

Mammographie-Screening

Keine signifikante Verringerung der Brustkrebssterblichkeit bei Mammographie-Reihenuntersuchung

Nach der Einführung von Reihenuntersuchungen (Screening) auf Brustkrebs mittels Mammographie für ältere Frauen ab 50 Jahren blieben Sinn und Wirksamkeit solcher Maßnahmen besonders für jüngere Frauen weiterhin umstritten. Eine Meta-Analyse aller bisherigen Untersuchungen zeigte zwar eine etwa 15-prozentige Reduzierung der Sterblichkeit beim Mammographieren von Frauen zwischen 40 und 49 Jahren zu Beginn der Studien, jedoch könnte dieser Befund auch auf einen darin enthaltenen Anteil von älteren Frauen über 50 Jahre zurückzuführen sein. Sue M. Moss und Kollegen vom Institute of Cancer Research in Sutton, der University of Leeds, dem City Hospital in Nottingham und dem Addenbrookes Hospital in Cambridge (sämtlich in Großbritannien), untersuchten deshalb 160.921 Frauen aus England, Wales und Schottland im Alter zwischen 39 und 41 Jahren bei Studienbeginn. Im Verhältnis 1:2 wurden sie nach dem Zufall einer Interventionsgruppe mit jährlicher Mammographie bis zum 48. Lebensjahr oder einer Kontrollgruppe mit den üblichen medizinischen Untersuchungen im britischen staatlichen Gesundheitswesen zugeordnet. Beteiligt waren 23 Mammographie-Zentren in England, Wales und Schottland, von denen jedoch 3 den Versuch wegen Arbeitsüberlastung vorzeitig beendeten.

Die Sterblichkeitsraten der beiden Gruppen wurden nach einem Untersuchungszeitraum von 10 Jahren miteinander

verglichen. Wie Moss und Kollegen in der Ausgabe vom 9. Dezember 2006 von The Lancet berichten, gab es nach einer mittleren Untersuchungszeit von 10,7 Jahren bei der Interventionsgruppe mit Mammographien eine statistisch nicht signifikante Abnahme der Brustkrebssterblichkeit um 17 Prozent (relatives Risiko $RR=0,83$ [95%CI=0,66-1,04]; $p=0,11$). Die absolute Risikoreduktion betrug 0,4 pro 1.000 zum Screening eingeladener Frauen [95%CI= -0,07-0,87]. Die Verminderung der Sterblichkeit bei den tatsächlich gescreenten Frauen, das heißt bereinigt um die „Non-Compliance“, wird auf 24 Prozent geschätzt ($RR=0,76$ [95%CI= 0,51-1,01]). Die Zahl der Brustkrebs-Todesfälle in der nicht mammographierten Kontrollgruppe wird mit 3,3 pro 1.000 Frauen angegeben. Rund 13 Prozent der Todesfälle in der Kontrollgruppe werden dem Brustkrebs zugeschrieben. In der Interventionsgruppe, so wird berichtet, sank die Gesamtsterblichkeit ebenfalls nicht signifikant um 3 Prozent ($RR=0,97$ [95%CI= 0,89-1,04]), was mit der Verringerung der Brustkrebssterblichkeit um 17 Prozent konsistent sei.

Obwohl die Abnahme der Brustkrebssterblichkeit, die hier festgestellt wurde, statistisch nicht signifikant ist, finden Moss und Kollegen den Befund in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Mammographiestudien in dieser Altersgruppe. Gesundheitspolitische Entscheidungen über Mammo-

graphie-Reihenuntersuchungen sollten weitere Ergebnisse der Studie abwarten und mögliche Kosten und Schäden ebenso wie den Nutzen berücksichtigen, meinen die Autoren.

Sue M. Moss, Howard Cuckle, Andy Evans et al.: Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial, The Lancet, Vol. 368, Dec. 9, 2006, p. 2053-60. ●

Strahlenfolgen

Kombinierte Effekte von ionisierender Strahlung und Arsen

Relativ wenig ist bisher auf der Ebene der Proteinexpression nach Strahleneinwirkung bekannt. Im Fachbereich Strahlenschutz und Gesundheit des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) wurde ein Projekt zur Untersuchung kombinierter Wirkungen von Strahlung und Arsen durchgeführt, und zwar mit Hilfe der Analyse der Gesamtheit der Proteine (des Proteoms) von Zellen (Proteomics). Sabine Hornhardt, Soile Tapio und Maria Gomolka berichten darüber in der aktuellen Ausgabe des UmweltMedizinischen Informationsdienstes (UMID 3/2006) vom Ende des vorigen Jahres, der vom Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), dem Robert Koch-Institut (RKI) und dem Umweltbundesamt (UBA) drei- bis viermal jährlich gemeinsam herausgegeben wird.

