

Konzepte, Modelle und Extrapolationen

Prof. Dr. Jürgen Kiefer

Strahlencentrum der Justus-Liebig-Universität Giessen

Leihgesterner Weg 217

35392 GIESSEN

Tel.: 0641-99 15300

Fax: 0641-99 15009

E-mail: Juergen.Kiefer@strz.uni-giessen.de

Dieses Gutachten darf weder vollständig noch in Teilen ohne vorhergehendes schriftliches Einverständnis des Autors veröffentlicht oder für öffentliche Darstellungen in mündlicher oder schriftlicher Form verwendet werden.

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG.....	3
EINFÜHRUNG.....	5
MODELLE ZUR KREBSENTSTEHUNG	10
RISIKO- UND PROJEKTIONSMODELLE	12
DOSIS- UND DOSISLEISTUNGSEFFEKTIVITÄTSFAKTOR (DDREF).....	22
<i>Vorbemerkungen:</i>	22
<i>Grundsätzliches:</i>	22
<i>Untersuchungen zur Dosisleistungsabhängigkeit bei dünn ionisierenden Strahlen:</i>	24
<i>Untersuchungen zur Dosisleistungsabhängigkeit bei dicht ionisierenden Strahlen:</i>	32
<i>Wertung</i>	33
ÄQUIVALENZDOSIS UND RBW	34
<i>Definitive Vorbemerkungen</i>	34
<i>Begrenzungen des Dosiskonzepts</i>	34
<i>Einfluss von Dosiseffektbeziehungen auf die RBW</i>	37
<i>Zu den Konzepten der Äquivalenzdosis, des Qualitätsfaktors, der Strahlenwichtungsfaktoren und der RBW</i>	38
<i>Spezielle Ausführungen zur Bewertung des Neutronenrisikos</i>	42
<i>Abschätzungen auf Grund neuerer Daten in Hiroshima und Nagasaki</i>	48
<i>Wertung</i>	49
SCHLUSSFOLGERUNGEN UND ABSCHLIEBENDE WERTUNG.....	50
LITERATUR.....	52

Zusammenfassung

Risikoabschätzungen beinhalten naturgemäß ein großes Maß an Unsicherheit. Dies gilt insbesondere, wenn sie sich auf Situationen beziehen, die weit außerhalb des Bereichs gesicherter Daten liegen. Eine solche Konstellation liegt im Falle der erhöhten Leukämieinzidenz in der Elbmarsch vor. Nach allen vorliegenden Informationen sind die Dosen, denen die Bevölkerung auf Grund der Emissionen des Kernkraftwerks Krümmel (KKK) ausgesetzt waren, vergleichsweise niedrig, wenn auch von mancher Seite Vermutungen über erheblich größere Werte angestellt werden, für die allerdings bisher keine belastbaren Beweise vorliegen. Es stellt sich somit die Aufgabe, die Plausibilität der Annahme eines Zusammenhangs zwischen den Leukämiefällen und der von KKK verursachten Belastung kritisch und vorurteilslos zu prüfen. Dazu muss auf menschliche Daten über den Zusammenhang erhöhter Krebsinzidenz zurückgegriffen werden. Hierbei ist man auf Extrapolationen angewiesen. Dieser Teil der Studie beschäftigt sich mit diesem Aspekt. Extrapolationen beruhen immer auf Modellvorstellungen, deren Gültigkeit somit kritisch zu hinterfragen sind. Sie betreffen zum einen Vorstellungen über den Ablauf der Strahlencarcinogenese, wie sie vor allem anhand von Tierstudien entwickelt worden sind. Ihr Wert liegt darin, dass sie – so ihre Gültigkeit bewiesen wäre – eine rationale Extrapolation in Dosisbereiche erlauben würde, für die epidemiologische Daten nicht vorliegen. Es besteht heute weitgehende Übereinstimmung, dass das „Niedrigdosisproblem“ mit Mitteln der Epidemiologie nicht zu lösen ist und nur mit Hilfe mechanistischer Studien, welche zu experimentell prüfbar Modellen führen, angegangen werden kann.

Aber auch die Auswertung der epidemiologischen Untersuchungen kommen ohne Modellbildung nicht aus, da ihre Interpretation und die Verwendung zur Risikoprognose mit großen Unsicherheiten behaftet sind. Aus diesem Grunde werden hier sowohl Modelle zur Krebsentstehung als auch Prognosemodelle dargestellt und kritisch besprochen.

Im Rahmen der Risikoanalyse im Strahlenschutz spielt der Einfluss der Dosisleistung und der Strahlenqualität eine wichtige Rolle. Die Konzepte des „Dosis- und Dosisleistungseffektivitätsfaktors“ (DDREF) und des Strahlenwichtungsfaktors werden dargestellt und gewertet, wobei im letzten Fall vor allem auf die Rolle von Neutronen eingegangen wird. Während der von der Internationalen Strahlenschutzkommission (ICRP) eingeführte Wert von 2 für den DDREF durchaus als kritisch zu bewerten ist, da er vor allem auf Studien des Zellüberlebens bei dünn ionisierender Strahlung beruht, müssen die derzeit gültigen Strahlenwichtungsfaktoren differenzierter betrachtet werden: Ein signifikanter

Unterschied zwischen Gamma- und Röntgenstrahlen wird vor allem bei Chromosomenstudien gefunden, und ist derzeit nicht klar, ob er auch für die für das Langzeitrisiko wichtigeren Parameter der Mutationsauslösung und der neoplastischen Transformation gilt. Im extremen Fall liegen die Unterschiede bei einem Faktor 2, was in der Größenordnung der Unsicherheiten bei den Risikofaktoren liegt. Eine eingehende Diskussion der vorliegenden Neutronendaten, die ausschließlich auf Tierexperimenten und in-vitro-Studien beruhen, führt zu dem Schluß, dass der heute gültige Wichtungsfaktor von maximal 20 möglicherweise etwas zu niedrig liegt, der größte noch zu vertretende Wert kann aber 50 nicht überschreiten. Spekulationen über erheblich größere Werte (bis über 400) halten einer ernsthaften Nachprüfung nicht stand und sind mit experimentellen Daten nicht kompatibel. Dieselbe Schlussfolgerung ergibt sich aus einer vergleichenden Analyse der Lungenkrebsmortalität bei den Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki (hauptsächlich Gammastrahlen) und bei Bergleuten in Uranminen (hauptsächlich Alphateilchen durch Radon und seine Folgeprodukte).

Einführung

Keine Noxe ist in ihrer Wirkung auf biologische Systeme und den menschlichen Organismus im Besonderen so eingehend erforscht worden wie die ionisierende Strahlung, keine steht aber auch so im Brennpunkt der Auseinandersetzung und ist mit irrationalen Ängsten und teils absurden Horrorszenarien belegt wie sie. Die Hintergrund für diese Situation, die sich aus einer Mischung von Tiefenpsychologie, politischem Opportunismus und durchaus realen Gefahrenpotentialen speist, kann und soll hier nicht beleuchtet werden, aber es ist notwendig, die Grundlagen der Abschätzung des Strahlenrisikos zu skizzieren. Diese Aufgabe wird dadurch erschwert, dass es dem Gesetzgeber aufgegeben ist, durch entsprechende Vorschriften die allgemeine Bevölkerung und Menschen, die beruflich mit Strahlung arbeiten („beruflich Strahlenexponierte“) vor einer möglichen gesundheitlichen Schädigung weitgehend zu schützen. Dies führt notwendigerweise zu Vereinfachungen, die der Wissenschaftler als unbefriedigend empfinden muss, die aber aus Gründen der Praktikabilität notwendig sind. Die Umsetzung wissenschaftlicher Ergebnisse mit all ihren Unsicherheiten, die dem Fachmann gewärtig sind, in von Ämtern umsetzbare Regelungen, stellt eine Gratwanderung dar, die nicht leicht zu absolvieren ist und die von vielen Forschern, geschweige Politikern, oft nur schwer nachvollzogen werden kann. Es versteht sich von selbst, dass die Konzepte und Ergebnisse kontinuierlich auf dem Hintergrund neuer Erkenntnisse zu überprüfen und evtl. in Frage zu stellen sind. Eine Schlüsselrolle in dieser Hinsicht spielt die internationale Strahlenschutzkommission, die „International Commission on Radiological Protection“ ICRP, ein international besetztes Gremium von Wissenschaftlern ohne offizielle Funktion, aber von großem Einfluss. Sie gibt in regelmäßiger Folge Empfehlungen heraus (sie erscheinen in eigener Schriftenreihe, den „Annals of the ICRP“), die ihren Eingang finden in die Arbeit der nationalen Strahlenschutzgremien. Sie bestimmen dadurch letztlich auch die Gesetzgebung. Es wäre unreal anzunehmen, dass ihre Arbeit unumstritten sein könnte, aber ihr Parteilichkeit zu Gunsten bestimmter Richtungen, z. B. der „Nuklearindustrie“, zu unterstellen, geht an Form und Inhalt ihrer Arbeit vorbei, die sich in der Öffentlichkeit der „scientific community“ vollzieht. Es liegt im persönlichen Interesse der beteiligten Wissenschaftler, ihr Renommee nicht durch unhaltbare Verlautbarungen zu beschädigen. Das einzige, wodurch sich Wissenschaftler „kaufen“ lassen, ist die Steigerung ihres Ansehens im Kreise der Kollegen.

Anhang/Appendix Q

Es ist die Aufgabe dieses Gutachtens, Konzepte und Schlussfolgerungen auf dem Gebiet des Strahlenschutzes zu verdeutlichen und kritisch zu hinterfragen. Dabei wird auch auf einige Aspekte der aktuellen Diskussion und - wo angebracht - auf die Frage der Leukämie in der Nähe von kerntechnischen Anlagen eingegangen. Es ist allerdings nicht das Ziel, im Hinblick auf diese Frage zu einer abschließenden Wertung zu kommen. Dies kann nur in einer umfassenden Diskussion geschehen, zu der dieses Teilgutachten nur einen Beitrag leisten kann.

Der wissenschaftliche Strahlenschutz speist sich aus den Quellen verschiedener Disziplinen (Abb. 1)

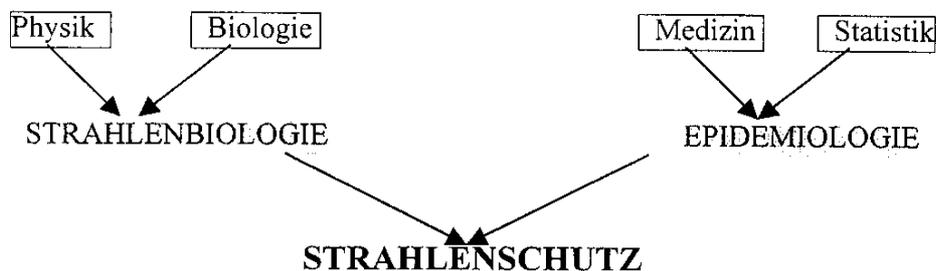


Abb. 1: Die Verknüpfung verschiedener Disziplinen für die wissenschaftliche Grundlegung des Strahlenschutzes.

Jede hat ihre eigene Terminologie, definiert spezielle Größen und Einheiten, und entwickelt die für sie typischen Modelle. Es ist für die Diskussion essentiell, dass diese Trennungen beachtet und nicht Termini der einen Disziplin in die andere übertragen werden. Ein typisches, weiter unten ausführlich diskutiertes, Beispiel ist die Gleichsetzung von „Relativer Biologischer Wirksamkeit“ (Strahlenbiologie) mit dem „Qualitätsfaktor“ (Strahlenschutz). Tabelle I gibt einen – notwendigerweise nicht vollständigen – Überblick

In der experimentellen Strahlenbiologie ist es in der Regel bei sorgfältiger Versuchsplanung möglich, die Fehlerbreiten klein zu halten (typischerweise um 10%) und die Zuverlässigkeit der Ergebnisse durch Wiederholungen zu testen. Diese Möglichkeiten sind der Epidemiologie nicht gegeben, so dass mit erheblich größeren Unsicherheiten gearbeitet werden muss. Sie können allerdings auf Grund statistischer Analysen recht exakt angegeben werden. Für die Abschätzung von Risiken im Strahlenschutz ist es notwendig, den zukünftigen Verlauf möglicher Schadensfälle zu prognostizieren, was mit Hilfe von Projektionsmodellen geschieht. Hier sind die Unsicherheiten notwendigerweise am größten, die Zuverlässigkeit kann weder bewiesen noch exakt eingegrenzt werden, wodurch der Weg geebnet wird für

Anhang/Appendix

Spekulationen, die sich allerdings messen lassen müssen an den Erkenntnissen von Strahlenbiologie und Epidemiologie.

Tab. I: Größen und Begriffe

Strahlenbiologie	Epidemiologie	Strahlenschutz
Dosis		Äquivalenzdosis
Dosisleistung		Dosis- u. Dosisleistungs- Effektivitätsfaktor (DDREF)
Relative Biologische Wirksamkeit		Strahlenwichtungsfaktor, Qualitätsfaktor
	Krebsinzidenz	stochastische Wirkungen
Tumorraterate	Krebsmortalität	Risikofaktor
	absolutes Risiko	Lebenszeitrisiko
	relatives Risiko	Grenzwerte

Im Zentrum der folgenden Diskussion steht das Krebsrisiko für strahlenexponierte menschliche Populationen. Eingangsdaten zu seiner Abschätzung kann nur die Epidemiologie liefern. Ihre Aussagemöglichkeiten sind allerdings für die Wirkung kleiner Dosen äußerst begrenzt, so dass man auf Extrapolationen angewiesen ist. Darunter versteht man den „Schluss von bekannten, überprüfbaren, mathematischen Beziehungen auf Beziehungen oder Gesetzmäßigkeiten, die außerhalb der Beobachtung und Nachprüfung zugänglichen Bereichs liegt“ (Brockhaus 1968). Die „Überprüfbarkeit“ liegt nicht in der Möglichkeit, Daten an bestimmte mathematische Ausdrücke anzupassen (zu „fitten“), da dies niemals in eindeutiger Weise möglich ist, sondern darin, wissenschaftliche Sachverhalte zunächst mathematisch zu formulieren und dann zu prüfen, inwieweit die Daten dem prognostizierten Verlauf entsprechen. Jede Extrapolation setzt daher zunächst die Entwicklung eines plausiblen Modells und dessen quantitative mathematische Umsetzung voraus. Die Anpassung einer Datenfolge an einen beliebigen mathematischen Ausdruck erfüllt somit nicht die strengen Kriterien, die an eine wissenschaftlich fundierte Extrapolation zu stellen sind.

Anhang/Appendix

Darüber hinaus sind aber auch noch statistische Überlegungen zu berücksichtigen: Datenpunkte sind mit Fehlern behaftet, die bei jeder Anpassung zu berücksichtigen sind. Ihre Vernachlässigung erfüllt den Tatbestand eines schwerwiegenden Kunstfehlers, alle dann getroffenen Aussagen sind wissenschaftlich unseriös. Die Statistik hat Werkzeuge entwickelt, mit Hilfe derer es möglich ist, die (statistische) Unsicherheit exakt anzugeben. Das Schlüsselwort in diesem Zusammenhang heißt „Signifikanz“, deren Bedeutung allerdings auch nicht eindeutig ist, weil zuvor die „Signifikanzschranke“ zu definieren ist. Sie muss in jedem Falle angegeben werden. Üblich sind 1%, 5% und 10%, d. h. bei festgestellter Signifikanz ist damit zu rechnen, dass die getroffenen Aussagen für 99% (bzw. 95%, 90%) aller Fälle gilt. Aus einer statistisch festgestellten Korrelation allein kann jedoch niemals zwingend auch auf einen kausalen Zusammenhang geschlossen werden, er muss aus anderen Überlegungen erschlossen werden. Daraus folgt zwingend, dass die Statistik in keinem Fall eine Kausalbeziehung beweisen kann, sie liefert nur die Kriterien, mit deren Hilfe sie zu prüfen ist. Genaugenommen kann also mit Hilfe statistischer Untersuchungen eine Hypothese nur widerlegt, aber niemals bewiesen werden.

Für die Zulässigkeit von Extrapolationen im wissenschaftlichen Sinne bedeutet das Gesagte, dass sie mindestens zwei Forderungen erfüllen müssen:

1. Extrapolationen müssen auf wissenschaftlich plausiblen Argumenten beruhen, die quantitativ und nachprüfbar zu formulieren sind.
2. In dem Bereich, in dem Daten vorliegen, müssen unter Berücksichtigung der Fehlerbreiten die Vorhersagen der entwickelten Modellvorstellung und die tatsächlich gefundenen Ergebnisse innerhalb strenger Signifikanzanforderungen übereinstimmen.

Selbst, wenn diese Kriterien erfüllt sind, ist keine hinreichende Sicherheit für die Richtigkeit von Extrapolationen gegeben. Ihrer Natur nach stellen sie in jedem Fall eine Ausweitung bekannten Wissens in unerforschte Bereiche dar, jede neue Erkenntnis kann sie zu Fall bringen. In der öffentlichen Diskussion gehört es zur „Bringschuld“ des Wissenschaftlers, bewiesene Tatsachen und unsichere Extrapolationen klar zu trennen. Damit mag die Wissenschaft zwar den Nimbus der Unangreifbarkeit verlieren, sie gewinnt aber an Ehrlichkeit und damit letztlich auch an Überzeugungskraft.

Für die Abschätzung des Strahlenrisikos erfüllen nur wenige epidemiologische Studien die Kriterien, die eine Extrapolation erlauben. Da sie in verschiedenen Abschnitten zu unterschiedlichen Fragestellungen herangezogen werden, seien sie schon hier zitiert und kurz charakterisiert, um später Wiederholungen zu vermeiden. Tab. II gibt eine Zusammenstellung. Die fortlaufenden Erhebungen an den Überlebenden der Atombombenabwürfe in Hiroshima

Anhang/Appendix

und Nagasaki stellen ohne jeden Zweifel die wichtigste Datenquelle dar. Ein schwerwiegender Nachteil liegt allerdings in der Tatsache begründet, dass es sich hierbei um eine einmalige Exposition mit im wesentlichen nur Gammastrahlen (und einem kleinen Neutronenanteil) handelte, so dass Aussagen über Langzeitbelastungen aus ihnen direkt nicht zu gewinnen sind. Sie können im Prinzip aus Beobachtungen beruflich Strahlenexponierter erhalten werden, die in den letzten Jahren in mehreren Ländern durchgeführt wurden. Allerdings erfassen sie nicht die gesamte Breite der Bevölkerung, vor allem im Hinblick auf die Altersverteilung. Ergänzt werden sie durch Erhebungen an Populationen in verseuchten Gebieten der ehemaligen UdSSR, die allerdings noch im Anfangsstadium stehen und derzeit noch nicht zu fundierten Aussagen führen.

Tab. II: Epidemiologische Studien zur Abschätzung des Strahlenrisikos

Studie	Art	Zeitraum	Personen	Personen Jahre	Zusätzliche Krebsfälle	Referenz
„Life Span Study“	Mortalität	1950-1990	86 572	2 735 335	421	Pierce et al. 1996
„Life Span Study“	Inzidenz	1950/58- 1987	79 972	1 950 567	584	Thompson et al. 1994, Preston et al. 1994
Beruflich Exponierte	Mortalität	1943-1988	95 673	2 124 526	keine Angabe	Cardis et al. 1995
Techa River	Mortalität	1950-1982	28 000 (nur Exponierte)	422 000 (nur Exponierte)	keine Angabe	Kossenko et al. 1994

Die in der Tabelle aufgeführten Studien stellen nur einen kleinen Ausschnitt aus der umfangreichen Literatur dar (s. UNSCEAR 1994); sie sind im Hinblick auf die hier zu besprechenden Fragen ausgewählt worden. Studien aus medizinischer Strahlenanwendung

sind hier nicht aufgeführt, weil es sich bei ihnen in der Regel um Teilkörperexpositionen handelt, bei denen eine Dosisbestimmung schwierig ist (vgl. Weiss et al. 1995). Allerdings wird an einigen Stellen speziell auf sie Bezug genommen. Eine Wertung epidemiologischer Daten liegt außerhalb der Thematik dieses Unterteils, sie erfolgt an anderer Stelle des Gesamtgutachtens.

