

II.1.4

Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

Version 25.03.2003

von

Prof. Dr. Horst Kuni

Klinische Nuklearmedizin
Medizinisches Zentrum für Radiologie
Philipps-Universität Marburg
D 35033 Marburg/Lahn
<http://staff.uni-marburg.de/~kuni/>
horst@kuni.org

II.1.4.0 Verzeichnisse

II.1.4.0.1 Inhalt

II.1.4.0	Verzeichnisse	2
II.1.4.0.1	Inhalt.....	2
II.1.4.0.2	Abbildungen.....	4
II.1.4.0.3	Tabellen.....	9
II.1.4.0.4	Abkürzungen.....	10
II.1.4.1	Formale und inhaltliche Struktur des Beitrages	12
II.1.4.2	Die besondere Stellung der Leukämie unter den strahleninduzierten Tumoren	14
II.1.4.3	Ergebnisse der RERF zur Leukämie	17
II.1.4.3.1	Der Wert der Daten aus Hiroshima und Nagasaki.....	17
II.1.4.3.2	Analyse der Leukämie-Inzidenz 1950 bis 1987.....	18
II.1.4.3.3	Analyse der Leukämie-Mortalität 1950 bis 1990.....	26
II.1.4.3.4	Analyse der Leukämie-Mortalität junger Kinder 1950 bis 1992.....	27
II.1.4.3.5	Klinische Ausprägung und chromosomale Veränderungen.....	31
II.1.4.3.6	Einfluß zusätzlicher beruflicher Exposition und anderer Faktoren.....	40
II.1.4.3.7	Medizinische Strahlenbelastung.....	41
II.1.4.3.8	Pränatale Strahlenbelastung.....	41
II.1.4.3.9	Präkonzeptionelle Strahlenbelastung.....	44
II.1.4.4	Probleme bei der quantitativen Übertragung auf andere Populationen	47
II.1.4.4.1	Absolutes oder relatives Risikomodell.....	47
II.1.4.4.2	Time since exposure effect (TSE) Effekt.....	49
II.1.4.4.3	Dosimetrie.....	54
II.1.4.4.4	Selektierende Wirkung der Atombomben.....	62
II.1.4.4.5	Diagnose und Differentialdiagnose der Leukämie.....	64
II.1.4.4.6	Spezifische Eigenschaften der Studienpopulation.....	67
II.1.4.5	Die zeitliche Verteilung strahleninduzierter Leukämien	76
II.1.4.5.1	Einleitung.....	76
II.1.4.5.2	Der Time Since Exposure Effect bei den Atombombenopfern.....	78
II.1.4.5.3	Multidimensionale Analyse.....	81
II.1.4.6	Auswertung mit unterschiedlicher RBW der Neutronen	89
II.1.4.6.1	Einleitung.....	89
II.1.4.6.2	Methodik der Kurvenanpassung.....	90
II.1.4.6.3	Resultate.....	91
II.1.4.6.4	Vergleich mit Beobachtungen nach einer Strahlentherapie.....	101
II.1.4.7	Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin	108
II.1.4.7.1	Einleitung.....	108
II.1.4.7.2	Präkonzeptionelle Strahlenbelastung.....	108
II.1.4.7.3	Pränatale Strahlenbelastung.....	112
II.1.4.7.4	Strahlenbelastung im Säuglingsalter.....	119

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.0 Verzeichnisse

II.1.4.7.5	Strahlenbelastung im Kindesalter	126
II.1.4.7.6	Strahlenbelastung im Erwachsenenalter	129
II.1.4.8	Leukämien nach Exposition gegenüber dichtungisierender Strahlung	138
II.1.4.8.1	Alphateilchen	138
II.1.4.8.2	Neutronen	140
II.1.4.9	Leukämie als Zweittumor	141
II.1.4.9.1	Einleitung	141
II.1.4.9.2	Therapie des Ersttumors im Erwachsenenalter	141
II.1.4.9.3	Therapie des Ersttumors im Kindesalter	144
II.1.4.10	Zusammenfassung	146
II.1.4.10.1	Formale und inhaltliche Struktur des Beitrages	146
II.1.4.10.2	Die besondere Stellung der Leukämie unter den strahleninduzierten Tumoren	146
II.1.4.10.3	Ergebnisse der RERF zur Leukämie	146
II.1.4.10.4	Probleme bei der quantitativen Übertragung auf andere Populationen	148
II.1.4.10.5	Die zeitliche Verteilung strahleninduzierter Leukämien	151
II.1.4.10.6	Auswertung mit unterschiedlicher RBW der Neutronen	151
II.1.4.10.7	Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin	152
II.1.4.10.8	Leukämien nach Exposition gegenüber dichtungisierender Strahlung	152
II.1.4.10.9	Leukämie als Zweittumor	153
II.1.4.11	Anmerkung	154
II.1.4.12	Quellen	155
II.1.4.13	Index	169

II.1.4.0.2 Abbildungen

Abb. 1:	Excess relative risk pro Sievert für eine Erkrankung an CML nach einer Strahlenbelastung im Alter von 25 Jahren.	23
Abb. 2:	Verdoppelungsdosis für eine Erkrankung an CML nach einer Strahlenbelastung im Alter von 25 Jahren.	24
Abb. 3:	Excess relative risk pro Sievert für eine Erkrankung an CML im 5. Jahr nach einer Strahlenbelastung in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Exposition.....	25
Abb. 4:	Verdoppelungsdosis für eine Erkrankung an CML im 5. Jahr nach einer Strahlenbelastung in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Exposition.....	26
Abb. 5:	Mortalität junger Kinder durch Leukämie in Abhängigkeit vom Alter ATB	28
Abb. 6:	Mortalität junger Kinder durch Leukämie in Abhängigkeit von der Dosis.....	29
Abb. 7:	Excess relative risk pro Sievert für Mortalität junger Kinder an Leukämie in Abhängigkeit vom erreichten Lebensalter.....	30
Abb. 8:	Verdoppelungsdosis für Mortalität junger Kinder an Leukämie in Abhängigkeit vom erreichten Lebensalter	31
Abb. 9:	Häufigkeit der Untergruppen einer AML nach einer Dosis zwischen 0,01 und 0,99 Gy	33
Abb. 10:	Häufigkeit der Untergruppen einer AML nach einer Dosis von 1,0 Gy und mehr	34
Abb. 11:	Häufigkeit chromosomaler Aberrationen bei AML nach einer Dosis zwischen 0,01 und 0,99 Gy.....	35
Abb. 12:	Häufigkeit chromosomaler Aberrationen bei AML nach einer Dosis von 1,0 Gy und mehr	36
Abb. 13:	Häufigkeit einer Aneuploidie bei AML nach einer Dosis zwischen 0,01 und 0,99 Gy	37
Abb. 14:	Häufigkeit einer Aneuploidie bei AML nach einer Dosis von 1,0 Gy und mehr	38
Abb. 15:	Häufigkeit einer Aneuploidie bei AML in Abhängigkeit von der Dosis.....	39

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.0 Verzeichnisse

Abb. 16:	Extrapolation des excess relative risk pro Sievert für eine Erkrankung an CML nach einer Strahlenbelastung im 25. Lebensjahr in Bereiche kürzerer mittlerer Latenzzeit.	50
Abb. 17:	Extrapolation des excess relative risk pro Sievert für eine Erkrankung an CML nach einer Strahlenbelastung im 25. Lebensjahr in Bereiche kürzerer mittlerer Latenzzeit.	51
Abb. 19:	Extrapolation der Verdoppelungsdosis für Mortalität junger Kinder an Leukämien in Bereiche kürzerer mittlerer Latenzzeit.....	53
Abb. 20:	Relative biologische Wirksamkeit von Photonenstrahlung für stochastische Effekte in Abhängigkeit von der Energie	55
Abb. 21:	Abhängigkeit der linear-quadratischen Parameter des relative risk-Modells von der angesetzten RBW der Neutronen im Verhältnis zu den Gammastrahlen der Atombombe.....	56
Abb. 22:	Abhängigkeit der linearen Parameter des relative risk-Modells von der angesetzten RBW der Neutronen im Verhältnis zu den Gammastrahlen der Atombombe	57
Abb. 23:	Abhängigkeit von Steigung und relativer Standardabweichung der lineare Komponente sowie Ausprägung der quadratischen Komponente vom Ausschluß hoher Dosen	61
Abb. 24:	Inzidenz und Mortalität an Leukämie im japanisch-deutschen Vergleich.....	65
Abb. 25:	Excess absolute risk für Leukämie israelischer Kinder in Abhängigkeit vom Herkunftsland	68
Abb. 26:	Relative Risk für Leukämie von Kindern bis 4 Jahre nach pränataler Strahlenbelastung bei Anfälligkeit gegenüber Infektionen oder Allergie	69
Abb. 27:	Relative Risk für Leukämie von Kindern nach pränataler Strahlenbelastung bei Anfälligkeit gegenüber Allergie in Abhängigkeit vom Alter	70
Abb. 28:	Excess relative risk für Sterblichkeit an Leukämie in Abhängigkeit von der Knochenmarksdosis: Vergleich zwischen der Kohorte der Atombombenopfer (LSS) und der Bevölkerung in der Region des Flusses Tschernobyl (TRC).	72
Abb. 29:	Häufigkeit von Röntgenuntersuchungen in Japan und der russischen Sowjetrepublik	74

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.0 Verzeichnisse

Abb. 30:	Excess relative risk pro Gray für Sterblichkeit an Leukämie in Untergruppen der TRC-Kohorte.....	75
Abb. 31:	Abhängigkeit der mittleren Latenzzeit für verschiedene Typen der Leukämie von der Knochenmarksdosis.....	77
Abb. 32:	Zeit in Jahren bis zum Ausbruch einer CGL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als CML (FAB)	78
Abb. 33:	Zeit in Jahren bis zum Ausbruch einer AGL, AML und erythroleukemia (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als AML (FAB)	79
Abb. 34:	Zeit in Jahren bis zum Ausbruch einer AL und ASL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als AL (FAB)	80
Abb. 35:	Zeit in Jahren bis zum Ausbruch einer ALL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als ALL (FAB).....	81
Abb. 36:	Säulen vom Alter ATB bis zum Ausbruch einer CGL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als CML (FAB), nach Dosis sortiert und angeordnet.	82
Abb. 37:	Säulen vom Alter ATB bis zum Ausbruch einer CGL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als CML (FAB), nach TSE sortiert und angeordnet.	83
Abb. 38:	Säulen vom Alter ATB bis zum Ausbruch einer AGL, AML und erythroleukemia (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als AML (FAB), nach Dosis sortiert und angeordnet.	84
Abb. 39:	Säulen vom Alter ATB bis zum Ausbruch einer AGL, AML und erythroleukemia (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als AML (FAB), nach TSE sortiert und angeordnet	85
Abb. 40:	Säulen vom Alter ATB bis zum Ausbruch einer ALL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als ALL (FAB), nach Dosis sortiert und angeordnet	86
Abb. 41:	Säulen vom Alter ATB bis zum Ausbruch einer ALL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als ALL (FAB), nach TSE sortiert und angeordnet	87
Abb. 42:	Zeit bis zum Ausbruch der Erkrankung für alle Typen einer Leukämie (CGL, AGL, AML, AL, ALL ASL und erythroleukemia (nach Ishimaru et al. [42]).....	88

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.0 Verzeichnisse

Abb. 43:	Dosiswirkungsfläche für AML, relative risk-Modell, alle Altersgruppen.....	94
Abb. 44:	Dosiswirkungskurve für die Gammastrahlung der Atombomben, relative risk-Modell, alle Altersgruppen	98
Abb. 45:	Wie Abb. 44, S. 98, Bereich niedriger Dosen <100 mGy.....	99
Abb. 46:	Dosiswirkungskurve für die Gammastrahlung der Atombomben, relative risk-Modell, Alter <15 Jahre.....	100
Abb. 47:	Berechnete Dosiswirkungskurve für Leukämie nach Strahlentherapie eines Cervix- Krebses und Beobachtungen.....	102
Abb. 48:	Berechnete Dosiswirkungskurve für Leukämie nach einer Strahlentherapie gutartiger gynäkologischer Erkrankungen und Beobachtungen.....	104
Abb. 49:	Vergleich wie Abb. 48, S. 104, jedoch nur für Brachytherapie	105
Abb. 50:	Berechnete Dosiswirkungskurve für Leukämie nach Strahlentherapie einer Spondylitis ancylosans und Beobachtungen	106
Abb. 51:	Inzidenz der Leukämie im Kindesalter nach den Daten des OSCC.....	112
Abb. 52:	Lymphatische Leukämien im Kindesalter nach Röntgenuntersuchungen der Mutter während der Schwangerschaft.....	113
Abb. 53:	Stammzell-Leukämien im Kindesalter nach Röntgenuntersuchungen der Mutter während der Schwangerschaft.....	114
Abb. 54:	Myeloische Leukämien im Kindesalter nach Röntgenuntersuchungen der Mutter während der Schwangerschaft.....	115
Abb. 55:	Relative risk für maligne Tumore im Kindesalter	117
Abb. 56:	Malignome im Kindesalter nach Röntgenuntersuchung der Mutter in verschiedenen Zeitabschnitten der Schwangerschaft	118
Abb. 57:	Häufigkeit kindlicher Leukämie in Abhängigkeit vom Alter bei Erkrankung nach einer Strahlenbelastung im Säuglingsalter.....	125

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.0 Verzeichnisse

Abb. 58:	Leukämie-Mortalität nach Strahlenbehandlung eines Hämangioms im Säuglingsalter.....	126
Abb. 59:	Verschiedene Typen von Leukämie nach Strahlentherapie einer Spondylitis ancylosans	130
Abb. 60:	Relative risk für Todesfälle durch verschiedene Typen von Leukämie in Abhängigkeit von der Zeit nach Strahlentherapie einer Spondylitis ancylosans	131
Abb. 61:	Todesfälle durch verschiedene Typen von Leukämie nach Strahlentherapie gutartiger gynäkologischer Erkrankungen.....	133
Abb. 62:	Standardisierten Mortalitätsrate (SMR) für verschiedene Typen von Leukämie in Abhängigkeit von der Zeit nach Strahlentherapie gutartiger gynäkologischer Erkrankungen.....	134
Abb. 63:	Erkrankungen an verschiedenen Typen von Leukämie nach Strahlentherapie eines Cervix-Karzinoms	135
Abb. 64:	Relative risk (RR) für verschiedene Typen von Leukämie in Abhängigkeit von der Zeit nach Strahlentherapie eines Cervix-Karzinoms	136
Abb. 65:	Excess relative risk für CML nach Röntgendiagnostik.....	137
Abb. 66:	Relative risk für Leukämie nach Strahlentherapie und/oder Chemotherapie.....	143
Abb. 67:	Zeit bis zur Erkrankung an einer Leukämie nach Chemotherapie	145

II.1.4.0.3 Tabellen

Tab. 1:	Attributable risk, excess relative risk und absolute excess radiogener Krebserkrankungen nach einer Ganzkörperexposition.....	15
Tab. 2:	Parameters der Dosiswirkungskurve für ALL, AML und CML (alle Altersgruppen gemeinsam).	92
Tab. 3:	Parameter der Dosiswirkungskurven (ausschließlich für das relative risk-Modell) für ALL, AML und CML (mittleres Alter bei Exposition unter 15 Jahre).	93
Tab. 4:	Parameter der Dosis-Wirkungsrelation für ALL, AML und CML, Frauen >35 Jahre.....	95
Tab. 5:	Parameter der Dosiswirkungskurve für ALL, AML und CML, 20-60Jahre	96
Tab. 6:	Präkonzeptionelle Röntgendiagnostik beim Vater und kindliche Leukämie.....	110
Tab. 7:	Präkonzeptionelle Röntgenuntersuchungen des Gastrointestinaltraktes und des Thorax beim Vater und kindliche Leukämie.....	111
Tab. 8:	Leukämie nach pränataler Exposition gegenüber Röntgenstrahlung	116
Tab. 9:	Ergebnisse zweier Studien über Leukämie nach einer Strahlentherapie im Säuglingsalter.....	121
Tab. 10:	Leukämietypen nach Strahlenbelastung im Säuglingsalter	123
Tab. 11:	Leukämietypen nach Strahlenbelastung im Säuglingsalter in Abhängigkeit vom Sterbealter und der Dosis	124
Tab. 12:	Einfluß des Alters bei Strahlenbelastung auf die Mortalität an Leukämie.....	128
Tab. 13:	Leukämietypen nach Strahlenbelastung im Kindesalter	128
Tab. 14:	Relative Risk für verschiedene Typen einer Leukämie als Zweittumor nach Strahlentherapie oder Chemotherapie eines Mammakarzinoms.....	141
Tab. 15:	Typ der Leukämie als Zweittumor in Abhängigkeit vom Alter bei Behandlung des Ersttumors mit Strahlentherapie und Chemotherapie.....	144

II.1.4.0.4 Abkürzungen

ABCC	A tomic B omb C asualty C ommission, Vorläufer der RERF
AGL	a cute g ranulocytic leukaemia
AKW	A tom k raft w erk
AL	a kute L eukämie
ALL	a kute l ymphatische L eukämie
AML	a kute m yeloische L eukämie
ANLL	a kute n ichtlymphatische L eukämie
ASL	a cute s tem cell undifferentiated leukaemia, akute undifferenzierte Stammzell-Leukämie
ATB	a t t ime of bombings; (Alter) zum Zeitpunkt der Atombombenexplosion
ATL	A dult T -cell leukaemia, T-Zellen-Leukämie der Erwachsenen, hervorgerufen durch das HTLV-1-Virus
AU	a kute u nspezifische Leukämie
BEIR	Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations
CGL	c hronic g ranulocytic leukaemia
CL	überwiegend c hronische L eukämien der Erwachsenen (alle Formen ohne ANLL und CLL, einzelne ALL möglicherweise enthalten)
CLL	c hronisch l ymphatische L eukämie
CML	c hronisch m yeloische L eukämie
DS 86	D osimetry S ystem 1986
EAR	e xcess a bsolute risk, Anzahl zusätzlicher Erkrankungen oder Sterbefälle, meist pro 10 ⁴ oder 10 ⁵ Personenjahre
ERR	e xcess r elative risk, Verhältnis der zusätzlichen Erkrankungen oder Sterbefälle zu den erwarteten, entspricht RR-1
FAB	F rench A merican B ritish classification of leukaemia
ICRP	International Commission on Radiological Protection, Internationale Strahlenschutzkommission
LL	l ymphatische L eukämie

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.0 Verzeichnisse

LSS	L ife S pan S tudy, Studienpopulation, aus Hiroshima 62.000, aus Nagasaki 32.000 exponierte, 20.000 bzw. 6.000 nicht exponierte Personen
MDS	m yelodysplastic s yndrome; Bluterkrankung durch klonale Vermehrung einer mutierten Stammzelle, die häufig in eine AML übergeht; früher auch Präleukämie
ML	m yeloische L eukämie
NIC	n ot in the c ities; Einwohner von Hiroshima und Nagasaki, die zur Zeit der Atombombenexplosion sich nicht in der Stadt aufgehalten hatten
O/E	O bserved/ e xpected; Verhältnis der beobachteten zu den erwarteten Fälle
OSCC	O xford S urvey of C hildhood C ancers, Kinderkrebsregister für Großbritannien in Oxford
PY	Person years; Personenjahre
RBW	R elative b iologische W irksamkeit
RERF	R adiation E ffects R esearch F oundation, eine japanische private Stiftung, seit April 1975 Nachfolgerin der ABCC
RR	r elative r isk; Verhältnis der Häufigkeit von Erkrankungen oder der Sterblichkeit zwischen zwei Gruppen
SIR	S tandard i ncidence r atio; Verhältnis der Häufigkeit von Erkrankungen in einer Gruppe zur Bevölkerung unter Berücksichtigung soziodemographischer Merkmale, besonders Alter und Geschlecht
SLL	s ubakute lymphatische L eukämie
SMR	S tandard m ortality r atio; Verhältnis der Sterblichkeit in einer Gruppe zur Bevölkerung unter Berücksichtigung soziodemographischer Merkmale, besonders Alter und Geschlecht
T65D	t entative 1965 d ose, vorläufige Dosimetrie von 1965
TRC	T echa River Cohort, Studienpopulation aus der Region des Flusses Techa im südlichen Ural, 26.485 Personen, belastet durch die Abwässer der Wiederaufarbeitungsanlage Mayak bei Tscheliabinsk
TSE	t ime s ince e xposure
VD	V erdoppelungs d osis

II.1.4.1 Formale und inhaltliche Struktur des Beitrages

Anlaß des vorliegenden Beitrages ist primär die extreme Erhöhung der Inzidenz kindlicher Leukämien in der Umgebung des AKW Krümmel, ausschließlich mit der Diagnose ALL. Weiterhin soll der Befund der retrospektiven Inzidenzstudie Elbmarsch [35] bewertet werden, daß in der Nahzone um das AKW Krümmel auch für die CML Erwachsener, insbesondere von Männern, ein signifikant erhöhtes relative risk beobachtet worden ist.

Dabei ist eine vertiefte Auseinandersetzung mit einigen Behauptungen erforderlich, die gegen die These vorgebracht wurden, das AKW Krümmel habe diese erhöhte Leukämie-Inzidenz in seiner Umgebung durch Freisetzung von ionisierenden Strahlen verursacht [24, 26, 59, 60, 61]:

- Die AML sei **die** Indikator-Leukämie für radioaktive Strahlung, aber im Nahbereich um das AKW Krümmel nicht vermehrt aufgetreten.
- Die bei den Kindern der Elbmarsch gehäuft beobachtete ALL werde nicht oder nur in seltenen Einzelfällen durch Strahlendosen bis 1000 mSv ausgelöst. Nach Strahlenexposition jeglicher Art seien bei Kindern wie bei Erwachsenen jeglichen Alters, wenn überhaupt, myeloische Leukämien vermehrt, in keinem Fall jedoch ALL aufgetreten.
- Die in der retrospektiven Inzidenzstudie Elbmarsch beschriebene Erhöhung der CML-Inzidenz sei nicht strahlentypisch, da AML häufiger sei als CML.
- Für die CML bestehe ein Restzweifel, ob sie durch radioaktive Strahlung bis 1.000 mSv ausgelöst werden könne; nur bei KKW-Arbeitern schienen die Daten einigermaßen sicher zu sein; offenbar bestünde eine lange Latenz.
- Die Induktion solider Tumore durch ionisierende Strahlung sei ein um eine ganze Größenordnung bedeutenderes Problem als die Frage, ob und welche Leukämien durch Strahlung ausgelöst werden.

Dabei wird sich die Abhandlung auf die Leukämien im engeren Sinne konzentrieren, also die chronisch lymphatischen Leukämien (CLL) und die malignen Lymphome höchsten streifen. Schließlich zeichnet sich in den letzten Jahren ein internationaler Konsens ab, die REAL-Klassifikation, nach der die CLL als leukämische Verlaufsform eines niedrig malignen Lymphoms, meist als B-Typ, eingeordnet wird [28]. Dennoch wird à passant zu beachten sein, ob die verbreitete Annahme, eine CLL gehöre nicht zu den

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.1 Formale und inhaltliche Struktur des Beitrages

Erkrankungen, die durch Strahlung ausgelöst werden kann, durch die in der Literatur dokumentierten Befunde gestützt wird oder nicht.

Erst recht wird das Problem einer Induktion solider Tumore durch ionisierende Strahlen nur am Rande berührt werden können. Dabei wird deutlich werden, daß die Betrachtung der soliden Tumore nur geeignet ist, von dem Brennpunkt der aktuellen Diskussion abzulenken, aber zur Klärung der strittigen Frage derzeit keinen Beitrag leisten kann.

Bei der vertieften Behandlung der Leukämien im engeren Sinne wird es sich nicht um eine Kompilierung der Literatur handeln, da bis in die jüngste Zeit entsprechende Werke vorliegen, auf die verwiesen werden kann. Ein Überblick über den Stand des Wissens kann sich deshalb auf das für das Verständnis der Diskussion notwendigste beschränken. Diese Beschränkung ist aber auch erforderlich, um genügend Raum für die Auseinandersetzung mit den oben angeführten Behauptungen zu lassen und aufzuzeigen, welche Grenzen unseres Wissens bestehen. Diese Grenzen müssen beachtet werden, wenn es um die Frage geht, ob die Befunde in der Nahzone des AKW Krümmel tatsächlich oder nur scheinbar oder überhaupt nicht mit dem derzeit gesicherten Wissen inkompatibel sind.

Die Bewertung von Nutzen und Grenzen der Daten aus Hiroshima und Nagasaki werden in diesem Beitrag einen zentralen Platz haben. Dabei werden ebenso wie bei der vergleichenden Betrachtung anderer epidemiologischer Erfahrungen aus dem Bereich medizinischer Strahlenanwendungen die Verdoppelungsdosen dargestellt und beurteilt werden. Ein breiter Raum wird der Frage gewidmet werden, inwieweit Leukämien durch Strahlung hervorgerufen werden können oder sogar strahlenspezifisch sind.

II.1.4.2 Die besondere Stellung der Leukämie unter den strahleninduzierten Tumoren

Bereits in der zweiten Dekade nach Entdeckung der Röntgenstrahlen und der Radioaktivität berichtete Jacig 1991 über fünf Leukämien unter Beschäftigten, die einer beruflichen Strahlenbelastung ausgesetzt gewesen waren [71]. In einer Auflistung von 14 Meilensteinen der Erforschung radiogener Karzinogenese führt Mossman in sieben Items die Leukämie als eine der auffälligsten Malignome an, die beim Menschen nach einer Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen beobachtet worden ist.

Es ist bemerkenswert, daß der erste Bericht über eine systematische Untersuchung zu diesem Thema durch Henshaw and Hawkins 1944 sich mit den Folgen beruflichen Umgangs mit Röntgenstrahlung befaßt und Fakten ausgewertet hatte, die für alle offenkundig gewesen waren: Die wöchentlich publizierten Todesmeldungen in der Zeitschrift der American Medical Association [33]. US-amerikanische Ärzte starben damals 1,7fach häufiger an einer Leukämie als die Allgemeinbevölkerung und US-amerikanische Radiologen signifikant häufiger als andere Ärzte.

Deshalb war der Blick geschärft, um die eindrucksvolle Welle von Leukämien wahrzunehmen, die bereits wenige Jahre nach dem Abwurf der Atombomben die Opfer heimsuchte. Sowohl unter den Atombombenopfern als auch bei Patienten nach einer Behandlung mit Röntgenstrahlen, unter anderem wegen so dubiosen Indikationen wie Thymushyperplasie, fiel die besonders hohe Empfindlichkeit von Kindern auf. Dennoch hat die bedeutende Entdeckung von Frau Stewart und ihren Mitarbeitern 1958 [105], daß eine diagnostische Röntgenuntersuchung während der Schwangerschaft eine Erhöhung der Leukämie-Inzidenz im Kindesalter zur Folge hat, eine heftige Kontroverse ausgelöst, weil es sich um die Folge einer sehr niedrigen Strahlendosis handelte, deren Schädlichkeit zum Teil bis heute nicht anerkannt wird. Auch diese Entdeckung wird heute von Mossman als historischer Meilenstein gewürdigt.

Diese Befunde waren ein eindrucksvoller Beleg für das Postulat einer schwellenfreien dosisproportionalen Wirksamkeit der ionisierenden Strahlung in der Karzinogenese. In der Folgezeit wurde die Hypothese radiogener Mutationen nicht nur als Ursache für Leukämien, sondern prinzipiell auch für Malignome nahezu aller anderen Organe durch eine nahezu unübersehbare Zahl von Studien bis heute belegt.

Die besondere Rolle der Leukämie in diesem Zusammenhang wird dadurch unterstrichen, daß in einer Übersicht von Boice Jr. neun von zwölf Studien über die Radiogenese dieser Erkrankung mit einer

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.2 Die besondere Stellung der Leukämie unter den strahleninduzierten Tumoren

signifikanten Erhöhung des risk nach einer Exposition aufgeführt werden [11]. In der Inzidenzstudie der Atombombenopfer zeigt die Leukämie das ausgeprägteste attributable risk nach einer Ganzkörperstrahlenbelastung im Vergleich zu allen anderen Krebserkrankungen (s. Tab. 1, S. 15). Das attributable risk drückt aus, welcher Anteil der beobachteten Krankheitsfälle den Atombomben zuzuschreiben sind. Der mit Abstand höchste Wert für die Leukämien belegt den Charakter dieser Erkrankung als Indikator für eine Strahlenbelastung.

Tab. 1: Attributable risk, excess relative risk und absolute excess radiogener Krebserkrankungen nach einer Ganzkörperexposition
Daten der Atombombenopfer nach Thompson et al. [110])

<i>Organ</i>	<i>Attributable Risk %</i>	<i>Excess Relative Risk / Gy</i>	<i>Absolute Excess / 10⁴ PYGy</i>
Leukämie	50	4,37	2,7
Brust	32	1,6	6,7
Schilddrüse	26	1,2	1,6
Haut	24	1,0	0,84
Lunge	19	1,0	4,4
Eierstock	18	1,0	1,1
Harnblase	16	1,0	1,2
Dickdarm	14	0,72	1,8
Leber	11	0,49	1,6
Magen	6,5	0,32	4,8

Trotz des herausragenden excess relative risk der Leukämie, das etwa vier- bis fünffach höher liegt als das von Krebserkrankungen anderer Organe, ist wegen der relativ niedrigen spontanen Häufigkeit die absolute Anzahl der ausgelösten Erkrankungen nicht so bedeutsam. In der absoluten Zahl der durch eine Ganzkörperdosis ausgelösten zusätzlichen Sterbefälle machen sie nur etwa einen Anteil von zehn Prozent aus. Geht es um die Würdigung des gesundheitlichen Schadens, den die Strahlenbelastung in einer Population anrichtet, stehen deshalb die soliden Geschwülste zu Recht im Vordergrund. Völlig anders ist aber die Situation, wenn es um die Frage geht, welche Art der malignen Geschwülste als Indikatoren dafür taugen, daß eine Population einer ungewöhnlichen Strahlenbelastung ausgesetzt ist. Hier steht die Leukämie, wie schon dieser kurze historische Überblick zeigt, an erster Stelle. Das beruht nicht nur darauf, daß sie mit Abstand das höchste relative risk aufweist. Zusätzlich fällt eine Vermehrung von Leukämien auf, weil diese Erkrankung spontan relativ selten ist. Dagegen haben die soliden bösartigen Geschwülste einen Anteil von 20-25 % an der Sterblichkeit, so daß zusätzlich ausgelöste Geschwülste in den statistischen Schwankungen leicht untergehen und auch häufig dadurch verdeckt werden, daß andere Krebsursachen sich in ihren Auswirkungen überlagern, ein Problem, von dem noch nicht einmal die Bewertung radiogener Leukämien unter allen Umständen verschont bleibt, wie sich am Beispiel der Leukämien als Zweittumor noch zeigen wird.

Ein weiterer wesentlicher Grund für die Rolle der Leukämien als Indikator einer ungewöhnlichen Strahlenbelastung ist die kurze Latenzzeit, die im Durchschnitt wesentlich kürzer ist als die der soliden Tumore, und ihre geringe Varianz. Dadurch wird das relative risk in einer kurzen Zeitperiode für diese Erkrankung drastisch erhöht und zudem auch die Möglichkeit einer zeitlichen Zuordnung zu einem Schadensereignis besser möglich. Insbesondere nach einer zeitlich umschriebenen Einwirkung ionisierender Strahlen kann sich ein überwiegender Teil der ausgelösten Leukämien bereits manifestiert haben, bevor die Vermehrung der soliden Tumore beginnt. Deshalb ist es schon lange geläufige Praxis geworden, zumindest die Leukämien als besondere Gruppe der bösartigen Erkrankungen separat von den soliden Tumoren zu behandeln, wenn es darum geht, die gesundheitlichen Folgen einer Strahlenbelastung zu beurteilen.

Heute stehen wir vor der Tatsache, daß die Inzidenz der Leukämie sich in unserem Jahrhundert ungefähr verdoppelt hat, in einer Zeitperiode also, in der die Population durch zivilisatorische Quellen nochmals durch die gleiche Dosis ionisierender Strahlung belastet wird wie aus natürlichen Quellen. Dennoch wird die naheliegende Schlußfolgerung, daß die meisten Leukämien radiogener Natur sind und die Verdoppelungsdosis etwa in der Größenordnung der natürlichen Strahlenbelastung liegt, verbreitet abgelehnt. Beispielsweise ordnen Jacobi und Chmelevsky nur etwa zehn Prozent der spontanen Leukämien der natürlichen Strahlenbelastung zu [45]. Ihre Berechnungen beruhen auf Werten für das excess relative risk, die für die Leukämie-Mortalität der Atombombenopfer durch Shimizu et al. berichtet worden sind [90]. Dies ist ein Beispiel von vielen, wie die Beobachtung der Atombombenopfer quasi als goldener Standard verwendet werden, eine Prozedur, die schon vielfach kritisiert worden ist.

Deshalb ist zunächst eine kurze Darstellung der Beobachtungen an den Atombombenopfern notwendig, verbunden mit einer ausführlichen Betrachtung, wo die Grenzen der Übertragbarkeit dieser Erkenntnisse liegen.

II.1.4.3 Ergebnisse der RERF zur Leukämie

II.1.4.3.1 Der Wert der Daten aus Hiroshima und Nagasaki

Bis zum Abwurf der Atombomben beruhten die Erkenntnisse über strahleninduzierte Leukämien auf der Beobachtung nach beruflicher Strahlenbelastung. Dabei handelte es sich in der Regel um Männer mittleren Alters und um eine Strahlenbelastung, deren Dosis meist noch nicht einmal grob abgeschätzt werden konnte. Zudem lag eine Exposition über viele Jahre vor. Wegen der sozioökonomischen Besonderheiten des Arztberufes war diese Gruppe auch noch nicht einmal repräsentativ für die normale Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts.

Demgegenüber waren in Hiroshima und Nagasaki alle Altersgruppen beiderlei Geschlechts ohne eine enge Auslese betroffen. Der größte Teil der Dosis wirkte in einem sehr kurzen Zeitraum ein. Die Dosis der betroffenen Individuen konnte relativ gut abgeschätzt werden. Das gesundheitliche Schicksal der betroffenen Einwohner wurde sehr sorgfältig bis heute verfolgt und dokumentiert. Es handelte sich dabei um eine relativ große Zahl, rund 100.000 Personen, so daß auch eine sinnvolle statistische Analyse vielfältiger Einflußfaktoren auf die Auswirkung der Strahlenbelastung möglich wurde. Diese statistische Analyse wurde auch dadurch unterstützt, daß wegen der spezifischen Geometrie der Strahlenausbreitung nach der Explosion einer Atombombe über dem Zentrum einer großen Stadt in den Bereichen mit größerem Abstand vom Hypozentrum und damit verbunden mit einer geringeren Strahlenbelastung die von dieser Dosis betroffene Fläche und damit die Zahl der betroffenen Einwohner größer wurde.

Sowohl auf die Feststellung der Strahlendosis als auch auf die möglichst gute Erfassung des Gesundheitszustandes, einer Erkrankung und der Todesursache wurde großer Wert gelegt. Es wurden bereits zu Ende der vierziger und Beginn der fünfziger Jahre Leukämierregister und später weitere Krebsregister gegründet, zu denen es ein entwickelter Industriestaat wie die Bundesrepublik Deutschland bis heute nicht gebracht hat. Als weltweit die FAB-Nomenklatur eingeführt worden war [5], wurden unter Verwendung der archivierten Dokumente und Ausstriche von peripherem Blut und Knochenmark die Diagnosen der Leukämien revidiert. Dazu wurde sogar ein Mitglied der FAB-Arbeitsgruppe hinzugezogen. Für durchschnittlich 61 % der Fälle war eine Beurteilung nach der neuen Nomenklatur möglich, besonders gut bei der CML (75 %), überdurchschnittlich gut auch bei der ALL (69 %), weniger gut bei der AML (57 %) und der ATL (52 %). Besonders schwer zu beurteilen waren

Fälle der Sammelgruppe der übrigen Leukämien, in der sich u.a. die CLL und das MDS finden (25 %). In dieser Gruppe befinden sich allerdings auch nur sieben Prozent der Fälle.

Es ist deshalb durchaus nachvollziehbar, daß die Erkenntnisse aus der Beobachtung der Atombombenopfer sich quasi zu einem Goldstandard für die Beurteilung von Gesundheitsschäden nach einer Strahlenbelastung entwickelt haben. Darüber hinaus haben sie eine Fülle von Experimenten der Grundlagenforschung sowie von Studien an anderen strahlenbelasteten Kollektiven angestoßen. Nicht zuletzt wurden sie geradezu zwangsläufig zum Maßstab für Grenzwerte im Strahlenschutz.

Diese politische Dimension scheint nicht ohne Rückwirkung auf die Interpretation der Daten aus Hiroshima und Nagasaki geblieben zu sein. Bis in die jüngste Zeit, hier sei auf die Empfehlung der ICRP Nr. 60 [39] und ihre Auswirkungen auf das europäische und nationale Strahlenschutzrecht hingewiesen, fehlt es nicht an Versuchen, bei der Übertragung der Erkenntnisse das Ausmaß der gesundheitlichen Gefährdung herunter zurechnen¹. Erst recht werden Befunde nicht zur Kenntnis genommen, die zu einer größeren Vorsicht bei der Übertragung der Daten Anlaß geben. Auch darauf wird in diesem Beitrag besonders einzugehen sein.

Die Beobachtung der RERF werden aus der Sicht der jeweils neuesten Publikation zu einem bestimmten Thema dargestellt. Dabei wird zunächst mit den Arbeiten begonnen, die einen gesamten Überblick erlauben. Danach werden Einzelthemen aufgegriffen, die bislang eher im Hintergrund der Diskussion standen oder in ihrer jüngsten Darstellung so neu sind, daß sie noch nicht allgemein zur Kenntnis genommen worden sind.

II.1.4.3.2 Analyse der Leukämie-Inzidenz 1950 bis 1987

Zu den wichtigsten Erkenntnissen der RERF [79] zählt nach ihrer eigenen Auffassung, daß es bei einer Beurteilung der gesundheitlichen Folgen einer Strahlenbelastung nicht ausreicht, die Leukämien als separate Gruppe der bösartigen Erkrankungen zu betrachten, sondern daß sich hinter der Sammelbezeichnung Leukämie eine Vielfalt sehr unterschiedlich auf eine Strahlenbelastung reagierender Typen verbirgt, die eine getrennte Würdigung verlangt. Dabei reicht es nicht aus, die malignen Lymphome, die CLL und die multiplen Myelome auszuklammern. Auch innerhalb der

¹ Ausführlich dazu [56]

Leukämien im engeren Sinne müssen die einzelnen Gruppen beachtet werden, wobei wegen ihrer Häufigkeit die ALL, AML, ATL und CML gesondert untersucht und die übrigen Typen in einer Sammelgruppe eingeordnet worden waren [79, 89, 111].

Das höchste excess relative risk bei einem Gray erreichte mit 9,1 die ALL, gefolgt von der CML mit 6,2. Die AML zeigte im Vergleich dazu nur einen Bruchteil: 3,3.

Diese Werte geben allerdings das Verhältnis, in dem in einer bestimmten Zeitperiode die verschiedenen Typen vermehrt auftreten, nur sehr grob wieder. Denn das relative risk ändert sich erheblich in Abhängigkeit von der Zeit nach der Strahlenbelastung (TSE-Effekt). Die zitierten Werte für das excess relative risk sind Ergebnisse einer Mittelung über den gesamten Beobachtungszeitraum. Der Berechnung ist also für Vergleichszwecke das constant relative risk-Modell zugrunde gelegt worden, das mit Sicherheit nicht zutrifft. Das constant relative risk-Modell geht von der Annahme aus, daß nach einer Latenzzeit sich über einen längeren Zeitraum, möglicherweise sogar lebenslänglich, eine konstante und dosisproportionale Vermehrung der spontanen Häufigkeit der Erkrankung einstellt. Die Bedeutung des TSE-Effektes für die Beurteilung des relative risk wird am Beispiel der Atombombenopfer in den Kapiteln II.1.4.4.2 und II.1.4.5 abgehandelt. Da aber auch bei der Bewertung von Beobachtungen aus anderen Kollektiven nach einer Strahlenbelastung der Blick für die Auswirkungen des TSE-Effektes geschärft sein muß, sei auf seine grundsätzliche Bedeutung bereits hier kurz hingewiesen.

Nach einer Latenzzeit, in der ein statistisch signifikanter Effekt auf die Häufigkeit der Leukämie nicht nachweisbar ist, kommt es zu einem raschen Anstieg der Häufigkeit. Die dann vermehrt beobachteten Erkrankungen werden der spezifischen Ursache ionisierende Strahlung zugerechnet. Das schließt natürlich nicht aus, daß bereits vor dieser Latenzzeit einzelne Erkrankungen auf diese Ursache zurückgehen. Die Latenzzeit kann aus der hier zitierten Analyse der RERF nicht abgeleitet werden, da die Auswertungen aufgrund systematischer Beobachtungen mit Hilfe funktionsfähiger Register und ihre statistisch valide Bewertung aufgrund einer belastbaren Bevölkerungsstatistik für die verschiedenen Dosisklassen bei den Leukämien erst ab dem 1.10.1950, also fünf Jahre nach dem Atombombenabwurf, einsetzen. Nach den bisherigen Kenntnissen ist die Latenzzeit für Leukämien wesentlich kürzer als für die Mehrzahl der soliden Tumore. Bei den Atombombenopfern wurde bereits innerhalb von zwei Jahren eine Häufung von Leukämien beobachtet. In vielen statistischen Auswertungen von anderen Populationen Erwachsener wurden nur die ersten beiden Jahre ausgeklammert, bei Kindern das erste Jahr nach Strahlenbelastung. Beginnt die Auswertung zu früh, wird bei einer Mittelung des beobachteten Effektes über eine längere Zeitperiode das relative risk

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.3 Ergebnisse der RERF zur Leukämie

unterbestimmt. Der gleiche Effekt tritt ein, wenn die Auswertung erst beginnt, nachdem die Welle der zusätzlichen Erkrankungen ihren Gipfelpunkt überschritten hat.

Der Verlauf des TSE-Effektes und damit die Latenzzeit sowie der Zeitpunkt dieses (ersten) Gipfels hängen vom Alter und Geschlecht sowie von der Dosis ab. Bei den Atombombenopfern ist zudem (für die CML) ein Unterschied zwischen den beiden Städten beobachtet worden.

Bei der ALL hat das RERF in sämtlichen Altersgruppen einen steilen Abfall der zusätzlichen Erkrankungen beobachtet. Falls der Gipfelpunkt der Kurve nicht zufällig mit dem Beginn der Erfassung übereinstimmt, sondern vor dem fünften Jahr liegt, und das erscheint zumindest für Kinder gesichert, wurde also die höchste Ausprägung der Vermehrung nicht erfaßt. Die resultierende Unterbestimmung ist erheblich (s. Kapitel II.1.4.4.2 und dort insbesondere Abb. 18, S. 52).

Dies gilt in der Altersgruppe unter 20 Jahren zum Zeitpunkt des Atombombenabwurfs (ATB) auch für die AML. Bei der CML ist dieser steile Abfall seit Beginn der Beobachtung vor allem bei den Männern ausgeprägt. Die Auswirkungen sind für diese Typen sehr komplex, da neben dem Alter und dem Geschlecht sich auch die Dosis auf den Verlauf des TSE-Effektes auswirkt. Zudem handelt es sich bei diesen Typen nicht um einen monotonen Abfall der Krankheitshäufigkeit. Darauf wird später im Kapitel II.1.4.5 noch ausführlich eingegangen. Hier muß streng unterschieden werden zwischen den Ergebnissen von statistischen Korrelationsberechnungen, die einen stetigen Verlauf des TSE-Effektes unterstellen und der Realität.

Durch alle Typen zieht sich die Beobachtung, daß das relative risk um so höher ist, je jünger die Betroffenen ATB waren. Das relative risk in der Altersgruppe unter 20 Jahren ATB liegt in den ersten 15 Jahren etwa um eine Größenordnung über dem der Altersgruppe 40 Jahre ATB und mehr. Bei einer Mittelung über einen größeren Zeitraum verflacht das Verhältnis für AML und CML. Bei der AML findet sich in der Altersgruppe von 40 Jahren ATB und mehr wieder eine Zunahme des relative risk im Vergleich zur Altersgruppe 20 bis 39 Jahre ATB. Wegen der starken Zunahme der spontanen Leukämie-Inzidenz im Alter liegt das mittlere excess absolute risk für alle Leukämien² zusammen bei Personen über 20 Jahren ATB höher (3,06 gegenüber 2,28 pro 10^4 Personenjahre und Sievert³),

² Die Sammelgruppe alle Leukämien zusammen umfaßte hier die Typen ALL, AML und CML sowie die Sammelgruppe der anderen Leukämien der Stadt Hiroshima. Ausgeschlossen waren damit 23 Leukämien aus Nagasaki, mit einer Ausnahme dem Typ ATL zuzurechnen.

³ Die Dosisbenennung Sievert bezeichnet hier eine Dosis, bei der die Dosis der Photonenstrahlung mit dem Wichtungsfaktor Eins und die Neutronenstrahlung mit dem Wichtungsfaktor Zehn addiert worden war.

obwohl das mittlere excess relative risk⁴ in dieser Gruppe fast nur halb so groß ist (3,7 gegenüber 6,11 pro Sievert).

Eine ähnliche Disparität zeigt sich für alle Leukämien gemeinsam bei dem Einfluß des Geschlechts. Das mittlere excess relative risk liegt für Frauen aller Altersgruppen gemeinsam mit 4,75 gegenüber 3,91 bei Männern etwas höher, das mittlere excess absolute risk dagegen ist mit 2,29 gegenüber 3,35 niedriger. Dieses Bild differenziert sich bei Beachtung der verschiedenen Typen erheblich. Bei der ALL ist auch das relative risk der Männer deutlich höher, in der Altersgruppe unter 20 Jahren ATB in den ersten fünfzehn Jahren etwa dreifach. Auch bei der AML in der Altersgruppe unter 20 Jahren ATB und bei der CML in allen Altersgruppen liegt das relative risk der Männer über dem von Frauen, während sich der Unterschied über einen längeren Beobachtungszeitraum egalisiert. Hier zeigt sich wieder der bereits erwähnte Einfluß des typspezifischen TSE-Effektes.

Die Dosis beeinflusste das Häufigkeitsverhältnis der verschiedenen Typen untereinander. Die RERF errechnete mit Ausnahme der AML durchweg eine lineare Dosiswirkungskurve, lediglich für die AML konnte eine deutlich ausgeprägte quadratische Komponente statistisch signifikant gesichert werden. Daraus folgt, daß mit wachsender Dosis relativ und schließlich auch absolut häufiger eine AML ausgelöst werden kann, im Bereich niedriger Dosen dagegen die anderen Typen im Vordergrund stehen. Wegen des in absoluten Zahlen großen Anteils der AML setzt sich die quadratische Komponente auch in der Dosiswirkungskurve für alle Leukämien gemeinsam signifikant durch.

Nicht zuletzt muß auch auf den Wohnort beim Atombombenabwurf eingegangen werden. Die Stadt Nagasaki liegt auf der Insel Kyushu und ist damit von der dort endemischen adulten T-Zell Leukämie, ATL, betroffen. Bis auf zwei Fälle waren alle Leukämien dieser Stadt, die keine ALL, AML oder CML waren, dieser Gruppe zuzuordnen, insgesamt 25 Fälle. Dagegen war unter der etwa doppelt so großen Gruppe der Atombombenopfer in Hiroshima nur ein einziger Fall von ATL diagnostiziert worden. Die ATL in Nagasaki zeigte keinen Hinweis auf einen Einfluß der Strahlenbelastung. Ein weiterer signifikanter Unterschied zwischen beiden Städten besteht in der Inzidenz der CML. Sie tritt in Nagasaki spontan etwa dreimal seltener auf als in Nagasaki. Auch die Häufung nach der Atombombe war in Nagasaki schwächer ausgeprägt.

Die Sammelgruppe der anderen Leukämien wurde also nur für Hiroshima ausgewertet. Sie enthielt sieben unspezifizierte akute Leukämien, vier CLL, zwei MDS und zwei Haarzellen-Leukämien. Über

⁴ Diese und die folgenden Werte des excess relative risk sind teilweise zitiert nach [114]

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.3 Ergebnisse der RERF zur Leukämie

die Beobachtungszeit gemittelt erreichte das excess relative risk mit 3,6 für ein Gray einen Wert, der dem der AML (3,3) sehr nahe kommt. Der signifikante Dosiseffekt wurde nur von den acht Frauen erzeugt.

Da die Ergebnisse der Korrelationsrechnungen unter Berücksichtigung von Parametern wie Alter bei Strahlenbelastung, Geschlecht und Zeit nach Strahlenbelastung in Form absoluter Inzidenzen vorgelegt wurden, müssen die Resultate zum Vergleich mit den Ergebnissen von epidemiologischen Studien wie der retrospektiven Inzidenzstudie Elbmarsch in das relative risk umgerechnet werden. Wegen der groben Altersklassen sind Extrapolationen für die kindliche Leukämie in Altersgruppen unter 10 Jahre problematisch. Um sich einen Überblick über die Werte des excess relative risk und die Verdoppelungsdosen in dieser Altersklasse zu verschaffen, eignen sich die in Kapitel **II.1.4.3.4** präsentierten Resultate besser. Hier soll vielmehr ein Schwerpunkt auf die CML gelegt werden, also im wesentlichen das Erwachsenenalter betrachtet werden. Das excess relative risk pro Sievert fällt von Beginn der Beobachtungsperiode an ab (s. Abb. 1, S. 23). Wie in Kapitel **II.1.4.7** erläutert wird, lag nach einer Strahlentherapie das Maximum des excess relative risk für CML bereits im dritten Jahr nach der Strahlenbelastung. Die bei den Atombombenopfern beobachteten Werte markieren also die untere Grenze des Dosiseffektes. Hier werden nur die Ergebnisse aus Hiroshima präsentiert, da sich bei der CML ein ausgeprägter City-Effekt fand. Die Ursache dürfte mit der abnormen Häufigkeitsverteilung der Leukämietypen in Nagasaki zusammenhängen.

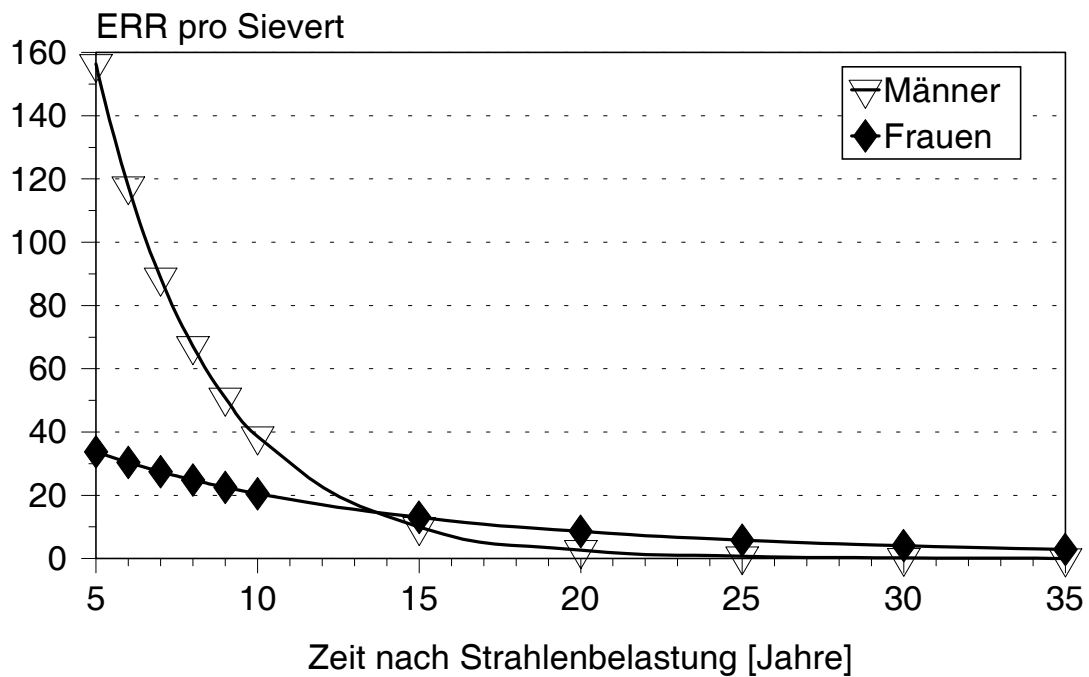


Abb. 1: Excess relative risk pro Sievert für eine Erkrankung an CML nach einer Strahlenbelastung im Alter von 25 Jahren. Berechnet aus dem Verhältnis des excess absolute risk zur spontanen Inzidenz in Hiroshima. Dosis: Knochenmarksdosis ($RBW_n = 10$) Daten nach [79]

Nach einer Strahlenbelastung eines Mannes im 25. Lebensjahr entspricht fünf Jahre später die Wahrscheinlichkeit für einer Erkrankung an CML einer Verdoppelungsdosis von nur 7 mSv (s. Abb. 2, S. 24). Nach der Einwirkung einer biologisch wirksameren Röntgenstrahlung läge die Verdoppelungsdosis nochmals etwa um das Vierfache niedriger.

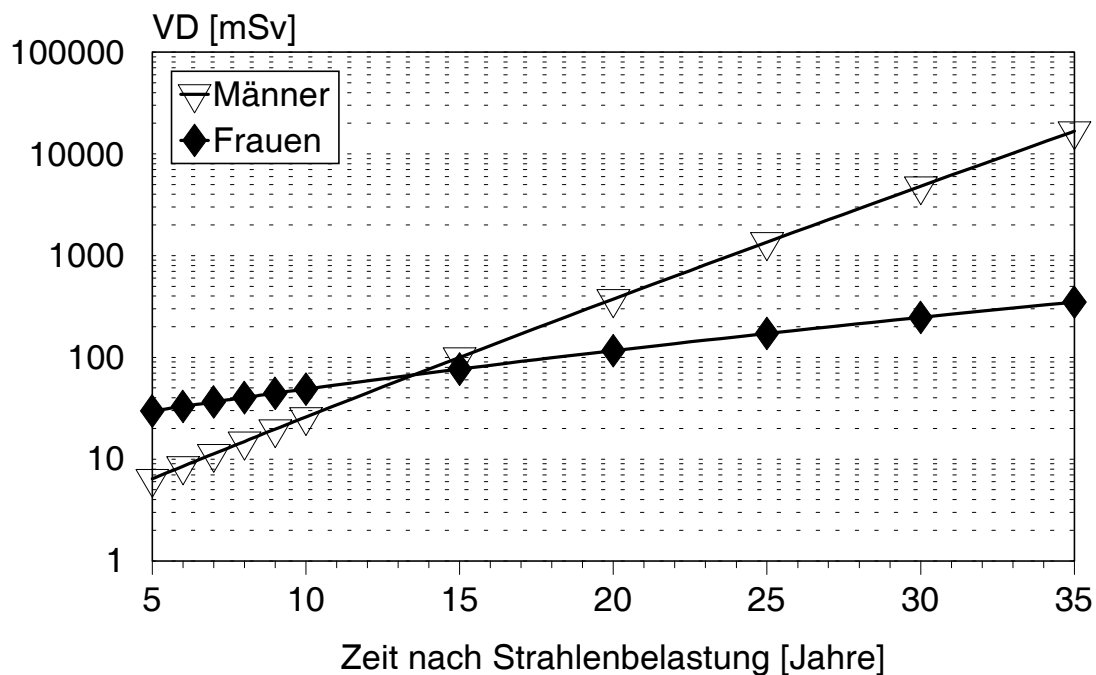


Abb. 2: Verdoppelungsdosis für eine Erkrankung an CML nach einer Strahlenbelastung im Alter von 25 Jahren. Berechnet aus dem Verhältnis des excess absolute risk zur spontanen Inzidenz in Hiroshima. Dosis: Knochenmarksdosis in mSv ($RBW_n = 10$) Daten nach [79]

Frauen zeigen in den ersten Jahren nach der Strahlenbelastung ein etwa fünffach niedrigeres excess relative risk und damit eine um diesen Betrag höhere Verdoppelungsdosis. Dafür geht der hohe Wert des excess relative risk der Männer im Verlaufe der Zeit rascher zurück und unterschreitet schließlich nach etwa 15 Jahren den Wert der Frauen.

Das excess relative risk ist außerordentlich stark vom Lebensalter bei Strahlenbelastung abhängig (s. Abb. 3, S. 25). Die enorme Steigerung in jungen Jahren liegt nicht in einer besonders hohen absoluten Zahl von Erkrankungen an CML begründet. Diese scheint vom Lebensalter relativ unabhängig zu sein. Vielmehr kontrastiert die Zahl zusätzlicher Erkrankungen in jungen Jahren zu einer besonders niedrigen spontanen Inzidenz.

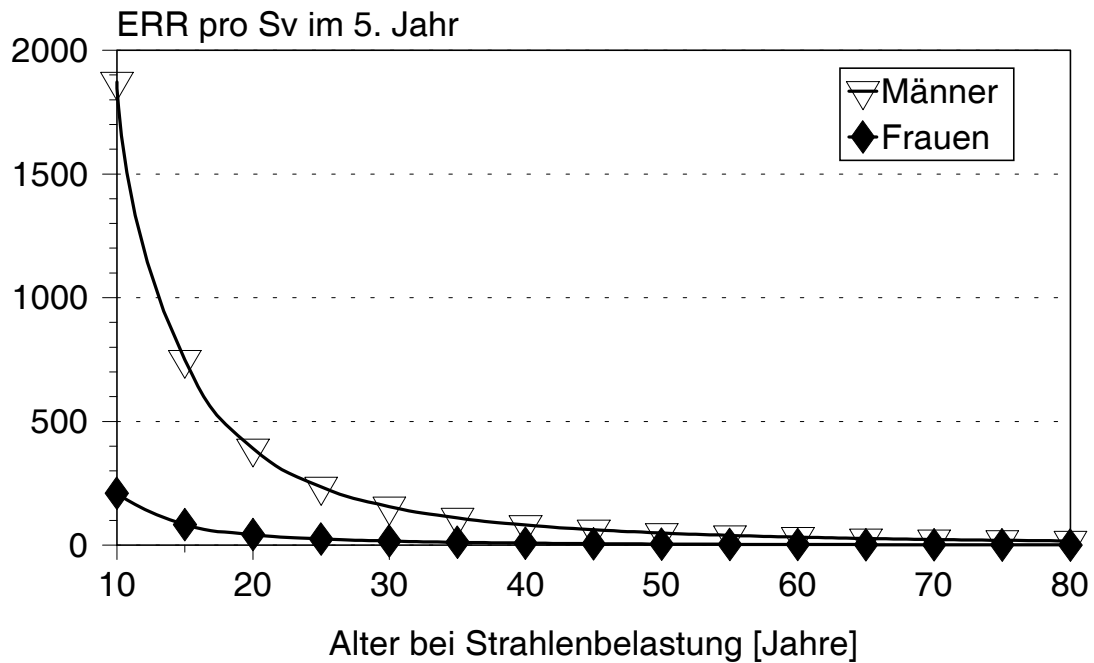


Abb. 3: Excess relative risk pro Sievert für eine Erkrankung an CML im 5. Jahr nach einer Strahlenbelastung in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Exposition. Sonst s. Abb. 1, S. 23.

Die Verdopplungsdosis erreicht entsprechend bei einer Exposition von männlichen Kindern und Jugendlichen extrem niedrige Werte deutlich unter einem Millisievert! (s. Abb. 4, S. 26). Wegen der kleinen Fallzahl ist der Effekt in kleinen Populationen schwer zu finden.

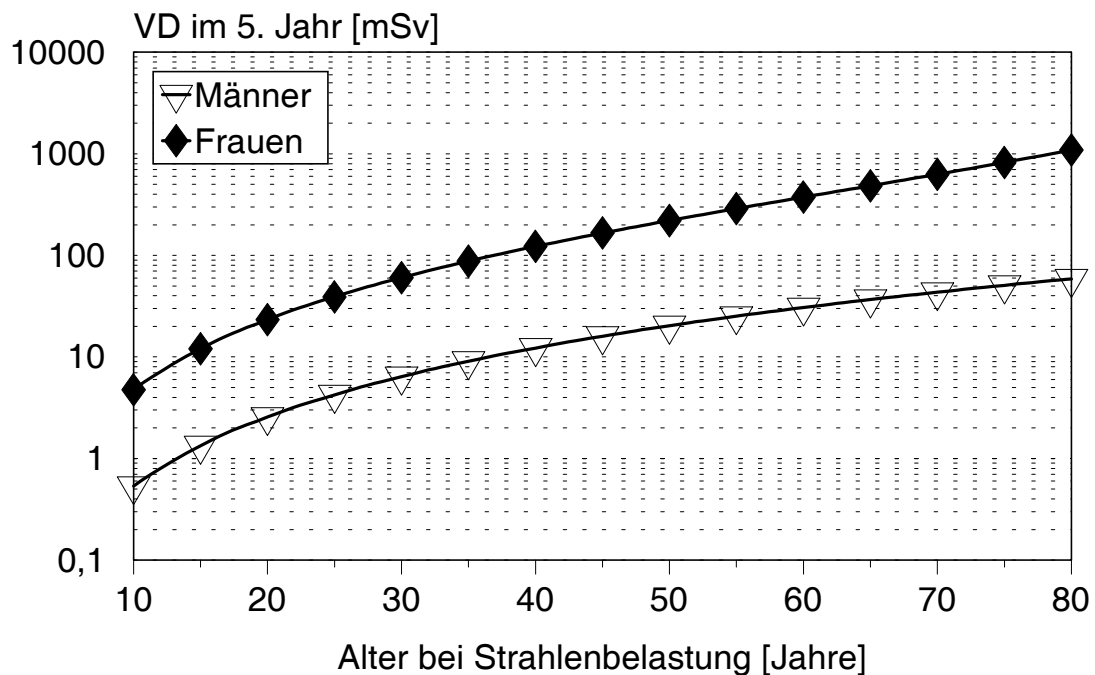


Abb. 4: Verdoppelungsdosis für eine Erkrankung an CML im 5. Jahr nach einer Strahlenbelastung in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Exposition.
Sonst s. Abb. 2, S. 24.

