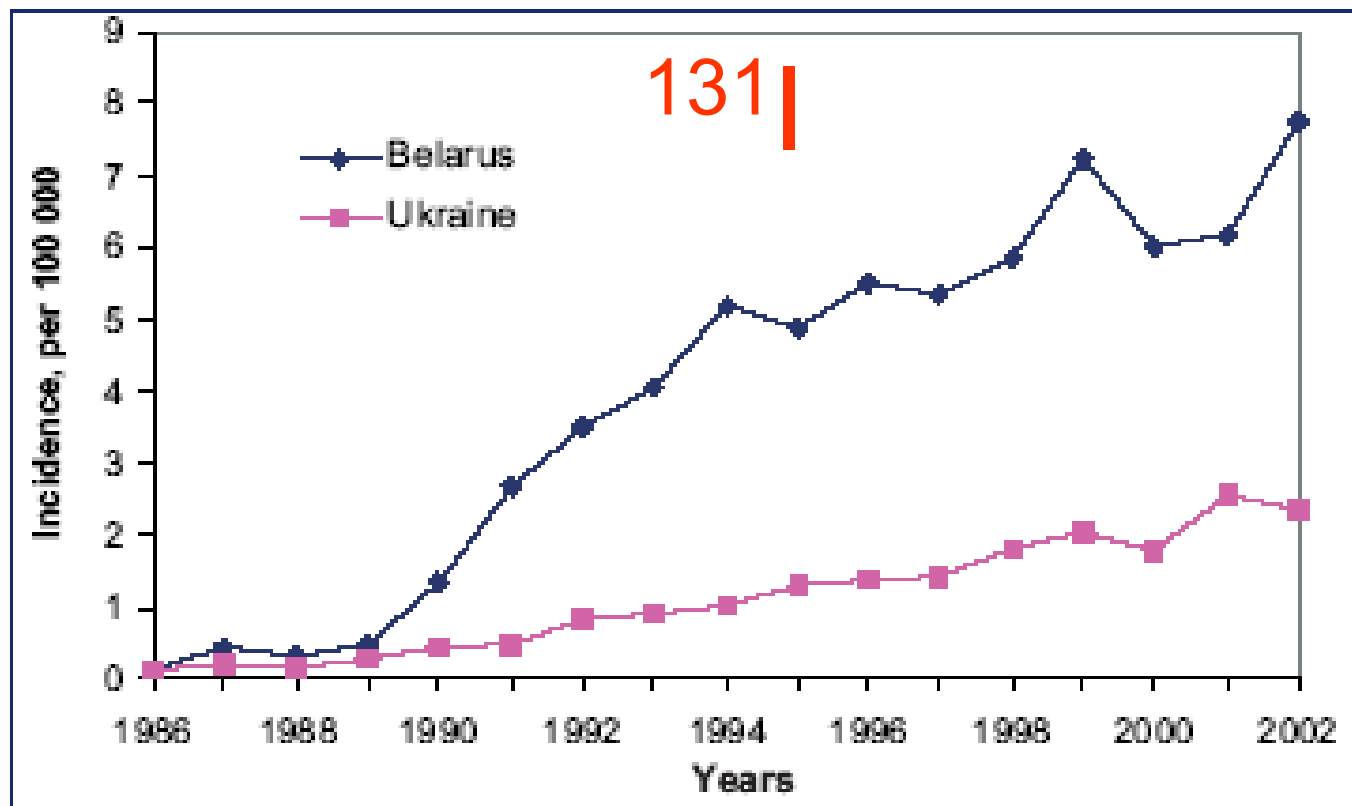


FIG. 3. Incidence rate of thyroid cancer in children and adolescents exposed to ^{131}I as a result of the Chernobyl accident (after Jacob et al., 2005).

Následky černobylské havárie – ostatní typy rakovin a leukémie

- ve skupině likvidátorů (>150 mSv) v letech mezi 1986 a 1996 asi **dvojnásobný výskyt leukémií** oproti kontrolním skupinám (+ katarakta)
- pro ostatní obyvatelstvo je **nárůst** leukémií **neprůkazný**. Je možné že se výsledky s postupem času podaří upřesnit, avšak vzhledem k poklesu rizika vzniku radiačně vyvolaných leukémií několik dekád po ozáření je další zvýšení incidence nepravděpodobné
- u ostatních typů solidních nádorů (kromě nádorů štítné žlázy) jsou závěry vzhledem k minimálním obdrženým dávkám a rozdílům mezi sledovanými skupinami též statisticky **neprůkazné**
- Nicméně, vzhledem k pomalejšímu vývoji solidních nádorů (10-15 let oproti leukémiím) nelze zvýšení incidence těchto případů ještě vyloučit
- Nutno však poznamenat, že nárůst rakoviny i úmrtnosti byl v RF/Ukraině/Bělorusku pozorován již před černobylskou havárií. Navíc vyšší záchyt následkem cíleného sledování ozářených osob

Narušení plodnosti a genetické defekty následkem Černobylské havárie – nebyly prokázány