Eine notwendige Voraussetzung für jede quantitative Risikoabschätzung ist eine möglichst genaue Dosisbestimmung. Die erheblichen Schwierigkeiten, mit denen diese in Japan verbunden waren und noch sind, sollen hier nicht nachgezeichnet werden. Es sei lediglich daran erinnert, dass in den siebziger Jahren eine Neubewertung durchgeführt wurde, die zu dem „Dose System 86“ (DS 86) (Roesch 1987) führte. Im Vergleich zu den ursprünglichen Abschätzungen der „T65D“ ergab sich hierdurch für Hiroshima ein erheblich geringerer Neutronenanteil, was jedoch neuerdings auch wieder in Frage gestellt worden ist (Straume et al. 1992). Dieser Komplex wird in einem eigenen Abschnitt ausführlicher diskutiert.

Modelle zur Krebsentstehung

Eine wichtige Lektion aus der Analyse der Krebsfälle bei den Überlebenden der Atombomben ist die zwar nicht neue, aber vorher nicht im selben Maße quantifizierbare Feststellung, dass zwischen dem auslösenden Ereignis (der Strahlenexposition) und der klinischen Manifestierung eines Tumors sehr lange Latenzzeiten liegen. Dies gilt zumindest für solide Tumoren, während die Leukämie aus diesem allgemeinen Schema herausfällt (s. a. nächster Abschnitt). Aufbauend nicht nur auf Erkenntnissen der Strahlencarcinogenese, sondern auch auf vielen Ergebnissen der klinischen und experimentellen Onkologie geht man heute von einem Mehrstufenmodell der Krebsentstehung aus, das wesentlich auf Arbeiten von Moolgavkar und Knudsen (1981) zurückgeht und das schematisch vereinfacht in Abb. 2 dargestellt ist.

Es besteht Übereinstimmung in der Auffassung, dass dem ersten initiierenden Ereignis (unterschiedlich als *Initiation*, *Induktion* oder *Transformation* bezeichnet) mindestens eine weitere Mutation folgen muss. Während für die Induktion die auslösende Wirkung ionisierender Strahlen unbestritten ist, was auch durch eine Vielzahl von in vitro Studien belegt ist, besteht über ihre mögliche Rolle bei den weiteren Schritten Unklarheit. Dies spielt für die Wirkung einer kurzzeitigen Exposition wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle, wäre aber u. U. durchaus wichtig für die Abschätzung des Risikos einer Langzeiteinwirkung. Höchst interessant ist auch die Frage, ob die strahlenbedingte „genomische Instabilität“

(Morgan et al. 1996, Little et al. 1997) einen Einfluss auf Promotion und Progression haben könnte. Eine Antwort hierauf ist z. Z. noch nicht möglich.

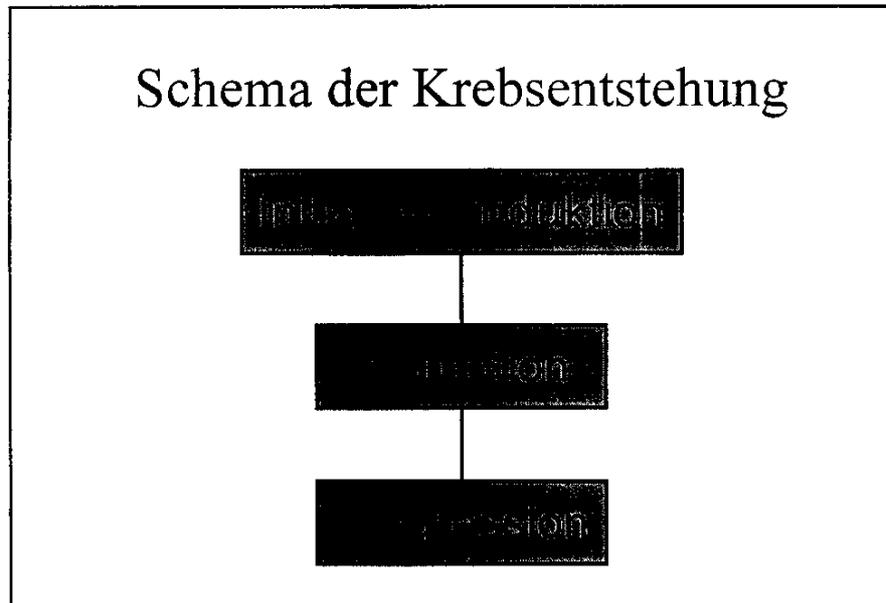


Abb. 2: Vereinfachtes Modell der Tumorentwicklung

Eine mathematisch-quantitative Behandlung des zitierten Tumormodells, wobei allerdings nur zwei Stufen zugrundegelegt wurden, zeigte, dass sich die japanischen Daten für solide Tumoren auf diese Weise befriedigend beschreiben lassen (Kai et al. 1997, Heidenreich 1996, Heidenreich et al. 1997). Bei Personen, die als Erwachsene bestrahlt wurden, bleibt nach dieser Analyse das relative Risiko (nächster Abschnitt) praktisch konstant, in Übereinstimmung mit den epidemiologischen Befunden, während für Jugendliche und Kinder ein zunächst hohes, dann aber mit steigendem Lebensalter abnehmendes relatives Risiko prognostiziert wird, das sich einem asymptotisch konstanten niedrigerem Endwert annähert. Dieser Schluss, dessen Richtigkeit erst durch weitere Beobachtungen verifiziert werden kann, hat natürlich gravierenden Einfluss auf die Risikoabschätzung.

Das ultimative Ziel dieser Modellbildung besteht darin, letztlich die Tumorwahrscheinlichkeit aus den physikalischen Daten von Dosis und Strahlenqualität quantitativ abschätzen zu können. Um es zu erreichen, muss die gesamte Wirkungskette ausgehend von den primären Ionisationen über DNA-Schäden und Chromosomenaberrationen, Zellinaktivierung, Mutationsauslösung und neoplastische Transformationen quantitativ nachgebildet werden. Hinzu kommen Gewebseffekte, Wechselwirkung zwischen benachbarten Zellen sowie die Rolle des Immunsystems. Besonders über die letzten Faktoren ist nur sehr wenig bekannt, die

Anhang/Appendix Q

Kenntnis ist aber notwendig, da bekannterweise nur wenige ursprünglich transformierte Zellen tatsächlich zu einem klinisch manifestierten Tumor heranwachsen. Es muss daher festgestellt werden, dass die Bestrebungen zur modellmäßigen Erfassung der Strahlencarcinogenese trotz mancher Erfolge noch am Anfang stehen.

Risiko- und Projektionsmodelle

Strahlenepidemiologische Daten können in verschiedenster Form dargestellt werden, wobei das gewählte Verfahren möglicherweise schon Schlussfolgerungen impliziert. Dies gilt vor allem im Hinblick auf die Abschätzung zukünftiger Folgen.

Voraussetzung für eine jede fundierte Aussage ist, dass für eine nicht exponierte Kontrollpopulation, die der untersuchten Personengruppe weitgehendst entsprechen soll, zuverlässige Daten vorliegen. Zu berücksichtigen ist dabei nicht nur die Alters- und Geschlechtsverteilung, sondern auch geographische Lokation, Lebensumstände und der sozio-ökonomische Status. Wird in der Studienpopulation ein Strahleneffekt vermutet, so vergleicht man die Zahl der gefundenen Fälle (observierte) O mit den normalerweise zu erwartenden E. Das *relative Risiko* RR ergibt sich als der Quotient aus beiden

$$RR = O/E.$$

Für die Bestimmung einer evtl. Dosisabhängigkeit ist das *zusätzliche relative Risiko* ERR („*excess relative risk*“) praktischer:

$$ERR = O/E - 1 = (O-E)/E$$

Eine unmittelbare Angabe der in einem bestimmten Zeitraum für eine bestimmte Personenzahl zu erwartenden Fälle liefert das *zusätzliche absolute Risiko* („*excess absolute risk*“) EAR, das definiert wird als

$$EAR = (O-E)/PY$$

wobei PY („*person years*“) das Produkt aus der Zahl der untersuchten Personen und der Länge des Untersuchungszeitraums in Jahren ist.

Anhang/Appendix Q

Eine *a priori*-Entscheidung, welche der Beschreibungsarten dem jeweiligen Problem die angemessenste darstellt, ist nicht möglich. Welche zu wählen ist, ergibt sich aus der Struktur der Daten und auch Praktikabilitätsüberlegungen. Wesentlich werden sie allerdings für die Abschätzung zukünftiger Risiken: Die Annahme eines zeitlich konstanten relativen Risikos prognostiziert, dass die Krankheitsraten proportional zu dem natürlichen Auftreten ansteigt. Im Falle von Krebs, der in der Regel im hohen Lebensalter sehr viel häufiger auftritt, impliziert so die Annahme eines konstanten ERR eine hohe Zahl zusätzlich zu erwartender Fälle. Im Falle eines als konstant vorausgesetzten EAR bleibt diese Zahl pro Untersuchungszeitraum unverändert, was im allgemeinen zu einer niedrigeren Gesamtschadensprognose führt. Es kommt somit der genauen Analyse des vorhandenen Datenmaterials eine große Bedeutung zu.

Als Beispiel werden im folgenden zunächst einige Ergebnisse der neuesten Erhebung der Krebshäufigkeit bei den Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki herangezogen (Pierce et al. 1996). Sie beruhen auf einer Gesamtpopulation von ca. 86.000 Personen, die über die Jahre 1950 bis 1990 erfasst wurden.

Von der ursprünglichen Population haben bis zum bisherigen Ende der Untersuchung 56% überlebt. 7827 starben an Krebs. Zu erwarten waren 7406, so dass davon ausgegangen werden muss, dass durch die Strahlung 421 zusätzliche Krebstodesfälle verursacht wurden. Sie teilen sich auf in 87 für Leukämie und 334 für solide Tumoren insgesamt. Der lange Beobachtungszeitraum erlaubt es, prinzipiell zu prüfen, wie der Verlauf des Risikos sich zeitlich verhält. Klare Aussagen werden jedoch dadurch erschwert, dass die relativ geringen Zahlen noch auf verschiedene Dosis- und Alterskategorien aufgeteilt werden müssen. Dadurch ergeben sich große Schwankungen, welche eine eindeutige Aussage unmöglich machen. Abb. 3 gibt die Fallzahlen, getrennt für solide Tumoren und Leukämie, in den verschiedenen Dosiskategorien an, wobei berücksichtigt werden muss, dass diese verschiedenen große Teilpopulationen repräsentieren. In Abb 4 ist dem Rechnung getragen, indem auf die Ausgangspopulationsgröße normiert wurde. Entsprechende Analysen in Bezug auf die Abhängigkeit vom Alter bei der Exposition sind in Abb. 5 und 6 zusammengefasst.

Die Krankheitsraten während verschiedener Perioden des Gesamtbeobachtungszeitraums können einen ersten Anhalt dafür geben, welches Risikomodell den Daten am nächsten kommt. Für solide Tumoren sind auch im letzten Beobachtungszeitraum (1986-1990) noch 74 neue Fälle aufgetreten, während dies bei der Leukämie lediglich einer war. Diese Verläufe, die in den Abb 7 und 8 näher aufgeschlüsselt sind, legen nahe, für beide Gruppen

Anhang/Appendix Q

unterschiedliche Modelle zu verwenden, nämlich das ERR-Modell für solide Tumore und ein modifiziertes EAR-Modell für Leukämie.

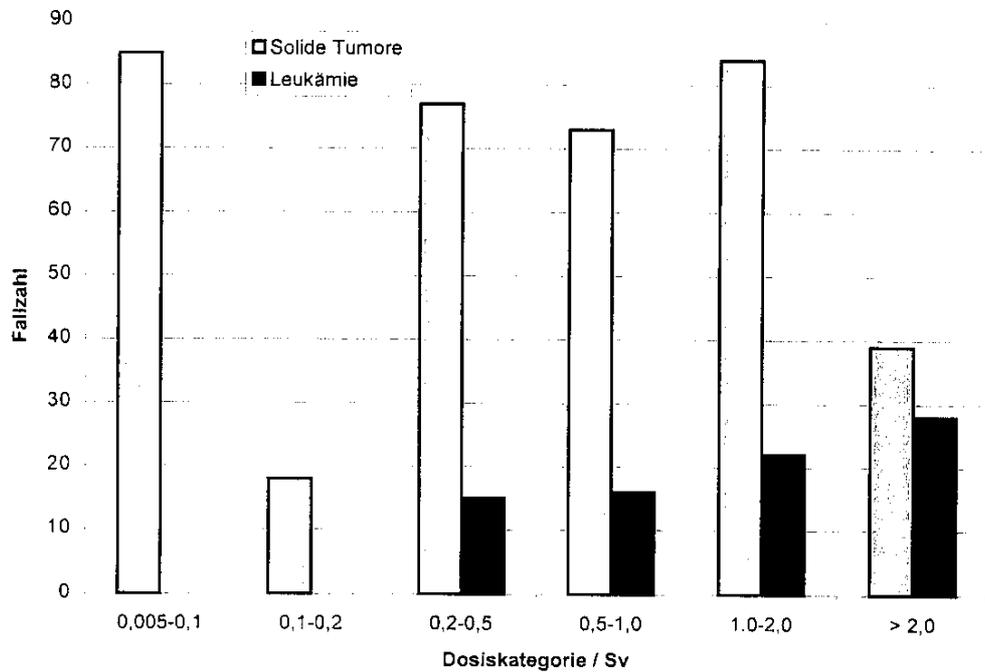


Abb. 3: Absolute Gesamtzahl der durch solide Tumoren und Leukämie verursachten Todesfälle im Zeitraum 1950-1990, die auf Bestrahlung zurückgeführt werden (Pierce et al. 1996)

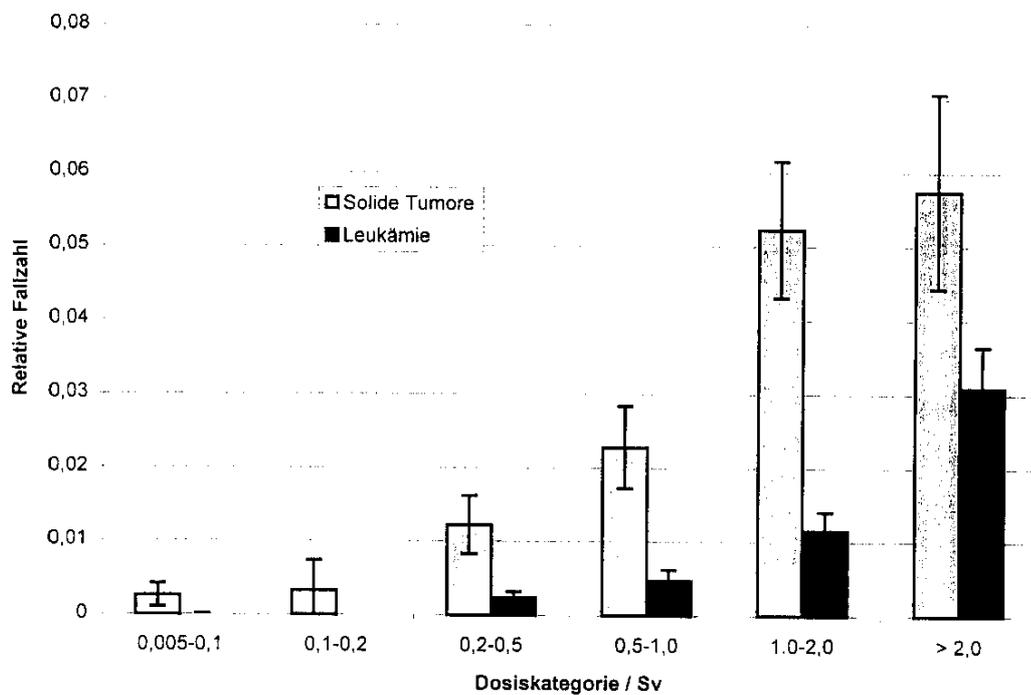


Abb.4: Wie in Abb. 3, jedoch bezogen auf die Ausgangspopulation. Fehler nach POISSON.

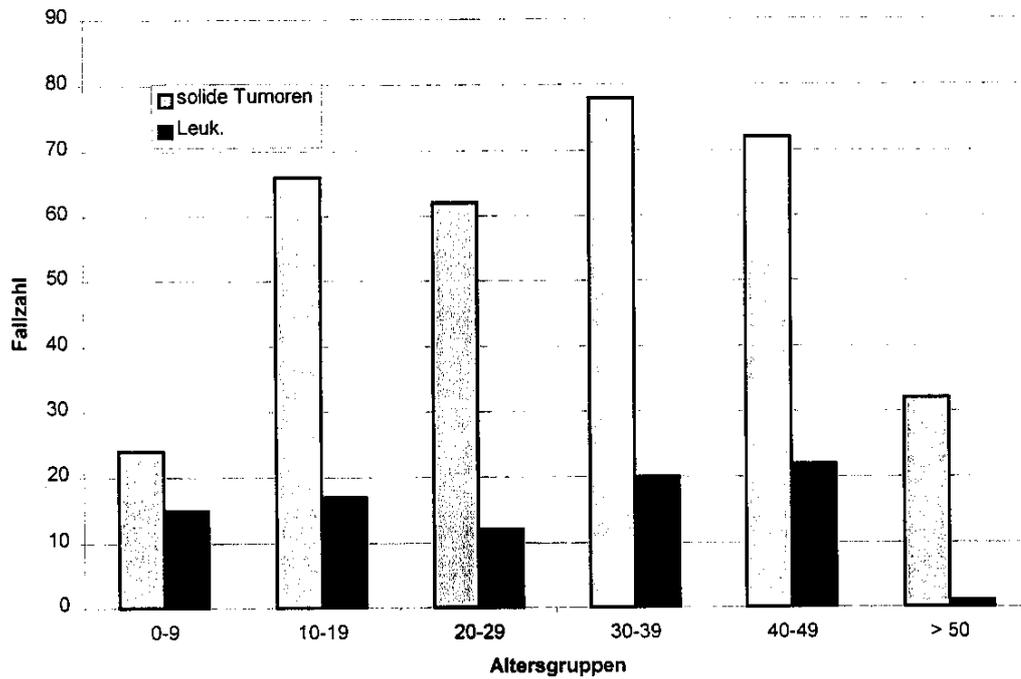


Abb. 5: Wie in Abb. 3, aber aufgeteilt nach Altersgruppen zum Zeitpunkt der Bestrahlung.

