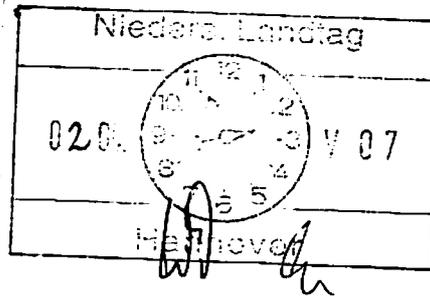


Vorlage	7
zu Drs.	2848

Priv. Doz. Dr. Thilo Schlott  
Georg-August-Universität Göttingen  
Bürger Str. 20  
37073 Göttingen  
Handy: 0171-4932301  
Festnetz: 0551-3077244  
Mail: thiloschlott@web.de



An den  
Herrn Präsidenten des Niedersächsischen Landtages  
- Landtagsverwaltung -  
z.H. Herrn Horn (Referat 7)  
Postfach 4407  
30044 Hannover

30.03.2007

**Anhörung des Ausschusses für Soziales, Frauen, Familie und Gesundheit am  
11.04.2007**

Sehr geehrter Herr Horn,

ich übersende Ihnen beiliegend meine Stellungnahme zur Anhörung. Falls Sie noch Rückfragen haben sollten, bin ich jederzeit unter den oben angegebenen Nummern erreichbar.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Schlott

Priv. Doz. Dr. Thilo Schlott  
Molekularer Onkologe, Mikrobiologe, Gesundheitswissenschaftler  
Georg-August-Universität Göttingen  
Bürger Str. 20  
37073 Göttingen  
Handy: 0171-4932301  
Festnetz: 0551-3077244  
Mail: thiloschlott@web.de

## Stellungnahme zur Anhörung:

### *Leukämiefälle in der Elbmarsch müssen geklärt werden – Bürgerinnen und Bürger in der Elbmarsch nicht allein lassen*

Ausschuss für Soziales, Frauen, Familie und Gesundheit

(11. April, 2007, Niedersächsischer Landtag)

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Molekulare Krebsentstehung.....	02
1.1 Grundlagen.....	02
1.2 Radioaktivität als Noxe.....	04
2 Der Nutzen von molekularen Expositionsmarkern.....	06
2.1 Definition.....	06
2.2 Potentielle Expositionsmarker – Übersicht.....	07
3 Fazit.....	09
4 Literatur.....	10

# 1 Molekulare Krebsentstehung

## 1.1 Grundlagen

Die Genese von Krebs, also der unkontrollierten Teilung einer Zelle, beruht auf dem Prinzip, daß in den menschlichen Körperzellen die Erbsubstanz (DNA) unter dem Einfluß von Umwelttoxinen oder Krebsviren immer mehr **genetische Veränderungen** sammelt. Diese Anhäufung von genetischen Defekten ist mit zunehmendem Lebensalter unvermeidlich; es handelt sich um ein zelluläres Programm, das - je nach äußeren Einflüssen und individueller genetischer Prädisposition - unterschiedlich schnell abläuft, aber schließlich in jedem Menschen Krebs induzieren wird, wenn dieser nur lange genug lebt.

Es ist ein weit verbreiteter Irrtum, daß ein induzierter Schaden der Erbsubstanz automatisch zum Krebs führen muß, denn die DNA sämtlicher Zellen unterliegt einer permanenten Kontrolle durch ein komplexes System von Überwachungseiweißen (**DNA-Repair-Proteine**), die vor jeder Zellteilung Strangbrüche und falsch eingebaute Bausteine der DNA reparieren. Diese Reparaturmechanismen hängen eng mit der ebenfalls stringent geregelten Zellteilungskontrolle zusammen, so wird sichergestellt, daß eventuelle DNA-Schäden mit der Zellteilung nicht an die Tochterzellen weitergegeben werden, ansonsten ist der DNA-Schaden manifest und bleibt auch zukünftig erhalten. Die praktisch fehlerfrei arbeitende DNA-Reparatur ist auch eine der Ursachen dafür, daß nach der Zeugung eines Menschen die Bildung eines bösartigen Tumors über Jahrzehnte, bis ins hohe Alter hinein, verzögert werden kann (die gleichen Mechanismen sind übrigens auch dafür verantwortlich, daß man nach einem Sonnenbad, das mit massiven DNA-Schäden in der Haut einhergeht, nicht sofort am Hautkrebs erkrankt). Es stellt sich daher die Frage, wie Tumoren, Karzinome bzw. (im Fall der Elbmarsch) Leukämien überhaupt entstehen können. Damit sich genetische Ereignisse krebsfördernd auswirken, müssen folgende **tumorgenetischen Voraussetzungen** erfüllt sein:

- a) Es liegen funktionell **beeinträchtigte oder komplett ausgefallene DNA-Reparaturmechanismen** vor. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn die Reparaturreiweiße strukturell gestört sind oder die betroffene Zelle sich zu schnell teilt, also zu wenig Zeit hat, um sämtliche Schäden ihrer DNA zu reparieren.
- b) Die genetischen Veränderungen müssen „Gene“ betreffen, also jene 30.000 DNA-Bereiche, die nur ca. 3% der menschlichen Chromosomen ausmachen und für funktionelle Eiweiße kodieren. Durch die Mutationen werden so - gewissermaßen im falschen Gewebe oder in der falschen Entwicklungsphase eines Individuums – inaktive, „schlafende“ Gene wieder angeschaltet oder andere, aktive Gene ausgeschaltet (**Genmodulation nach dem Prinzip: „Wrong time“-„Wrong place“**). Eine völliges Durcheinander der Zellteilungskontrolle kann schließlich die Folge sein.
- c) Die Zelle muß die Fähigkeit verlieren, sich selbst durch den Vorgang der **Apoptose** töten zu können, wie es bei normalen Zellen der Fall ist, wenn diese irreparable DNA-Schäden erfahren oder ihre Funktion erfüllt haben (so begehen z.B. im menschlichen Körper jeden Tag tausende „verbrauchter“ Immunzellen Selbstmord).

- d) Die veränderte Zelle „tarnt sich“, wird vom menschlichen Immunsystem nicht mehr als „geschädigt“ erkannt, d.h. sie kann nicht von spezialisierten immunologischen Killerzellen beseitigt werden, das *Immunsystem* versagt (im Körper jedes Menschen bilden sich regelmäßig Krebszellen, die vom Immunsystem rechtzeitig abgetötet werden).
- e) Erst wenn in einer der Milliarden von Körperzellen *mehrere* Veränderungen induziert wurden (zwischen 5-12, je nach Qualität/Funktion der geschädigten Gene), kann die Zelle bösartig werden und sich ungehemmt teilen. Das führt zu dem wichtigen Schluß, daß ein einzelner, nicht reparierter Schaden in einer Zelle noch nicht zwingend Krebs bedeutet. Man spricht in diesem Kontext auch *vom „Multi-Schritt-„ oder „Multi-Treffer-Modell“ der Krebsentstehung*: Initial erfährt eine normale Zelle durch einen manifesten DNA-Schaden einen Selektionsvorteil, sie kann sich fortan etwas schneller teilen als die übrigen Zellen, also auch mehr Tochterzellen bilden, die alle den Schaden vererbt bekommen und statistisch bzw. zahlenmäßig gesehen durch Umwelteinflüsse auch leichter neue Mutationen sammeln. Wenn nun eine dieser vorgeschädigten Tochterzellen eine Mutation erfährt, bekommt sie einen erneuten „Teilungsschub“. Auf diese Weise wird aus einer der Tochterzellen durch mehrere neue Mutationen schließlich eine Subpopulation von Zellen selektiert, deren Zellteilungskontrolle massiv gestört ist und die folglich besonders teilungsfreudig ist. Schließlich genügt ein letztes Mutationsereignis, um eine bösartige, durch einen völligen Verlust der Teilungskontrolle gekennzeichnete Krebszelle entstehen zu lassen.