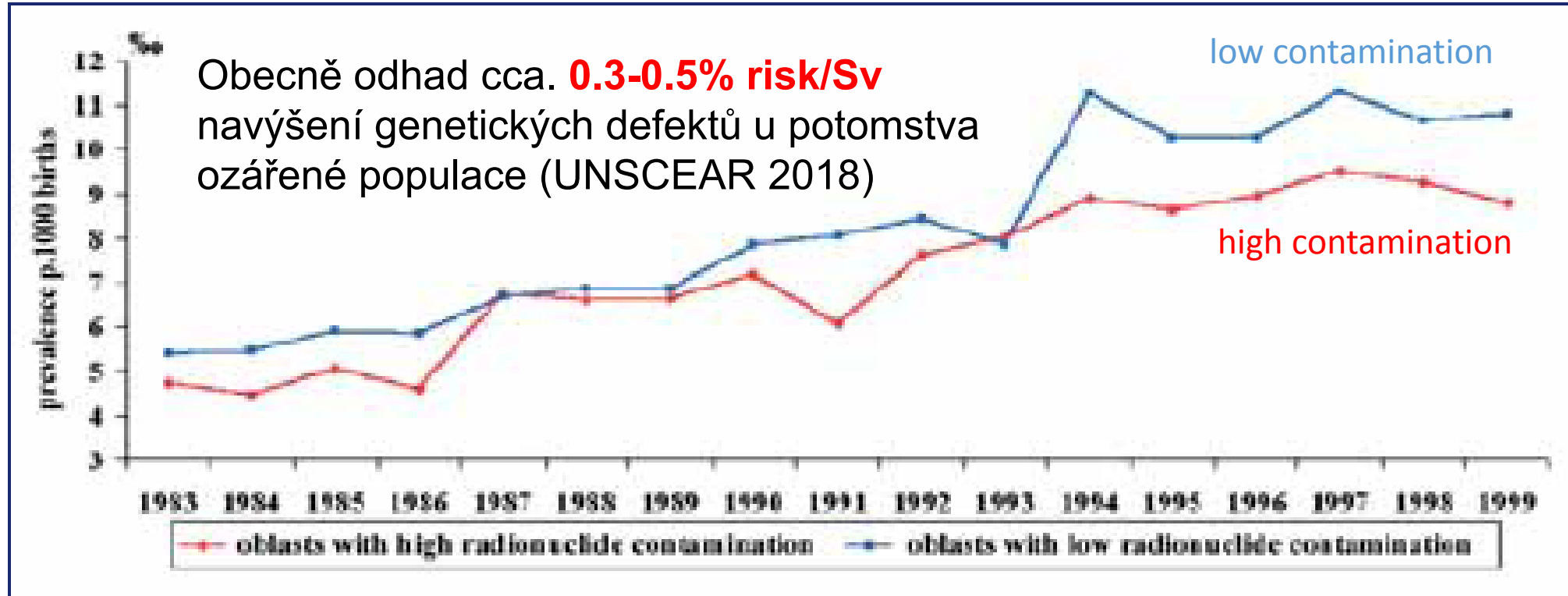
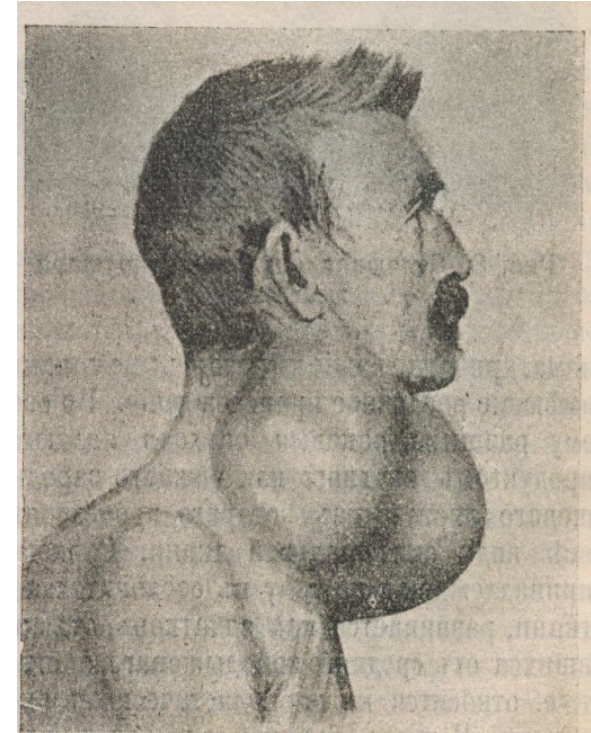


FIG. 4. Prevalence at birth of congenital malformations in 4 oblasts of Belarus with high and low levels of radionuclide contamination (Lasyuk et al., 1999).

určitý nárůst kongenitálních malformací byl pozorován jak v zamořených tak nezamořených oblastech – **nejedná se proto o následek ozáření, ale patrně lepší registrace případů**

Prokázaný následek černobylské havárie – Rakovina štítné žlázy

- Jeden z hlavních polutantů: **^{131}I**
- **^{131}I** hrál důležitou úlohu zejména v několika prvních měsících po havárii ($T_{1/2} = 8 \text{ d}$)
- Jedná se **biogenní radionuklid** (nahrazuje v organismu běžný jód, jelikož organismus nemá žádné prostředky k rozpoznání radioaktivního isotopu – v tom právě spočívá jeho nebezpečnost)
- Štítná žláza v rámci svého metabolismu vycytává jód z krevního oběhu – radioaktivní ^{131}I , který se do těla dostal inhalací nebo prostřednictvím kontaminované stravy, se tak **akumuluje ve štítné žláze**, což vede k významnému ozáření tohoto orgánu
- zejména **mléko** obsahuje velké množství radioaktivního jódu → Nejcitlivější skupinou jsou děti – pití mléka + vyšší citlivost k IZ obecně, sčítání dávek z vnitřní kontaminace během celého života a další faktory – dá se proto i nadále předpokládat nárůst případů rakoviny štítné žlázy následkem havárie
- **Štítná žláza** je navíc **jedním z nejcitlivějších orgánů** vzhledem ke stochastickým účinkům IZ
- Štítná žláza tedy může být i přes relativně nízkou okolní kontaminaci ozářena dostatečně vysokou dávkou vedoucí ke vzniku rakoviny



CITLIVOST BUNĚK K IZ – Stochastické účinky

- **NEJCITLIVĚJŠÍ**

1. kostní dřeň
2. plíce
3. žaludek a střevo (u žaludku se donedávna myslelo, že je vysoce odolný)

- **VELMI CITLIVÉ**

1. mléčná žláza (uvažuje se o jejím přeřazení do první skupiny – přehodnocení strategie mammografických vyšetření. Mnoho vyšetřovaných pacientech navíc nese mutaci v genu BRCA1 nebo BRCA2, jejichž produkty jsou důležité pro reparaci poškození DNA – tato skutečnost v kombinaci s mammografií může teoreticky dále zvyšovat riziko vývoje nádoru)
2. štítná žláza

- **ODOLNÉ**

1. svaly a nervová tkáň
2. oční čočka (100% odolnost, doposud nebyl zaznamenán žádný případ rakoviny čočky)

ČERNOBYLSKÁ HAVÁRIE

26. březen 1986, zpráva **UNSCEAR 2006**

- **CONCLUSIONS.**

- ... Some of the people who dealt with the emergency lost their lives. Although those **exposed as children and the emergency and recovery workers are at increased risk** of radiation-induced effects, the vast majority of the population need not live in fear of serious health consequences due to the radiation from the Chernobyl accident. **For the most part, they were exposed to radiation levels comparable to or a few times higher than the natural background levels**, and future exposures continue to slowly diminish as the radionuclides decay... from the radiological point of view, generally positive prospects for the future health of most individuals should prevail.

The Chernobyl Forum: 2003–2005

Because of the relatively low dose levels to which the populations of the Chernobyl affected regions were exposed, there is no evidence or any likelihood of observing decreased fertility among males or females in the general population as a direct result of radiation exposure. **These doses are also unlikely to have any major effect on the number of stillbirths, adverse pregnancy outcomes or delivery complications or the overall health of children.** Birth rates may be lower in 'contaminated' areas because of concern about having children (this issue is obscured by the very high rate of medical abortions) and the fact that many younger people have moved away. **No discernable increase in hereditary effects caused by radiation is expected based on the low risk coefficients estimated by UNSCEAR (2001)** or in previous reports on Chernobyl health effects. Since 2000, there has been no new evidence provided to change this conclusion. There has been a modest but steady increase in reported congenital malformations in both 'contaminated' and 'uncontaminated' areas of Belarus since 1986; see Fig. 4. This does not appear to be radiation-related and may be the result of increased registration.