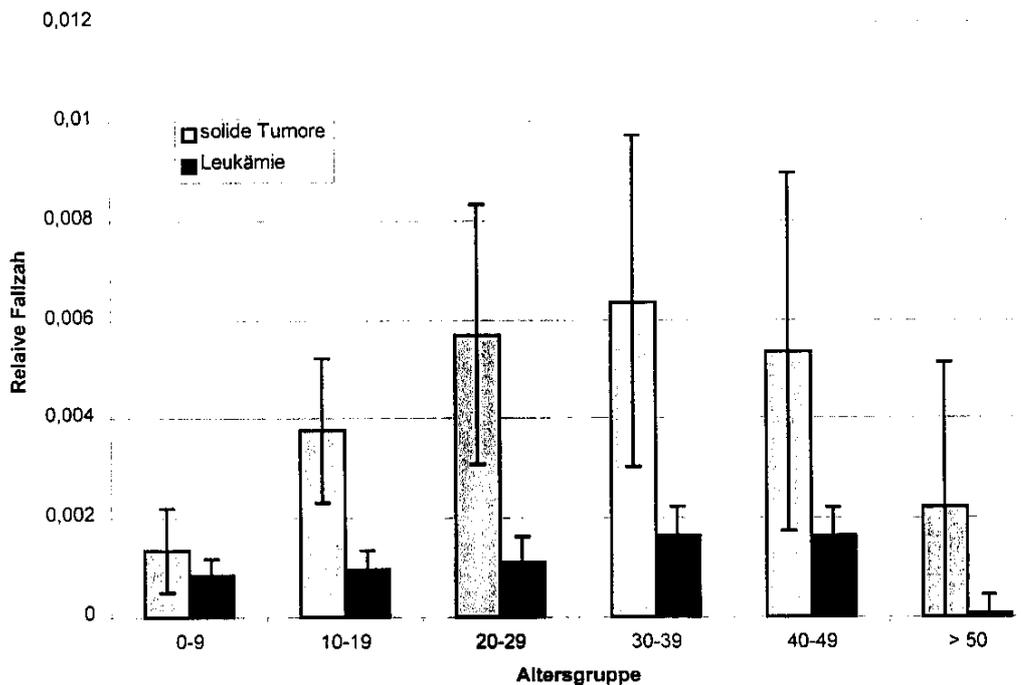


Abb. 6: Wie in Abb. 5, aber bezogen auf die Ausgangspopulation. Fehler nach POISSON.

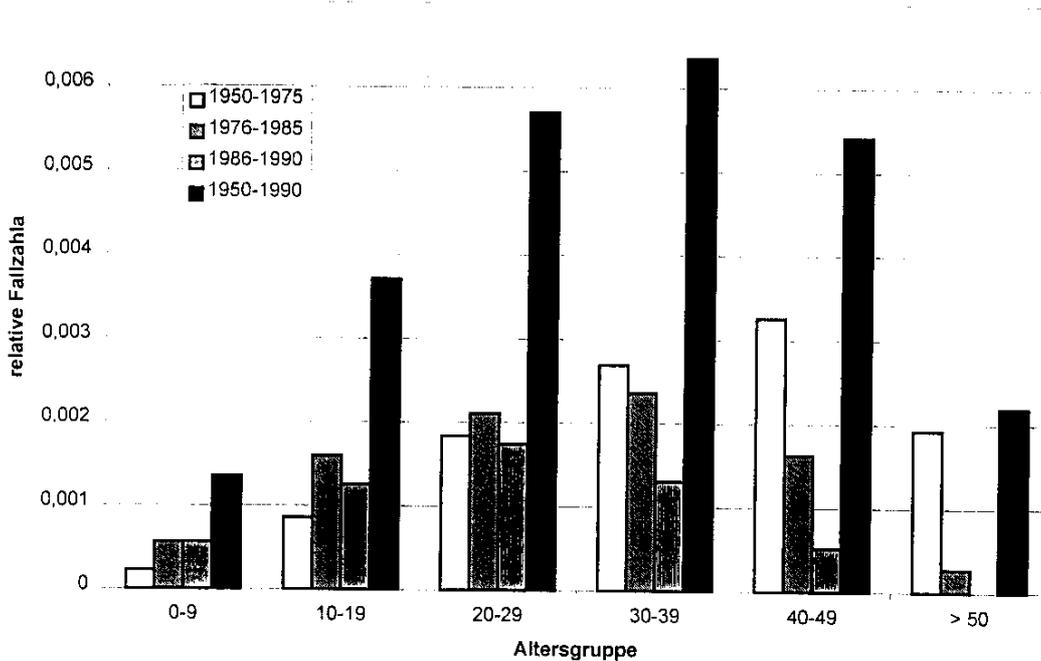


Abb.7: Der zeitliche Verlauf von Todesfällen auf Grund solider Tumoren bei verschiedenen Altersgruppen bezogen auf die Größe der Ausgangspopulation (n. Pierce et al. 1996)

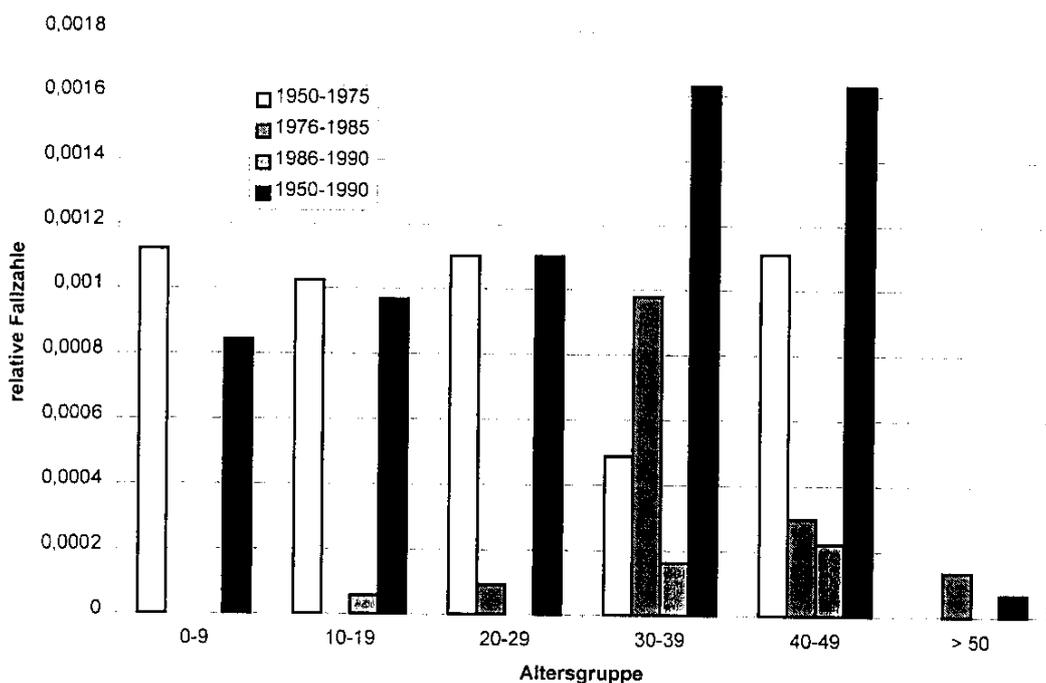


Abb 8: Wie in Abb 7., jedoch für Leukämie. Rechnerisch ergeben sich für einige Zeitintervalle negative Werte für die im Vergleich zur nicht-exponierten Population zusätzlichen Fälle. Sie sind in der Darstellung unterdrückt. Hieraus erklärt sich auch, dass die Gesamtzahl 1950-1990 manchmal kleiner ist als die Summe der Einzelzeitabschnitte

Die Plausibilität eines solchen Vorgehens muss natürlich anhand der aktuellen Daten genauer überprüft werden. Pierce et al. (1996) haben dies in ausführlicher Weise getan und eine detaillierte Analyse vorgelegt, in welcher auch die Einflüsse des Geschlechtsunterschieds und

Anhang/Appendix Q

des Alters bei Exposition eingearbeitet wurden. Als wesentliche Schlussfolgerungen ergeben sich:

Das zusätzliche relative Risiko für solide Tumoren bei Personen, die als Erwachsene bestrahlt wurden, kann als konstant betrachtet werden, während es bei denen, die zum Zeitpunkt der Bombenabwürfe Kinder oder Jugendliche waren, im Laufe der Zeit abnahm. Dies bedeutet in anderen Worten, dass die absolute Zahl der aufgetretenen Fälle mit dem erreichten Lebensalter drastisch zunimmt, wobei das Ausmaß bei den in frühem Alter Exponierten schwächer ist.

Der zeitliche Verlauf bei der Leukämie lässt sich nicht in einfacher Weise darstellen. Das zusätzliche relative Risiko nimmt für alle Altersgruppen ab, das gleiche gilt aber auch für das zusätzliche absolute Risiko. Während bei den als Jugendliche exponierten im jüngsten Beobachtungszeitraum keine neuen Fälle aufgetreten sind, gilt das nicht für die im Jahre 1945 bereits Erwachsenen, obwohl der verbleibende Anstieg verhältnismäßig gering ist. Es erhebt sich also die schwierige Frage, ob bei den als Kindern bestrahlten in höherem Lebensalter noch mit weiteren Krankheitsfällen gerechnet werden muss.

Für die Projektion des Lebenszeitriskos wird auf der Basis des oben gesagten für solide Tumoren von der Annahme eines konstanten zusätzlichen relativen Risikos ausgegangen. Die erhaltenen Werte (Tab.3 und 4) sind für die Gruppe der bei der Explosion über dreißigjährigen als zuverlässig anzusehen, da sie praktisch über ihr ganzes Leben beobachtet worden sind. Unsicherheiten ergibt sich für die jüngere Altersgruppe, bei denen die Annahme eines konstanten relativen Risikos zu recht hohen Werten führt. Diese alternativen Ansätze werden im folgenden kurz diskutiert.

Modell 1: Konstantes ERR über die gesamte Lebenszeit

Modell 2: Abnehmendes ERR von 1950 – 1990 entsprechend dem festgestellten Verlauf, danach konstant auf dem Wert von 1990

Modell 3: Abnehmendes ERR bis 1990 wie oben, dann lineare Abnahme bis zum Alter von 90 Jahren, wofür der gleiche Wert wie für die mit 50 Jahren Exponierten angenommen wird.

Modell 4: Wie Modell 3, aber Abnahme auf Null mit 90 Jahren

Anhang/Appendix Q

Tab.3: Abgeschätztes zusätzliches Lebenszeitrisko (REID, s. u.) für solide Tumoren pro Sv Colon-Dosis (Pierce et al. 1996)

Alter bei Exposition	Geschlecht	Modell	Projiziertes Lebenszeitrisko
10	m	1	0,18
		2	0,17
		3	0,12
		4	0,10
	w	1	0,25
		2	0,25
		3	0,16
		4	0,13
30	m	1	0,10
	w	1	0,14
50	m	1	0,03

Tab 4 : Lebenszeitmortalitätsrisiko für Leukämie. Die Werte sind auf 1 Sv Knochenmarksdosis bezogen. Wegen der nicht-linearen Dosisabhängigkeit hängen sie vom Dosisniveau ab.(Pierce et al 1996)

Alter bei Exposition	Geschlecht	Risiko (1 Sv) Sv ⁻¹	Risiko (0,1 Sv) Sv ⁻¹
10	m	0,014	0,006
	w	0,009	0,004
30	m	0,015	0,007
	w	0,008	0,004
50	m	0,009	0,004
	w	0,007	0,003

Anhang/Appendix Q

Aus den in Tabelle 3 zusammengestellten Daten geht klar hervor, dass es entscheidend darauf ankommt, ob nach Ende des bisherigen Beobachtungszeitraums eine Abnahme des ERR angenommen wird, wobei nur geringe Unterschiede zwischen den beiden letzten Modellen festzustellen sind. Die angegebenen Risikowerte sind daher für die jüngeren Altersgruppen als obere bzw. untere Grenze anzusehen.

Unabhängig vom angewendeten Modell sind zwei Punkte herauszustellen:

Das Lebenszeitrisiko ist abhängig vom Alter bei der Exposition und wird recht klein bei mehr als 50 Jahren. Aus dem Vergleich der Modelle zeigt sich allerdings, dass die hohe Empfindlichkeit bei Jugendlichen vor allem darauf zu zurückzuführen ist, dass u. U. in hohem Alter noch mit einer starken Zunahme gerechnet wird. Der Unterschied zwischen den Gruppen 10 und 30 verschwindet, wenn – wie im Modell 4 – eine Abnahme der Krankheitsfälle angenommen wird. Die Unterschiede spiegeln die gegenwärtige Datenlage wider, die naturgemäß in dieser Hinsicht noch keine Aussagen erlaubt.

In allen Altersgruppen zeigt sich für solide Tumoren eine größere Empfindlichkeit bei Frauen, was um so bemerkenswerter ist, da das natürliche Risiko bei ihnen generell niedriger liegt. Dies gilt nicht für die Leukämie, wo Männer – in Übereinstimmung mit dem Risiko in nicht exponierten Populationen – eine etwas höhere Empfindlichkeit haben.

Die Werte in den Tabellen basieren auf dem projizierten ERR für solide Tumoren bzw. dem projizierten modifizierten EAR für die Leukämie. Beide Verfahren beinhalten einen Vergleich mit der „natürlichen“ Todeswahrscheinlichkeit auf Grund von Krebs (solide Tumoren bzw. Leukämie) in der nicht-exponierten Bevölkerung, die aus Sterbestatistiken zu entnehmen ist. Für die weitere Auswertung sind zwei Verfahren gebräuchlich, die zu leicht unterschiedlichen Ergebnissen führen. Im Englischen bezeichnet man sie als „Risk of exposure induced death“ (REID) bzw. „Excess lifetime risk“ (ELR). Sie errechnen sich nach folgenden Formeln:

$$REID = \int_e^{\infty} m(a \perp D, e) \cdot S(a \perp D, e) da - \int_e^{\infty} m(a) \cdot S(a \perp D, e) da$$

$$ELR = \int_e^{\infty} m(a \perp D, e) \cdot S(a \perp D, e) da - \int_e^{\infty} m(a) \cdot S(a \perp e) da$$

Hierbei sind

$m(a|D,e)$ die strahleninduzierte Todesrate im Alter a bei einer Exposition mit der Dosis D zum Alter e

$m(a)$ die Todesrate bei Erreichen des Alters a

$S(a|D, e)$ die Wahrscheinlichkeit das Alter a zu erreichen für eine Population, die im Alter e eine Exposition der Dosis D erhielt

$S(a|e)$ die Wahrscheinlichkeit für eine (unbestrahlte) Population, die sich im Alter e befindet, das Alter a zu erreichen

Man erkennt aus einem Vergleich der beiden Formeln, dass bei der Berechnung des ELR diejenigen Fälle vernachlässigt werden, bei denen der Tod auf Grund der Exposition vor dem Erhebungsalter eingetreten ist, mit anderen Worten, REID ist immer etwas größer als ELR, der Unterschied liegt bei ca. 15-20% (UNSCEAR 1994).

Die bisher geführte Diskussion verfolgte den wesentlichen Zweck, die Komplexität der Problematik zu verdeutlichen und damit gleichzeitig zu illustrieren, dass eine kritiklose Betrachtung von strahlenbedingten Erkrankungsfällen ohne weitgehende Analyse zu drastisch falschen Schlussfolgerungen führen muss. Die Erhebungen aus Hiroshima und Nagasaki wurde aus zwei Gründen hierfür als Beispiel gewählt, erstens stellen diese Studien im Hinblick auf Personenzahl und Beobachtungszeitraum sowie den überstrichenen Dosisbereich das bei weitem umfangreichste Datenmaterial bereit, zweitens lassen sich an ihnen am besten die Probleme der modellmäßigen Beschreibung illustrieren.

Zum Abschluss dieses Abschnitts muss noch einmal betont werden, dass die beschriebenen modellmäßigen Ansätze im wesentlichen das Ziel haben, eine plausible Abschätzung zukünftiger Entwicklungen zu liefern. Dies ist im Prinzip für jede Bestrahlungsdosis durchzuführen. Es muss also geprüft werden, in welcher Weise ERR oder EAR und daraus abgeleitete Risikofaktoren von der Bestrahlungsdosis abhängen. Diese Frage spielt in der wissenschaftlichen – und auch der öffentlichen – Diskussion eine ungleich größere Rolle, wobei vor allem das „Niedrigdosisproblem“ einen großen Raum einnimmt. Die folgende Behandlung basiert wieder auf den japanischen Daten.

Die Abbildungen 7 und 8 geben einen ersten groben Überblick über die Dosisabhängigkeit für solide Tumoren und Leukämie. Wegen der relativ breiten Dosiskategorien kann man aus ihnen jedoch kaum einen Eindruck von einem möglichen funktionellen Zusammenhang gewinnen. Verfeinerte Darstellungen sind in Abb 9 und 10 aus der Originalarbeit (Pierce et al 1996) reproduziert. Aus ihnen geht klar hervor, dass für beide Gruppen bei hohen Dosen ein Abflachen festzustellen ist, was üblicherweise auf das Abtöten transformierter Zellen

Anhang/Appendix Q

zurückgeführt wird. Da diese Frage im Zusammenhang der hier geführten Diskussion keine Rolle spielt, wird sie nicht weiter verfolgt. Das Verhalten bei niedrigen Dosen ist von größerem Interesse. Die Leukämiedaten belegen eindeutig, dass die Empfindlichkeit mit der Dosis abnimmt, d. h. es liegt keine Dosisproportionalität vor und die Kurve kann nicht durch eine Gerade approximiert werden. Dieser Aspekt wird in der generellen Diskussion häufig wenig beachtet und die Auseinandersetzung konzentriert sich auf das Verhalten der soliden Tumoren, wobei allerdings häufig etwaige daraus gezogene Schlussfolgerungen auf das Leukämierisiko übertragen werden. Es ist klar, dass ein solches Vorgehen nicht statthaft ist. Betrachtet man die Daten für solide Tumoren zunächst ohne weitere Analyse, so muss man feststellen, dass eine signifikante Erhöhung des Risikos unter 0,2 Sv nicht festzustellen sei. Eine solche Schlussfolgerung ist in der Tat auch von einigen Autoren gezogen worden (Little Heidenreich et al. 1997, Cohen 1998). Die Verfasser der ursprünglichen Studie haben sich mit diesen Einwendungen auseinandergesetzt (Pierce et al. 1997 a-c), die Argumente werden hier kurz zusammengefasst: Zunächst muss darauf hingewiesen werden, dass sich die gefundenen Fälle auf *Dosisbereiche* bezieht und eine Darstellung in einer auf Punkten basierenden Kurve ein notwendigerweise falsches Bild vermittelt. In Abb 11 wird versucht, diese Problematik zu verdeutlichen. Die y-Werte sind jeweils der Mitte des betrachteten Dosisintervalls zugeordnet, dessen Breite durch Fehlerbalken indiziert wird. Gleichzeitig ist ein linearer Trend eingezeichnet, der sich auf der Basis aller Werte bis zur Dosis von einem 1Sv ergibt. Man erkennt zunächst, dass keine signifikante Abweichung der Daten (in dieser Darstellung!) von der Linearität konstatiert werden kann. Allerdings bleibt festzuhalten, dass sie Fehler aller drei unteren Punkte überlappen, so dass formal die Feststellung erlaubt ist, dass hier kein signifikanter Effekt festzustellen ist. Dies ist im wesentlichen die Argumentation von Heidenreich et al. (1997). Pierce et al. (1997 a-c) betonen in ihren Erwiderungen, dass die Zusammenfassung aller Fälle pro Dosisbereich zu einem einzigen Wert falsche Schlussfolgerungen nach sich ziehen muss, da sie Unterschiede in bezug auf das Lebensalter bei Bestrahlung und das Geschlecht „verdünnen“. Auf der anderen Seite muss eine detailliertere Analyse zu größeren Unsicherheiten führen, da die Zahl der Fälle pro Einzelgruppe sinkt. Dieses Dilemma ist grundsätzlich nicht zu lösen.