II.1.4.3.3 Analyse der Leukämie-Mortalität 1950 bis 1990

Bei der jüngsten Fortschreibung der Mortalitätsstatistik der Atombombenopfer bis 1990 [75] wurden wie in den vorangehenden Auswertungen der Mortalität alle Typen der Leukämie zusammengefaßt. Die Autoren heben hervor, daß der komplexe Einfluß von Alter ATB, Geschlecht und TSE es angesichts der differenzierten Reaktion der einzelnen Typen obsolet macht, das relative oder absolute risk in einem Wert zusammenfassen zu wollen. Ebenso halten sie einen Vergleich ihrer Ergebnisse mit dem anderer Studien an verschiedenen Populationen, die sich in der Verteilung von Alter und Geschlecht sowie in der Nachbeobachtungszeit unterscheiden, für problematisch.

Das wichtigste Ergebnis ist, daß sich bei Erwachsenen das gehäufte Auftreten einer Leukämie über die gesamte Beobachtungsperiode erstreckt. Noch 1990 war das BEIR V-Komitee davon ausgegangen, daß mehr als 30 Jahre nach der Exposition das excess relative risk auf Null zurückgeht

[4]. Angesichts der Tatsache, daß schon in der Beobachtungsperiode 1976 bis 1985 47 erwarteten Fällen 61 beobachtete gegenüberstanden (relative risk: 1,3), war dies eine kühne Schlußfolgerung, insbesondere, weil die Zahl der überzähligen Fälle noch durch eine Untersterblichkeit in der Gruppe unter 20 Jahren ATB falsch niedrig erschien. In der Altersgruppe von 20 Jahren ATB und mehr standen 32 erwarteten Fällen sogar 51 beobachtete gegenüber (relative risk: 1,65). In der Beobachtungsperiode von 1986 bis 1990 setzte sich dieser Trend fort: In der Altersgruppe von 20 Jahren ATB und mehr waren 14 Fälle erwartet und 18 beobachtet worden (relative risk: 1,29). Dabei handelte es sich nach Angabe der Autoren hauptsächlich um AML. Das relative risk ist bedeutend niedriger als zum Zeitpunkt der Häufung in den ersten Jahren. Eine Mittelung des relative risk über die verlängerte Beobachtungsperiode führt deshalb zu niedrigeren Ergebnissen. Wie die hier zitierte Publikation enthalten auch die dazu bereitgestellten Files keine Aufschlüsselung der verschiedenen Typen der Leukämie [82].

Der nach der Dosisrevision reduzierte City-Effekt, der quantitative Unterschied der Dosiseffekte zwischen beiden Städten, hat sich wieder verstärkt und erreicht für das excess relative risk einen hochsignifikanten Wert (Hiroshima : Nagasaki 2,08, $p=0,01$). Für die Leukämie-Mortalität ist er im Vergleich des excess absolute risk geprüft worden und erreicht mit 1,68 einen höheren Wert als für alle Tumore zusammen (1,51). Die Abweichung ist mit $p=0,07$ nicht signifikant. Eine Auseinandersetzung mit möglichen Ursachen wird in den Kapiteln II.1.4.4.3, II.1.4.4.6 und II.1.4.6 erfolgen. Es fällt in der detaillierten Analyse auf, daß die Werte für das excess relative und absolute risk beim Vergleich der Untergruppen der Kohorte aus verschiedenen Zeitabschnitten für Hiroshima wesentlich stabiler sind als für Nagasaki. Insbesondere die nachträgliche Hinzunahme einer Gruppe hochbelasteter Fabrikarbeiter in Nagasaki kann den City-Effekt modifiziert haben, da hier die Bedingungen für die Abschirmung nicht völlig geklärt sind.

II.1.4.3.4 Analyse der Leukämie-Mortalität junger Kinder 1950 bis 1992

Im Zusammenhang mit der Fortschreibung der Mortalitätsstudie für pränatal exponierte Kinder (s. unten) sind auch differenzierte Informationen über die Mortalität durch Leukämie bis zum Mai 1992 in Abhängigkeit vom Alter ATB für Kinder bis zum Alter von fünf Jahren ATB bekannt geworden [22]. Die rohen Häufigkeiten zeigen in diesem Zeitraum keinen eindeutigen Trend in Abhängigkeit vom Alter ATB (s. Abb. 5, S. 28). Die spezielle Problematik einer möglicherweise falsch niedrigen Inzidenz nach Exposition in utero wird in den Kapiteln II.1.4.4.4 und II.1.4.4.5 diskutiert werden.

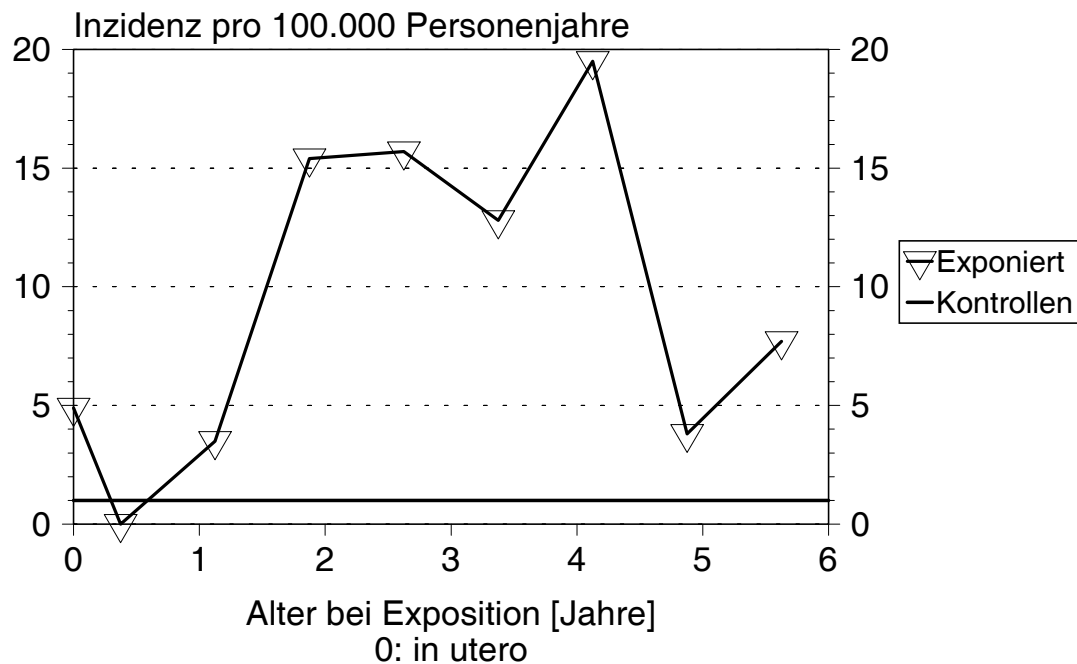


Abb. 5: Mortalität junger Kinder durch Leukämie in Abhängigkeit vom Alter ATB
 Kinder mit einem Alter bis fünf Jahre ATB; Rohwerte in der Zeit von 10/50 bis 5/92.
 Daten nach [22]

Für die Gesamtgruppe der Kinder beiderlei Geschlechts bis fünf Jahre ATB fand sich eine deutliche Dosisabhängigkeit. Bei der Dosimetrie war für die RBW der Neutronen ein konstanter Wert von 10 verwendet worden. Bei statistischen Berechnungen war ein mittlerer statistischer Fehler der Dosis von 35 % angesetzt worden. Auch Leukämien wurden nicht mit der Knochenmarksdosis, sondern mit der Dosis des Dickdarms korreliert. Dosen über 4 Sv wurden auf 4 Sv gekürzt. Wie in den anderen Mortalitätsstudien fehlen Angaben zu den Leukämietypen. Nach den Erfahrungen mit den Dosiswirkungskurven der verschiedenen Leukämietypen muß die Dosiswirkungskurve für alle Typen gemeinsam zurückhaltend und rein deskriptiv interpretiert werden. Sie zeigt bei einer Anpassung an eine linear-quadratische Dosis-Wirkungsrelation durch den Autor mit einer analogen Methodik zu der in Kapitel II.1.4.6.2 beschriebenen eine deutliche quadratische Komponente mit Hinweisen auf einen Zellkillingeffekt (s. Abb. 6, S. 29).

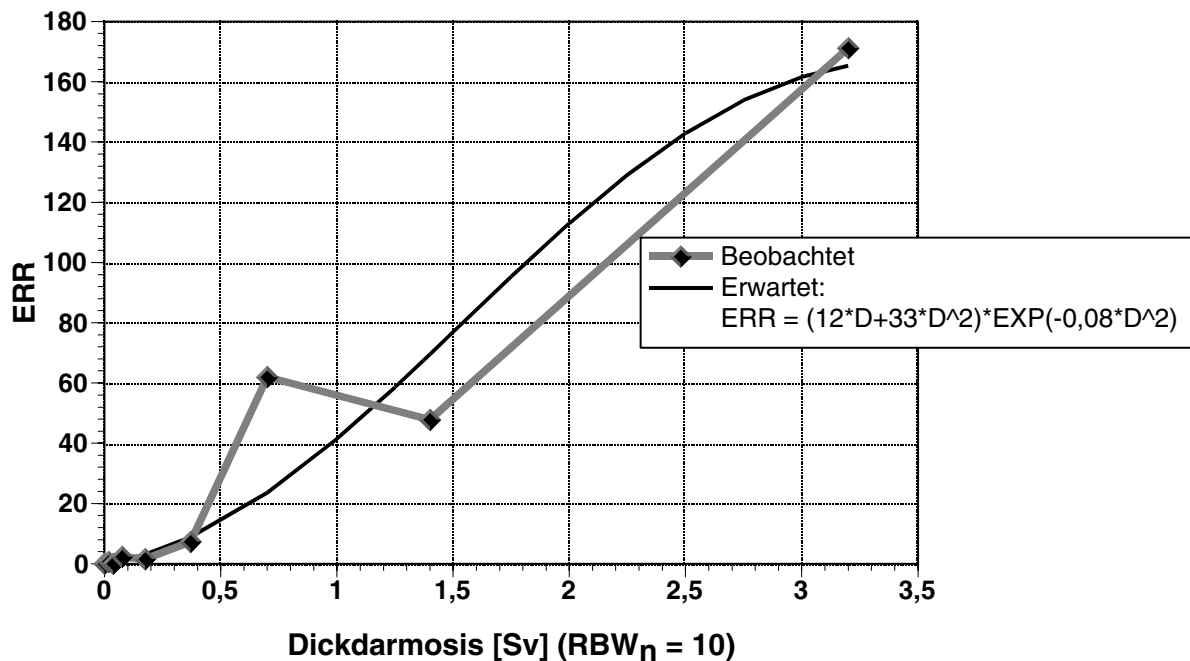


Abb. 6: Mortalität junger Kinder durch Leukämie in Abhängigkeit von der Dosis
Kinder mit einem Alter bis fünf Jahre ATB; Zeit: 10/50 bis 5/92. Die Daten für Leukämie
waren wie die der soliden Tumore der Dickdarmdosis (DS86; RBW_n = 10) zugeordnet.
Anpassung der Dosiswirkungskurve nach dem relative risk-Modell. Die mittlere Dosis der
einzelnen Dosisgruppen wurde geschätzt.
Daten nach [22]

Das nach einem linearen Modell errechnete excess relative risk pro Sievert erreicht in den ersten Jahren beeindruckende Werte und nimmt mit zunehmenden Alter rasch ab (s. Abb. 7, S. 30).

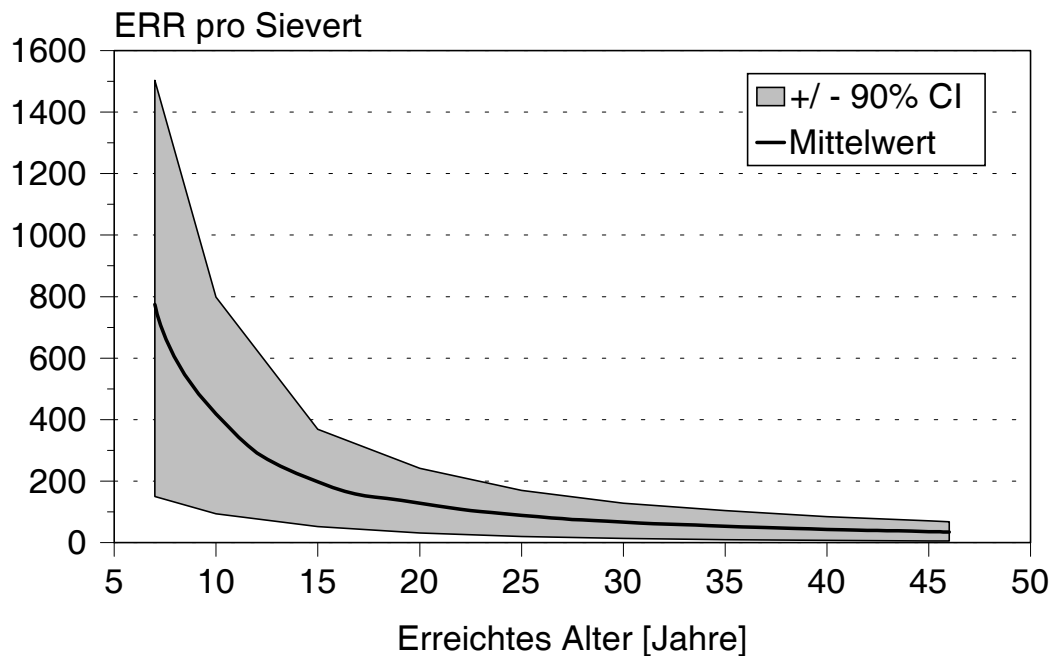


Abb. 7: Excess relative risk pro Sievert für Mortalität junger Kinder an Leukämie in Abhängigkeit vom erreichten Lebensalter
Kinder mit einem Alter bis fünf Jahre ATB; Zeit: 10/50 bis 5/92; Dosis: Dickdarmdosis (DS86; lineare Dosiswirkungskurve; $RBW_n = 10$). Die schraffierte Fläche zeigt den 90 % Vertrauensbereich, Mittelwert aus Poisson-Verteilung geschätzt.
Daten nach [22]

Die Verdoppelungsdosen unterschreiten in den ersten Jahren die Werte, die für Kinder nach einer Exposition in utero aus medizinischen Gründen beobachtet worden sind, deutlich (s. Abb. 8, S. 31). Dies gilt insbesondere, wenn der Unterschied in der biologischen Wirksamkeit zwischen der Atombombenstrahlung und einer Röntgenstrahlung von etwa dem Vierfachen beachtet wird (s. Kapitel II.1.4.4.3). Es ist also verständlich, daß bei Kindern in den ersten Lebensjahren bereits eine geringfügige zusätzliche Strahlenbelastung einen nachweisbare Steigerung der Leukämiehäufigkeit in den ersten Jahren nach Exposition auslösen muß.

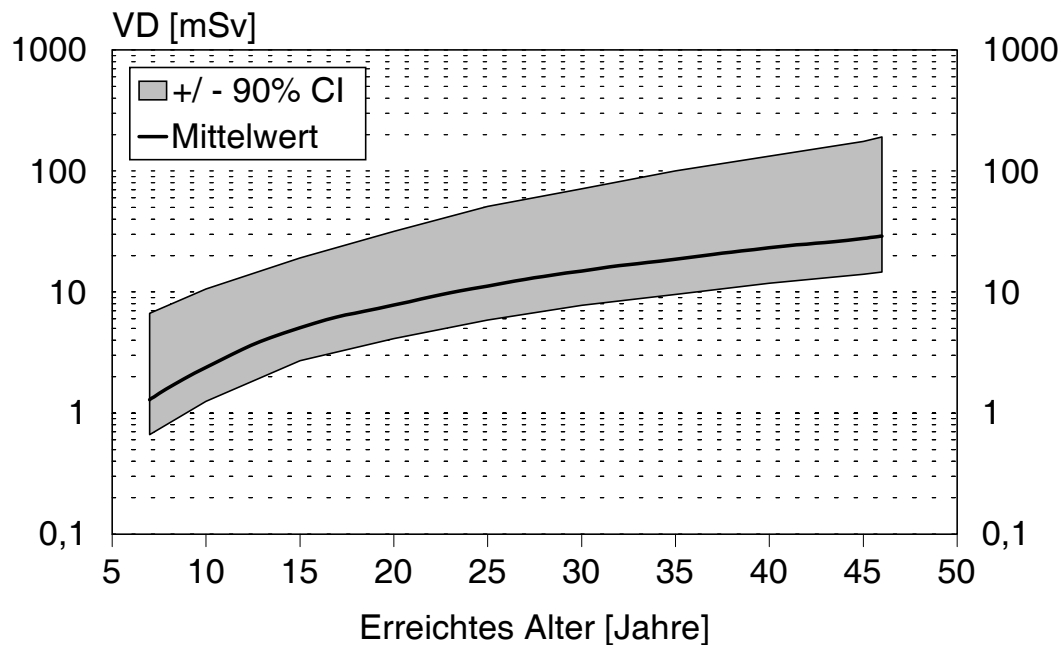


Abb. 8: Verdoppelungsdosis für Mortalität junger Kinder an Leukämie in Abhängigkeit vom erreichten Lebensalter (Dosis in mSv, logarithmische Skala!. Sonst s. Abb. 7, S. 30).

Dagegen ändert sich diese Bewertung nicht grundsätzlich, wenn diese Dosiswirkungskurven auf die Dosis des Knochenmarkes übertragen werden. Diese liegt bei Kindern um etwa zehn Prozent über der hier verwendeten Dosis des Dickdarms. Deshalb reduzieren sich die Werte des risk pro Dosis auch nur um diesen Faktor bei einer Übertragung auf eine Dosis im Knochenmark, wie dies als Bezugswert für Leukämie üblich ist.

II.1.4.3.5 Klinische Ausprägung und chromosomale Veränderungen

Zahlreiche klinische Details und zusätzliche Untersuchungen sind publiziert worden, in großem Umfang von japanischen Autoren in wissenschaftlichen Zeitschriften ihrer Muttersprache. Zusammenfassende Darstellungen wurden aber auch übersetzt. Im Zusammenhang mit der hier diskutierten Fragestellung seien einige wichtige Beobachtungen herausgestellt, die vor allem durch

Revision der Diagnosen nach der FAB-Nomenklatur und der Dosen nach der Dosimetrie DS86 aktualisiert worden sind [89].

Eine klinische Besonderheit lag darin, daß durch die systematischen medizinischen Kontrollen unter den Atombombenopfern hämatologische Veränderungen schon sehr frühzeitig und lange vor Ausbruch einer offenen Leukämie verfolgt werden konnten.

Bei der CML wurde in allen Fällen das für diesen Typ auch bei spontanem Auftreten charakteristische Philadelphia (Ph_1) Chromosom nachgewiesen. Es konnte keine klinische Besonderheit zwischen dem Krankheitsverlauf unter den Atombombenopfern im Vergleich zu den spontanen Fällen festgestellt werden mit Ausnahme eines etwas längeren und mildereren Verlaufs, der aber auf die frühzeitigere Entdeckung der Erkrankung unter den Atombombenopfern zurückgeführt werden kann. Dies war auch schon in frühen Beobachtungen herausgestellt worden [69].

Wie auch bei spontanen Verläufen wurde unter den Atombombenopfern eine Reihe von MDS beobachtet, die nach zum Teil Verläufen über viele Jahre in eine AML einmündeten [50]. Bei einer Exposition von weniger als einem Gray Knochenmarksdosis (DS86) scheint das MDS gehäuft aufzutreten (s. Abb. 9, S. 33), wenn auch statistisch nicht signifikant.

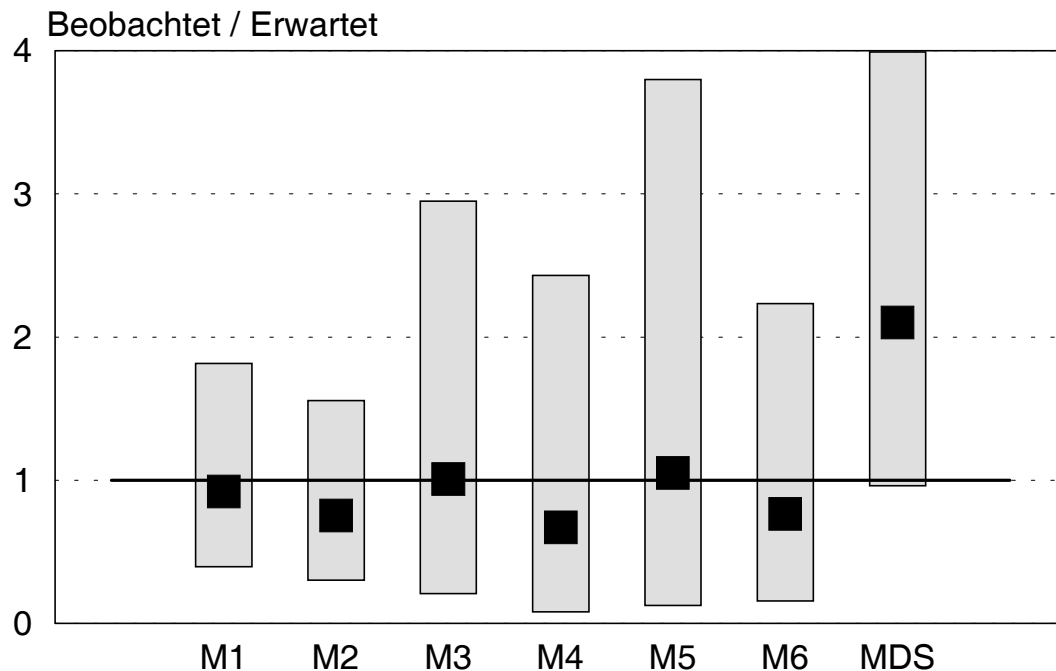


Abb. 9: Häufigkeit der Untergruppen einer AML nach einer Dosis zwischen 0,01 und 0,99 Gy
 Zeit: 9/62 bis 3/89. Dosis: Knochenmarksdosis (DS86)
 Erwartet: Häufigkeitsverteilung nichtexponierter Kontrollpersonen (261) und Personen mit der Dosis unter 0,01 Gy (25)⁵
 Die Gruppe der 34 Exponierten enthält 23 Fälle mit unbekannter Dosis, exponiert in einer Distanz zwischen 1,0 und 2,0 km vom Hypozentrum, die in der Originalarbeit dieser Dosisklasse zugeordnet worden waren
 Die Balken (95 % CI) kennzeichnen nur den Fehler aufgrund der Häufigkeit der beobachteten Fälle (34)
 Daten nach [49]

In der Hochdosisgruppe (1 Gray und mehr Knochenmarksdosis DS86) kann ein vermehrtes Auftreten von MDS nicht ausgeschlossen werden, ist aber von einer signifikanten Häufung weit entfernt. Dagegen fällt eine nahezu signifikante Häufung des Subtyps M₆ (Erythroleukämie) auf (s. Abb. 10, S. 34). Bemerkenswert ist auch das Fehlen der Untergruppe M₃, Promyelozyten-Leukämie, allerdings wegen der geringen Zahl der erwarteten Fälle (1,4), nicht sehr belastbar.

⁵ In der Originalarbeit war diese Dosisklasse als Dosis 0 bezeichnet worden. Aus dem Kontext und dem Usus der RERF folgt aber, daß dieser Dosisklasse alle Dosen unter 0,01 Gy zugeordnet worden waren. Zudem enthalten die Tabellen 1 bis 3 der Originalarbeit als untere Grenze der niedrig belasteten Gruppe die Angabe 0,1 Gy. Aus dem beschreibenden Text, Tabelle 4 geht ebenso wie aus dem Usus der RERF hervor, daß 0,01 Gy als untere Grenze zutreffend sein muß.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß unter den Thorotrast-Fällen ein MDS besonders häufig beobachtet wurde [2, 70, 115]. Das Zahlenverhältnis zu allen myeloischen Leukämien betrug 4:6, während bei den Atombombenopfern nur ein Anteil von 1:10 registriert worden war [16]. Die Erythroleukämie, M₆ FAB, spontan auf 2 % aller Leukämien beschränkt und unter den Atombombenopfern mit 6,6 % dreifach häufiger, trat bei den Thorotrast-Fällen mit 14 % siebenfach häufiger auf.

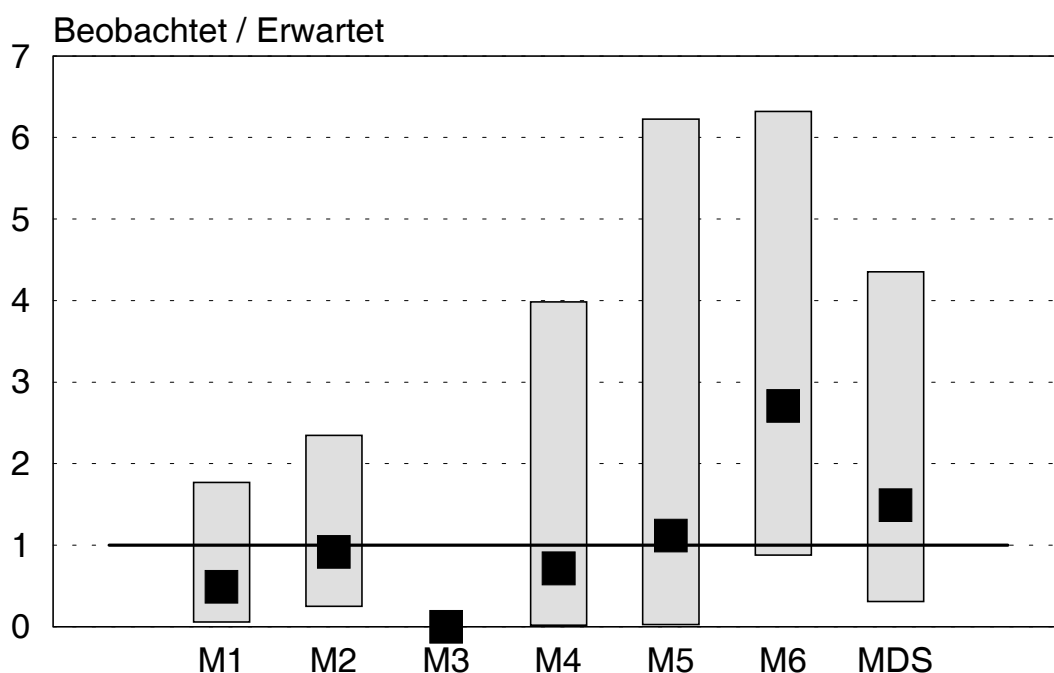


Abb. 10: Häufigkeit der Untergruppen einer AML nach einer Dosis von 1,0 Gy und mehr
 Zeit: 9/62 bis 3/89. Dosis: Knochenmarksdosis (DS86)
 Erwartet: Häufigkeitsverteilung nichtexponierter Kontrollpersonen (261) und Personen mit
 der Dosis unter 0,01 Gy (25)
 Die Balken (95 % CI) kennzeichnen nur den Fehler aufgrund der Häufigkeit der
 beobachteten Fälle (16)
 Daten nach [49]

Diese Gruppe mit einer AML wurde auch auf chromosomale Auffälligkeiten hin untersucht [48, 49]. In der niedriger exponierten Gruppe fanden sich eher seltener Metaphasen mit drei und mehr chromosomalen Aberrationen (s. Abb. 11, S. 35).

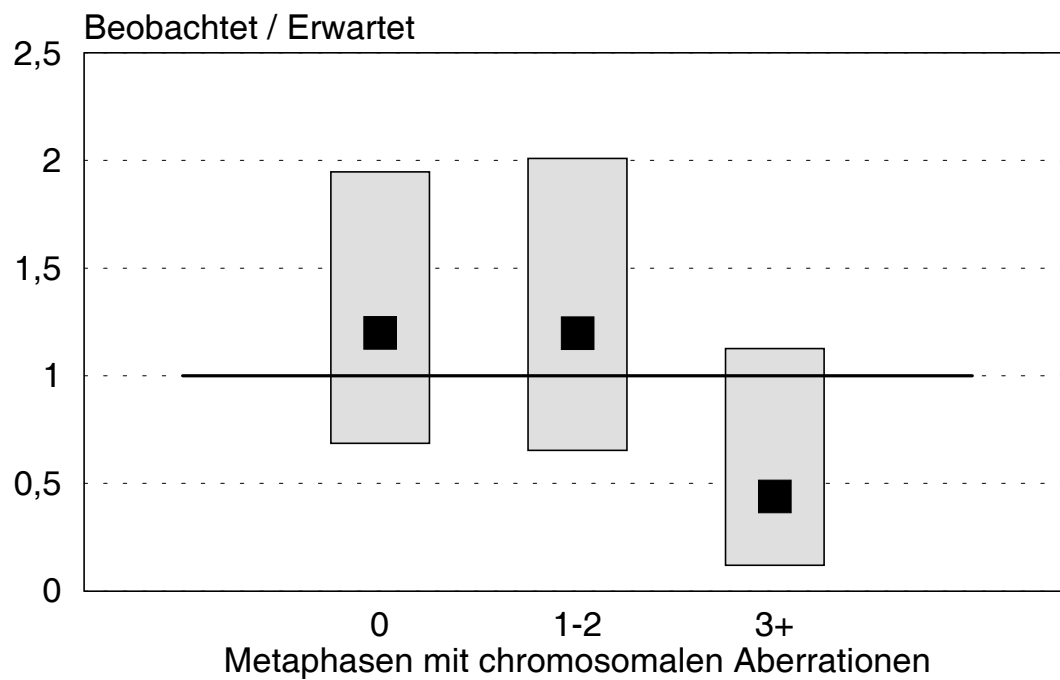


Abb. 11: Häufigkeit chromosomaler Aberrationen bei AML nach einer Dosis zwischen 0,01 und 0,99 Gy
Weitere Erläuterungen s. Abb. 9, S. 33

In der Hochdosisgruppe war dieser Befund signifikant häufiger (75 % der Fälle, $p < 0,05$). Es fanden sich hier keine Fälle mit Metaphasen ohne Aberrationen (s. Abb. 12, S. 36).

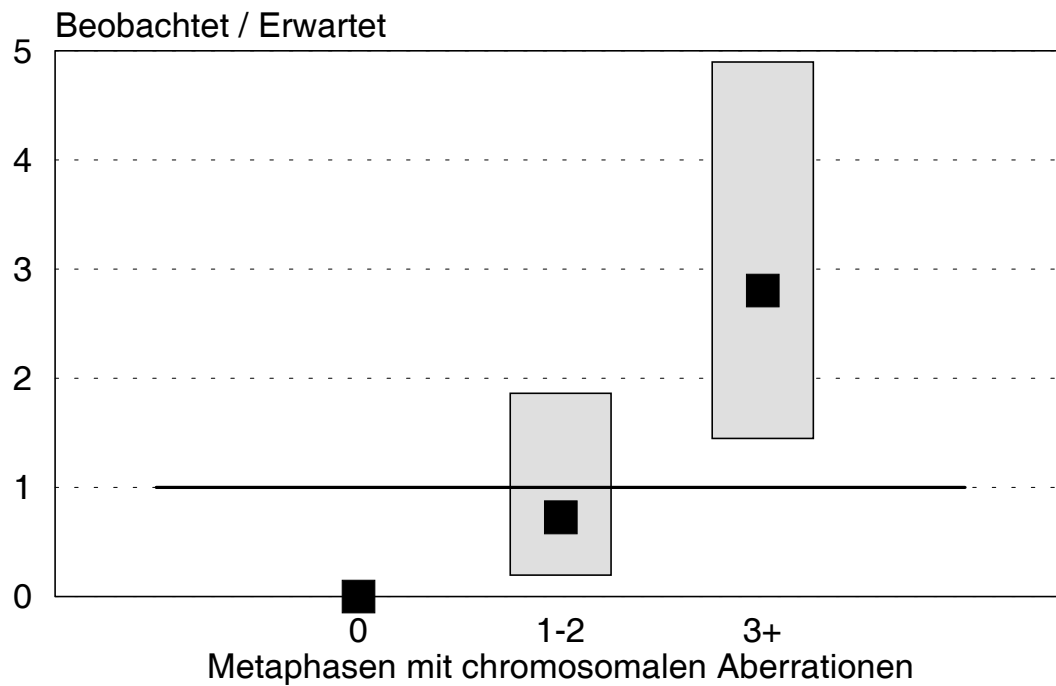


Abb. 12: Häufigkeit chromosomaler Aberrationen bei AML nach einer Dosis von 1,0 Gy und mehr
Weitere Erläuterungen s. Abb. 10, S. 34

Metaphasen mit einer Aneuploidie in Form von Deletionen oder einer Vermehrung von Chromosomen waren in der Niedrigdosisgruppe eher seltener, wenn sich auch keine signifikanten Abweichungen von der erwarteten Verteilung ergaben (s. Abb. 13, S. 37).

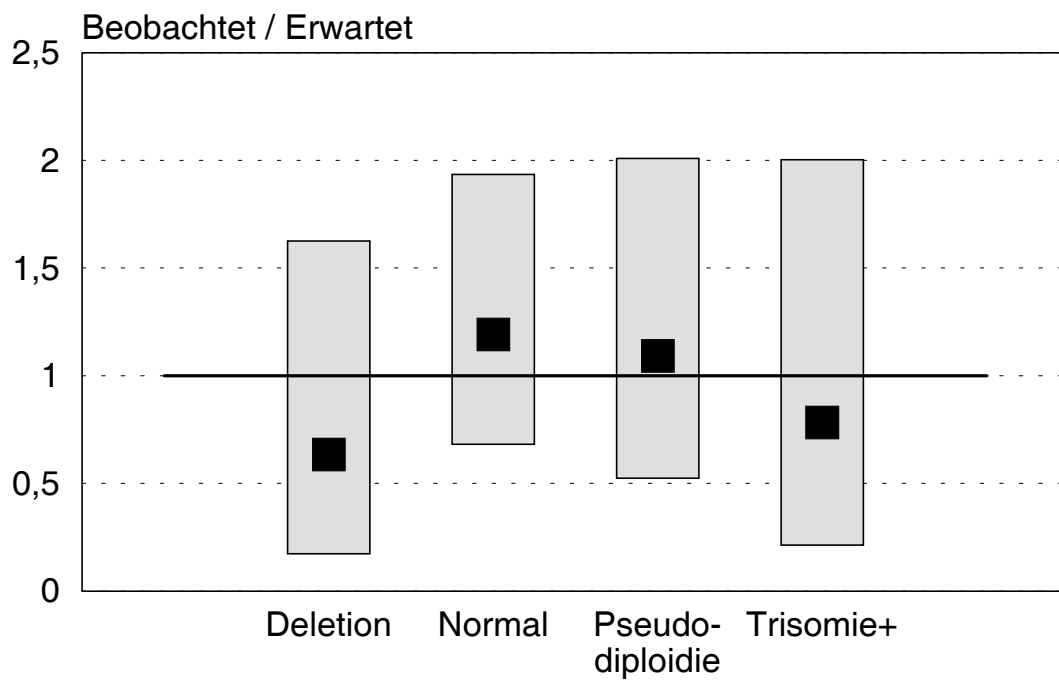


Abb. 13: Häufigkeit einer Aneuploidie bei AML nach einer Dosis zwischen 0,01 und 0,99 Gy
Weitere Erläuterungen s. Abb. 9, S. 33

In der Hochdosisgruppe wurde keine Euploidie mehr beobachtet, eine mit $p < 0,001$ hochsignifikante Abweichung von der erwarteten Verteilung (s. Abb. 14, S. 38).

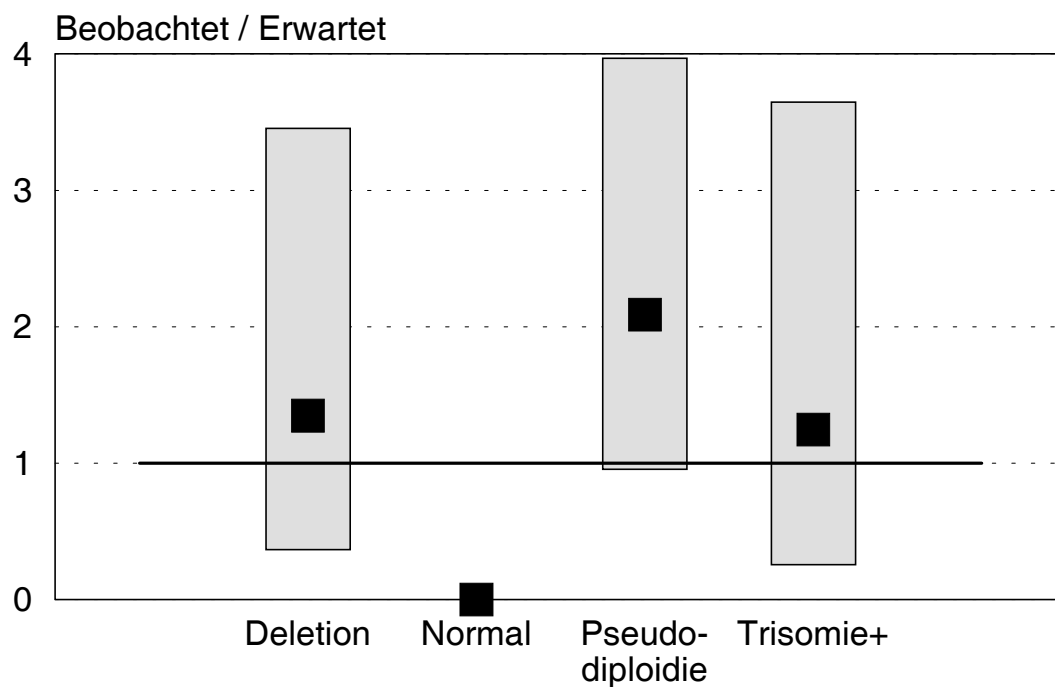


Abb. 14: Häufigkeit einer Aneuploidie bei AML nach einer Dosis von 1,0 Gy und mehr
 Weitere Erläuterungen s. Abb. 10, S. 34

Atombombenopfer in der Niedrigdosisgruppe, die an einer AML erkrankt waren, hatten ohne wesentlichen Unterschied zu Kranken mit einer AML ohne Exposition eine Häufung von Aneuploidie nicht nur im Vergleich zu Normalpersonen, sondern sogar mehr als Personen in der Hochdosisgruppe ohne AML (s. Abb. 15, S. 39). Dort war bei 30 von 31 Überlebenden ohne sichtbare Erkrankung im Mittel bei 23,6 % der Zellen eine chromosomale Aberration gefunden worden. Allerdings existiert von diesen Personen keine exakte Dosimetrie nach DS86. Sie hatten jedoch die Explosion der Atombombe in einem Abstand von weniger als 500 m vom Hypozentrum überlebt, so daß die Einordnung in die Hochdosisgruppe sicher gerechtfertigt ist.

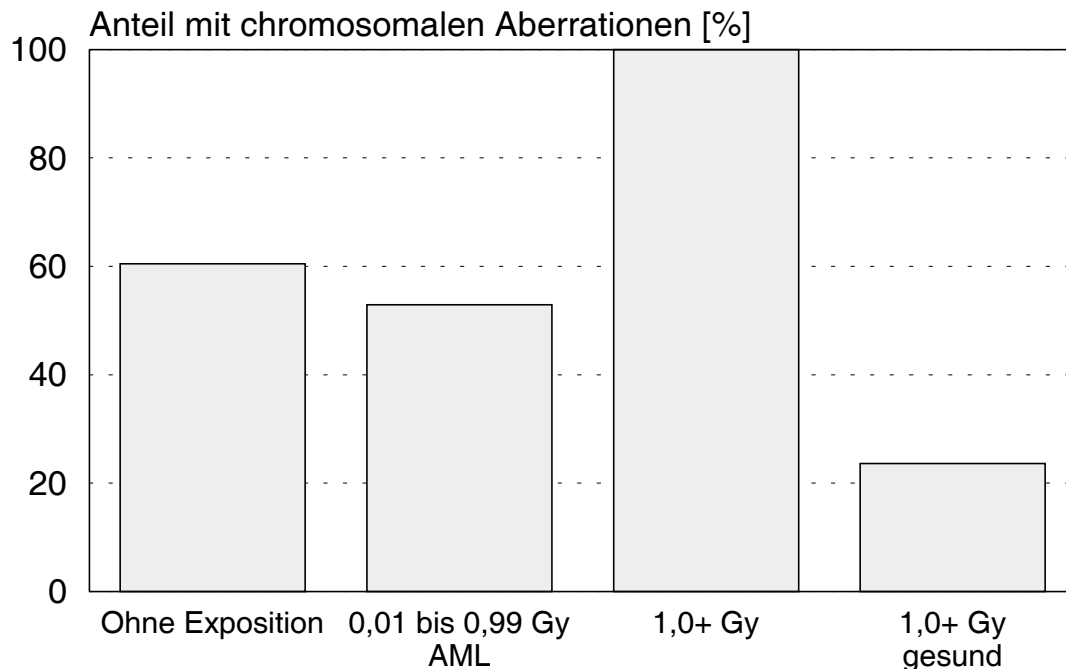


Abb. 15: Häufigkeit einer Aneuploidie bei AML in Abhängigkeit von der Dosis
 Zeit: 9/62 bis 3/89. Dosis: Knochenmarksdosis (DS86).
 Zum Vergleich: Überlebende ohne AML mit einer Dosis von 1,0 Gy und mehr
 Daten nach [49]

Diese Befunde relativieren die grundsätzliche Feststellung der RERF anlässlich der Revision der Leukämie-Diagnosen nach FAB, daß im Gegensatz zu sekundären Leukämien nach Therapie die Leukämien der Atombombenopfer hinsichtlich der Häufigkeit der verschiedenen Leukämietypen eher mit den spontanen Leukämien zu vergleichen seien [111]. Eine mögliche Interpretation der Befunde ist, daß bei hohen Dosen, hier in der Gruppe mit einer Knochenmarksdosis nach DS86 von 1,0 Gy und mehr, besonders häufig schwere und langfristig persistierende Schäden im Zellkern auftreten, die beim Ausbruch einer AML immer mit nachweisbaren chromosomalen Veränderungen einher gehen. Diese schweren Schäden im Zellkern scheinen auch deutlich häufiger als normal zu einer Erythroleukämie, M₆ FAB, zu führen. Diese schweren Schäden scheinen vergleichbar mit den Folgen des Treffers einer dichtungisierenden Strahlung wie der Alphateilchen nach einer Inkorporation von Thorotrast zu sein. Insofern kann es gerechtfertigt sein, von der AML und vor allem der Erythroleukämie als einer strahlentypischen Form der Leukämie zu sprechen. Der Ausdruck strahlentypisch muß dann aber enger charakterisiert werden als typisch für hohe Dosen einer lockerionisierenden Strahlung oder als typisch für die Einwirkung einer dichtungisierenden Strahlung. Denn in der Gruppe der

Atombombenopfern mit einer niedrigeren Exposition waren diese Befunde eher seltener als bei spontanen Fällen. Das könnte damit zusammenhängen, daß hier der überwiegende Teil der auslösenden Dosis von einer lockerionisierenden Strahlung stammte, während bei den spontanen Leukämien ein größerer Anteil als bei den Atombombenopfern der Einwirkung einer dichtionisierenden Komponente der natürlichen Strahlenbelastung zuzuschreiben ist.

II.1.4.3.6 Einfluß zusätzlicher beruflicher Exposition und anderer Faktoren

Aus dem Vorläufer der RERF, der ABCC, stammt eine umfassende Fall-Kontroll-Studie an 303 Leukämien von Erwachsenen (15 Jahre und älter bei Erkrankung) und ihren Kontrollen aus der Zeit zwischen 1945 und Ende Dezember 1967 [44]. Es wurde der Einfluß von elf Berufen geprüft, in denen ein Umgang mit Benzol oder ionisierenden Strahlen (in der Medizin) angenommen worden ist. Eine Berufstätigkeit in einem dieser Berufe war hochsignifikant ($p < 0,01$) mit einem 2,5fach höheren Erkrankungsrisiko verbunden. Eine Beschäftigung von fünf Jahren oder mehr führte zu einer mit 3,0 hochsignifikanten ($p < 0,01$) Erhöhung des relative risk. Bei einer kürzeren Beschäftigungszeit war es mit dem einem Wert von 1,5 nicht signifikant erhöht. Eine nähere Aufschlüsselung ergab, daß sechs der Berufe mit einem positiven Effekt verknüpft waren: Schweißer, Plattierer, Weißblechner, oder Blechner; Kunsttischler, Möbelschreiner und -polierer; Hersteller von Gummiwaren; Glasbläser oder Keramikmaler; Friseur, Kosmetikerin oder Arbeiter in einer chemischen Reinigung; Radiologe oder Röntgentechniker. In diesen Berufen betrug das hochsignifikante ($p < 0,01$) relative risk 4,8. Bei Atombombenopfern mit wesentlicher Exposition (näher als 2.000 m in Hiroshima und als 2.500 m in Nagasaki vom Hypozentrum) betrug das relative risk zwar 6,0, war aber (wohl wegen der geringen Zahl der Fälle) nicht signifikant. Bei den Fällen, die geringer exponiert worden, erst nach dem August 1945 geboren oder zum Zeitpunkt der Atombombenexplosion nicht in der Stadt waren, war das relative risk mit 4,5 hochsignifikant erhöht ($p < 0,01$).

Die 106 Fälle von kindlicher Leukämie und ihre Kontrollen wurden auf den Einfluß des Alters der Mutter bei der Geburt des Kindes, der Stellung in der Geschwisterreihe, des sozioökonomischen Status, eines Kontaktes mit Tieren, einer medizinische Strahlenbelastung oder einer Blutsverwandtschaft der Eltern geprüft. Keiner dieser Faktoren zeigte einen signifikanten Einfluß. Bei den Fällen wurde häufiger (11) über eine Abnormität während der Schwangerschaft berichtet als bei den Kontrollen (2), davon 9 Fällen über morgendliche Übelkeit.

II.1.4.3.7 Medizinische Strahlenbelastung

Sehr umfangreich und akribisch wurde die medizinische Strahlenbelastung der Atombombenopfer erhoben. Aus einer Übersicht, die bis zum Ende 1982 reicht, geht hervor, daß die zusätzlichen Dosen beachtlich sind [118]. Die mittlere akkumulierte Knochenmarksdosis betrug bei den von der Atombombe exponierten Personen 12 mGy und in der Kontrollgruppe (NIC) 8,9 mGy, ein hochsignifikanter Unterschied. Auch deshalb ist es bedeutungsvoll, daß in den oben zitierten neueren Auswertungen des RERF die Gruppe NIC aus der Analyse ausgeklammert worden ist. Als Vergleichsgruppe dienten die Personen mit einer Exposition unter 10 mSv.

Es handelt sich dabei ausschließlich um Dosen durch Röntgendiagnostik. Die Häufigkeitsverteilung der akkumulierten medizinischen Dosen zeigte zwei Gipfel: 20 % der Lebenden und 27 % der Verstorbenen hatten Dosen unter 1 mGy. 28 % bzw. 25 % hatten eine Dosis zwischen 10 und 25 mGy akkumuliert, 11 % bzw. 8 % sogar Dosen bis 100 mGy.

Innerhalb der Dosisgruppen für eine Exposition durch die Atombomben, noch nach der alten Dosimetrie T65D, wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden, auch nicht zwischen den beiden Städten.

Es ist offenkundig, daß in den unteren Gruppen der Dosis durch die Atombombe die Kontamination durch die zusätzlich akkumulierte medizinische Dosis nicht unerheblich ist, insbesondere wenn die etwa vierfach höhere Wirksamkeit der Röntgenstrahlung im Vergleich zur Gammastrahlung der Atombombe berücksichtigt wird. Leider liegen noch keine Auswertungen über den Einfluß der zusätzlichen medizinischen Strahlenbelastung auf die Inzidenz der Leukämie und ihr zeitliches Auftreten vor.

II.1.4.3.8 Pränatale Strahlenbelastung

Das RERF stellte eine Population für die Studie „Mortality Study of Children Exposed *in Utero*“ zusammen. Sie umfaßte Kinder, die sich am 6.08.1945 in Hiroshima oder am 9.08.1945 in Nagasaki *in utero* befanden und bis zum 31.05.1946 geboren wurden [119]. Unter den schließlich in der Studie verbliebenen Personen war die Herkunft aus Nagasaki stark unterrepräsentiert (257 von 1.791). Frauen überwogen (939 gegenüber 852). Die ersten beiden Trimester waren stärker vertreten als das dritte (574 und 687 gegenüber 530). Die überwiegende Zahl war mit mehr als 10 mGy Uterus-Dosis belastet worden (1.019 mit einer mittleren Dosis von 302 mGy). Während das Zahlenverhältnis der

Frauen im Alter von 20 bis 39 Jahren, die die Atombombenexplosion überlebt hatten, im Vergleich zwischen den beiden Städten keine sehr großen Unterschiede in Abhängigkeit von der Entfernung vom Hypozentrum aufwiesen, unterschieden sich die Verhältniszahlen für die pränatal exponierten Überlebenden extrem. In einer Entfernung von weniger als zwei Kilometern fanden sich in Nagasaki nur etwa 20 % der Zahlen von Hiroshima. Dagegen war im Abstand von zwei bis drei Kilometern das Verhältnis mit 1,85:1 (Hiroshima:Nagasaki) ähnlich wie in der Population der Life Span Study (LSS) (1,94:1). In einem Abstand von drei Kilometern und mehr sank das Verhältnis sogar auf 0,75:1. Die Ursache wird in einem unterschiedlichen Verhalten bei der Evakuierung gesehen, die vor allem im Kern der Stadt Nagasaki sehr systematisch für Schwangere durchgeführt worden war. Daneben werden aber auch Unterschiede in der geographischen Verteilung der Wohnstätten und in den sozioökonomischen Bedingungen vermutet.

Bis 1984 wurden in der exponierten Gruppe (Dosis des Uterus >10 mGy) 13 bösartige Tumore registriert, davon 2 Leukämien. Vier Tumore waren bei Männern aufgetreten, die mit Ausnahme der Leukämie alle am 31.12.1984 noch lebten (je ein Krebs der Harnblase und des Magens sowie eine Histiozytose). Auch bei den Frauen war kein Organ besonders häufig betroffen (im Erwachsenenalter Chorion, Dickdarm, Eierstock, zweimal Magen und Schilddrüse).

Beide Leukämien waren im Erwachsenenalter aufgetreten: Eine Frau, die im dritten Trimester (38. Woche) in Hiroshima mit einer Uterus-Dosis von 23 mGy Gammastrahlung exponiert worden war (Geburt: 8.08.1945), erkrankte mit 18 Jahren an einer AML und starb am 30.11.1963; ein Mann, exponiert im ersten Trimester (4. Woche) in Hiroshima mit 40 mGy Gammastrahlung (Geburt: 1.04.1946), erkrankte mit 29 Jahren an einer ALL und starb am 24.08.1976.

Für alle bösartigen Geschwülste zusammen war ein excess relative risk für ein Gray von 3,77 errechnet worden. Bis zum 14. Lebensjahr war also keine einzige Leukämie beobachtet worden. Auch solide Tumore waren selten: Ein Leberkrebs bei einem geistig schwer behinderten Mädchen aus Hiroshima, gestorben im Alter von sechs Jahren (14.01.1953), dessen Mutter acht Wochen nach Konzeption (Geburt: 5.03.1946), mit einer Uterus-Dosis von 1,333 Gy Gammastrahlung und 10 mGy Neutronen (alte Dosis: 1,39 Gy) belastet worden war, und ein Wilms tumor bei einem Mädchen aus Hiroshima im Alter von 14 Jahren, dessen Mutter im zweiten Trimester (15. Woche, Geburt: 17.01.1946) eine Uterus-Dosis von 1,43 Sv (alte Dosis: 1,56 Gy⁶) erhalten hatte⁷.

⁶ In einer früheren Publikation wird als Dosis des Uterus nach DS86 0,56 Gy angegeben [121].

Diese Resultate unterscheiden sich erheblich von anderen Beobachtungen nach pränataler Strahlenbelastung, auf die noch einzugehen sein wird. Meist führte die Diskrepanz dazu, diese anderen Beobachtungen anzuzweifeln. Mole hat aber ausdrücklich hervorgehoben, daß wegen der geringen Zahl das Fehlen von Todesfällen an einer Leukämie in den ersten 14 Lebensjahren statistisch mit den Ergebnissen des OSCC noch vereinbar ist [68]. Dabei war noch nicht einmal berücksichtigt worden, daß eine diagnostische Röntgenstrahlung etwa vierfach wirksamer sein dürfte als die Gammastrahlung der Atombomben.

Inzwischen ist die Untersuchung als Mortalitätsstudie bis zum 47. Geburtstag oder dem 31.05.1992 ausgedehnt worden [22]. Außer dem einen bereits beschriebenen Todesfall an Leukämie ist unter den Männern kein weiterer hinzugekommen, also auch kein Todesfall an einem soliden Karzinom. Sämtliche acht Todesfälle an soliden Tumoren wurden bei Frauen beobachtet, davon je ein Krebs der Brustdrüse, des Eierstocks und der Gebärmutter. Auch bei Betrachtung der gesamten Gruppe, also beider Geschlechter gemeinsam, liegt beim Vergleich mit der Kontrollgruppe eine signifikante Übersterblichkeit vor, wobei die Signifikanz wesentlich durch den einen Leberkrebs in der Kindheit hervorgerufen wird. Das excess relative risk pro Sievert beträgt 3,0 (90 % CI: 0,6 bis 7,2), die Dosiswirkungskurve zeigt also keine signifikante Relation. Das excess relative risk unter 15 Jahren berechnet sich zu 23 (90 % CI: 1,7 bis 88) und in der Altersgruppe 15 bis 46 Jahre zu 2,1 (90 % CI: 0,2 bis 6,0). Werden nur die Leukämien betrachtet, bedeuten die zwei Todesfälle in der gesamten Altersgruppe eine fünffache Übersterblichkeit, die mit $p=0,054$ allerdings nur marginal signifikant ist. Es ist sehr bemerkenswert, daß beide Fälle nach einer sehr niedrigen Dosis aufgetreten sind. Deshalb waren die Angaben beider Mütter durch eine zusätzliche Befragung überprüft worden. Beide hatten sich in einem typisch japanischen Haus aufgehalten. Die Daten zu ihrem Aufenthaltsort und zur Abschirmung konnten bestätigt werden.

Trifft der Befund der Arbeitsgruppe von Stewart, auf den im Kapitel II.1.4.7.3 noch ausführlich eingegangen wird, zu, daß nach einer pränatalen Strahlenbelastung das excess relative risk der verschiedenen Tumorarten und auch Leukämien sich nicht wesentlich voneinander unterscheidet,

⁷ Daten der Inzidenzstudie ergänzt und Dosen korrigiert aufgrund der Angaben in der jüngsten Publikation zur Mortalität [22] sowie einer früheren Publikation [121]. Alte Dosis der Inzidenzstudie: Neutronendosis mit Eins bewertet. In der neuen Mortalitätsstudie ist das neuere Vorgehen der RERF, die Neutronendosen konstant und unabhängig von der Dosis im Vergleich zur Gammastrahlung der Atombomben mit Zehn zu bewerten, beibehalten worden. Zusätzlich wurde ein mittlerer Fehler der Dosimetrie von 35% berücksichtigt worden. Dies führt zu einer Verringerung der individuellen Dosen, die sich im Bereich höherer Dosen stärker auswirkt als im Bereich niedrigerer Dosen. Das Mädchen mit dem Wilmstumor überlebte zunächst, starb aber mit 35 Jahren an einem Magenkrebs, der von der RERF der Strahlentherapie bei der Behandlung des Wilmstumor zugeordnet worden und deshalb nicht gesondert gezählt worden ist.

müßten die oben angeführten Wert des excess relative risk für alle Tumorarten gemeinsam auch für die Leukämien zutreffen. Eine um 3,6 größere biologische Wirksamkeit einer Röntgenstrahlung im Vergleich zur Gammastrahlung der Atombomben unterstellt, errechnete sich für Leukämien im Kindesalter ein excess relative risk von 82,8. Das entspricht einer Verdoppelungsdosis von 12 mGy, ein Wert, der gut mit den Befunden nach einer medizinischen Strahlenbelastung in utero übereinstimmt.

Eine wichtige Besonderheit dieser Beobachtungen liegt darin, daß es sich um die erste Kohorte handelt, an der eine Auswirkung einer pränatalen Exposition auf die Krebshäufigkeit im Erwachsenenalter gezeigt werden konnte. Die anderen Untersuchungen hatten sich auf Tumore im Kindesalter beschränkt. Eine weitere Besonderheit ist, daß in allen Abschnitten der Schwangerschaft eine Exposition stattfand. Die medizinische Exposition während einer Schwangerschaft erfolgte weit überwiegend im dritten Trimester. Stewart hat darauf hingewiesen, daß in einem Kollektiv mit häufigerer Exposition im ersten Trimester auch entsprechend häufiger teratogene Effekte zu erwarten sind, die mit einer vermehrten Schädigung des Immunsystems verbunden seien und deshalb auch besonders ausgeprägt eine konkurrierende Mortalität auslösen. Darüber hinaus dürften die besonderen Lebensumstände der ersten Jahre nach den Atombombenexplosionen in der vorantibiotischen Ära konkurrierende Todesfälle bei einer präleukämischen Schwächung des Immunsystems wesentlich mehr gefördert haben als es in den Kohorten der Fall war, die nach einer medizinischen Strahlenbelastung in der Schwangerschaft untersucht worden sind.

II.1.4.3.9 Präkonzeptionelle Strahlenbelastung

Mit einem sehr großen Aufwand wurde das gesundheitliche Schicksal der Kinder verfolgt, deren eines oder beide Elternteile präkonzeptionell den Atombomben exponiert worden waren [72].

Bis zum Alter von 19 Jahren waren im Zeitraum von 1946 bis 1982 unter 31.150 Kindern von Eltern mit einer Gonadendosis von 10 mSv und mehr 16 Leukämien registriert worden, unter 41.060 Kindern von nicht exponierten Eltern 17. Die kombinierte Gonadendosis beider Eltern durch die Atombombenexplosionen betrug im Mittel 0,435 Sv. Die Steigerung der Leukämie-Inzidenz von etwa 20 % fand sich auch beim Vergleich der Inzidenz aller bösartigen Geschwülste [120]. In der Mortalitätsstudie waren in der erweiterten Kohorte mit einem mittleren Alter von 28,8 Jahren im Zeitraum von 1946 bis 1985 insgesamt unter 115 bösartigen Erkrankungen 44 Leukämien registriert worden, davon 49 Krebsfälle inklusive 30 Leukämien innerhalb der ersten 19 Lebensjahre [120]. Das

relative risk für Krebs betrug in der exponierten Gruppe 1,06, in den ersten 19 Lebensjahre 1,07. Das excess relative risk zeigte im linearen Modell für alle Krebserkrankungen und für alle Altersgruppen zusammen sowie für Personen unter 20 Jahren und für die Leukämien aller Altersgruppen eine Dosiswirkungskurve mit einer negativen Steigung. Lediglich für Leukämien der Gruppe unter 20 Jahren war die Steigung positiv. Das excess relative risk pro Sievert für Leukämien der Altersgruppe unter 20 Jahren hatte einen nicht signifikanten Wert von 0,021 mit 1,516 als obere Grenze des 95 % Vertrauensbereiches [122].

Sehr bemerkenswert sind die im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen präsentierten Analysen von wichtigen sozioökonomischen Merkmalen in Abhängigkeit von der Exposition, dem Geschlecht und dem Wohnort. Auch wenn diese Analysen im vergleichbaren Umfang für die Kohorte, die mithilfe der DS86 Dosimetrie auf Inzidenz und Mortalität der Exponierten selbst analysiert worden ist, nicht in der offenen Literatur vorliegen, ist die Mutmaßung zulässig, daß dort ähnliche Inhomogenitäten vorliegen. Immerhin charakterisieren die Autoren zusammenfassend ihren Befund, daß sie auf die grundsätzlichen Unterschiede zwischen der nicht exponierten Gruppe und den belasteten Atombombenopfern hinweisen. Bei den belasteten Atombombenopfern handelt es sich um eine städtisch geprägte Bevölkerung, während die nicht exponierte Gruppe sich sehr heterogen zusammensetzt: Während der Atombombenexplosion abwesende Städter, zugezogene Städter aus anderen japanischen Städten, Landflüchter und wieder heimkehrende ausgewanderte Japaner. Deshalb sind alle Differenzen, die lediglich im Vergleich der exponierten zu der nicht exponierten Gruppe beobachtet werden, nach ihrer Auffassung mit großer Vorsicht zu bewerten. Von Bedeutung sind mehr die Unterschiede innerhalb der einzelnen Dosisklassen. Allerdings muß beachtet werden, daß die sozioökonomischen Unterschiede auch hier die Wirkung den Atombomben verstärken oder aufheben können.