Die Ausführungen sollen verdeutlichen, daß die Entstehung maligner Krebszellen eine komplizierter, multifaktorieller molekularer Prozeß ist, welcher Monate oder Jahrzehnte dauern kann und bestimmte Phasen durchläuft. Es gibt die erste Phase der *Initiation* d.h. die initiale irreversible DNA-Schädigung ist erfolgt. Auf dieser Stufe sind die Zellen zwar bereits genetisch verändert, jedoch äußerlich und funktionell unauffällig. Es folgt die Phase der *Latenz*, die zwischen dem Kontakt mit der DNA-schädigenden Substanz und der klinischen Manifestation des Tumors/der Leukämie liegt. In diesem Zeitraum können weitere Mutationen die Bildung, Proliferation und Expansion einer „prämaligen“ Zellpopulation bewirken; die Zellen verändern sich dabei auch äußerlich in morphologischen Merkmalen. Es folgt die Phase der *malignen Transformation*, des Bösartig-werdens (im Fall eines soliden Tumors würde nun ein makroskopisch sichtbarer Tumorknoten entstehen, dessen Wachstum anatomisch zunächst lokal begrenzt ist). Schließlich folgt durch weitere Veränderungen die Phase der *Metastasierung*, die Krebszellen verteilen sich über das Blut- und Lymphsystem im Körper und infiltrieren die Organe.

Krebszellen bilden sich unter dem Einfluß von *Noxen* bzw. Karzinogenen. Diese umfassen chemische Substanzen (Drogen, Gifte, Medikamente, Toxine, Umweltgifte) oder physikalische Ereignisse (UV-Strahlung, Röntgenstrahlung, radioaktive Strahlung), welche die menschliche DNA direkt oder indirekt schädigen. Bezüglich der Wirkung solcher Noxen sind zwei Wirkmechanismen zu unterscheiden:

- a) **Synkarzinogenese:** Die Wirkung verschiedener Karzinogene addiert sich (z.B. die Induktion von Leukämien durch die Kombination aus radioaktiver Exposition und Inhalation von Benzol)
- b) **Kokarzinogenese:** Die Wirkung schwacher Kanzerogene verstärkt sich durch Kofaktoren, die per se nicht kanzerogen sind (z.B. Östrogene beim östrogen-abhängigen Brustkrebs).

Alle diese Effekte müssen auch bei der Ursachenforschung in der Elbmarsch berücksichtigt werden. Im Falle eines Zusammenwirkens unterschiedlicher Noxen werden die umweltmedizinische Ursachenforschung (Umwelt- und Biomonitoring) bzw. die molekulare Expositionsanalyse wesentlich erschwert und beim Vorliegen von noch unbekanntem krebserregenden Noxen oder solchen, die mit den verfügbaren Techniken nicht oder nicht eindeutig fassbar sind (Nachweisbarkeitsgrenze), erwartungsgemäß sogar unmöglich. Die Bewertung der aufgezeigten Effekte wäre ebenfalls schwierig, wenn sich diese mit möglichen individuellen oder populationsbezogenen genetischen Prädispositionen oder seltenen populationsgenetischen Phänomene („Genpooledrifts“ in isolierten Populationen ohne genetische Selektion) überlagern würden.

## 1.2 Radioaktivität als Noxe

Radioaktive Strahlung als Noxe weist umweltmedizinisch gesehen einige Eigenschaften auf, die sie von vielen anderen unterscheidet. So wirkt die Strahlung **auf doppelte Weise schädigend**; einerseits generiert sie im Wasser, das die Zelle ausfüllt oder diese umgibt, reaktionsfähige Ionen und Radikale, welche die Zellbestandteile und die DNA indirekt schädigen, andererseits führt sie beim direkten Auftreffen auf die spiralig gewundenen Stränge der Erbsubstanz zu deren Bruch oder Mutation. Während die direkten Schäden von der DNA-Reparaturmaschinerie „versorgt“ werden, existieren zum Schutze vor der indirekten Schädigung zelleigene Abwehrstoffe wie z.B. die Enzyme Katalase und Superoxidismutase, aber auch Vitamin C, welche die Radikale abfangen bzw. unschädlich machen. Außerdem besitzt radioaktive Strahlung stochastische Effekte, d.h. es gibt **keine Schwellendosis** für die Schädigung, selbst bei Extrapolation in den Niedrigdosis-Bereich, da ionisierende Strahlung auch in kleinsten Dosen als potentiell schädigend einzustufen ist. Auch das **Dosis-Wirkungsprinzip verliert seine Gültigkeit** insofern, als daß weder hohe noch sehr niedrige Äquivalentdosen radioaktiver Strahlung aufgrund der beschriebenen zellulären Schutzmechanismen zum Krebs führen müssen. So gesehen setzen die formulierten Grenzwerte (Allgemeinbevölkerung und beruflich Exponierte) für die radioaktive Exposition stillschweigend eine hohe Wahrscheinlichkeit für die erfolgreiche DNA-Reparatur eines initialen DNA-Schadens voraus.