Dosis- und Dosisleistungseffektivitätsfaktor (DDREF)

Vorbemerkungen:

In vielen experimentellen und einigen wenigen epidemiologischen Studien zeigt sich eine Abhängigkeit der Strahlenwirkung von dem zeitlichen Muster der Exposition. In der Mehrzahl der Fälle verringert sich das Ausmaß des Effektes, wenn die Gesamtdosis bei kontinuierlicher Bestrahlung über einen längeren Zeitraum ausgedehnt wird. Die Ergebnisse bei fraktionierter Bestrahlung sind weniger eindeutig und stark abhängig von der Höhe der Einzeldosis. Diese Aussagen gelten für dünn ionisierende Strahlen, für dicht ionisierende werden solche Variationen in der Regel nicht festgestellt, in wenigen Fällen wurde sogar eine verstärkte Wirkung bei Fraktionierung oder Protrahierung berichtet. Die angesprochenen Fragen sind von erheblicher Bedeutung für die Abschätzung des Strahlenrisikos bei beruflich Exponierten oder der allgemeinen Bevölkerung, da einerseits die epidemiologischen Daten in der Regel auf einmaligen Expositionen mit relativ hohen Dosen beruhen, zum anderen aber im Berufsalltag oder im täglichen Leben von einem kontinuierlichen Einwirken ausgegangen werden kann. Zusätzliche Informationen können – abgesehen von gezielten experimentellen Studien – vor allem aus Beobachtungen beruflich Strahlenexponierter und von Populationen, die erhöhter natürlicher Belastung ausgesetzt sind, erhofft werden.

Grundsätzliches:

Da alle Strahleneffekte von der Zelle ausgehen, ist es als erste Näherung sinnvoll, zunächst diese Ebene zu betrachten. Der empfindliche Teil ist der Kern, dessen Querschnittsfläche typischerweise ca. $100 \mu\text{m}^2$ beträgt. Die Energiedeposition erfolgt durch die Wechselwirkung geladener Teilchen (Elektronen bei dünn ionisierender Strahlung, schwerere geladene Teilchen bei Partikelbestrahlung), die durch ihren LET charakterisiert werden. Als *niedrige Dosis* wird diejenige definiert, bei der im Mittel ein Teilchen den Zellkern durchquert. Um zu einer ähnlichen Abgrenzung für die Dosisleistung zu gelangen, muss man eine Zeitspanne annehmen, in welcher von der Zelle aufeinanderfolgende Treffer als unabhängig registriert werden. Unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs von Reparaturprozessen kann man hier von einem Tag ausgehen. Auf diese Weise erhält man die in Tabelle verzeichneten Werte. Zum Vergleich sind die mittleren Dosisleistungen aus natürlicher Strahlung und die

Anhang/Appendix Q

maximal möglichen (aber so nicht erlaubten) aus beruflicher Exposition mit angegeben. Die beiden letzten sind effektiv zu hoch, da ihrer Berechnung Äquivalenzdosen (in mSv) zugrundegelegt wurden, die tatsächlichen physikalischen Energiedosen sind niedriger. Da es sich hier aber nur um einen illustrativen Vergleich handelt, ist auf eine feinere Aufteilung verzichtet worden. Die hier durchgeführte Klassifikation entspricht im wesentlichen der in UNSCEAR (1993) gebrauchten.

Tab. V: Dosis- bzw. Dosisleistungswerte, unterhalb derer von „niedrig“ gesprochen werden kann

Strahlenart	LET keV/ μm	Dosis mGy	Dosisleistung $\mu\text{Gy/h}$ bzw. $\mu\text{Sv/h}$
dünn ionisierend	1	1,6	6,7
dicht ionisierend	100	160	670
natürlich ¹			0,3
beruflich ²			5,7

¹ Ausgehend von einer mittleren effektiven Dosis von 2,4 mSv/Jahr. Angaben in $\mu\text{Sv/h}$

² Unter der Annahme von 50 mSv/Jahr. Angaben in $\mu\text{Sv/h}$

Auf Grund der Quantennatur der Strahlenabsorption können auf zellulärem Niveau nicht beliebig niedrige Dosen erreicht werden, wobei auch wieder die Strahlenart eine wesentliche Rolle spielt. In der angesprochenen „Modellzelle“ (Kernquerschnitt $100 \mu\text{m}^2$) sind die minimalen Werte 1,6 mGy für Röntgenstrahlen (LET= $1 \text{ keV}/\mu\text{m}$) und 160 mGy für Alphapartikel (LET= $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$). Bei niedrigeren makroskopischen Dosiswerten ändert sich nicht die in der einzelnen Zelle deponierte Energie, sondern nur die Zahl der getroffenen Zellen.

Die gemachten Angaben machen zweierlei deutlich, erstens, dass für übliche Strahlenschutzüberlegungen tatsächlich von niedrigen Werten im Sinne der gegebenen Definition gesprochen werden kann, zweitens aber auch, dass, von sehr wenigen Ausnahmen abgesehen (s. u.), zuverlässige experimentelle oder epidemiologische Daten nicht vorliegen und aus praktischen Gründen auch nicht zu erwarten sind.

Die hier angegebenen Anhaltspunkte, die letztlich auf mikrodosimetrischen Überlegungen beruhen, sind zwar biophysikalisch plausibel, müssen aber bei einem so komplexen Geschehen, wie sie die Strahlencarcinogenese darstellt, nicht unbedingt zutreffend sein. Es

Anhang/Appendix Q

besteht heute Übereinstimmung darüber, dass die Krebsentstehung nach einem Mehrstufen-Mechanismus abläuft, wobei nur die erste (*Initiation*) eindeutig als durch Strahlung induzierbar charakterisiert ist. Inwieweit auch die folgenden Prozesse eine Strahlenabhängigkeit zeigen, ist bisher ungeklärt. Sollte dies der Fall sein, würde das zeitliche Bestrahlungsmuster einen anderen Einfluss haben, da die Krebsentstehung davon abhängig wäre, ob nach einem ersten initiierenden Insult noch eine weitere Exposition stattfinden würde. Anzeichen für einen solchen Einfluss gibt es für die Hautkrebsentstehung durch ultraviolettes Licht (Kelfkens et al. 1991), möglicherweise auch für die – allerdings umstrittene – Dosisleistungsabhängigkeit der Lungenkrebsentstehung durch Radon (s. u.)

Untersuchungen zur Dosisleistungsabhängigkeit bei dünn ionisierenden Strahlen:

Zelluläre Ebene: Es ist unmöglich und auch nicht beabsichtigt, hier einen auch nur annähernd kompletten Überblick über die äußerst umfangreiche Literatur zu diesem Themenkomplex zu geben. Generell kann festgestellt werden, dass zelluläre Dosiseffektcurven bei dünn ionisierenden Strahlen eine sigmoide Form zeigen, die sich durch eine linear-quadratische Beziehung der Form

$$Y = \alpha D + \beta D^2$$

darstellen lassen. Hierbei sind Y die Effektgrösse, D die Dosis und α , β für die spezielle Untersuchung typische Koeffizienten. Schematisch ist eine solche Kurve in Abb. 12 gezeigt.

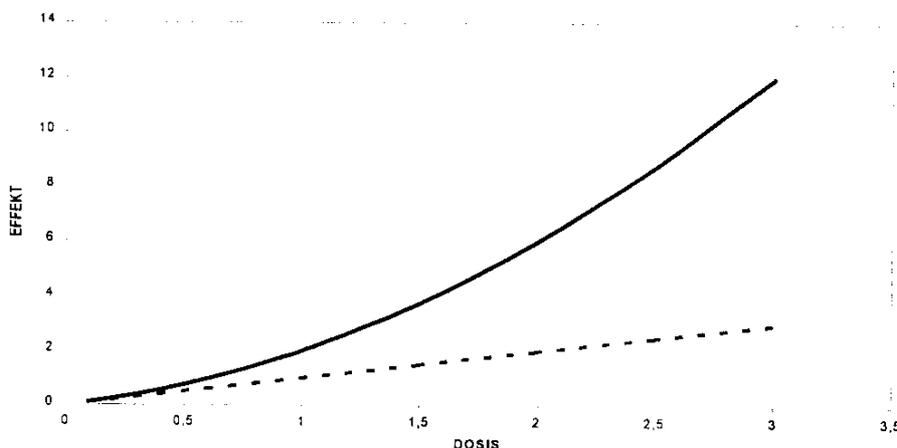


Abb 12: Schematische Darstellung einer linear-quadratischen Dosis-Effekt-Beziehung. Bei der Dosis 1 sind linearer und quadratischer Anteil gleich. Der lineare Anteil ist gestrichelt eingezeichnet.

Anhang/Appendix Q

Beziehungen wie oben dargestellt findet man bei Röntgen- und Gammabestrahlung für die Entstehung von Chromosomenaberrationen, Mutationen und neoplastische Transformationen, und bei einer Abänderung der Darstellung auch für die Zellinaktivierung. Aus der Abbildung kann man ersehen, mit welchen Schwierigkeiten die korrekte Ermittlung der Anfangssteigung verbunden ist, besonders, wenn in diesem Bereich – wie üblich – nur wenige mit großen Ungenauigkeiten behaftete Punkte vorhanden sind.

In üblichen Vorstellungen geht man davon aus, dass der lineare Kurventeil die Wechselwirkung **einzelner** Teilchendurchgänge charakterisiert und aus diesem Grunde von der Dosisleistung unabhängig sein sollte, d. h. bei sehr niedriger Dosisleistung sollte sich eine lineare Abhängigkeit mit eben dieser Steigung ergeben. Hiernach müsste es prinzipiell möglich sein, das Grenzverhalten auch aus Untersuchungen mit akuter Bestrahlung abzuleiten, wenn der Anfangsteil **genügend** genau ermittelt werden könnte. Dies ist der Grund, dass von einem einheitlichen Dosis- und Dosisleistungseffektivitätsfaktor gesprochen wird.

Für die Zellinaktivierung wird durchweg im Falle dünn ionisierender Strahlung eine Reduktion der Wirkung bei verringerter Dosisleistung gefunden. Das Verhalten bei niedrigen Dosen und akuter Bestrahlung muss jedoch auch in diesem Zusammenhang behandelt werden. Hier haben sehr eingehende Untersuchungen auf Einzelzellebene mit Hilfe computergesteuerter Bildanalysemethoden gezeigt, dass im Bereich unterhalb 1 Gy das Überlebensverhalten signifikant von der üblichen linear-quadratischen Kurve abweicht. Es zeigt sich ein im Vergleich zu dem erwarteten Verhalten ein deutlicher Abfall der Überlebensfraktion, gewissermaßen also ein „Überempfindlichkeit bei niedrigen Dosen“. (Lambin et al. 1993). Leider ist es aus technischen Gründen – zumindest bisher – nicht möglich, auch andere Parameter, wie z. B. Mutationen oder auch Transformationen, auf gleiche Weise zu untersuchen. Seine generelle Bedeutung erhält dieses Phänomen im Zusammenhang mit der Diskussion über die Dosisabhängigkeit von Reparaturprozessen. Es könnte so gedeutet werden, dass sie erst oberhalb einer bestimmten niedrigen Dosischwelle einsetzen, so dass bei sehr niedrigen Dosen und Dosisleistungen die bestrahlte Population inhärent strahlensensibel wäre. Dies müsste sich natürlich auch für andere Endpunkte zeigen, was mit Ausnahme von in vitro Mutationen und – eingeschränkt auf wenige Fälle – auch von Transformationen nicht gesagt werden kann. Allerdings muss an dieser Stelle auch der „adaptive response“ bei Chromosomenaberrationen erwähnt werden, der in einem anderen Kapitel dieses Gutachtens ausführlicher diskutiert wird. Man versteht darunter die Tatsache, dass die Ausbeute an Aberrationen nach Bestrahlung deutlich geringer ausfällt, wenn einige

Anhang/Appendix Q

Stunden zuvor eine Niedrigdosisvorbestrahlung stattgefunden hat. Auch dies lässt sich durch die Annahme einer Induktion von Reparaturprozessen durch Bestrahlung deuten, jedoch steht ein Beweis für diese interessante These noch aus. Auch auf sie wird unten noch im Zusammenhang eingegangen.

Obwohl die Zellabtötung für die Abschätzung des Langzeitrisikos bei niedrigen Dosen keine direkte Rolle spielt, können aus der Untersuchung dieses Endpunktes doch interessante und wichtige Schlüsse abgeleitet werden.

Mutationen sind von unmittelbarerem Interesse.. Sie sind nicht nur ausschlaggebend für das genetische Risiko, sondern auch ein wesentlicher Faktor bei der Carcinogenese, darüber hinaus liegen hier umfangreichere Untersuchungen vor. Übereinstimmend wird gefunden, dass bei einer Absenkung der Dosisleistung auf ca. 200- 500 mGy/h auch die Mutationsfrequenz reduziert wird (eine Ausnahme bilden menschliche TK6-Zellen, bei denen überhaupt keine Dosisleistungsabhängigkeit gefunden wird, König und Kiefer 1988). Vermindert man die Dosisleistung jedoch weiter bis auf wenige mGy/h, so zeigt sich zumindest in wachsenden Zellpopulationen eine Rückkehr der Mutationsfrequenz auf die bei akuter Bestrahlung gefundenen Werte (Kiefer 1995, Kohlpoth 1991), manchmal sogar ein Überschießen. (Crompton). In stationären Zellen sind diese Erscheinungen nicht festzustellen, was auf die Wichtigkeit von Zellzyklusvorgängen hinweist (Kiefer 1995, Kuntze 1993). Auf die mögliche Bedeutung dieser Resultate wird unten zusammenfassend eingegangen.

In bezug auf Mutationen in der Keimbahn gibt es eine größere Anzahl von Publikationen, die sich vor allem mit Mausspermatogonien beschäftigen. Generell findet man auch hier eine Abnahme bei niedrigen Dosisleistungen bis zu ca. 500 mGy/h, eine weitere Absenkung bis zu ca. 0,4 mGy/h brachte keine weitere Veränderung. Aus den Daten wurde ein DDREF von 3 errechnet. Pomerantseva et al. (1985) stellte dagegen für die Induktion von reziproken Translokationen im selben System fest, dass unterhalb 0,16 mGy/h sich eine Umkehr des Dosisleistungseffekts andeutet. Auch die Experimente von Buul et al. (1989) in Rhesusaffen zeigen einen DREF kleiner als 2. Zusammenfassend muss man feststellen, dass in bezug auf die Mutationsauslösung weder im in-vitro-Zellkultursystem noch im Tierversuch nicht von einer klaren Aussage bzgl. der Größe des DDRF gesprochen werden kann.

In vitro Transformationsstudien sind sicher von großer Relevanz zum Verständnis der Krebsentstehung, aber sie können bisher nur mit Nagetierzellen durchgeführt werden und haben biologische Limitierungen, die später diskutiert werden. Dennoch sind die Resultate natürlich wichtig. Eine Reihe von Studien, die allerdings schon einige Jahre zurückliegen, zeigten für die Dosiseffektkurven ein unerwartetes Verhalten, nämlich einen zunächst

vergleichsweise starken Anstieg, der in ein transientes Plateau überging und sich dann in einem „üblichen“ linear-quadratischen Verlauf fortsetzte. Im Anfangsteil führten sowohl eine Dosisfraktionierung als auch eine Protrahierung über längere Zeiten zu einer höheren Transformationsfrequenz als auf Grund der Extrapolation aus dem höheren Dosisbereich zu erwarten war (Miller et al. 1979). Diese Experimente sind von anderen Gruppen wiederholt worden und konnten nicht reproduziert werden, wobei auch verschiedene Transformationssysteme, allerdings alle mit Nagerzellen, eingesetzt wurden. Die Ergebnislage ist also unbefriedigend, was leider ein **Signum** vieler Studien der in vitro Transformation ist (s. u. das Verhalten bei dicht ionisierender Strahlung). Dennoch bleibt darauf hinzuweisen, dass die eingangs erwähnten Experimente zu einer Zeit durchgeführt wurden als das unerwartete Überlebensverhalten bei niedrigen Dosen noch nicht bekannt war, ebenso wenig wie der „inverse Dosisleistungseffekt“ bei Mutationen. Obwohl noch erheblicher experimenteller Klärungsbedarf besteht, deutet sich in der Zusammenschau doch ein kohärentes Bild an, dass auf ein unerwartetes Verhalten bei niedrigen Dosen dünn ionisierender Strahlen hindeutet. Im Vorgriff auf die weiter unten zu führende Diskussion muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass daraus keine „dramatischen“ Schlüsse für den Strahlenschutz gezogen werden müssen. Erstens sind die Effekte klein und zweitens können sie nicht leichthin auf den menschlichen Organismus und seine Organe übertragen werden. Allerdings spielen sie durchaus eine Rolle bei der Einschätzung des DDREF.

Tierexperimente: Tumorinduktion in Versuchstieren haben sicher eine direktere Beziehung zur menschlichen Situation, obwohl auch hier vor einer kritiklosen Übertragung gewarnt werden muss. Basierend auf einer Zusammenstellung durch UNSCEAR (1993) sind in Tab. VI einige Daten für Dosisleistungen von ca. 1 – 5 mGy/h zusammengefasst. Die Verteilung der DDREF-Werte ist recht breit, aber in den meisten Fällen sind sie größer als 2, die einzige deutliche Ausnahme ist das Mammacarcinom, bei dem zumindest in einigen Untersuchungen keine signifikante Reduktion bei der Verminderung der Dosisleistung festgestellt wurde. Im Zusammenhang dieser Studie ist auch darauf hinzuweisen, dass in allen untersuchten Fällen für Leukämie eine deutliche Verringerung der Induktion bei geringen Dosisleistungen festgestellt wurde, was sich mit Erhebungen am Menschen deckt (s. u.).

Menschliche Daten, welche eine eindeutige Aussage in bezug auf die Wirkung geringer Dosen und niedriger Dosisleistungen erlauben würden, sind praktisch nicht vorhanden, so dass man auf Extrapolationen und Abschätzungen angewiesen ist. Wie schon zuvor ist die wichtigste Quelle die „Life Span Study“ der japanischen Bombenüberlebenden. Sie wurden natürlich alle akut exponiert, aber aus der Form der Effektkurven lassen sich Rückschlüsse

Anhang/Appendix Q

über den Einfluss niedriger Dosen ziehen. Wie schon betont, gibt es für solide Tumoren keine signifikante Abweichung von einem linearen Kurvenverlauf, so dass in diesem Fall von keinem Einfluss der Dosisverringerung ausgegangen werden muss. Anders ist es bei der Leukämie, für die sich ein Dosisreduktionsfaktor von 2-3 ableiten lässt. Von besondere Interesse ist, inwieweit sich diese Überlegungen durch andere Studien verifizieren lassen.