Epidemiologische Analysen über die Häufigkeit von Lungenkarzinomen bei Bergarbeitern zeigen, daß es einen starken Zusammenhang mit erhöhten Konzentrationen von Radongas (und dessen Zerfallsprodukten) und Arsen bei der Exposition in Bergwerken gibt. Besondere Bedeutung hat dieses Thema aktuell erneut, weil mit der Flutung der Stollen des ehemaligen Uranbergbaus in Sachsen und Thü-

ringen derzeit Arsen verstärkt in Grund- und Oberflächenwasser gelangt und die dortige Bevölkerung der kombinierten Belastung von Strahlung und Arsen ausgesetzt ist.

Im Fachgebiet „Biologische Strahlenwirkungen/Biologische Dosimetrie“ des BfS wurde mit Hilfe der Technik der 2D-Gelelektrophorese untersucht, welche Änderungen in der Proteinexpression einer menschlichen lymphoblastoiden Zelllinie (TK6) auftreten, wenn die Zellen Gamma-Strahlung, Arsen in der Form von Arsenit oder einer Kombination beider Noxen ausgesetzt werden. Dabei wurde eine nicht zytotoxische, aber Zellreaktionen auslösende Konzentration von 1 Mikromol (μM) Arsenit gewählt, die durchaus natürlich vorkommen kann, erklären Hornhardt und Kolleginnen. Bei der mit einer ^{137}Cs -Gamma-Quelle verabreichten Strahlendosis sei eine Dosis von einem Gray (1 Gy) eingesetzt worden, die zu gut nachweisbaren Reaktionen in der Zelle führe und im Bereich von therapeutischen Einzeldosen liege.

Das Ergebnis zeigt, so Hornhardt und Kolleginnen, daß sowohl Arsen als auch Gamma-Strahlung sowie die kombinierte Exposition, die Expression von Proteinen beeinflusst, die entweder direkt oder indirekt an Abwehrme-

chanismen der Zelle beteiligt sind. So habe zum ersten Mal gezeigt werden können, daß Arsen, auch in Kombination mit Strahlung, die Glutathiontransferase omega 1-1 (hGSTO1-1) induziert. Dieses Enzym ist im Glutathionstoffwechsel zur Entgiftung der Zelle wichtig. Glutathion ist ein wichtiges Antioxidationsmittel zum Beispiel für reaktive Sauerstoffspezies, die bei vielen toxischen Reaktionen entstehen. hGSTO1-1 spiele aber auch in der Detoxifizierung von Arsen eine besondere Rolle, da bei der Umwandlung von Arsenverbindungen toxische Zwischenprodukte entstehen.

Weiterhin zeige sich ein Einfluß auf den Energiestoffwechsel der Zelle sowohl durch die Kombination beider Expositionen als auch durch Arsen und Gamma-Strahlung allein. So sei die Untereinheit alpha des Elektronentransfer-Flavoproteins (hETFa) induziert worden, eines Enzyms der Atmungskette. Eine Abnahme an Protein nach kombinierter Exposition, aber auch nach der Einzelexposition, sei für die Serin/Threonin-Proteinphosphatase PP1-alpha (hPP1A) gefunden worden.

Dieser Typ von Phosphatasen reguliere wichtige zelluläre Vorgänge wie Zellteilung und Meiose, den Glycogenstoffwechsel, sowie die Aktivierung von Rezeptoren und Ionenkanälen, erklären Hornhardt und Kolleginnen. Insbesondere hPP1 spiele bei dem programmierten, von der Zelle selbst eingeleiteten Zelltod, der Apoptose, eine Rolle. Diesen Weg gehe die Zelle, wenn ihr Signale von außen dazu gegeben werden oder auch, wenn durch Eigenkontrolle irreparable Zellschäden festgestellt werden. Eine kombinierte Exposition von Arsen und Gamma-Strahlung reguliere auch die Ubichinol-Cytochrom C-Reduktase (hUQC RC1) herunter. Dieses mitochondriale Enzym ist ebenfalls an der Zellatmung zur

Energiegewinnung beteiligt. Vor allem Gamma-Strahlung allein beeinflusse weitere Proteine, die in Proteinabbau und Proteinprozessierung eine Rolle spielen. Damit könne eine Wirkung auf wichtige Stoffwechselregulationen stattfinden.