KATASTROFA V ČERNOBYLSKÉ JADERNÉ ELEKTRÁRNĚ

26. dubna 1986

JAK NÁS INFORMOVALA MÉDIA

Havárie reaktoru

MOSKVA — Rada ministrů SSSR včera oznámila, že na Černobylské jaderné elektrárně došlo k havárii, při níž byl poškozen jeden z reaktorů. Jsou podnikány kroky k odstranění následků a postiženým je poskytována pomoc. Byla vytvořena vládní komise. Havárie v Černobylské jaderné elektrárně je první havárií tohoto druhu v SSSR. V jiných zemích došlo k podobným incidentům nejménou. Podle údajů společenské organizace Kritická masa bylo mj. v USA jen v roce 1979 zaznamenáno 2300 havárií, poruch a jiných závad.

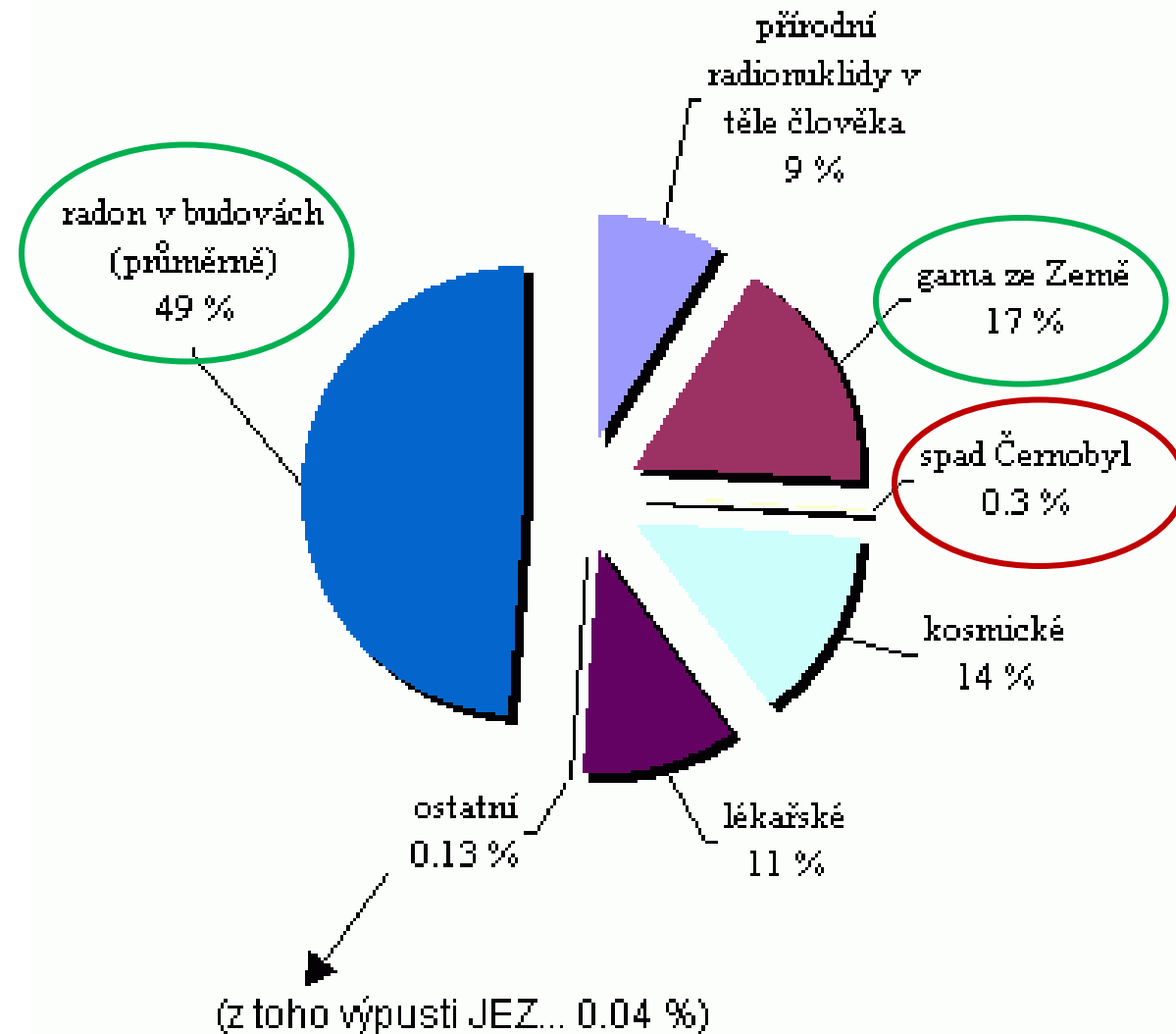
ROZDĚLENÍ ZDROJŮ IZ

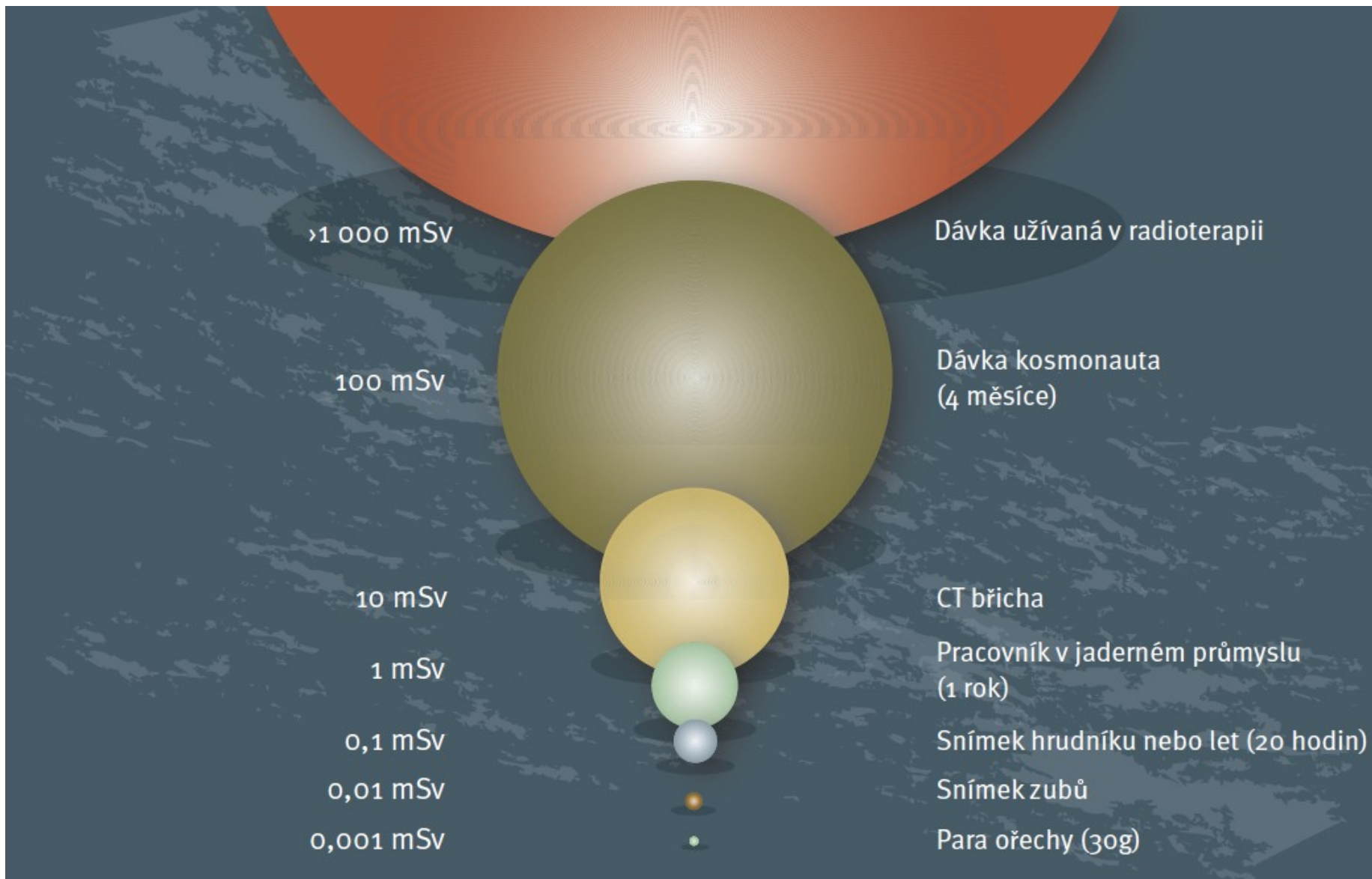
- **PŘÍRODNÍ ZDROJE**
 - Kosmické záření ~15%
 - Zemské záření (^{40}K) ~17%
 - Potravní řetězec + vnitřní ozáření (^{40}K , ^{14}C) ~7%
 - **RADON**
~48%
 - $\Sigma = \sim 87\%$ celkové dávky za rok ~
2,4 mSv/rok (v ČR ~ 3,4 mSv/rok)
- **UMĚLÉ ZDROJE**
 - **Zdravotnictví** ~93% ze všech umělých zdrojů, průměr = 0,6-1 mSv/rok
 - **Jaderná energetika ~1%**
 - celková zátěž z Černobylu pro ČR ~3mSv
 - Profesionální ozáření ~2%
 - Radioaktivní spad (následkem testů atomových zbraní) ~2%
 - Různé další zdroje ~2%