Tab VI: Zusammenstellung von DDREF-Werten für strahleninduzierte Tumoren (dünn ionisierende Strahlen). Die Zahlen geben bei mehreren Studien größte und kleinste Werte an. (UNSCEAR 1993, dort auch Originalreferenzen)

Organ bzw. Tumortyp	Tierart	DDREF
Hardersche Drüse	Maus (weibl.)	1,5-5,3
Lungen Adenocarcinom	Maus (weibl.)	2,8 – 4,2
Lungenkrebs	Beagle Hund	3
Brustkrebs	Maus	1-11,4
	Ratte	1-1,7
Brust Adenocarcinom	Sprague-Dawley Ratte	4
Leukämie (myeloid)	Maus (männl.)	5
	Maus (weibl.)	10
Ovarien	Maus	2,5-12
Zirbeldrüse	Maus	1,8 –20
Haut	Maus	2
Lymphom	Maus (männl.)	5,8
	Maus (weibl.)	2,6-9,6
Schilddrüse	Maus	1-10
	Ratte	10
Alle Tumoren (unspezifiziert)	Ratte (männl.)	3

Hierbei spielt die Beobachtung von beruflich Strahlenexponierten eine besonders wichtige Rolle. Sie sind in Bezug auf die Personendosen aufgrund der kontinuierlichen Überwachung gut erfasst, auch bei den medizinischen Daten kann man von großer Zuverlässigkeit ausgehen.

Anhang/Appendix Q

Es gibt mittlerweile 7 Studien dieser Art (Tab.VII), die allerdings zu unterschiedlichen Schlüssen führten.

Tab VII: Studien zum Vergleich der Wirkungen akuter und protrahierter Exposition in menschlichen Populationen

Studie	Personenjahre	Kollektivdosis manSv	Referenz
Atombombenopfer Mortalität 1950-1990	2 735 355	k. A ¹	Pierce et al 1996
Atombombenopfer Inzidenz 1950-1987-	2 778 000	k. A ¹ .	Preston et al. 1994
Hanford USA	781 549	877,2	Cardis et al. 1995
Rocky Flats USA	100 022	241,8	Cardis et al. 1995
Oak Ridge USA	173 730	141,4	Cardis et al. 1995
Sellafield GB	233 090	1309,6	Cardis et al. 1995
Andere GB	637 925	958,6	Cardis et al. 1995
Atomic Energy Canada	198 210	314,6	Cardis et al. 1995
Kombinierte Studie	2 124 526	3843,2	Cardis et al. 1995

¹ keine Angabe

In einer Metaanalyse ist nun eine gemeinsame Bewertung durchgeführt worden (Cardis et al. 1995), welche wegen der größeren Fallzahlen bessere statistische Aussagen ermöglicht, die leider immer noch mit großen Fehlern behaftet sind. Die einzigen signifikanten Strahlenfolgen sind dosisabhängige Zunahmen der Leukämie und der multiplen Myelome (Plasmozytom). Letzteres ist insofern interessant, als dass in der japanischen Inzidenzstudie (Preston et al. 1994) kein signifikanter Anstieg festgestellt werden konnte, so dass in diesem Fall kein Vergleich in bezug auf verschiedene Expositionsbedingungen durchgeführt werden kann. Die Leukämiedaten allerdings erlauben dies, wenn auch wegen der weiten Streubreiten definitive Schlüsse nicht gezogen werden können.

Anhang/Appendix Q

In der folgenden Abbildung sind zum Vergleich die aus den Studien abgeleiteten zusätzlichen relativen Risiken für Leukämie einschließlich der Variationsbreiten dargestellt, wobei sie im Falle der japanischen Daten auf einer linearen Dosiswirkungsbeziehung beruhen, also keinen Dosisreduktionsfaktor enthalten.

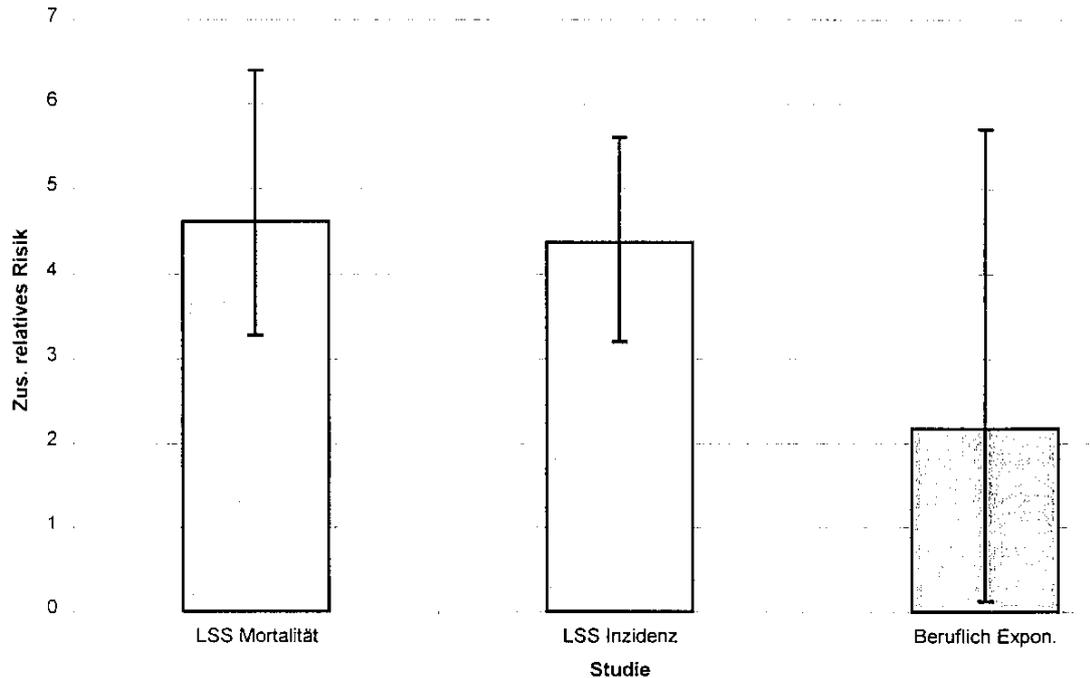


Abb.13: Zusätzliches relatives Risiko für Leukämie im Vergleich der Beschäftigten-Studie (Cardis et al 1995), der japanischen Inzidenzstudie (Preston et al. 1994) und der neuesten japanischen Mortalitätsstudie (Pierce et al. 1996)

Man erkennt zunächst, dass sich alle Bereiche überlappen, d. h. es gibt zwischen den verschiedenen Studien keine signifikanten Unterschiede. Betrachtet man allerdings nur die Mittelwerte, so könnte man daraus einen Dosisleistungsreduktionsfaktor von ca. 2 ableiten, was mit den Vorgaben der ICRP kompatibel wäre. Allerdings darf diese Übereinstimmung nicht zu stark bewertet werden: Erstens beruht der Vergleich ausschließlich auf Leukämiedaten, bei denen auch die LSS eine deutliche Abnahme des Risikos zu niedrigen Dosen aufzeigt (linear-quadratische Wirkungskurve), so dass keine Aussage über den Einfluss der Dosisleistung möglich ist. Zweitens wäre es wichtig, einen Vergleich für solide Tumore zu erhalten, weil hier eine wahrscheinlich lineare Wirkungsbeziehung vorliegt und ihr Anteil am Gesamtrisiko ca. zehnmal größer ist als für Leukämie.. Da sie aber in der Beschäftigten-Studie keinen signifikanten Anstieg zeigen, ist ein solcher Vergleich nicht möglich.

Anhang/Appendix Q

Allerdings kann man wie zuvor prüfen, ob die Vertrauensbereiche überlappen. Dies ist in der Tat der Fall:

Die geschätzten zusätzlichen relativen Risiken sind bei den beruflich Exponierten $-0,07/\text{Sv}$ (90% Konfidenzintervall $-0,4; +0,3$), für die Bombenopfer (nur Männer) $0,24$ (95% Konfidenzintervall $0,13; 0,37$). Auch hier lassen sich also keine Schlüsse über mögliche Einflüsse der Bestrahlungsbedingungen ziehen.

Ein Wort scheint noch angebracht über die Fälle der multiplen Myelome. Es wäre verführerisch, aus dem Unterschied zwischen den japanischen und den Beschäftigten-Daten abzuleiten, dass zumindest für diese Krankheit ein höheres Risiko bei Langzeitexposition bestände. Einer solchen Interpretation, die im übrigen von den Verfassern nicht einmal erwähnt wird, muss entgegengetreten werden. Eine genauere Betrachtung zeigt, dass die beobachteten Fälle vor allem in den beiden Wiederaufbereitungsanlagen Sellafield und Hanford aufgetreten sind, wobei die Gesamtzahl (einschl. der Dosisgruppe „0“) mit 44 relativ klein ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass in den speziellen Arbeitsumgebungen weitere Risikoquellen existieren (Inkorporation von Radionukliden, Chemikalien), die für die Unterschiede verantwortlich gemacht werden müssen.

Die kombinierte Beschäftigtenstudie, deren Ergebnisse auch von einer später durchgeführten detaillierten und erweiterten Analyse für mehrere Institutionen in Oak Ridge (USA) im wesentlichen bestätigt werden (Frome et al 1997), ist für die Fragestellung dieses Abschnitts sicher die wichtigste, weil hier eine große Zahl von beobachteten Personen und eine recht zuverlässige Dosimetrie zusammenkommen. Ein gewisser Nachteil liegt darin, dass es sich hierbei um eine ausgewählte Population handelt, die in Alters- und Geschlechtsverteilung ebenso wie dem sozio-ökonomischen Status nicht dem Durchschnitt der allgemeinen Bevölkerung entspricht. Eine Verbesserung in dieser Hinsicht kann von einer Untersuchung der Bewohner der Techa-Region in der ehemaligen UdSSR erhofft werden, die über lange Zeit erhöhten Strahlenbelastungen durch dortige kerntechnische Anlagen ausgesetzt waren (Kossenko et al 1997). Ihr Abschluss dürfte allerdings noch einige Zeit in Anspruch nehmen.

Eine Reihe anderer Untersuchungen müssen noch erwähnt werden. Dazu gehören drei Gruppen beruflich Strahlenexponierter aus der ehemaligen Sowjet-Union (Doshenko 1991, Koshurnikova et al. 1994, Hohryakov und Romanov 1994). Die beiden ersten beschäftigen sich mit Leukämie und verwandten Krankheiten, während die dritte das Lungenkrebsrisiko untersucht. Leider sind die bisher durchgeführten Analysen nicht von der gleichen Ausführlichkeit und Stringenz wie die oben referierten, so dass quantitative Vergleiche noch nicht möglich sind. Aus diesem Grunde wird auf eine eingehende Besprechung verzichtet.

Anhang/Appendix Q

Eine kritische Auseinandersetzung mit der Anwendbarkeit des DDREF setzt möglichst genaue Dosimetrie sowie ein vergleichbares Analyseverfahren voraus. Beides ist in den zitierten Arbeiten nicht gegeben; zwar gibt es Aufzeichnungen individueller Personendosen, aber es fehlt noch der quantitative Vergleich mit einer entsprechend angepassten nicht bestrahlten Bevölkerung. Andere Studien, bei denen auch Dosisabschätzungen nicht mit der nötigen Genauigkeit vorliegen, sind im UNSCEAR-Report (1994) zu finden, sie sollen hier nicht referiert werden.

Untersuchungen zur Dosisleistungsabhängigkeit bei dicht ionisierenden Strahlen:

Für dicht ionisierende Strahlen wird kein DDREF vorgesehen. Dies ist konsequent, da die Dosis-Wirkungsbeziehungen in aller Regel einen linearen Verlauf zeigen. Dennoch soll auf einige Aspekte hier eingegangen werden, da sie für Betrachtungen zu RBW und Strahlenwichtungsfaktoren von Bedeutung sind. Zwei Punkte sind hier wesentlich, die neoplastische Transformation in Zellkulturen und die Abhängigkeit des Lungenkrebsrisikos durch inhaliertes Radon und seiner Folgeprodukte von der Expositionsrate.

Experimente mit Spaltneutronen in Nagerzellen zeigten, dass die Transformationsfrequenz deutlich höher ausfiel, wenn die Dosisleistung reduziert wurde (Hill et al. 1984). Diese Befunde eines „inversen Dosisleistungseffekts“, die von der gleichen Autorengruppe in weiteren Arbeiten bestätigt und ausgebaut wurde, erregten erhebliches Aufsehen. Sie sind bis heute umstritten, vor allem, da sie von anderen nicht nachvollzogen werden konnten (Balcer-Kubitschek et al. 1988). Eine gezielte Untersuchung mit geladenen Partikeln zeigte, dass der beschriebene Effekt auf ein kleines LET-Intervall unterhalb 140 keV/ μm beschränkt ist und daher keineswegs auf alle dicht ionisierende Strahlen verallgemeinert werden kann (Miller et al. 1993). Falls man die Resultate der positiv ausgefallenen Untersuchungen akzeptiert, ergibt sich ein Erhöhungsfaktor von maximal 3. Unter diesen Bedingungen erhält man eine RBW von höchstens 45. Eine weitergehende Diskussion soll hier unterbleiben, sie ist in UNSCEAR (1993) zu finden.

Die Inhalation von Radon und seinen Folgeprodukten führt zu Lungenkrebs. Dies ist durch eine große Zahl von Studien an Bergarbeitern klar erwiesen (Zusammenfassung s. UNSCEAR 1994). Der interessante Aspekt im Zusammenhang dieses Abschnitts ist, dass offenbar der Zeitfaktor eine wichtige Rolle spielt. Die Zahl der Krebsfälle ist größer, wenn dieselbe Dosis über einen längeren Zeitraum erreicht wurde. Dies ergibt sich nicht nur aus Einzelstudien, sondern auch aus einem umfassenden Vergleich einer ganzen Reihe von Arbeiten (BEIR

Anhang/Appendix Q

1988). Die Variation der Risikofaktoren bei verschiedenen Expositionsraten liegt im Bereich eines Faktors 2-3. Es ist nicht klar, ob für die beschriebenen Phänomene die geringere Dosisleistung oder aber die größere Einwirkungsdauer die entscheidende Rolle spielt, beide Faktoren lassen sich nicht trennen.

Wertung

Eine Verringerung der Wirkung dünn ionisierender Strahlung ist bei der Zellinaktivierung unumstritten, während sowohl für Mutationen als auch Transformationen die Lage weniger eindeutig ist. Der für Mutationen von einer Reihe verschiedener Gruppen festgestellte „inverse Dosisleistungseffekt“ ist auf aktiv wachsende Populationen mit hohem Anteil sich teilender Zellen beschränkt, die im erwachsenen Organismus praktisch nicht vorkommen. Im Tierexperiment werden für strahleninduzierte Tumoren durchweg bei Langzeitbestrahlung niedrigere Ausbeuten gefunden, jedoch handelt es sich hierbei in den meisten Fällen um Krebsarten, die für das menschliche Strahlenrisiko eine geringe Rolle spielen. Außerdem stellt sich die Frage, inwieweit Ergebnisse an Mäusen auf den menschlichen Körper übertragen werden können. Epidemiologische Studien kranken durchweg an den großen Variationsbreiten der ermittelten Risikoparameter. Aus einem Vergleich der Atombombenüberlebenden mit beruflich Strahlenexponierten lassen sich keine eindeutigen Schlüsse ziehen. Die Ergebnisse sind sowohl mit einem DDREF von 2 kompatibel als auch mit keinem Einfluss des Absenkens von Dosis und Dosisleistung. Lediglich für die Leukämie deutet die Form der Dosis-Effekt-Beziehung in den japanischen Studien auf eine Verringerung des Risikos bei niedrigen Dosen hin, während der lineare Verlauf für solide Tumoren in diesem Fall eher dagegen spricht. Es wäre im Sinne der „Konservativität“ von Risikoabschätzungen zu erwägen, die Verwendung des DDREF noch einmal kritisch zu hinterfragen.

Äquivalenzdosis und RBW

Definitive Vorbemerkungen

Die ICRP definiert die „Relative Biologische Wirksamkeit“ (RBW) wie folgt: „The relative biological effectiveness (RBE) of one radiation compared with another is the inverse ratio of the absorbed doses producing the same degree of a defined biological endpoint“ (*„Die relative biologische Wirksamkeit (RBW) einer Strahlenart verglichen mit einer anderen ist der Kehrwert des Verhältnisses der absorbierten Dosen, welche dasselbe Ausmaß eines definierten biologischen Endpunktes hervorrufen“*). In dieser Definition ist die Bezugsstrahlenart nicht angegeben. Eine offizielle Festlegung ist auch nicht getroffen, in der Literatur üblich sind sowohl 250 kV-Röntgenstrahlen als auch – vor allem in neuerer Zeit – ⁶⁰Co-Gammastrahlen. Diese Ambivalenz hat Konsequenzen für die spätere Diskussion. Das RBW-Konzept beruht also auf einem Dosisvergleich, so dass es unumgänglich ist, zunächst auch diese Größe einer kritischen Wertung zu unterziehen.

Begrenzungen des Dosiskonzepts

Ionisierende Strahlen deponieren Energie im wesentlichen – allerdings nicht ausschließlich – durch Ionisationen. Sie werden durch Interaktionen geladener Teilchen mit den Hüllenelektronen der Atome hervorgerufen. Dies gilt auch für Photonen- und Neutronenstrahlen. Bei ihnen führen die Primärprozesse (Photo- und Comptoneffekt im ersten Fall, elastische Kernstöße im zweiten) zur Freisetzung von Elektronen bzw. Protonen, evtl auch schwererer Kerne, die für den überwältigenden Anteil der in der exponierten Materie stattfindenden Ionisationen verantwortlich sind. Ihre räumliche Dichte wird durch den „Linearen Energietransfer“ (LET) beschrieben, der als die pro Wegstrecke lokal deponierte Energie definiert ist (übliche Einheit keV/μm). Konsequenterweise wird indirekt ionisierenden Strahlen (Photonen, Neutronen) der LET der durch sie freigesetzten geladenen Teilchen zugeordnet. Einige typische Werte sind in Tab.VIII zusammengestellt.

Die Dosis ist die mittlere pro Masseneinheit deponierte Energie (Einheit J/kg mit dem speziellen Namen *Gray* (Gy)). Dieses klassische Konzept verliert seine Eindeutigkeit im Bereich kleiner Massenelemente und niedriger Dosen. Die Wechselwirkung mit dem

bestrahlten Körper geschieht durch die Interaktion einzelner geladener Teilchen, ist also diskreter Natur. Entscheidend für die Zahl dieser Ereignisse ist die Teilchenzahl pro Flächeneinheit, die *Fluenz*, und die Größe der empfindlichen Strukturen. Dosis, Fluenz und LET hängen nach einer einfachen Beziehung zusammen:

$$D = L \cdot \Phi / \rho$$

wobei D: Dosis, L:LET, Φ : Fluenz, ρ : Dichte des Mediums bedeuten.

Tab.VIII: Mittlere LET-Werte repräsentativer Strahlenarten
(Spurmittelwert bei einer „Cutoff“-Energie von 100 eV)

Strahlenart	LET keV/ μm	„Viertrefferdosis“ mGy
⁶⁰ Co Gammastrahlen	0,22	1,4
200 kV Röntgenstrahlen	1,7	11
100 kV Neutronen	70	445
3 MeV Neutronen	30	190
5 MeV Alphateilchen	43	275

Bei niedrigen Dosen variieren die tatsächlichen in biologischen Mikrostrukturen pro Massenelement deponierten Energien sehr erheblich, so dass von einem einheitlichen Dosiswert nicht mehr gesprochen werden. Für praktische Überlegungen kann man postulieren, dass die mittlere Schwankungsbreite nicht mehr als 50% betragen soll, was einer Durchschnittstrefferzahl von 4 entspricht. Damit kann man Begrenzungswerte einführen, unterhalb derer das Dosiskonzept nicht mehr sinnvoll angewandt werden kann und wo logischerweise dann auch die RBW, die ja hierauf beruht, ihren eigentlichen Sinn verliert.