So fanden sich u.a. hochsignifikante Differenzen in der Häufigkeit von Blutsverwandtschaft in der Ehe in Abhängigkeit von der Exposition der Frauen zwischen beiden Städten. Das Alter der Mütter lag in Hiroshima deutlich höher als in Nagasaki und nahm besonders dort mit dem Ausmaß der Exposition zu. Da Männer im Alter zwischen 20 und 40 Jahren besonders häufig an der Front waren und das Alter der Frauen mit dem ihrer Ehemänner eng korreliert, beleuchtet dieser Befund auch abweichende familiäre Strukturen und ein unterschiedliches Ausmaß von Evakuierungen. Andererseits führte die Existenz von Gebäuden aus Beton, wie z.B. die Telefonzentrale in Hiroshima, in denen besonders häufig junge Frauen eingesetzt waren, zu einem relativ niedrigen Durchschnittsalter besonders der überlebenden Frauen in der höchst exponiertesten Dosisklasse. Sehr uneinheitlich stellt sich der Befund bei schlechten Wohnverhältnissen dar. Aus der Tatsache, daß sich hier zwar ein signifikanter Unterschied zwischen den Städten findet (Nagasaki mit wesentlich größerer Armut als Hiroshima),

aber kein eindeutiger Trend zur Dosis erkennbar ist, folgen tiefgreifende Differenzen in den Lebensumständen. Es kann davon ausgegangen werden, daß das Ausmaß der Zerstörung der Wohnungen und damit auch von Hab und Gut eng mit der Dosis korreliert. Wenn dieser Unterschied zum Zeitpunkt der Geburt der F₁-Generation nicht mehr sichtbar ist, müssen sich in Abhängigkeit von der Exposition entsprechend massive Änderungen der Lebensverhältnisse in den Jahren nach der Atombombenexplosion ereignet haben, die nach Ansicht der Autoren einen größeren Einfluß auf die gesundheitlichen Folgen gehabt haben können, als der zum Zeitpunkt der Datenerfassung vorgefundene ökonomische Status.

Die Anzahl von Schwangerschaften einer Mutter lag in Nagasaki höher als in Hiroshima und nahm in Nagasaki mit der Exposition zu. In Nagasaki fand sich hochsignifikant häufiger eine positive Lues-Serologie, allerdings unabhängig von der Dosisklasse. Die Häufigkeit induzierter Aborte lag in Hiroshima hochsignifikant über der in Nagasaki und nahm in beiden Städten nach dem Krieg deutlich zu, unterstützt von einer Erleichterung „therapeutischer“ Aborte durch die Regierung zur Kontrolle der Geburtenrate. Es existieren deutliche Unterschiede zwischen den Dosisklassen, allerdings ohne einheitlichen Trend. Die Tatsache deutlicher Unterschiede auch bereits vor der Atombombenexplosion beleuchtet unterschiedliche Lebensbedingungen in beiden Städten, auch in Abhängigkeit von der Wohnlage.

II.1.4.4 Probleme bei der quantitativen Übertragung auf andere Populationen

II.1.4.4.1 Absolutes oder relatives Risikomodell

Erstmals an den überlebenden Atombombenopfern, inzwischen aber bestätigt durch zahlreiche andere Beobachtungen, scheint zwischen der Auslösung von Leukämien und soliden Tumoren durch ionisierende Strahlen ein markanter Unterschied zu bestehen. Für solide Tumore zeichnet sich immer mehr ab, daß das relative Risikomodell zutrifft. Das bedeutet, daß proportional zur Strahlendosis die Häufigkeit solider Tumore um ein Vielfaches der spontanen Häufigkeit gesteigert wird. Diese Erkenntnis hat Konsequenzen für die Extrapolation der in einer beschränkten Beobachtungszeit gefundenen Gesundheitsschäden auf die gesamte Lebensdauer der Population, insbesondere, wenn viele junge Menschen exponiert worden sind und erst nach der bisherigen Beobachtungszeit in ein Lebensalter kommen, das mit einer starken Zunahme der spontanen Inzidenz von Tumorerkrankungen verbunden ist. Die Erkenntnis ist aber auch von Bedeutung bei Übertragung der Beobachtungen auf eine andere Population mit unterschiedlicher Lebenserwartung und Unterschieden in der Inzidenz von Tumoren insgesamt sowie von spezifischen Tumorarten. So liegt in einer Population mit einer höheren Lebenserwartung die Häufigkeit von bösartigen Tumoren, auch als Todesursache, höher. Dies ist zu beachten, wenn die Beobachtungen aus Japan auf die Bevölkerung z.B. der Bundesrepublik Deutschland mit ihrer deutlich höheren Lebenserwartung übertragen werden [56].

Wird die dosisabhängige Steigerung des relative risk für Krebsmortalität nicht dem Alter ATB, sondern dem erreichten Lebensalter zugerechnet, resultiert eine deutlich flachere Dosiswirkungskurve [51]. Zum Zeitpunkt der ersten Anwendung dieses Modells konnten Vermutungen in dieser Richtung geäußert werden, da innerhalb der damals vorliegenden Beobachtungszeit keine statistisch eindeutige Überprüfung dieses Modells möglich war. Umso bedeutender ist die Fortschreibung der Mortalitätsstudie bis 1990 [75]. Die Autoren setzen sich in dieser Publikation dediziert mit dem Kellere-Barclay-Modell auseinander. Sie konnten zeigen, daß die Hinzufügung eines Parameters für das Alter bei Exposition die Anpassung des Modells hochsignifikant verbesserte ($p=0,0003$). Der Wert des χ^2 für die Abweichung der Beobachtungen von der angepaßten Kurve war bei dem reinen Modell mit 12,88 wesentlich schlechter als der Wert von 0,01 bei einem Modell, das (neben dem Geschlecht) ausschließlich das Alter bei Exposition berücksichtigte. Das schließt natürlich nicht aus, daß, zumindest für manche Typen eines Tumors, auch das erreichte Lebensalter für das relative risk bedeutsam ist. Die Daten sprechen aber mehr dagegen als dafür, dieses Modell für eine Interpretation

der allgemeinen Krebssterblichkeit nach einer Strahlenbelastung einzusetzen, weil es das tatsächliche Ausmaß der Gefährdung wahrscheinlich drastisch unterschätzt.

Ist die Häufigkeit solider Tumore durch eine andere Ursache, z.B. chemische Kanzerogene, gesteigert, findet nach dem relativen Risikomodell ebenfalls eine dosisproportionale Steigerung dieser erhöhten Inzidenz statt (multiplikatives Zusammenwirken). Dies ist auch insofern plausibel, da sich im Ursachenspektrum der ohne Strahleneinwirkung beobachteten Tumorfrequenz häufig nicht identifizierte zivilisatorische Kanzerogene verbergen dürften. Das relative risk-Modell ist relativ unempfindlich gegen eine Untererfassung von Krankheitsfällen, vorausgesetzt, diese trifft die radiogenen Fälle wie die spontanen gleichermaßen.

Manifestieren sich die Folgen der Strahlenbelastung überwiegend in einem eng umschriebenen Zeitraum, wie es bei der radiogenen Leukämie der Fall ist, ist der Meßwert des relative risk sehr empfindlich gegenüber der Dauer und Lage des Beobachtungsabschnittes zum Zeitverlauf der Manifestation.

Bei der Leukämie wird häufig das absolute Risikomodell zur Datenanalyse eingesetzt. Dahinter steht die Annahme, daß eine Strahlenbelastung zur einer dosisproportionalen absoluten Anzahl zusätzlich ausgelöster Erkrankungen führt. Bei einer Übertragung auf eine andere Population spielen dann weder eine unterschiedliche spontane noch aus anderer Ursache veränderte Inzidenz eine Rolle (additives Zusammenwirken). Das absolute risk Modell reagiert weniger empfindlich, wenn die ausgelösten zusätzlichen Fälle sich in einer umschriebenen Zeitperiode manifestieren. Ist die Beobachtungsperiode länger als der Zeitraum, in dem sich der größte Teil der Fälle manifestiert hat, ändert sich das absolute risk durch eine Verlängerung der Beobachtungsperiode nur noch unwesentlich. Insofern können verschiedene Studien besser miteinander verglichen werden. Sind die spontanen Inzidenzen in den verglichenen Populationen ähnlich, spielt es dann keine Rolle, ob das Modell auch tatsächlich zutrifft. Die leichtere Anpassung beweist jedoch nicht die pathogenetische Richtigkeit eines Modells. Obwohl das relative risk Modell am einfachsten zu handhaben ist, wenn nach einer Latenzzeit eine konstante Erhöhung des relative risk vorherrscht, ist dies keineswegs eine notwendige Bedingung für dieses Modell.

Für beide Modelle gibt es stützende Argumente. Sie müssen sich auch keineswegs gegenseitig ausschließen. Es gibt plausible Befunde, die dafür sprechen, daß bei hohen Dosen und nach der Einwirkung dichtungisierender Strahlung spezifische Zerstörungen im Genom der Zelle hervorgerufen werden, die unabhängig von der spontanen Inzidenz zur Auslösung zusätzlicher Leukämien führen, in

der Regel dann wohl einer AML. Dagegen scheint die Auslösung von Leukämien bei niedrigen Dosen mit dem relativen Risikomodell vereinbar zu sein, hier vor allem bei der Auslösung von CML und ALL.

Unabhängig davon, welches Modell tatsächlich zutrifft, muß der Unterschied zwischen einer Messung des Dosiseffektes nach dem absolute und relative risk beachten werden, wenn die Ergebnisse aus verschiedenen Studien als Vergleich zu epidemiologischen Untersuchungen wie der retrospektiven Studie zur Inzidenz der Leukämien in der Elbmarsch herangezogen werden, die relative Risikovergleiche möglichen Unterschieden in der Exposition gegenüberstellen. Eine Erkrankung mit niedrigerer Fallzahl, wie die CML im Vergleich zur AML, kann wegen ihres hohen relative risk sich dennoch auffälliger verhalten, insbesondere dann, wenn sich die zusätzlichen Erkrankungen nach einer Strahlenbelastung in einem kürzeren Zeitraum manifestieren.

II.1.4.4.2 Time since exposure effect (TSE) Effekt

Der TSE-Effekt ist bei der Leukämie nach Strahlenexposition besonders ausgeprägt. Das hängt nicht zuletzt mit der kurzen Latenzzeit dieser Erkrankung zusammen. Dies macht sich besonders drastisch bei der Auswertung nach dem relativen Risikomodell bemerkbar, bei dem der Vergleich der Häufigkeit von Leukämien in der Regel einen größeren Zeitraum umfaßt, über den gemittelt werden muß. Je schärfer der TSE-Effekt ausgeprägt ist und je länger der beurteilte Zeitraum ist, um so stärker wird das relative risk zu niedrig bestimmt, wenn es gilt, das Ergebnis mit einer wesentlich kürzer beobachteten Population zu vergleichen.

Wenn es Hinweise dafür gibt, daß die zeitliche Manifestation durch spezifische Eigenschaften der untersuchten Population oder Einflußfaktoren, denen sie in einem bestimmten Zeitraum zusätzlich ausgesetzt war, beeinflusst worden ist, muß bei der Übertragung der Ergebnisse auf eine andere Population besondere Vorsicht walten.

Deshalb werden im Kapitel **II.1.4.5** dazu spezielle Analysen vorgelegt.

Hier soll auf die Auswirkung eingegangen werden, die der späte Beginn der Registrierungen 1950 hatte. Die RERF schätzt die Unterschätzung des absolute risk auf etwa 10 bis 15 %, gemittelt über alle Typen der Leukämie. Dieser relativ niedrige Wert stellt sich aber wesentlich dramatischer dar, wenn einzelne Typen der Leukämie betrachtet werden, vor allem der Einfluß des Alters bei Exposition bedacht wird und die Betrachtung des relative risk erfolgt.

Wegen der starken Abhängigkeit des excess relative risk für eine Erkrankung an CML bei Männern von der TSE hat hier der späte Beginn der Registrierung eine besonders große Unterschätzung zur Folge, die sich dann vor allem bemerkbar macht, wenn nur kurze Zeiträume betrachtet werden (s. Abb. 16, S. 50).

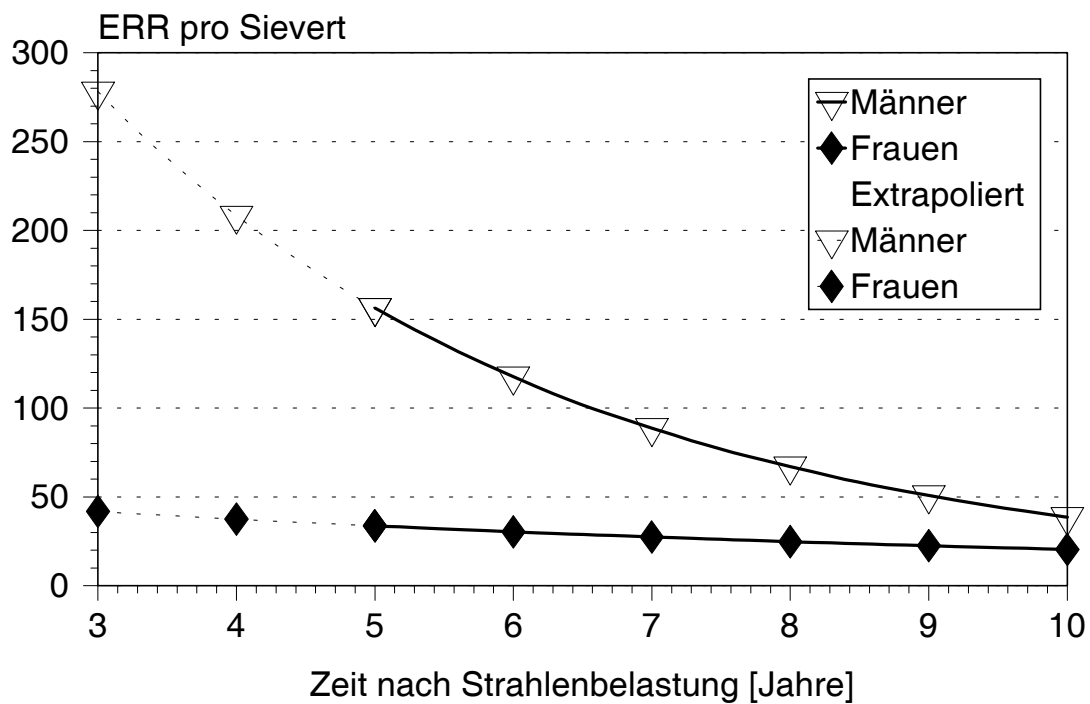


Abb. 16: Extrapolation des excess relative risk pro Sievert für eine Erkrankung an CML nach einer Strahlenbelastung im 25. Lebensjahr in Bereiche kürzerer mittlerer Latenzzeit. Sonst s. Abb. 1, S. 23.

Entsprechend sinkt auch die Verdoppelungsdosis auf fast die Hälfte des Wertes im fünften Jahr ab (s. Abb. 17, S. 51).

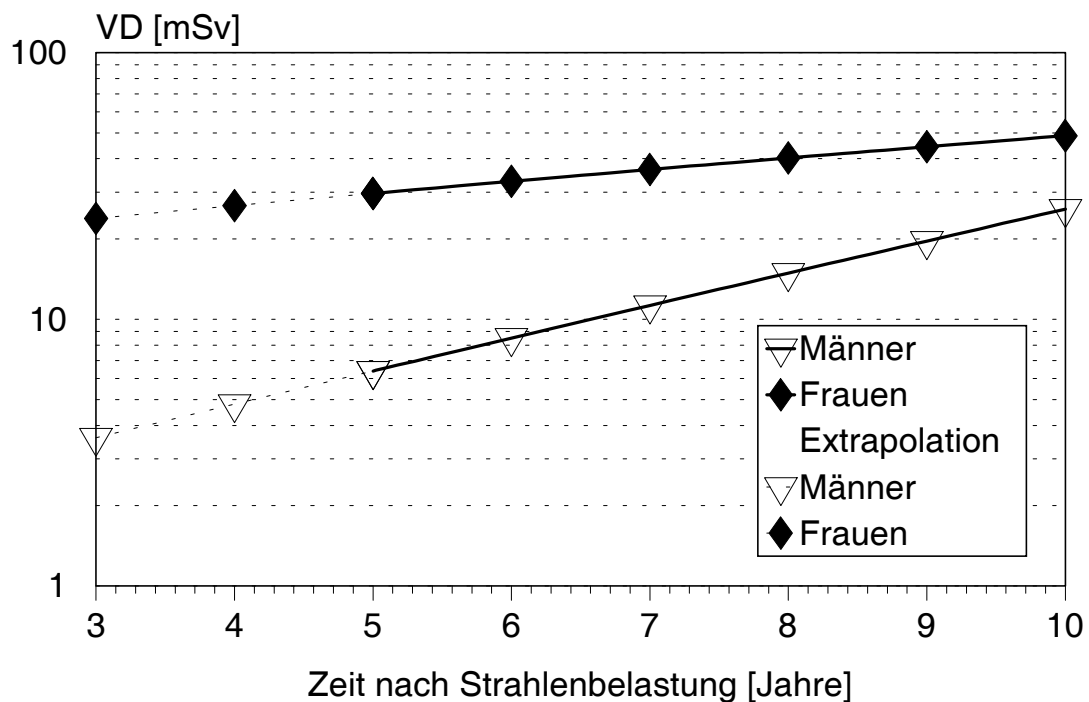


Abb. 17: Extrapolation des excess relative risk pro Sievert für eine Erkrankung an CML nach einer Strahlenbelastung im 25. Lebensjahr in Bereiche kürzerer mittlerer Latenzzeit. Sonst s. Abb. 2, S. 24.

Offen ist noch die Frage, wie diese hohen Werte für das excess relative risk im dritten Jahr nach Exposition auf eine Population zu übertragen sind, die durch niedrigere Dosen belastet worden ist und in der deshalb die CML zumindest bei Männern längere Latenzzeiten aufweisen dürfte. Nach den Beobachtungen der Vermehrung von CML nach medizinischer Röntgendiagnostik, scheint jedoch die Welle der Leukämien trotz des späteren Gipfels nicht wesentlich flacher zu verlaufen (Abb. 65, S. 93). Die längere Latenzzeit nach einer Röntgendiagnostik kann auch z.T. darauf beruhen, daß die Exposition nicht ausschließlich zu einem einzigen Zeitpunkt erfolgte.

Bei der ALL ist die Latenzzeit von der Dosis relativ unabhängig, wie nicht nur die RERF zeigt. Auch die Beobachtungen nach einer Exposition im Säuglingsalter aus medizinischen Gründen haben ergeben, daß ein beachtlicher Teil der Leukämien mit einer Latenzzeit von weniger als fünf Jahren auftritt. Bei einer Exposition in utero durch Röntgendiagnostik lag nach den Ergebnissen des OSCC das Maximum schon im dritten Lebensjahr. Es ist deshalb angezeigt, die Ergebnisse für die Leukämie-Mortalität von Kindern bis fünf Jahre ATB für kürzere Latenzzeiten zurück zu extrapolieren (s. Abb. 18, S. 52). Auch

wenn die Extrapolation mit sinkendem Alter immer unsicherer wird, wird deutlich, daß durch den zu späten Beginn der Beobachtungen das excess relative risk um einen Faktor Zwei unterschätzt sein kann. Auch wenn bei diesen Werten nicht zwischen den verschiedenen Typen der Leukämie differenziert worden ist, kann bei dieser jungen Gruppe davon ausgegangen werden, daß es sich hauptsächlich um eine ALL handelte.

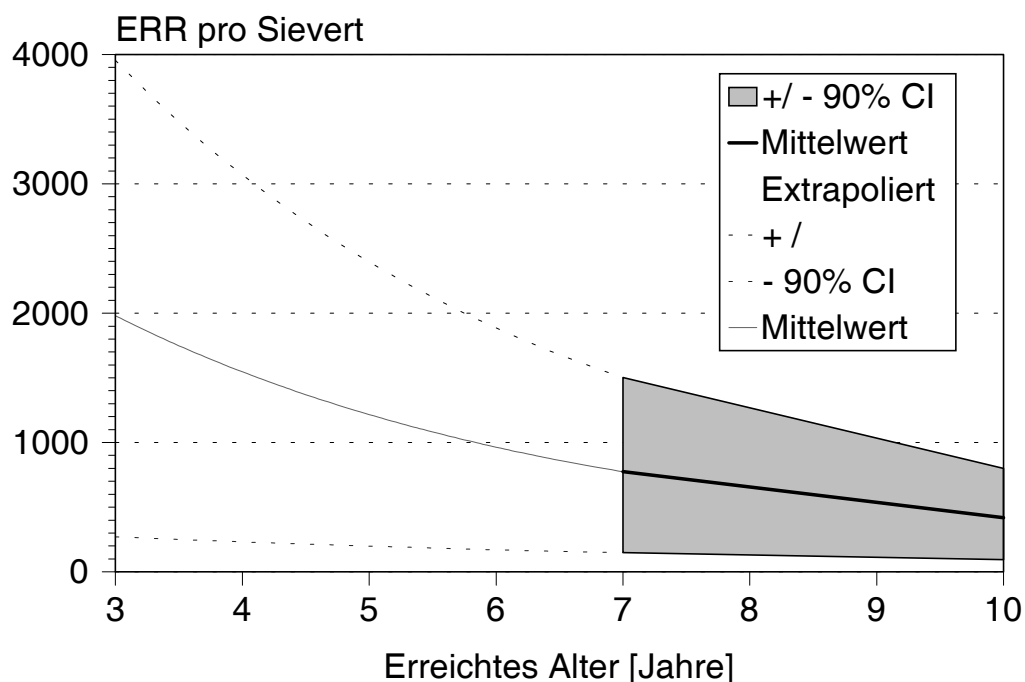


Abb. 18: Extrapolation des excess relative risk pro Sievert für Mortalität junger Kinder an Leukämien in Bereiche kürzerer mittlerer Latenzzeit.
 Kinder mit einem Alter bis fünf Jahre ATB; Zeit: 10/50 bis 5/92; Dosis: Dickdarmdosis (DS86; $RBW_n = 10$)
 Schraffierte Fläche: 90 % Vertrauensbereich; unterbrochene Linien: Aufgrund der Poisson-Verteilung geschätzter Mittelwert und Grenzen des 90 % Vertrauensbereiches
 Daten nach [22]

Die bei dieser Gruppe gefundenen Werte für das excess relative risk bleiben auch dann beachtlich, wenn falsch zu hohe Ergebnisse durch eine zu niedrig angesetzte spontane Mortalität unterstellt werden müßten. Auf diesen Aspekt wird im Kapitel II.1.4.4.5 eingegangen. Das gilt sinngemäß auch für die außerordentlich niedrigen Verdoppelungsdosen.

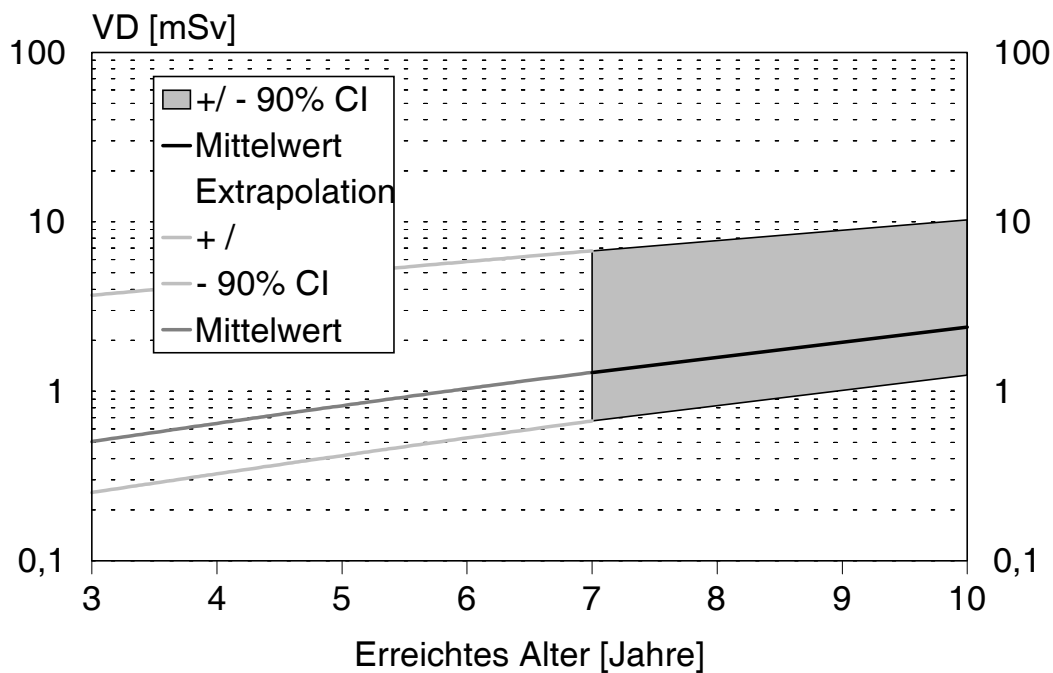


Abb. 19: Extrapolation der Verdoppelungsdosis für Mortalität junger Kinder an Leukämien in Bereiche kürzerer mittlerer Latenzzeit. Werte in mSv, logarithmische Skala! Sonst s. Abb. 18, S. 52).

Der Unterschied zwischen der Dosis des Dickdarms und des Knochenmarks beeinflusst das Ergebnis relativ geringfügig. Da die Dosis des Knochenmarks bei Kindern etwa zehn Prozent höher liegt als die des Dickdarms, müssen die Werte in der Abb. 18 nur etwa um diesen Betrag vermindert werden, wenn sich die Dosiswirkungskurve, wie üblich, auf die Dosis des Knochenmarks beziehen soll. Viel wesentlicher ist es, bei einer Übertragung der Verdoppelungsdosen auf eine andere lockerionisierende Strahlung die im Kapitel II.1.4.4.3 erläuterten Unterschiede in der biologischen Wirksamkeit zu beachten.

II.1.4.4.3 Dosimetrie

Die revidierte Dosimetrie DS86 hat zu einer erheblichen Verbesserung der Dosimetrie geführt. Dennoch sind noch einige Fragen offen.

Bis zum Jahr 1995 war die Energie der Gammastrahlung in Hiroshima und Nagasaki als äquivalent zur Gammastrahlung von ^{60}Co angesehen worden. Da die relative biologische Wirksamkeit dieser Strahlung für die Auslösung stochastischer Strahleneffekte im Vergleich zu einer Röntgenstrahlung von 250 kVp, der Referenzstrahlung für die Bewertung von Strahlen abweichender biologischer Wirksamkeit im Strahlenschutz, nur halb so wirksam ist, mußten die an den Atombombenopfern beobachteten Effekte mit Zwei multipliziert werden, wenn sie auf eine Röntgenstrahlung oder in der Bewertung auf die Röntgenstrahlung bezogene Strahlung angewendet werden. Die Konsequenz wäre für diese Strahlenarten eine Senkung der Grenzwerte um den Faktor Zwei gewesen. Durch die Empfehlung, unverändert trotz der erwiesenen Unterschiede in der biologischen Wirksamkeit lockerionisierender Strahlen in Abhängigkeit von ihrer Energie für diese Strahlenarten einen Wichtungsfaktor (wie Qualitätsfaktor) von Eins anzuwenden, hat die ICRP die angesprochenen Konsequenzen für den Strahlenschutz und die rechtlichen Regelungen dazu vermieden [39]. Die Vermeidung der Konsequenzen wurde unterstützt durch die Änderung der Definition einer lockerionisierenden Strahlung und Beibehaltung der Bewertung in Abhängigkeit vom LET: Zählten bisher Strahlen mit einem mittleren LET bis $3,5 \text{ keV}/\mu\text{m}$ dazu, sind es nun solche mit einem mittleren LET bis $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$.

Unabhängig von der politischen Entscheidung, ob es angemessen ist, nach den Empfehlungen der ICRP zu verfahren, macht es keinen Sinn, solche Empfehlungen zur strahlenbiologischen Wahrheit zu erklären. Die Diskrepanz zwischen der Äquivalentdosis im Sinne der Empfehlungen der ICRP und der tatsächlichen strahlenbiologischen Wirksamkeit der Gammastrahlung aus den Atombomben hat nach der Publikation von Straume Ende 1995 noch zugenommen [107]. Er setzt die mittlere Energie der Gammastrahlung mit 3-4 MeV an und geht von einem Unterschied in der Wirksamkeit von etwa Faktor Vier aus. Für die Induktion von dizentrischen Chromosomenaberrationen beträgt der Wirksamkeitsunterschied 3,6 (s. Abb. 20, S. 55).

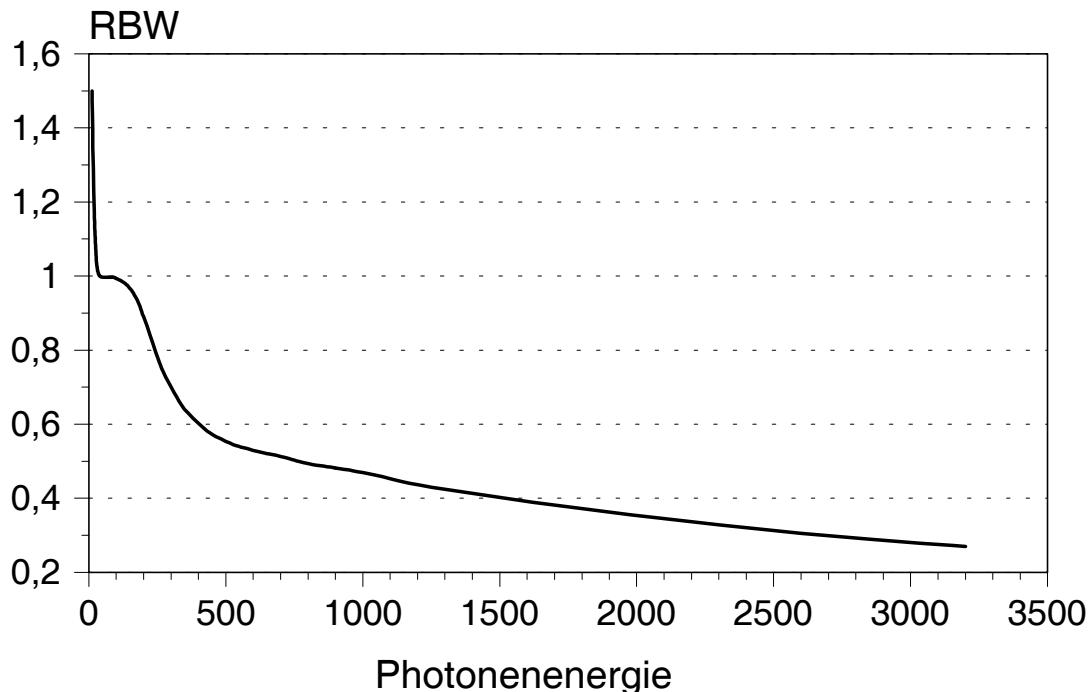


Abb. 20: Relative biologische Wirksamkeit von Photonenstrahlung für stochastische Effekte in Abhängigkeit von der Energie
Kurve nach ICRU 40 [40] extrapoliert nach Daten über die Erzeugung dizentrischer Chromosomenaberrationen [107]

Offen sind auch noch Fragen zur Dosimetrie der Neutronen. Durch die DS86 hat diese Frage allerdings an Bedeutung für die Berechnung von Dosiswirkungskurven verloren, da der Anteil der Neutronen an der Strahlenbelastung, sowieso nur in Hiroshima von größerer Relevanz, sich nach der DS86 wesentlich niedriger darstellt als nach der T65D. Bei zahlreichen Auswertungen hat die RERF die Neutronendosis mit Eins gewichtet (diese Dosen werden meist mit Gray benannt), vor allem, wenn sich die Auswertungen auf das äußere Strahlenfeld bezogen. Auswertungen der RERF, die mit der Organdosis (für Leukämien die Dosis des roten Knochenmarks) korrelieren, verwenden meist einen konstanten und von der Dosis unabhängigen Wichtungsfaktor von 10 (diese Dosen werden mit Sievert benannt). Andere Auswertungen, wie z.B. die des BEIR-Komitees, verwenden einen konstanten und von der Dosis unabhängigen Wichtungsfaktor von 20 [4]. Die Entscheidung ist schwer nachzuvollziehen, wenn das Ergebnis von Anpassungen des bevorzugten relative risk-Modells mit den verschiedenen Werten für RBW betrachtet wird (s. Abb. 21, S. 56). Denn mit zunehmender RBW nimmt die Abweichung der ermittelten Kurve von den Daten kontinuierlich ab, ohne daß eine

Abflachung zu erkennen ist. Auch die Standardabweichung geht kontinuierlich zurück. Dies hätte ermutigen können, auch noch höhere Werte für die RBW zu testen. Schließlich hatte BEIR V Tierversuche zur Kenntnis genommen, nach denen die RBW von Neutronen gegenüber Röntgenstrahlung Werte von mehr als 100 annehmen kann. Auch das Vorhaben der ICRP, für eine maximal wirksame Energie der Neutronen, von der BEIR V ausging, einen Strahlungswichtungsfaktor von 20 zu empfehlen, war damals schon bekannt. Nach damaliger Anschauung entsprach die gewählte RBW von 20 für das Verhältnis Neutronen zu Gammastrahlung der Atombombe einer RBW von 10 von Neutronen zu Röntgenstrahlung.

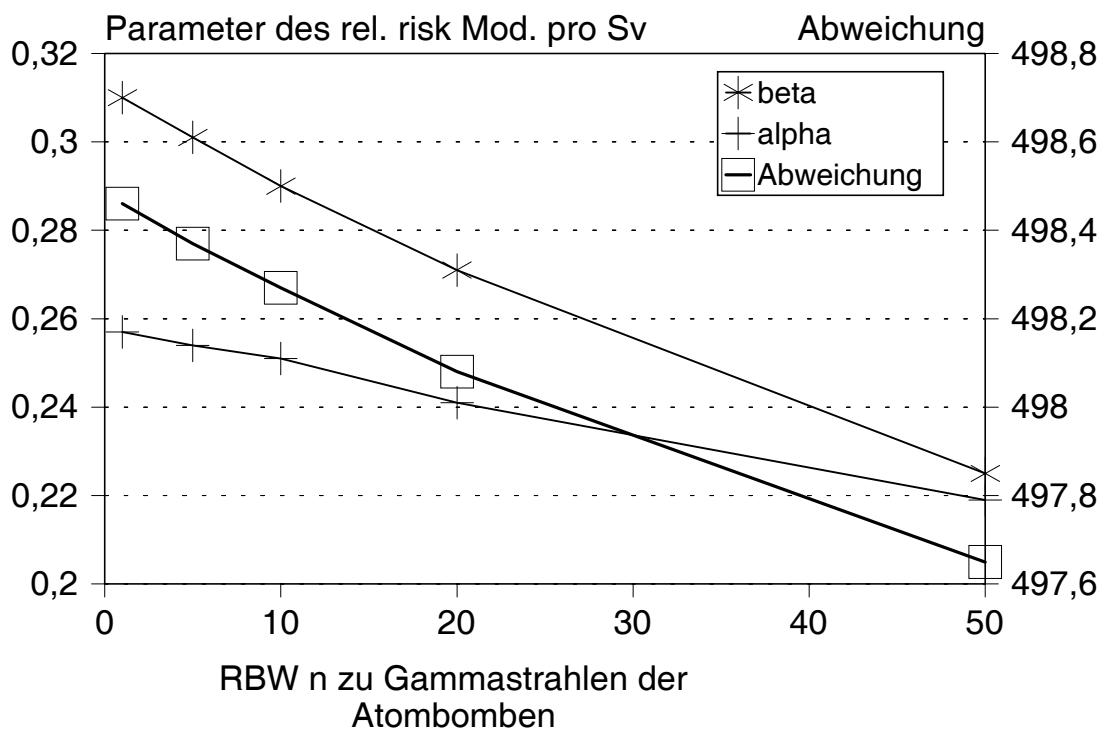


Abb. 21: Abhängigkeit der linear-quadratischen Parameter des relative risk-Modells von der angesetzten RBW der Neutronen im Verhältnis zu den Gammastrahlen der Atombombe alpha und beta: Parameter der linearen und quadratischen Komponente pro Sievert (α_2 und α_3 nach BEIR V))
 Abweichung: Abweichung bei der Anpassung des Modells an die Daten (Deviance nach BEIR V)
 Daten nach [4]

Mit wachsender RBW nimmt die Steigung der linearen Komponente der Dosiswirkungskurve ab, noch mehr aber die quadratische Komponente. Da die Resultate sehr stark von den hohen Dosisklassen

bestimmt werden, in denen die quadratische Komponente überwiegt, resultiert bei der Extrapolation in den Niedrigdosisbereich aus einem hohen RBW keineswegs ein entsprechend niedrigeres relative risk pro Gray Gammastrahlung, sondern sogar zunehmende Werte (s. 22, S. 57). Bei zunehmender RBW nimmt nämlich der Anteil der Gammadosis an der gesamten Dosis stärker ab als die Steigung der linearen Komponente. Es ist also keineswegs richtig, wie z.B. die Strahlenschutzkommission gemeinsam mit Streffer behauptet, daß die Annahme einer höheren RBW für Neutronen und damit eines höheren Anteils der Neutronendosis an der Verursachung von strahleninduzierten Karzinome zwangsläufig zu einer niedrigeren Steigung der Dosiswirkungskurve führen muß [99, 109].

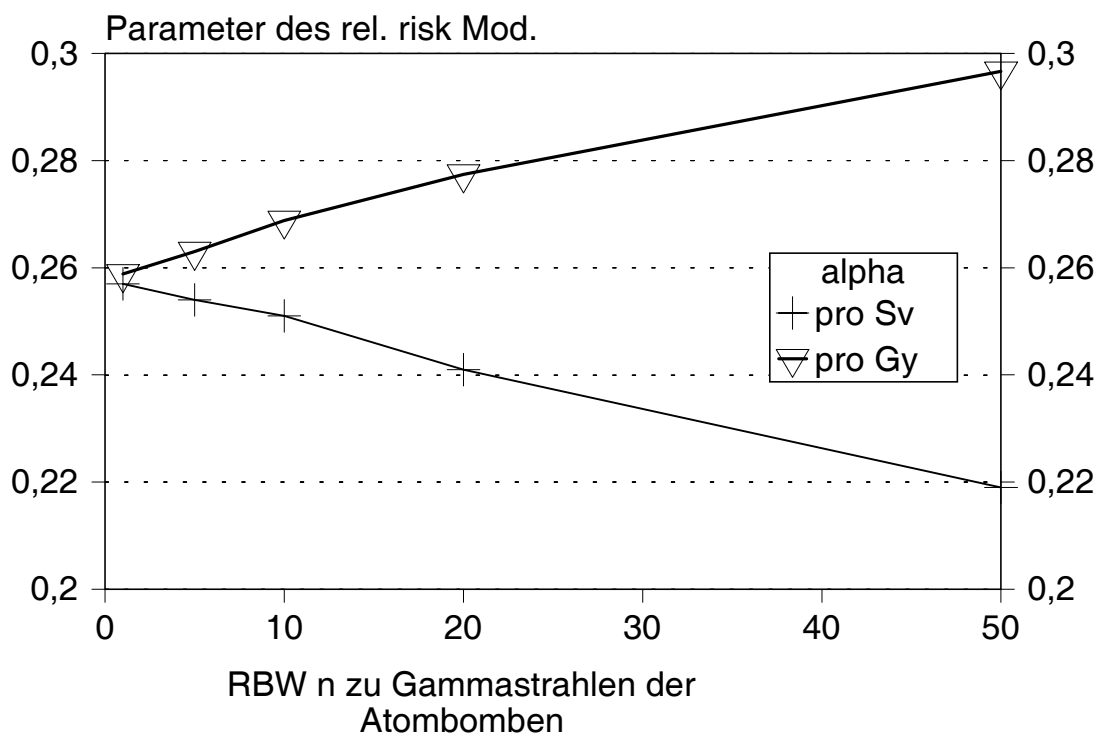


Abb. 22: Abhängigkeit der linearen Parameter des relative risk-Modells von der angesetzten RBW der Neutronen im Verhältnis zu den Gammastrahlen der Atombombe
 alpha: Parameter der linearen Komponente, angegeben pro Sievert (α_2 nach BEIR V) und pro Gray Gammastrahlung unter Berücksichtigung eines Verhältnisses der Neutronenkomponente von 1 mGy zu 141 mGy Gammastrahlung im roten Knochenmark bei einer Exposition im Niedrigdosisbereich nach RERF
 Daten nach [4, 81]

Aus strahlenbiologischer Sicht ist weder das Vorgehen der RERF noch des BEIR-Komitees plausibel. Experimentelle Erfahrungen lehren, daß die RBW der Neutronen in der Regel dosisabhängig und nicht

konstant ist. Selbst, wenn ein konstanter Wert zutreffend wäre, wäre es ein seltsames Wirken der Natur, daß gerade ein runder Wert von 10 oder 20 zuträfe. Solche willkürlichen Annahmen haben nur deshalb keine grob erkennbaren Auswirkungen auf die Resultate gehabt, weil der Neutronenanteil relativ niedrig ist. Schließlich entsprechen die Werte von 10 und 20 im Vergleich zur Gammastrahlung der Atombomben bezogen auf eine Röntgenstrahlung nach heutigem Wissen Werten von 2,5 und 5. Experimentelle Ergebnisse haben aber im Niedrigdosisbereich schon Werte ergeben, die bis zu zwei Größenordnungen größer waren.

Zwar geht die RERF davon aus, daß aus den Daten der Atombombenopfer keine sicheren Werte für die RBW der Neutronen abgeleitet werden können, dennoch ist es gerechtfertigt, ja notwendig, auch Modellrechnungen mit einer höheren RBW der Neutronen durchzuführen. Dies wird im Kapitel **II.1.4.6** geschehen.

Wegen des niedrigen Anteils der Neutronen an der Dosis ist auch die weitere Frage zur Neutronendosimetrie von untergeordneter Bedeutung, zumindest bei der derzeitigen Praxis der Bewertung der Neutronen: Diskrepanzen zwischen der Neutronendosis nach DS86 und Ergebnissen von Aktivierungsanalysen. Während die Aktivierungsanalysen, die für die Dosis durch schnelle Neutronen aussagekräftig sind, mit den berechneten Dosen des DS86 gut übereinstimmen, liefern die Indikatoren für thermische Neutronen mit wachsender Entfernung in Hiroshima zu hohe Werte. Die Ursache liegt wohl weniger in Fehlern der Berechnung der Ausbreitung der Teilchen, sondern in Fehlern bei der Beschreibung der Quelle. Da für die thermischen Neutronen eine wesentlich niedrigere biologische Wirksamkeit angenommen wird, mindert dies zusätzlich die Bedeutung dieser Unsicherheit in der Dosimetrie für die Kalkulation von Dosiswirkungskurven. Ein analoges Problem existiert für die Gammadosis in Hiroshima ab etwa 0,1 Gy (Strahlenfeld) abwärts, denn ein beachtlicher Teil der Gammastrahlung wird durch die Wechselwirkung der Neutronen verursacht. Die Auswirkung auf die Berechnung eines relative risk ist wegen des dominierenden Einflusses der hohen Dosen jedoch von untergeordneter Bedeutung ist. Eine Übersicht über das Problem und die Literatur dazu findet sich bei [37].

Auch in der Diskussion des bei der Fortschreibung der Mortalitätsstudie bis 1990 (s. Kapitel **II.1.4.3.3**) angestiegenen City-Effektes wird die Unsicherheit der Neutronendosimetrie als mögliche Ursache diskutiert. Die Autoren gehen nicht davon aus, daß eine höhere Neutronendosis in der Lage ist, den Effekt zu erklären. Für die Leukämie weisen sie vor allem auf die Unterschiede in der spontanen Leukämie-Inzidenz hin. Darauf wird im Kapitel **II.1.4.4.6** nochmals eingegangen.

In der Auseinandersetzung mit der These, die RBW der Neutronen sei bisher zu niedrig angesetzt und deshalb die Schadenserwartungskoeffizienten für Gammastrahlung weit überbestimmt worden, wehren sich die Forscher der RERF mit Modellrechnungen [85]. Diese ergeben z.B. für ein dosisabhängige RBW von maximal 50 ebenfalls eine (minimal) größere Steigung der Dosiswirkungskurve für die Mortalität an für soliden Tumoren um knapp 2%. Auch die zusätzliche Annahme einer größeren Neutronendosis in Hiroshima führt zu keinen umwälzenden Veränderungen. Bei einem konstanten Wichtungsfaktor (wie bisher verwendet) nimmt die Dosiswirkungskurve um 7% ab, mit einer dosisabhängigen RBW sogar nur um 4%. Bei Annahme einer linear-quadratischen Kurve, für die sich auch dann bei soliden Tumoren kein signifikanter Hinweis ergibt, sind die Auswirkungen auf die lineare Komponente etwas größer: 11% Abnahme durch eine höhere Neutronendosis bei konstantem Wichtungsfaktor und 20% bei dosisabhängiger RBW.

Auch die biologische Dosimetrie ist zur Klärung dieser Fragen eingesetzt worden. Bei der Analyse stabiler Chromosomenaberrationen fanden sich Diskrepanzen, die durch eine Unterbestimmung der Neutronendosis in Hiroshima, eine Unterschätzung der RBW der Neutronen oder eine Überbestimmung der Gammadosis in Nagasaki erklärbar wären [106]. Die drei diskutierten Ursachen schließen sich natürlich nicht gegenseitig aus. Um die Diskrepanz alleine durch eine dosisabhängige RBW der Neutronen zu erklären, wäre eine maximale RBW von 707 anzusetzen. Reduziert auf eine Röntgenstrahlung als Bezugsstrahlung entspräche das einer RBW von 196.

Schließlich ist von Bedeutung, wie die Beobachtungen aus dem Bereich sehr hoher Dosen behandelt und interpretiert werden. Insbesondere bei den Leukämien findet sich in den höchsten Dosisklassen eine Abflachung der Dosiswirkungskurve. Eine mögliche Interpretation liegt in systematischen Fehlern bei der Dosimetrie. Das Überleben sehr hoher Dosen sei ein Indiz für eine Überschätzung der Dosis. Eine andere Deutung sieht die Auswirkung einer zunehmenden Konkurrenz der stochastischen Wirkung durch deterministische Wirkungen. Durch hohe Dosen vernichtete Zellen fallen als Initiatoren für eine Krebsentstehung aus. Da die Abflachung der Dosiswirkungskurve bei den Leukämien viel stärker ausgeprägt ist als bei den soliden Tumoren (beim Mammakarzinom findet sich sogar eine lineare Dosiswirkungskurve bis in die Region von sieben Gray) und die Stammzellen des roten Knochenmarks als besonders strahlensensibel gelten, spricht mehr für die zweite Deutung.

Beide Deutungen schließen sich nicht aus. Diese Möglichkeit erspart nicht eine Auseinandersetzung mit der Frage, wie sich der Einfluß beider Ursachen quantitativ aufteilt.

Das Problem wird häufig dadurch bewältigt, daß die Beobachtungen nach Dosen von mehr als sechs oder vier Gray Strahlenfeld aus der Analyse ausgeklammert werden. Manchmal wurden die höheren

Dosen auch auf diese Werte gekürzt. Teilweise, so z.B. beim BEIR V-Komitee, wurden Dosen von mehr als 4 Sv ausgeschlossen, hier also unter Berücksichtigung einer höheren Wirksamkeit der Neutronen. Der Ausschluß höherer Dosen führt bei den soliden Tumoren und Verwendung einer linearen Dosiswirkungskurve zu einer umso größeren Steigung, je niedriger die Grenze der ausgeschlossenen Dosen liegt. Wegen der starken Streuung der Werte für die Leukämien führte bei Anwendung einer linear-quadratischen Anpassung das Abschneiden hoher Dosen zu sehr wechselnden Auswirkungen auf die lineare Komponente der Dosiswirkungskurve. Sieht man die Ursache in einer systematischen Überbestimmung hoher Dosen, ist es natürlich konsequent, für die Berechnung von Dosiswirkungskurven der Leukämien dieselbe Grenze für das Abschneiden zu wählen wie bei den soliden Tumoren. Die Wahl einer Grenze von 4 Sv durch das BEIR V-Komitee führte zu einer relativ niedrigen Steigung (s. Abb. 23, S. 61). Die absolute Standardabweichung hat bei Verwendung aller Daten den niedrigsten Wert. Bezogen auf die Steigung hat sie bei der niedrigsten Dosisgrenze den höchsten Relativwert und nimmt mit wachsender Dosisgrenze progressiv ab. Deshalb leuchtet die Wahl des Grenzwertes nicht unmittelbar ein. Die Begründung des BEIR V-Komitees, die quadratische Komponente sei unter dieser Bedingung am stärksten ausgeprägt, könnte eher einem Vorurteil über die Erwartung eines Resultates als einem objektiven Auswahlkriterium entsprechen. Bei Verwendung aller Daten geht die Ausprägung der quadratischen Komponente auf einen sehr geringfügigen Wert von nur 4% des Maximums zurück.

Auch die Vermutung, in welchem Ausmaß die Dosimetrie einem Fehler unterliegt, beeinflusst die Form der Dosiswirkungskurve [76]. Der Fehler wirkt sich in den verschiedenen Dosisklassen unterschiedlich auf den Mittelwert der Klasse aus. Auch die Wahl der Anzahl und Abgrenzung der Dosisklassen beeinflusst das Ergebnis der Anpassung. Bei Analyse der Dosiswirkungskurve für Mortalität fand sich bei Wahl eines größeren Fehlers ein Zuwachs in der Ausprägung der quadratischen Komponente, die für solide Tumore zwar dennoch keine wesentliche Abweichung von der Linearität ergab, wohl aber für die Leukämien. Die Streuung der Ausprägung nahm aber ebenfalls erheblich zu. Man glaubt in diesen Berechnungen das Bemühen zu erkennen, die bei der Ableitung von Schadenserwartungsfaktoren und Grenzwerten aus den Daten der Atombombenopfer für den administrativen Strahlenschutz angesetzten Reduktionsfaktoren für niedrige Dosen und Dosisleistungen dadurch halten zu können, daß sie noch innerhalb der oberen Grenze des Vertrauensbereiches liegen. Die Fortschreibungen der Analysen, insbesondere unter Berücksichtigung der verschiedenen Tumorentitäten, zeigen zudem immer mehr, wie wenig es gerechtfertigt ist, die Reaktion verschiedener Tumorarten mit einer einzigen Dosiswirkungskurve zu beschreiben. Dies gilt insbesondere auch die verschiedenen Typen der Leukämie.

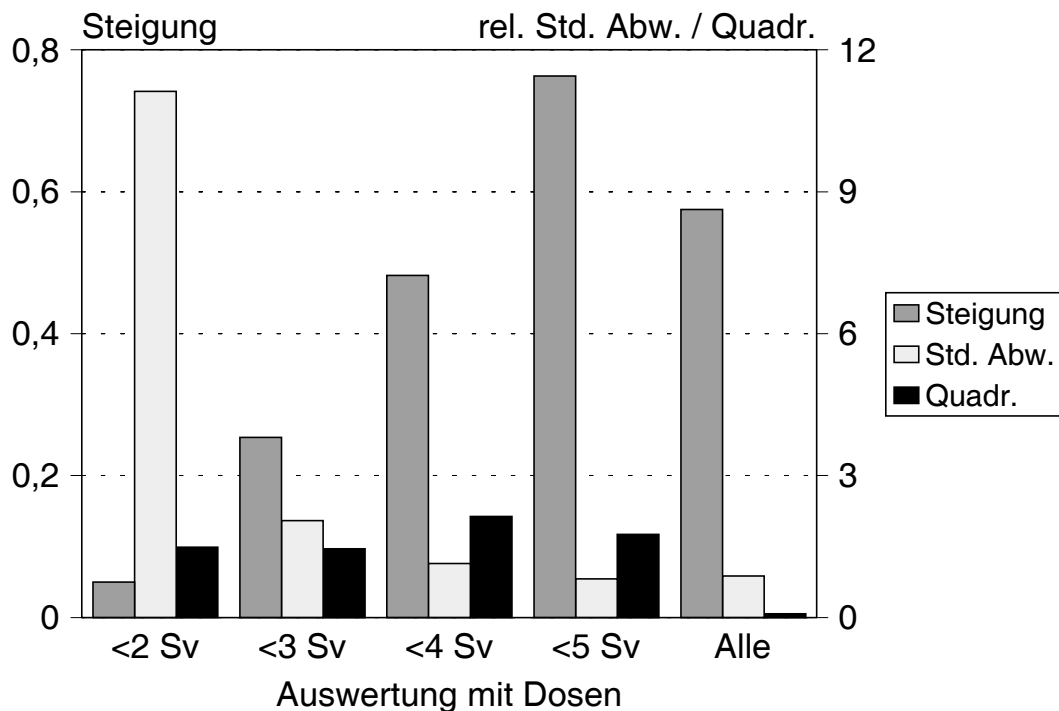


Abb. 23: Abhängigkeit von Steigung und relativer Standardabweichung der lineare Komponente sowie Ausprägung der quadratischen Komponente vom Ausschluß hoher Dosen Anpassung eines linear-quadratischen Modell für die Dosiswirkungskurve der Leukämie-Mortalität mit unterschiedlicher Berücksichtigung der Beobachtungen bei hohen Dosen; jeweils Dosis des roten Knochenmarks mit Wichtung der Neutronen im Vergleich zur Gammastrahlung der Atombomben 20. Daten nach [4]

Neuere Auswertungen von Dosiswirkungskurven versuchen die Anpassung mit einem Modell, das über einen exponentiellen Ausdruck den mit zunehmender Dosis wachsenden Einfluß des Zellkillingeffektes berücksichtigt. Dabei fand sich in einer Studie nach medizinischer Strahlentherapie von Zervixkarzinom bei 1 Gy nur eine Reduktion um 7-8 %, nach Strahlentherapie der Spondylitis durch Röntgenbestrahlung bei 1 Gy Knochenmarksdosis ein Zellkillingeffekt von 42 % bei 1 Gy. Der höhere Wert ist eher plausibel, wenn berücksichtigt wird, daß eine Dosis des Knochenmarks der Atombombenopfer um 2 Gy bereits bei der Hälfte der Opfer zum Tod am akuten Strahlensyndrom führte. Ist aber bereits bei solchen Dosen mit einem deutlichen konkurrierenden Zellkillingeffekt zu rechnen, dann müssen alle Modellanpassungen ohne Berücksichtigung dieses Effektes zu falsch niedrigen Werten für das relative risk führen. Deshalb wird im Kapitel II.1.4.6 eine Anpassung eines

solchen Modells auch an die Resultate der Atombombenopfer vorgenommen. Dieses Modell war ebenfalls bereits im Kapitel II.1.4.3.4 zur Interpretation der Befunde eingesetzt worden.

II.1.4.4.4 Selektierende Wirkung der Atombomben

Da die Populationen für die Studien an den überlebenden Atombombenopfern erst fünf Jahre nach den Atombombenexplosionen zusammengestellt worden ist, muß mit erheblichen Einflüssen einer Auslese durch Krankheit und Tod in Abhängigkeit von der Strahlendosis gerechnet werden. Stewart und ihre Arbeitsgruppe vermuten, daß besonders bei den immunologisch schwachen Altersgruppen der Kinder und Alten nur die besonders robusten Opfer die ersten Jahre überlebt haben. Durch Fall-Kontroll-Studien am OSCC hat sie zeigen können, daß in der Gruppe, die von der Entwicklung einer strahleninduzierten Leukämie bedroht ist, sich besonders häufig Personen finden, die vor Ausbruch der Leukämie an einer Infektion erkranken und, insbesondere in der Ära vor dem Einsatz der Antibiotika, daran auch häufiger gestorben sind [100]. Sie hat an der Verteilung von Todesfällen von nicht malignen Erkrankungen in den verschiedenen Dosisklassen eine U-förmige Dosiswirkungskurve gefunden und damit Indizien für eine solche Selektion aufzeigen können [102, 103, 104]. Diese Analysen sind kritisiert worden, weil sie noch zu Beginn der neunziger Jahre die Dosimetrie T65D verwendeten. Dies beleuchtet eine grundsätzliche Schwierigkeit bei der Auseinandersetzung mit den Daten aus Hiroshima und Nagasaki. Das RERF ist außerordentlich restriktiv bei der Bereitstellung von Daten, denen Analyse nicht bereits publiziert worden ist. Auch dann ist es nicht oder nur eingeschränkt möglich, Rohdaten zu erhalten, die eigenständige Analysen erlauben und sowohl hinsichtlich der Diagnostik als auch der Dosimetrie auf dem neuesten Stand sind. So konnte eine andere Arbeitsgruppe wenige Monate später über die neue Dosimetrie DS86 verfügen [58]. Zwar führte sie Indizien dafür an, daß die Befunde Stewarts teilweise Artefakte durch die alte Dosimetrie gewesen sein können, bestätigte aber grundsätzlich die Befunde. Sie unternahm sogar den Versuch einer quantitativen Bewertung der Selektion und schätzte die Auswirkung für die Unterschätzung der Krebshäufigkeit nach dem absolute risk-Modell auf 5 % bis 35 %. Dabei ist zu berücksichtigen, daß es sich hier um eine Mittelung über alle Altersgruppen handelt, Stewart aber gerade deutlich gemacht hat, daß die Selektion hauptsächlich zu einer Unterschätzung der Krebsgefahr bei den jüngsten und ältesten Angehörigen der Kohorte führt. Daraus folgt, daß die quantitative Auswirkung in diesen Altersgruppen nicht vernachlässigbar klein ist.

Ein weiteres Indiz für die selektierende Wirkung der ersten fünf Jahre nach den Atombombenexplosionen wird aus der Feststellung abgeleitet, daß mit zunehmender Dosis die

Häufigkeit von Selbstmorden signifikant vermindert war. In der Dosisklasse von zwei Gray und mehr (T65D) wurden, gemittelt über alle Altersgruppen zwischen 1950 und 1978 nur etwa ein Drittel der zu erwartenden Selbstmorde als Todesursache registriert [97].

Das RERF setzte sich in einer späteren Publikation kritisch mit den Argumenten Stewarts auseinander. Sie bestätigen die Existenz einer signifikant U-förmigen Dosiswirkungskurve für die Häufigkeit aller Sterbefälle außer an Krebs und Blutkrankheiten auch mit der neuen Dosimetrie für Personen über 40 Jahre ATB in den ersten zwanzig Jahren [91].

Zu den sehr überzeugenden Befunden Stewarts, daß nicht nur die Verteilung der Dosen nach T65D, sondern auch nach D86 eine überdurchschnittliche Häufigkeit von niedrigen Dosen in den Altersgruppen 0-9 Jahre und 50 und mehr Jahre ATB zeigt, gab es noch keinen Widerspruch.

Besonders kritisch setzte sich Stewart mit der Selektion der Kohorte von Kindern auseinander, die pränatal exponiert worden waren. Durch die Beschränkung auf Kinder, für die eine Kontrollperson in jeder Entfernungsklasse, die ursprünglich als Surrogat für die Exposition verwendet worden war, mit möglichst gleichem Geburtsdatum gefunden werden konnte, seien von den ursprünglich 5.373 Kindern lediglich 1.817 übrig geblieben, wobei die Selektion in Nagasaki mit 281 von 2.333 Überlebenden besonders krass ausgefallen sei [102]. Durch den Ersatz der Entfernungsklasse durch eine konkrete Dosimetrie wurde zudem die ursprüngliche Zuordnung von Vergleichspersonen obsolet. Durch das Design der Studie sei außerdem die wichtige Aussage über eine unterschiedliche Empfindlichkeit in den verschiedenen Schwangerschaftsabschnitten nicht möglich.

Auf die extreme Inhomogenität in der Verteilung der schwangeren Frauen auf die verschiedenen Entfernungsklassen und damit Dosisklassen in beiden Städten war bereits in Kapitel II.1.4.3.9 hingewiesen worden.

Völlig vernachlässigt ist die Frage einer Auswirkung der Atombomben auf die Angehörigen der niedrigen Dosisklassen. Wie in jeder großen Stadt waren damals auch in Hiroshima und Nagasaki die wesentlichen Infrastrukturen im Zentrum angeordnet. Deshalb waren durch die Atombomben auch die medizinischen Versorgungseinrichtungen einschließlich des Personals in besonders großem Umfang vernichtet worden. Das kann nicht ohne selektierende Auswirkungen auch auf die peripher wohnenden Überlebenden der niedrigen Dosisklassen geblieben sein. Die These Stewarts, daß von einer Leukämie bedrohte Kinder vor dem Ausbruch der Krankheit von einer konkurrierenden Mortalität durch Infekte überproportional betroffen sind, gilt, wenn sie zutrifft, natürlich auch für Kinder ohne eine zusätzliche pränatale Strahlenbelastung. Es kann deshalb nicht verwundern, wenn in den niedrigsten Dosisklassen die Inzidenz und Mortalität an Leukämie niedriger als im Bevölkerungsdurchschnitt wäre.

Dieses Phänomen kann generell zu einer Auslese robuster Personen geführt haben und damit einen Beitrag zu dem in Kapitel II.1.4.4.5 diskutierten Healthy-population-Effekt liefern.