Um den Einfluß radioaktiver *Hintergrundstrahlung* auf Körperzellen abzuschätzen, führe man sich vor Augen, daß die mittlere jährliche effektive Strahlendosis mit 4 mSv pro Einwohner veranschlagt ist. Demzufolge sind die Anteile des Tschernobyl-Unfalls (< 0,02 mSv), der kerntechnischen Anlagen (< 0,01 mSv) und des Fallouts der früheren Atomwaffenversuche (< 0,01 mSv) an der Gesamtbelastung als gering zu bewerten (allein die Anteile der natürlichen Radon-Belastung durch Inhalation und der kosmischen

Hintergrundstrahlung betragen 1,4 mSv bzw. 1,3 mSv). Die **molekularen Effekte von kerntechnischen Strahlungsquellen sollten daher marginal sein**, die durch sie generierten DNA-Schäden dürften von „normalen“ Körperzellen effektiv beseitigt werden: schließlich belegen die Erfahrungen aus der Strahlentherapie, daß bereits eine Stunde nach einer intensiven lokalen Bestrahlung schon ca. 90% der strahleninduzierten DNA-Schäden im Gewebe erfolgreich beseitigt worden sind. Zu dieser Folgerung paßt auch, daß sich ein Zusammenhang zwischen der Induktion von Leukämien und der Nähe kerntechnischer Anlagen zumindest statistisch nicht zweifelsfrei belegen läßt. So finden internationale lokale und multi-site“-Clusterstudien über Leukämien in der Nähe von Atomanlagen **keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der im bestimmungsgemäßen Betrieb freigesetzten Strahlung und der Leukämogenese** (siehe Review von Laurier et al., 1992). Gleichzeitig weist die EUROCLUS-Studie, in der 13351 Leukämiefälle in 17 Länder im Zeitraum zwischen 1980 und 1989 analysiert wurden, auf regionale Cluster in Populationen mit 150 – 499 Personen/km<sup>2</sup> hin, die in keinem Zusammenhang mit Atomanlagen stehen (Alexander et al., 1998).

Trotzdem kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, daß einzelne Menschen mit speziell vorgeschädigter DNA oder besonderer genetischer Prädisposition bei einem dauerhaften Aufenthalt in unmittelbarer Nähe einer kerntechnischen Anlage durchaus ein **gering erhöhtes** Krebsrisiko haben könnten. Wie bereits oben erwähnt, dürfen die humanen Gene aufgrund ihrer unterschiedlichen Funktionen (Zellteilung, Signalübertragung, DNA-Reparatur, Zellkommunikation, Aufrechterhaltung der Zellstruktur) nicht als qualitativ gleichwertig betrachtet werden, die krebsfördernde Potenz eines DNA-Schadens hängt immer vom „Typ“ des geschädigten Gens ab. Abgesehen davon interagieren und „kommunizieren“ viele Gene der DNA untereinander, und letztlich entscheidet das tumorgenetisch-regulative Zusammenspiel sämtlicher geschädigter und unversehrter Gene über das weitere Schicksal der Zelle. Man stößt im Zusammenhang mit radioaktiver Exposition also auf das **Problem der Diskrepanz zwischen der Aussagekraft statistischer „Signifikanz“, der für die medizinische Wissenschaft noch unüberschaubaren Vielfalt/Wechselwirkung genetischer Informationen und der umweltmedizinischen Relevanz von möglicherweise Bias-beeinflußten epidemiologischen Studien**.