Die kombinierte Wirkung von Arsen und Gamma-Strahlung wurde in den TK6-Zellen nicht nur auf Proteinebene, sondern auch mit anderen Endpunkten untersucht. Dazu wurden genotoxische Effekte wie DNS-Strangbrüche mit dem alkalischen Comet-Assay und die Mikrokern-Induktion, ein Nachweis für Schäden auf chromosomaler Ebene, erfaßt. So wurden durch die gemeinsame Wirkung von Arsen und höheren Strahlendosen mehr Mikrokern induziert, als allein durch die Addition der Einzelwirkungen zu erwarten war, berichten die Autoren. Ebenso hätten nach kombinierter Exposition kovalente DNS-Protein-Bindungen nachgewiesen werden können. Ein wesentliches Ergebnis sei, daß das Apoptoseverhalten auch von der verwendeten Arsenverbindung abhing. Gerade das Apoptoseverhalten in Kombination mit Gamma-Strahlung sei von Arsenit und dem in der Krebstherapie verwendeten Arsentrioxid unterschiedlich beeinflusst worden. Arsentrioxid führe in Kombination zu einer sehr stark erhöhten und bei der Therapie durchaus auch erwünschten Apoptoserate.

Zusammenfassung: In menschlichen Zellen konnte auf Proteinebene die Wirkung von Strahlung und Arsen und vor allem das Zusammenwirken beider Noxen nachgewiesen werden, fassen Hornhardt und Kolleginnen zusammen. Tatsächlich würden dadurch Proteine, die in wichtige Stoffwechsel- und Regulationswege involviert sind, in ihrer Menge verändert und können auf diese Weise zu Störungen in der Zelle beitragen. Es sei denkbar, daß dadurch

kokarzinogene Effekte auftreten können. Diese Hypothese werde auch durch Experimente zur kombinierten Wirkung mit anderen biologischen Endpunkten untermauert, bei denen Schäden an der DNS, die Induktion von Mikrokernen und ein verändertes

Apoptoseverhalten nachgewiesen wurden.

Sabine Hornhardt, Soile Tapio, Maria Gomolka: Zusammenwirken von Strahlung und Arsen; UMID 3/2006, S.13-16. www.umweltbundesamt.de/umid/index.htm ●

Strahlenfolgen

Elektronen mit geringer Energie wirken mehr

Biochemiker erforschen, auf welche Weise Elektronen mit geringer Energie Zellen zerstören.

Bei der Strahlentherapie wird energiereiche Strahlung örtlich begrenzt auf jenen Bereich im Körper gerichtet, in dem sich der Tumor befindet. Durch Schädigungen der Erbsubstanz (DNA) sollen die bösartigen Tumor-Zellen absterben. Leider wirken die eingesetzten Strahlen aber nicht nur auf die DNA der Tumorzellen. Auch das umliegende, gesunde Gewebe wird durch die Bestrahlung geschädigt. In den vergangenen Jahrzehnten beschäftigten sich deshalb zwar zahllose Forschungsprojekte mit dem Thema Strahlenschäden und Strahlentherapie. Welche molekularen Prozesse diese Schäden jedoch auslösen, war bislang weitgehend unbekannt. „Die Rolle von sogenannten sekundären Elektronen, die bei der Bestrahlung auftreten, war kaum erforscht“, erklärte Professor Dr. Eugen Illenberger vom Institut für Chemie und Biochemie der Freien Universität Berlin im Dezember 2006 in einer Presseinformation der Kommunikations- und Informationsstelle der Freien Universität Berlin. Den Elektronen mit geringer Energie komme eine Schlüsselrolle zu.

Mittlerweile arbeitet die Forschungsgruppe des Arbeitsbereichs Physikalische und

Theoretische Chemie seit rund fünf Jahren an der Aufklärung jener molekularen Prozesse, die durch Strahlung in der DNA ausgelöst wird. Der Aufbau der DNA und ihrer chemischen Verbindungen spielen bei der Forschung von Illenberger und Kollegen eine wichtige Rolle. Denn die DNA wird nach den Erkenntnissen der Wissenschaftler nicht direkt durch das auftretende Strahlungsquant geschädigt. Aufgrund der elementaren Erhaltungssätze der Physik könne ein solches Teilchen nicht direkt das molekulare Netzwerk einer DNA aufbrechen oder verändern. Die zerstörerische Kraft beruhe also nicht das Strahlungsquant selbst, sondern die sogenannten sekundären Partikel. Diese Partikel entstehen beim Aufprall des Strahlungsquants auf das molekulare Netzwerk der Zelle. Wie ein großes Geschloß löse die Strahlung dabei aus dem Netzwerk der Zelle einen regelrechten „Elektronenschauer“ heraus, erklärt Illenberger.

Verglichen mit den hochenergetischen Strahlungsquanten besitzen die sekundären Elektronen wesentlich weniger Energie. Sie reicht in den Bereich von 20 bis 30 Elektronenvolt. Damit können die sekundären Partikel nicht ohne