II.1.4.4.5 Diagnose und Differentialdiagnose der Leukämie

Es gibt keine Hinweise dafür, daß der diagnostische Standard in den Leukämierregistern in Japan nicht dem Weltniveau entspricht. Bei einem Vergleich der Inzidenz der Leukämien insgesamt, wie sie für das spontane Auftreten in den Städten Hiroshima und Nagasaki errechnet worden ist, mit der Mortalitätsstatistik der deutschen Register im Saarland sowie der ehemaligen DDR finden sich keine grundlegenden Differenzen (s. Abb. 24, S. 65). Zum Vergleich mit der Inzidenz in Japan wurde deshalb die Mortalität herangezogen, weil in den achtziger Jahren bei Kindern schon erhebliche Therapieerfolge erzielt werden konnten. Bemerkenswert ist der Trend einer insgesamt zunehmenden Leukämiehäufigkeit für jüngere Geburtsjahrgänge, was möglicherweise auf die zunehmende medizinische Strahlenbelastung in der Nachkriegszeit zurückzuführen ist. Zugleich wird deutlich, daß die Häufigkeit der spontanen Leukämie in Hiroshima und Nagasaki für Personen in der Altersgruppe bis 20 Jahre ATB höher liegt als in den deutschen Registern. Daraus ergibt sich kein Hinweis, daß durch eine Untererfassung der spontanen Leukämien falsch zu hohe Werte für das relative risk errechnet worden sind. Im Gegenteil: Die niedrigeren Inzidenzen in den niedrigsten Dosisklassen können als Healthy-population-Effekt¹ innerhalb der speziellen Kohorte der überlebenden Atombombenopfer interpretiert werden und verlangen eine Berechnung der Dosiswirkungskurve durch internen Vergleich.

¹ In Analogie zum Healthy-worker-Effekt, eine Untersterblichkeit, die beim Vergleich von Beschäftigten mit einer nach Alter und Geschlecht entsprechend zusammengestellten Gruppe der Normalbevölkerung beobachtet wird.

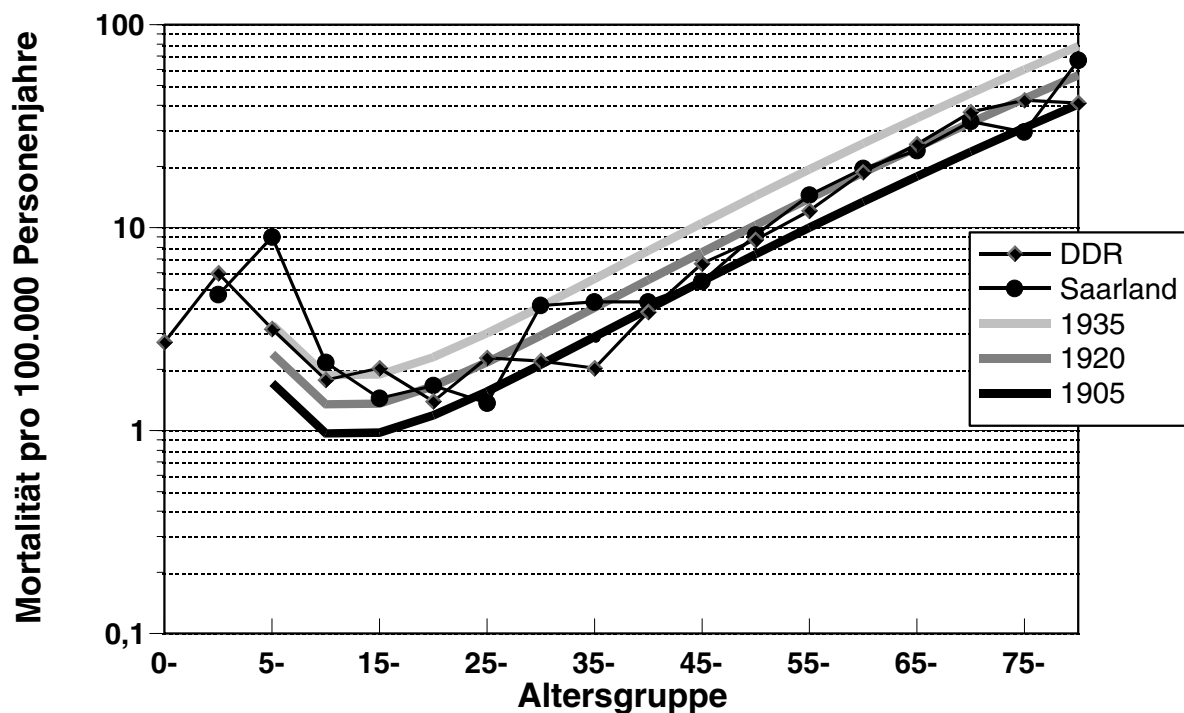


Abb. 24: Inzidenz und Mortalität an Leukämie im japanisch-deutschen Vergleich
 Inzidenz für männliche Personen (alle Typen ohne ATL), berechnet für verschiedene
 Geburtsjahrgänge in Hiroshima und Nagasaki
 Mortalität in der ehemaligen DDR und im Saarland in den Jahren 1983 bis 1987
 Daten nach [38, 79]

In einem Kontrast dazu scheinen die niedrigen Inzidenzen für ALL in der jüngsten Altersgruppe der Atombombenopfer zu stehen, wobei nicht der Fehler unterlaufen darf, in die vom RERF berechneten Algorithmen beliebige Werte für das Alter ATB einzusetzen. Vielmehr ist das Zeitraster zu beachten, das bei der Berechnung der Parameter für diese Algorithmen verwendet worden ist. Die jüngste Altersgruppe umfaßte den Bereich von Null bis zwanzig Jahren ATB. Werte deutlich unter dem Mittelwert dieser Altersgruppe sind deshalb nicht belastbar.

Bessho hat deutlich gemacht, daß der geringe Anteil von ALL an der kindlichen Leukämie in Japan um die siebziger Jahre und der starke Anstieg dieses Anteils in den Jahren danach bis auf Werte, die mit anderen Leukämierregistern vergleichbar sind, auf einer abweichenden diagnostischen Praxis beruhte [6]. Die unzutreffende Klassifikation der ALL lautete in der Regel akute myeloblastische Leukämie (AMbL) oder auch selten akute promyelozytische Leukämie. Diese Diagnosen waren aber in Hiroshima und Nagasaki nicht angewendet worden. Bei der Revision der Klassifikation war sogar ein Vertreter der Arbeitsgruppe hinzugezogen worden, der wesentlich an der Entwicklung der FAB-Nomenklatur

beteiligt gewesen war, nämlich John M. Bennett. Aus dem z.T. beachtlichen Anteil der Fälle, die dabei nicht klassifiziert worden sind, kann der Schluß gezogen werden, daß die endgültigen Diagnosen tatsächlich den Kriterien der FAB entsprechen. Rückwirkungen auf die Berechnung der Dosiswirkungskurven für die verschiedenen Typen der Leukämie durch Fehldiagnosen wären nur zu erwarten, wenn die Häufigkeit dieser Fehldiagnosen mit der Dosis korrelieren würde. Denkbar ist eher ein Zusammenhang der Unmöglichkeit einer Zuordnung zur FAB-Klassifikation in Abhängigkeit vom Jahr der Diagnose und damit eine Unterrepräsentation von Fällen in hohen Dosisklassen, da eine hohe Dosis mit einem früheren Auftreten der Leukämie korreliert ist. Dies würde zu einer falsch flachen Dosiswirkungskurve führen. Die Schwierigkeiten bei der nachträglichen Klassifizierung nach FAB können zu niedrigeren absoluten Inzidenzen bei den Typen führen, die retrospektiv besonders häufig nicht einzuordnen sind. Eine Prüfung auf eine abweichende Verteilung der nicht klassifizierbaren zu den klassifizierten Fällen ergab keinen signifikanten Hinweis auf einen verfälschenden Effekt durch die Schwierigkeiten bei der Revision der Diagnosen [111].

Bemerkenswert bleibt die niedrige Inzidenz der ALL in der sog. nichtexponierten Gruppe. Allerdings ist dies auch z.T. ein Phänomen der Statistik, da die Anzahl der Personenjahre sehr niedrig ist. In der Gruppe 0-19 Jahre ATB sind von 1950 bis 1952, einem Zeitraum, in dem die im Mittel etwa 10 Jahre ATB alten Kinder mit einem Alter von nun im Mittel 17 Jahren zur Hälfte längst aus der Altersgruppe einer kindlichen Leukämie herausgewachsen waren, für die sog. nichtexponierte Gruppe (weniger als 10 mGy) 38.126 Personenjahre angefallen. Selbst wenn Gaßmann in dieser Zeit auf 100.000 Personenjahre einen Fall erwartet [26], ist mit einer solchen Erwartung eine Inzidenz von Null völlig vereinbar. Auch die von Gaßmann kritisierte Formel der RERF, daß die Inzidenz der ALL mit dem Lebensalter zunimmt, ist so zu bewerten, denn die RERF betont ausdrücklich, daß der Trend einer Änderung mit dem Lebensalter mit $p=0,4$ nicht spezifisch gewesen sei.

Dies findet sich auch bestätigt in der fortgeschriebenen Mortalitätsstudie über Kinder bis fünf Jahre ATB [22]. In der Kontrollgruppe von 10.453 Personen (Dosis unter 10 mSv bei einem $RBW_n=10$) wurden in der Beobachtungszeit von etwas mehr als 41 Jahren vier Leukämien (alle Typen) beobachtet. Das entspricht etwa einer Mortalität von 1 pro 100.000 Personenjahre. Bis zum 16. Lebensjahr war es ein Fall, mit großer Wahrscheinlichkeit wohl eine ALL. Bei einer Beobachtungszeit von etwa 9,5 Jahren liegt diese Inzidenz ebenfalls in der Größenordnung von 1 pro 100.000 Personenjahre. Insbesondere die Berechnungen eines relative risk in dieser Studie sind deshalb durchaus belastbar.

II.1.4.4.6 Spezifische Eigenschaften der Studienpopulation

Die Bevölkerung von Nagasaki lebt in einem Gebiet mit einer Endemie von ATL, die Folge einer Durchseuchung mit dem HTLV-1-Virus ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß es dadurch über Generationen zu einer Auslese von Merkmalen gekommen ist, die eine Modifikation der spontanen Inzidenz der anderen Typen einer Leukämie und der Empfindlichkeit des Knochenmarks gegenüber der Auslösung einer Leukämie durch ionisierende Strahlung bewirkt. Darüber hinaus ist denkbar, daß genetische Merkmale, die eine höhere oder niedrigere Sensibilität gegenüber der Strahlenbelastung erzeugen, in der Bevölkerung Japans oder zumindest der betroffenen Städte mit anderer Häufigkeit vorkommen als in anderen Populationen. Der signifikante Unterschied in der spontanen und radiogenen Inzidenz der CML in Hiroshima und Nagasaki wurde bereits erwähnt und diskutiert. Die CLL ist in Japan und damit in Hiroshima und Nagasaki so selten, daß für diese Diagnose keine eigene Gruppe ausgewertet werden konnte. Darüber hinaus wurden alle Fälle einer CLL in Hiroshima registriert. Möglicherweise besteht auch eine Interferenz zwischen der in Nagasaki endemischen ATL und der CLL.

Hinweise auf die Beeinflussung der Häufigkeit einer strahleninduzierten Leukämie durch genetische Einflußfaktoren fanden sich in der Gruppe der israelischen Tinea capitis-Kinder [84]. Die deutlichen Unterschiede sind für die Kinder aus Marokko statistisch auffällig, wie im übrigen auch für Tumore im Bereich des Kopfes und Halses (s. Abb. 25, S. 68). Für die Abbildung wurden die Unterschiede des absolute risk ausgewählt, obwohl die Unterschiede des relative risk noch augenfälliger sind. Sie sind jedoch schlechter darstellbar. Da in der Kontrollgruppe aus Marokko kein Fall beobachtet worden war, errechnete sich ein relative risk von Unendlich. Die Autoren geben zu Bedenken, daß bei Marokkanern eine deutlich größere Häufigkeit von Ataxia telangiectasia bekannt ist, ein Krankheitsbild, dessen Träger für ihre hohe Strahlensensibilität bekannt sind und die auch eine gesteigerte spontane Inzidenz von ALL aufweisen.

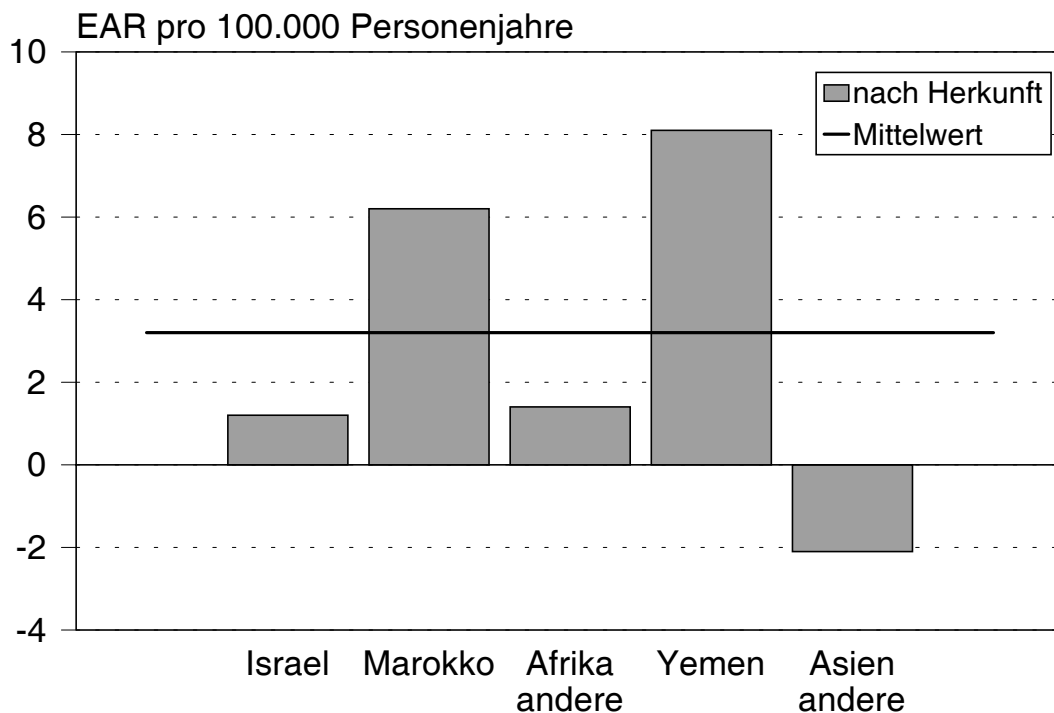


Abb. 25: Excess absolute risk für Leukämie israelischer Kinder in Abhängigkeit vom Herkunftsland
Exposition des Kopfes zur temporären Epilation wegen Tinea capitis
Daten nach [84].

Wenn die Hypothese zutrifft, daß in einer Population Untergruppen mit besonderer Strahlensensibilität aus genetischen Gründen existieren [86], kann auch angenommen werden, daß nach einer Strahlenbelastung ein besonders großer Anteil der zusätzlich ausgelösten Erkrankungen den Angehörigen einer solchen besonders sensiblen Untergruppe zuzuordnen ist. Dies ist für andere Tumorarten auch schon in beispielhaften Berechnungen gezeigt worden [18]. Die Auseinandersetzung mit dieser Frage ist indes nicht neu. Bereits im Rahmen des Tri-State Survey wurde mit Hilfe einer Fall-Kontroll-Studie geprüft, ob es prädiktive Merkmale für Kinder gibt, die besonders empfindlich auf eine Strahlenbelastung mit einer Leukämie reagieren [15]. Wie es der Hypothese von Stewart entspricht, wurde ein größeres relative risk für Leukämie nach pränataler Strahlenbelastung bei Kindern gefunden, die in der Vorgeschichte virale (Masern, Windpocken) oder bakterielle Infektionen (Lungenentzündung, Keuchhusten) erlitten hatten. Besonders massiv war die Steigerung bei Kindern mit allergischen Erkrankungen (Asthma, Nesselsucht) (s. Abb. 26, S. 69).

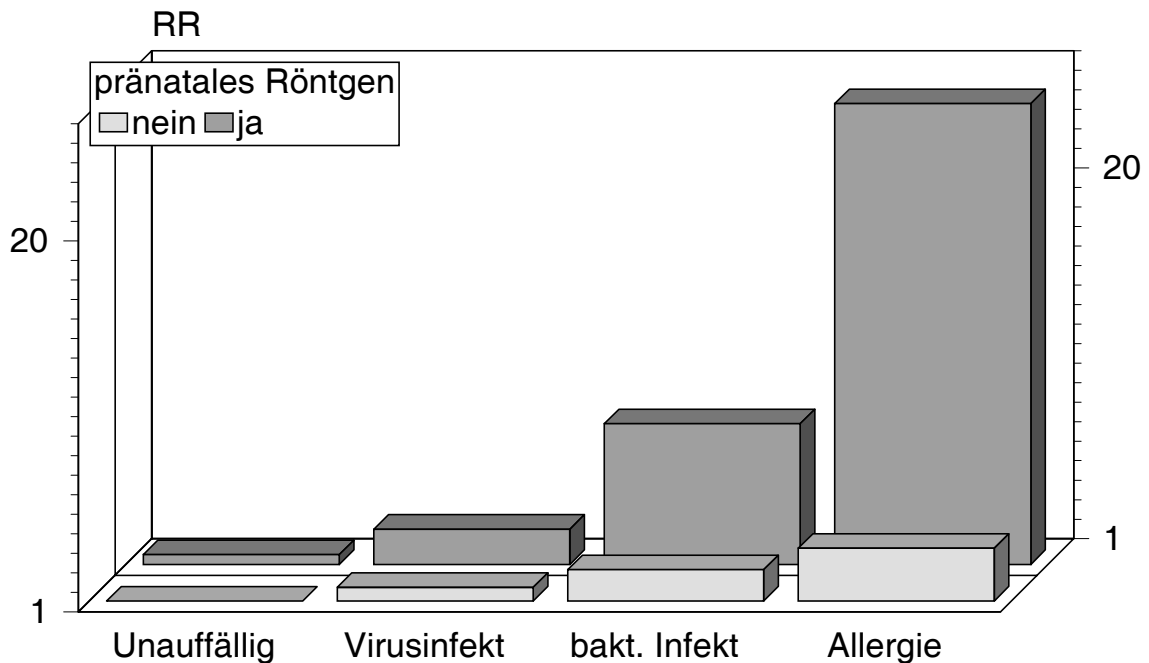


Abb. 26: Relative Risk für Leukämie von Kindern bis 4 Jahre nach pränataler Strahlenbelastung bei Anfälligkeit gegenüber Infektionen oder Allergie
 Virusinfekt: Masern, Windpocken; bakterieller Infekt: Lungenentzündung, Keuchhusten;
 Allergie: Asthma, Nesselsucht
 Daten nach [15]

Der Effekt war in der Altersgruppe bis 4 Jahre besonders ausgeprägt. Danach war er bis zum 9. Lebensjahr besonders schwach und nahm danach wieder zu (s. Abb. 27, S. 70). Diese Form der Altersabhängigkeit fand sich, wenn auch auf niedrigerem Niveau auch nach einer Vorbelastung durch Infektionen. Dies weckt den Verdacht, daß sich in der besonders ausgeprägten Häufung von Leukämien in den ersten Lebensjahren auch eine Verkürzung der Latenzzeit ausdrückt. Dies kann auch als Indiz für eine genetisch determinierte Untergruppe mit hoher Strahlensensibilität gewertet werden.

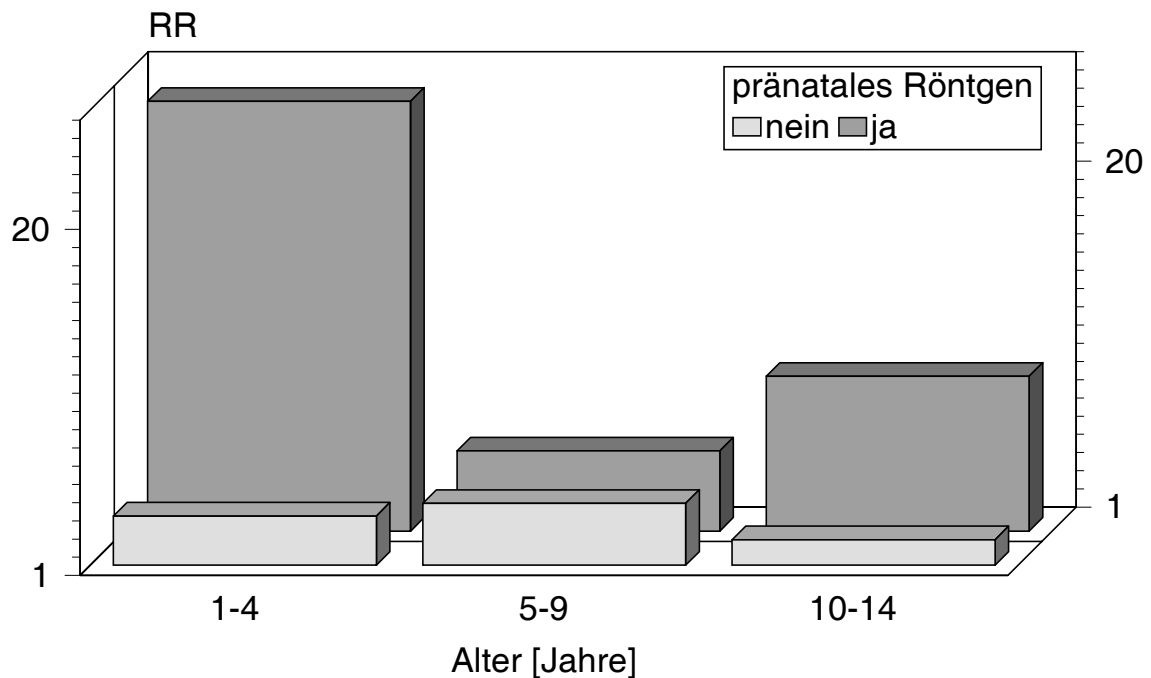


Abb. 27: Relative Risk für Leukämie von Kindern nach pränataler Strahlenbelastung bei Anfälligkeit gegenüber Allergie in Abhängigkeit vom Alter
s. Abb. 26, S. 69

Diese Betrachtung darf nicht verlassen werden, ohne auf die sehr verkürzte Bewertung hinzuweisen, die ausschließlich ein erhöhtes relative risk für eine Erkrankung oder den Tod nach einer Strahlenbelastung berücksichtigt. Auch die Verkürzung der Lebenserwartung oder einer Lebensperiode ohne Krankheit kann bei den betroffenen Individuen auch dann eine wichtige Beeinträchtigung nach einer Strahlenbelastung darstellen, wenn die ohnehin aus genetischen Gründen bereits sehr stark ausgeprägte Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung nicht mehr wesentlich gesteigert werden kann. Auch der Begriff der Verdopplungsdosis wird in diesen Fällen sehr relativiert.

Mit besonderem Interesse müssen auch vergleichende Untersuchungen zwischen der Kohorte der Atombombenopfer und der Anwohner des Flusses Tscheljabinsk verfolgt werden. Letztere waren besonders 1950 und 1951 mit hohen Dosen durch Abwässer der Wiederaufarbeitungsanlage Mayak zur Atombombenproduktion im Bereich von Tscheljabinsk, südlicher Ural, belastet worden. Die Bevölkerung ist von der Verteilung des Alters und Geschlechts in der Nachkriegszeit her roh vergleichbar mit der in den beiden japanischen Städten. Während etwa acht Prozent der Personen, die

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.4 Probleme bei der quantitativen Übertragung auf andere Populationen

eine Leukämie entwickelten, in der Zeit bis 1987 Hiroshima und Nagasaki verlassen hatten, haben in einem ähnlichen Zeitraum 24 % der Bevölkerung sich aus der Tscheljabinsk Region entfernt. Es ist durchaus denkbar, daß das Verlassen einer Region mit soziodemographischen Merkmalen korreliert, die relevant für die Exposition und später für den Gesundheitszustand waren. Zudem waren von 6.288 Aussiedlern etwa 1.700 Personen nochmals durch den Unfall von Kyshtym belastet worden, als 1957 ein Lager mit hochradioaktivem Abfall explodierte und die Bevölkerung aus einer Region im Abstand über 120 km Länge und einigen Kilometer Breite evakuiert wurde, weil die Bodenbelastung 74 GBq/km^2 erreichte und überstieg.

Eine Dosisgruppe unter 5 mSv Knochenmarksdosis existiert nicht und die Dosisgruppe von 5 bis 100 mSv ist viel schwächer besetzt als bei den Atombombenopfern. Bei einem Schwerpunkt der Dosen um 100 mSv bis 500 mSv reicht die Belastung bis nahezu 2 Sv. Darüber hinaus handelte es sich nicht um eine einmalige Dosis, sondern der größte Teil der Dosis wurde über Jahrzehnte durch die Folgen einer Inkorporation von ^{90}Sr akkumuliert. Daraus folgt zugleich, daß es sich um eine wesentlich inhomogenere Strahlenbelastung handelt und vergleichbare deterministische Effekte wie bei den Atombombenopfern fehlen. Mit der spezifischen Art der Exposition sind auch besondere Schwierigkeiten in der individuellen Dosimetrie verbunden, die derzeit noch verbessert wird. Im Gegensatz zu einer externen Dosis muß zunächst die Inkorporationsdosis abgeschätzt werden und schließlich aus dieser Dosis mit Dosisfaktoren aufgrund von Stoffwechselmodellen die Strahlenbelastung der blutbildenden Zellen. Immerhin kann ein erster Vergleich vorgenommen werden, dessen Interpretation aber Zurückhaltung verlangt (s. Abb. 28, S. 72).

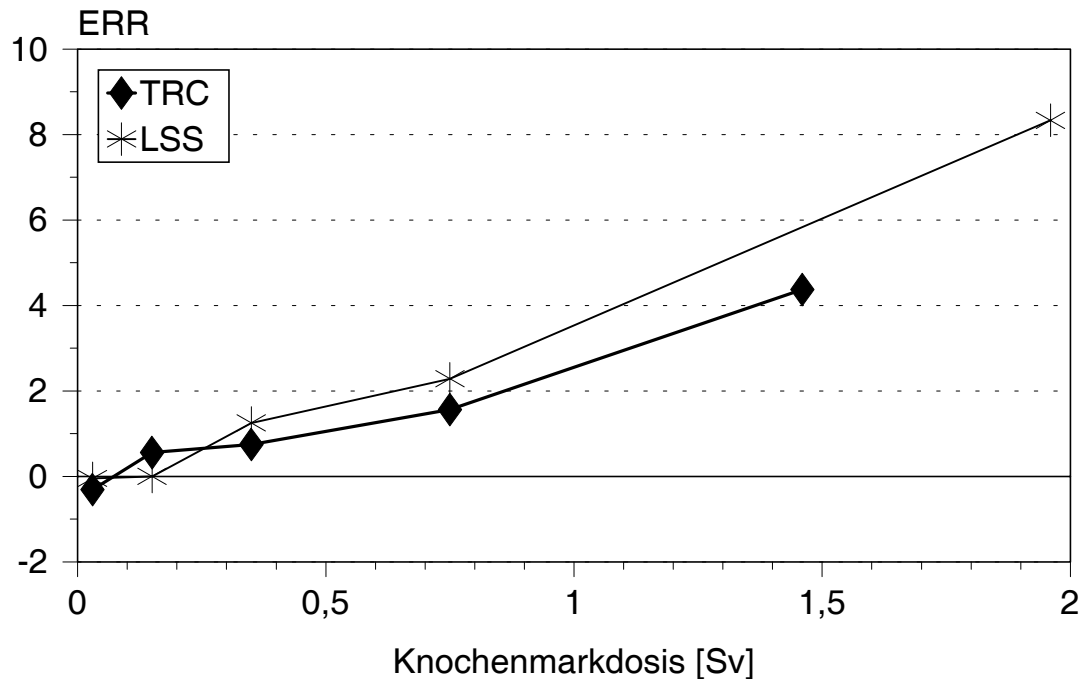


Abb. 28: Excess relative risk für Sterblichkeit an Leukämie in Abhängigkeit von der Knochenmarksdosis: Vergleich zwischen der Kohorte der Atombombenopfer (LSS) und der Bevölkerung in der Region des Flusses Techa (TRC).
 Aus Gründen der Vereinfachung wurde für die Dosisgruppen 5-100 mSv, 100-200 mSv, 200-500 mSv und 500-1.000 mSv jeweils der Mittelwert der Gruppengrenzen als mittlere Dosis verwendet. Für die Gruppe von ein Sievert und mehr der Originalarbeit wurde für LSS der nach Personenjahre gewichtete Mittelwert eingesetzt, ermittelt nach [82], für TRC die mittlere Dosis nach der Verteilung in [21] abgeschätzt.
 Bei der TRC wurden vor der Berechnung des ERR aus der Anzahl der erwarteten Fälle pauschal 20 % als Anteil der CLL abgeschätzt und das absolute Ergebnis sowohl von der Zahl der erwarteten als auch der beobachteten Fälle subtrahiert.
 Daten nach [54]

Während die CLL unter der Atombombenopfern eine zu vernachlässigende Rolle spielt, wird der Anteil für die TRC dosisunabhängig mit etwa 20 % der zu erwartenden Fälle angegeben. Obwohl die absolute Anzahl der Todesfälle an Leukämie in der TRC deutlich niedriger ist, stimmen die Werte des excess relative risk relativ (insbesondere nach Subtraktion der CLL) gut überein, ein Argument für die Anwendung des relative risk-Modells. Beiden Kohorten ist gemeinsam, daß in der niedrigsten Dosisgruppe beim Vergleich mit der nicht exponierten Kontrollgruppe eine Untersterblichkeit, gewissermaßen ein Healthy-population-Effekt¹, besteht. Das unterstreicht, wie bedeutsam für die

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.4 Probleme bei der quantitativen Übertragung auf andere Populationen

Berechnung eines Zusammenhangs zwischen Dosis und Wirkung der Vergleich innerhalb der exponierten Kohorte ist.

Abgesehen von den Schwierigkeiten der Dosimetrie inkorporierter Radionuklide im allgemeinen und der individuellen Dosisbestimmung in der TRC im besonderen ist fraglich, ob trotz der insgesamt gleichen Beobachtungszeit der Kohorten die Zeitperioden vergleichbar sind, da sich die Dosis des Knochenmarks in der TRC erst allmählich aufbaute. In der Relation zum Effekt dürfte deshalb die Dosis zu hoch liegen. In der derzeitigen Dosimetrie sind auch die Wirkungsunterschiede der lockerionisierenden Strahlung nicht berücksichtigt worden, wodurch in der Relation zu den Atombombenopfern die Dosis in der TRC zu niedrig angesetzt ist. Diese beiden Effekte wirken also gegensinnig, was möglicherweise die relativ gute Übereinstimmung der Dosiswirkungskurven gefördert hat.

Sicher sehr unterschiedlich ist die zusätzliche medizinische Strahlenbelastung der beiden Kohorten. Während die japanische Bevölkerung hinsichtlich der Häufigkeit von Röntgenuntersuchungen gemeinsam mit einer kleinen Gruppe von Industriestaaten an der Weltspitze liegt, hatte die russische Republik der früheren Sowjetunion einen Wert, der eher dem Niveau der Entwicklungsländer entsprach, auch wenn sie von UNSCEAR dem Health Care Level I zugerechnet worden ist (s. Abb. 29, S. 74). Darüber hinaus ist denkbar, daß innerhalb der LSS bei der regelmäßigen Durchuntersuchung im Abstand von zwei Jahren eine Reihe von Krankheitssymptomen aufgefallen sind, die zu weiteren Röntgenuntersuchungen geführt haben. Zwar wurde auch die TRC regelmäßig medizinisch betreut, die Begleitumstände müssen aber vor dem Hintergrund der Ressourcen bewertet werden. Pro Kopf der Bevölkerung stehen in der russischen Republik im Vergleich zu Japan nur etwa ein Drittel der Röntgeneinrichtungen zur Verfügung, falls die Statistik aus der Zeit der Planwirtschaft und des Kalten Krieges belastbar ist.

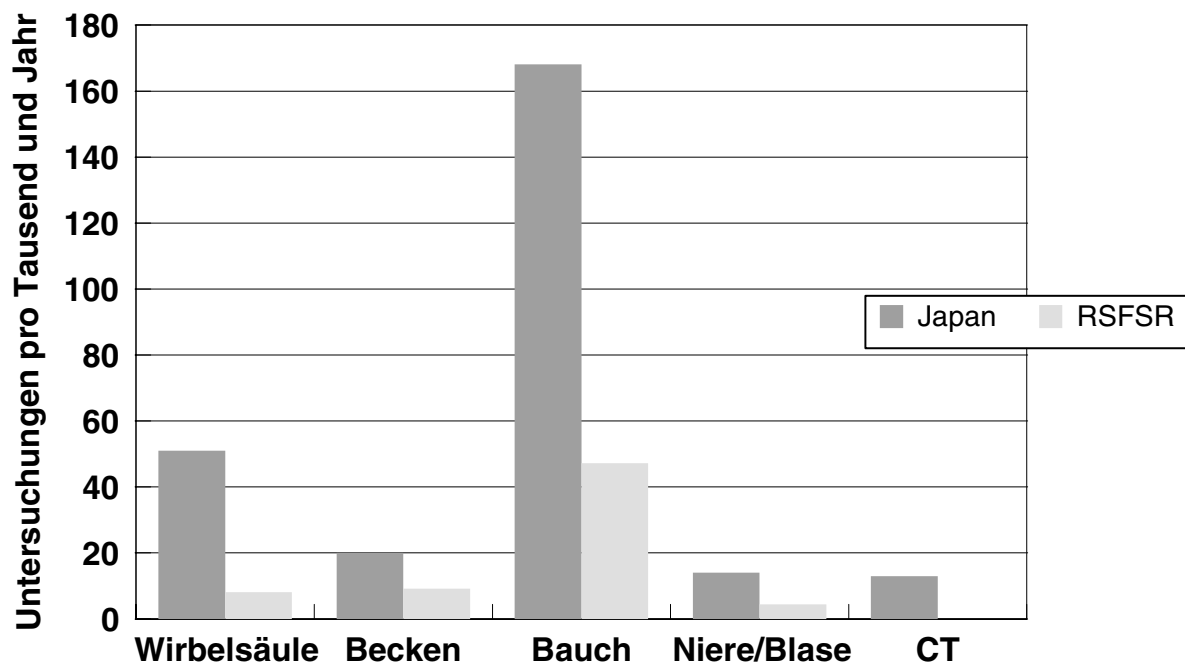


Abb. 29: Häufigkeit von Röntgenuntersuchungen in Japan und der russischen Sowjetrepublik
Ausgewählte Untersuchungen mit größerer Knochenmarksdosis. Häufigkeit pro Tausend
Einwohner in den Jahren 1975 bis 1979
Daten nach [113].

Die TRC besteht aus zwei ethnisch unterschiedlichen Gruppen, Slawen und Tartaren. Dazu fehlen aber bislang differenzierte Angaben aus der letzten Fortschreibung der Studie, ebenso zu den verschiedenen Typen der Leukämie. Letzteres erschwert zusätzlich die Vergleichbarkeit der TRC mit der LSS.

In einer Zwischenbilanz zeichnete sich ein deutlich niedrigeres excess relative risk der Tartaren und Baschkiren ab [53]. Russen zeigten dagegen einen über dem Durchschnitt der Kohorte liegenden Wert. Die Unterschiede sind allerdings nicht signifikant. Der bereits ohne Korrektur auf den Anteil an CLL bereits höheres Werte des excess relative risk für die gemeinsame Gruppe im Vergleich zur Fortschreibung der Kohorte kann neben Effekten der statistischen Unsicherheit darauf beruhen, daß mit zunehmender Beobachtungszeit aufgrund des TSE-Effektes das excess relative risk durch Verdünnung niedriger wird. Wenn sich in der fortgeschriebenen Kohorte die Unterschiede der Gruppen reproduzieren lassen, lägen die Werte des excess relative risk vor allem nach Korrektur auf CLL für Russen deutlich höher als die Werte der LSS.

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.4 Probleme bei der quantitativen Übertragung auf andere Populationen

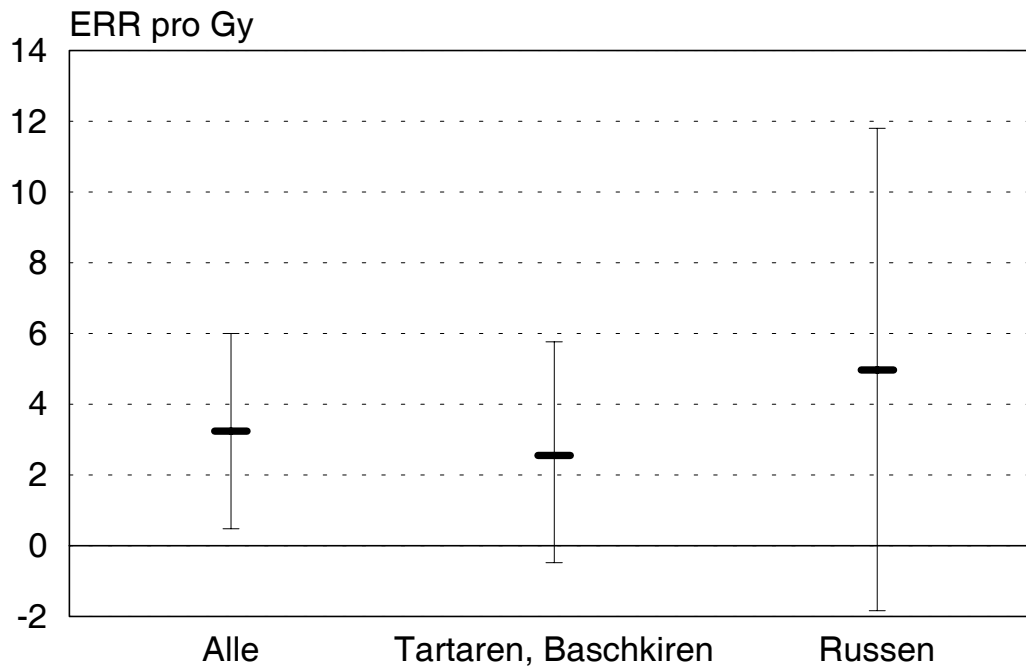


Abb. 30: Excess relative risk pro Gray für Sterblichkeit an Leukämie in Untergruppen der TRC-Kohorte
Keine Korrektur auf anteilige CLL.
Daten nach [53]

II.1.4.5 Die zeitliche Verteilung strahleninduzierter Leukämien

II.1.4.5.1 Einleitung

Die zeitliche Verteilung strahleninduzierter Leukämien, der time since exposure (TSE) Effekt, wird häufig als Wellenfunktion beschrieben [42, 43], wie sie ähnlich nur bei der Häufung von Osteosarkomen nach der Verabreichung von Ra-244 beobachtet worden war [65]. Mays und Spiess verglichen die zeitliche Verteilung der Osteosarkome mit der von Leukämien bei den Atombombenopfern, wie sie von Bizzozero et al. [9] beschrieben worden war, wobei sie aber nicht beachteten, daß der zeitliche Verlauf mehrere Gipfel zeigte. Eine Wellenform im Auftreten zusätzlicher Leukämien hatten auch Stewart und Mitarbeiter im Kindesalter nach einer medizinischen Strahlenbelastung durch Röntgenuntersuchungen während der Schwangerschaft gefunden, wobei der Gipfel etwa drei Jahre nach der Strahlenbelastung aufgetreten war [101]. Die Beobachtungszeit war in dieser Untersuchung allerdings auf zehn Jahre beschränkt worden.

Nach der Dosisrevision konnte unter den Atombombenopfern nur bei Männern, die an einer CML erkrankt waren, der zeitliche Verlauf gut an eine Wellenfunktion angepaßt werden. Bei Männern, die zum Zeitpunkt des Atombombenabwurfs (ATB) jünger waren, schien die Zeit bis zum Auftreten der Erkrankung mit wachsender Dosis kürzer zu sein, oder, anders betrachtet, schien im Bereich hoher Dosen die Zeit bis zum Auftreten der Erkrankung mit zunehmendem Alter auch zu wachsen [17]. Der früher beschriebene [42, 43] und vielfach zitierte Einfluß von Alter und Dosis auf die Wellenfunktion im zeitlichen Verlauf der Manifestation war in allen anderen Konstellationen nicht mehr reproduzierbar. Die jüngste dabei untersuchte Altersgruppe reichte von Null bis 16 Jahren ATB. Unabhängig vom Typ der Leukämie fand sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und der mittleren Zeit bis zum Ausbruch der Erkrankung. Allerdings unterschied sich die Korrelation zwischen dem Wert $\ln(\text{Dosis}+1)$ und der mittleren Zeit bis zum Ausbruch der Krankheit signifikant innerhalb der verschiedenen Typen (s. Abb. 31, S. 77).

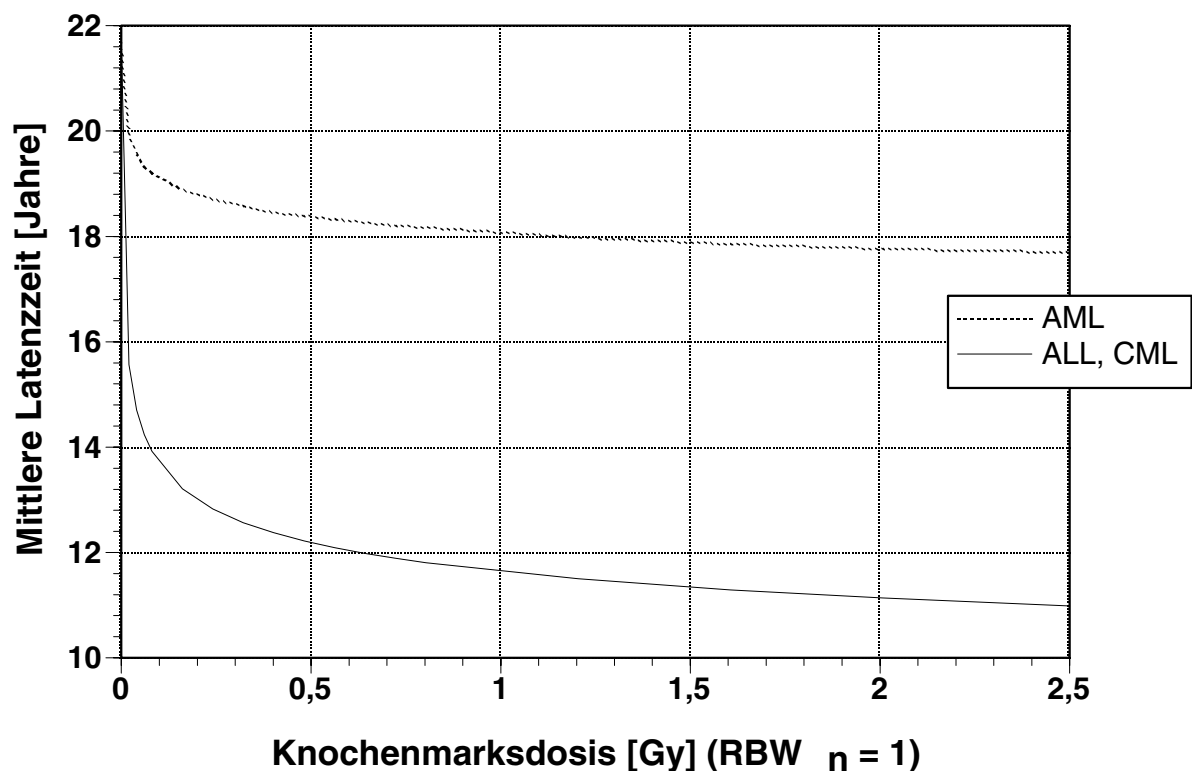


Abb. 31: Abhängigkeit der mittleren Latenzzeit für verschiedene Typen der Leukämie von der Knochenmarksdosis
Daten nach [111]

Die Berechnung von Dosiswirkungsfunktionen kann aber zu erheblichen Fehlern führen, wenn es in einem belasteten Kollektiv Untergruppen mit sehr unterschiedlicher Empfindlichkeit gibt und der TSE ein Ausdruck dieser unterschiedlichen Empfindlichkeit ist. Beispielsweise beschreiben Thompson und Mitarbeiter eine Untergruppe junger Frauen unter den Atombombenopfern mit einer sehr kurzen Zeit bis zur Erkrankung an einem Brustkrebs, die ein etwa zehnfach höheres relative risk für diese Erkrankung hatte als es dem Mittelwert unter allen Frauen entsprach [110].

Deshalb soll im folgenden geprüft werden, ob es im zeitlichen Auftreten der Leukämie unter den Atombombenopfern Hinweise für solche Untergruppen gibt.

II.1.4.5.2 Der Time Since Exposure Effect bei den Atombombenopfern

Um das Muster der zeitlichen Verteilung etwas detaillierter zu untersuchen, werden die Daten verwendet, die Ishimaru et al. in Form einer Tabelle mit Monat und Jahr der Erkrankung an Leukämie veröffentlicht haben [42]. Die Diagnosen stammen noch aus der Zeit vor der Revision nach FAB. Einige Diagnosen aus dem Bereich Nagasaki konnten allerdings revidiert werden [64]. Die unrevidierten Diagnosen wurden in derselben Weise klassifiziert, wie Preston et al. vorgegangen waren [79]. Auch die revidierten Dosen nach DS86 standen nicht zur Verfügung.

Die Diagnose chronic granulocytic leukemia (CGL nach Ishimaru et al. [42]) kann einer CML (FAB) zugeordnet werden, wobei sicher nur geringfügige Fehler unterlaufen. Die Wellenfunktion ist in einzelne Gipfel aufgebrochen (s. Abb. 32, S. 78).

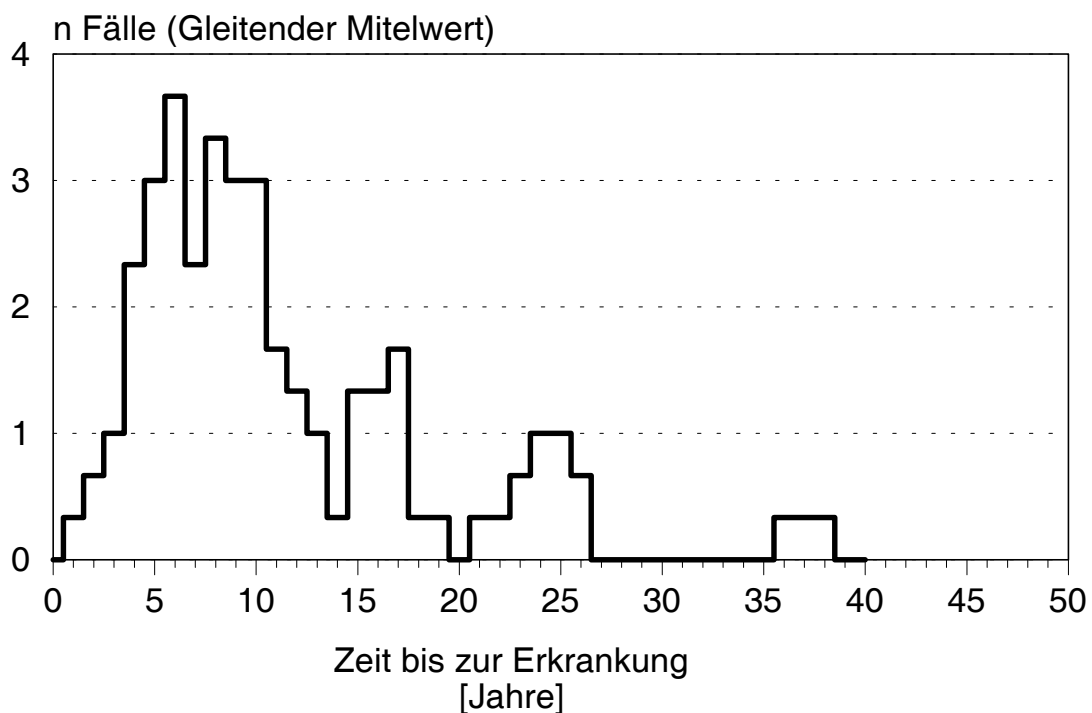


Abb. 32: Zeit in Jahren bis zum Ausbruch einer CGL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als CML (FAB)
Gleitender Mittelwert mit einem Fenster von 3 Jahren.

Die Diagnosen acute granulocytic leukemia (AGL nach Ishimaru et al. [42]), acute myeloid leukemia (AML nach Ishimaru et al.), und ein Fall einer erythroleukemia (Erythr. nach Ishimaru et al. [42]) wurden für diese Analyse zusammengefaßt und als AML (FAB) eingestuft. Wiederum können drei klar voneinander getrennte Gipfel erkannt werden (s. Abb. 33, S. 79). Ein ähnliches Bild bietet sich bei der Analyse der acute leukemia (AL nach Ishimaru et al.) und der acute stem cell leukemia (ASL nach Ishimaru et al. [42]) (s. Abb. 34, S. 80).

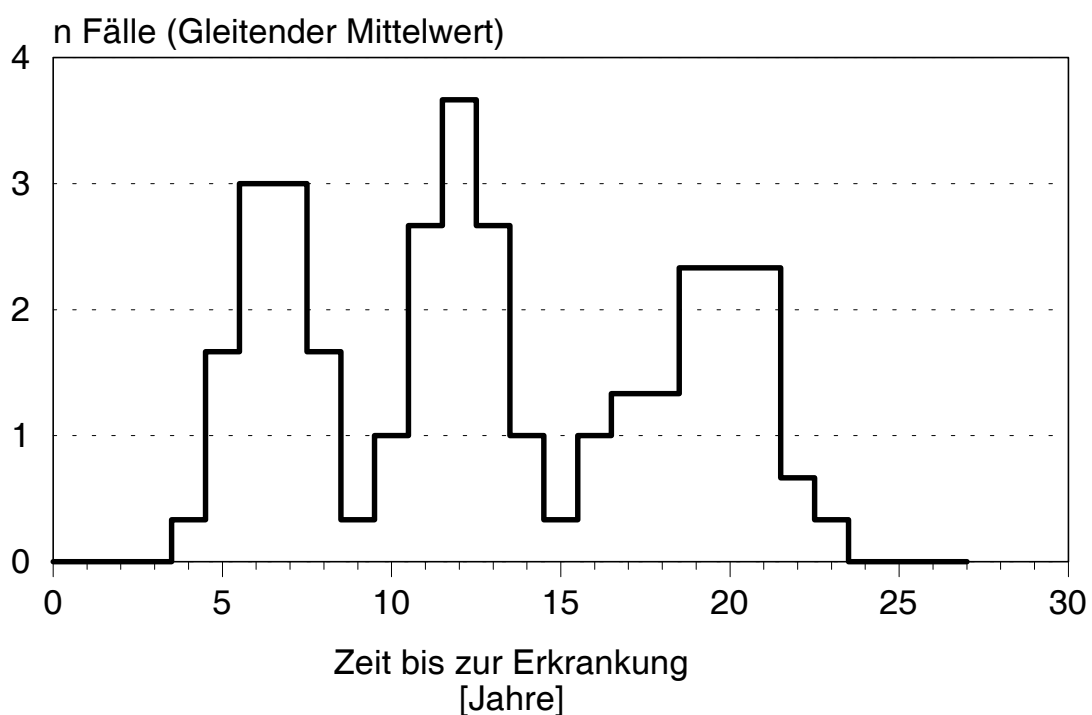


Abb. 33: Zeit in Jahren bis zum Ausbruch einer AGL, AML und erythroleukemia (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als AML (FAB)
Gleitender Mittelwert mit einem Fenster von drei Jahren.

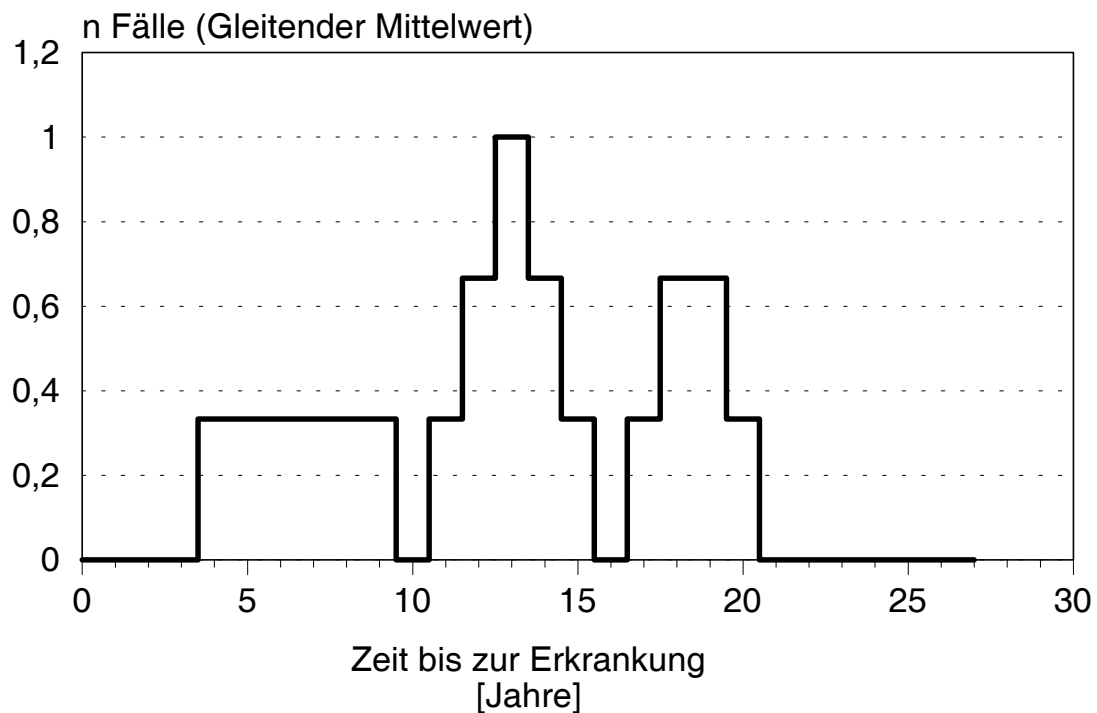


Abb. 34: Zeit in Jahren bis zum Ausbruch einer AL und ASL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als AL (FAB)
Gleitender Mittelwert mit einem Fenster von drei Jahren.

Die acute lymphocytic leukemia (ALL nach Ishimaru et al. [42]) wurde als ALL (FAB) eingestuft. Dies ist mit einer gewissen Unsicherheit verbunden, da einige der Diagnosen nach der neuen FAB-Klassifikation nach den Erfahrungen in Nagasaki als AML aufzufassen sind und umgekehrt [64]. Die zeitliche Verteilung entspricht noch am ehesten einer Wellenfunktion (s. Abb. 35, S. 81), wenn auch mit einem sehr ausgeprägten Gipfel. Ungefähr die Hälfte der Fälle einer ALL erkrankten innerhalb einer Zeit von drei Jahren.

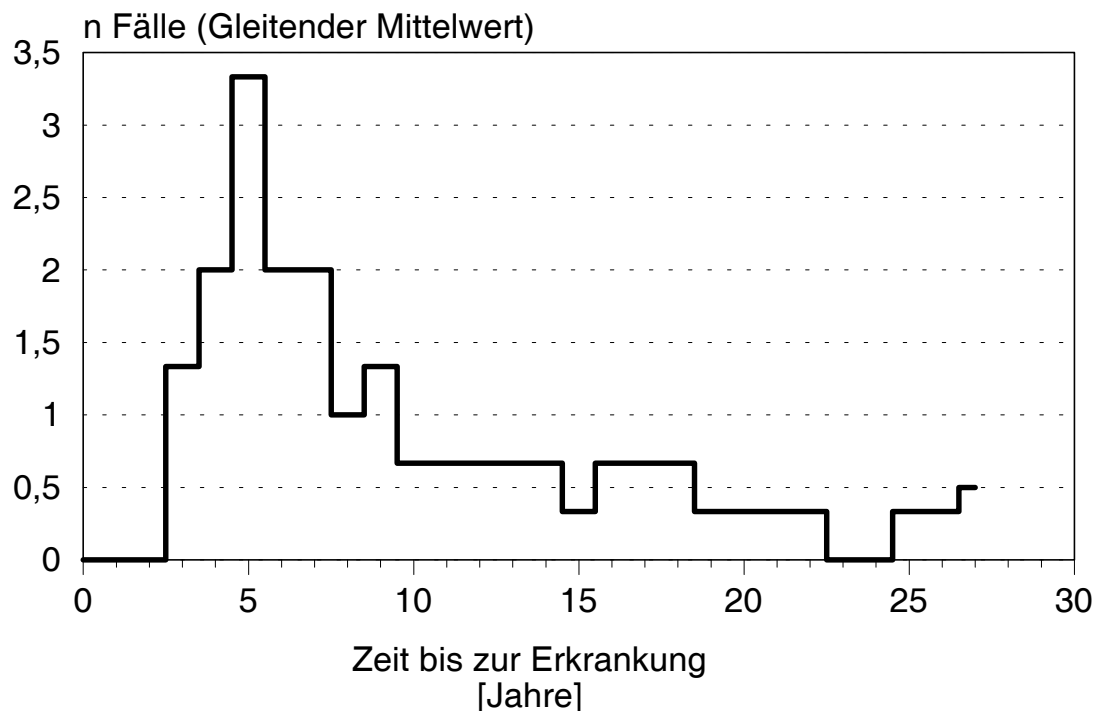


Abb. 35: Zeit in Jahren bis zum Ausbruch einer ALL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als ALL (FAB)
Gleitender Mittelwert mit einem Fenster von drei Jahren.

II.1.4.5.3 Multidimensionale Analyse

Nach dieser ersten Betrachtung soll nun in die Analyse eine zusätzliche Dimension eingefügt werden. In den folgenden Abbildungen geben der Beginn und das Ende der Säule jeweils das Alter zur Zeit des Atombombenabwurfs (ATB) und bei Ausbruch der Leukämie wieder. In Abb. 36 (S. 82) wurden die Fälle, die als CML eingestuft wurden nach der Dosis sortiert und angeordnet. Es ist ein allgemeiner Trend zu erkennen: Je niedriger die Dosis - um so älter mußten die Personen ATB sein, um zu erkranken. Dieser Befund könnte so interpretiert werden, daß sich im Laufe des Lebens Veränderungen des Genoms ansammeln, die zu einer zunehmenden Empfindlichkeit für die Auslösung einer CML führen. Zusätzlich sind Untergruppen zu erkennen, mehr Männer als Frauen, bei denen eine CML auch in jüngerem Alter ausgelöst werden kann. Sortiert nach TSE zeigt sich, daß die kurzen Latenzzeiten nur in Hiroshima aufgetreten sind und dort vor allem in der Altersgruppe 30-60 (s. Abb. 37, S. 83). In der Gruppe mit sehr langen Latenzzeiten befinden sich mit einer Ausnahme ausschließlich Frauen. Es fällt auf, daß eine CML in Nagasaki sehr selten gefunden wurde.

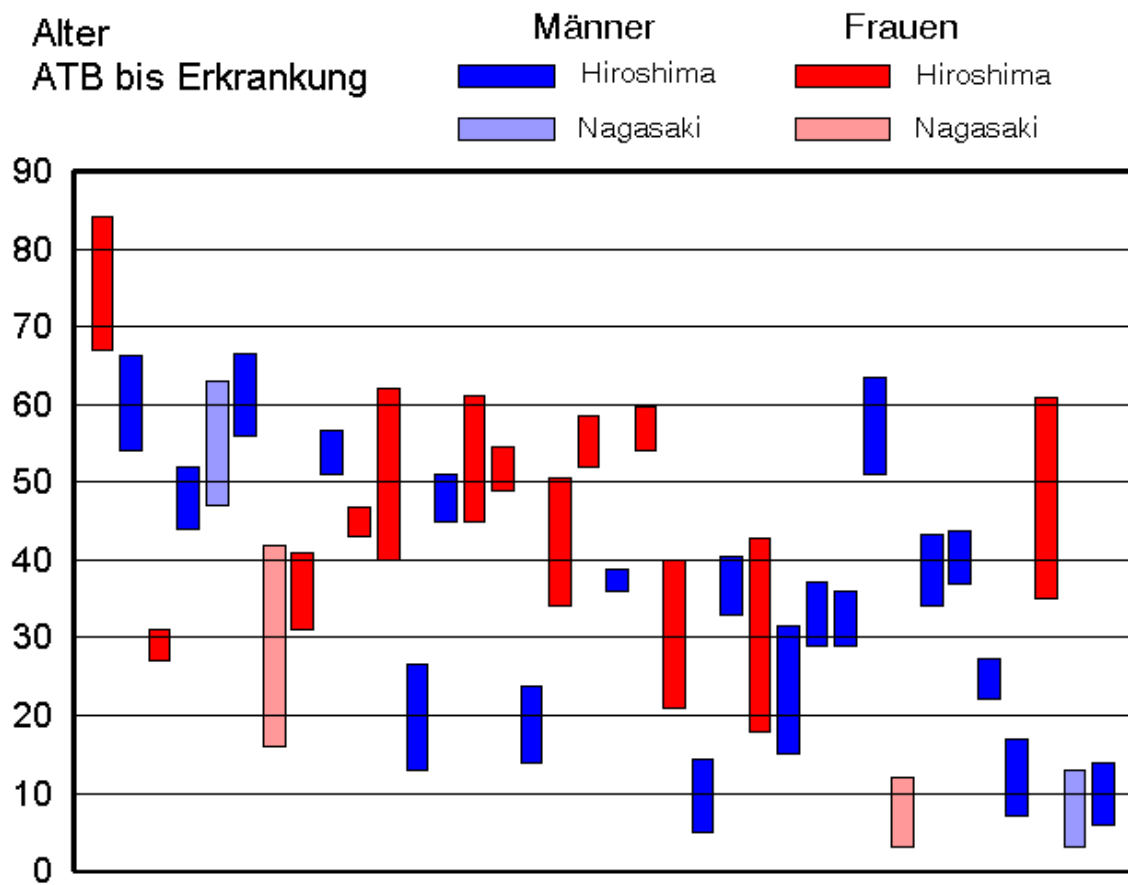


Abb. 36: Säulen vom Alter ATB bis zum Ausbruch einer CGL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als CML (FAB), nach Dosis sortiert und angeordnet. Keine quantitative Skala für Dosis!