Man muß sich darüber im Klaren sein, daß die Individuen einer Population aufgrund genetischer Variationen höchstwahrscheinlich nicht alle mit gleicher Effizienz Noxenbedingte DNA-Schäden beseitigen können. Beispielsweise wurden in einigen Personen genetische Veränderungen in DNA-Reparaturgenen beschrieben (sog. „Polymorphismen“), die zumindest hypothetisch die Reparatur hemmen und Krebs fördern könnten, wenn man in Analogie zu anderen zellulären Eiweißen das Beispiel der sog. schnellen und langsamen Acetylierer bemüht, also Menschen, bei denen ein Zusammenhang besteht zwischen Polymorphismen in den N-Acetyltransferasen und einem erhöhten Risiko für Lungenkrebs bzw. Harnblasenkrebs. Auf Leukämien übertragen würde dies bedeuten, daß im Falle einer genetisch bedingten Empfindlichkeit und der Anwesenheit ruhender, schon transformierter Blutzellen geringere Strahlungsdosen oder Dosen eines anderen Karzinogens bzw. Kokarzinogens ausreichen könnten, um die Krankheit zum Ausbruch zu bringen. Daher wird in der Toxikologie heute oft vorgeschlagen, nicht nur die Exposition zu messen, sondern auch **Parameter der individuellen Empfindlichkeit bezüglich der Exposition** (z.B. spezifische Veränderungen in DNA-Reparaturgenen, Tumorsuppressorgenen oder Onko-

genen, veränderte Methylierungsmuster der DNA). Nur beide Faktoren zusammen können erklären, warum bei gleicher Exposition manche Menschen erkranken und andere nicht. Die Forderung nach solchen Empfindlichkeitsanalysen ist nicht neu, sie wurde u.a. von Au et al. (2001) und von Jaworska et al. (2002) formuliert, letztere explizit in Bezug auf die Strahlungsempfindlichkeit lymphatischer Zellen.

In Bezug auf die Leukämie-Fälle in der Elbmarsch könnte die Etablierung eines Sensibilitätsmonitorings sicher einige neue Erkenntnisse bringen, dennoch sei an dieser Stelle noch einmal ausdrücklich betont, daß der gedankliche molekulare Ansatz einer genetisch bedingten „Überempfindlichkeit“ gegenüber radioaktiver Strahlung selbstverständlich nicht die Häufung kindlicher Leukämie in der Elbmarsch erklären kann. Die mehr oder weniger kontinuierliche Bildung dieses Clusters seit 1989, der sich bei genauer Betrachtung in drei kleinere „Sub-Cluster“ aufteilen läßt, legt eher den Gedanken an eine *chronische, unterschwellige Exposition mit einer oder mehrerer Noxen* nahe. Auch ein *mögliches Unfallszenario samt Freisetzung von Alphastrahlern* erscheint molekularbiologisch plausibel, besonders was den „frühen“ Leukämie-Cluster betrifft (Erstdiagnosen: 12/1989–05/91), denn inkorporierte  $\alpha$ -Strahler müssen als besonders DNA-schädigend und krebsfördernd bewertet werden, erzeugen diese doch auf engstem Geweberaum eine hohe Ionisierungsdichte und bestrahlen nach Einlagerung in die Knochen die blutbildenden Zellen permanent und aus nächster Nähe. Selbst wenn diese Strahler nur in geringer Konzentration aufgenommen werden und auch keine besonders hochdosierte Strahlung erfolgen würde, bedeutet die chronische radioaktive Exposition für die Knochenmarkszellen doch, daß ihre DNA-Reparatursysteme ständig auf „Hochtouren“ laufen müssen und dadurch anfälliger für zellstreßbedingte Fehler sind.

## 2 Der Nutzen von molekularen Expositionsmarkern

### 2.1 Definition

Der Begriff des „Expositionsmarkers“ wurde erst in den letzten Jahren geprägt und beschreibt eine *molekulare Veränderung, welche Aussagen bezüglich einer früheren Exposition gegenüber einer oder mehrerer Umweltnoxen* ermöglicht. Die Anforderungen, die theoretisch an diesen Marker gestellt werden müßten, sind sehr hoch. Er muß eine hohe Sensitivität besitzen, d.h. auch wenige geschädigte Zellen sollten in einer Probe nachweisbar sein, er soll möglichst schon in einer frühen Phase der Krebsentwicklung detektierbar sein, wenn also noch gar keine bösartigen Zellen vorhanden sind, er muß spezifisch für eine bestimmte Noxe sein und – das ist sehr wichtig – auch nach einer relativ lang zurück liegenden Exposition noch identifizierbar sein. Um es vorweg zu nehmen: bis heute ist keine einzige genetische Veränderung bekannt, die sämtliche der genannten Bedingungen erfüllt. Außerdem ist die Klasse der genetischen Expositionsmarker immer noch sehr eng gefaßt ist, sie bezieht sich vorwiegend auf die gängigen Analysen von Blutzellen in Bezug auf DNA-Strangbrüche oder DNA-Addukte, welche die Produkte der Bindung von reaktivem Zwischenprodukt des Schadstoffs mit der DNA sind. Resümierend wurden also die in der Tumorpathologie bisher identifizierten genetischen Veränderungen noch gar nicht hinreichend in Bezug auf ihr Potential als Expositionsmarker definiert.