Největší podíl na absorbovaných dávkách mají přírodní zdroje (zejména RADON), z umělých zdrojů největší zátěž představuje ZDRAVOTNICTVÍ

DÁVKY PRO OBYVATELSTVO Z JADERNÝCH KATASTROF VŠAK STÁLE JEN MINIMÁLNÍ VE SROVNÁNÍ S PŘIROZENÝM POZADÍM

Rozdělení dávek obyvatelstvu





Připomenutí průměrné ozáření člověka přírodními zdroji 2,4 mS/rok
(rozmezí 1 – 10 mS/rok)

Základní limity: běžný člověk 1 mSv/rok
(nad pozadím) **pracovník se zářením 50 mSv/rok**



Jaké ozáření přinášejí různé běžné činnosti:

RTG vyšetření plic 0,04 – 0,4 mSv

CT (počítačová tomografie) 7 mSv

Jeden 7 hodinový let 0,05 mSv

Posádky civilních letadel ročně 2 - 3 mSv

Skylab 4 za 4 měsíce (440 km): 178 mSv (denně 1,5 mSv)

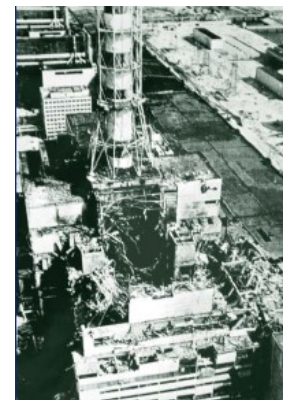
CESTA NA MARS cca. 2 Gy/2 roky

Havárie v Černobylu:

Bezprostřední účastníci: i několik Sv

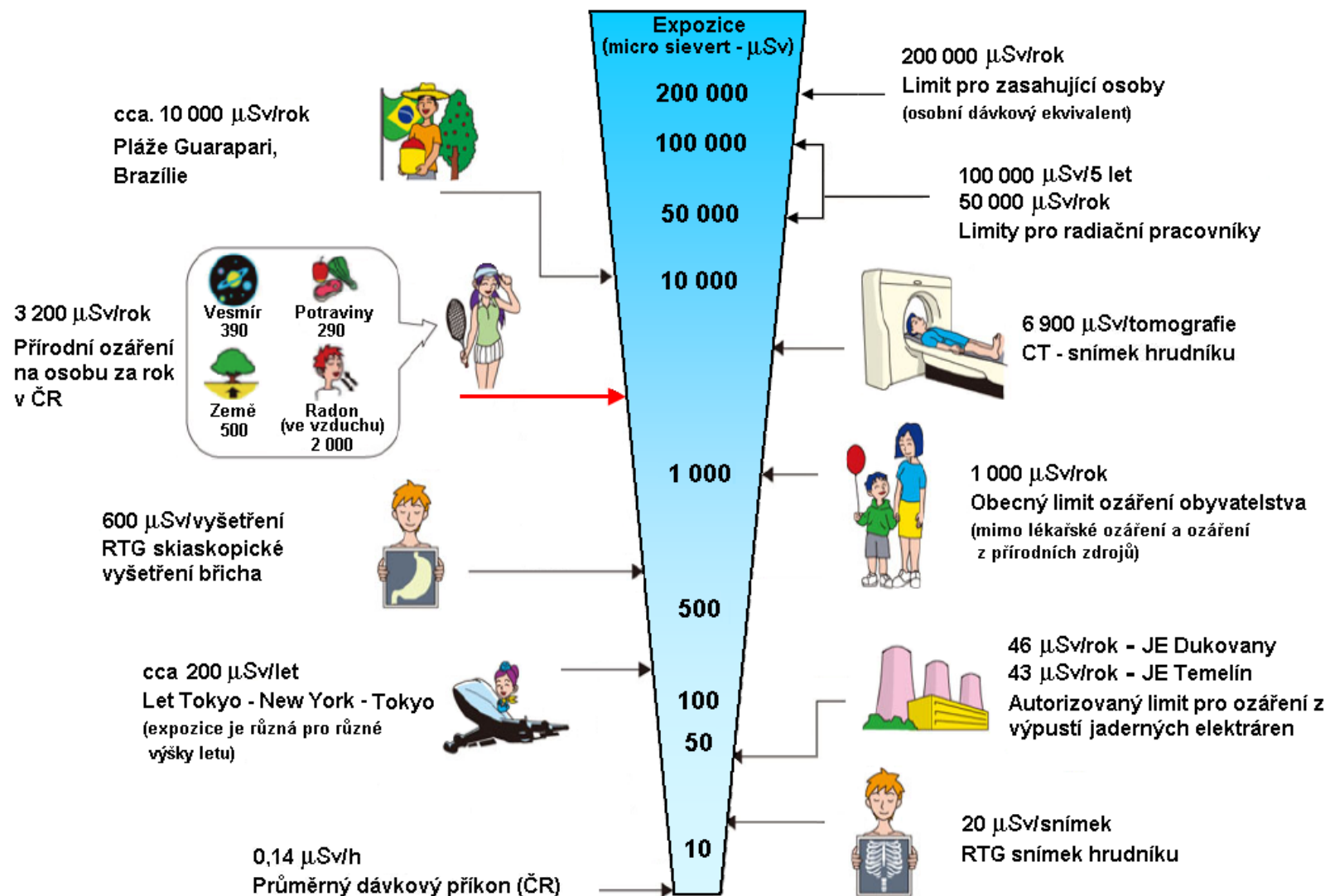
Hodnota pro pozdější likvidátory:
střední 100 mSv maximum 500 mSv