Zur Abschätzung lässt sich von folgenden Überlegungen ausgehen: Biologische Strahlenwirkungen gehen von der Zelle aus, wobei der Zellkern als der empfindliche Bereich anzusehen ist. Er hat typischerweise eine Querschnittsfläche von ca. 100 μm^2 . Bei verschiedenen Strahlenarten kann man dann unter Zugrundelegung obiger Formel und der in der Tabelle angegebenen LET-Werte die „Viertrefferdosen“ ausrechnen, welche den Übergang zum „Niedrigdosisbereich“ markieren. Sie sind ebenfalls in der Tabelle verzeichnet. Man sollte sich vergegenwärtigen, dass selbst unter diesen Bedingungen ca. 2%

Anhang/Appendix Q

der Zellen keinen Treffer erhalten und dass die Energiedeposition immer noch stark schwankt, wie in Abb.14 dargestellt. Die tatsächlich deponierten Werte erhält man, indem man die angegebenen Trefferzahlen mit $1/4$ der Zahlen in der letzten Spalte der Tabelle multipliziert. Als Illustration sei darauf hingewiesen, dass z. B. im Falle von Alphateilchen mehr als 10% der Zellkerne eine „Dosis“ von über 0,4 Gy erhalten.

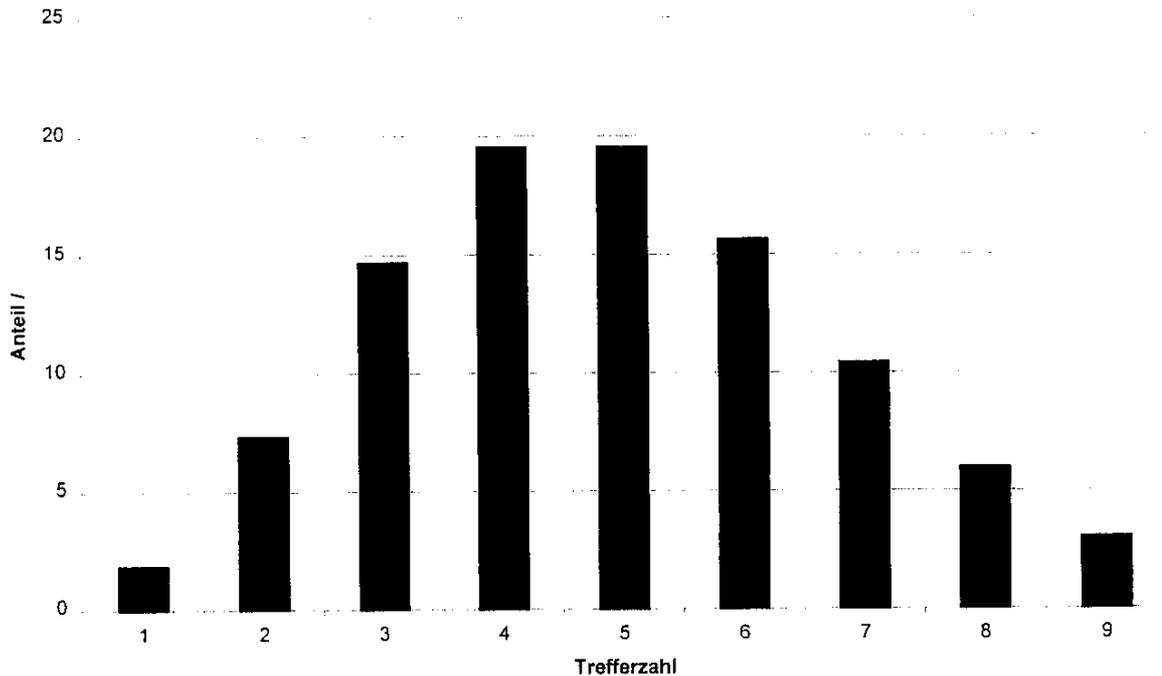


Abb. 14: Verteilung der Trefferzahlen bei einer mittleren Trefferzahl von 4.

Wie schon zuvor ausgeführt, ist es prinzipiell unmöglich, die in den empfindlichen Strukturen deponierten Dosen beliebig klein werden zu lassen. Die geringsten Werte ergeben sich bei dem Durchtritt eines einzelnen Teilchens und sind somit von der Strahlenart, genauer von ihrem LET, abhängig. Bei einer weiteren Reduzierung ändert sich somit nur der Anteil der getroffenen Zellen. Genauere Aufschlüsse über Wirkungsmechanismen sind nur durch Beobachtung einzelner getroffener Zellen zu gewinnen, was in letzter Zeit mit Hilfe von „Microbeam“-Apparaturen möglich geworden ist (Hei et al. 1997). Sie gestatten, einzelne Ionen gezielt auf Zellareale im Mikrometerbereich zu lenken, so dass quantitative Aussagen über die Wirkung einer genau definierten Zahl von Teilchendurchgängen möglich sind.

Anhang/Appendix Q

Einfluss von Dosis-effekt-Beziehungen auf die RBW

Bei Strahlen geringer Ionisationsdichte, d. h. mit niedrigem LET, weisen die Dosis-effekt-Beziehungen unabhängig vom gewählten Endpunkt in der überwiegenden Zahl der Fälle einen gekrümmten Verlauf auf, charakterisiert durch eine niedrigere Empfindlichkeit im unteren Dosisbereich. Dicht ionisierende Strahlen führen in aller Regel zu linearen bzw. bei der Zellinaktivierung zu exponentiellen Abhängigkeiten. Daraus resultiert eine Dosisabhängigkeit der RBW, was am Beispiel der Abb. 15 verdeutlicht wird.:

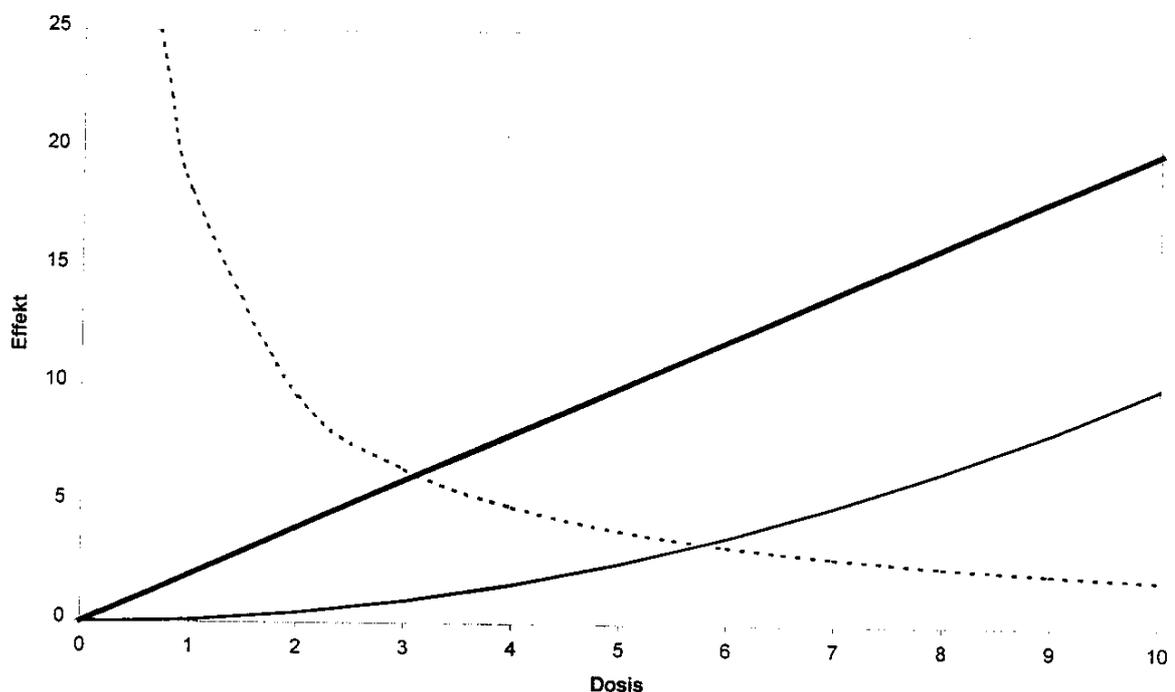


Abb. 15: RBW-Verlauf mit der Dosis für zwei angenommene Dosis-Effekt-Beziehungen. Für die Niedrig-LET Strahlung wurde eine linear-quadratische Beziehung der Form $0,01D + 0,1D^2$ angenommen. Der Grenzwert der RBW für sehr niedrige Dosen beträgt 200.

Bei der Dosis 5 beträgt die RBW ca. 4, bei 0,5 jedoch schon 33, ohne dass jedoch der im der Abb. 15 zugrundeliegenden Modell vorgegebene Wert von 200 auch nur entfernt erreicht wird. Dieses Beispiel illustriert hinlänglich die Schwierigkeiten, die sich bei der Ermittlung der Relativen Biologischen Wirksamkeit im Bereich niedriger Dosen auftun. Sie liegen in den Problemen begründet, die Wirkungen dünn ionisierender Strahlen bei geringen Dosen zuverlässig zu erfassen, nicht aber in der Bestimmung der Effekte dicht ionisierender Strahlenarten. Beide sind zwar auf Extrapolationen angewiesen, die aber bei Vorliegen einer

Anhang/Appendix Q

linearen Abhängigkeit sicherer durchgeführt werden kann als bei dem prinzipiell unbekanntem Kurvenverlauf im Falle dünn ionisierender Strahlung. Diese Überlegung führt zunächst zu der zunächst widersinnig erscheinenden Konsequenz, dass zur besseren Absicherung der RBW von Hoch-LET Strahlung sich alle Anstrengungen auf ein besseres Verständnis der Wirkungen von Niedrig-LET Strahlung konzentrieren müssen. Letztlich liegt diese Situation in der Definition der RBW begründet, über deren Sinn man durchaus streiten kann. Falls für dicht ionisierende Strahlung nicht bei geringen Dosen eine entscheidende Abweichung vom linearen Verlauf festgestellt werden kann, wird jede Erhöhung der RBW nur mit einer verminderten Wirksamkeit dünn ionisierender Strahlen „erkauft“. Auf diesen Punkt wird weiter unten noch ausführlicher und in quantitativer Weise eingegangen.

Aus dem Gesagten wird deutlich, dass dem Verlauf der Dosis-Wirkungsbeziehungen im niedrigen Dosisbereich für die Abschätzung der RBW eine entscheidende Bedeutung zukommt. Aus prinzipiellen Gründen kann aus epidemiologischen Daten keine wesentliche Verbesserung der gegenwärtigen Situation erwartet werden. Um so mehr ist es daher notwendig, die Mechanismen der Strahlenwirkung in einer Weise zu verstehen, welche Entwicklung quantitativer Modelle und damit eine begründete Extrapolation ermöglicht.

Zu den Konzepten der Äquivalenzdosis, des Qualitätsfaktors, der Strahlenwichtungsfaktoren und der RBW

Die RBW, wie sie oben definiert worden ist, stellt nicht mehr als eine Größe zur kurzgefassten Beschreibung experimenteller Daten dar. Ob sie sinnvoll und auch aus physikalischen Gründen vertretbar ist, mag durchaus bezweifelt werden, wie schon gesagt wurden, aber sie hat sich bisher in der wissenschaftlichen Literatur gehalten. Problematisch wird die Übertragung dieses Konzepts auf den Strahlenschutz durch die Einführung der *Äquivalenzdosis*. Ihrer Einführung liegt das Bestreben zugrunde, die potentielle Gefährlichkeit eines komplexen Strahlungsfeldes durch eine einzige Messgröße zu beschreiben. Ein solches Vorgehen sollte nicht zu gering geachtet werden: Praktikabilität ist in allen Bereichen des Arbeits- und Umweltschutzes ein wichtiges Argument. Dennoch müssen natürlich die Voraussetzungen kritisch hinterfragt werden. Aber auch hierbei muss mit Augenmaß vorgegangen werden. Übermäßige quantitative Akribie, die wissenschaftlich durchaus notwendig und gerechtfertigt ist, führt sich selbst ad absurdum, wenn die der Analyse zugrundeliegenden Daten mit hohen Unsicherheiten belastet sind. Dies ist leider bei allen bisher vorliegenden Erhebungen über Strahlenrisiken beim Menschen der Fall. Insofern

Anhang/Appendix Q

kommt einer prinzipiellen Diskussion eine höhere Bedeutung zu als dem Streit um Dezimalstellen und um letzte wissenschaftliche Stringenz. Mit anderen Worten: Strahlenschutzüberlegungen müssen selbstverständlich dem jeweils letzten Stand der Wissenschaft entsprechen, aber sie müssen ihn nicht in jedem Fall nachvollziehen, wenn eine scheinbar größere Genauigkeit mit einem Verlust an Praktikabilität erkaufte wird. Dass neue Erkenntnisse zur Revision von Konzepten und Zahlenwerten führen müssen, versteht sich von selbst.

Die Äquivalenzdosis hat im Laufe der Entwicklung eine Reihe von Änderungen erfahren. Das beginnt schon mit dem Namen. Während in Deutschland durchweg der heute eingeführte Begriff verwendet wurde, benutzt die ICRP in ihren grundlegenden Empfehlungen Nr. 26 aus dem Jahre 1977 (ICRP 1977) die Bezeichnung „dose equivalent“, was eigentlich sinnvoller erscheint, da es sich im eigentlichen Sinne nicht um eine Dosis handelt, sondern eine Richtgröße für den Strahlenschutz. Definiert wurde das „dose equivalent“ damals als das Produkt aus (physikalischer) Dosis, dem Qualitätsfaktor und einem im einzelnen anzugebenden Modifikationsfaktor. Der Qualitätsfaktor wurde mit dem LET der verwendeten Strahlung verknüpft, wobei für LET-Werte $>175 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ein konstanter Wert von 20 postuliert wurde. Darüber hinaus wurden für verschiedene Strahlenarten „Richtwerte“ angegeben, so z. B. für alle Photonenstrahlen 1 und für Neutronen 10. Letzterer beruhte auf Erhebungen der Leukämiehäufigkeit bei den Überlebenden der Atombombenexplosionen und der damals gültigen Dosisabschätzung, die für Hiroshima einen relativ großen Neutronenanteil ergab. Die später durchgeführte Revision, die letztlich in dem heute gültigen „Dose System 86“ (DS 86) (Roesch 1987) gipfelte, ergab sehr viel niedrigere Neutronendosen, wodurch der Abschätzung die Grundlage entzogen wurde, so dass sich die ICRP im Jahre 1985 veranlasst fühlte, den Qualitätsfaktor für Neutronen „prophylaktisch“ auf 20 zu erhöhen (ICRP 1985). Die Gesamtproblematik wird weiter unten ausführlicher dargestellt. Die neuen Empfehlungen der ICRP aus dem Jahre 1990 brachten einige Änderungen: Die nun neu eingeführte „equivalent dose“ wird definiert als das Produkt aus Energiedosis und einem „Strahlenwichtungsfaktor“, der für verschiedene Strahlenarten vorgegeben wird und nicht in funktionelle Beziehung zum LET gesetzt wird. Das Maximalwert bleibt bei 20, der nun auch für Neutronen im Energiebereich 100 keV bis 2 MeV gilt sowie für Alphateilchen und schwerere geladene Partikel. Mit einer gewissen Inkonsequenz wurde jedoch aber auch der Qualitätsfaktor als Funktion des LET beibehalten, wobei aber die Abhängigkeit neu festgelegt wurde. Dies geschah wohl vor allem im Hinblick auf die Weltraumfahrt, bei der schwere Ionen eine nicht unbeträchtliche Rolle spielen. Unverständlicherweise kann der

Qualitätsfaktor einen Maximalwert von 30 annehmen und zwar bei einem LET-Wert von 100 keV/ μm , was in etwa dem niederenergetischer Alphateilchen entspricht. Allerdings ist die Äquivalenzdosis nur in Verbindung mit Strahlenwichtungsfaktoren definiert, die Rolle des Qualitätsfaktors bleibt relativ vage. Als Maßeinheit wird sowohl für die Dosis als auch die Äquivalenzdosis J/kg definiert, wobei im ersten Fall der spezielle Name *Gray* (Gy), im zweiten *Sievert* (Sv) verwendet wird. Die Wichtungsfaktoren sind also dimensionslos.

Das Konzept der Äquivalenzdosis geht unausgesprochen von einer wichtigen Voraussetzung aus, nämlich dass alle Strahlenarten sich in ihrer Wirkung nur quantitativ, nicht aber grundsätzlich unterscheiden. Dies impliziert grundsätzlich analoge Mechanismen. Obwohl bisher dafür keine Befunde vorliegen, kann nicht prinzipiell ausgeschlossen werden, dass z. B. schwere geladene Teilchen zu anderen Schäden führen als Photonenstrahlung, z. B. durch „Mikroläsionen“, die ganze Gewebebereiche erfassen. Hierfür fehlt allerdings bisher die experimentelle Evidenz. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass für die Entstehung von Tumoren nicht die **Dosis**, sondern der **Treffer** durch ein Teilchens ausschlaggebend ist, was sich bei einer solch spezifischen Wirkung nicht mit dem Konzept eines einheitlichen Strahlenwichtungsfaktors vereinbaren ließe. Aber auch hierfür gibt es bisher weder epidemiologische noch experimentelle Ansatzpunkte.

Zwischen der RBW und dem Strahlenwichtungsfaktor bzw. dem Qualitätsfaktor besteht ein grundlegender Unterschied, der in der Diskussion häufig nicht genügend beachtet wird. Wie schon betont, ist die RBW eine studienspezifische Größe zur Beschreibung von Ergebnissen, die mit verschiedenen Strahlenarten erhalten werden. Sie hängt nicht nur vom untersuchten Objekt und dem betrachteten Endpunkt, sondern auch von der Dosis ab. Es gibt also nicht *die* RBW für eine bestimmte Strahlenart. Für den Strahlenwichtungsfaktor muss aber ein bestimmter Wert angegeben werden, was notgedrungen zu Kompromissen und Auseinandersetzungen führen muss. Die empfohlenen Werte beruhen auf einer *Sichtung* und *Wichtung* der wissenschaftlichen Literatur. Da Äquivalenzdosen für den Strahlenschutz eingeführt wurden, sind die Wichtungsfaktoren von RBW-Werten bei möglichst niedrigen Dosen abzuleiten. Für sie gibt es keine exakt zu ermittelnden Zahlen, sie müssen also aus experimentellen Untersuchungen extrapoliert werden und natürlich offen bleiben für die wissenschaftlich fundierte Diskussion. Diese muss sich allerdings messen lassen am Vergleich mit experimentell ermittelten Daten. Dieser Punkt wird unten am Beispiel des „Neutronenrisikos“ näher illustriert. Da menschliche Daten nicht vorliegen, muss auf experimentelle Untersuchungen an Labortieren und auch in Zellkulturen zurückgegriffen werden. Die letztlich gewählten Zahlenwerte entbehren daher nicht einer gewissen

Ambivalenz und dürfen daher in bezug auf Genauigkeit nicht überbewertet werden. Sie dienen der Begrenzung eines möglichen Strahlenrisikos und sind auf keinen Fall geeignet, in Einzelfällen kausative Beziehungen abzuleiten. Aus diesem Grund ist es auch müßig, die Wahl der Bezugsstrahlenart eingehend zu diskutieren. Die ICRP lässt diese Frage bewusst offen und gibt allen Photonenstrahlen den Wert 1, obwohl für bestimmte Endpunkte bis zu zweifache Unterschiede zwischen Röntgen- und Gammastrahlen festgestellt worden sind. Wie überall im Strahlenschutz muss davon ausgegangen werden, dass Schwankungen um einen Faktor 2 akzeptiert werden müssen. Entscheidend bleibt, ob die Werte so gewählt werden, dass der Zweck des vorbeugenden Strahlenschutzes nicht gefährdet wird. Gemessen werden muss dieses Kriterium an den wenigen verfügbaren menschlichen Daten. Wenn sich nach sorgfältiger Analyse herausstellen sollte, dass an Menschen beobachtete Strahlenwirkungen signifikant größer sind als man auf Grund der im Strahlenschutz gebräuchlichen Richtwerte erwartet hätte, muss eine Revision erfolgen. Dem Autor ist ein solcher Fall nicht bekannt, in welchem menschliche Daten den nunmehr gültigen Risikoabschätzungen widersprechen. Es kann aber nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden, dass – vor allem bei Teilchenstrahlung – neue Erkenntnisse zu Modifikationen führen.