## 2.1 Potentielle Expositionsmarker - Übersicht

Ein molekulares Effektmonitoring, also die Bestimmung der Wirkungen von Fremdstoffen im menschlichen Körper anhand molekularbiologischer Parameter und deren Beurteilung, wird zur Zeit in der Umweltmedizin - sicher auch bedingt durch den zeit- und kostenintensiven Charakter der Nachweisverfahren - nicht routinemäßig eingesetzt. Diese Form des Monitorings kommt seltener zur Anwendung und bleibt meist speziellen Fragestellungen vorbehalten, obgleich die Human-Biomonitoring-Kommission am Beispiel der Hämoglobinaddukte den verstärkten Einsatz von Biomarkern empfiehlt. Die offensichtliche Diskrepanz zwischen Anwendungsempfehlung und tatsächlicher Anwendungshäufigkeit ist zu einem wesentlichen Teil darin begründet, daß für den Einsatz von Expositionsmarkern bisher *keine allgemein verbindlichen Beurteilungskriterien und Richtlinien* existieren; hier besteht dringender Nachholbedarf.

In diesem Abschnitt soll der Einsatz potentieller genetischer Expositionsmarker in der umweltmedizinischen Diagnostik diskutiert werden. Das Spektrum an Veränderungen, die prinzipiell als Belastungsmarker in Frage kommen könnten, ist breit; es umfaßt punktförmige DNA-Veränderungen in einzelnen Genen (Mutationen), größere chromosomale Veränderungen in Form von Verlusten, Zugewinnen und Umlagerungen ganzer Chromosomenabschnitte (Translokationen, dizentrische Chromosomen DICs, Ringchromosomen), Veränderung kompletter Chromosomensätze (Aneuploidie) und sog. „epigenetische“ Veränderungen (Modifikationen der DNA-Bausteine und der DNA-Raumstruktur durch Anhängen chemischer Gruppen). Angesichts dieser Vielfalt kann die im Zusammenhang mit den Elbmarsch-Fällen durchgeführte und zweifellos wissenschaftlich begründete zytogenetische Analyse dizentrischer Chromosomen (DICs) nur eine der Optionen darstellen; ihre teils unklaren Resultate zeigen aber, wie schwierig die Bewertung genetischer (Effekt-) Daten sein kann und daß man in Bezug auf die Elbmarsch-Fälle, bei denen teils zeitlich weit zurück liegende Expositionen anzunehmen sind, mit vielen molekulargenetischen Techniken *an die Grenzen dessen stößt, was analytisch und interpretativ möglich* ist.

Bezüglich der DIC-Zytogenetik ist einschränkend anzuführen, daß a) ein DIC-Referenzwert, der für unbelastete Erwachsene bei 0,4 DICs auf 1000 Metaphasen liegt, für Kinder nicht etabliert ist. b) die Zahl der DICs in einer Probe auch vom Alter der Testperson abhängt c) die Auszählung von DICs im peripheren Blut nur ein „grober“ Blick in die *jüngste* radioaktive Belastungssituation einer Person sein kann, da sich durch Noxen geschädigte Lymphozyten relativ schnell selbst abtöten und aus dem Blut verschwinden, d.h. eine Beweisführung für ein hypothetisches Unfallgeschehen im Jahre 1986 ist damit überhaupt nicht möglich d) DICs auch durch andere Substanzen wie Radiomimetika und durch virale Infektionen induzierbar sind e) DIC-Analysen als zytogenetische Techniken einen hohen unspezifischen Hintergrund liefern können und dann bei der Auszählung im Mikroskop durch die Selektion des Bildausschnittes und die technische Versiertheit des Auszählers beeinflußt werden f) DIC-Analysen chromosomale Auffälligkeiten identifizieren, die eigentlich in keinem unmittelbaren Bezug zur Genese von Leukämien stehen. Gemäß der beruflichen Erfahrungen des Autors gibt es völlig gesunde Menschen, in deren Zellen sich größere chromosomale Schäden nachweisen lassen, die aber im Laufe der Jahre trotzdem nicht an Krebs erkranken; exemplarisch sei die chromosomale t(14;18)-Translokation genannt, die in