Evakuované obyvatelstvo 0,1 – 380 mSv



Příklady některých expozičních ionizujícího záření včetně limitů platných v ČR

Jednotky : μSv



*Počet úmrtí
na 1 milion
obyvatel za rok*

Činnost

Dobrovolná rizika

Kouření (20 cigaret denně)	5 000
Pití (jedna láhev vína denně)	75
Jízda na motocyklu	20 000
Automobilové závody	1 200
Horolezectví	140
Řízení automobilu	170
Používání antikoncepčních pilulek	20

Nedobrovolná rizika

Přejetí automobilem (Velká Británie)	60
Povodně (USA)	2,2
Zemětřesení (Kalifornie)	1,7
Tornáda (střední západ USA)	2,2
Bouře (USA)	0,8
Přírodní katastrofy celkem	1
Zřícení letadla (Velká Británie)	0,02
Výbuch tlakových nádob (USA)	0,05
Únik z jaderných elektráren (na hranici pozemku elektrárny -USA)	0,1
Emise oxidu siřičitého	3
Protržení hrází (Holandsko)	0,1
Chřipka	200

Tabulka 1: Dobrovolná a vnucená rizika

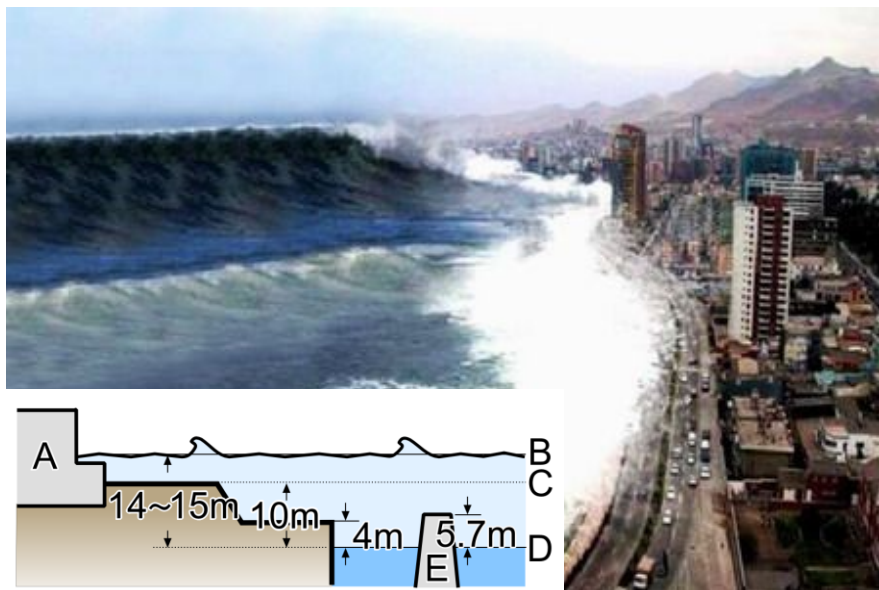
1 mSv = 30 cigaret =
5 000 km autem v
běžném provozu

Tab. 2 **Přístup radiační ochrany k označení rizika
při ozáření malými dávkami**

Velikost efektivní dávky	Riziko
nižší než 0,1 mSv	zanedbatelné
0,1 mSv - 1 mSv	minimální
1 mSv - 10 mSv	velmi nízké
10 mSv - 100 mSv	nízké