Auf einen anderen Punkt muss noch hingewiesen werden: Wie wiederholt betont, beruhen die derzeitigen Risikoabschätzungen auf den Daten von Hiroshima und Nagasaki. Auch in dem derzeit akzeptierten Dosissystem DS86 erhält man noch einen nicht zu vernachlässigenden Neutronenanteil, der für beide Städte unterschiedlich und zudem abhängig von der Entfernung zum Explosionsort ist. Eine Abschätzung der RBW ist mit diesen Daten nicht möglich und es wird von einer Neutronen-RBW von 20 (in älteren Analysen 10) ausgegangen. Jede erhebliche Erhöhung der RBW führt notwendigerweise zu einem Anstieg der Äquivalenzdosen. Da die Zahl der Schadensfälle festliegt und die Risikofaktoren der Quotient aus Schadenszahl und Äquivalentdosis sind, wird durch die Annahme hoher RBW-Werte zwangsläufig der errechnete Risikofaktor niedriger. Es ergibt sich also der zunächst paradox erscheinende Schluss, dass eine drastische Erhöhung des relativen Neutronenrisikos zu einer Reduktion der Risikoabschätzung für dünn ionisierende Strahlen führen müsste. Da in nahezu allen praktischen Situationen im Strahlenschutz die Dosen durch dünn ionisierende Strahlen überwiegen, würde dies bedeuten, dass für die meisten Exponierten ein geringeres Risiko als heute vertreten angesetzt werden müsste (mit der Konsequenz höherer Grenzwerte). Lediglich bei hohem Neutronenanteil könnte u. U. eine Erhöhung der Risikobewertung resultieren. Falls nicht zwingende und überzeugende Gründe für eine Revidierung der Strahlenwichtungsfaktoren nach oben sprechen, muss im Interesse

der Schadensbegrenzung für die überwiegende Mehrzahl exponierter Personen davon und der daraus folgenden Anhebung der Grenzwerte abgesehen werden.

Spezielle Ausführungen zur Bewertung des Neutronenrisikos

Kuni (1993) hat sich kritisch mit der Äquivalenzdosis und insbesondere mit der Bewertung von Neutronen und z. T. auch Alphateilchen auseinandergesetzt. Er kommt zu dem Schluss, dass die derzeit gültigen Bewertungsfaktoren drastisch zu niedrig seien. Seinen Überlegungen zufolge sei z. B. von einer Neutronen-RBW von 330-440 auszugehen. Im folgenden wird auf die aufgeworfenen Fragen im einzelnen eingegangen.

Kuni stützt seine Argumentation auf vier Argumente:

1. Wahl der Bezugsstrahlung:

Bei jeder wissenschaftlichen Arbeit, die sich mit Problemen der RBW befasst, ist die gewählte Bezugsstrahlung anzugeben, wobei sowohl 250kV-Röntgenstrahlen als auch ^{60}Co -Gammastrahlen verwendet werden. Eine verbindliche Festlegung gibt es nicht. Für die Strahlenwichtungsfaktoren geht die ICRP generell von „Photonenstrahlen“ ohne weitere Differenzierung aus. Es wird nun ausgeführt, dass für Röntgenstrahlen im Vergleich zu Gammastrahlen eine RBW von 2 anzusetzen sei. Dieses Argument, das auch schon von anderen geäußert wurde (Straume 1995), stützt sich auf Untersuchungen zur Bildung dizentrischer Chromosomenaberrationen in menschlichen Lymphozyten, zur Abtötung von Maus-Oozyten sowie zur Mutationsinduktion in *Tradescantia*-Pflanzenzellen (ICRP 1990). Es muss die Frage gestellt werden, ob und inwieweit diese recht singulären Resultate verallgemeinert werden können, vor allem aber, welche Bedeutung sie für das menschliche Krebsrisiko haben. Eine Abschätzung ist möglich durch einen Vergleich der japanischen Daten (Bezug: Gammastrahlen) mit den Wirkungen medizinischer Röntgenexpositionen. UNSCEAR (1994) hat die verfügbaren Daten zusammengestellt, die in Tab.IX auszugsweise referiert werden, wobei nur auf diejenigen Tumorarten eingegangen wird, bei denen eine signifikante Risikoerhöhung gefunden wurde. Um Einflüsse von Dosisleistungsfaktoren auszuschließen, werden nur Daten aus der Strahlentherapie herangezogen, außerdem beschränkt sich die Zusammenstellung auf Studien mit über 100 000 Personenjahren. Ein ausführlicher Vergleich mit den umfangreichen in UNSCEAR (1994) publizierten Tabellen zeigt, dass hierdurch keine Verfälschung der Daten auftritt. Die kleineren Untersuchungen zeichnen sich naturgemäß durch größere Unsicherheiten der Daten aus, so dass ihr

Anhang/Appendix Q

Aussagewert begrenzt ist. Außerdem wurden nur solche Studien einbezogen, bei denen mehrere Organe untersucht worden sind.

Tab IX: Vergleich zusätzlicher relativer Risiken pro Sv zwischen den japanischen Studien (Gammastrahlen) und nach therapeutischer Röntgenbestrahlung

Studie	Art	Brust	Lunge	Magen	Leukämie	Referenz
Life Span	Mortalität	1,41	0,89	0,81	4,71	Pierce et al. 1996
Life Span	Inzidenz	1,6	0,95	0,32	4,4	Thompson et al. 1994, Preston et al. 1994
Spondylit. ankylop.	Inzidenz/ Mortalität	1,24 (Inzidenz)	0,12 (Mortalit.)	0,01 (Mortalit.)	0,53 (Mortalit.)	Darby et al 1987, Lewis et al. 1988
Magen- geschwüre	Mortalität	-	0,39	0,09	1,13	Griem et al. 1994

Auf die Angabe von Vertrauensintervallen wurde verzichtet (sie finden sich bei UNSCEAR 1994), da auch aus einem Vergleich der Zahlen ohne weiteres ersichtlich ist, dass von einer Erhöhung des Risikos nach Röntgeneinwirkung in keiner Weise gesprochen werden kann. Wären auch diagnostische Maßnahmen mit einbezogen worden, hätten sich noch deutlichere Verschiebungen zugunsten einer geringeren Wirkung von Röntgenstrahlen ergeben, was aber wegen der dabei angewendeten niedrigeren Dosisleistungen die Vergleichbarkeit beeinträchtigt hätte. Es muss also festgestellt werden, dass die geäußerte Vermutung, Röntgenstrahlen seien effektiver als Gammastrahlen durch die vorliegenden epidemiologischen Befunde nicht gedeckt wird. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Stützung der These sind dem Autor ebenfalls nicht bekannt.

2. Dosis- und Dosisleistungseffektivitätsfaktor

Die ICRP geht von einem Dosis- und Dosisleistungseffektivitätsfaktor (DDREF) von 2 aus, dessen Problematik auch dort beleuchtet wird. Da er nur auf dünn ionisierende Strahlen anzuwenden ist, argumentiert Kuni (1993), dass er bei der Festsetzung von Strahlenwichtungsfaktoren wieder „herauszurechnen“ sei, d. h. dass sie um einen Faktor 2 zu erhöhen seien. Diese Frage ist eng mit dem nächsten Argument, der Dosisabhängigkeit der RBW verbunden, das im folgenden Abschnitt behandelt wird und daher mit ihm zusammenhängend diskutiert werden soll.

3. Dosisabhängigkeit der RBW.

Wie eingangs erläutert, ist die RBW als das Verhältnis der Dosen verschiedener Strahlenarten, die zum gleichen Effekt führen, definiert. Da dünn ionisierende Strahlen in der Regel zu sigmoiden Effektkurven führen, während sie bei dicht ionisierenden Strahlen in der Regel linear verlaufen, ist offensichtlich, dass die RBW bei niedrigen Dosen ansteigen muss. Diese Tatsache, die unbestritten ist, war und ist das Objekt zahlreicher theoretischer und experimenteller Untersuchungen, die hier nicht im Einzelnen zu erörtern sind. Aus mikrodosimetrischen Überlegungen wurde abgeleitet, dass die RBW sich bei großen Dosen wie $1/\sqrt{D}$ verhalten müsste, bei niedrigen Dosen wird ein asymptotischer Wert erreicht. Dies folgt auch unmittelbar aus der üblicherweise gefundenen linear-quadratischen Dosis-Effektbeziehung für dünn ionisierende Strahlen. Die große Schwierigkeit besteht darin, den initialen linearen Teil mit hinreichender Genauigkeit zu ermitteln, da bei niedrigen Dosen die experimentellen Daten mit immer größeren Unsicherheiten behaftet sind. Das RBW-Problem reduziert sich also in diesem Zusammenhang auf die schon mehrfach angesprochene Problematik, belastbare Aussagen über das Verhalten bei niedrigen, d. h. strahlenschutzrelevanten, Dosen zu gewinnen. Sie sind aus epidemiologischen Studien nicht mit genügender Genauigkeit abzuleiten, so dass man auf experimentelle Untersuchungen und möglicherweise Modelle zur Krebsentstehung angewiesen ist. Bekanntlich besteht hier noch erheblicher Forschungsbedarf. Da menschliche Daten zur Abschätzung des Neutronenrisikos nicht vorliegen (s. o.) müssen hilfsweise die Ergebnisse anderer Untersuchungen herangezogen werden, in denen versucht wurde, „limitierende“ RBW-Werte, d. h. bei möglichst niedrigen Dosen und Dosisleistungen, zu ermitteln. Verschiedene Gremien, so auch

die ICRP, haben sich in dieser Hinsicht bemüht. Tab. X gibt eine Zusammenstellung von Resultaten.

Tab. X: Limitierende Neutronen-RBW-Werte für niedrige Dosen

Effekt	Asymptotische RBW
Tumorinduktion in tierexperimentellen Studien	3 – 60
Lebenszeitverkürzung auf Grund von Krebs	15 – 45
Neoplastische Transformation in vitro	35 – 70
Cytogenetische Studien	40 – 50
Genetische Effekte in Säugersystemen	10 – 45

Die angegebenen Zahlenwerte entstammen verschiedenen Untersuchungen und experimentellen Ansätzen. Für die Bewertung des Tumorrisikos ist eine gezielte Untersuchung dieses Endpunktes wünschenswert. Eine solche ist von Grahn et al. (1992) vorgelegt worden. In ihr wurden insgesamt ca. 20 000 Mäuse Langzeit-Gamma- und Neutronenbestrahlung ausgesetzt. Die Gesamtdosen für Gammastrahlen erstreckten sich von 0,235 bis 24,6 Gy, die in verschiedenen Fraktionierungsschemata über bis zu 60 Wochen appliziert wurden. Bei Neutronen war die Dosisspanne 0,01 – 2,4 Gy mit vergleichbarem Expositionsmuster. Für eine Reihe von Tumoren konnten so Induktionsraten und RBW-Werte ermittelt werden, die sich aus den initialen Steigungen der Dosis-Effektkurven ergaben, also eine Extrapolation auf niedrige Dosen darstellen. Erwartungsgemäß zeigte sich in den meisten Fällen ein Anstieg der RBW mit einer Verringerung der mittleren Dosisleistung. Maximal ermittelte Werte sind in Tab. XI zusammengestellt. Sie erstrecken sich über einen weiten Bereich, wobei aber auch die experimentellen Fehlerbreiten zu berücksichtigen sind. Die Standardfehler, d. h. die mittleren Fehler des Mittelwertes liegen zwischen 10 und 25%. Die sehr hohen RBW-Werte für Leber- und Drüsentumoren sowie für die Hardersche Drüse bedürfen besonderer Berücksichtigung. Lebertumoren zeigen bei Neutronen einen ausgeprägten positiven Protrahierungseffekt, d. h. die dosisbezogene Tumorrates steigt bei Verlängerung der Expositionsdauer: dies ist z. T. zwar auch bei den anderen Typen festzustellen, jedoch nicht in dem gleichen Maße. Die besonders hohen RBW-Werte für Drüsentumore sind in beiden Fällen mit einem ungewöhnlich hohen

Anhang/Appendix Q

Dosisleistungsreduktionsfaktor für Gammastrahlen verbunden. Würde man hier den von der ICRP vorgeschlagenen Wert von 2 verwenden, reduzierten sich die RBW-Werte auf jeweils 13.

Tab. XI: :Maximale RBW-Werte, die für verschiedene Tumoren nach Langzeitexposition mit Gamma- und Neutronenstrahlen ermittelt wurden. Standardfehler sind in Klammern angegeben. Außerdem werden Dosisleistungsreduktionsfaktoren (DRF) für beide Strahlenarten sowie die kumulative Inzidenz der Tumortypen für die jeweiligen Versuchsbedingungen aufgeführt.

Organ bzw. Gewebe	RBW (SE))	DRF (γ)	DRF (n)	Kum. Inzidenz (%)
Lymphoretikulär	18 (1)	1,6	0,4	20
Vaskulär	15 (3)	2,8	0,8	6
Epithel	30 (5)	2,3	0,5	14
Lunge	25 (4)	2,3	0,5	13
Leber	52 (16)	2,3	0,2	1
Drüsen und Reproduktionsorgane	112 (25)	17,7	1,2	1
Hardersche Drüse	100 (40)	15,6	1,1	<1
Ovarien	10 (2)	6,1	1,3	<1

Zumindest diese Studie, welche die umfangreichste tierexperimentelle Untersuchung darstellt, widerlegt somit das Argument, dass durch die Anwendung des DDREF das Neutronenrisiko erheblich unterschätzt würde. Da die angegebenen Werte aus den initialen Steigungen ermittelt wurden, gelten sie auch für niedrige Dosen, stellen also Grenzwerte für diesen Fall dar. Natürlich kann eingewandt werden, dass die experimentellen Dosen und Dosisleistungen immer noch weit von dem strahlenschutzrelevanten Bereich entfernt sind, sie stellen jedoch die besten zur Verfügung stehenden Daten dar. In Ermangelung anderer Ergebnisse muss von ihnen ausgegangen werden. Jede weitere Extrapolation ist nach dem derzeitigen Stand nicht zu begründen und muss daher als unwissenschaftliche Spekulation bezeichnet werden

4. Der „inverse Dosisleistungseffekt“

Bei Experimenten zur in vitro Transformation wurde festgestellt, dass bei Spaltneutronen im niedrigen Dosisbereich ein Ansteigen des Effekts mit sinkender Dosisleistung auftrat (Hill et al. 1984). Darauf ist schon an anderer Stelle ausführlich eingegangen worden, hier ist lediglich zu prüfen, welche möglichen Konsequenzen sich hieraus für die Abschätzung der Neutronen-RBW ergeben. Dafür ist es zunächst notwendig, die Originaldaten zu beleuchten. Bei hoher Dosisleistung wird in dem verwendeten System eine RBW von 2,4 gefunden. Diese erhöht sich bei einer Reduzierung der Dosisleistung durch die Verringerung der Transformationsfrequenz nach Röntgenstrahlung (Faktor ca. 2) und bei gleichzeitiger Erhöhung nach Neutroneneinwirkung (Faktor 9) auf einen Wert von insgesamt 48, der zugegebenermaßen recht hoch, aber keineswegs außerhalb der üblichen Spannweiten liegt (vgl. Tab.). Abgesehen davon, dass die angeführten Resultate umstritten sind und nicht immer reproduziert werden konnten, handelt es sich um ein zwar experimentell interessantes, aber doch hochartifizielles System, dessen Übertragbarkeit auf die menschliche Situation sehr in Frage gestellt werden muss.

Zusammenfassend wird festgestellt, dass die Argumente von Kuni zwar qualitativ zu beachten sind, es aber nicht erlaubt ist, die RBW-Werte durch konsequente Multiplikation mit relativ willkürlichen Zahlen auf einen neuen Wert hochzurechnen, der jeder experimentellen Erfahrung widerspricht. Der wichtigste Grund für die Unzulässigkeit eines solchen Vorgehens liegt darin, dass die einzelnen Einflüsse nicht unabhängig voneinander sind. Große RBW-Werte erhält man meist bei ausgeprägter Dosisleistungsabhängigkeit, welche die Schätzung der ICRP weit überschreiten. Sie reduzieren sich auf das „Normalmaß“, wenn ein DDREF von 2 zugrundegelegt wird.

Menschliche Daten für die Abschätzung des Neutronenrisikos liegen, wie oben ausgeführt, nicht vor, zur Abgrenzung könnten jedoch Erhebungen mit anderen dicht ionisierenden Strahlen herangezogen werden. Die einzigen zuverlässigen und für den vorliegenden Fall brauchbaren Resultate erhält man aus Beobachtungen des Lungenkrebsrisikos durch Radon-Inhalation bei Uran-Bergleuten. Interessanterweise findet man auch hier einen „inversen Dosisleistungseffekt“ (BEIR 1988, UNSCEAR 1994). Der höchste Wert für das zusätzliche relative Risiko, der bei niedrigen Expositionsraten gefunden wird, beträgt 0,051 pro „working level month“ (WLM) (UNSCEAR 1994). WLM ist eine spezielle Größe zur Angabe der Radonexposition (vgl. Kiefer 1990), die nicht in einfacher Weise in eine Alphadosis umgerechnet werden kann.

Porstendörfer (1999) hat für verschiedene Szenarien Konversionsfaktoren abgeschätzt, die zwischen 4,2 mSv/WLM und 13 mSv/WLM liegen. Unter Zugrundelegung der vom Autor gewählten Organ- und Strahlenwichtungsfaktoren (0,12 bzw. 20) errechnet man daraus Umrechnungsfaktoren für die Lungendosis von 1,75 mGy/WLM und 5,4 mGy/WLM. Man errechnet somit ein zusätzliches relative Risiken von 12/Gy bzw. 3,9/Gy. Vergleicht man dieses mit dem aus der japanischen Mortalitätsstudie (Pierce et al. 1996), nämlich 0,33/Sv, so errechnet man RBW-Werte von 36 bzw. 12.. Sie sind vermutlich etwas zu klein, da die geringe Neutronenkomponente in Hiroshima (in der Studie mit 10 bewertet) vernachlässigt wurde.. Diese Abschätzungen sind keine quantitativ belastbare Daten, aber sie zeigen überzeugend, dass die derzeit gültigen Wichtungsfaktoren für Neutronen auch bei Berücksichtigung „inverser“ Dosisleistungseffekte nicht unzulässig niedrig sind.