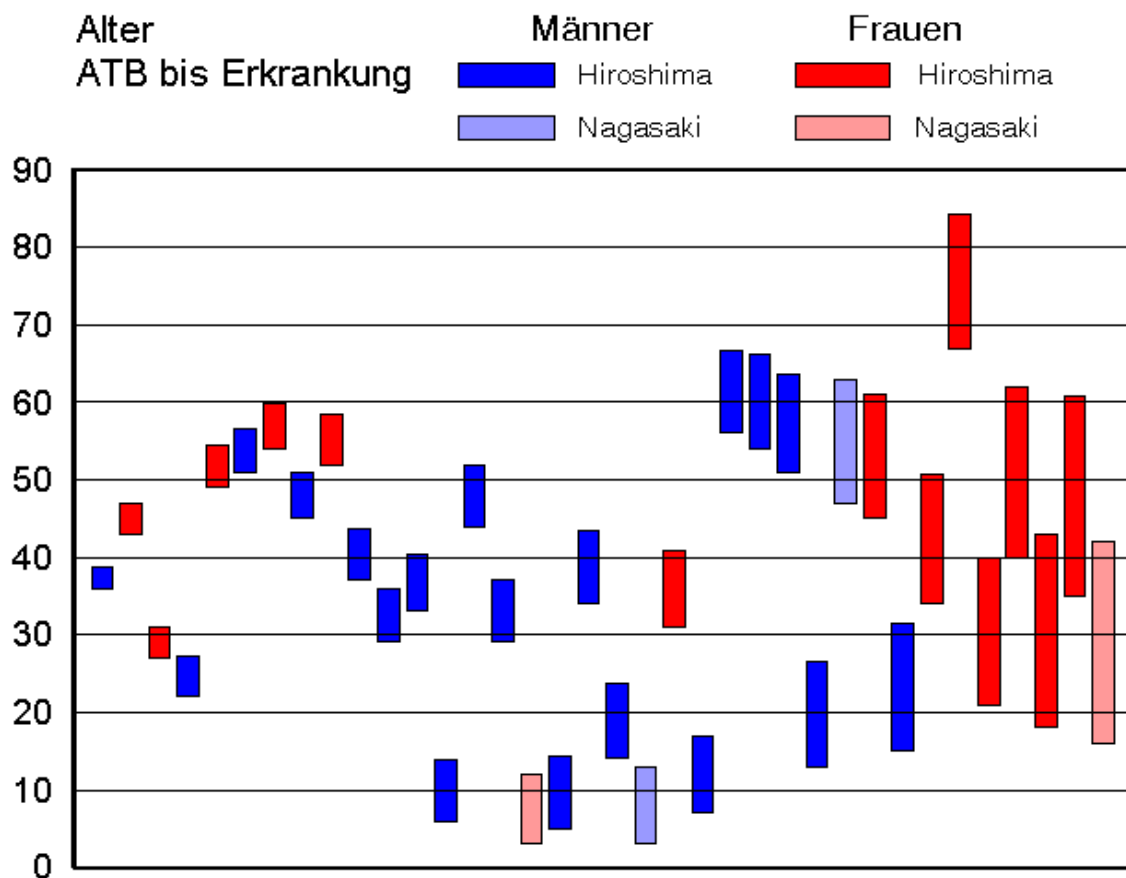


Abb. 37: Säulen vom Alter ATB bis zum Ausbruch einer CGL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als CML (FAB), nach TSE sortiert und angeordnet. Keine quantitative Skala für TSE!

Bei einer Sortierung der Fälle, die als AML einzustufen sind, nach der Dosis wird der erste Eindruck davon bestimmt, daß diese Erkrankung in Nagasaki nicht so selten ist wie die CML und es keine dosisabhängige Inhomogenität für eine Stadt gibt. Es sind zwei Gruppen zu erkennen, jeweils wiederum mit der Tendenz, daß bei niedrigerer Dosis das höhere Lebensalter ATB betroffen ist. Männer und Frauen erscheinen ungefähr mit gleicher Häufigkeit, jedoch finden sich in der Altersgruppe von unter 20 Jahren ATB unter elf Personen nur drei Männer (s. Abb. 38, S. 84). Es stellt sich die Frage nach der Ursache dieser Unterrepräsentation der Männer. Denkbar ist, daß sie bereits vor Ausbruch der Leukämie an einer konkurrierenden Infektion in einer präleukämischen Phase der AML (MDS) verstorben waren. Schließlich ist auffällig, daß ein MDS in den frühen Jahren nach dem Atombombenabwurf selten registriert worden ist. Ein Patient mit einem MDS wird im wesentlichen von

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.5 Die zeitliche Verteilung strahleninduzierter Leukämien

zwei Todesursachen bedroht: Einer Infektion, die in der vorantibiotischen Ära sicher eine wesentlich häufigere Todesursache war als heute, und einem Übergang in eine AML. Auch in dem linken unteren Bereich der Graphik, in dem jüngere Lebensjahre ATB bei niedriger Dosis angeordnet sind, finden sich nur halb so viele Männer wie zu erwarten.

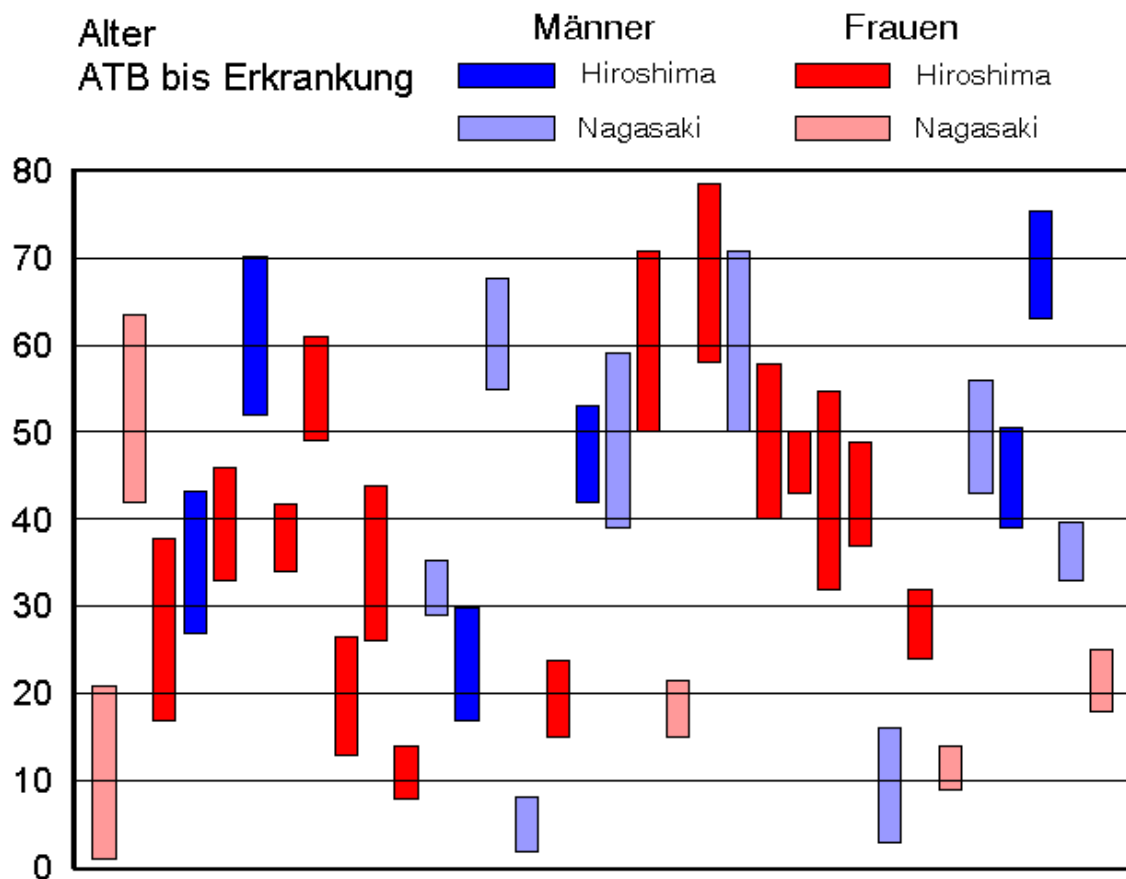


Abb. 38: Säulen vom Alter ATB bis zum Ausbruch einer AGL, AML und erythroleukemia (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als AML (FAB), nach Dosis sortiert und angeordnet. Keine quantitative Skala für Dosis!

Bei einer Sortierung nach TSE ist zu erkennen, daß wieder wie im Fall der CML in den Gruppen mit langer Latenzzeit Frauen überwiegen (s. Abb. 39, S. 85). Im Gegensatz zur CML korrespondieren längere Werte für TSE mit einem höheren Lebensalter ATB. In Nagasaki fällt eine kleine Gruppe junger Menschen mit sehr kurzen Latenzzeiten auf

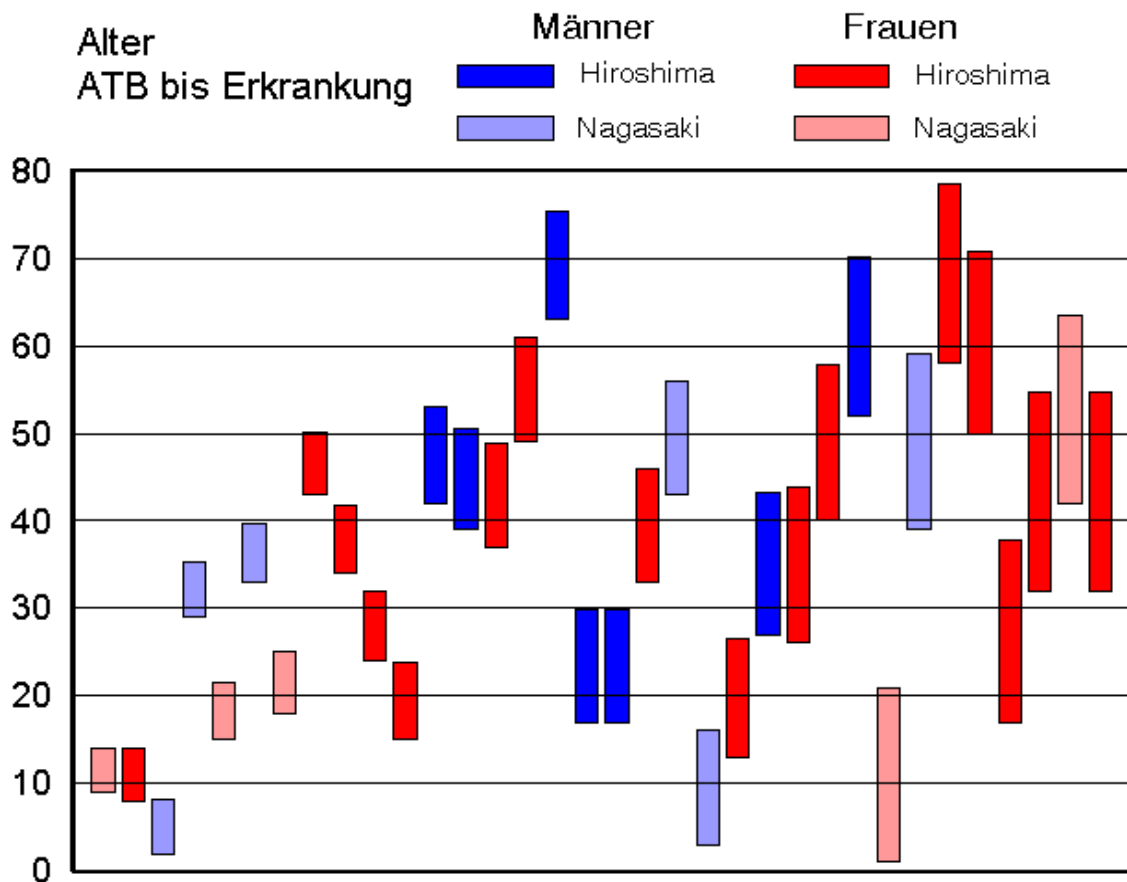


Abb. 39: Säulen vom Alter ATB bis zum Ausbruch einer AGL, AML und erythroleukemia (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als AML (FAB), nach TSE sortiert und angeordnet
Keine quantitative Skala für TSE!

Bei der ALL im Kindesalter kann die Unterrepräsentation der Männer, die für die AML beschrieben wurde, nicht erkannt werden (s. Abb. 40, S. 86). Nach einer Sortieren entsprechend der Dosis finden sich sehr wenige Fälle im höheren Lebensalter.

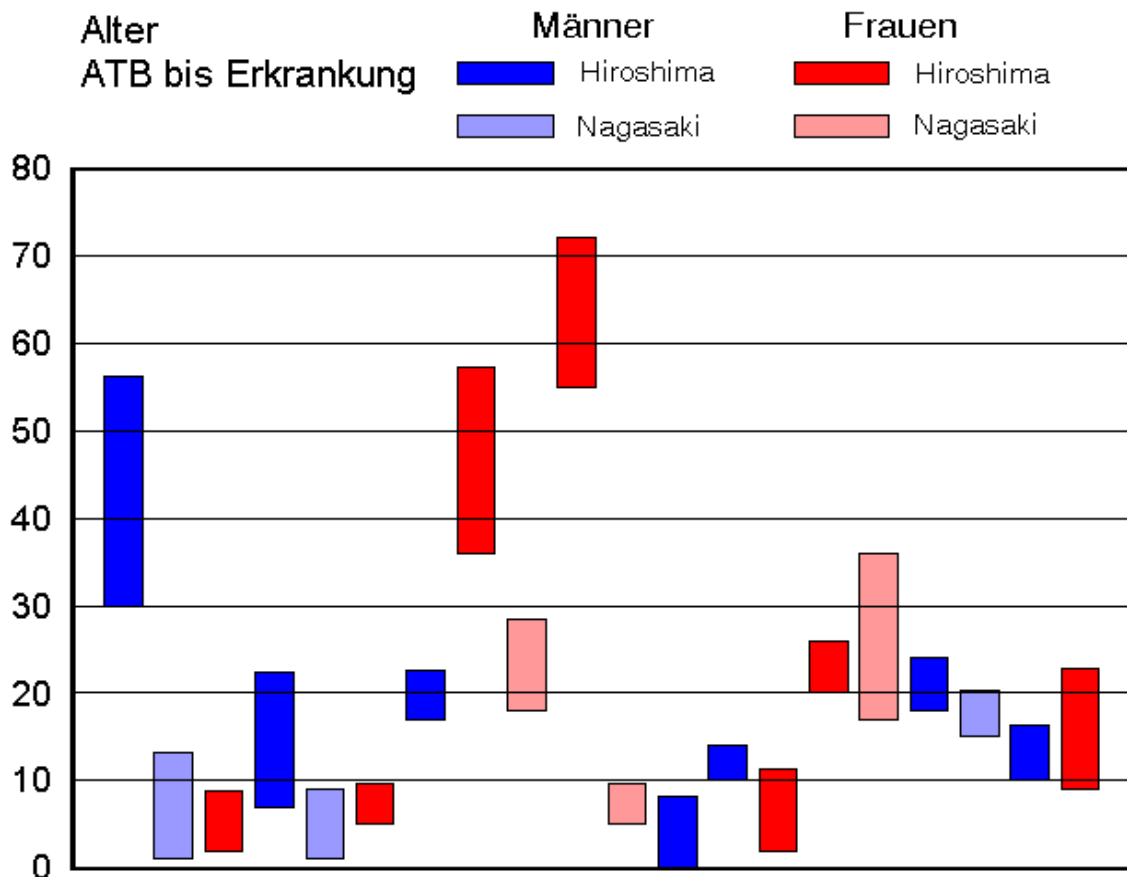


Abb. 40: Säulen vom Alter ATB bis zum Ausbruch einer ALL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als ALL (FAB), nach Dosis sortiert und angeordnet
Keine quantitative Skala für Dosis!

Die wenigen Fälle, die nach einer Exposition in einem Lebensalter von 30 Jahren und mehr registriert worden sind, liegen im niedrigeren Dosisbereich und zeigen ungewöhnlich lange Wert für TSE (s. Abb. 41, S. 87). Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, daß diese Inhomogenität auf einer falschen Einordnung der Diagnose beruht.

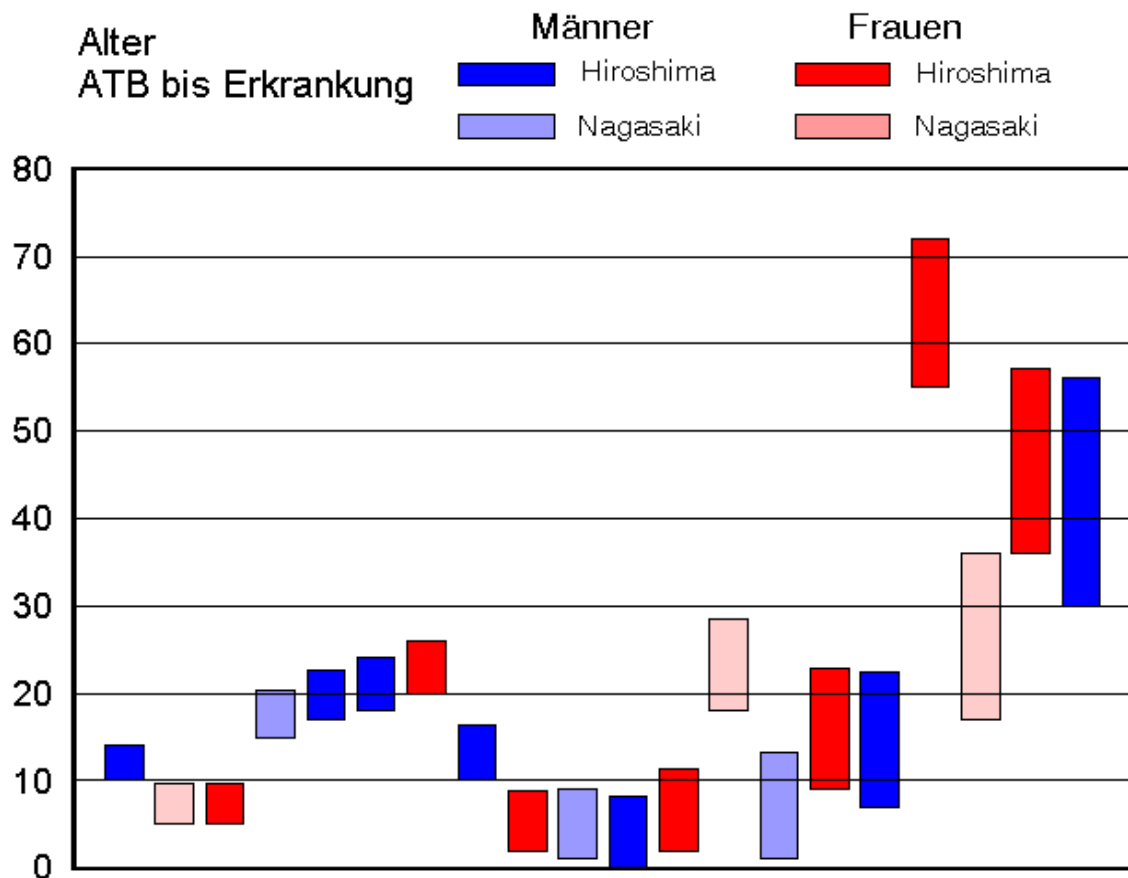


Abb. 41: Säulen vom Alter ATB bis zum Ausbruch einer ALL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als ALL (FAB), nach TSE sortiert und angeordnet
Keine quantitative Skala für TSE!

Schließlich sollen zum Zweck einer besseren Statistik alle Fälle von Leukämie zusammengefaßt und der zeitliche Verlauf mit einem breiten Fenster geglättet werden (s. Abb. 42, S. 88). Es finden sich Häufigkeitsgipfel, die auf einen äußeren, die Manifestation der Erkrankung fördernden Einfluß schließen lassen. Angesichts der langen Abstände zwischen den Gipfeln muß an eine Publikation von Juckett und Rosenberg [46] erinnert werden, die eine Korrelation zwischen einer zyklischen Veränderung der Lebenserwartung und dem Zyklus der Sonnenflecken beschrieben hat. Allerdings ist zu beachten, daß in Hiroshima und Nagasaki nur etwa die Hälfte der Dosisleistung durch kosmische Neutronen herrscht wie in unseren geomagnetischen Breiten, aus der die von Juckett und Rosenberg analysierte Population stammte. Außerdem ist zu beachten, daß auch Virusepidemien Zyklen mit vergleichbaren Zeiten aufweisen. Es ist denkbar, daß im Rahmen zyklisch auftretender Virusepidemien

vermehrt ein Virusvektor in das menschliche Genom transferiert wird, der die Sensibilität für eine Leukämieinduktion oder maligne Transformation der Stammzellen durch ionisierende Strahlung moduliert.

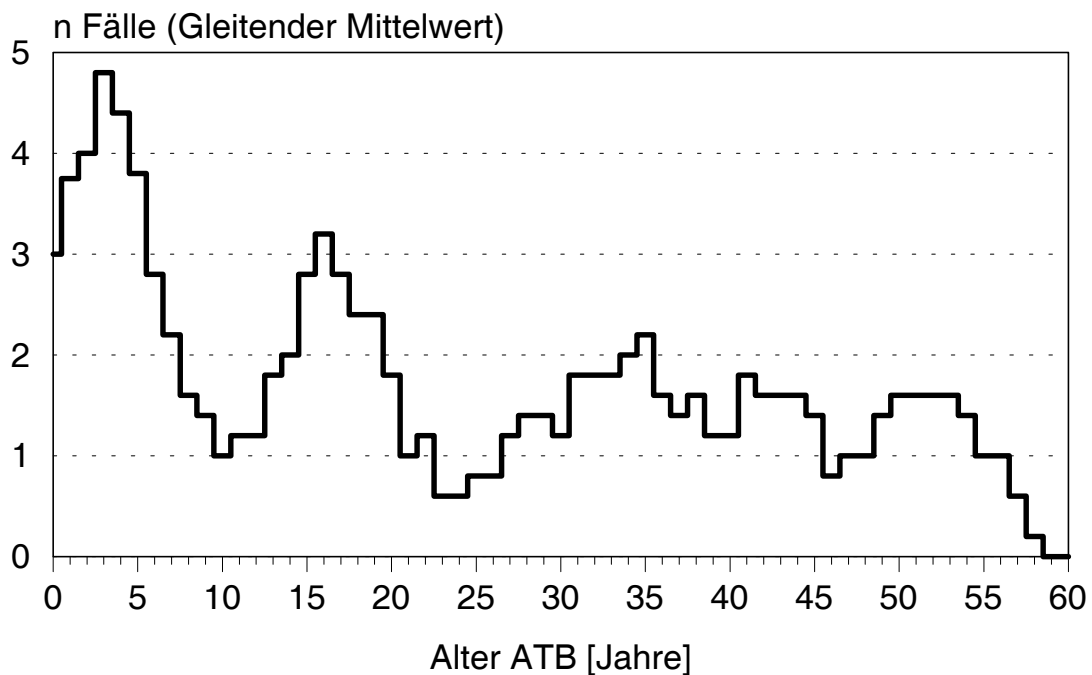


Abb. 42: Zeit bis zum Ausbruch der Erkrankung für alle Typen einer Leukämie (CGL, AGL, AML, AL, ALL, ASL und erythroleukemia (nach Ishimaru et al. [42]). Gleitender Mittelwert mit einem Fenster von fünf Jahren.

Schließlich ist zu beachten, daß die LSS-Kohorte nach ihrer Bildung Anfang der fünfziger Jahre einer überdurchschnittlichen medizinischen Strahlenbelastung ausgesetzt war. Entsprechend dem Fortschritt in der Reduktion der Belastung pro Untersuchung dürfte der überwiegende Teil der in Kapitel II.1.4.3.7 beschriebenen Dosis in die Anfangsjahre der Kohorte zu datieren sein. Es stellt sich deshalb die Frage, inwieweit der zweite Häufigkeitsgipfel nach etwa 13-15 Jahren durch die nach ca. 5-7 Jahren verstärkt einsetzende medizinische Strahlenbelastung mit der Latenzzeit von 7 weiteren Jahren hervorgerufen worden ist. Unter Beachtung der biologischen Wirksamkeit von Röntgenstrahlung entsprach die durchschnittliche medizinische Belastung in der Relation zur Atombombenstrahlung immerhin 43 mSv, die auf ein vorgeschädigtes Genom trafen.

II.1.4.6 Auswertung mit unterschiedlicher RBW der Neutronen

II.1.4.6.1 Einleitung

Durch die Dosisrevision DS86, die für Hiroshima eine erhebliche Reduktion der Neutronendosis und eine Zunahme der Photonendosis brachte, wurde der sog. City-Effekt stark vermindert. Dieser City-Effekt war bis dahin häufig als Folge der hohen Neutronendosis aufgefaßt und als Grundlage für die Berechnung der RBW der Neutronen aus der Atombombe verwendet worden. Nach der Dosisrevision berechneten Shimizu et al. mit einem linearen Dosis-Wirkungsmodell für beide Strahlenarten eine RBW der Neutronen in Relation zur Gammastrahlung der Atombombe von 52 ± 60 [90]. Eine linear-quadratisches Modell für Photonen und ein lineares für Neutronen ergaben eine ausgeprägte inverse Dosisabhängigkeit der RBW mit Werten von 27 bei 1 Gy, 60 bei 100 mGy und 149 bei 10 mGy. Derart hohe Werte für die RBW von Neutronen haben natürlich eine geringe Akzeptanz wegen der enormen Konsequenzen in der täglichen Praxis des Strahlenschutzes, wie z.B. die heftige öffentliche Diskussion dieses Themas im Zusammenhang mit der Bewertung der Neutronenstrahlung aus dem CASTOR demonstriert hat.

Zaider hat durch differenzierte Bewertung der Krebsmortalität in den beiden Städten für solide Tumore eine RBW von 70 ± 50 berechnet [123]. Durch Anpassung an die Daten von Shimizu et al. über das relative risk für Mortalität konnte er die Parameter der Dosiswirkungskurven auf einen quadratischen Parameter für beide Strahlenarten und einen negativen Parameter für eine exponentiell nach unten gekrümmten Dosiswirkungsbeziehung reduzieren, der als Ausdruck eines Zellkillingeffektes interpretiert wurde. Der Parameter für Zellkilling der Neutronen wurde 14fach größer bestimmt als der für Photonen.

Wegen des relativ niedrigen City-Effektes bleiben alle Versuche, eine RBW der Neutronen daraus abzuleiten problematisch. Dennoch ist es wichtig, die Anpassung einer Dosiswirkungskurve an die Daten der Atombombenopfer mit verschiedenen Werten für die RBW zu versuchen. Die Resultate vermitteln einen Eindruck von der möglichen Interpretationsbreite der Daten und welche Auswirkungen höhere RBW-Werte auf die Dosiswirkungskurve der lockerionisierenden Strahlung haben. Schließlich haben Streffer und die Strahlenschutzkommission geltend gemacht, hohe Werte für die RBW der Neutronen führten zwangsläufig zu drastisch niedrigeren Resultaten für die Wirkung der lockerionisierenden Strahlung als bisher angenommen [99, 109].

II.1.4.6.2 Methodik der Kurvenanpassung

Die folgenden Analysen gelten den wichtigsten Leukämietypen AML, CML und ALL. Sie verwendet die Daten des Leukaemia Incidence File HAEMA87.DAT, den die RERF mit dem Erzeugungsdatum 9.09.1994 zur Verfügung gestellt hat. Sie basieren auf den Formeln

$$\eta(D) = \rho(D) * \zeta(D)$$

mit

$$\rho(D) = \alpha_g D_g + \alpha_n D_n + \beta (D_g + D_n)^2$$

und

$$\zeta(D) = e^{-\gamma_g D_g - \gamma_n D_n - \delta (D_g + D_n)^2}$$

D bedeutet Dosis in Gray in jeder Dosisklasse, gewichtet mit den Personenjahren (PY); g und n kennzeichnen Gammastrahlung und Neutronen.

Bei der Anwendung des relative risk-Modells wird zum Resultat $\eta(D)$ (ERR) Eins addiert, um das relative risk zu berechnen. Das Ergebnis wird mit der background incidence pro 10.000 PY (b) und mit den Personenjahre jeder Dosisklasse (PY(D)) multipliziert, um die Anzahl der zu erwartenden Fälle in jeder Dosisklasse (E(D)) zu berechnen. Die Personenjahre waren jeweils auf Wanderung der Bevölkerung korrigiert. Zum Vergleich mit der Anzahl der beobachteten Fälle in jeder Dosisklasse (O(D)) wurde ein modifiziertes χ^2 nach Stewart und Kneale berechnet [101].

$$E(D) = (\eta(D) + 1) * b * PY(D)$$

$$\chi^2 = (O(D) - E(D))^2 / (O(D) + 2)$$

Bei Anwendung des absolute risk-Modells wurde zu dem Ergebnis $\eta(D)$ (EAR) die background incidence addiert und die Summe mit den Personenjahren jeder Dosisklasse multipliziert, um die Anzahl der erwarteten Fälle zu berechnen.

$$E(D) = (\eta(D) + b) * PY(D)$$

Alle Parameter, einschließlich des Wertes für den background, wurden iterativ so verändert, daß die Summe des χ^2 über alle Dosisklassen minimal wurde.

II.1.4.6.3 Resultate

Mit beiden Modellen, dem relative und absolute risk-Modell, wurden ähnliche Werte für die Summe des χ^2 erhalten (s. Tab. 2, S. 92), aber die Ergebnisse des relative risk-Modells erschienen plausibler.

Das absolute risk-Modell liefert einen negativen Wert für den background bei der CML für alle Altersklassen und bei der ALL in der Altersgruppe unter 15 Jahren. Das relative risk-Modell ist auch vereinbar mit der Beobachtung neuer Fälle in den achtziger Jahren. Deshalb wurde für die Ermittlung der Parameter in der Altersgruppe unter 15 Jahren ausschließlich mit dem relative risk-Modell gearbeitet. (s. Tab. 3, S. 93.). Ein positiver β Parameter für eine quadratische, konkav nach oben gekrümmte Kurve war immer mit einem negativen δ Parameter für die quadratische Komponente eines Zellkillingeffektes kombiniert. Beachtlich sind die sehr hohen Werte für RBW: 85 für ALL, 578 für AML und 165 für CML.

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.6 Auswertung mit unterschiedlicher RBW der Neutronen

Tab. 2: Parameters der Dosiswirkungskurve für ALL, AML und CML (alle Altersgruppen gemeinsam).

	ALL		AML		CML	
	EAR	ERR	EAR	EER	EAR	ERR
Background	0,0691	0,0687	0,298	0,295	-0,0997	0,095
α_g	0,12	2,23	0	0,423	0,416	5,05
α_n	16,7	189,55	83,2	244,494	86,112	833,25
RBW	139	85	-	578	207	165
β	0,275	4,15	0,693	2,32	0	0
γ	0,005	0	0	0	0,367	0,345
δ	0,034	0,0344	0,079	0,076	0	0
χ^2	4,87	4,86	8,69	9,13	17,3	17,41

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.6 Auswertung mit unterschiedlicher RBW der Neutronen

Tab. 3: Parameter der Dosiswirkungskurven (ausschließlich für das relative risk-Modell) für ALL, AML und CML (mittleres Alter bei Exposition unter 15 Jahre).¹

	ALL		AML		CML	
	Alter <15	alle Alter	Alter <15	alle Alter	Alter <15	alle Alter
Background	0,0159	0,0687	0,067	0,295	0,058	0,095
α_g	78,6	2,23	0	0,423	0	5,05
α_n	78,6	189,55	0	244,494	0	833,25
RBW	1	85	-	578	-	165
β	0	4,15	40,9	2,32	20,3	0
γ	0,13	0	0	0	0,3	0,345
δ	0	0,0344	0,37	0,076	0	0
χ^2	1,93	4,86	3,36	9,13	2,84	17,41

Bevor allerdings diese Werte der RBW mit den Qualitätsfaktoren und Strahlungswichtungsfaktoren verglichen werden, wie sie für den Strahlenschutz empfohlen worden sind, muß der hohe Energiebereich beachtet werden, den Straume neuerdings der Gammastrahlung aus den Atombombenexplosionen zugeordnet hat [107]. Er geht von etwa 3 MeV aus und damit einer etwa 3,6fach niedrigeren relativen biologischen Wirksamkeit verglichen mit einer Röntgenstrahlung von 250 kVp. Bezogen auf eine solche Röntgenstrahlung als Referenzstrahlung reduzieren sich die Werte für die RBW auf 23,6 für ALL, 160,6 für AML und 45,8 für CML.

Für ALL und AML erscheint der konkurrierende Zellkillingeffekt nicht so ausgeprägt zu sein wie für CML. Die AML zeigt einen quadratischen Parameter in der Dosiswirkungskurve, wie er auch von Preston et al. [79] mit einem ähnlichen Ergebnis berechnet worden ist. Da nahezu 50 % der

¹ CML, Alter <15: mit $\delta = 0.05$ resultiert statt eines γ ein $\beta = 14$ mit $\chi^2 = 2.88$

Atombombenopfer, die an einer radiogenen Leukämie erkrankt sind, eine AML hatten, ist es nicht verwunderlich, daß die Berechnungen des relative risk durch das BEIR V-Komitee für alle Leukämietypen gemeinsam ebenfalls zu einem quadratischen Parameter in der Dosiswirkungskurve führten [4].

Abb. 43 (S. 94) zeigt die Ergebnisse der Berechnungen als Dosiswirkungsfläche für AML. Hervorzuheben ist der Beitrag des Zellkillingeffektes zur Form der Fläche im Bereich hoher γ -Dosen.

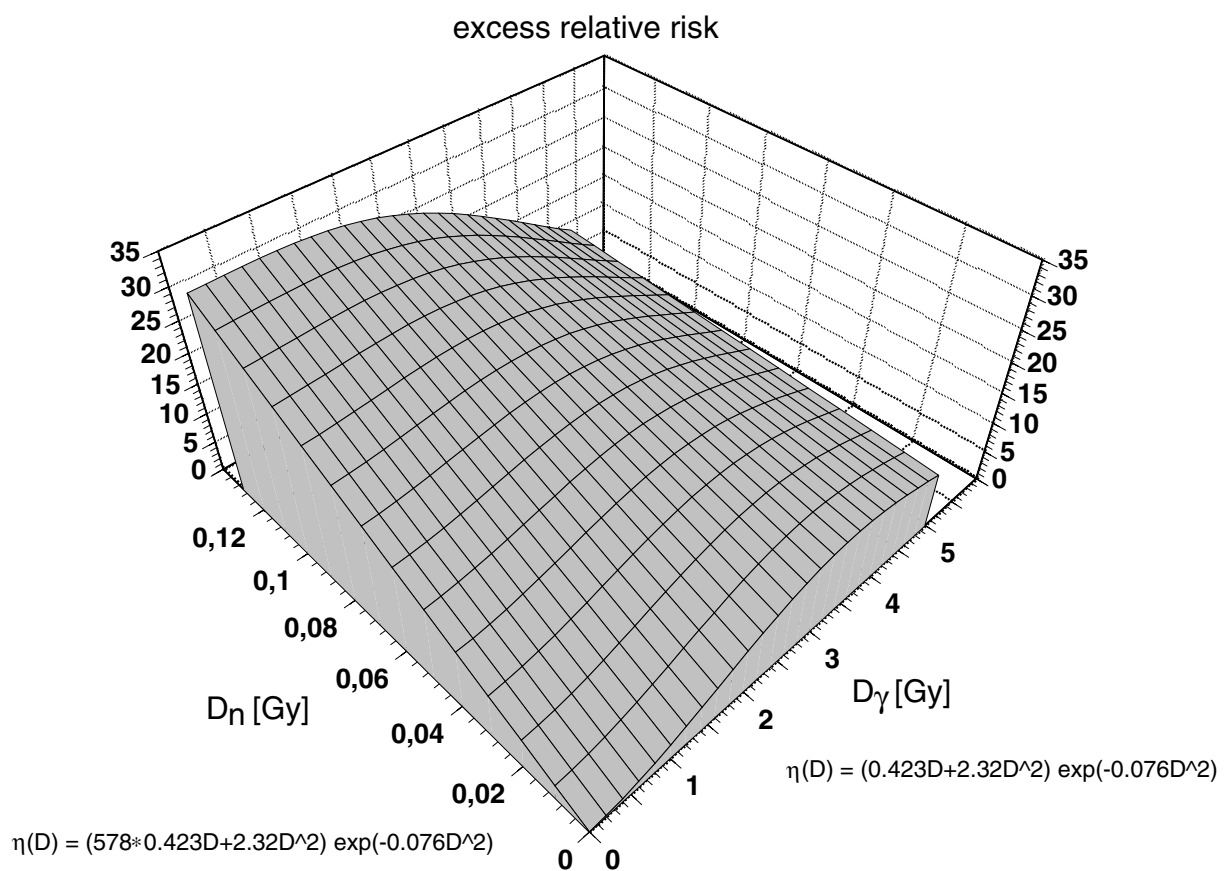


Abb. 43: Dosiswirkungsfläche für AML, relative risk-Modell, alle Altersgruppen

Bei einer Begrenzung der Berechnung auf die Altersgruppe mit einem mittleren Alter bei Exposition unter 15 Jahren resultieren völlig andere Ergebnisse (s. Tab. 3, S. 93). AML und CML verlieren für beide Strahlenarten die lineare Komponente. Bei der ALL ist eine steile lineare Komponente ohne einen quadratischen Parameter zu erkennen. Der α -Wert von 78,6 entspricht einer

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.6 Auswertung mit unterschiedlicher RBW der Neutronen

Verdoppelungsdosis von 12.7 mGy der Atombombenstrahlung und ist damit biologisch äquivalent zu 3.5 mGy einer 250 kVp- Röntgenstrahlung. Diese Werte für das relative risk beschreiben einen mittleren Wert für die Zeit 5-37 Jahre nach Exposition. Wegen des ausgeprägten TSE-Effektes ist der Wert des relative risk in den ersten Jahren nach Exposition wesentlich höher.

Für die im folgenden Abschnitt durchgeführten Vergleiche mit Beobachtungen nach Strahlentherapie mußten geschlechtsspezifische Analysen mit einer Einschränkung der Altersklasse durchgeführt werden. Die Resultate für Frauen mit einem Alter von mehr als 35 Jahren zeigt Tab. 4 (S. 95).

Tab. 4: Parameter der Dosis-Wirkungsrelation für ALL, AML und CML, Frauen >35 Jahre

	ALL	AML	CML
Background	0,0798	0,34	0,165
β	6,1	5,92	98
δ	0,047	0,065	4,51
χ^2	0,93	3,49	4,41

Die Analyse von Frauen und Männern der Altersgruppe 20-60 Jahre zeigt Tab. 5 (S. 96).

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.6 Auswertung mit unterschiedlicher RBW der Neutronen

Tab. 5: Parameter der Dosiswirkungskurve für ALL, AML und CML, 20-60Jahre ²

	ALL		AML		CML	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Background	0,0479	0,116	0,283	0,765	0,1	0,281
β	6,75	4,62	6,79	2,06	142	8,21
δ	0,037	0,167	0,146	0,055	4,61	0,147
χ^2	1,64	2,07	6,50	4,95	4,84	6,38

Speziell die Anpassung der Daten für die CML der Männer war teilweise schwierig und führte nicht immer zu eindeutigen Ergebnissen. Dies scheint sich auch in den Resultaten von Thompson et al. [110] zu zeigen. Sie hatten signifikant unterschiedliche Werte für den Background der CML in Hiroshima und Nagasaki erhalten, einen City-Effekt, für den es keine offensichtliche Erklärung gibt. Deshalb wurde bei den hier vorgestellten Anpassungen ein gemeinsamer Wert für den Background beider Städte verwendet. Aber nicht nur die Werte für den Background sind unterschiedlich, sondern auch die Inzidenz der CML. Insgesamt erhielten Thompson et al. in Nagasaki niedrigere Werte als in Hiroshima. Speziell eine CML der Männer ist in Nagasaki auch nach Exposition gegenüber der Strahlung der Atombombe ausgesprochen selten. Die hier verwendete Methodik ordnet diese Differenz dem wesentlichen Unterschied im Strahlenfeld beider Städte zu, den Neutronen. Dieses Ergebnis und damit die resultierenden hohen Werte für die RBW der Neutronen für CML kann deshalb ganz oder teilweise ein Artefakt sein, wenn es andere, bislang ungeklärte Gründe für den City-Effekt der CML gibt. Nicht zuletzt könnte das endemische Auftreten der ATL in Nagasaki auch Auswirkungen auf die Anfälligkeit der Einwohner für CML haben.

Bemerkenswert ist der außerordentlich starke Einfluß des Alters bei Exposition auf die Ergebnisse der Anpassung. Ausschließlich die Anpassung für ALL in der Altersgruppe unter 20 Jahren und der Einschluß dieser Altersgruppe bei der Anpassung für ALL, AML und CML lieferte einen α -Parameter für eine lineare Dosiswirkungskurve. Die älteren Altersgruppen lieferten lediglich einen β -Parameter für

² Im Fall der CML Männer bessere Anpassung mit $\chi^2 = 5.91$: $\alpha_n = 753$, $\delta = 0.089$ ($\alpha_r, \beta, \gamma = 0!$)

eine quadratische Dosiswirkungskurve. Nach der klassischen Interpretation quadratischer Dosiswirkungskurven könnte daraus geschlossen werden, daß es nur in den ersten beiden Dekaden des Lebens möglich ist, durch einen einzelnen Strahlentreffer mit hoher Empfindlichkeit die Transformation von Stammzellen in leukämische Zellen zu induzieren. Nach einer zeitgemäßen Interpretation sind quadratische Dosiswirkungskurven der Ausdruck einer zunehmenden Inaktivierung von Reparaturmechanismen im Bereich hoher Dosen. Dafür scheinen dann die Stammzellen mit zunehmendem Lebensalter empfindlicher zu werden.

Um eine bessere Einsicht in die Auswirkung des Zellkillingeffektes zu erhalten, soll die Dosiswirkungskurve für die lockerionisierende Strahlung separat betrachtet werden. Für die AML und CML zeigen die Kurven ein Maximum im Bereich von drei bis vier Gray, das bei der CML bei einem niedrigeren Wert liegt als bei der AML (s. Abb. 44, S. 98). Im Bereich hoher Dosen ist die AML der Typ mit dem höchsten excess relative risk. Umgekehrt kann im Bereich niedriger Dosen ein höheres excess relative risk für CML erwartet werden als für AML (s. Abb. 45, S. 99). In der Altersgruppe unter 15 Jahren zeigt die ALL die größten Werte des excess relative risk (s. Abb. 46, S. 100).

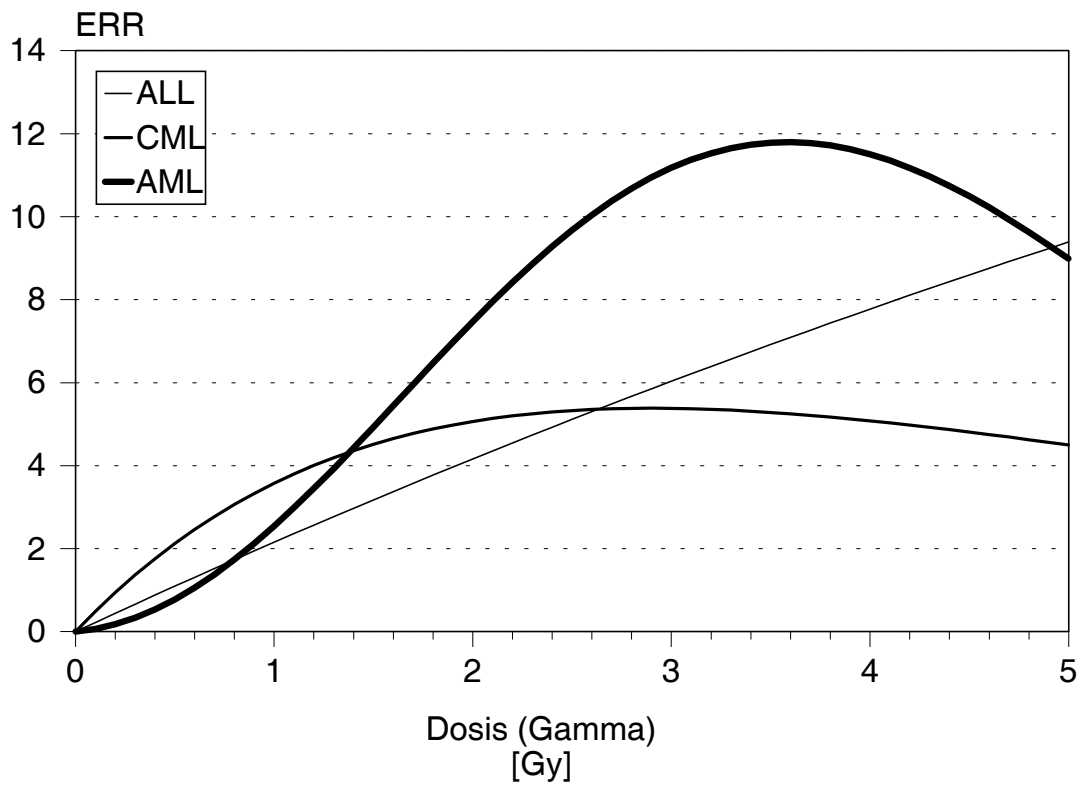


Abb. 44: Dosiswirkungskurve für die Gammastrahlung der Atombomben, relative risk-Modell, alle Altersgruppen

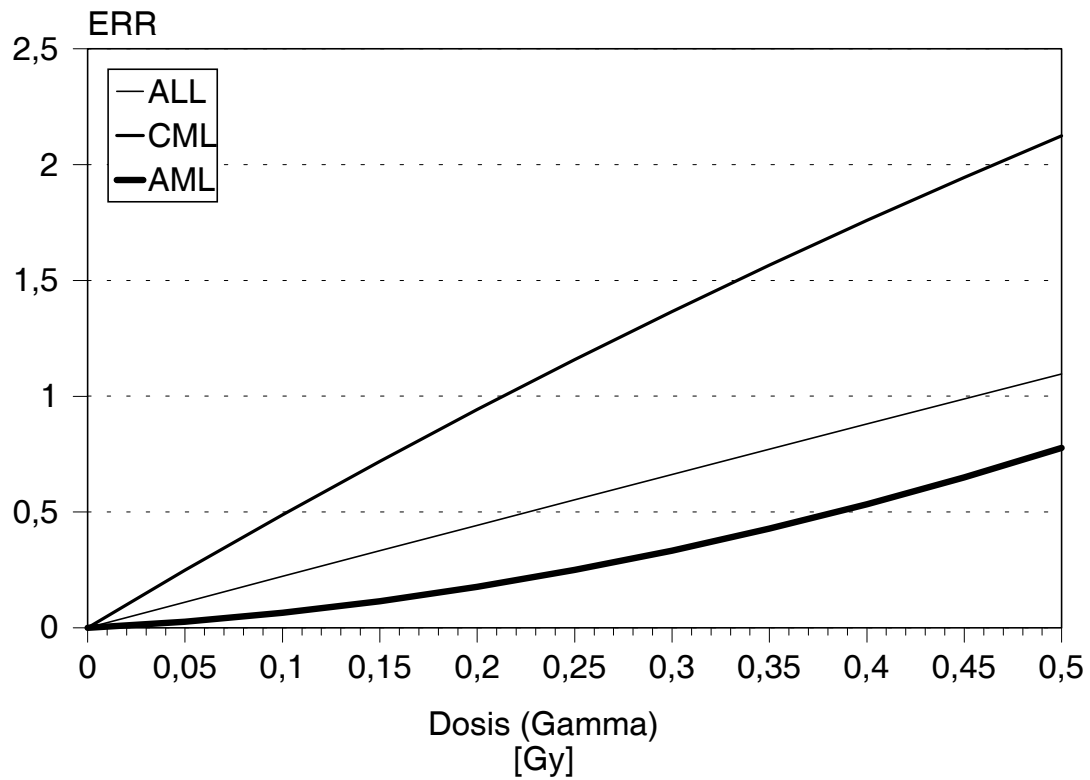


Abb. 45: Wie Abb. 44, S. 98, Bereich niedriger Dosen <100 mGy

Diese Ergebnisse sind auch bedeutsam für die Diskussion der retrospektiven Inzidenzstudie über Leukämien in der Elbmarsch. Sie zeigen, daß eine erhöhte absolute Anzahl von AML mit einem höheren relative risk für CML kombiniert sein kann.

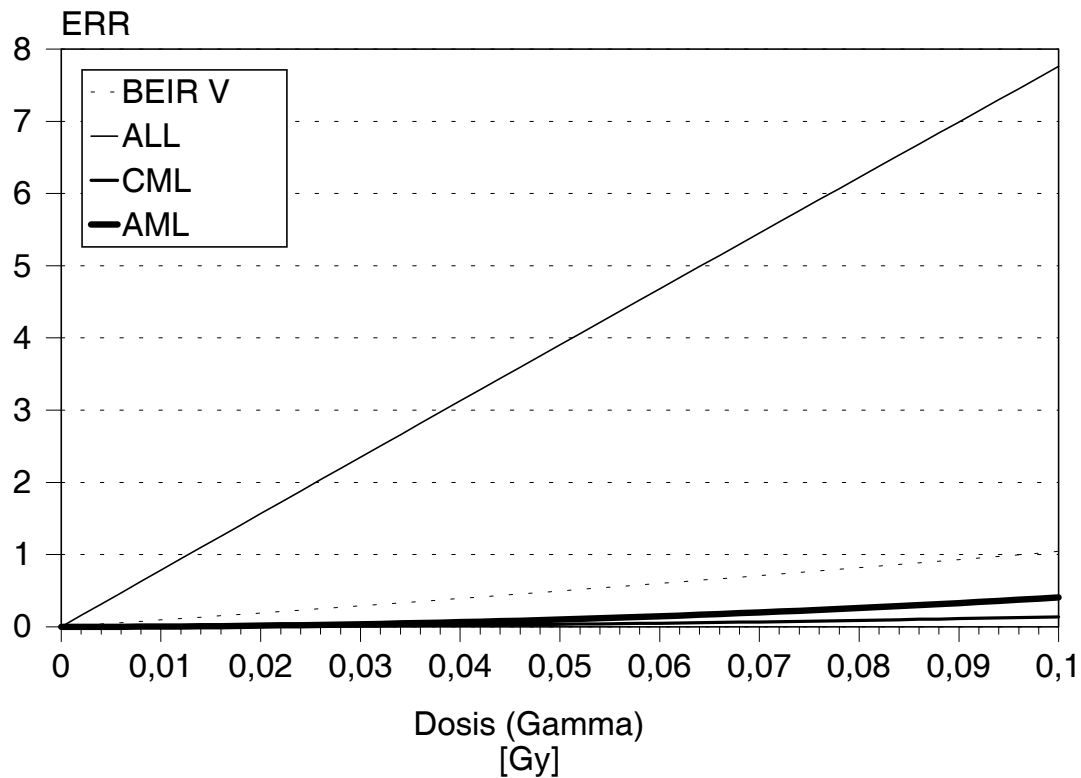


Abb. 46: Dosiswirkungskurve für die Gammastrahlung der Atombomben, relative risk-Modell, Alter <15 Jahre

Die Werte für das relative risk, die hier aufgeführt worden sind, sind deutlich höher als die von dem BEIR V-Komitee und der ICRP berechneten. Die Berechnungen dieser Komitees umfaßten alle Typen der Leukämie (ICD 204-207), also auch die ATL, soweit sie nicht als CLL falsch klassifiziert worden war. Die Einbeziehung der ATL, die keinerlei Reaktion auf eine Strahlenbelastung zeigte, dämpft die Dosis-Wirkungsrelation in der Gesamtgruppe. Die Hauptursache der Differenz dürfte aber darauf beruhen, daß auch unterhalb einer Dosis von vier Gray der Zellkillingeffekt berücksichtigt werden muß. Zugleich belegen die Ergebnisse, daß eine höhere RBW der Neutronen nicht zu einer Abflachung der Dosiswirkungskurve für lockerionisierende Strahlung führen muß.

II.1.4.6.4 Vergleich mit Beobachtungen nach einer Strahlentherapie

Um die Plausibilität der Auswirkung des Zellkillingeffektes und damit die verwendete Methode zur Bestimmung der risk-Faktoren zu überprüfen, sollen die Resultate mit den Ergebnissen aus den Studien über die Leukämie nach Strahlentherapie überprüft werden.

Zunächst wird dazu die Fall-Kontroll-Studie zur Leukämie-Mortalität nach Strahlentherapie des Cervix-Krebses herangezogen [12]. Für jede Dosisklasse wurde die Verteilung der Dosen in den Kompartments des Knochenmarkes, wie sie von Boice et al. verwendet worden waren, berechnet. Eingesetzt wurden die Parameter für Frauen mit einem Alter von mehr als 35 Jahren (Tab. 4, S. 95). Der Wert des excess relative risk in jedem Kompartment wurde mit dem relativen Anteil des Knochenmarks in diesem Kompartment gewichtet.

Die Form der beobachteten Dosiswirkungskurve ist charakteristisch für einen Zellkillingeffekt und deckt sich damit durchaus mit dem zu erwartenden Verlauf (s. Abb. 47, S. 102). Aber das quantitative Niveau zeigt eine Diskrepanz um etwa den Faktor Drei zwischen der beobachteten und der berechneten Kurve. Das Fehlen des für den Bereich niedriger Dosen berechneten Häufigkeitsgipfel kann dadurch hervorgerufen worden sein, daß die niedrigste therapeutische Dosis in der Praxis bereits höher lag, als es dem engen Dosisbereich des berechneten Gipfels entsprach. Die quantitative Differenz kann verschiedene Ursachen haben, z.B. kann aus medizinischen Gründen in diesem speziellen Kollektiv ein spezifischer Unterschied in der Empfindlichkeit herrschen. Auch eine Abweichung von der für die Berechnung der erwarteten Fälle pauschal angesetzten Zusammensetzung hinsichtlich des Alters bei Exposition, der Lebenserwartung und der Beobachtungszeit können dazu beigetragen haben. Vor allem kann der Unterschied auch darauf beruhen, daß die Berechnungen der gesteigerten Inzidenz gegolten haben und die Beobachtung der Mortalität in der Praxis eine hohe Dunkelziffer aufweisen kann, z.B. durch Todesfälle an inneren Blutungen (durch eine leukämieverursachte Thrombozytopenie), durch konkurrierende Infektionen (durch den Mangel an funktionstüchtigen Granulozyten bei der Leukämie), in der Phase einer aplastischen Anämie (als Ausdruck einer Knochenmarksinsuffizienz in der aleukämischen Phase einer akuten Leukämie oder bei einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) vor einer Transformation in eine offene Leukämie. Wenn für diese besonderen Phasen einer leukämischen Entwicklung eine abweichende Empfindlichkeit für eine Induktion durch Strahlung existiert, beeinflußt dies nicht nur in Kohortenstudien, sondern auch in Fall-Kontroll-Studien die Ergebnisse.

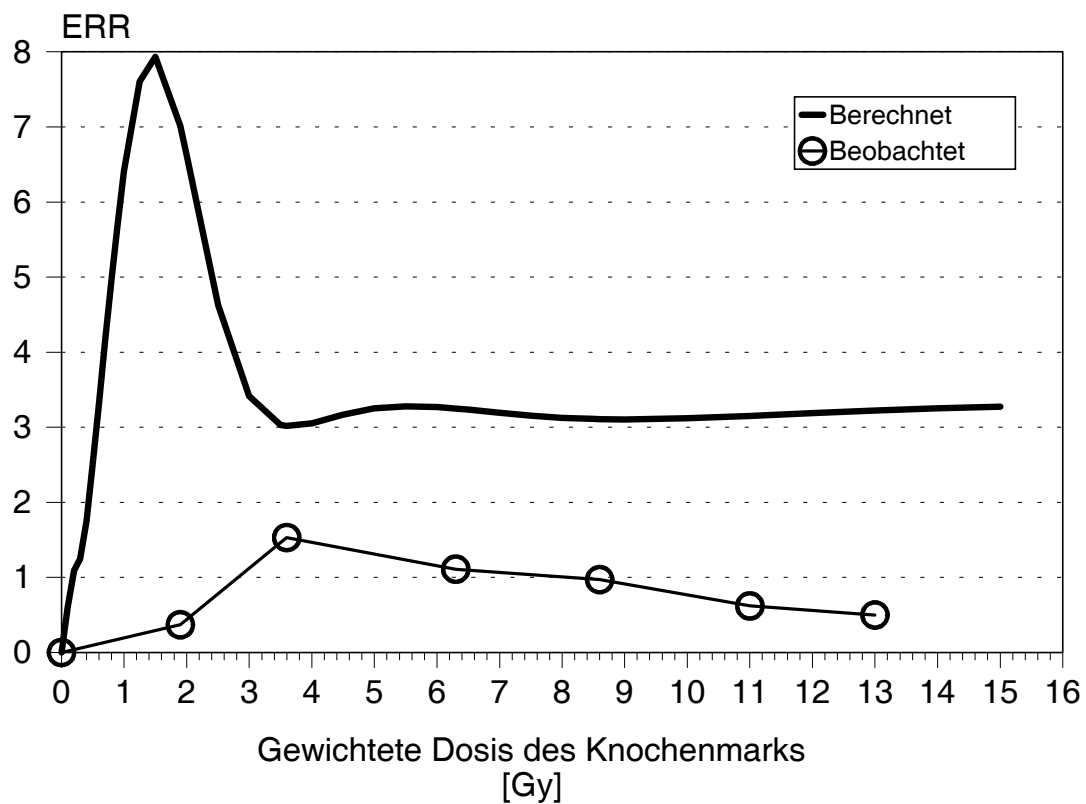


Abb. 47: Berechnete Dosiswirkungskurve für Leukämie nach Strahlentherapie eines Cervix-Krebses und Beobachtungen
Parameter s. Tab. 4 (S. 95), Daten: [12]

Als eine weitere mögliche Ursache dieser Diskrepanz ist zu diskutieren, daß Zellen mit einem Genom, das durch eine Exposition in eine Vorstufe zur Entwicklung einer Leukämie transformiert worden ist, eine erhöhte Strahlensensibilität besitzen und deshalb mit einer größeren Wahrscheinlichkeit bei einer fraktionierten Strahlentherapie durch die darauffolgende Fraktion wieder abgetötet werden.

Der Vergleich mit den Ergebnissen einer Kohorten-Studie von Frauen, die wegen einer gutartigen gynäkologischen Erkrankung einer Strahlentherapie unterzogen worden waren [41], liefert eine bessere Übereinstimmung in den Bereichen mit der niedrigsten und der höchsten Dosis. Jedoch wird auch hier der berechnete Gipfel der Inzidenz vermißt (s. Abb. 48, S. 104). Die Strahlendosis bei dieser Form der Therapie war etwa um eine Größenordnung niedriger als bei der Studie, die zuvor diskutiert worden war. Am häufigsten war eine Brachytherapie mit niedrigen Dosen eingesetzt worden, die im benachbarten Knochenmark wahrscheinlich nur in geringem Umfang zu einem Zellkillingeffekt geführt hat. Der Zellkillingeffekt wird deutlicher bei gewichteten Dosen von mehr als 0,5 Gy, die im Bereich des

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.6 Auswertung mit unterschiedlicher RBW der Neutronen

Beckens einer mittleren Dosis von 1,3 Gy entsprechen. Die Steigung im ersten Teil der Dosiswirkungskurve im Bereich niedriger Dosen unter 0,5 Gy zeigt eine gute Übereinstimmung der Beobachtungen mit dem berechneten Verlauf, insbesondere bei den Fällen nach einer Radiumtherapie (s. Abb. 49, S. 105). Dies ist von Bedeutung, da die Dosisleistung in diesen Fällen nur im Bereich einiger Zentigray pro Stunde lag und damit um mehr als eine Größenordnung niedriger war als bei einer Strahlentherapie durch externe Röntgen- oder Gammastrahlung.

Auf die Unterschiede in der zeitlichen Ausprägung in Abhängigkeit vom Typ der Leukämie wird in Kapitel II.1.4.7.6 ausführlich eingegangen. Dies gilt auch für die folgenden Studien nach einer Strahlentherapie, die hier lediglich zum Vergleich der Dosiswirkungsbeziehungen behandelt werden.