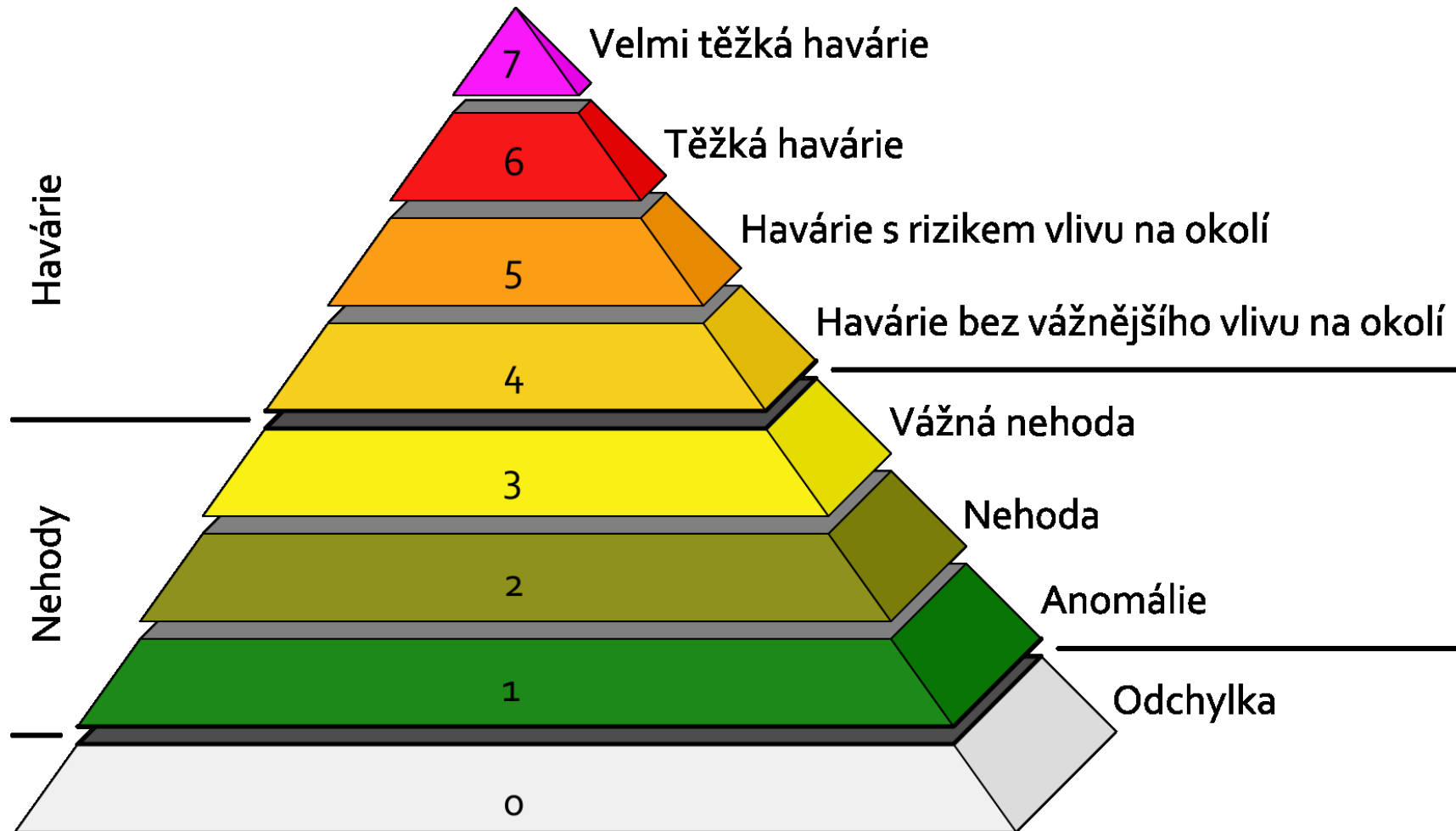
KATASTROFA JADERNÉ ELEKTRÁRNY VE FUKUSHIMĚ

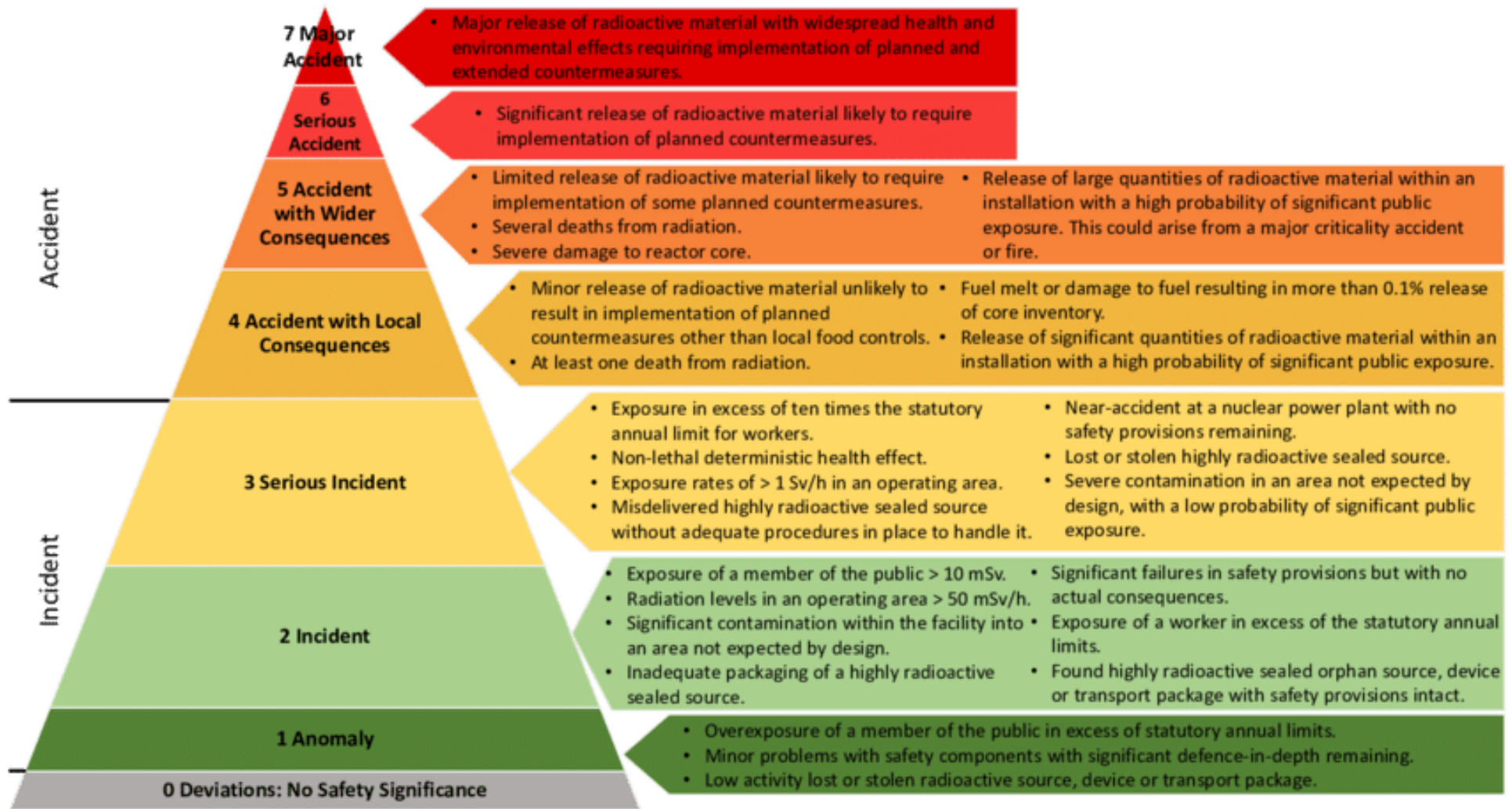
11. březen 2011 – 5. VÝROČÍ



- Silné zemětřesení (8.9, 7, 6.6) + obří tsunami
- >19 000 lidí zemřelo
- Havárie v JE Fukushima-1
- Přes 150 000 obyvatel evakuováno
- prozatím nebyla potvrzena žádná úmrtí nebo nemoci způsobené ozářením
- Více než 1000 evakuovaných obyvatel zemřelo na následky samotné evakuace, ať již kvůli pokročilému věku, nebo z důvodu chronických onemocnění
- <http://euroradio.fm/en/report/earthquake-and-tsunami-destroyed-fukushima-1-npp-japan-1-year-ago-101937>