Abschätzungen auf Grund neuerer Daten in Hiroshima und Nagasaki

Es ist schon oben darauf hingewiesen worden, dass neuere Abschätzungen der Neutronendosen in Hiroshima auf der Basis von Aktivierungsmessungen darauf hindeuten, dass in der DS86-Dosimetrie der Neutronenanteil unterschätzt wird (Straume et al. 1992, 1996, Straume 1996) Legt man diese Korrekturen einer Analyse zugrunde, lassen sich Abschätzungen der Neutronen-RBW für solide Tumoren und Leukämie gewinnen. Sie sind jedoch mit großen Unsicherheiten behaftet und hängen entscheidend von dem gewählten Projektionsmodell ab. Little (1997) hat alle diese Einflüsse ausführlich untersucht, seine wesentlichen Ergebnisse sind in Tabelle XII zusammengefasst. Es muss vor allem auf die recht großen Konfidenzintervalle hingewiesen werden

Tabelle XII: Abgeschätzte Neutronen-RBW-Werte auf der Basis modifizierter Neutronendosen (Little 1997)

Tumorart	Modell	RBW Inzidenz	95%-Konfidenz- intervall	RBW Mortalität	95%-Konfidenz- intervall
solide Tumoren	relatives Risiko	8	<0 – 40,5	31,5	<0 – 159,9
Leukämie	absolutes Risiko	395,6	6,2 - >1000*	>1000*	25,4 - >1000

* Daten nur auf Grund des relativen Risiko-Modells

Anhang/Appendix Q

Für solide Tumoren ergeben sich Werte, die mit den gegenwärtigen ICRP-Empfehlungen kompatibel sind, während die für Leukämie deutlich höher liegen. Für die Inzidenzdaten sind diese Unterschiede unabhängig vom gewählten Projektionsmodell signifikant, nicht jedoch bei den Mortalitätsdaten. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass für die Leukämie ein deutlich höheres Neutronenrisiko existiert, allerdings handelt es sich hier lediglich um eine auf recht geringen Fallzahlen beruhende Vermutung. Tierexperimentelle Studien liegen leider auch nicht in hinreichender Zahl vor, um in dieser Frage mehr Klarheit zu gewinnen.

Wertung

Es war zu prüfen, inwieweit die von der ICRP vorgeschlagenen Strahlungswichtungsfaktoren mit der strahlenbiologischen und epidemiologischen Erfahrung kompatibel sind, wobei speziell dem Neutronenrisiko besonderes Augenmerk zu schenken war. Die strahlenbiologische Literatur enthält RBW-Werte für viele verschiedene Endpunkte mit erheblicher Spannweite, menschliche Daten liegen allerdings nicht in belastbarer Form vor. Die unumgängliche Wichtung der Literatur muss daher vor allem die Nähe zu beim Menschen relevanten Krankheitsbildern berücksichtigen. Hierbei kommt Tierexperimenten eine besondere Bedeutung zu. Große RBW-Werte werden gefunden bei unüblich niedrigen Risikofaktoren für die als Bezug gewählte dünn ionisierende Strahlung oder bei seltenen bzw. bei Menschen nicht auftretenden Krankheiten. In Bezug auf die ausführlich diskutierten Argumente Kunis (Kuni 1994) ist zu sagen:

Wahl der Vergleichsstrahlung: Die postulierte erhöhte Wirksamkeit von Röntgen- im Vergleich zu Gammastrahlung findet sich nur bei Chromosomenaberrationen und ist durch epidemiologische Studien nicht gedeckt.

Dosis- und Dosisleistungsreduktionsfaktor (DDREF): Da dieser nur für dünn ionisierende Strahlen angesetzt wird, würden höhere Strahlenwichtungsfaktoren resultieren, wenn die Annahme einer reduzierten Wirkung bei niedrigen Dosen und Dosisleistungen sich als falsch erweisen würde. Dies kann nicht prinzipiell ausgeschlossen werden, muss aber im Zusammenhang mit dem nächsten Punkt gesehen werden.

Verhalten bei niedrigen Dosen: Aus prinzipiellen Gründen können menschliche Daten für niedrige Dosen nicht erhalten werden, die Abschätzung „limitierender“ RBW-Werte müssen daher vor allem auf tierexperimentellen Studien basieren. Die Werte streuen sehr stark, überschreiten jedoch nur in seltenen Fällen die Größe von 50 für Neutronen. Unter Berücksichtigung der beträchtlichen Streubreiten und der Tatsache, dass die experimentell gefundenen DDREF-Werte in diesen Beispielen erheblich über 2 liegen, ist der von der ICRP

vorgeschlagene Wert von maximal 20 für Neutronen durchaus vertretbar. Exzessive Steigerungen sind durch die experimentelle Literatur nicht gedeckt

Inverser Dosisleistungseffekt: In den wenigen Studien, in denen er gefunden wurde, ergibt sich im direkten Vergleich keine wesentliche Erhöhung der Neutronen-RBW. Zur weiteren Ergänzung wurden menschliche Studien an Uranbergwerksarbeitern herangezogen, bei denen in Bezug auf das Lungenkrebsrisiko durch Radon ebenfalls ein „inverser“ Dosisleistungseffekt gefunden wurde. Unter Berücksichtigung aller dieser Faktoren errechnet man in diesem Fall für Alphastrahlen eine RBW von ca. 9. Da aus physikalischen und strahlenbiologischen Gründen nicht anzunehmen ist, dass die Wirkung von Neutronen größer ist als die von Alphateilchen, ergibt sich damit auch eine obere Grenze für den Strahlenwichtungsfaktor.

Schlussfolgerungen und abschließende Wertung

Die Überlegungen dieser Studie sind auf dem Hintergrund des „Niedrigdosisproblems“ zu sehen. Abschätzungen von Risiken in der Umgebung von Kernkraftwerken im Normalbetrieb sind notwendigerweise der Fragestellung konfrontiert, wie die Wirkungen geringer Strahlenexpositionen auf Grund vorhandener epidemiologischer Untersuchungen abgeschätzt werden. Da diese im vorliegenden Dosisbereich keine statistisch belastbaren Daten liefern, ist man auf Extrapolationen angewiesen. Diese können nur aufgrund plausibler und nachprüfbarer Modelle durchgeführt werden. Falls eine theoretische quantitative Beziehung zwischen Strahlendosis und Krebsinzidenz etabliert werden könnte, wäre es möglich, Risikofaktoren auch für Dosisbereiche zu ermitteln, für die mit Hilfe der Epidemiologie keine Aussagen zu gewinnen sind. Die bisher vorliegenden Modelle erfüllen diese Forderung bei weitem noch nicht und sind bestenfalls als interessante Ansätze zur weiteren Arbeit aufzufassen. Es gibt also keine hinreichend begründete Möglichkeit, die vorhandenen Beziehungen zwischen Krebsinzidenz und Dosis zu niedrigeren Werten gesichert zu extrapolieren, wohl aber können extreme Werte schon aufgrund vorliegender Daten ausgeschlossen werden. Dies schließt eine erhebliche Erhöhung des Risikos bei niedrigen Dosen ebenso aus wie die „förderliche“ Wirkung kleiner Strahlendosen („radiation hormesis“). Es muss bei der Diskussion dieser Fragen immer wieder beachtet werden, dass die Unsicherheit der abgeschätzten Risikofaktoren ca. bei einem Faktor 2 liegt. Diese Marge gibt genügend Spielraum für Spekulationen der einen oder der anderen Art, die aber nicht den Anspruch erheben dürfen, auf dem Boden abgesicherter Erkenntnisse zu stehen.

Anhang/Appendix Q

Ähnliches ist zu sagen im Hinblick auf unlängst angestellte Überlegungen, dass Risiken durch Neutronen um Größenordnungen unterschätzt werde. Da menschliche Daten für diese Strahlenart nicht vorliegen, müssen hilfswise Tierexperimente herangezogen werden, wobei es darauf ankommt, *alle* Versuchsparameter zu berücksichtigen. Es ist nicht erlaubt, aus verschiedenen Untersuchungen spezielle Abhängigkeiten (z. B. von der Dosisleistung) selektiv herauszunehmen und auf andere Szenarien zu übertragen, ohne den Gesamtzusammenhang zu betrachten. So ist es durchaus möglich, extreme Steigerungen der Neutronenwirkung zu errechnen, indem man die in unterschiedlichen Versuchen ermittelten Faktoren miteinander multipliziert, ohne zu berücksichtigen, dass die Strahlenwirkung immer ein vielparametriges Geschehen darstellt, in dem alle Größen zueinander in Beziehung stehen. Extrapolationen dieser Art beruhen dann nicht auf experimentell gesicherten Faktoren und sind somit nicht zulässig. Die vorgenommene eingehende Analyse kommt zu dem Schluss, dass Neutronenwichtungsfaktoren bis zu ca. 50 möglich sind (weil sie in bestimmten Situationen experimentell gefunden wurden), obwohl sie in der Gesamtschau nicht sehr wahrscheinlich sind. Der derzeit gültige Wert von 20 mag durchaus eine gewisse Anpassung nach oben noch erfahren, Faktoren von deutlich mehr als 100, wie sie postuliert worden sind, gehören in den Bereich der „Kreidestrahlenbiologie“ und weder experimentell noch epidemiologisch zu begründen.

Literatur

- 1 Balcer-Kubitschek, EK, Harrison, GH, Zeman, GH
Lack of inverse dose rate effect on fission neutron transformation of C3H10T1/2 cells
Int. J. radiat. Biol. 54, 531-536 (1988)
- 2 BEIR Committee on Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR IV)
Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters
US National Academy of Sciences. National Research Council. National Academy Press,
Washington 1988
- 3 BEIR, Commission on Biological Effects of Ionizing Radiation
Health risks of radon and other internally deposited alpha emitters (BEIR IV)
US Academy of Sciences, National Res. Council
National Academy Press, Washington 1988
- 4 Brockhaus ABC
Naturwissenschaften und Technik, 9. Auflage
VEB F. A. Brockhaus Verlag Leipzig 1988
- 5 Buul, P. P. W.
The induction by ionising radiation of chromosomal aberrations in Rhesus monkey pre-
meiotic germ cells: Effects of dose-rate and radiation quality
Mutat. Res. 225, 83-89 (19989)
- 6 Cardis, E, Gilbert, ES, Carpenter, L, Howe, G, Kato, I, Armstrong, BK, Beral, V,
Cowper, G, Douglas, A, Fix, J, Fry, SA, Kaldor, J, Lavè, C, Salmon, L, Smith, PG, Voelz,
GL, Wiggs, LD
Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality
among nuclear industry workers in three countries
Radiat. Res. 142, 117-132 (1995)
- 7 Crompton, N. E. A., Barth, B., Kiefer, J.
Inverse dose-rate effect for the induction of 6-thioguanini-resistant mutants in Chinese
hamster V79-S cells by ⁶⁰Co-gamma-rays
Radiat. Res. 124, 300-308 (1990)
- 8 Doshenko, VN
Structure of death causes after considerable occupational chronic total γ -irradiation
J. Med. Radiol. 8, 40 (1991)

- 9 Frome, EL, Cragle, DL, Watkins, JP, Wing, S, Shy, CM, Tankersley, WG, West, CM
A mortality study of employees in the nuclear industry in Oak Ridge, Tennessee
Radiat. Res. 148, 64-80 (1997)
- 10 Furuno-Fukushi, I., Aoki, K., Matsudaira, H.
Mutation induction by different dose rates of gamma-rays in near-diploid mouse cells in plateau- and log-phase culture
Radiat. Res. 136, 97-102 (1993)
- 11 Grahn, D, Lombard, S, Carnes, BA
The comparative tumorigenic effects of fission neutrons and Cobalt-60 γ -rays in the B6CF₁ mouse.
Radiat. Res. 129, 19-36 (1992)
- 12 Hei, TK., Wu, LJ, Liu, SX., Vannais, D., Waldren, CA, Randers-Pehrson, G.
Mutagenic effects of a single and an exact number of α particles in mammalian cells.
Proc. Natl. Acad. Sci US **94**, 3765-3770 (1997)
- 13 Heidenreich, WF
On the parameters of the clonal expansion model
Radiat. Env. Biophys. 35, 127-129 (1996)
- 14 Heidenreich, WF, Luebeck, EG, Moolgavkar, SH
Some properties of the hazard function of the two-mutation clonal expansion model
Risk Anal. 17, 391-399 (1997)
- 15 Hill, CK, Han, A., Elkind, MM
Fission spectrum neutrons at a low dose rate enhance neoplastic transformation in the linear dose region (0-10 cGy)
Int. J. Radiat. Biol. 46, 11-15 (1984)
- 16 Hohryakov, VF, Romanov, SA
Lung cancer in radiochemical industry workers
Sci. Total Envir. 142, 25-28 (1994)
- 17 ICRP International Commission on Radiological Protections
1990 recommendations of the ICRP
Ann. ICRP 21 No. 1-3 (1991)
- 18 ICRP International Commission on Radiological Protections
Recommendations of the ICRP
Ann. ICRP 1 No. 3 (1977)

- 19 ICRP International Commission on Radiological Protections
Statement from the 1985 Paris meeting of the ICRP
Brit. J. Radiol.58, 910 (1985)
- 20 Kai, M, Luebeck, EG, Moolgavkar, SH
Analysis of the incidence of solid cancer among atomic bomb survivors using a two-stage model of carcinogenesis
Radiat. Res. 148, 348-358 (1997)
- 21 Kelfkens, G., van Weelden, H., de Gruijl, F. R., van der Leun, J. C.
The influence of dose rate on ultraviolet tumorigenesis
J. Photochem. Photobiol. B 10, 41-50 (1991)
- 22 Kiefer, J
Biological radiation action
Springer Heidelberg 1990,
- 23 Kiefer, J.
Dosisleistungsabhängigkeit der Mutationsauslösung durch ionisierende Strahlen in Säugerzellen
in: Molekulare und zelluläre Prozesse bei der Entstehung stochastischer Strahlwirkungen
Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission Bd. 33, S.103-116 (1995)
- 24 Kohlpoth, M.
Untersuchungen zur Mutationsinduktion durch 60Co-Gamma_Strahlung in menschlichen Epithelzellen
Dissertation FB Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen, 1991
- 25 Koshurnikova, NA, Buldakov, GD, Bysogolov, GD et al.
Mortality from malignancies of the hemato-poetic and lymphatic tissues among the personnel of the first nuclear plant in the USSR
Sci. Total Environ. 142, 19-23 (1994)
- 26 Kossenko, MM, Degteva, MO, Vyushkova, OV, Preston, DL, Mabuchi, K, Kozheurov, VP
Issues in the comparison of risk estimates for the population in the Techa river region and atomic bomb survivors
Radiat. Res. 148, 54-63 (1997)

- 27 Kuni, H.
Die Bewertung von Alpha- und Neutronenstrahlen bei der Berechnung der
Äquivalentdosis
in: Lengfelder, E., Wendhausen, H. (Her.): Neue Bewertung des Strahlenrisikos,
Niedrigdosis-Strahlung und Gesundheit, MMV Medizin Verlag München 1993, S. 19-27
- 28 Kuntze, M.
In vitro-Untersuchungen zur Induktion und Expression strahleninduzierter Mutationen in
menschlichen Zellen
Dissertation FB Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen, 1993
- 29 Lambin, P., Marples, B., Fertl, B., Malaise, E. P., Joiner, M. C.
Hypersensitivity of a human tumour cell line to very low radiation doses
Int. J. Radiat. Biol. 63, 639-650 (1993)
- 30 Little, J. B., Nagasawa, H., Pfennig, T., Vetrovs, H.
Radiation-induced genomic instability: delayed mutagenic and cytogenetic effects of X
rays and alpha particles
Radiat. Res. 148, 299-307 (1997)
- 31 Little, M. P.
Estimates of neutron relative biological effectiveness derived from the Japanese atomic
bomb survivors
Int. J. Radiat. Biol. 72, 715-726 (1997)
- 32 Mabuchi, K, Soda, M, Ron, E, Tokunaga, M, Ochikubo, S, Sugimoto, Ikeda, Terasaki, M,
Preston, D. L., Thompson, D. E.
Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part I: Use of tumor registries in Hiroshima
and Nagasaki for incidence studies
Radiat. Res. 137, S1-S16 (1994)
- 33 Miller, R. C., Hall, E. J., Rossi, H. H.
Oncogenic transformation of mammalian cells in vitro with split doses of X-rays
Proc. Natl. Acad. Sci. US 76, 5755-5758 (1979)
- 34 Miller, RC, Randers-Pehrson, G., Hieber, L. et al.
Inverse dose-rate effect for oncogenic transformation by charged particles is dependent on
linear energy transfer
Radiat. Res. 133, 360-364 (1993)

- 35 Milton, R.C., Shohoji, T.
Tentative 1965 radiation dose estimates for atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki
ABCC Technical Report TR 1-68 (Hiroshima Atomic Bomb Casualty Commission)
(1968)
- 36 Moolgavkar, S.H., Knudsen, A. G. jr.
Mutation and cancer: A model for human carcinogenesis
J. Natl. Cancer Inst. 66, 1037-1052 (1981)
- 37 Morgan, W. F., Day, J. P., Kaplan, M. I., McGhee, E. M., Limoli, C. L.
Genomic instability induced by ionizing radiation
Radiat. Res. 146, 247-258 (1996)
- 38 Pierce, DA, Shimizu, Y, Preston, DL, Vaeth, M, Mabuchi, K
Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part I. Cancer: 1950-1990
Radiat. Res. 146, 1-27 (1996)
- 39 Pomerantseva, M. D., Goloshchapov, P. V., Vilkina, G. A., Shevchenko, V. A.
Genetic effect of chronic exposure of male mice to gamma-rays
Mutat. Res. 141, 195-200 (1985)
- 40 Porstendörfer, J.; Reineking, A.
Radon: Characteristics in air and dose conversion factors
Health Phys. 76, 300-305 (1999)
- 41 Preston, DL, Kumuzi, S., Tomonaga, M, Izumi, S, Ron, E, Kuramoto, A, Kamada, N,
Dohy, H, Matsui, T, Nonaka, H, Thompson, DE, Soda, M, Mabuchi, K.
Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: Leukemia, lymphoma and multiple
myeloma 1950-1987.
Radiat. Res. 137, S68-S97 (1994)
- 42 Roesch, WC, ed.
US-Japan Joint Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and
Nagasaki. Final Report. Vol. I
Radiation Effects Research Foundation. Hiroshima 1987
- 43 Straume, T
High energy gamma rays in Hiroshima and Nagasaki : implications for risk and w_R
Health Physics 69, 954-956 (1995)

- 44 Straume, T, Egbert, SD, Woodson, WA, Finkel, RC, Kubik, PW, Grove, HE, Sharma, P, Hoshi, M
Neutron discrepancies in the DS86 Hiroshima dosimetry system
Health Physics 63, 421-426 (1992)
- 45 Straume, T.
Risk implications of the neutron discrepancy in the Hiroshima DS86 dosimetry system
Radiat. Protect. Dosimetry 67, 9-12 (1996)
- 46 Straume, T., Marchetti, A. A., McAninch, J. E.
New analytical capability may provide solution to the neutron dosimetry problem in Hiroshima
Radiat. Protect. Dosimetry 67, 5-8 (1996)
- 47 Thompson, DE, Mabuchi, K, Ron, E, Soda, M, Tokunaga, M, Ochikubo, S, Sugimoto, S, Ikeda, T, Terasaki, M, Izumi, S, Preston, DL
Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987
Radiat. Res. 137, S17-S67 (1994)
- 48 UNSCEAR, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
United Nations 1994, 272 S.
- 49 UNSCEAR, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
United Nations 1993, 922 S.
- 50 Weiss, H. A., Darby, S., C., Fearn, T., Doll, R.
Leukemia mortality after X-ray treatment for Ankylosing Spondylitis
Radiat. Res. 142, 1-11 (1995)