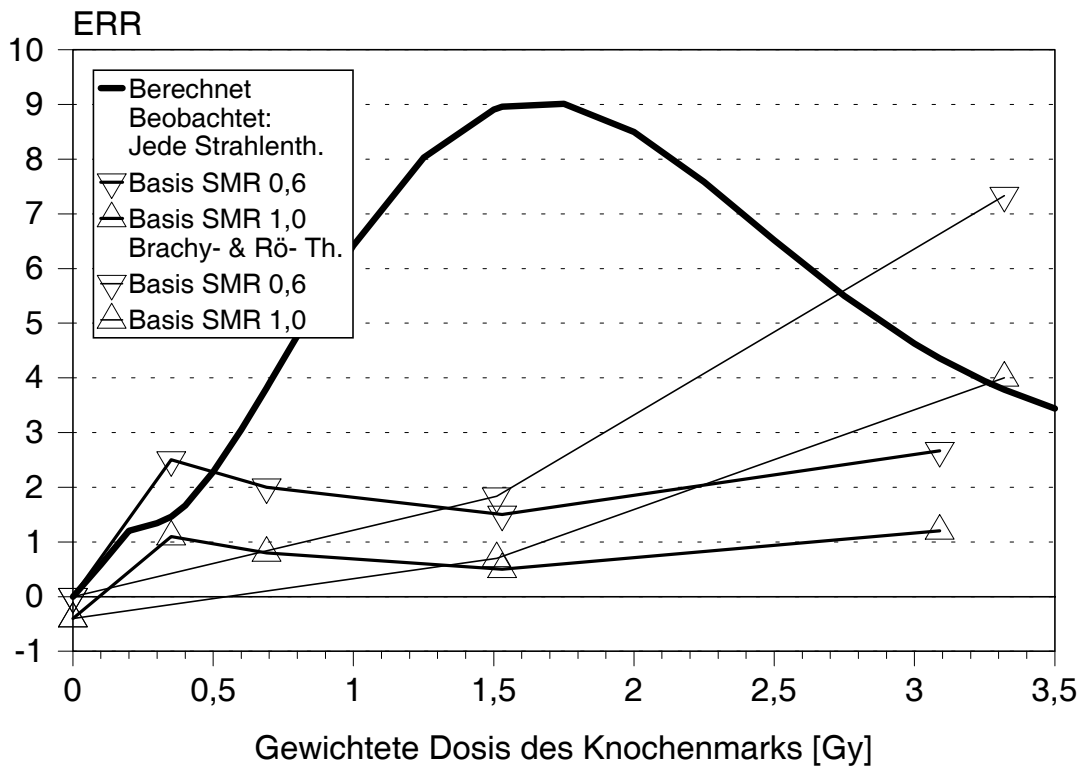


Abb. 48: Berechnete Dosiswirkungskurve für Leukämie nach einer Strahlentherapie gutartiger gynäkologischer Erkrankungen und Beobachtungen.

Parameter s. Tab. 4 (S. 95), Daten: [41]

Für die gemeinsame Gruppe „Brachytherapie und externe Röntgenstrahlen-Therapie“ (Brachy- & Rö-Th.), „brachytherapy and external-beam X-ray therapy“ der Originalarbeit, wurde die Dosisverteilung der Gesamtgruppe „Jede Strahlentherapie“ (Jede Strahlenth.), „any radiotherapy“ der Originalarbeit, benutzt. Die SMR der Gruppe „Keine Strahlentherapie“, „No radiotherapy“ der Originalarbeit, wurde auf 0,6 korrigiert wegen eines Falles von Leukämie, der in dieser Gruppe anlässlich der Revision der Dosen nachträglich gefunden worden war (Beobachtet vier statt drei Fälle; erwartet 6,30)). Die mittlere Dosis im Intervall „201-1100 cGy“ der Gruppe „Jede Strahlentherapie“ war mit 309 cGy statt des Wertes in table VI der Originalarbeit (209 cGy) angesetzt worden, da der ursprüngliche Wert nicht mit dem Wert in Fig. 3 der Originalarbeit und den Mittelwerten für dieses Intervall in den anderen Gruppen vereinbar war.

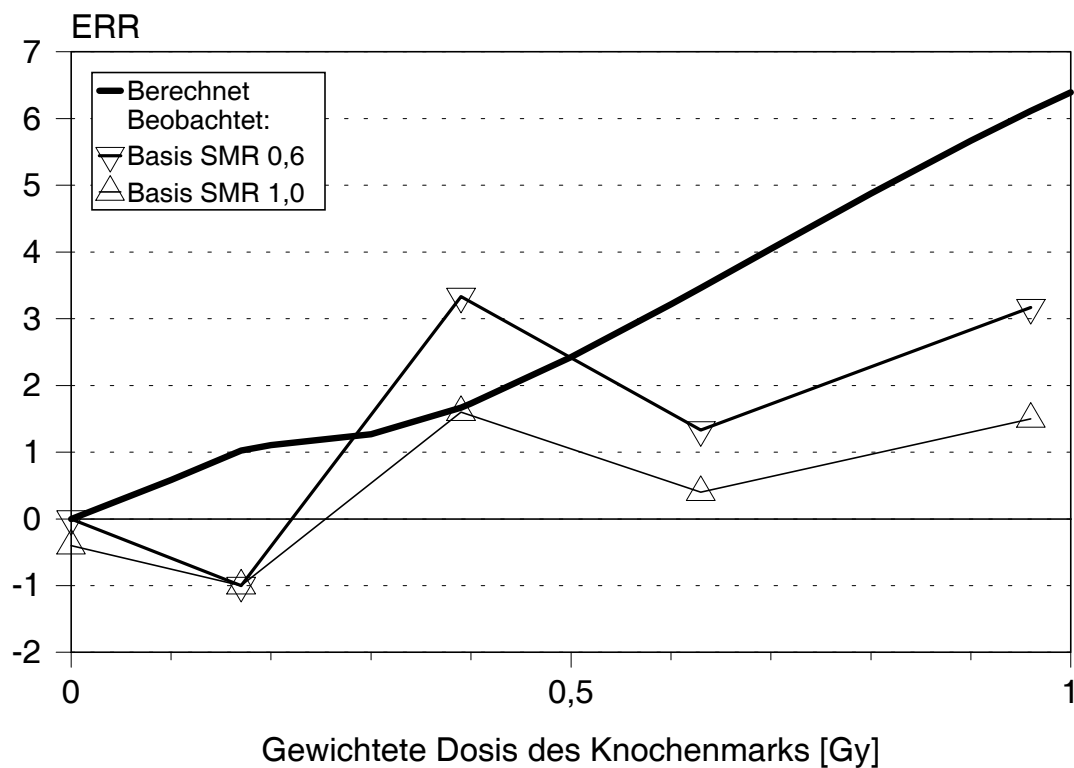


Abb. 49: Vergleich wie Abb. 48, S. 104, jedoch nur für Brachytherapie

Als nächstes Beispiel sollen die ermittelten Parameter mit den Ergebnissen der Studie über Leukämie-Mortalität nach Strahlentherapie der Spondylitis ancylosans [116] verglichen werden. Die Analyse wurde auf die Altersgruppe 20-60 Jahre beschränkt (s. Tab. 5, S. 96). Für jede Dosisklasse wurde die Verteilung der Dosen in den Kompartments des Knochenmarkes entsprechend den Werten, die Weiss et al. verwendeten, berechnet. Das excess relative risk in jedem Kompartment wurde entsprechend dem relativen Anteil des Knochenmarks in diesem Kompartment gewichtet. Eine Relation von Männern zu Frauen von 83,5:16,5 % wurde zugrunde gelegt. Das excess relative risk wurde gegen den Basiswert der Gruppe mit der Dosis Null (0,57) und gegen den Wert 1,00 im Vergleich zum nationalen Sterberegister berechnet.

Die beobachteten Werte des excess relative risk liegen in der gleichen Größenordnung wie nach den Berechnungen erwartet (s. Abb. 50, S. 106). Allerdings entsprechen die einzelnen beobachteten Werte nicht der berechneten Form der Dosiswirkungskurve. Die enorme Fluktuation der beobachteten Werte

sollte vor eine Überinterpretation der Abweichungen warnen. Die beobachteten Werte sind grundsätzlich mit einem Modell vereinbar, das den Zellkillingeffekt berücksichtigt.

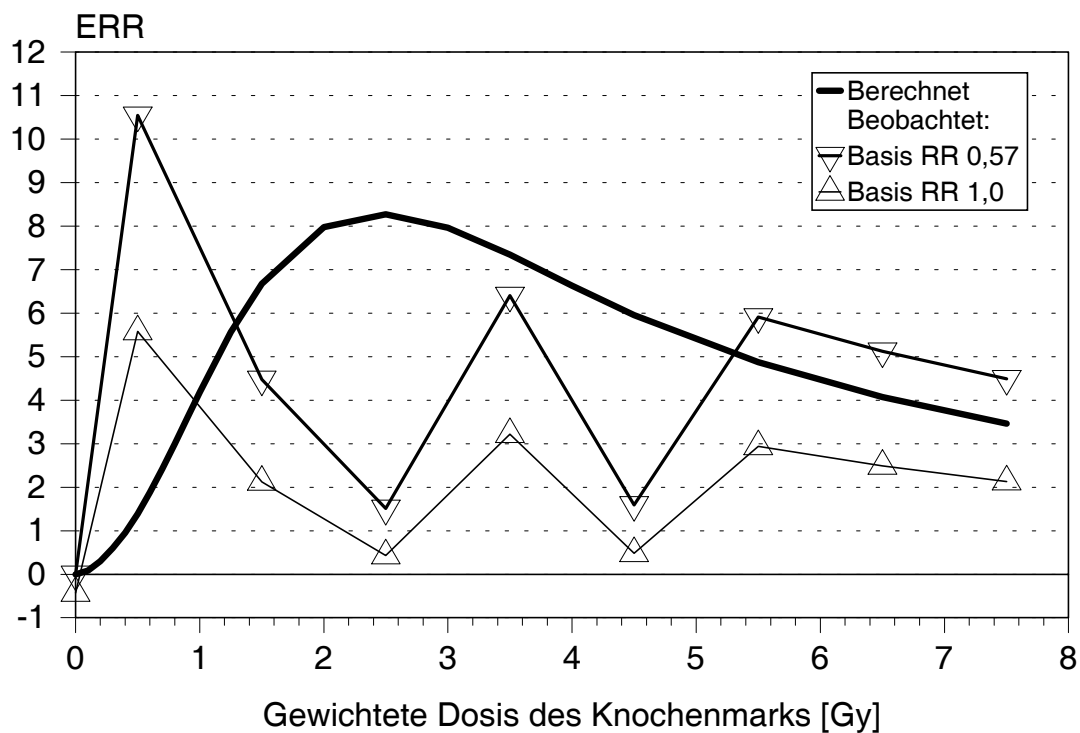


Abb. 50: Berechnete Dosiswirkungskurve für Leukämie nach Strahlentherapie einer Spondylitis ankylosans und Beobachtungen
Parameter s. Tab. 5 (S. 96), Daten: [116]

Kranke, die nur eine einzige Behandlungsserie erhalten hatten und deshalb wohl nicht zu den höchsten Dosisklassen zählen, waren nur 9 Jahre verfolgt worden. Das kann zu einer Untererfassung besonders in der mittleren Dosisklassen geführt haben. Denn in diesem Dosisbereich ist wegen der linear-quadratischen Dosiswirkungskurve bereits mit einer überproportionalen Zunahme der AML zu rechnen, die sich auch noch wesentlich später als 9 Jahre nach der Exposition manifestieren kann.

Das sehr unterschiedliche quantitative Niveau der Vergleichbarkeit kann vielfältige Ursachen haben. Neben Differenzen in der Verteilung der Population in der Nachbeobachtungsperiode und damit einer unterschiedlichen Auswirkung des TSE-Effektes muß auch diskutiert werden, ob die

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.6 Auswertung mit unterschiedlicher RBW der Neutronen

strahlenempfindlichen Stammzellen tatsächlich im Körper so verteilt sind, wie es der gewählten Kompartimentierung des Knochenmarks entspricht oder ob überhaupt eine Korrelation zwischen der Verteilung der maligne transformierbaren Stammzellen und dem Knochenmark besteht. So ist denkbar, daß embryonale Stammzellen in der Leber und Milz maligne transformiert werden, die in der Blutbildung des Erwachsenen normalerweise keine Rolle spielen. Immerhin finden sich im Rahmen myeloproliferativer Krankheiten in diesen Organen teilweise ausgeprägte Herde einer extramedullären Blutbildung. Dies wird als Reaktivierung einer Blutbildung aus embryonaler Zeit gedeutet. Bei der Strahlentherapie der Spondylitis wurden diese Organe sicher bedeutend stärker belastet als bei der einer gynäkologischen Strahlentherapie. Durch eine Exposition dieser Organe könnte das effektive belastete erythropoetische Areal vergrößert worden sein. Es ist sogar denkbar, daß solche embryonalen Stammzellen eine größere Strahlensensibilität aufweisen.

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

II.1.4.7.1 Einleitung

Dieses Kapitel baut auf den Darstellungen über die Leukämien der Atombombenopfer auf. Auch historisch wurden die beschriebenen Beobachtungen dokumentiert, nachdem die auffällige Häufung der Leukämien unter den überlebenden Atombombenopfern veröffentlicht worden war. Bei den Atombombenopfern stand von der Anzahl der Fälle und damit auch von der Augenfälligkeit der Erscheinung her die Leukämien der Erwachsenen im Vordergrund. Erst weitere Beobachtungen führten die besonders hohe Strahlenempfindlichkeit der Kinder vor Augen. Die Bewertung von Leukämien nach einer präkonzeptionellen und pränatalen Strahlenbelastung durch die Atombomben wirft besondere Probleme auf und war deshalb im Kapitel **II.1.4.3** nach einer Behandlung der grundsätzlichen Erkenntnisse vorgenommen worden. Die folgenden Darstellungen der Leukämien nach einer Exposition gegenüber lockerionisierenden Strahlen in der Medizin werden gegenläufig geordnet. Nach Betrachtung der Folgen einer präkonzeptionellen Exposition werden die Exponierten nach ihrem Alter zum Zeitpunkt der Strahlenbelastung abgehandelt.

Die besondere Problematik der Leukämie nach Inkorporation von Radionukliden zur Strahlentherapie und in der Diagnostik bleibt ausgespart. Schließlich geht es hier nicht um die Frage, ob auch inkorporierte Radionuklide, die lockerionisierende Strahlen aussenden, Leukämien verursachen können, sondern vielmehr um Analysen der Dosis-Wirkungsrelation. Dazu können aber diese Beobachtungen nur sehr eingeschränkt oder gar nicht herangezogen werden. Leukämien nach einer Kombination einer Strahlentherapie mit einer Chemotherapie durch alkylierende Substanzen werden wegen der damit verbundenen Besonderheiten im Kapitel **II.1.4.9** behandelt.

II.1.4.7.2 Präkonzeptionelle Strahlenbelastung

Obwohl die folgenden Studien mehr qualitative als quantitative Hinweise liefern, sollen sie hier behandelt werden, da die Frage einer Auslösung von Leukämien durch eine präkonzeptionelle Strahlenbelastung bereits im Grundsatz kontrovers diskutiert wird und Fragen der Dosis-Wirkungsrelation dagegen in den Hintergrund treten.

Die aufsehenerregende Arbeit von Gardner et al. [23], das Cluster kindlicher Leukämien um die WAA Sellafeld sei signifikant mit einer präkonzeptionellen beruflichen externen Strahlenbelastung der Väter, vor allem in den letzten Monaten vor der Konzeption, korreliert, hat viele Überprüfungen induziert, die mehr Befunde gegen eine Korrelation mit der externen beruflichen Dosis beitrugen als dafür. Möglicherweise bestand eine Korrelation in der Studie von Gardner et al. zwischen der externen Dosis und einer Belastung durch inkorporierte Radionuklide, denn eine Studie am OSCC fand die stärkste Korrelation kindlicher Leukämien mit diesem qualitativen Merkmal [98]. Ein weiterer wichtiger Befund der Studie von Sorahan et al. war, daß neben den Leukämien auch Lymphome und solide Tumore vermehrt auftraten, sogar mit höheren Werten des relative risk. Shu et al. [93] fanden in Schanghai bei einer Fallkontrollstudie einen hochsignifikanten Trend der Häufung kindlicher Leukämien zur Anzahl präkonzeptionell beim Vater durchgeführter röntgendiagnostischer Maßnahmen, wobei nicht nach Art der Untersuchung differenziert worden war (s. Tab. 6, S. 110). ALL wurde wesentlich häufiger gefunden als ANLL, die als diagnostische Sammelgruppe vor allem die AML enthält. Der dosisproportionale Trend war für beide Gruppen hochsignifikant. Grundsätzlich fällt bereits in der niedrigsten Dosisgruppe eine Unterrepräsentation der ALL auf. Die jährliche Inzidenz der ALL betrug in Schanghai in den Jahren 1974 bis 1985 nur 1,73 pro 100.000 Kinder im Alter bis zum 14. Lebensjahr. Die Ursache könnte in Schwierigkeiten bei der Differentialdiagnostik liegen, aber auch am vorzeitigen Tod durch Infektionen nicht nur vor Diagnose, sondern, nach der Stewart-Hypothese¹, vor Ausbruch der Erkrankung in medizinisch nicht optimal versorgten Regionen.

¹ Alice Stewart hat folgende Hypothese aufgestellt: Die Kinder, die aufgrund einer pränatalen Strahlenbelastung eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit haben, an einem (nach A.S.) „RES-Tumor“ zu erkranken, d.h. an einem nicht soliden Malignom, haben auch eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit für Infekte. Unter Lebensbedingungen mit erhöhter Infektiosität und schlechterer ärztlicher Versorgung sterben diese Kinder mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit an einer konkurrierenden Infektion, bevor sie an einer Leukämie oder an einem Lymphom erkranken könnten. Sie hat mit ihren Mitarbeitern an Hand des OSCC gezeigt, daß mit Ausnahme des Clusters von Sellafeld alle Cluster von Leukämie im Kindesalter in Großbritannien als relative Erhöhung der Leukämieinzidenz in ländlichen Bereichen um Orte mit scheinbar paradox erniedrigter Leukämieinzidenz (sog. black holes im Bereich großstädtischer Ballungsräume) interpretiert werden können [52].

Es bestätigt deshalb ihre Hypothese, wenn in einer Fall-Kontroll-Studie ohne begleitende Kontrolle auf Effekte einer konkurrierenden Mortalität Kinder mit Infekterfahrung in Kindergärten und -horten eine niedrigere Leukämie-Inzidenz haben [47]. Geradezu makaber muß es im Licht dieser Hypothese klingen, wenn aus diesem Befund der Ratschlag an die Eltern abgeleitet wird, ihre Kinder nicht zu sehr zu behüten, sondern sie durch Exposition gegenüber Infekten immunologisch zu trainieren und so ihre Gefährdung zu vermindern, an einer Leukämie zu erkranken.

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

Tab. 6: Präkonzeptionelle Röntgendiagnostik beim Vater und kindliche Leukämie
Anzahl der Fälle (n) und Odd Ratios des Fall-Kontroll-Vergleiches (OR) in Abhängigkeit von
der Anzahl präkonzeptioneller röntgendiagnostischer Maßnahmen (n Rö)
Die Trends waren für beide Leukämietypen mit $p < 0,01$ signifikant
Daten nach [93]

n Rö	ALL n	ALL OR	ANLL n	ANLL OR
1-5	100	1	55	1
6-10	46	1,9	18	1,3
≥ 11	26	2,6	20	3,7

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

Tab. 7: Präkonzeptionelle Röntgenuntersuchungen des Gastrointestinaltraktes und des Thorax beim Vater und kindliche Leukämie.
 Odd Ratios des Fall-Kontroll-Vergleiches (angepaßt für Alter, Bildung und Alkoholkonsum des Vaters; Zahl der Untersuchungen:
 Unterer und oberer Gastrointestinaltrakt (GIT) jeweils linker Wert 1, jeweils rechter Wert >1
 Thorax jeweils linker Wert 1-4, jeweils rechter Wert >9
 In Klammern zu den Diagnosen die Anzahl der Fälle, zu den Odd Ratios jeweils Signifikanz des Trends
 Daten nach [94]

	ALL (n=191)	AML (n=79)
Unterer GIT	3,36-3,76 (p<0,01)	1,02-0,19 (p=0,25)
Oberer GIT	1,37-2,71 (p=0,04)	1,65-5,31 (p=0,07)
Thorax	0,93-2,21 (p=0,08)	2,93-1,08 (p=0,10)

Shu et al. [94] haben in den USA und Kanada die Auswirkungen einer präkonzeptionellen Strahlenbelastung der Väter grundsätzlich bestätigt. Eine Differenzierung nach Untersuchungstyp ergab nach röntgendiagnostischen Maßnahmen im Bauchbereich für ALL eine signifikante Korrelation, für Untersuchungen im Brustbereich war die Korrelation nach Auffassung der Autoren marginal (s. Tab. 7, S. 111). Für AML, deutlich seltener als ALL, fehlte durchweg eine Korrelation, sie erreichte nur in der Gruppe des oberen Bauchraumes marginale Werte.

II.1.4.7.3 Pränatale Strahlenbelastung

Am Beginn der Analyse von Auswirkungen einer pränatalen Strahlenbelastung muß eine Verbeugung vor Alice Stewart und ihrem Lebenswerk stehen. Trotz z.T. heftigster Kontroversen, persönlicher Angriffe und, bestenfalls, Ignoranz der Befunde bis in die heutige Zeit, wurde ihr Lebenswerk immer wieder bestätigt. Es kann heute als akzeptiert gelten und hat deshalb zurecht als historischer Meilenstein der strahlenbiologischen Forschung Eingang in die radiologische Lehrbuchliteratur gefunden [71].

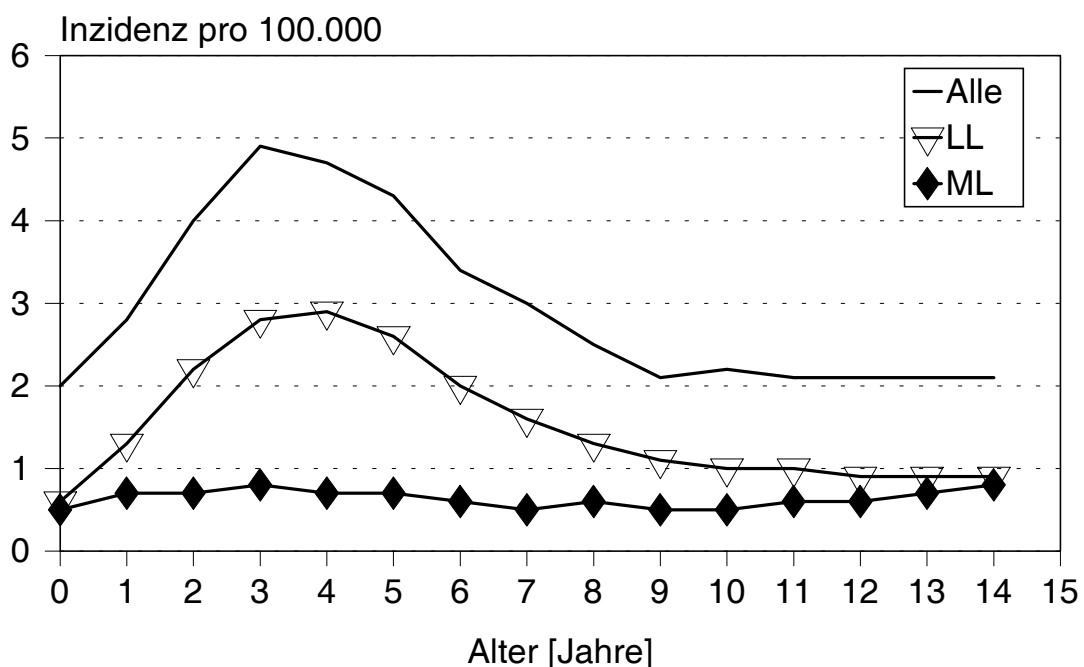


Abb. 51: Inzidenz der Leukämie im Kindesalter nach den Daten des OSCC
 Die Differenz zwischen der gesamten Häufigkeit und der Summe der lymphatischen Leukämie (LL) und der myeloischen Leukämie (ML) entspricht der Inzidenz der akuten Stammzell-Leukämie
 Daten nach [8]

Die Häufigkeitsverteilung und die Altersverteilung der verschiedenen Leukämietypen zeigen eine weitgehende Übereinstimmung mit den Befunden heutiger Register (Abb. 51, S. 112), wenn auch auf niedrigerem absoluten Niveau. Vermutlich verbergen sich in der Gruppe der akuten Stammzell-

Leukämien (ASL) zahlreiche Fälle von ALL. Dafür spricht auch die sehr ähnliche Altersverteilung der zusätzlichen Fälle von lymphatischer Leukämie und Stammzell-Leukämie nach Röntgenuntersuchungen der Mutter während der Schwangerschaft im Gegensatz zu der davon abweichenden Altersverteilung der myeloischen Leukämie (Abb. 52, S. 113 bis Abb. 54, S. 115).

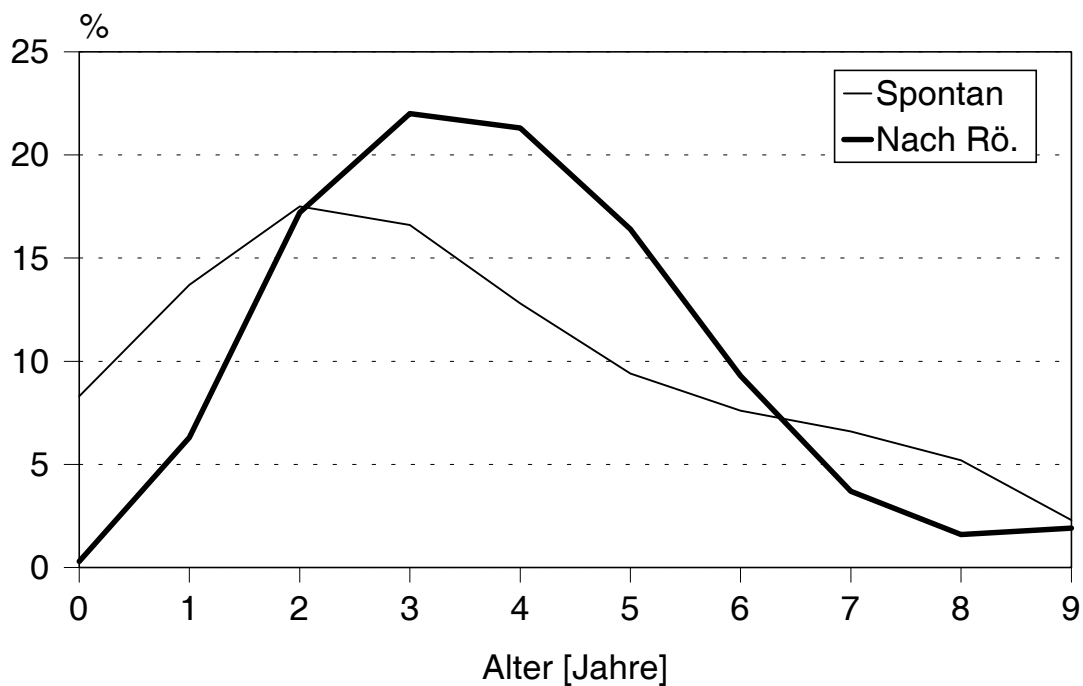


Abb. 52: Lymphatische Leukämien im Kindesalter nach Röntgenuntersuchungen der Mutter während der Schwangerschaft.
Relative Altersverteilung der zusätzlich aufgetretenen Fälle bis zum 10. Lebensjahr im Vergleich zur Häufigkeitsverteilung der spontanen Fälle
Daten nach [101]

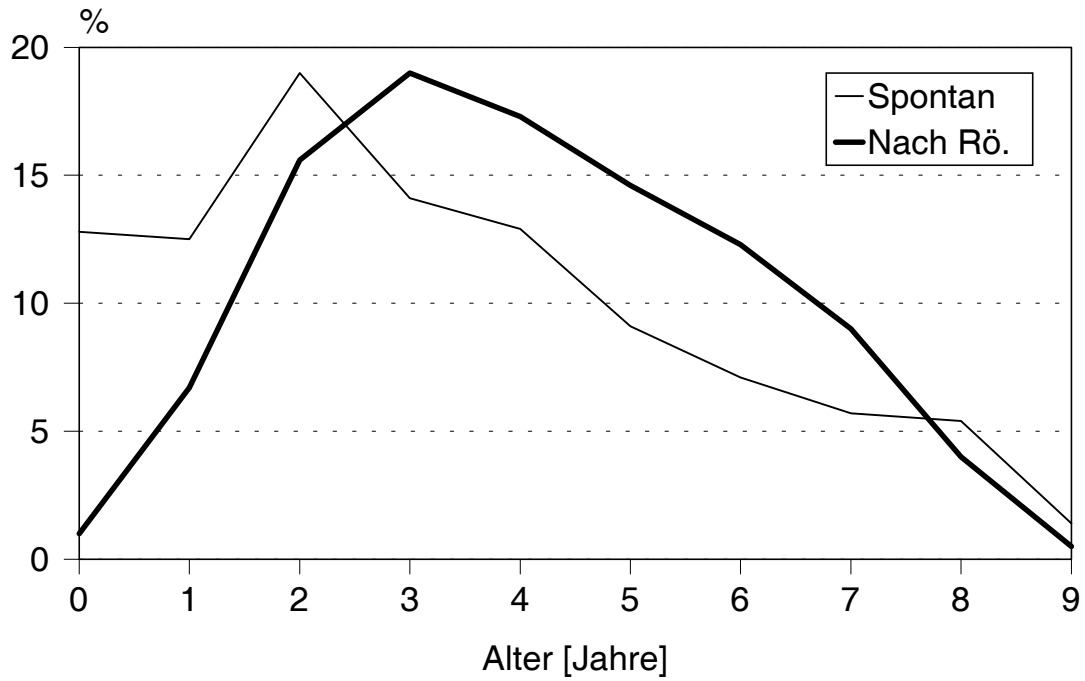


Abb. 53: Stammzell-Leukämien im Kindesalter nach Röntgenuntersuchungen der Mutter während der Schwangerschaft
Sonst wie Abb. 52, S. 113

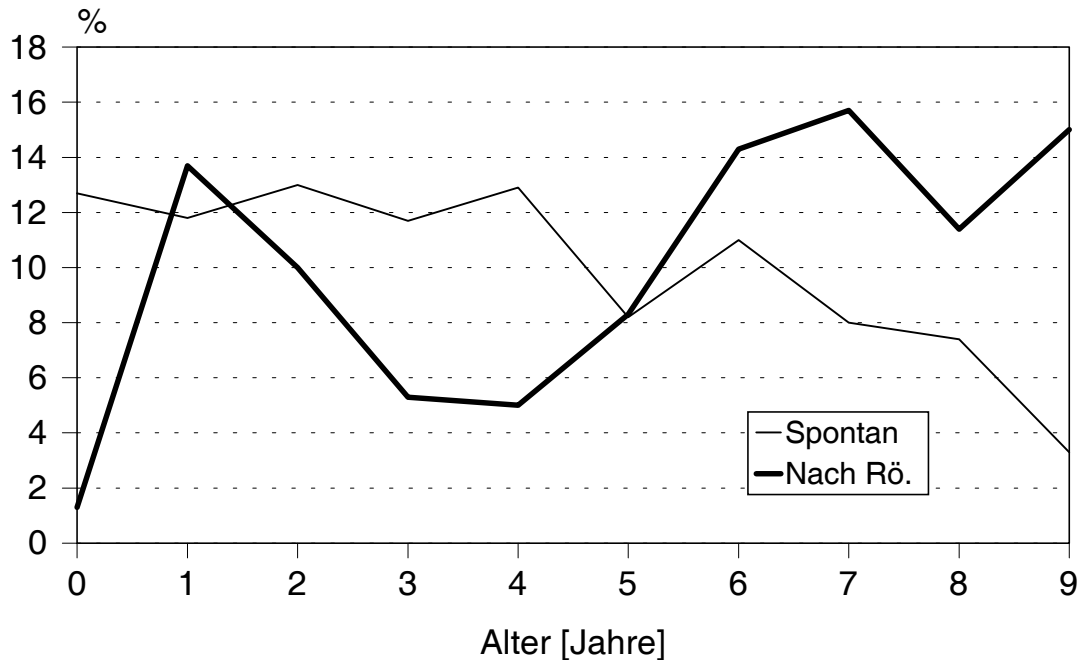


Abb. 54: Myeloische Leukämien im Kindesalter nach Röntgenuntersuchungen der Mutter während der Schwangerschaft
 Sonst wie Abb. 52, S. 113

Die differentialdiagnostischen Probleme treten aber weitgehend in den Hintergrund, da das relative risk sich nicht nur unter den verschiedenen Leukämietypen, sondern auch zwischen Leukämien und soliden Tumoren nicht charakteristisch unterscheidet. Die Verdopplungsdosis liegt sehr niedrig, um 10 mGy, andere Studien ergaben an wesentlich kleineren Gruppen Werte um 15 mGy (s. Tab. 8, S. 116). Obwohl von der Zahl der untersuchten Fälle und damit von der statistischen Aussagekraft um Größenordnungen geringer, werden zum Vergleich zwei neuere Untersuchungen mit aufgeführt. Sie haben die Befunde Stewarts an Zwillingen überprüft und bestätigt. Damit wird der bereits theoretisch fragwürdige Einwand auch empirisch entkräftet, die Häufung von Tumoren nach Strahlenbelastung in der Schwangerschaft beruhe darauf, daß vorzugsweise Mütter wegen einer medizinischen Indikation geröntgt worden seien, deren Kinder zugleich genetisch für eine Tumorerkrankung in diesem Ausmaß prädestiniert gewesen seien. Das ungläubige Erstaunen, das der hohen Empfindlichkeit des Kindes in utero entgegengebracht wurde, erklärt wohl die große Zahl von Studien zu diesen Expositionsbedingungen, deren Zusammenstellung hier nicht nochmals erfolgen muß [114]. UNSCEAR wichtete die Resultate dieser Studien entsprechend der Zahl der Beobachtungen und erhält

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

ein relative risk von 1,39 (95% CI: 1,31-1,47), das nur unwesentlich von dem Wert abweicht, mit dem das OSCC zitiert wird (1,40). Dies ist insofern auch nicht erstaunlich, da der überwältigende Umfang der Daten aus dem OSCC auch das weitaus größte Gewicht in der Zusammenstellung besitzt.

Tab. 8: Leukämie nach pränataler Exposition gegenüber Röntgenstrahlung
Anzahl der Fälle, relative risk (RR), excess relative risk (ERR), von den Autoren geschätzte Strahlenbelastung des Föten (mGy), ERR/Gy, Verdoppelungsdosis (VD) und Autoren der Studien [8], [27], [83]

Fälle	RR	ERR	mGy	ERR /Gy	VD [mGy]	Autoren
4052	1,5	0,5	5	103	10	Bithell, Stewart
13	1,6	0,6	10	60	17	Harvey et al.
29	1,7	0,7	10	70	14	Rodvall et al.

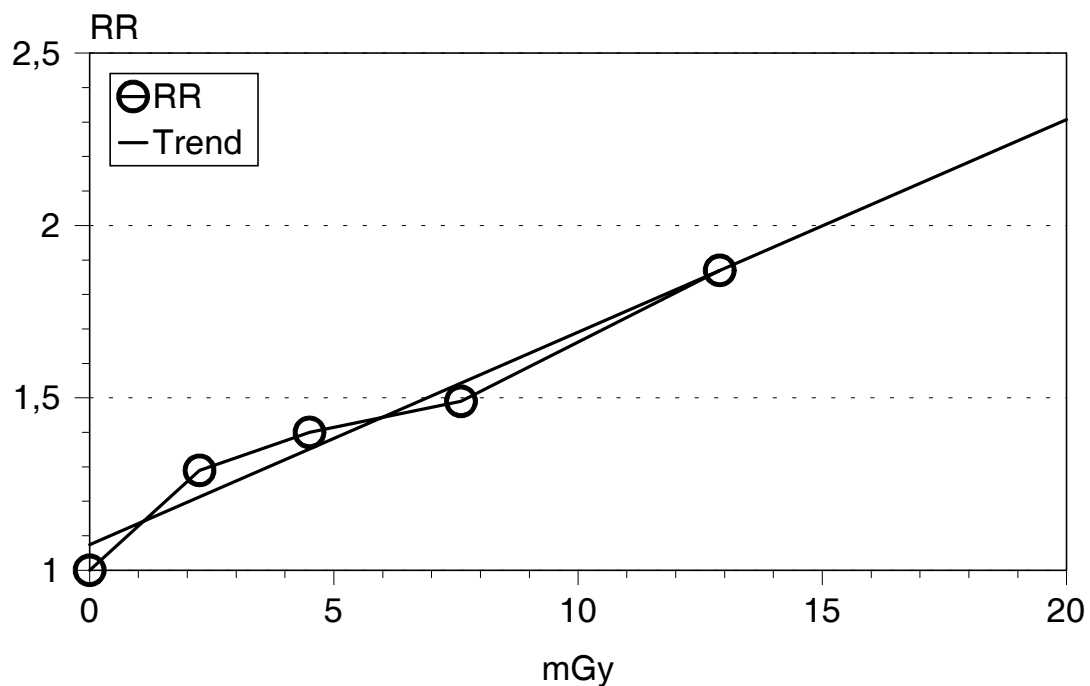


Abb. 55: Relative risk für maligne Tumore im Kindesalter
 Auswertung der Daten von Stewart et al. [101] mit revidierter Dosimetrie durch Newcombe und McGregor [73]

Folgt man einer kritischen Analyse des Belastungsmusters durch Newcombe et al. [73], errechnet sich auch für die Kinder des OSCC eine mittlere Strahlenbelastung von 7,05 mGy und damit eine Verdopplungsdosis um 15 mGy (Abb. 55, S. 117). In neueren Auswertungen weist Bithell darauf hin, daß das relative risk über den Zeitraum der Datenerhebung hinweg stark zurückging [7]. Möglicherweise lag dies an einem Rückgang der medizinischen Strahlenbelastung durch den technischen Fortschritt. Gemittelt über die ersten 15 Lebensjahre rechnet er mit einer Verdoppelungsdosis um 20 mGy.

Die Verdoppelungsdosis scheint außerordentlich stark vom Alter des Föten bei Belastung abhängig zu sein. Während im dritten Trimester, es prägt von der Häufigkeit her den gesamten Durchschnittswert, die Verdoppelungsdosis dem Durchschnittswert der Gesamtstatistik entspricht, ist das zweite Trimester um mehr als das Doppelte unempfindlicher (s. Abb. 56, S. 118).

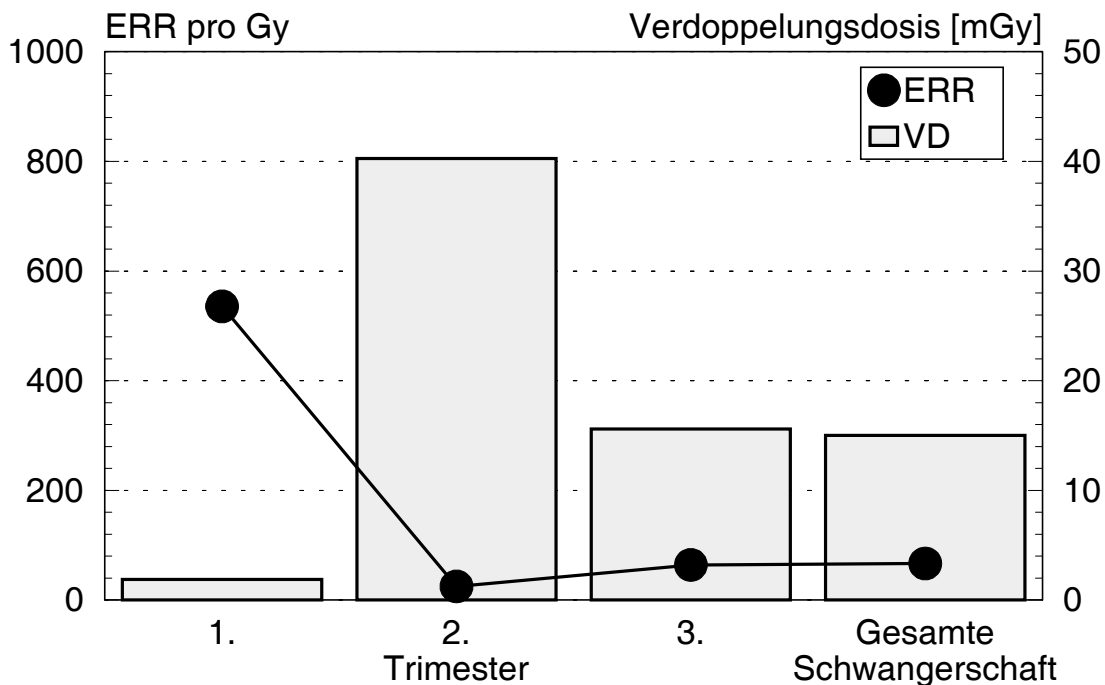


Abb. 56: Malignome im Kindesalter nach Röntgenuntersuchung der Mutter in verschiedenen Zeitabschnitten der Schwangerschaft
 Excess relative risk pro Gray (links) und Verdoppelungsdosis (rechts) für Daten nach Bithell und Stewart [8]
 mittlere Dosis korrigiert nach Newcombe und McGregor [73]
 Dosis der einzelnen Trimester korrigiert im Verhältnis der mittleren Anzahl der Röntgenaufnahmen pro Fall

Im ersten Trimester errechnet sich allerdings ein Wert von nur 2 mGy! (Abb. 56, S. 118). Wer sich nun in Vergleiche mit der natürlichen Strahlenbelastung begibt, sollte das schmale Zeitfenster beachten.

Angesichts der niedrigen Verdopplungsdosen kann es nicht wundern, daß die Arbeitsgruppe am OSCC auch Korrelationen zwischen der Leukämie-Inzidenz und der natürlichen Strahlenbelastung fand. Sowohl die Radonkonzentration als auch die Dosisleistung der Gammastrahlung in den Wohnungen korrelierte hochsignifikant mit der Häufigkeit zusätzlicher Tumore [52]. Die Radonkonzentration korrelierte enger mit der Häufung der Leukämien, die Dosisleistung der Gammastrahlung enger mit der Häufung solider Tumore. Der mittleren Radonkonzentration in den Wohnungen von 18,54 Bq/m³ wurde eine Verursachung von etwa 8% der Leukämie im Kindesalter zugeordnet, der mittleren Dosisleistung der Gammastrahlung von 58,42 nGy/h etwa 18% der Fälle.

Einer bakteriellen Infektionskrankheit des Kindes (42% der Fälle) wurde eine konkurrierende Mortalität von etwa 29% zugeordnet, einer bakteriellen Erkrankung der Mutter während der Schwangerschaft (2% der Fälle) eine solche von etwa 2%. Daraus läßt sich abschätzen, in welchem Umfang alleine eine verbesserte gesundheitliche Versorgung und die Einführung der Antibiotikatherapie zur Steigerung der Leukämie-Inzidenz durch Senkung der konkurrierenden Mortalität beigetragen hat.

Der scharfe Altersgipfel der in der Zahl vorherrschenden ALL um das dritte bis vierte Lebensjahr dürfte die Auswirkung in diesem Zeitfenster nochmals um etwa das Zweifache verstärken. Aus embryologischer Sicht wäre es plausibel, daß das reale Zeitfenster der erhöhten Strahlensensibilität im ersten Trimester noch wesentlich schmaler ist als die relativ grobe, aus Gründen der epidemiologischen Auswertung gewählte Zeitspanne von drei Monaten. Das würde bedeuten, daß die beschriebene niedrige Verdopplungsdosis durch Verdünnung noch falsch zu hoch wäre.

Die unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit während der kindlichen Entwicklung wurde für alle Tumoren gemeinsam errechnet. Nichts spricht dagegen, daß die Ergebnisse auch für die Untergruppe der Leukämien und speziell auch für die ALL repräsentativ sind. Denn über die Befunde verschiedener Arbeitsgruppen hinweg zeigt sich durchgängig, daß der Strahleneffekt während der Schwangerschaft sich nicht spezifisch auf eine Tumorart auswirkt, sondern daß sich die relative risk-Werte sehr nahekommen. Vor diesem Hintergrund verliert auch die Unsicherheit an Bedeutung, ob die Einstufung der verschiedenen Leukämietypen ohne schwerwiegende quantitative Irrtümer auf die heutige FAB-Klassifikation übertragen werden kann.

Es sei an dieser Stelle daran erinnert, daß nach den neuesten Auswertungen der Atombombenopfer auch die Verdopplungsdosis junger Kinder in einer vergleichbaren Größenordnung liegen (s. Kapitel **II.1.4.3.4**).

Angesichts des Altersgipfel in den kindlichen Leukämie-Clustern in der Umgebung von Atomanlagen und der extrem niedrigen Verdopplungsdosen für das erste Trimester steht eine Strahlenbelastung in diesem Zeitpunkt ebenso wie in den ersten Lebensjahren als mögliche Ursache ganz im Vordergrund.

II.1.4.7.4 Strahlenbelastung im Säuglingsalter

Für diese Altersstufe der Belastung sind die Statistiken bedeutend dünner (s. Tab. 9, S. 121). Sie wurden zudem nach der Anwendung therapeutischer Dosen mit extrem inhomogenen Feldern durchgeführt. Bei den Thymusbestrahlungen erreichte die Hautdosis Werte bis 6,5 Gy. Bei der

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

Hämangiomtherapie betrug die mittlere Knochenmarksdosis im oberen Rumpf 1,5 Gy. Bei der Behandlung der Tinea capitis wurde für das Knochenmark des Schädels eine Dosis von etwa 4 Gy ermittelt. In Teilen des Knochenmarks sind also Strahlendosen erreicht worden, die zu einem erheblichen konkurrierenden Zellkillingeffekt führen. Die resultierenden Werte für das excess relative risk pro Gy liegen deshalb für eine Übertragung in den Niedrigdosisbereich zu niedrig, die Verdoppelungsdosen entsprechend zu hoch. Zusätzlich muß nicht nur bei medizinisch indizierten Therapien (Hämangiom), sondern auch bei unsinnigen Anwendungen (Thymusbestrahlung) mit Auslesemechanismen gerechnet werden (bias), die mit der Strahlensensibilität korrelieren.

Weiterhin muß daran erinnert werden, daß empfindliche Stammzellen in niedrig exponierten Regionen residieren können, wie z.B. embryonale Stammzellen in der Leber und Milz, die bei diesen Expositionen oft weit entfernt von der bestrahlten Körperregion lagen.

Nicht zuletzt wird die quantitative Bewertung dadurch erschwert, daß die Nachbeobachtungszeiten sehr unterschiedlich sind. Lediglich in der Publikation von Lundell und Holm [62] wird nach dem heutigen Standard zwischen Leukämien im Kindes- und im Erwachsenenalter unterschieden, wobei das Kindesalter in dieser Studie das 15. Lebensjahr mit einschließt.

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

Tab. 9: Ergebnisse zweier Studien über Leukämie nach einer Strahlentherapie im Säuglingsalter
 Nummer der Zeile (Z.), Anzahl der Fälle, relative risk (RR), excess relative risk (ERR), geschätzte mittlere Dosis des Knochenmarks (Gy), ERR/Gy, Verdoppelungsdosis (VD) und Autoren der Studien
 Zeile 1: Leukämie nach Thymusbestrahlung, mittleres Alter der Kohorte ca. 13 Jahre
 Zeile 2: wie Z. 1, mittleres Alter 18,5 Jahre, Eingrenzung der Kohorte
 Zeile 3: Wie Z. 2 incl. Serie II, mittl. Alter 8,1 Jahre, Dosis nach Personenjahren gewichtet
 Zeile 4: Wie Z. 3 nach dem dritten Follow-up
 Zeile 5: Wie Z. 3 nach dem vierten Follow-up
 Zeile 6: Leukämie nach Strahlentherapie eines Hämangioms
 Weitere Erläuterung im Text
 Daten nach [95], [77], [31], [30], [62]

Z.	Fälle	RR	ERR	Gy	ERR/Gy	VD [mGy]	Autoren
1	7	11,7	10,7	0,9	11,9	84	Simpson et al.
2	6	6,3	5,3	0,9	5,9	170	Pifer et al.
3	6	4,1	3,1	0,71	4,4	229	Pifer et al.
4	6	3	2	0,71	2,8	355	Hemp. et al '67
5	7	3,1	2,1	0,71	3	338	Hemp. et al '75
6	9	2,2	1,2	0,38	3,2	310	Lundell, Holm

In der Gruppe nach Thymusbestrahlung waren 90 % der Kinder zum Zeitpunkt der Strahlenbelastung jünger als 6 Monate. In der Gruppe mit Hämangiom war das Durchschnittsalter bei Strahlentherapie 6,5 Monate. In die Kohorte wurden Kinder aufgenommen, die bei der Behandlung jünger als 18 Monate waren, ein Teil befand sich also nicht mehr im Säuglingsalter. Unter den Leukämiefällen nach Strahlenbelastung waren es 14 %.

In einer frühen Publikation der Studie nach Thymusbestrahlung finden sich sieben Leukämien aufgeführt, in den späteren Publikationen nur sechs, was darauf beruht, daß dann die Studie auf Kinder beschränkt worden war, die auch im Upstate New York gelebt hatten. Unter den 302 Kindern, die so aus dem Kollektiv ausgeklammert worden sind, war eine ALL (Fall Nr. 2145), die fünf Jahre nach Bestrahlung aufgetreten war. Ein weiterer Fall, der möglicherweise eine Leukämie war (Fall Nr. 841), war aus allen Berechnungen als Leukämie ausgeschlossen worden, da er im Totenschein als infektiöse Mononukleose deklariert worden war. Wegen fehlender Unterlagen war die Diagnose nicht mehr sicher zu rekonstruieren. Solche diagnostischen Unsicherheiten dürften wohl auch in die Statistik eingegangen sein, aus der die Anzahl der erwarteten Todesfälle abgeleitet worden ist.

Die in einer späteren Publikation präsentierte Fortführung der Studie gibt einen exakten Schlußtermin an (31.12.1959). Das mittlere Alter der Kohorte betrug 18,5 Jahre [77]. 54 % der bestrahlten und bis dahin überlebenden Kinder hatten zu diesem Zeitpunkt das 14. Lebensjahr überschritten. Da aber alle beobachteten Leukämiefälle bis zum 14. Lebensjahr aufgetreten waren, wird das für diese Kohorte berechnete RR deutlich zu niedrig ausfallen. Für die frühere Publikation kann der Schlußtermin nicht genau ermittelt werden. Da für die erste Datenerhebung die Jahre 1952-1953 angegeben worden sind und das jüngste Erkrankungsalter in den Tabellen durch Vergleich mit den genaueren Angaben einer späteren Publikation von Simpson und Hempelmann [96] bei dem Fall eines Schilddrüsenkrebses im Jahr 1953 liegt, dürfte das mittlere Alter der Kohorte damals etwa sechs Jahre niedriger gewesen sein, also knapp 13 Jahre. Dies führt zu etwas falsch zu hohen Werten des relative risk bei einem Vergleich mit den Angaben von Lundell und Holm, die das 15. Lebensjahr mit einbeziehen.

Der Wert des relative risk von 11,7, der sich aus den Daten in der früheren Publikation von Simpson et al. [95] errechnet, ist insofern belastbar, weil die Anzahl der erwarteten Fälle (0,6) mit großer Sorgfalt erarbeitet worden war. In einer späteren Erhebung war eine zweite Kohorte von Kindern erfaßt worden, die mit einer niedrigeren Dosis belastet worden waren (mittlere Hautdosis 126 r statt 329 r). Das mittlere Alter der zweiten Kohorte lag mit 8,1 Jahren erheblich niedriger. Dennoch überschritten bereits 2 % das Alter von 14 Jahren und 22 % fielen in die Altersgruppe von 10-14 Jahre. Wird für die zweite Serie eine gleiche Altersverteilung induzierter Leukämien unterstellt wie in der ersten Serie, wäre mit einer Untererfassung von etwa 28 % zu rechnen. Bei einer Zusammenfassung beider Serien errechnet sich ein relative risk von 4,1. Lundell und Holm zitieren eine spätere Publikation Hempelmanns mit einem relative risk von nur 3 [29]. Dieser Wert entspricht dem Stand des dritten Follow-up [31] und ist das Resultat einer weiteren Verdünnung. Im vierten Follow-up wurde ein weiterer Fall von Leukämie registriert, wodurch sich wiederum ein etwas höherer Wert für das relative risk ergibt [30]. Kasuistische Details fehlen. Aufgrund des inzwischen erreichten Alters der Kohorte,

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

jüngstes Alter im Jahr der vierten Erhebung 1971 14 Jahre, dürfte es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um eine Manifestation im Erwachsenenalter handeln.

Auch bei Unterstellung einiger Fehldiagnosen in der Gruppe der akuten unspezifischen Leukämien und besonders der akuten Stammzell-Leukämien², dürfte im Kindesalter die ALL nach Strahlenbelastung überwiegen (s. Tab. 10, S. 123). In der Studie von Lundell und Holm finden sich eine gesicherte AML sowie andere Formen einer myeloischen Leukämie nach Strahlenbelastung im Säuglingsalter erst mit langer Latenz nach dem 16. Lebensjahr (s. Tab. 11, S. 124).

Tab. 10: Leukämietypen nach Strahlenbelastung im Säuglingsalter
Daten nach [95], [62]

Serie	AU	ALL	SLL	ASL	Autoren
Thymus		3	2	2	Simpson et al.
Hämangiom	11				Lundell, Holm

² In einer der Publikationen [96] wurden die Fälle mit ASL auch als acute myeloblastic leukemia beschrieben, danach aber wieder unter der ursprünglichen Angabe acute stem-cell leukemia aufgeführt [112].

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

Tab. 11: Leukämietypen nach Strahlenbelastung im Säuglingsalter in Abhängigkeit vom Sterbealter und der Dosis
 Therapie eines Hämangioms; gewichtete Dosis des Knochenmarks [Gy]
 Die Dosisgruppe <0,01 Gy diente als Referenzgruppe
 Daten nach [62]

	<0,01Gy	>0,01-0,10 Gy	>0,10 Gy
Alter 0-15			
AU	2	4	5
Alter >=16			
ALL			1
AU	1	1	
AML	2	1	
CML			1
MU	1		1

Auch die Altersverteilung der Leukämien nach einer Strahlenbelastung im Säuglingsalter ist charakteristisch für ALL und zeigt eine Häufung bis zum 5. Lebensjahr (Abb. 57, S. 125). Die Berechnung eines ERR pro Gy über die gesamte Kindheit hinweg führt deshalb zu einer Unterschätzung durch die Verdünnung um etwa den Faktor Zwei (s. Abb. 58, S. 126).

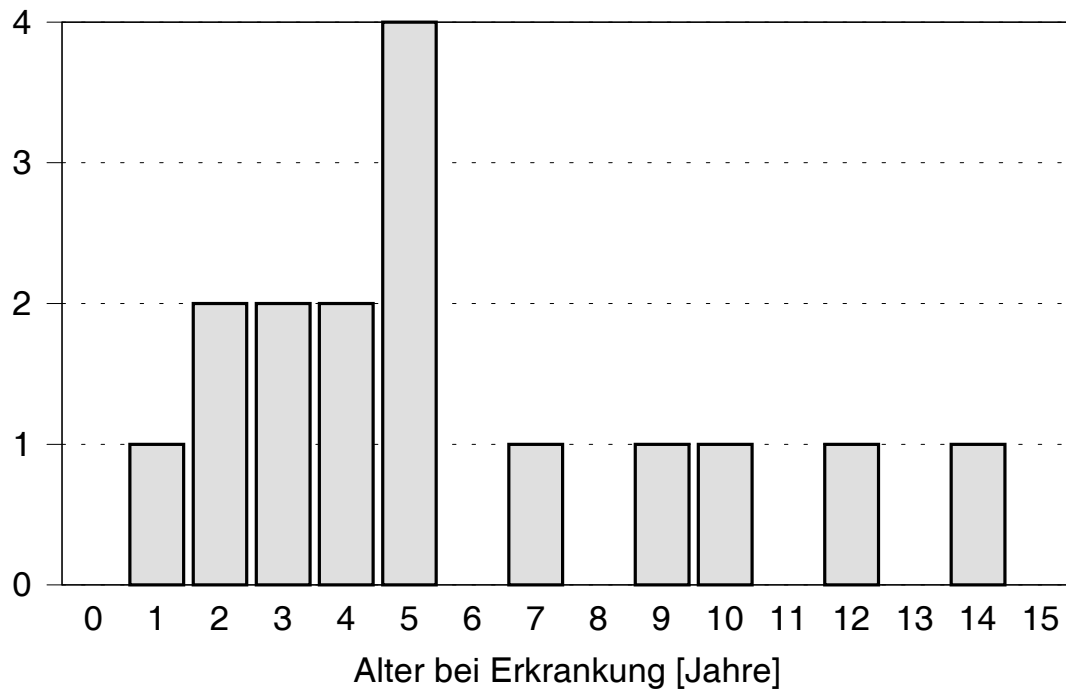


Abb. 57: Häufigkeit kindlicher Leukämie in Abhängigkeit vom Alter bei Erkrankung nach einer Strahlenbelastung im Säuglingsalter
Daten nach [95] und [62]

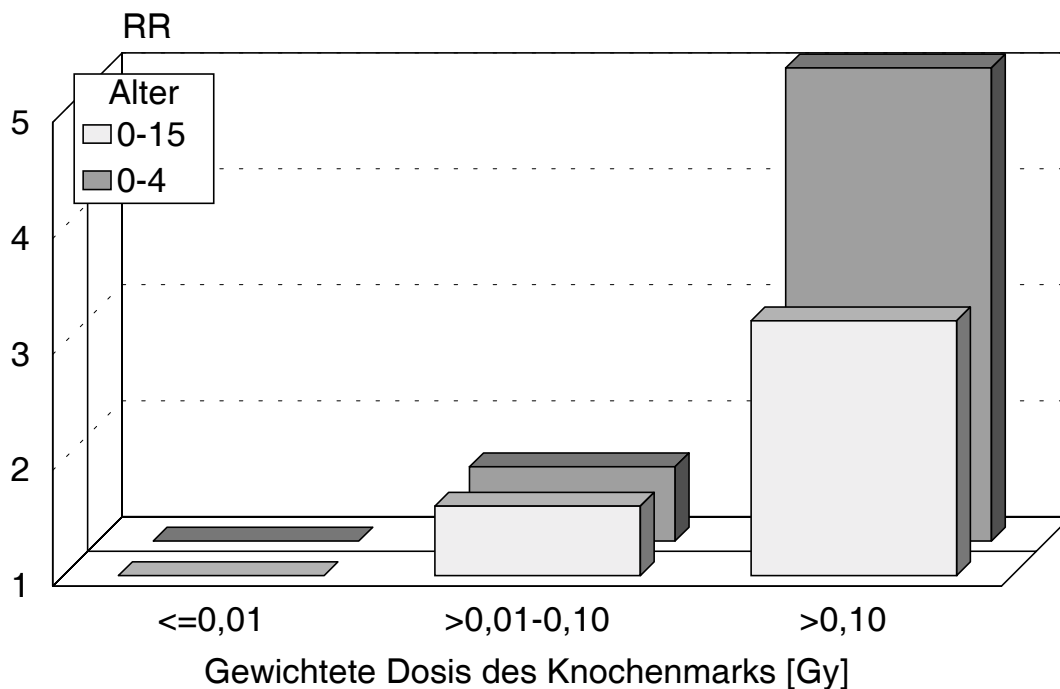


Abb. 58: Leukämie-Mortalität nach Strahlenbehandlung eines Hämangioms im Säuglingsalter
 Relative risk (RR) in Abhängigkeit von der gewichteten Dosis des Knochenmarks
 Die Dosisgruppe $\leq 0,01$ Gy diente als Referenzgruppe (RR=1,0)
 RR für das gesamte Kindesalter 0-15 Jahre und für die Altersgruppe 0-4 Jahre
 Daten nach [62]

II.1.4.7.5 Strahlenbelastung im Kindesalter

Zwei weitere bedeutende Kohorten von Kindern, deren Schicksal nach einer medizinischen Strahlenbelastung verfolgt wird, Kinder nach Bestrahlung der Kopfhaut wegen Tinea capitis, waren im Durchschnitt wesentlich älter. Die israelische Kohorte war auf Kinder bis zum 15. Lebensjahr einschließlich beschränkt worden und hatte zum Zeitpunkt der Bestrahlung ein mittleres Alter von 7,1 Jahren [84]. Bis zum Tod oder zum Abschluß der Studie lag eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 16,8 Jahren. Die Beobachtungszeit reichte also deutlich in das Erwachsenenalter hinein. Da 13 der insgesamt 14 beobachteten Todesfälle durch Leukämie sich in den ersten neun Jahren nach Strahlenbelastung ereigneten, wurde durch die fast doppelt so lange

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

Nachbeobachtungszeit das relative risk auf fast die Hälfte verdünnt. Die Abhängigkeit des relative risk vom Alter bei Bestrahlung ist wegen der kleinen Fallzahlen nicht sehr belastbar (s. Tab. 12, S. 128).

In der Kohorte aus New York lag wegen einer fehlenden Altersbeschränkung das Durchschnittsalter bei Bestrahlung etwas höher, 7,9 Jahre [92]. Bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 20,5 Jahren reichte die Studie noch weiter in das Erwachsenenalter.