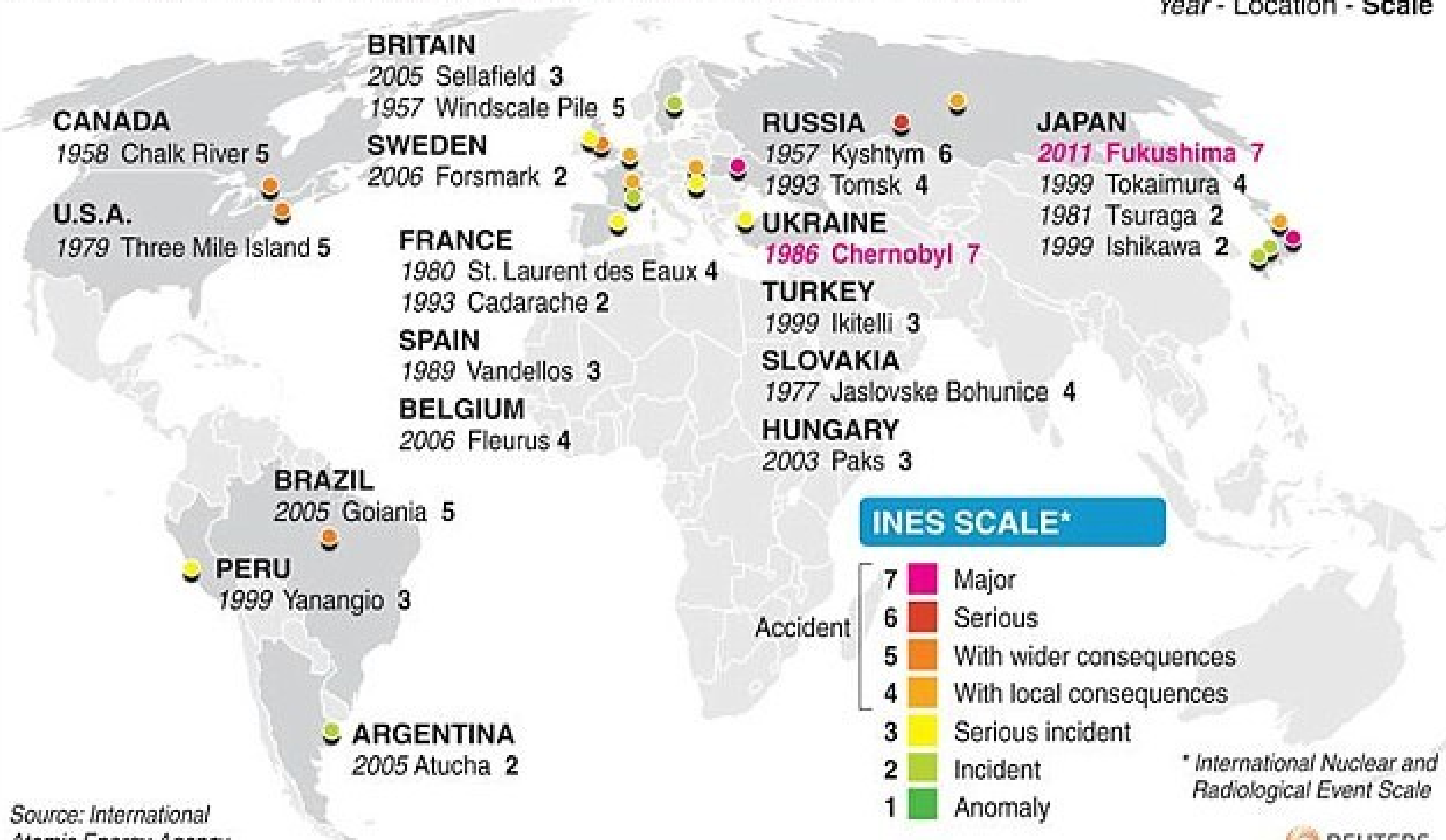






GLOBAL NUCLEAR INCIDENTS SINCE 1956

COUNTRY
Year - Location - Scale



Source: International Atomic Energy Agency

* International Nuclear and Radiological Event Scale

Rating nuclear danger

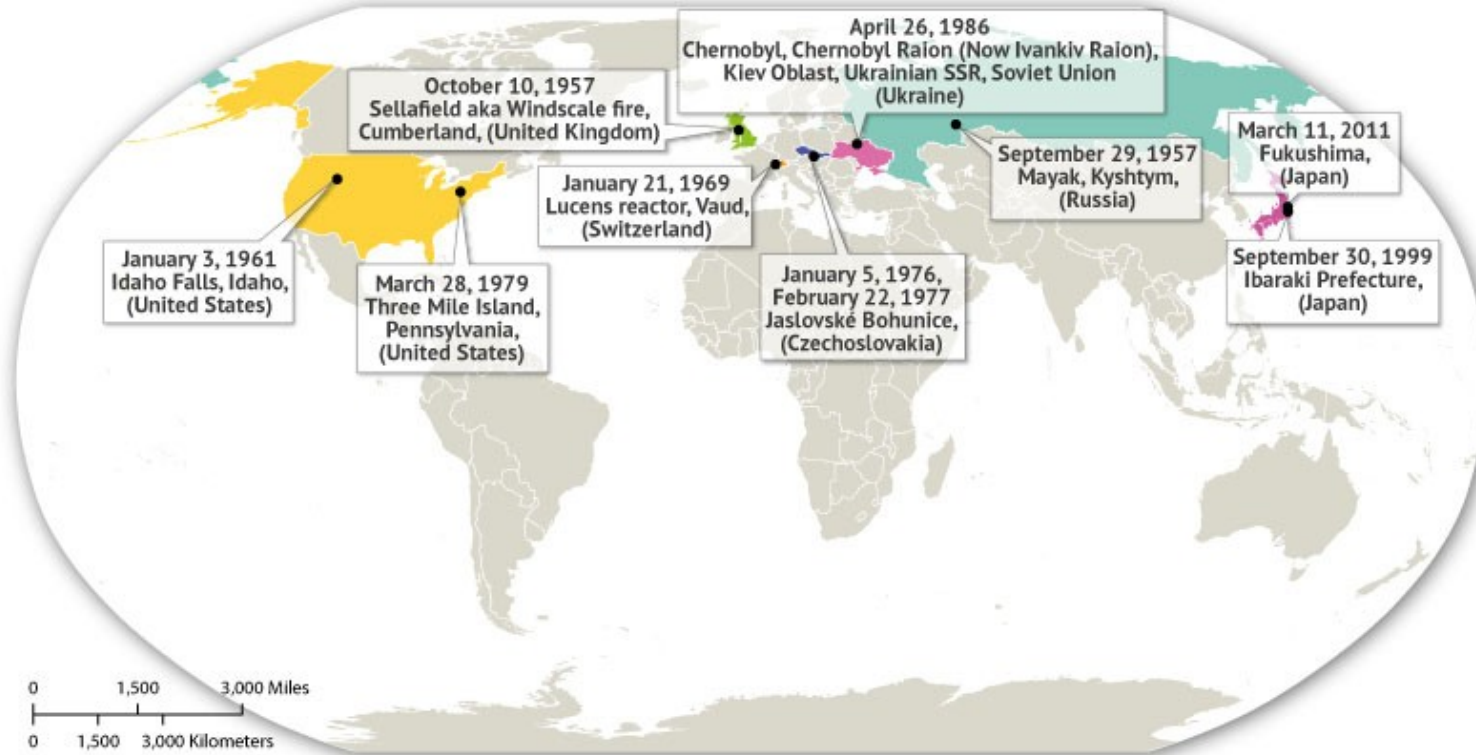
Selected events, INES* scale, 7=maximum

Level	Place	Year	Incident
7	Chernobyl, Ukraine	1986	An explosion and a fire in the reactor core at the Chernobyl nuclear power plant sent a radioactive plume across large swathes of Europe. Chernobyl remains easily the worst nuclear accident in history
7	Fukushima, Japan	2011	Following an earthquake and a tsunami, a series of partial core meltdowns and a fire in a fuel pond at the Japanese Fukushima Dai-ichi plant caused fluctuating releases of radiation into the sea and the surrounding countryside
6	Kyshtym, Russia	1957	A failed cooling system caused an explosion that destroyed a tank containing 70-80 tonnes of liquid radioactive waste at a waste-reprocessing plant. Current best estimates suggest that more than 10,000 people received significant doses of radiation
5	Windscale, Britain	1957	The core of a reactor at Windscale in Cumbria (now called Sellafield) caught fire; the plume of smoke deposited radiation across the surrounding countryside and parts of Europe
5	Three Mile Island, United States	1979	A stuck valve led to a partial core meltdown at a Pennsylvania nuclear power plant. Despite the severity of the accident, comparatively little radiation was released
5	Goiânia, Brazil	1987	Thieves stole a canister of highly radioactive caesium chloride used in nuclear medicine from an abandoned hospital. It ended up in a scrapyard, exposing many people to high doses. Four subsequently died from radiation sickness
4	Tokaimura, Japan	1999	Nuclear workers were preparing a batch of fuel for an experimental reactor. Fuel stored in a tank accidentally reached "critical mass", began undergoing nuclear reactions and emitted enough radiation to kill two workers
3	Sellafield, Britain	2005	Over 20 tonnes of nuclear fuel, dissolved in nitric acid, leaked from a pipe at a nuclear reprocessing plant, on the same site as the 1957 Windscale fire. None made it out into the wider environment
2	Forsmark, Sweden	2006	A reactor was shut down following an electrical fault. Two of four back-up diesel generators, designed to power the cooling systems in an emergency, failed to start properly
1	Gravelines, France	2009	A bundle of nuclear fuel got stuck during an operation to replace fuel in the core of a reactor. The reactor building was evacuated, but no radiation was released

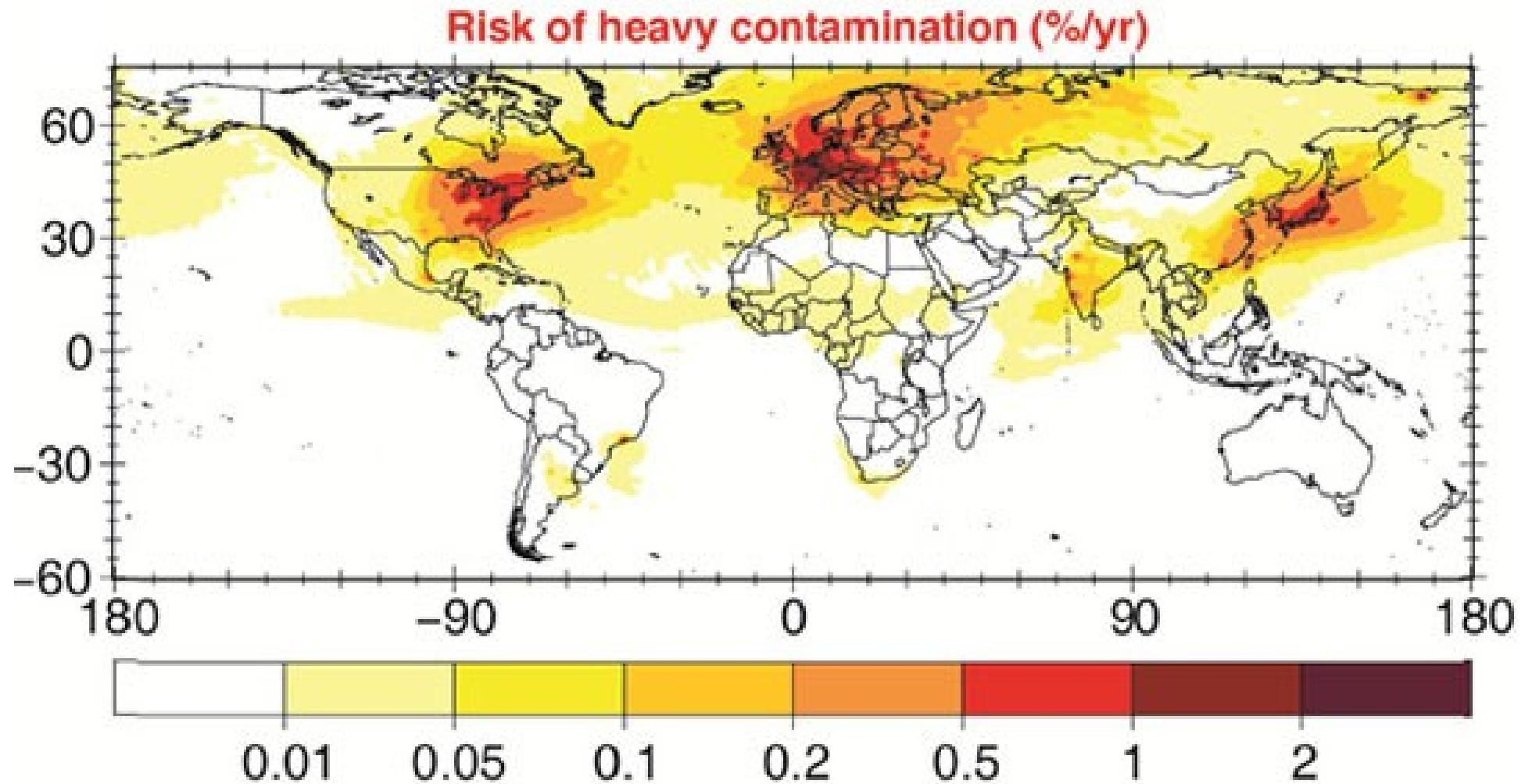
Sources: IAEA; *The Economist*

*International Nuclear and Radiological Event Scale

Major Nuclear Disasters Around the World



Date	Location of Accident	Dead	INES Level
March 11, 2011	Fukushima, Japan	2	7
April 26, 1986	Chernobyl, Chernobyl Raion (Now Ivankiv Raion), Kiev Oblast, Ukrainian SSR, Soviet Union	53	7
September 29, 1957	Mayak, Kyshtym, Russia	NA	6
October 10, 1957	Sellafield aka Windscale fire, Cumberland, United Kingdom	0	5
January 21, 1969	Lucens reactor, Vaud, Switzerland	0	5
March 28, 1979	Three Mile Island, Pennsylvania, United States	0	5
February 22, 1977	Jaslovské Bohunice, Czechoslovakia	0	4
January 5, 1976	Jaslovské Bohunice, Czechoslovakia	2	4
September 30, 1999	Ibaraki Prefecture, Japan	2	4
January 3, 1961	Idaho Falls, Idaho, United States	3	4



Global risk of radioactive contamination. The map shows the annual probability in percent of radioactive contamination by more than 40 kilobecquerels per square meter. In Western Europe the risk is around two percent per year. Daniel Kunkel, MPI for Chemistry, 2011

RISKS

- *Based on new calculations from scientists at the Max Planck Institute, the likelihood of a nuclear accident is far greater than previously thought. The research shows that **nuclear accidents, such as core meltdowns, may occur every 10 to 20 years, 200 times more often than estimated in the past.***
- <https://scitechdaily.com/likelihood-of-nuclear-accident-200-times-greater-than-previously-thought/>