Eine Information über den Typ der Leukämien liegt leider nur von der kleineren Kohorte aus New York vor. Bemerkenswert ist, daß trotz eines durchschnittlichen Alters bei Bestrahlung, das deutlich höher liegt als das Alter für das Maximum der spontanen Inzidenz einer ALL, und trotz eines Manifestationsalters, das in das Erwachsenenalter hinein reicht, die ALL der häufigste Typ war. Angaben über das Alter bei Erkrankung einzelner Fälle liegen nicht vor, es wird lediglich mitgeteilt, daß alle innerhalb von 20 Jahren nach der Bestrahlung aufgetreten waren.

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

Tab. 12: Einfluß des Alters bei Strahlenbelastung auf die Mortalität an Leukämie
 Röntgenbestrahlung der Kopfhaut wegen Tinea capitis;
 Altersgruppe, Anzahl der Fälle, relative risk (RR), excess relative risk (ERR), ERR/Gy und
 Verdoppelungsdosis (VD)
 Die geschätzte mittlere Dosis des Knochenmarks betrug 0,3 Gy
 Zeilen 1-4: Daten nach [84]
 Zeile 5: Daten nach [92]

Alter [Jahre]	Fälle	RR	ERR	ERR/Gy	VD [mGy]
0-4	4	1,5	0,5	1,7	588
5-9	9	3,7	2,7	9	111
>=10	1	1,8	0,8	2,7	375
Ø 7,1	14	2,3	1,3	4,3	470
Ø 7,9	4	2,5	1,5	5	200

Tab. 13: Leukämietypen nach Strahlenbelastung im Kindesalter
 Therapie der Tinea capitis)
 Durchschnittsalter bei Strahlentherapie 7,9 Jahre
 Daten nach [92]

ALL	AML	CML
2	1	1

Eine überwiegende oder ausschließliche Häufung von AML im Kindesalter wird lediglich in Studien gesehen, die nach Zweittumoren fahndeten und bei denen praktisch immer eine Chemotherapie eines malignen Primärtumors und häufig noch nicht einmal eine zusätzliche Strahlentherapie vorlag. Die in diesen Gruppen aufgetretene Form der AML als Zweittumor zeigt eine ungewöhnlich kurze Latenzzeit und unterscheidet sich auch dadurch von der radiogenen Form der AML. Weiteres dazu wird im Kapitel **II.1.4.9** abgehandelt.

II.1.4.7.6 Strahlenbelastung im Erwachsenenalter

Hier steht, gemessen an der absoluten Anzahl zusätzlicher Fälle, ohne Zweifel die AML im Vordergrund. Die Verhältnisse sollen jedoch an einigen sehr umfangreichen Studien, es handelt sich jeweils um Kollektive nach Strahlentherapie, also nach Einwirkung hoher, extrem inhomogener Dosen, überprüft werden.

Bei der Leukämiehäufung nach Strahlentherapie der Spondylitis ancylosans [116], weit überwiegend Männer im Alter von 20 bis 40 Jahren bei Behandlung, ist das Überwiegen der AML weit weniger dramatisch, wenn das relative risk betrachtet wird (s. Abb. 59, S. 130).³

³ An dieser Stelle sei daran erinnert, daß es sich bei den diskutierten Befunden der retrospektiven Studie über die Leukämie-Inzidenz in der Elbmarsch um Werte des relative risk handelt.

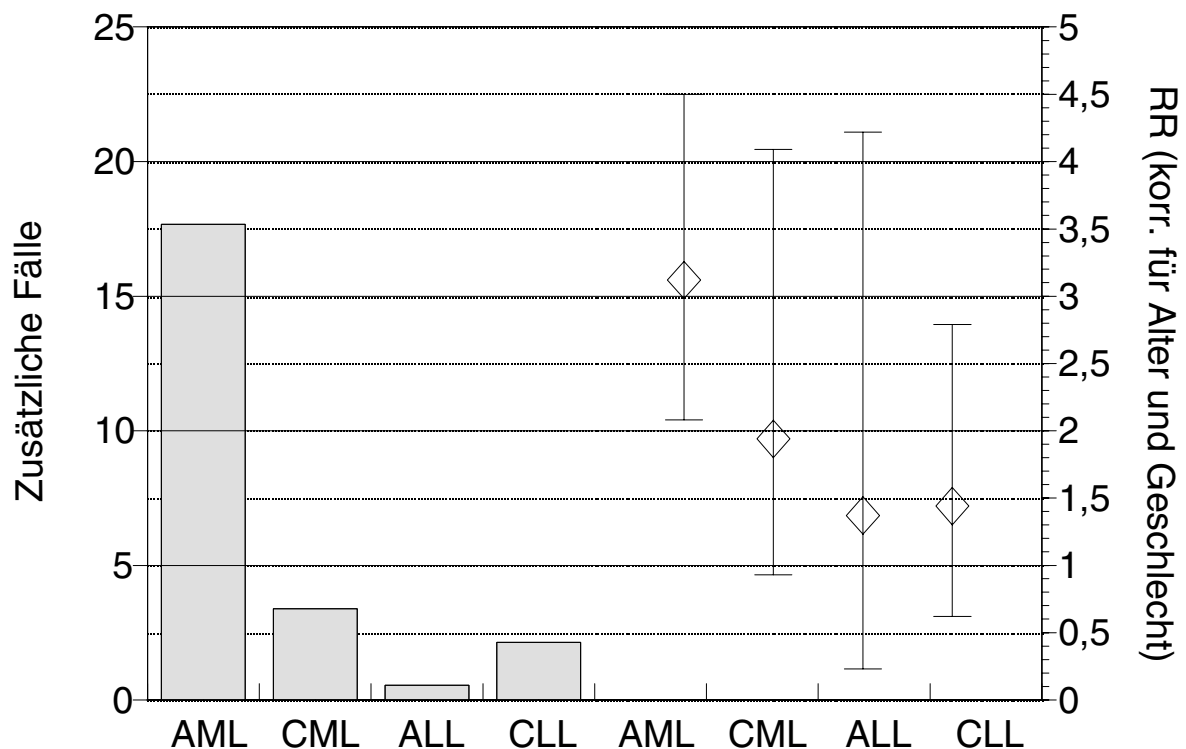


Abb. 59: Verschiedene Typen von Leukämie nach Strahlentherapie einer Spondylitis ancylosans
 Absolute Anzahl zusätzlicher Todesfälle und relative risk (RR), korrigiert für Alter und Geschlecht
 Daten nach [116]

Das Bild wandelt sich weiter bei Analyse des zeitlichen Verlaufs der Mortalität (s. Abb. 60, S. 131). Hier zeigt die CML einen wesentlich früheren Gipfel, der um ein Vielfaches schärfer ausgeprägt ist als der Gipfel im zeitlichen Verlauf der AML, deren vermehrtes Auftreten überdies praktisch lebenslang persistiert. Auch in der neuesten Fortschreibung der Kohorte der Atombombenopfer wird das praktisch lebenslänglich vermehrte Auftreten einer AML nach einer Strahlenbelastung herausgehoben [75].

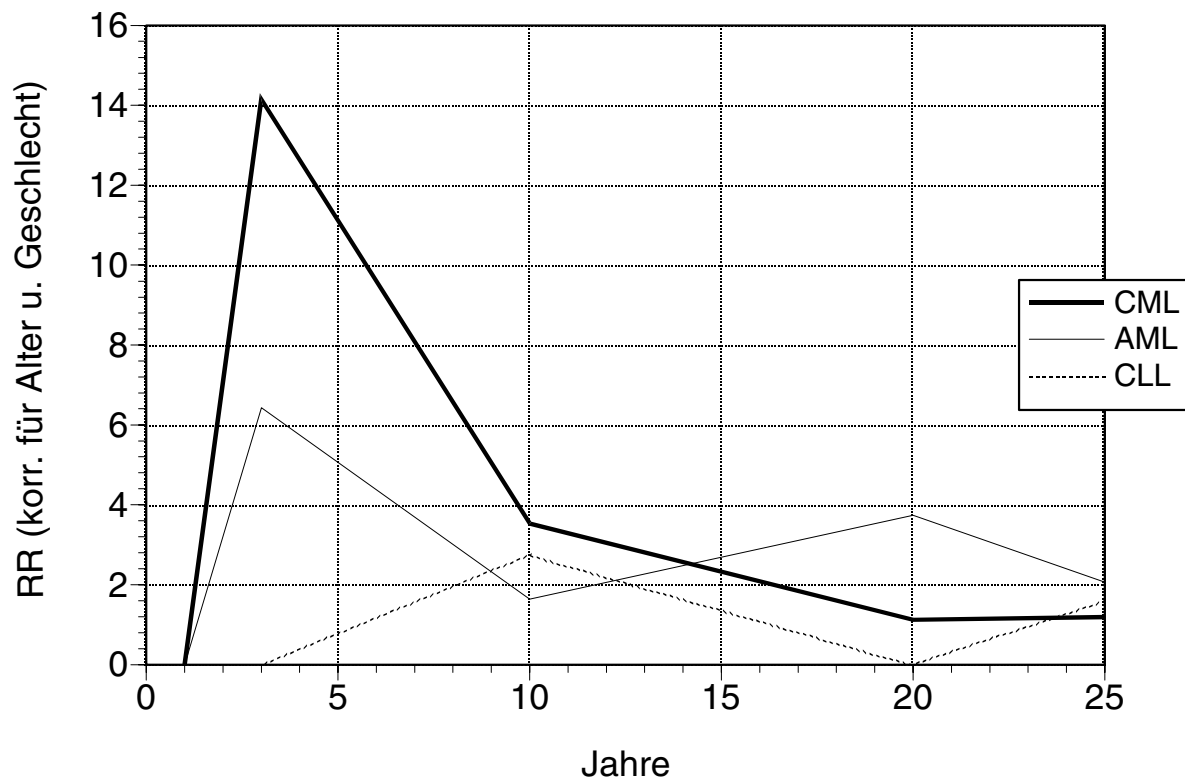


Abb. 60: Relative risk für Todesfälle durch verschiedene Typen von Leukämie in Abhängigkeit von der Zeit nach Strahlentherapie einer Spondylitis ankylosans
Relative risk (RR) korrigiert für Alter und Geschlecht;
Daten nach [116]

Je länger also das Zeitfenster einer statistischen Analyse gewählt wird, um so mehr wird die Häufung der CML verdünnt, ohne daß die AML in gleicher Weise betroffen ist. Umgekehrt wird eine Untersuchung in den ersten Jahren nach einer Strahlenbelastung vor allem eine Häufung der CML und weniger der AML erkennen. Im Niedrigdosisbereich dürfte dieser Effekt noch verstärkt werden, denn nach den Analysen der Atombombenopfern durch die RERF steigt die Dosiswirkungskurve für AML bei hohen Dosen überproportional an (linear-quadratische Funktion), während sie für CML einen linearen Verlauf zeigt. Bei einer Inzidenzstudie wird das unterschiedliche Verhalten der Leukämien noch deutlicher zutage treten, da in der Mortalitätsstatistik wegen der grundsätzlich etwas besseren zeitlichen Prognose der CML deren Häufigkeitsmaximum mehr nach größeren Zeiten hin verschoben wird als bei der AML, die nach wesentlich kürzeren klinischen Verläufen zum Tode führt. Zudem wird in einer Mortalitätsstatistik die CML unterrepräsentiert sein, da der Tod häufig erst nach einem Übergang in eine akute Leukämie eintritt, in 70 % dabei in eine AML [117].

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

Allerdings ist diese Auswertung mehr dazu geeignet, den unterschiedlichen Anteil der verschiedenen Typen der Leukämie an der Leukämie-Mortalität in Abhängigkeit von der Zeit nach Exposition darzustellen, als den korrekten Verlauf des TSE-Effektes. Denn 31,3 % der Kranken hatten mehrere Serien einer Strahlentherapie mit einer Behandlungsdauer von mehr als einem Jahr erhalten. Zudem waren Kranke, die nur eine einzige Behandlungsserie erhalten hatten, nur neun Jahre verfolgt worden, alle anderen bis zu 32 Jahren. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer nach Abschluß der Behandlung betrug 17,6 Jahre.

Ein analoges Bild liefert die Untersuchung der Leukämien nach Strahlentherapie gutartiger gynäkologischer Erkrankungen (s. Abb. 61, S. 133 und Abb. 62, S. 134) [41]. Hier liegt zwar eine abweichende Klassifikation der Leukämietypen vor. Im Erwachsenenalter dürfte es jedoch sich bei einer AL überwiegend um eine AML handeln. Im Gegensatz zum Kollektiv der Spondylitiskranken weicht hier die Sensitivität pro Dosis um etwa eine Größenordnung nach unten von einem entsprechenden Kollektiv der Atombombenopfer ab. Neben einer medizinischen Bias wirft das die Frage auf, ob eine Mitbelastung der Leber und Milz als Organe, in denen pluripotente, zur Differenzierung in blutbildende Zellen fähige Stammzellen residieren, für die quantitative Ausprägung der radiogenen Leukämie beim Menschen relevant ist.

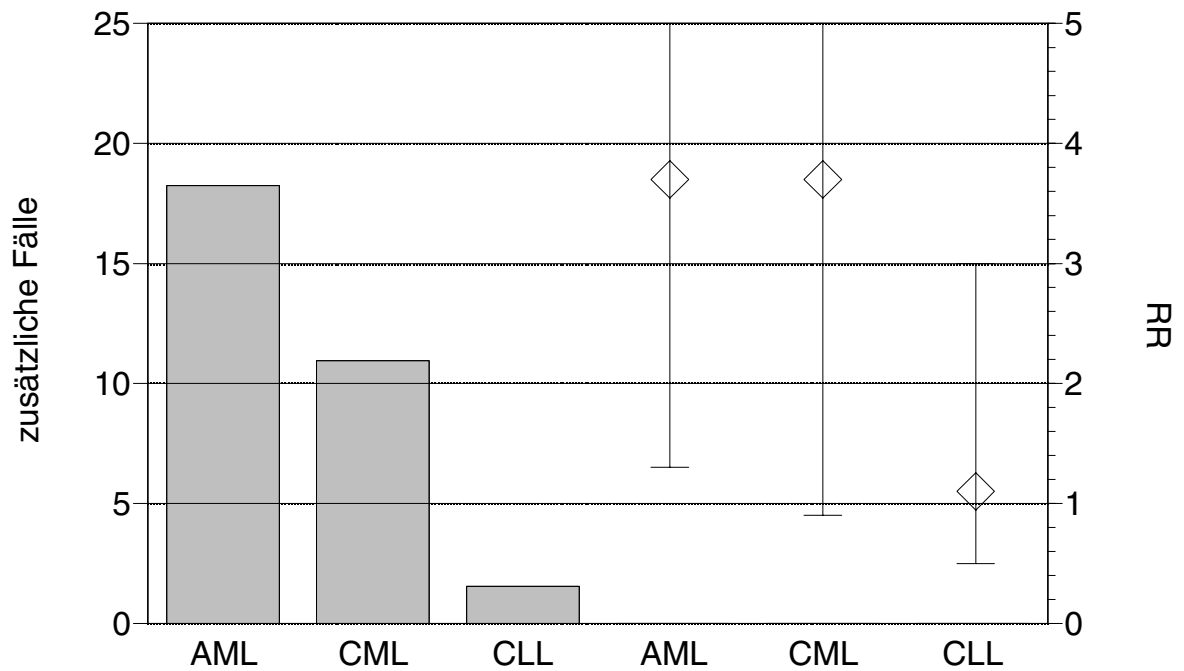


Abb. 61: Todesfälle durch verschiedene Typen von Leukämie nach Strahlentherapie gutartiger gynäkologischer Erkrankungen
Absolute Anzahl zusätzlicher Todesfälle und relative risk (RR)
AML: Alle Formen der akuten Leukämie ohne ALL (fünf zusätzliche Fälle)
Daten nach [41]

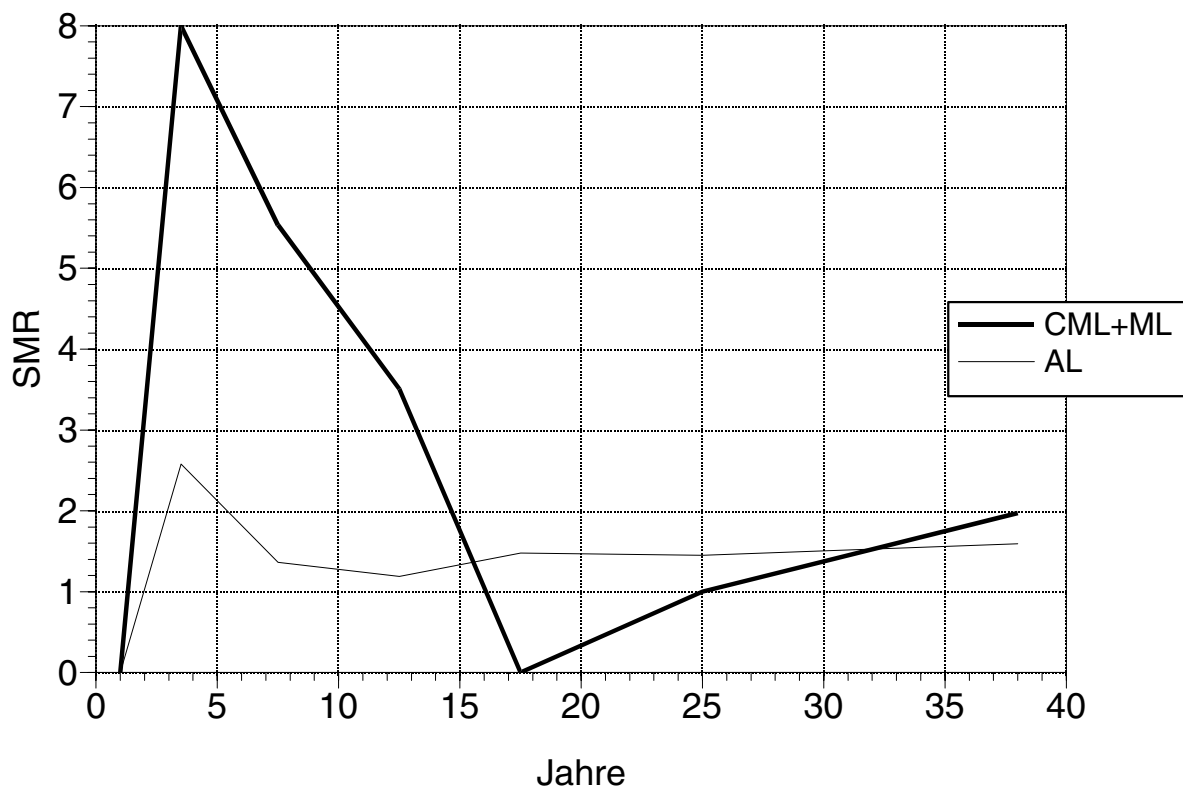


Abb. 62: Standardisierte Mortalitätsrate (SMR) für verschiedene Typen von Leukämie in Abhängigkeit von der Zeit nach Strahlentherapie gutartiger gynäkologischer Erkrankungen
 AL: 20 % ALL, 52 % AML, 28 % sonstige ANLL
 ML: Nicht weiter spezifizierte nicht akute myeloische Leukämien
 Daten nach [41]

Diese beiden Kollektive hatten einen relativ jungen Altersdurchschnitt und hohe Überlebenszeiten im Gegensatz zu dem Kollektiv älterer Frauen nach Strahlentherapie eines Cervix-Karzinoms, in dem nur eine kleinere Gruppe länger überleben konnte [12]. Deshalb ist es plausibel, daß die zusätzlichen Fälle einer AL, unter allen AL 70,5 % AML und 16,7 % ALL, bereits in der absoluten Zahl nicht so ausgeprägt sind und sich schon im Gesamtkollektiv das relativ hohe relative risk der CML zeigt (s. Abb. 63, S. 135). Die Beurteilung des zeitlichen Verlaufs der Häufigkeit zusätzlicher Leukämien nach der Strahlentherapie wird nicht nur durch die sehr dünne Statistik nach längeren Überlebenszeiten, sondern auch durch die ungewöhnliche Bildung von Gruppen erschwert [13]. Bei dem Resultat des Versuches, die CML aus den vorhandenen Gruppen heraus zu rechnen, muß beachtet werden, daß in dieser Gruppe noch die ALL enthalten ist, die in dem erweiterten Kollektiv bei dieser Vorgehensweise etwa 23 % Anteil gehabt hätte [12]. Deshalb wurde diese Gruppe in Abb. 64 (S. 136) als CL bezeichnet.

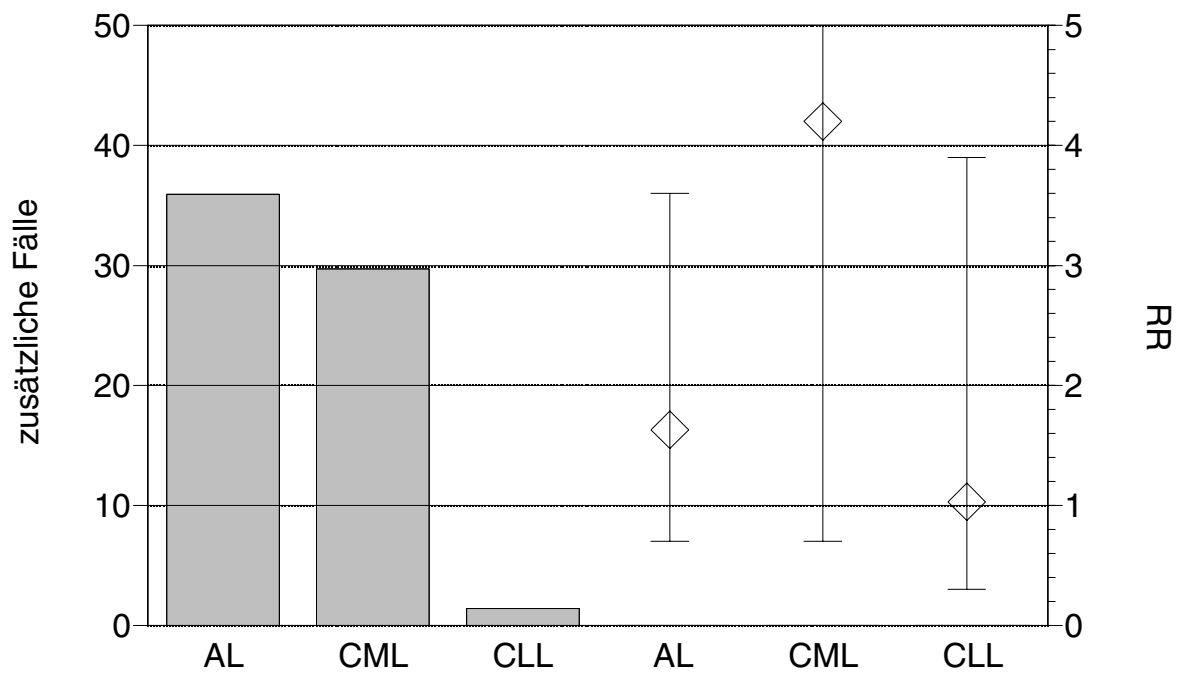


Abb. 63: Erkrankungen an verschiedenen Typen von Leukämie nach Strahlentherapie eines Cervix-Karzinoms
Absolute Anzahl zusätzlicher Erkrankungen und relative risk (RR)
Daten nach [12]

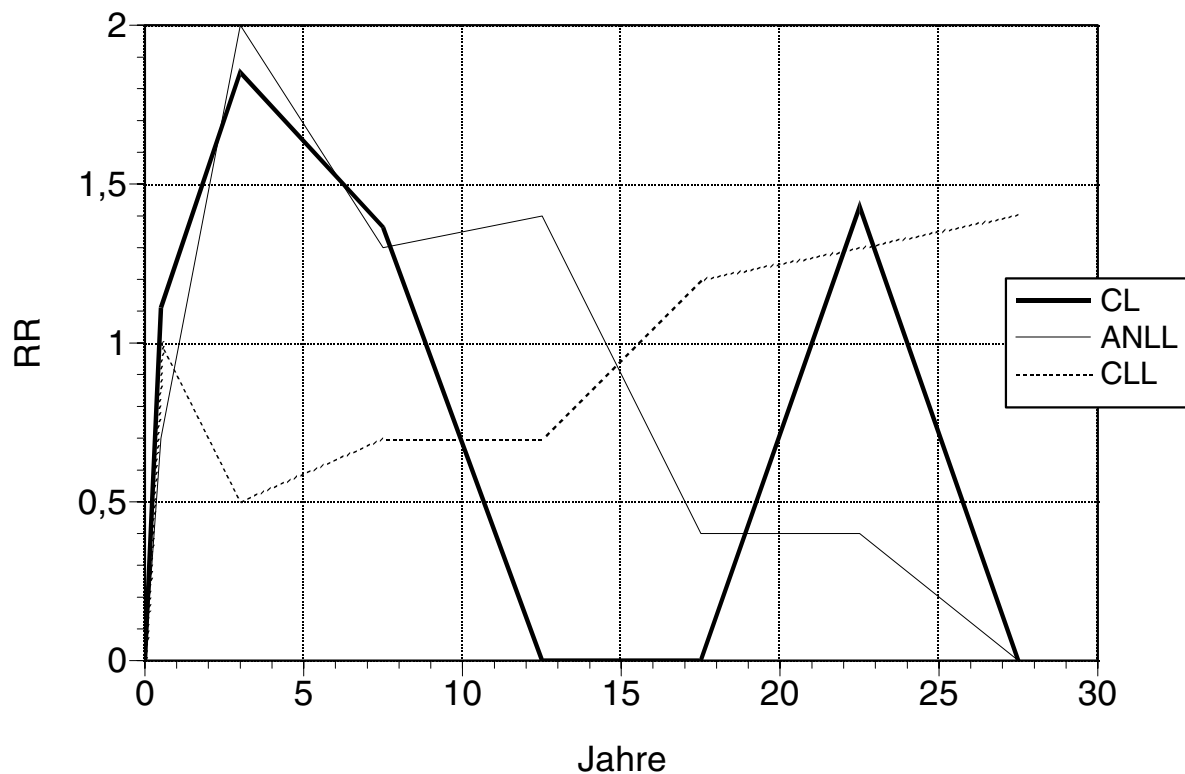


Abb. 64: Relative risk (RR) für verschiedene Typen von Leukämie in Abhängigkeit von der Zeit nach Strahlentherapie eines Cervix-Karzinoms
 CL: Alle Formen der Leukämie ohne ANLL und CLL, also überwiegend chronische myeloische Leukämie, aber auch, geschätzt nach [12], ca. 20 % ALL
 Daten nach [13]

Die besondere Bedeutung der CML als radiogene Form der Leukämie wird schließlich durch die Fallkontrollstudie von Preston-Martin et al. belegt [80]. Das excess relative risk pro Gray übersteigt im zeitlich protrahierten Verlauf den mittleren Wert der Atombombenopfer erheblich (Abb. 65, S. 137). Im Häufigkeitsgipfel entspricht es einer Verdoppelungsdosis von 13 mGy. Preston-Martin et al. diskutieren dazu als Ursache eine Untererfassung der Strahlenbelastung. Allerdings ist angesichts der neueren Erkenntnisse über den Wirkungsunterschied der Röntgenstrahlung gegenüber der Atombombenstrahlung dieser Befund ohne weiteres plausibel [107]. Dies gilt auch für die hier wesentlich längere Latenzzeit im Vergleich zu den Befunden nach Strahlentherapie. Denn die Analyse der Atombombenopfer zeigt gerade für die CML eine ausgeprägte inverse Korrelation der Latenzzeit zur Dosis [17]. Die längere Latenzzeit nach einer Röntgendiagnostik kann auch z.T. darauf beruhen, daß nicht nur eine Exposition zu ausschließlich einem Zeitpunkt den Effekt verursacht hat. Schließlich

kann der niedrige mittlere Wert bei den Atombombenopfern nicht zuletzt durch falsch niedrige Werte aus der Stadt Nagasaki verursacht worden sein.

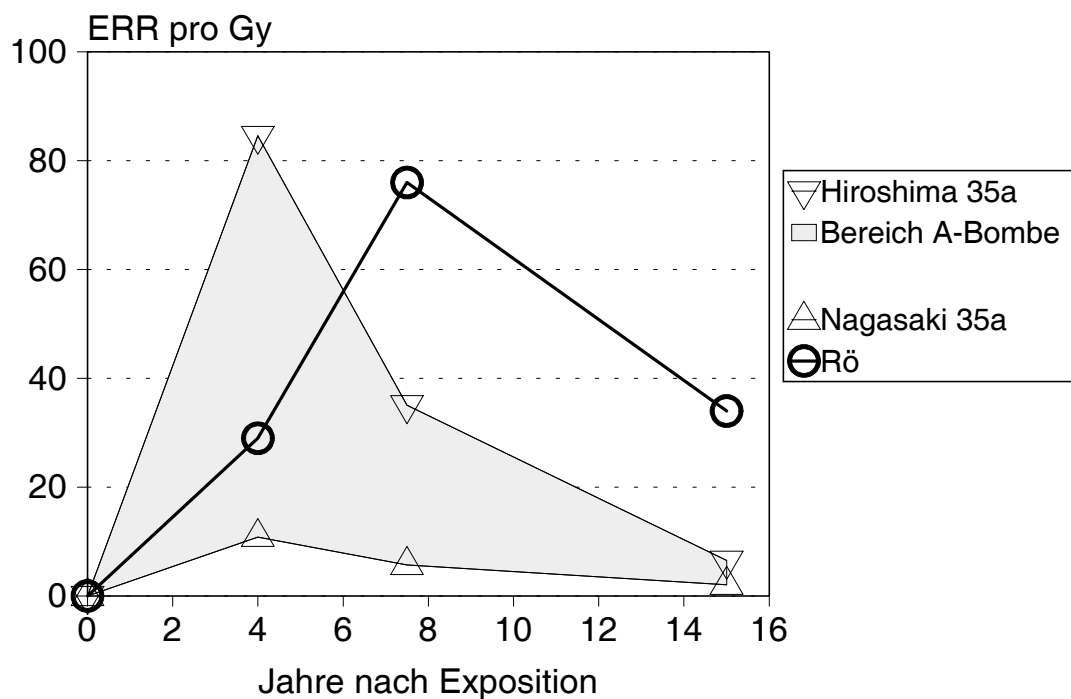


Abb. 65: Excess relative risk für CML nach Röntgendiagnostik

Rö: Röntgendiagnostik; Daten nach [80]

Im Vergleich dazu berechnete Werte nach den Formeln für das excess absolute risk und die spontane Inzidenz der Atombombenopfer von Hiroshima und Nagasaki (Werte für Männer und Frauen im Alter von 35 Jahren bei Exposition gewichtet nach dem Zahlenverhältnis der Geschlechter in der Studie von [80])

Daten nach [79]

II.1.4.8 Leukämien nach Exposition gegenüber dichtungisierender Strahlung

II.1.4.8.1 Alphateilchen

Nicht nur nach einer Strahlentherapie mit lockerionisierenden Strahlen, auch nach einer Exposition gegenüber dichtungisierenden Strahlen wurde in einigen Studien das Auftreten einer Leukämie seltener beobachtet, als nach den Erfahrungen mit den Atombombenopfern und im Bereich niedriger Dosen erwartet wurde. Insbesondere wurde nach Inkorporation hoher Dosen von Radium eine erhöhte Leukämie-Mortalität vermisst. Mole hat dies als einen falsch negativen Befund interpretiert [67]. Er vermutete als Ursache konkurrierende vorzeitige Todesfälle durch Infektionen im Verlaufe eines MDS oder in einer aleukämischen oder frühen Phase einer offenen Leukämie vor Diagnosenstellung. Auch stellt sich die Frage, ob die verwendeten Dosisfaktoren die Strahlenbelastung des Knochenmarks zutreffend beschrieben haben und ob die strahlensensiblen Zellen für die Induktion einer Leukämie nicht auch in Leber oder Milz zu suchen sind.

Die Mortalitätsstatistik der Thorotrast-Fälle zeigte jedoch ein vermehrtes Auftreten von Leukämie [2, 70, 115]. Allerdings waren auch nach dieser Exposition die berechneten Werte für das Risiko um etwa eine Größenordnung niedriger, als sie zu erwarten gewesen wären, wenn die verwendete Dosimetrie, sehr problematisch für Alphastrahlen, korrekt war und ein Qualitätsfaktor von Zwanzig den Empfindlichkeitsunterschied zwischen Alphastrahlen und der Strahlung der Atombomben zutreffend beschrieben hat. Bei den dänischen Patienten wurde eine hochsignifikante Relation zwischen der berechneten Dosis des Knochenmarks und dem SIR auf der Basis des Krebsregisters beobachtet [2]. Jedoch konnte innerhalb der Thorotrast-Fälle aller Studien kein signifikanter Einfluß des injizierten Volumens an Thorotrast beobachtet werden. In einer multivariaten Analyse wurde ein nichtsignifikanter Parameter von 0.276 als Faktor der kumulierten Dosis bestimmt [2]. Die Inzidenz war streng mit der spontanen Inzidenz korreliert und stieg überproportional mit zunehmendem Lebensalter an, insbesondere zeigte sich eine kombinierte Beeinflussung durch die Dosisleistung und die Expositionszeit.

Die Thorotrast-Fälle zeigten überdies noch spezielle Merkmale. Ein MDS wurde sehr häufig beobachtet. Das Zahlenverhältnis zu allen myeloischen Leukämien betrug 6,7:10, während bei den Atombombenopfern nur ein Anteil von 1:10 registriert worden war [16]. Eine sehr seltene Form der AML ist die Erythroleukämie, nach der FAB-Klassifikation als Untergruppe M₆ eingeordnet. Ihr spontanes Auftreten beschränkt sich auf 2 % Prozent aller Leukämien. Unter den Atombombenopfern,

bei denen sich Fälle von M_6 in der Gruppe mit einer Dosis von mehr als einem Gray vermehrt fanden, war die Häufigkeit dreifach höher und betrug 6,6 %. Die Thorotrast-Fälle zeigten mit 14 % eine siebenfache Steigerung der Häufigkeit.

Die beschriebenen Beobachtungen einer niedrigen RBW der Alphastrahlung für die Induktion einer Leukämie stehen in einem starken Gegensatz zu der Hypothese von Henshaw et al., die eine RBW gegenüber der Atombombenstrahlung im Bereich von 20-180 annehmen [32].

Diese Diskrepanz kann mehrere Ursachen haben:

Nach der Hypothese Schmitz-Feuerhakes dürfte eine chronische Exposition mit einer hohen Dosisleistung zunehmend ineffektiv werden. Sie nimmt eine zeitlich begrenzte Bildung von mutierten Stammzellen an, die durch eine Veränderung des Genoms aus anderen Ursachen eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber einer zusätzlichen Exposition durch ionisierende Strahlen erworben haben [88]. Außerdem kann ein konkurrierender Zellkillingeffekt nicht ausgeschlossen werden. Von noch größerer Bedeutung können spezielle geometrische Verhältnisse im mikroskopischen Bereich zwischen der Zelle und ihrem Organell, aus denen die Alphateilchen stammen, und dem Trefferort in der spezifischen Zielzelle sein, insbesondere auch für die Induktion eines MDS oder einer M_6 -AML. Schließlich können die besonders schweren Schäden, die ein dichtungisierendes Alphateilchen im Genom anrichtet, spezifisch die Entwicklung einer M_6 -AML fördern, wie bereits in Kapitel II.1.4.3.5 ausgeführt worden war.

Wahrscheinlich ist es unzulässig, Beobachtungen aus dem Bereich sehr hoher Dosisleistungen in der Größenordnung von 100 mGy pro Jahr, wie sie bei den Thorotrast-Fällen berechnet worden sind, in den Bereich sehr niedriger Dosisleistungen in der Größenordnung von 10 μ Gy pro Jahr zu übertragen, von einer Art der Quelle einer Alphastrahlung auf die andere zu schließen und erst recht, einen einfachen Vergleich mit der einmaligen Exposition durch eine Photonenstrahlung anzustellen. Hier dürften die Grenzen des Konzepts der Äquivalentdosis erreicht oder überschritten sein.

Einige andere epidemiologische Beobachtungen unterstützen den Befund einer hohen Auslösewahrscheinlichkeit von Leukämie durch niedrige Dosen und Dosisleistungen einer Alphastrahlung. Lyman et al. beschrieben eine Assoziation von gehäuftem Auftreten einer Leukämie mit einer Kontamination des Grundwassers durch Radium [63]. Eine gehäufte Inzidenz in der Umgebung einer Uranaufarbeitungsanlage konnte mit einer Kontamination des Trinkwassers der Wohngemeinde durch Radium in Verbindung gebracht werden [34, 36]. Die Wissenschaftler des OSCC haben eine signifikante (nichtlineare) Korrelation zwischen der Radonkonzentration in den

Wohnungen und der Häufigkeit von Leukämie in den ersten zehn Lebensjahren nachgewiesen [52]. Die Verdoppelungsdosis entsprach 166 Bq/m³.

Schließlich muß diskutiert werden, ob die von Henshaw et al. beim Vergleich verschiedener Länder beschriebene Korrelation von Leukämie im Kindesalter und der Radonkonzentration [32] nicht zumindest teilweise eine scheinbare Korrelation ist, weil auch andere Strahlenarten, vor allem die Gammastrahlung, indirekt mit der Radonkonzentration korreliert sind. Nicht zuletzt zeigt die Radonkonzentration eine starke Abhängigkeit von der geographischen Breite, die ihrerseits auch auf Meereshöhe wiederum eine Korrelation zur Dosisleistung kosmischer Neutronen aufweist [113]. Der Eindruck eines geringfügigen Beitrags der Neutronen zur natürlichen Strahlenbelastung wird durch das Mißverständnis hervorgerufen, den für Zwecke des Strahlenschutzes empfohlenen Strahlungswichtungsfaktor (Qualitätsfaktor) für die Beschreibung einer realen RBW zu halten.

II.1.4.8.2 Neutronen

Was die Frage der leukämogenen Wirksamkeit von Neutronen anbelangt, können aus dem humanmedizinischen Bereich erste epidemiologische Befunde am fliegenden Personal herangezogen werden.

Band et al. beobachteten in einer Kohorte von 2.740 Piloten der Air Canada das Auftreten von neun Fällen einer Leukämie (5,47 Fälle waren erwartet worden, SIR = 1,65) [3]. Der SIR für myeloische Leukämie (O/E 7/2,39, SIR = 2,93) und für AML (O/E 6/1,27, SIR = 4,72) waren signifikant erhöht ($p = 0,01$ bzw. $0,002$). Die mittlere Dosisleistung durch die berufliche Strahlenbelastung war unter Berücksichtigung der geomagnetischen Breite mit 6 mSv pro Jahr berechnet worden. Bei einer mittleren Lebensarbeitszeit von 20,8 Jahren ergab sich damit eine berufliche Lebensdosis von 124,8 mSv. Die Autoren der Originalarbeit hatten das excess relative risk für alle Typen einer Leukämie außer CLL entsprechend der Altersverteilung in der Kohorte mit Anwendung der Werte für das relative risk nach BEIR V berechnet und als Resultat 0,04 für die angenommene Dosisleistung von 6 mSv/Jahr erhalten, also ein $ERR_{1\text{ Sv}}$ von 32. Die SIR von 1,88 für diese Diagnosegruppe erforderte aber eine biologisch äquivalente Lebensdosis von 2.777 mSv. Die Diskrepanz zwischen diesen beiden Lebensdosen entspricht einem Faktor von 22. Dies unterstreicht die These, daß die Wichtungsfaktoren für Neutronen im Strahlenschutz revidiert werden müssen [55].

II.1.4.9 Leukämie als Zweittumor

II.1.4.9.1 Einleitung

Nach einer Tumortherapie tritt gehäuft als Zweittumor auch eine Leukämie auf. Dabei steht die AML auffallend im Vordergrund. Da häufig in der Behandlung des Erstumors eine Strahlentherapie eingesetzt worden war, wurde dies auch als Argument für die These herangezogen, die AML sei die strahlentypische Leukämie,

Eine differenzierte Betrachtung ergibt jedoch ein anderes Bild.

Beachtet werden muß das Alter der Patienten zur Zeit der Therapie des Erstumors und die Art der Behandlung.

II.1.4.9.2 Therapie des Erstumors im Erwachsenenalter

In einer umfangreichen Studie einer Kohorte von 82.700 Frauen nach der Therapie eines Mammakarzinoms wurden 90 Fälle mit einer Leukämie oder einem MDS einer Fall-Kontroll-Studie zugeführt [19]. Nach einer Strahlentherapie waren eine ALL und CML mit der gleichen relativen Häufigkeit vermehrt aufgetreten wie eine ANLL und MDS, obwohl in der absoluten Anzahl die ANLL mit 74 Fällen und die MDS mit 6 Fällen weitaus häufiger waren, als die 7 CML und 3 ALL (s. Tab. 14, S. 141). Ohne Einsatz einer Strahlentherapie wurden weder eine ALL noch eine CML beobachtet, aber für ANLL und MDS ein vierfach höheres relative risk als nach Strahlentherapie.

Tab. 14: Relative Risk für verschiedene Typen einer Leukämie als Zweittumor nach Strahlentherapie oder Chemotherapie eines Mammakarzinoms
Daten nach [19]

Therapie	ALL, CML	ANLL, MDS
Strahlentherapie	2,1	2,1
Chemotherapie	0	8,7

Die vorherrschende Bedeutung bei der Auslösung der ANLL durch eine Chemotherapie konnte alkylierenden Substanzen zugemessen werden. Sie erhöhten das relative risk auf den Wert 10,0, in Kombination mit einer Strahlentherapie auf 17,4 (s. S. 66, S. 143). Es scheint sich bei dem Zusammenwirken beider Einflußfaktoren um einen nahezu multiplikativen Prozeß zu handeln, wobei jedoch die Chemotherapie mit alkylierenden Substanzen weit im Vordergrund steht. Für Cyclophosphamid und besonders für Melphalan wurde jeweils ein signifikanter Trend des relative risk in Abhängigkeit von der Dosis und der Behandlungszeit gefunden. Bei einer Behandlungsdauer mit dem besonders leukämogenen Melphalan von mehr als 15 Monaten stieg das relative risk sogar auf 105 an.

Eine signifikante Korrelation des relative risk bestand auch zur gewichteten Strahlendosis des roten Knochenmarks. Es wird aber deutlich, daß in einer Gruppe, deren Schicksal nach einer Karzinomtherapie ohne eine Differenzierung in die verschiedenen Arten der Nachbehandlung verfolgt wird, die Häufigkeit einer Leukämie von den ANLL, der AML und des MDS durch Chemotherapie, dominiert wird und der Effekt einer Strahlentherapie daneben kaum sichtbar wird.

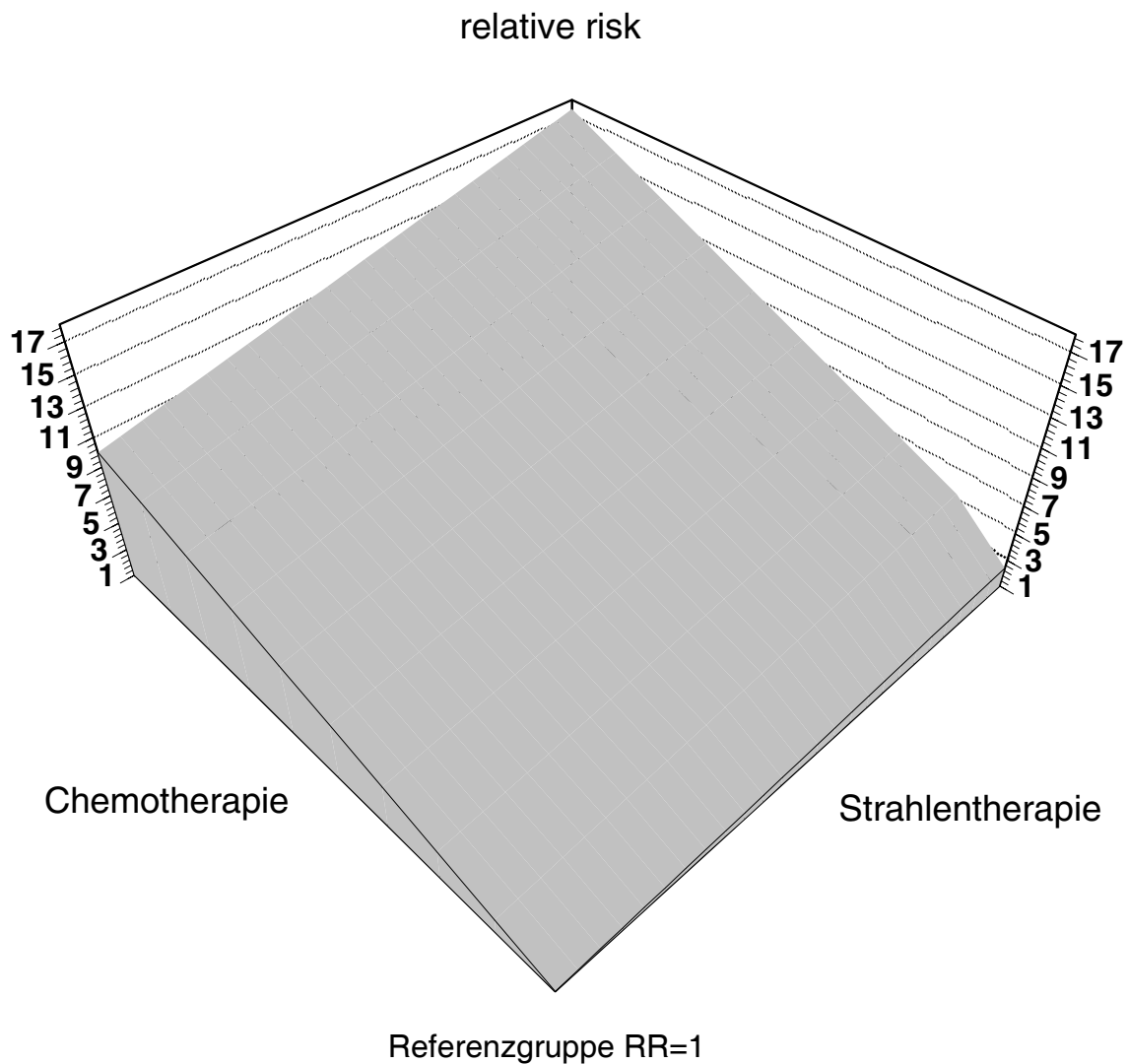


Abb. 66: Relative risk für Leukämie nach Strahlentherapie und/oder Chemotherapie
Nachbehandlung eines Mammakarzinoms. Chemotherapie mit alkylierenden Substanzen
Relative risk von ANLL und MDS
Die Fall-Kontroll-Gruppe ohne Strahlentherapie und Chemotherapie diente als
Referenzgruppe und hatte definitionsgemäß ein RR = 1
Daten nach [19]

Das relative risk einer ANLL als Zweittumor nimmt signifikant mit dem Quadrat des Alters bei Chemotherapie eines Erwachsenen zu. Da die Inzidenz einer spontanen ANLL mit zunehmendem Lebensalter ebenfalls in einer quadratischen Funktion zunimmt, stützt das ein relative risk-Modell für die Induktion einer Leukämie durch die Chemotherapie.

II.1.4.9.3 Therapie des Ersttumors im Kindesalter

Das Alter zum Zeitpunkt der Therapie hat einen so großen Einfluß auf den Typ der Leukämie, daß auch innerhalb des Kindesalters eine Unterscheidung verschiedener Lebensabschnitte sinnvoll ist. Schließlich ist auch der spontan vorherrschende Typ stark vom Alter des Kindes abhängig (s. Kapitel II.1.4.7.3). Aus einer Reihe von Publikationen über Zweittumore nach Therapie eines Malignoms mit Strahlentherapie und Chemotherapie, die ausreichende klinische Kasuistiken enthielten, konnte die Übersicht in Tab. 15 (S. 144) zusammengestellt werden. Nach einer Exposition in einem Lebensalter unter 10 Jahren traten fast so viele ALL und AU auf wie ANLL, erst bei höherem Lebensalter zeigte sich die Dominanz der ANLL.

Tab. 15: Typ der Leukämie als Zweittumor in Abhängigkeit vom Alter bei Behandlung des Ersttumors mit Strahlentherapie und Chemotherapie
Bei 2 ALL und 1 ANLL in der Altersgruppe 0-9 Jahre nur Strahlentherapie
Daten nach **14, 20, 57, 78, 87**

Alter [Jahre]	ALL, AU	ANLL
0-9	4	5
10-14	0	4

Bemerkenswert ist die außerordentlich kurze Latenzzeit für die Entwicklung einer AML nach Chemotherapie, die sich markant von dem Verhalten einer radiogenen Leukämie unterscheidet (s. Abb. 67, S. 145).

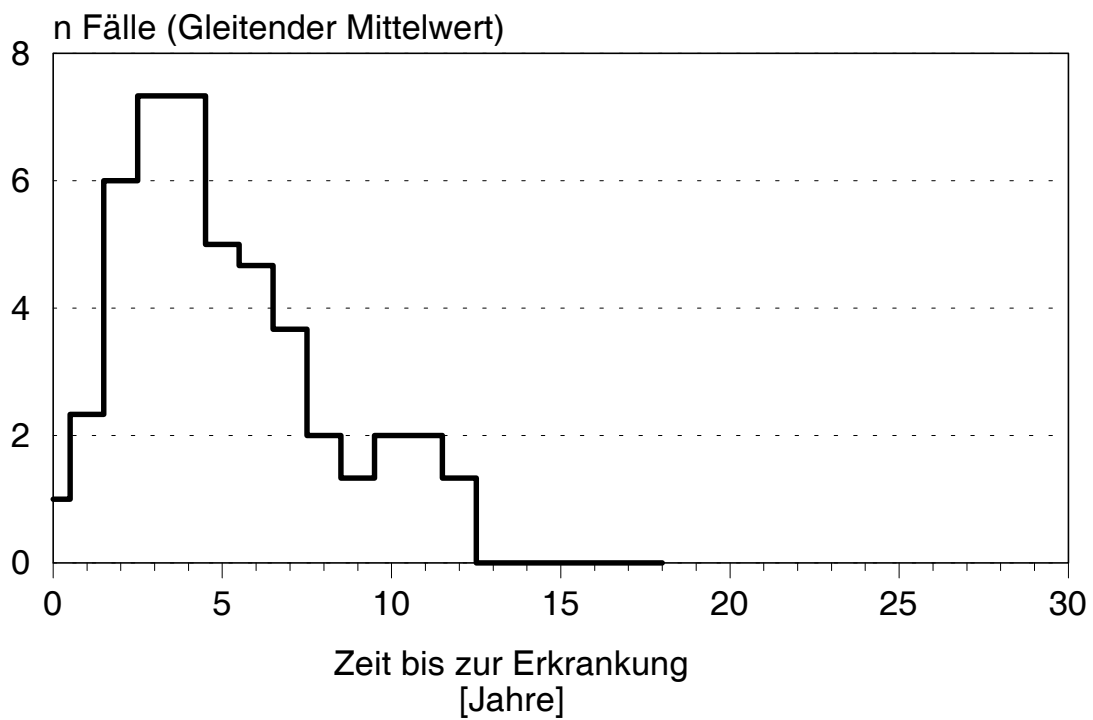


Abb. 67: Zeit bis zur Erkrankung an einer Leukämie nach Chemotherapie
Daten nach [1, 10, 66]

II.1.4.10 Zusammenfassung

II.1.4.10.1 Formale und inhaltliche Struktur des Beitrages

Im Zentrum stehen die absolute und relative Häufung kindlicher Leukämien und das erhöhte relative risk einer CML der Erwachsenen in der Umgebung des AKW Krümmel. Gegen einen ursächlichen Zusammenhang war vorgebracht worden, die erforderlichen Strahlendosen seien so hoch, daß sie in der Umgebung dieses AKW nicht aufgetreten sein konnten. Überdies war behauptet worden, eine kindliche ALL werde durch niedrige Strahlendosen nicht oder nur selten ausgelöst, die strahlentypische Leukämie sei bei Kindern wie Erwachsenen eine AML.

Die Auseinandersetzung mit diesen Fragen zentriert sich hier auf die Leukämien im engeren Sinne.

II.1.4.10.2 Die besondere Stellung der Leukämie unter den strahleninduzierten Tumoren

Leukämien sind nach einer Strahlenbelastung nur für etwa 10% der Schadenserwartung an Todesfällen durch bösartige Tumore verantwortlich. Dennoch eignen sie sich besonders, auf eine Strahlenbelastung als Ursache zusätzlicher Gesundheitsschäden aufmerksam zu machen. Gründe dafür sind: Das hohe relative risk für die radiogene Auslösung, die niedrige spontane Häufigkeit, die kurze Latenzzeit und die zeitliche Dichte der Erkrankungen.

II.1.4.10.3 Ergebnisse der RERF zur Leukämie

Mit großem Aufwand und unter persönlicher Mitwirkung des führenden Mitarbeiters der FAB-Arbeitsgruppe Bennett waren die Diagnosen der Leukämiefälle unter den Atombombenopfern revidiert worden. Die Zahl der Fälle war über die Mortalitätsstatistik der LSS hinaus durch Erfassung der Inzidenz in Hiroshima und Nagasaki erweitert worden. Die Dosiswirkungsbeziehung für die verschiedenen Leukämietypen ist extrem unterschiedlich. Die in Nagasaki endemische ATL, hervorgerufen durch das HTLV-1-Virus, zeigt keinen erkennbaren Dosiseffekt. Die ALL hat ein etwa dreifach und die CML ein etwa zweifach größeres excess relative risk im Vergleich zur AML. CLL,

MDS und Haarzellen-Leukämien waren aufgrund der geringen Anzahl in einer Sammelgruppe zusammengefaßt worden, deren Dosisseffekt etwa dem der AML entspricht. Da die AML spontan und nach einer Strahlenbelastung absolut gesehen der häufigste Typ ist, muß bei der Analyse epidemiologischer Daten sorgfältig zwischen absoluten und relativen Häufigkeitsvergleichen differenziert werden.

Die Ausprägung des relative risk wird durch das Alter bei Strahlenbelastung, das Geschlecht, der nach der Strahlenbelastung vergangenen Zeit (TSE) und dem Ort der Atombombenexplosion so modifiziert, daß Betrachtungen von Mittelwerten ein völlig falsches Bild ergeben können. In Hiroshima war das relative risk für eine CML zu Beginn der Beobachtungsperiode, dem 5. Jahr nach der Atombombenexplosion, am höchsten. Für einen Mann von 25 Jahren ATB beträgt die Verdoppelungsdosis dann nur etwa 5 mSv. Wegen der niedrigen spontanen Inzidenz geht die Verdoppelungsdosis bei Männern mit abnehmendem Lebensalter weiter zurück, bis zum 10. Lebensjahr um eine Größenordnung.

Auch die Fortschreibung der Mortalitätsstatistik bis 1990 bestätigt die Beobachtungen nach einer Strahlentherapie, daß nach einer Strahlenbelastung praktisch lebenslänglich eine erhöhte Gefährdung für eine Leukämie persistiert. In der Regel handelt es sich bei den späten Fällen um eine AML. Durch die ausgeprägte Häufung der zusätzlichen Fälle nach einer Strahlenbelastung in den ersten Jahren nimmt ein als Mittelwert über die gesamte Beobachtungsperiode berechnetes relative risk mit zunehmender Zeitspanne ab.

Besonders drastisch ist das relative risk bei Kindern nach einer Strahlenbelastung in den ersten Lebensjahren erhöht. Die Verdoppelungsdosen sinken in den ersten Jahren der Beobachtung bis auf Werte um ein bis zwei Millisievert. Diese Auswertungen beruhen auf der Mortalitätsstatistik und sind noch nicht nach Typ der Leukämie differenziert.

Es wird von den japanischen Ärzten betont, daß sich das klinische Bild der Leukämien unter den Atombombenopfern nicht von dem spontaner Erkrankungen unterscheidet. Bei näherer Betrachtung fanden sie aber nach einer Dosis über 1 Gy (Strahlenfeld) überdurchschnittlich häufig den Subtyp M_6 (Erythroleukämie) und keine der seltenen M_3 , Promyelozyten-Leukämie. Dies kann ein Hinweis auf besonders schwere Schäden im Genom sein, da eine Häufung von M_6 charakteristisch für die Leukämien nach Einwirkung dichtungisierender Strahlung ist. In der Hochdosisgruppe fand sich auch kein Fall einer AML mit Euploidie und unter den Fällen einer AML eine besonders hohe Häufigkeit von Chromosomenaberrationen. Nach hohen Dosen und Einwirkung dichtungisierender Strahlung scheinen

sich also nicht nur absolut, sondern auch relativ spezifische Formen der AML zu häufen. Daraus kann aber nicht der Schluß gezogen werden, daß dies für den Niedrigdosisbereich auch gilt.

Bei Erwachsenen scheint sich die leukämogene Wirkung chemischer Schadstoffe, wie sie in Berufen der Metallverarbeitung und beim Umgang mit Farben und Lösungsmitteln auftreten, und die Auswirkung einer Strahlenbelastung gegenseitig zu verstärken. Die Frage nach einem additiven oder multiplikativen Effekt kann aus der Beobachtung der Atombombenopfer bisher nicht beantwortet werden.

Die medizinische Strahlenbelastung war in der Kohorte der LSS hochsignifikant größer als in der normalen Bevölkerung, z.B. der Gruppe der NIC. Innerhalb der verschiedenen Dosisklassen scheint aber kein wesentlicher Unterschied zu bestehen.

Nach pränataler Strahlenbelastung fand sich im Erwachsenenalter eine signifikante Steigerung der Krebsmortalität, wobei für die Leukämien die Steigerung nur marginal signifikant war. Dies ist die erste Kohorte, an der diese Auswirkung gezeigt werden konnte. Während des Kindesalters fehlte eine auffällige Vermehrung von Tumoren. Aus statistischen Gründen ist diese Beobachtung aber dennoch mit den Befunden einer signifikanten Vermehrung bösartiger Tumore inklusive der Leukämien nach pränataler Strahlenbelastung aus medizinischen Gründen vereinbar.

Nach präkonzeptioneller Strahlenbelastung war das excess relative risk für Leukämie zwar erhöht, die schwache Ausprägung unterschied sich jedoch nicht signifikant von Null. Die Berechnungen waren auf die kombinierte Gonadendosis beider Eltern bezogen worden. Erhebliche sozioökonomische Inhomogenitäten zwischen den Dosisklassen verlangen, daß diesem Merkmal auch in den Auswertungen der übrigen Dosiswirkungsbeziehungen mehr Aufmerksamkeit gewidmet wird.

II.1.4.10.4 Probleme bei der quantitativen Übertragung auf andere Populationen

Was bereits beim Vergleich der Leukämien und soliden Tumoren nach einer Strahlenbelastung zu beachten ist, gilt auch für den Unterschied zwischen verschiedenen Typen der Leukämie. Zeigt ein Typ wie die AML eine relativ große spontane Inzidenz, tritt auch bei einem niedrigen relative risk eine größere absolute zusätzliche Zahl von Fällen auf als bei der CML. Die CML wird dagegen trotz des niedrigeren absolute risk wegen ihres höheren relative risk nach niedrigeren Strahlendosen zu einem auffallenderen Effekt führen können. Treten die zusätzlichen Krankheitsfälle auch noch in einem

kürzeren Beobachtungszeitraum auf, verschärft sich der Unterschied in der Erkennbarkeit eines Dosiseffektes noch.

Bei genügend langem Beobachtungszeitraum ist ein Vergleich zwischen Populationen mit dem absolute risk Modell gegenüber Unterschieden der Beobachtungszeit robuster, wenn sich die zusätzlichen Krankheitsfälle in einem relativ kurzen Zeitraum häufen. Dies ist aber kein Beweis dafür, daß das gewählte Modell zutrifft. Bei Übertragung auf eine andere Population oder eine andere Epoche mit einer höheren spontaner Inzidenz, aus welchen Gründen auch immer, führt das absolute risk Modell zu einer Unterschätzung der Schadensersparung. Es wird dafür plädiert, im Niedrigdosisbereich für die ALL und CML vom relative risk Modell auszugehen.

Aus dem Vergleich mit anderen Kohorten nach einer Strahlenbelastung steht fest, daß vor allem bei den Typen ALL und CML sich ein beachtlicher Teil der Erkrankungsfälle bereits vor Beginn der epidemiologischen Erfassung in Hiroshima und Nagasaki ereignet hatten. Dies führt besonders für die Bestimmung des relative risk und der Verdoppelungsdosis für kurze Zeiten nach einer Strahlenbelastung zu einer erheblichen Unterschätzung. Für die Auslösung einer CML bei einem Mann mit 25 Jahren ATB führt eine Extrapolation zurück zum 3. Jahr zu einer Verminderung der Verdoppelungsdosis auf fast die Hälfte. Für die Auslösung einer Leukämie im Kindesalter ist der Effekt noch größer.

Probleme bereitet die Dosimetrie auch nach der Revision DS86 aus mehreren Gründen. Unterschiede in der biologischen Wirksamkeit der lockerionisierenden Strahlung in Abhängigkeit von ihrer Energie bestehen trotz der Praxis, diesen im administrativen Strahlenschutz eine identische Wirksamkeit zuzuschreiben. Nach dem derzeitigen Stand des Wissens scheinen Röntgenstrahlen und ihnen äquivalente Strahlen etwa 3,6fach wirksamer zu sein als die Gammastrahlung der Atombomben. Die relative Wirksamkeit der Neutronen im Vergleich zur Gammastrahlung der Atombomben wurde in verschiedenen Auswertungen der RERF teils mit 1 (meist zur Beschreibung des Strahlenfeldes), teils mit 10 (zur Beschreibung der Organdosen) angesetzt, während das BEIR V-Komitee mit 20 gerechnet hat. Die Annahme einer noch höheren RBW führt keineswegs zu niedrigeren Werten für die leukämogene Wirksamkeit von Gammastrahlung im Niedrigdosisbereich, sondern zu einem größeren Effekt. Die Ursache dafür liegt darin, daß für Leukämien mit einer quadratischen Dosiswirkungskurve gerechnet wird und sich eine größere RBW im Bereich hoher Dosen, die einen relativ größeren Anteil an Neutronen haben, dämpfend auf den quadratischen und steigend auf den linearen Teil der Kurve auswirkt.

In Hiroshima wird für größere Entfernungen vom Nullpunkt eine zunehmende Unterschätzung der Dosis durch thermische Neutronen diskutiert. Der mindernde Effekt auf die Schadenserwartungskoeffizienten bewegt sich wegen des niedrigen Dosisbeitrages der Neutronen in den großen Entfernungen bei Verwendung einer linear-quadratischen Dosiswirkungskurve je nach angesetzter RBW zwischen etwa 10 und 20%. Die Überlebenden, für die sehr hohe Dosen ermittelt worden waren, und die in Relation zur Dosis einen niedrigeren Effekt der Strahlenbelastung zeigen, werden in verschiedenen Auswertungen unterschiedlich berücksichtigt. Teils werden sie ausgeklammert, teils wird die Dosis auf einen maximalen Wert von 4 Gy oder 4 Sv gekürzt, da ihr Überleben als Indiz für eine Überbestimmung bewertet wird. Dies führt zu einer deutlichen Verflachung der Dosiswirkungskurve im Vergleich zu Modellen, die eine Abflachung der Dosiswirkungskurve bei hohen Dosen aus Ausdruck eines konkurrierenden Zellkillingeffektes interpretieren.

Es gibt Hinweise für eine Selektion der Atombombenopfer in den ersten Jahren vor Beginn der systematischen epidemiologischen Erhebungen durch eine vorzeitige Sterblichkeit besonders empfindlicher Personen, für die auch eine höhere Neigung zur Ausbildung radiogener Tumore angenommen wird, vor allem bei Kindern und alten Menschen. Dies kann zu einer erheblichen Unterbestimmung der Gefährdung dieser Altersgruppen durch eine Strahleneinwirkung führen

Die Schwierigkeiten bei der nachträglichen Klassifizierung nach FAB können zwar zu niedrigeren absoluten Inzidenzen bei den Typen führen, die retrospektiv besonders häufig nicht einzuordnen sind. Die dabei nicht klassifizierbaren Fälle zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Dosisverteilung gegenüber den klassifizierten. Es ist deshalb auch nicht anzunehmen, daß die errechneten Dosiseffekte durch Fehldiagnosen wesentlich verfälscht worden sind. Dabei ist zudem ein errechnetes relative risk gegenüber fehlenden oder falschen Diagnosen robust. Aus statistischen Gründen ist wegen der niedrigen absoluten Zahl der ALL die beobachtete Fallzahl in der Kontrollgruppe mit der erwarteten spontanen Inzidenz noch vereinbar.

Auch für die Leukämie gibt es Hinweise, daß aus genetischen Gründen innerhalb einer Population Untergruppen besonders empfindlich auf eine Strahlenbelastung reagieren. Für die absolut und relativ geringeren Dosiseffekte bei der CML in Nagasaki muß eine solche Ursache diskutiert werden, weil sich auch die spontane Inzidenz der CML signifikant von der in Hiroshima unterscheidet. Dabei sind wahrscheinlich wegen der in Nagasaki endemischen ATL die Beobachtungen in Hiroshima für andere Populationen repräsentativer. Bei den kindlichen Leukämien kennzeichnet eine Anfälligkeit gegenüber bakteriellen und viralen Infekten und insbesondere eine allergische Disposition eine besonders empfindliche Untergruppe, wobei der Effekt in den ersten vier Lebensjahren besonders ausgeprägt ist.

II.1.4.10.5 Die zeitliche Verteilung strahleninduzierter Leukämien

Ein constant risk Modell wird der zeitlichen Verteilung strahleninduzierter Leukämien nicht gerecht. Der zeitliche Verlauf kann allerdings auch nicht durch eine Wellenfunktion hinreichend angenähert werden, da er keiner gleichmäßigen Funktion entspricht. Vielmehr weist er einzelne Gruppen auf, deren Zusammensetzung durch das Alter bei Exposition, das Alter bei der Erkrankung, das Geschlecht, die Diagnose und auch die Zugehörigkeit zu einer der beiden Städte beeinflusst wird. Bei Betrachtung der einzelnen Typen finden sich Zeitabschnitte, in denen die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung erheblich unter dem Mittelwert liegt. Ein mittleres excess risk führt deshalb immer zu einer erheblichen Unterbestimmung der Inzidenz in den Zeitabschnitten, in denen Gipfel der Inzidenz auftreten.

Unter den Atombombenopfern traten 37,5 % der registrierten Fälle einer ALL im Kindesalter vor dem fünften Jahr auf. Alle Auswertungen des RERF, die erst die Fälle ab 1950 berücksichtigen, müssen deshalb in dieser Diagnosegruppe zu einer erheblichen Unterschätzung des absolute und relative risk führen.

II.1.4.10.6 Auswertung mit unterschiedlicher RBW der Neutronen

Bei einer nachträglichen Analyse der Leukämie-Inzidenz unter den Atombombenopfern mit unterschiedlicher RBW der Neutronen erscheinen die Ergebnisse nach dem relative risk-Modell plausibler als nach dem absolute risk-Modell.

Die Dosiswirkungskurven zeigen im Hochdosisbereich eine Abflachung und schließlich nach einem Maximum ein Absinken, wobei der Verlauf vom Typ der Leukämie abhängt. Dieser Verlauf kann als Auswirkung eines konkurrierenden Zellkillingeffektes gedeutet werden. Das Maximum der CML wird bei niedrigeren Dosen gefunden (zwei bis drei Gray) als das der AML (drei bis vier Gray). Bestimmungen des relative oder absolute risk ohne Berücksichtigung des Zellkillingeffektes führen zu einer Unterbewertung.

Die RBW der Neutronen nach der Atombombenexplosion wurde auf 23,6 für ALL, 161 für AML und 46 für CML abgeschätzt, jeweils gegenüber einer 250 kVp Röntgenstrahlung als Referenzstrahlung. Die lineare Komponente der Dosiswirkungskurve für ALL im Alter unter 15 Jahren entspricht einer Verdoppelungsdosis von 12,5 mGy für die Gammastrahlung der Atombomben, äquivalent zu 3,5 mGy einer Röntgenstrahlung.

II.1.4.10.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

In zwei Studien wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer präkonzeptionellen medizinische Röntgendiagnostik beim Vater und einer Häufung von ALL im Kindesalter gefunden. Für die seltenere ANLL und AML waren die Befunde weniger ausgeprägt. Eine pränatale Röntgendiagnostik führt zu einer Häufung von Leukämien und soliden Tumoren im Kindesalter, wobei die Verdoppelungsdosis für bestimmte Entitäten nicht spezifisch ausgeprägt ist. Sie ist abhängig vom Alter der Schwangerschaft und erreicht im ersten Trimester Werte um 2 mSv.

Nach einer Strahlentherapie im Säuglingsalter wurden ausschließlich akute Leukämien beobachtet, die als AU, ALL, SLL oder ASL deklariert worden sind. Ihr Häufigkeitsgipfel reicht bis zum fünften Lebensjahr. Selten und erst im Erwachsenenalter wurde eine AML beobachtet. Nach einer Strahlentherapie im späteren Kindesalter überwog ebenfalls die ALL. Nur nach Chemotherapie bösartiger Tumore im Kindesalter mit alkylierenden Substanzen wurde, auch ohne Strahlentherapie, ein Überwiegen von AML registriert.

Im Erwachsenenalter wurde nach einer Strahlentherapie am häufigsten eine AML vermehrt beobachtet. Das relative risk erreicht jedoch in den ersten Jahren nach Exposition die höchsten Werte für die CML mit raschem Abklingen im zeitlichen Verlauf, während eine AML praktisch lebenslänglich vermehrt beobachtet werden kann. Nach diagnostischer Anwendung von Röntgenstrahlung wurde eine lang anhaltende Häufung von CML registriert, die die Werte der Atombombenopfer aus Nagasaki um ein Vielfaches überstieg. Nach etwa acht Jahren lag das relative risk auch um mehr als das Doppelte über den Werten der Atombombenopfer aus Hiroshima.

II.1.4.10.8 Leukämien nach Exposition gegenüber dichtionisierender Strahlung

Nach Radiuminkorporation wurde eine Übersterblichkeit an Leukämie vermißt. Die Häufung von Leukämien nach Thorotrast ist wesentlich geringer ausgeprägt, als es nach einer vergleichbaren Exposition gegenüber einer äquivalenten Dosis einer lockerionisierenden Strahlung zu erwarten gewesen wäre, wenn unterstellt wird, daß die Dosiskalkulationen für das rote Knochenmark und die Strahlungswichtungsfaktoren zutreffen. Die relative Inzidenz von MDS und Erythroleukämie (M₆ FAB) ist nach einer Exposition gegenüber Thorotrast erhöht. Die Vermutung, daß ein konkurrierender Zellkillingeffekt und eine verminderte Effektivität der Alphastrahlen bei hohen Dosisleistungen Ursachen einer falsch niedrigen Leukämie-Inzidenz sind, wird durch epidemiologische Befunde einer erhöhten Leukämie-Inzidenz nach Exposition gegenüber Alphastrahlung mit niedriger Dosisleistung

gestützt, z.B. nach Ingestion von Trinkwasser, das mit Radium kontaminiert war, oder nach Exposition gegenüber einer erhöhten Radonkonzentration in der Atemluft.

Wird die berufliche Lebensdosis von fliegendem Personal mit erhöhter Leukämie-Inzidenz (vor allem AML) mit den Strahlungswichtungsfaktoren für Neutronen entsprechend der Empfehlung der ICRP als Äquivalentdosis berechnet, muß das Ergebnis etwa mit Zwanzig multipliziert werden, um die beobachtete Erhöhung des relative risk quantitativ mit den Erfahrungen aus Hiroshima und Nagasaki in Einklang bringen zu können.

II.1.4.10.9 Leukämie als Zweittumor

Bei Zusammenwirken einer leukämogenen Chemotherapie und einer Strahlentherapie scheint das multiplikative risk-Modell zu gelten. Alkylierende Substanzen scheinen fast ausschließlich eine ANLL (einschließlich einer AML) oder ein MDS auszulösen, wobei die Latenzzeit besonders kurz ist. Der Effekt einer zusätzlichen Strahlentherapie tritt quantitativ dagegen in den Hintergrund. Bei Erwachsenen fand sich nach der Strahlentherapie eines Mammakarzinoms ohne zusätzliche Chemotherapie zwar in absoluten Zahlen nur in 11% eine ALL oder CML, das relative risk war für diese Typen jedoch genauso hoch wie für eine ANLL oder MDS.

Nach kombinierter Therapie im Kindesalter finden sich eine ALL und eine AU fast genauso häufig wie eine ANLL, wenn das Alter bei Behandlung unter 10 Jahren war. Bei älteren Kindern wurden nur ANLL beobachtet.

Insgesamt kann aus den Beobachtungen nicht nur nicht abgeleitet werden, die AML sei die typische radiogene Leukämie, sondern es zeigt sich wiederum das hohe relative risk für ALL und CML nach einer Strahlenbelastung trotz der niedrigen absoluten Häufigkeit dieser Typen. Dies gilt insbesondere für die ALL nach einer Exposition junger Kinder.

II.1.4.11 Anmerkung

Diese Studie hat Daten der Radiation Effects Research Foundation (RERF) in Hiroshima, Japan, verwendet. Die RERF ist eine private Stiftung, die zu gleichen Teilen durch das japanische Ministerium für Gesundheit und Wohlfahrtspflege und dem U.S. Department of Energy über die U.S. National Academy of Sciences unterhalten wird. Die Schlußfolgerungen diese Studie sind ausschließlich solche des Autors und geben nicht notwendigerweise eine wissenschaftliche Beurteilung des RERF oder eine ihrer sie unterhaltenden Organisationen wider.

II.1.4.12 Quellen

- 1 Aisenberg, A.C. 1983
Leukemia after Treatment for Hodgkin's Disease
Amer. J. Med. 75, 449-454
- 2 Andersson, M., Carstensen, B., Visfeldt, J. 1993
Leukemia and Other Related Hematological Disorders among Danish Patients Exposed to Thorostrast
Radiat. Res. 134, 224-233
- 3 Band, S. R., Le, N.D., Fang, R., Deschamps, M., Coldman, A.J., Gallagher, R.S. , Moody, J. 1996
Cohort Study of Air Canada Pilots: Mortality, Cancer Incidence, and Leukemia Risk
Am. J. Epidemiol. 143, 137-143
- 4 BEIR V 1990
Committee on the **B**iological **E**ffects of **I**onizing **R**adiations
Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation
National Academy Press, Washington DC, 1990
- 5 Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T., Flandrin, G., Galton, D., Gralnck, H.R., Sultan, C. 1985
Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid Leukemia
Ann. Int. Med. 103, 626-629
- 6 Bessho, F. 1989
Acute Non-Lymphocytic Leukemia is not a Mayor Type of Childhood Leukemia in Japan
Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 25, 729-732
- 7 Bithell, J.F. 1993
Statistical Issues in Assessing the Evidence Associating Obstetric Irradiation and Childhood Malignancy
In: Lengfelder, E., Wendhausen, H. (Hrsg.): Neue Bewertung des Strahlenrisikos, Niedrigdosis-Strahlung und Gesundheit, MMV Medizin Verlag, München, 1993, S. 53ff
- 8 Bithell, J.F., Stewart, A.M. 1975
Pre-Natal Irradiation and Childhood Malignancy: A Review of British Data from the Oxford Survey
Br. J. Cancer 31, 271-287

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.12 Quellen

- 9 Bizzozero, J., Jr., Johnson, K.G., Ciocco, A., Hoshino, T., Itoga, T., Toyoda, S., Kawasaki, S. 1966
Radiation-Related Leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-1964, I. Distribution, Incidence and Appearance Time
N. Engl. J. Med. 274, 1095-1101

- 10 Blayney, D.W.; Longo, D.L., Young, R.C.; Greene, M.H., Hubbard, S.M., Postal, M.G., Duffey, S.L., DeVita, V.T., Jr. 1987
Decreasing Risk of Leukemia with Prolonged Follow-Up After Chemotherapy and Radiotherapy for Hodgkin's Disease
N. Engl. J. Med. 316, 710-714

- 11 Boice, Jr., J.D. 1996
Risk Estimates for Radiation Exposures
In: Hendee, W.R., Edwards, F.M. (Hrsg.): Health Effects of Exposure to Low-Level Ionizing Radiation, Institute of Physics Publishing, Bristol and Philadelphia, 1996, S. 237-268

- 12 Boice Jr., J.D., Blettner, M., Kleinerman, R.A., Stovall, M., Moloney, W.C., Engholm, G., Austin, D.F., Bosch, A., Cookfair, D.L., Krentz, E.T., Latourette, H.B., Peters, L.J., Schulz, M.D., Lundell, M., Petterson, F., Storm, H.H., Bel, C.M.J., Coleman, M.S., Fraser, S., Palmer, M., Prior, S., Choi, N.W., Hislop, T.G., Koch, M., Robb, D., Robson, D., Spengler, R.F., von Fournier, D., Frischkorn, R., Lochmüller, H., Pompe-Kirn, V., Rimpela, A., Kjoerstad, K., Pejovic, M.H., Sigurdsson, K., Pisani, S., Kucera, H., Hutchison, G.B. 1987
Radiation Dose and Leukemia Risk in Patients Treated for Cancer of the Cervix
J. Natl. Cancer Inst. 79, 1295-1311

- 13 Boice Jr., J.D., Day, N.E., Andersen, A., Brinton, L.A., Brown, R., Choi, N.W., Clark, E.A., Coleman, M.P., Curtis, R.E., Flannery, J.T., Hakama, M., Hakulinen, T., Howe, G.R., Jensen, O.M., Kleinerman, R.A., Magnin, D., Magnus, K., Makela, K., Malke, B., Miller, A.B., Nelson, N., Patterson, C.C., Petterson, F., Pompe-Kirn, V., Primic-Zakelj, M., Prior, P., Ravnihar, B., Skeet, R.G., Skjerven, J.E., Smith, P.G., Sok, M., Spengler, R.F., Storm, H.H., Stovall, M., Tomkins, G.W.O., Wall, C. 1985
Second Cancers Following Radiation Treatment for Cervical Cancer. An International Collaboration among Cancer Registries
J. Natl. Cancer Inst. 74, 955-975

- 14 Boivin, J.-F., Hutchison, G.B., Lyden, M., Godbold, J., Chorosh, J., Schottenfeld, D. 1984
Second Primary Cancers Following Treatment of Hodgkin's Disease
J. Natl. Cancer Inst. 72, 233-241

- 15 Bross, I.J., Natarajan, N. 1972
Leukemia from Low-level Radiation
New Engl. J. Med. 287, 107-110

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.12 Quellen

- 16 Carter, R.L., Bennett, J.M., Pisciotta, A.V., Finch, S.C. 1991
Differential Effects of Atomic Bomb Irradiation in Inducing Major Leukemia Types: Analyses of Open-city Cases Including the Life Span Study Cohort Based upon Updated Diagnostic Systems and the Dosimetry System 1986 (DS86)
Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Technical Report Series, RERF TR 9-91, 1991
- 17 Carter, R.L., Sposto, R., Preston, D.L. 1992
Estimating the Temporal Distribution of Exposure-related Cancers
Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Commentary and Review Series, RERF CR 4-92, 1992
- 18 Chakraborty, R. , Little, M.P., Sankaranarayanan, K. 1997
Cancer Predisposition, Radiosensitivity and the Risk of Radiation-induced Cancers. III. Effects of Incomplete Penetrance and Dose-Dependent Radiosensitivity on Cancer Risks in Populations
Radiat. Res. 147, 309-320
- 19 Curtis, R.E., Boice Jr., J.D., Stovall, M., Bernstein, L., Greenberg, R.S., Flannery, J.T., Schwartz, A.G., Weyer, P., Moloney, W.C., Hoover, R.N. 1992
Risk of Leukemia after Chemotherapy and Radiation Treatment for Breast Cancer
New Engl. J. Med. 326, 1745-1751
- 20 de Vathaire, F., François, P., Hill, C., Schweisguth, O., Rodary, C., Sarrazin, D., Oberlin, O., Beurtheret, C., Dutreix, A., Flamant, R. 1989
Role of Radiotherapy and Chemotherapy in the Risk of Second Malignant Neoplasms after Cancer in Childhood
Br. J. Cancer 59, 792-796
- 21 Degteva, M.O., Kozheurov, V.P., Burmistrov, D.S.; Vorobyova, M.I., Valchuk, V.V., Bougrov, N.G., Shishkina, H.A. 1996
An Approach to Dose Reconstruction for the Urals Population
Health Phys. 71, 71-76
- 22 Delongchamp, R.R., Mabuchi, K., Yoshimoto, Y., Preston, D.L. 1997
Cancer Mortality among Atomic Bomb Survivors Exposed in Utero or as Young Children, October 1950-May 1992
Radiat. Res. 147, 385-395
- 23 Gardner, M.J., Snee, M.P., Hall, A.J., Powell, A.J., Downes, S., Terell, J.D. 1990
Results of Case-Control Study of Leukaemia and Lymphoma among Young People near Sellafield Nuclear Plant in West Cumbria
Brit. Med. J. 300, 423-429
- 24 Gaßmann, W. 1994
Die Leukämien in der Nähe des Kernkraftwerkes Krümmel
Manuskript, Kiel, 19.12.1994

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.12 Quellen

- 25 Gaßmann, W. 1995
Persönliche Mitteilung

- 26 Gaßmann, W. 1996
Brief an den Umweltsenator der Freien und Hansestadt Hamburg Herrn Dr. Vahrenholt v.
26.11.1996

- 27 Harvey, E.B., Boice Jr., J.D., Honeyman, M., Flannery, J.T. 1985
Prenatal X-Ray Exposure and Childhood Cancer in Twins
N. Engl. J. Med. 312, 541-545

- 28 Hellriegel, K.-P. 1997
Chronisch lymphatische Leukämie und Haarzellen-Leukämie
Dt. Ärztebl. 94, B-100 - B-103

- 29 Hempelmann, L.H. 1967
Neoplasms in Youthful Populations Following X-Ray Treatment in Infancy
Environ. Res. 1, 338-358, zitiert nach Lundel et al. [62]

- 30 Hempelmann, L.H., Hall, W.J., Phillips, M., Cooper, R.A., Ames, W.R. 1975
Neoplasms in Persons Treated With X Rays in Infancy: Fourth Survey in 20 Years
J. Natl. Cancer Inst. 55, 519-530

- 31 Hempelmann, L.H., Pifer, J.W., Burke, G.J., Terry, R., Ames, W.R. 1967
Neoplasms in Persons Treated With X Rays in Infancy for Thymic Enlargement. A Report of the
Third Follow-Up Survey
J. Natl. Cancer Inst. 38, 317-341

- 32 Henshaw, D.L., Eatough, J.S., Richardson, R.B. 1990
Radon as a Causative Factor in the Induction of Myeloid Leukaemia and Childhood Cancer
Lancet i, 1008-1012

- 33 Henshaw, S. S., Hawkins, J.W. 1944
Incidence of Leukemia in Physicians
J. Natl. Cancer Inst. 4, 339-346 (zitiert nach Mossman]

- 34 Hoffmann, W.: Inzidenz maligner Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in der Region
Ellweiler, Rheinland-Pfalz, Anwendung der Biologischen Dosimetrie zur Ermittlung möglicher
Belastungspfade, Inauguraldissertation Marburg, 1993

- 35 Hoffmann, W., Greiser, E. 1994
Retrospektive Inzidenzstudie Elbmarsch
Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS), Bremen

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.12 Quellen

- 36 Hoffmann, W., Kuni, H., Artmann, S., Bahr, A., Götz, A., Herrwerth, C., Schmitz-Feuerhake, I., Schubert, F. 1990
Leukämiefälle in Birkenfeld und Umgebung: Eine erste Bestandsaufnahme
In: Köhnelein, W., Kuni, H., Schmitz-Feuerhake, I. (Hrsg.: Niedrigdosisstrahlung und Gesundheit, Medizinische, rechtliche und technische Aspekte mit dem Schwerpunkt Radon, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hongkong, Barcelona, 1990, S. 175-181
- 37 Hoshi, M. 1995
Estimations of Radiation Dose
In: [89], S. 367 ff.
- 38 IARC 1992
International Agency for Research on Cancer
Cancer Incidence in Five Continents (Volume VI)
CI5VI.EXE mit Datendateien vom 11.11.92, Lyon
- 39 ICRP 60 1991
International Commission on Radiological Protection
Publication 60
1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection
Annals of the ICRP Vol. 21, No. 1-3
Pergamon Press, Oxford, New York, Seoul, Tokyo
- 40 ICRU 40 1986
International Commission on Radiation Units and Measurements
The Quality Factor in Radiation Protection
Report of a Joint Task Group of the ICRP and ICRU to the ICRP and ICRU
Report 40, Bethesda, Maryland 20814, USA
- 41 Inskip, S. D.; Kleinerman, R.A., Stovall, M., Cookfair, D.L., Hadjimichael, O., Moloney, W.C., Monson, R.R., Thompson, W.D., Wactawski-Wende, J., Wagoner, J.K., Boice, Jr., J.D. 1993
Leukemia, Lymphoma, and Multiple Myeloma after Pelvic Radiotherapy for Benign Disease
Radiat. Res. 135, 108-125
- 42 Ishimaru, M., Ishimaru, T., Belsky, J.L., Tomiyasu, T., Sadamori, N., Hishino, T., Tomonaga, M., Shimizu, N., Okada, H. 1976
Incidence of Leukemia in Atomic Bomb Survivors, Hiroshima & Nagasaki, 1950 - 71, by Radiation Dose, Years after Exposure, Age, & Type of Leukemia
Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Technical Report Series, RERF TR 10-76, 1976
- 43 Ishimaru, M., Ishimaru, T., Mikami, M., Yamada, Y., Ohkita, T. 1981
Incidence of Leukemia in a Fixed Cohort of Atomic Bomb Survivors and Controls, Hiroshima and Nagasaki, October 1950 - December 1978
Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Technical Report Series, RERF TR 13-81, 1981

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.12 Quellen

- 44 Ishimaru, T., Okada, H., Tomiyasu, T., Tsuchimoto, T., Hoshino, T., Ishimaru, M. 1971
Occupational Factors in the Epidemiology of Leukemia in Hiroshima and Nagasaki
Amer. J. Epidem. 93, 157-165

- 45 Jacobi, W., Chmelevsky, D. 1993
Possible Age-specific Leukaemia Rate from Natural Radiation
In: Michaelis, J. (Hrsg.): Epidemiology of Childhood Leukaemia, Medizinische 6, Akademie der
Wissenschaften und Literatur, Mainz, G. Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York, 1993,
S. 81-95

- 46 Juckett, D:A., Rosenberg, B. 1993
Correlation of Human Longevity Oscillations with Sunspot Cycles
Radiat. Res. 133, 312-320

- 47 Kaletsch, U., Haaf, G., Kaatsch, P., Krummenauer, F., Meinert, R., Miesner, A., Michaelis, J.
1995
Fallkontrollstudie zu den Ursachen von Leukämie bei Kindern in Niedersachsen
IMSD, Mainz, Manuskript

- 48 Kamada, N. 1991
Cytogenetic and Molecular Changes in Leukemia Found among Atomic Bomb Survivors
J. Radiat. Res. Suppl., 172-179

- 49 Kamada, N. 1995
Leukemia
In: [89], S. 45 ff.

- 50 Kamada, N., Uchino, H. 1977
Preleukemic States in Atomic Bomb Survivors in Japan
In: Bessis, M., Brecher, G. (Hrsg.) 1977
Hemopoietic Dysplasias (Preleukemic States)
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, S. 57 ff.

- 51 Kellerer, A.M., Barclay, D. 1992
Age Dependences in the Modelling of Radiation Carcinogenesis
Radiat. Prot. Dosim. 41, 273-281

- 52 Kneale, G.W. 1993
Geographic and Sociodemographic Factors in the Etiology of Juvenile Neoplasms: Implications
for Leukaemia Clusters of Several Factors Including Density, Background Radiation, Infections
and Immunisations
In: Lengfelder, E., Wendhausen, H. (Hrsg.):
Neue Bewertung des Strahlenrisikos, Niedrigdosis-Strahlung und Gesundheit
MMV Medizin Verlag, München, S. 141 ff.

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.12 Quellen

- 53 Kossenko, M.M., Degteva, M.O. 1994
Cancer Mortality and Radiation Risk Evaluation for the Techa River Population
Sci. Total Environ. 142, 73-89
zitiert nach [114]
- 54 Kossenko, M.M., Degteva, M.O., Vyushkova, O.V., Preston, D.L., Mabuchi, K., Kozheurov, V.P. 1997
Issues in the Comparison of Risk Estimates for the Population in the Techa River Region and the Atomic Bomb Survivors
Radiat. Res. 148, 54-63
- 55 Kuni, H. 1993
Die Bewertung von Alpha- und Neutronenstrahlen bei der Berechnung der Äquivalentdosis
In: Lengfelder, E., Wendhausen, H. (Hrsg.): Neue Bewertung des Strahlenrisikos, Niedrigdosis-Strahlung und Gesundheit, MMV Medizin Verlag, München, 1993, S. 19-27
- 56 Kuni, H. 1994
Niedrige Strahlendosen und Gesundheit der Arbeitnehmer,
Berichte des Otto Hug Strahleninstitutes, Bonn, Bericht 8-11, MMV Verlag München
- 57 Li, F.P. 1977
Second Malignant Tumors after Cancer in Childhood
Cancer 40, 1899-1902
- 58 Little, M.P., Charles, M.W. 1990
Bomb Survivor Selection and Consequences for Estimates of Population Cancer Risks
Health Phys. 59, 765-775
- 59 Löffler, H., Gaßmann, W. 1996
Welche hämatologischen Neoplasien können durch radioaktive Strahlung ausgelöst werden?
Manuskript, Kiel, 14.10.1996
- 60 Löffler, H., Gaßmann, W. 1996
Die Leukämien beim Kernkraftwerk Krümmel; Manuskript, Kiel, 21.11.1996
- 61 Löffler, H., Gaßmann, W. 1996
Die Leukämien in der Nähe des Kernkraftwerkes Krümmel, Kurzfassung
Manuskript, Kiel, 21.11.1996
- 62 Lundell, M., Holm, L.-E. 1996
Mortality from Leukemia after Irradiation in Infancy for Skin Hemangioma
Radiat. Res. 145, 595-601

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.12 Quellen

- 63 Lyman, G.H., Lyman, C.G., Johnson, W. 1985
Association of Leukemia with Radium Groundwater Contamination
JAMA 254, 621-626
- 64 Matsuo, T., Tomonaga, M., Bennett, J.M., Kuriyama, K., Imanaka, F., Kuramoto, A., Kamada, N., Ichimaru, M., Finch, S.C., Pisciotta, A.V., Ishimaru, T. 1987
Reclassification of Leukemia among A-Bomb Survivors by French-American-British (FAB) Classification, 1. Concordance of Diagnosis in Nagasaki Cases by RERF Members and a Member of FAB Cooperative Group French-American-British (FAB)
Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Technical Report Series, RERF TR 4-87, 1987
- 65 Mays, C.W., Spiess, H. 1984
Bone Sarcoma in Patients Given Radium-224
In: Boice, J.D., Fraumeni, Jr., J.F. (Eds.), Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance, Raven Press, New York, 1984, S. 241-252
- 66 Michels, S.D., McKenna, R.W., Arthur, D.C., Brunning, R.D. 1985
Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia and Myeloplastic Syndrome: A Clinical and Morphologic Study of 65 Cases
Blood 65, 1364-1371
- 67 Mole, R.H. 1989
Alpha-particle Irradiation and Human Leukaemia
In: Taylor, D.M., Mays, C.W., Gerber, G.B., Thomas, R.G (Hrsg.): Risks from Radium and Thorotrast, BIR Report 21, British Institute of Radiology, London, 1989, S. 153-158
- 68 Mole, R.H. 1990
Childhood Cancer after Prenatal Exposure to Diagnostic X-Ray Examinations in Britain
Br. J. Cancer 62, 152-168
- 69 Moloney, W.C., Lange, R.D. 1954
Leukemia in Atomic Bomb Survivors, II. Observations on Early Phases of Leukemia
Blood 9, 663-685
- 70 Mori, T., Kato, Y., Aoki, N., Hatakeyama, S. 1983
Statistical Analysis of Japanese Thorotrast-Administered Autopsy Cases-1980
Health Phys. 44, Suppl. 1, 281-292
- 71 Mossman, K.L. 1996
A Brief History of Radiation Bioeffects
In: Hendee, W.R., Edwards, F.M. (Eds.): Health Effects of Exposure to Low-Level Ionizing Radiation, Institute of Physics Publishing, Bristol and Philadelphia, 1996, S. 1-26

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.12 Quellen

- 72 Neel, J.V., Schull, W.J. 1991
The Children of Atomic Bomb Survivors, A Genetic Study
National Academic Press, Washington D.C. 1991
- 73 Newcombe, H.B., McGregor, J.F. 1971
Childhood Cancer Following Obstetric Radiography
Lancet ii, 1151-1151
- 74 Peresen-Bjergaard, J., Specht, L., Larsen, S.O., Ersbøll, J., Struck, J., Hansen, M.M., Hansen, H.H., Nissen, N.I. 1987
Risk of Therapy -Related Leukaemia and Preleukaemia after Hodgkin's Disease
Lancet 2, 83-88
- 75 Pierce, D.A., Shimizu, Y., Preston, D.L., Vaeth, M., Mabuchi, K. 1996
Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990
Radiat. Res. 146, 1-27
- 76 Pierce, D.A., Vaeth, M. 1991
The Shape of the Cancer Mortality Dose-Response Curve for the A-Bomb Survivors
Radiat. Res. 126, 36-42
- 77 Pifer, J.W., Toyooka, E.T., Murray, R.W., Ames, W.R., Hempelmann, L.H. 1963
Neoplasms in Children Treated with X Rays for Thymic Enlargement. I. Neoplasms and Mortality
J. Natl. Cancer Inst. 31, 1333-1356
- 78 Potish, R.A., Dehner, L.P., Haselow, R.E., Kim, T.H., Levitt, S.H., Nesbit, M. 1985
The Incidence of Second Neoplasms Following Megavoltage Radiation for Pediatric Tumors
Cancer 56, 1534-1537
- 79 Preston, D.L., Kusumi, S., Tomonaga, M., Izumi, S., Ron, E., Kuramoto, A., Kamada, N., Dohy, H., Matsui, T., Nonaka, H., Thompson D.E., Soda, M., Mabuchi, K. 1994
Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors, Part III: Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma, 1950-1987
Radiat. Res. 137, S68-S97
- 80 Preston-Martin, S., Thomas, D.C., Yu, M.C., Henderson, B.E. 1989
Diagnostic Radiography as a Risk Factor for Chronic Myeloid and Monocytic Leukaemia (CML)
Br. J. Cancer 59, 639-644
- 81 RERF 1994
Radiation Effects Research Foundation
Leukaemia Incidence File HAEMA87.DAT
Erzeugungsdatum 9.09.1994, Hiroshima

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.12 Quellen

- 82 RERF 1997
Radiation Effects Research Foundation
r12leuk.dat, R12supp.xls
<http://www.rerf.or.jp/eigo/archives/lss12cm.htm>
Hiroshima
- 83 Rodvall, Y., Pershagen, G., Hrubec, Z., Ahlbom, A., Pedersen, N.L., Boice, J.D.
Prenatal X-Ray Exposure and Childhood Cancer in Swedish Twins
Int. J. Cancer 46, 362-365
- 84 Ron, E., Modan, B., Boice Jr., J.D. 1988
Mortality after Radiotherapy for Ringworm of the Scalp
Am. J. Epidemiol. 127, 713-725
- 85 Rossi, H.H., Zaider, M. 1996
Comment on the Contribution of Neutrons to the Biological Effect at Hiroshima
Pierce, D.A., Shimizu, Y., Preston, D.L., Vaeth, M., Mabuchi, K. 1996
Response to the Letter of Drs. Rossi and Zaider
Radiat. Res. 146, 590-593
- 86 Sankaranarayanan, K., Chakraborty, R. 1995
Cancer Predisposition, Radiosensitivity and the Risk of Radiation-induced Cancers.
I. Background.
Radiat. Res. 143, 121-143
- 87 Scaradavou, A., Heller, G., Sklar, C.A., Ren, L., Ghavimi, F. 1995
Second Malignant Neoplasms in Long-Term Survivors of Childhood Rhabdomyosarcoma
Cancer 76, 1860-1867
- 88 Schmitz-Feuerhake, I. 1990
Der Wandel im Erkenntnisstand über stochastische Strahlenwirkungen im Niedrigdosisbereich
In: Otto Hug Strahleninstitut (Hrsg.): Strahlenexposition und -risiko sowie Sicherheit bei der sog.
'schadlosen Verwertung' von bestrahlten Brennelementen im Ausland, Gutachten erstellt im
Auftrag der Freien und Hansestadt Hamburg, Bonn, 1990, S. VIII-1-VIII-29
- 89 Shigematsu, I., Ito, C., Kamada, N., Akiyama, M., Sasaki, H. (Übers.: Harrison, B.) 1995
Effects of A-Bomb Radiation on the Human Body
Harwood Academic Publishers, Chur 1995
- 90 Shimizu, Y., Kato, H., Schull, W.J. 1988
Life Span Study Report 11, Part 2. Cancer Mortality in the Years 1950-85 Based on the Recently
Revised Doses (DS86)
Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Technical Report, RERF TR 5-88, 1988

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.12 Quellen

- 91 Shimizu, Y., Kato, H., Schull, W.J., Hoel, D.G. 1992
Studies of the Mortality of the Atomic Bomb Survivors. Report 9. Mortality 1950-1985: Part 3. Noncancer Mortality based on the Revised Doses (DS86)
Radiat. Res. 130, 249-266
- 92 Shore, R.E., Albert, R.E., Pasternack, B.S. 1976
Follow-up Survey Study of Patients Treated by X-ray Epilation for Tinea Capitis
Arch. Environ. Health 31, 21-28¹
- 93 Shu, X.O., Gao, Y.T., Brinton, L.A., Linet, M.S., Tu, J.T., Zheng, W., Fraumeni Jr., J.F. 1988
A Population-Based Case-Control Study of Childhood Leukemia in Shanghai
Cancer 62, 635-644
- 94 Shu, X.O., Reaman, G.H., Lampkin, B., Sather, H.N., Pendergrass, T.W., Robison, L.L. 1994
Association of Paternal Diagnostic X-Ray Exposure with Risk of Infant Leukemia
Cancer Epidem., Biomark. & Prev. 3, 645-653
- 95 Simpson, C.L., Hempelmann, L.H., Fuller, L.M. 1955
Neoplasia in Children Treated with X-Rays in Infancy for Thymic Enlargement
Radiology 64, 840-845
- 96 Simpson, C.L., Hempelmann, L.H. 1957
The Association of Tumors and Roentgen-Ray Treatment of the Thorax in Infancy
Cancer 10, 42-56
- 97 Sorahan, T. 1988
Suicide, Selection, and A-Bomb Survivors
Lancet I, 1110-1111
- 98 Sorahan, T., Roberts, P.J. 1993
Childhood Cancer and Paternal Exposure to Ionizing Radiation: Preliminary Findings From the Oxford Survey of Childhood Cancers
Amer. J. Ind. Med. 23, 343-354
- 99 SSK 1995
Strahlenschutzkommission
Stellungnahme der SSK zum Beitrag von H. Kuni, Marburg „Gefährdung der Gesundheit durch Strahlung des CASTOR“
132. Sitzung der SSK am 22.09.1995

¹ In der Zusammenfassung und in vielen Zitationen findet sich die falsche Seitenangabe 17-24

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.12 Quellen

- 100 Stewart, A. 1997
Cancer Effects of Fetal Irradiation - Comparisons between Oxford Survey of Childhood Cancer data and A-bomb data
In: Schmitz-Feuerhake, I., Lengfelder, E. (Hrsg.): 100 Jahre Röntgen: Medizinische Strahlenbelastung - Bewertung des Risikos, Thomas Dersee, Strahlentelex, Berlin, 1997, S. 88ff.
- 101 Stewart, A.M., Kneale, G.W. 1970
Age-Distribution of Cancers Caused by Obstetric X-Rays and their Relevance to Cancer Latent Periods
Lancet 4-8
- 102 Stewart, A.M., Kneale, G.W. 1989
A-Bomb Survivors as a Source of Cancer Risk Estimates: Confirmation of Suspected Bias
In: Baverstock, K.F., Stather, J.W. (Hrsg.): Low Dose Radiation: Biological Bases of Risk Assessment, Taylor & Francis, London, New York, Philadelphia, 1989, S. 354 ff.
- 103 Stewart, A.M., Kneale, G.W. 1990
A-Bomb Radiation and Evidence of Late Effects other than Cancer
Health Phys. 58, 729-735
- 104 Stewart, A.M., Kneale, G.W. 1993
A-Bomb Survivors: Further Evidence of Late Effects of Early Deaths
Health Phys. 64, 467-472
- 105 Stewart, A., Webb, J., Hewitt, D. 1958
A Survey of Childhood Malignancies
BMJ i, 1495-1508
- 106 Stram, D.O., Spoto, R., Preston, D., Abrahamson, S., Honda, T., Awa, A.A. 1992
Stable Chromosome Aberrations among A-bomb Survivors: An Update
Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Technical Report, 1992, RERF TR 13-92
- 107 Straume, T. 1995
High-Energy Gamma Rays in Hiroshima and Nagasaki: Implications for Risk and w_R
Health Phys. 69, 954-956
- 108 Straume, T., Harris, L.J., Marchetti, A.A., Egbert, S.D. 1994
Neutrons Confirmed in Nagasaki and at the Army Pulsed Radiation Facility: Implications for Hiroshima
Radiat. Res. 138, 193-200

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.12 Quellen

- 109 Streffer, C. 1995
Kurzfassung des Positionspapieres zur Bewertung der biologischen Wirksamkeit von Neutronenstrahlung
Manuskript, Essen
- 110 Thompson, D.E., Mabuchi, K., Ron, E., Soda, M., Tokunaga, M., Ochikubo, S., Sugimoto, S., Ikeda, T., Terasaki, M., Izumi, S., Preston, D.L. 1992/1994
Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors. Part II: Solid Tumors, 1958-1987
Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Technical Report, 1992, RERF TR 5-92
Radiat. Res. 137 (1994), S17-S67
- 111 Tomonaga, M., Matsuo, T., Carter, R.L., Bennett, J.M., Kuriyama, K., Imanaka, F., Kusumi, S., Mabuchi, K., Kuramoto, A., Kamada, N., Ichimaru, M., Pisciotto, A.V., Finch, S.C. 1991
Differential Effects of Atomic Bomb Irradiation in Inducing Major Leukemia Types: Analyses of Open-city Cases Including the Life Span Cohort Based upon Updated Diagnostic Systems and the Dosimetry System 1986 (DS86)
Technical Report Series TR 9-91, RERF, Hiroshima, 1991
- 112 Toyooka, E.T., Pifer, J.W., Hempelmann, L.H. 1963
Neoplasms in Children Treated with X Rays for Thymic Enlargement. III. Clinical Description of Cases
J. Natl. Cancer Inst. 31, 1379-1405
- 113 UNSCEAR 1993
United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation
UNSCEAR 1993 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes
United Nations, New York, 1993
- 114 UNSCEAR 1994
United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation
UNSCEAR 1993 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes
United Nations, New York, 1994
- 115 van Kaick, G., Muth, H., Kaul, A., Immich, H., Lieberman, D., Lorenz, D., Lorenz, W., Lührs, H., Scheer, K.E., Wagner, G., Wegener, K., Wesch, H. 1983
Recent Results of the German Thorotrast Study - Epidemiological Results and Dose Effect Relationships in Thorotrast Patients
Health Phys. 44, Suppl. 1, 299-306
- 116 Weiss, H.A., Darby, S.C., Fearn, T., Doll, R. 1995
Leukemia Mortality after X-Ray Treatment for Ankylosing Spondylitis
Radiat. Res. 142, 1-11

- 117 Wright, E.G. 1995
The Pathogenesis of Leukaemia
In: Hendry, J.H., Lord, B.I. (Hrsg.): Radiation Toxicology: Bone marrow and leukaemia
Taylor & Francis, London 1995, S. 245ff.
- 118 Yamamoto, O., Antoku, S., Russell, W.J., Fujita, S., Sawada, S. 1986
Medical X-Ray Exposure Doses as a Possible Contaminant of Atomic Bomb Doses
Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Technical Report, RERF TR 16-86
- 119 Yoshimoto, Y. 1995
Mortality Rates and Cancer Incidence in Prenatally Exposed Atomic Bomb Survivors
In: [89], S. 239 ff.
- 120 Yoshimoto, Y. 1995
Cancer Incidence and Mortality Rates among the Offspring of Atomic Bomb Survivors
In: [89], S. 349 ff.
- 121 Yoshimoto, Y., Kato, H., Schull, W.J. 1988
Risk of Cancer among Children Exposed in utero to A-Bomb Radiations, 1950-84
Lancet II, 665-669
- 122 Yoshimoto, Y., Schull, W.J., Kato, H., Neel, J.V. 1991
Mortality among the Offspring (F1) of Atomic Bomb Survivors, 1946-85
Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Technical Report, RERF TR 1-91
- 123 Zaider, M. 1991
Evidence of a Neutron RBE of 70 (± 50) for Solid-Tumor Induction at Hiroshima and Nagasaki
and its Implications for Assessing the Effective Neutron Quality Factor
Health Physics 61, 631-636

II.1.4.13 Index

Alle Stichworte beziehen sich, soweit nicht ausdrücklich eine andere Tumorart angeführt wird, auf die Leukämie.

- # Allergie promoviert kindliche Leukämie 68; 70
- χ^2 für O/E 90
- A**
- absolute risk 15
- Alter ATB 20
 - Geschlecht 21
 - solide Tumore 15
- absolute risk-Modell 48; 90
- AKW Krümmel 12
- AL**
- Strahlentherapie Erwachsener 134; 135
 - TSE-Effekt 79; 80
- alkylierende Substanzen Zweittumor 142
- ALL** *Siehe auch ANLL Siehe auch AL*
- Ataxia telangiectasia 67
 - Diagnosenrevision 17
 - Dosiswirkungskurve 91; 92; 98; 99; 100
 - Fehldiagnose 65
 - Geschlecht 21
 - Kind Strahlentherapie 123; 124; 128
 - Kind Zweittumor 144
 - präkonzeptionelle Röntgendiagnostik 109; 110; 111
 - pränatale Strahlenbelastung 42
 - RBW Neutronen 91
 - Strahlentherapie
 - Erwachsene 130; 134
 - Kindesalter 128
 - Säuglingsalter 123; 124
 - TSE-Effekt 80; 81; 86; 87
 - Verdoppelungsdosis 95
 - Zweittumor
 - Erwachsener 141
 - Kind 144
- Alter ATB *Siehe auch* Kind
- < 15 Jahre Dosiswirkungskurve 93; 94; 100
 - > 35 Jahre Frauen Dosiswirkungskurve 95
 - 20-60 Jahre Dosiswirkungskurve 96
 - CML
 - relative risk 25
 - Verdoppelungsdosis 24
 - Inzidenz 20
 - relative risk CML 25
 - Verdoppelungsdosis CML 24
- AML** *Siehe auch ANLL Siehe auch AL Siehe auch ML*
- Alter ATB 20
 - Aneuploidie 36
 - Chemotherapie 144; 145
 - Latenzzeit 144; 145
 - Chromosomenaberrationen 35
 - Diagnosenrevision 17
 - Dosiswirkungsfläche 94
 - Dosiswirkungskurve 21; 91; 92; 98; 99; 100
 - Geschlecht 21
 - Kind Strahlentherapie 124; 128
 - Latenzzeit
 - >35 Jahre 27
 - Chemotherapie 144; 145
 - Neutronen 140
 - präkonzeptionelle Röntgendiagnostik 109; 111
 - pränatale Strahlenbelastung 42
 - RBW Neutronen 91; 140
 - Strahlentherapie
 - Erwachsene 129; 130; 131; 133; 134
 - Kindesalter 128
 - Säuglingsalter 124
 - Subtypen 33
 - TSE-Effekt 79; 83; 84; 85

ANLL

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.13 Index

- präkonzeptionelle Röntgendiagnostik 109; 110
- Strahlentherapie Erwachsener 136
- Zweittumor
 - Erwachsener 141
 - Kind 144

Ataxia telangiectasia 67

ATL 67

- Diagnosenrevision 17
- Hiroshima 21
- Nagasaki 21

Atombombenopfer

- CLL 21
- Dosimetrie *Siehe* DS86
- Dosiswirkungskurve Mortalität 72
- Haarzellenleukämie 21
- Inzidenz 1950-1987 18
- Kind Einflußfaktoren 40
- MDS 21
- Mortalität
 - 1950-1990 26
 - Dosiswirkungskurve 72
 - junge Kinder 1950-1992 27
- präkonzeptionelle Strahlenbelastung 44
- pränatale Strahlenbelastung 41
- Röntgendiagnostik 41
- Selbstmord 63
- Selektion 62
- sozioökonomische Faktoren 45
- Wert der Daten 17

attributable risk 15

- solide Tumore 15

B

BEIR V

- Dosiswirkungskurve 94; 100
- relative risk 100; 140

berufliche Exposition 40

berufliche Strahlenbelastung 14

- fliegendes Personal 140
- präkonzeptionelle Strahlenbelastung 109

biologische Dosimetrie DS86 59

C

Chemotherapie Zweittumor 141

Chromosomenaberrationen

- AML 35
- biologische Dosimetrie DS86 59
- DS86 59

City-Effekt 27

- CML 21
- Neutronen 58; 89

CL Strahlentherapie Erwachsener 136

CLL 67

- Atombombenopfer 21
- Diagnosenrevision 18
- Strahlentherapie Erwachsener 130; 131; 133; 135; 136
- TRC 72

CML *Siehe auch* CL

- Alter ATB
 - relative risk 25
 - Verdoppelungsdosis 24
- Atombombenopfer 137
- City-Effekt 21
- Diagnosenrevision 17
- Dosiswirkungskurve 91; 92; 98; 99; 100
- Geschlecht 21
 - Verdoppelungsdosis 24
- Kind
 - Strahlentherapie 124; 128
 - Verdoppelungsdosis 26
- Philadelphia Chromosom 32
- RBW Neutronen 91
- relative risk 23; 50
 - Alter ATB 25
- Röntgendiagnostik 136; 137
- Strahlentherapie
 - Erwachsene 130; 131; 133; 134; 135
 - Kindesalter 128
 - Säuglingsalter 124
- TSE-Effekt 78; 81; 82; 83
- Verdoppelungsdosis 23; 24; 51
 - Alter ATB 24
 - Geschlecht 24
 - Kind 26

– Zweittumor 141

D

DDR Mortalitätsstatistik 65

Diagnosenrevision 17; 65

Dosimetrie Atombombenopfer *Siehe* DS86

Dosiswirkungskurve 21

- ALL 91; 92; 98; 99; 100
- Alter ATB < 15 Jahre 93; 94; 100
- Alter ATB > 35 Jahre Frauen 95
- Alter ATB 20-60 Jahre 96
- AML 21; 91; 92; 98; 99; 100
- BEIR V 100
- CML 91; 92; 98; 99; 100
- Cutoff hoher Dosen 60; 61
- hohe Dosen 59
 - Cutoff 60; 61
- Kind 28
- Kurvenanpassung Methodik 90
- lineare 21
- lineare Komponente 56; 57
- quadratische Komponente 21; 56; 57; 91; 93
- Unsicherheit der Dosis 60

DS86 54

- biologische Dosimetrie 59
- Gammastrahlendosis Nagasaki 27; 59
- Neutronen 55
- Neutronendosis 58; 59
- Unsicherheit der Dosis 60

E

erreichtes Lebensalter 47

Erythroleukämie

- Alphateilchen 138
- Atombombenopfer 33
- Thorotrast 138

excess absolute risk *Siehe* absolute risk

excess relative risk *Siehe* relative risk

Exposition

- berufliche *Siehe* berufliche Exposition

F

FAB *Siehe* Diagnosenrevision

fliegendes Personal 140

G

Gammastrahlung der Atombomben RBW 54

genetische Prädisposition 67; 68

- prädiktive Merkmale 68; 69; 70
- TRC
 - ethnische Gruppen 74; 75
 - Vergleich mit LSS 72
- Verdoppelungsdosis 70
- Vergleich LSS/TRC 72

Geschlecht

- absolute risk 21
- ALL 21
- AML 21
- CML 21
 - Verdoppelungsdosis 24
- Inzidenz 21
- relative risk 21
- Verdoppelungsdosis
 - CML 24

H

Haarzellenleukämie Atombombenopfer 21

Hämangiomtherapie *Siehe* Strahlentherapie
Säuglingsalter

Healthy-population-Effekt 64; 72

Hiroshima *Siehe* auch City-Effekt *Siehe* auch
Atombombenopfer

- ATL 21

I

Indikator für Strahlenbelastung 15

Infektion

- konkurrierende Mortalität 109; 119
- promoviert kindliche Leukämie 68; 69

Inzidenz

- Alter ATB 20

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.13 Index

- Geschlecht 21
- spontane *Siehe* spontane Inzidenz

K

Kellerer-Barclay-Modell 47

Kind

- Allergie promoviert Leukämie 68; 70
- Atombombenopfer
 - Einflußfaktoren 40
 - Selektion 63
- CML Verdoppelungsdosis 26
- Dosiswirkungskurve 28
- Einflußfaktoren Atombombenopfer 40
- genetische Prädisposition prädiktive Merkmale 68; 69; 70
- Infektion promoviert Leukämie 68; 69
- konkurrierende Mortalität 109; 119
- Mortalität der Atombombenopfer 1950-1992 27
- prädiktive Merkmale 68; 69; 70
- relative risk 30; 52
- Strahlentherapie 126; 128
 - Leukämietyp 128
 - Säuglingsalter 119; 121
 - Alter bei Erkrankung 124; 125; 126
 - Leukämietyp 123; 124
- Verdoppelungsdosis 31; 53
 - CML 26
- Zweittumor 144

konkurrierende Mortalität 63; 109; 119

konkurrierender Zellkillingeffekt

- ALL 98
- AML 97; 98
- Atombombenstrahlung 59; 97; 98
- CML 97; 98
- Strahlentherapie 61; 101; 120

Krümmel 13

Kurvenanpassung Dosiswirkungskurve
Methodik 90

Kychtym Unfall 71

L

Latenzzeit *Siehe auch* TSE-Effekt

- > 35 Jahre AML 27

- AML > 35 Jahre 27
- Leukämietyp 76; 77

Lebensalter erreichtes *Siehe* erreichtes
Lebensalter

lockerionisierende Strahlung RBW 55

M

M₃ 34

M₆

- Alphateilchen 138
- Atombombenopfer 33
- Thorotrast 138

Mayak Wiederaufarbeitungsanlage 70

MDS 32; 33

- Alphateilchen 138
- Atombombenopfer 21
- Diagnosenrevision 18
- Thorotrast 138
- Zweittumor 141

medizinische Strahlenbelastung *Siehe auch*
Strahlentherapie *Siehe auch*
Röntgendiagnostik

- dichtungisierende Strahlen 138
- lockerionisierende Strahlung 108

ML Strahlentherapie Erwachsener 134

Mortalität

- Hiroshima/Nagasaki/Saarland/DDR 64; 65
- LSS/TRC 72

N

Nagasaki *Siehe auch* City-Effekt *Siehe auch*
Atombombenopfer

- ATL 21
- Gammastrahlendosis 27; 59

natürliche Strahlenbelastung

- Gammastrahlung
 - relative risk 118
 - Verdoppelungsdosis 118
- Radonkonzentration
 - relative risk 118
 - Verdoppelungsdosis 118

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.13 Index

- relative risk 16
- Verdoppelungsdosis 16

Neutronen

- Atombomben
 - City-Effekt 58
 - Dosis 58; 59
 - RBW 89
 - RBW für solide Tumore 89
 - RBW und Dosiswirkungskurve 56; 57
- RBW 55; 59; 89
 - ALL 91
 - AML 91
 - CML 91

O

Osteosarkom

- TSE-Effekt 76

P

Prädisposition genetische *Siehe* genetische Prädisposition

präkonzeptionelle Röntgendiagnostik 110; 111

- Leukämietyp 109

präkonzeptionelle Strahlenbelastung 108

- Atombombenopfer 44
- berufliche Strahlenbelastung 109
- Röntgendiagnostik 110; 111
 - Leukämietyp 109

pränatale Röntgendiagnostik

- Inzidenz 112; 113; 114; 115
- Leukämietyp 112; 113; 114; 115
- relative risk 116; 117
- relative risk pro Trimester 118
- Verdoppelungsdosis 116; 117
- Verdoppelungsdosis pro Trimester 118

pränatale Strahlenbelastung

- ALL 42
- AML 42
- Atombombenopfer 41
- natürliche Gammastrahlenbelastung
 - relative risk 118
 - Verdoppelungsdosis 118
- natürliche Gammastrahlung
 - relative risk 118
- natürliche Strahlenbelastung

- relative risk 118
- Radonkonzentration
 - relative risk 118
 - Verdoppelungsdosis 118; 139
- Röntgendiagnostik
 - Inzidenz 112; 113; 114; 115
 - Leukämietyp 112; 113; 114; 115
 - relative risk 116; 117
 - relative risk pro Trimester 118
 - Verdoppelungsdosis 116; 117
 - Verdoppelungsdosis pro Trimester 118

Promyelozyten-Leukämie 34

R

Radium 138

- Trinkwasser 139

Radonkonzentration 140

- pränatale Strahlenbelastung
 - relative risk 118
 - Verdoppelungsdosis 118; 139

RBW

- Alphateilchen *Siehe*
- Gammastrahlung der Atombomben 54
- lockerionisierende Strahlung 55
- Neutronen 55; 59
 - ALL 91
 - AML 91
 - Atombomben 56; 57; 89
 - CML 91
 - solide Tumore 89

relative biologische Wirksamkeit *Siehe* RBW

relative risk 15

- Alter ATB 20
 - CML 25
- Atombombenopfer
 - Mortalität 72
 - pränatale Strahlenbelastung 43
- BEIR V 100; 140
- Chemotherapie 143
- CML 23; 50
 - Alter ATB 25
- Geschlecht 21
- Kind 30; 52
- Mortalität
 - Atombombenopfer 72
 - TRC 72

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.13 Index

- pränatale Strahlenbelastung
 - Atombombenopfer 43
- solide Tumore 15
- Strahlentherapie 143
- TRC
 - Mortalität 72
- Zweittumor 143

relative risk-Modell 47; 90

RERF

- Ergebnisse 17

Risikomodell

- absolutes *Siehe* absolute risk-Modell
- relatives *Siehe* relative risk_Modell

Röntgendiagnostik

- Atombombenopfer 41
 - TSE-Effekt 88
- CML 136; 137
- präkonzeptionelle *Siehe* präkonzeptionelle Röntgendiagnostik
- pränatale *Siehe* pränatale Röntgendiagnostik
- Vergleich LSS/TRC 73; 74

S

Saarland Mortalitätsstatistik 65

Schwangerschaft *Siehe* pränatale Strahlenbelastung

solide Tumore

- absolute risk 15
- attributable risk 15
- RBW der Neutronen 89
- relative risk 15

sozioökonomische Faktoren Atombombenopfer 45

spontane Inzidenz

- Hiroshima und Nagasaki 64; 65
- im Vergleich der Länder 64; 65

Strahlenbelastung

- berufliche *Siehe* berufliche Strahlenbelastung
- medizinische *Siehe* Strahlentherapie *Siehe* Röntgendiagnostik

- natürliche *Siehe* natürliche Strahlenbelastung
- präkonzeptionelle *Siehe* präkonzeptionelle Strahlenbelastung
- pränatale *Siehe* pränatale Strahlenbelastung

Strahlenexposition *Siehe* Strahlenbelastung

Strahlentherapie 101

- Cervix-Krebs
 - Dosiswirkungskurve 101; 102
 - Typ der Leukämie 134; 135; 136
- Dosiswirkungskurve
 - Cervix-Krebs 101; 102
 - gutartige gynäkologische Erkrankungen 102; 104; 105
 - Spondylitis ancylosans 105; 106
- gutartige gynäkologische Erkrankungen
 - Dosiswirkungskurve 102; 104; 105
 - TSE-Effekt und Typ der Leukämie 132; 133; 134; 135; 136
 - Typ der Leukämie 132; 133; 134
- Kindesalter 126; 128
 - Leukämietyp 128
- Säuglingsalter 119; 121
 - Alter bei Erkrankung 124; 125; 126
 - Leukämietyp 123; 124
- Spondylitis ancylosans
 - Dosiswirkungskurve 105; 106
 - TSE-Effekt und Typ der Leukämie 131
 - Typ der Leukämie 129; 130; 131
- TSE-Effekt und Typ der Leukämie
 - Cervix-Krebs 134; 135; 136
 - gutartige gynäkologische Erkrankungen 132; 133; 134
 - Spondylitis ancylosans 131
- Typ der Leukämie
 - Cervix-Krebs 134; 135; 136
 - gutartige gynäkologische Erkrankungen 132; 133; 134
 - Spondylitis ancylosans 129; 130; 131
- Zweittumor 141

T

T65D Neutronen 55

Techa 70

Thorotrast 138

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.13 Index

Thymusbestrahlung *Siehe* Strahlentherapie
Säuglingsalter

Tinea capitis *Siehe* Strahlentherapie
Kindesalter
– genetische Prädisposition 67; 68

TRC

- Dosimetrie 71
- Dosiswirkungskurve 72
- Mortalität 72
- Röntgendiagnostik 73; 74

TSE-Effekt 49; 76 *Siehe auch* Latenzzeit

- AL 79; 80
- ALL 80; 81; 86; 87
- AML 79; 83; 84; 85
- CML 78; 81; 82; 83
- Leukämien 87; 88
- Osteosarkom 76
- Röntgendiagnostik Atombombenopfer 88

T-Zell Leukämie *Siehe* ATL

U

Unfall von Kychtym 71

V

Verdoppelungsdosis

- ALL 95
- Alter ATB
 - CML 24
- CML 23; 24; 51
 - Alter ATB 24
 - Geschlecht 24
 - Kind 26
- genetische Prädisposition 70
- Geschlecht
 - CML 24
- Kind 31; 53
 - CML 26

Verteilung zeitliche *Siehe* TSE-Effekt

W

Wiederaufarbeitungsanlage Mayak 70

Z

zeitliche Verteilung *Siehe* TSE-Effekt

Zellkillingeffekt konkurrierender *Siehe*
konkurrierender Zellkillingeffekt

Zweittumor 141

- Erwachsener 141
- Kind 144
- relative risk 143