der Pathologie als Marker für das folliculäre Lymphom gilt, aber auch in einem Teil der gesunden Bevölkerung vorkommt. Aus diesem Grund muß gerade in Bezug auf den Kontext mit genetischen Expositionsmarkern betont werden, daß es sowohl **wissenschaftlich unhaltbar als auch moralisch völlig inakzeptabel ist, DNA-Schäden mit Krankheit, Krebs oder gar physischer Minderwertigkeit gleichzusetzen**, ein falscher Eindruck, der sich möglicherweise manchem molekularmedizinischen Laien aufdrängen könnte und dem entschieden entgegenzuwirken ist.

Nachfolgend soll eine Reihe von Verfahren beschrieben werden, die prinzipiell anwendbar sein könnten, um im Rahmen von Vergleichsstudien erste Rückschlüsse auf frühere Expositionen zu ziehen. Es versteht sich von selbst, daß die Auflistung der Verfahren keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben kann und auch partiell noch experimentellen Charakter besitzt, sie mag aber als Anregung dienen, was methodisch machbar ist. Bei keinem der Testverfahren wird es aber möglich sein, auf der Grundlage eines einzelnen positiven Laborbefundes auf einen direkten Zusammenhang mit einer *bestimmten* Noxe zu schließen, denn jeder DNA-Defekt kann theoretisch von mehreren Noxen herrühren. Eine noxenspezifische Zuordnung könnte aber wahrscheinlich dann gelingen, wenn eine **Zusammenschau verschiedener genetischer Parameter** erfolgt und die **Art und das Design des epidemiologischen Studientyps** adäquat gewählt sind.

- a) Auf der Suche nach in Frage kommenden Expositionsmarkern stößt man zunächst auf **Genmutationen**, die häufig in akuten Leukämien, aber auch in anderen Tumoren beschrieben wurden und zur Leukämogenese beitragen, also zum Teil auch schon im gesunden Exponierten nachweisbar sein müßten. Hierzu gehören Veränderungen in den Genen *pRb* und *P53*, die für Tumorsuppressorproteine kodieren, welche den Zellteilungszyklus anhalten und dann die DNA-Reparatur einleiten. Ein weiteres Gen ist *K-ras*, welches ein Protoonkoprotein kodiert, das die Übertragung von Wachstums-signalen in der Zelle steuert. Mittels der Polymerase-Ketten-Reaktion ist es möglich, diese und andere relevante Gene aus Probenmaterial zu isolieren und auf Mutationen zu testen.
- b) In den verfügbaren medizinischen Publikationen der letzten Jahre wurde eine **Vielzahl chromosomaler Translokationen und Deletionen** beschrieben, die für akute Leukämien spezifisch sein sollen. Als Beispiele mögen nur die Veränderungen *t(1;19)*, *t(4;11)*, *del(6q)*, *del(12p)* und *t(9;22)* dienen. Solche DNA-Veränderungen lassen sich teils über die Polymerase-Kettenreaktion und teils über zytogenetische Methoden wie die **Fluoreszenz-In situ-Hybridisierung (FISH)** nachweisen.
- c) Eine weitere Option besteht darin, Probenmaterial nicht ausschließlich bezüglich *einzelner bekannter* genetischer Schäden zu screenen (es dürfte immer noch einige leukämogene DNA-Schäden geben, die noch gar nicht bekannt sind), sondern Proben potentiell exponierter und nicht exponierter Vergleichspopulationen mittels **genetischer „Schrotschußexperimente“** miteinander zu vergleichen. Darunter sind Verfahren zu verstehen, mit deren Hilfe sich in jedem Individuum beider Gruppen quasi in einem einzigen

experimentellen Durchgang möglichst viele (bekannte und unbekannte) DNA-Schäden erfassen lassen und dann die genetischen Gesamtmuster der beiden Testpopulationen abgeglichen werden. Geeignete Verfahren hierfür sind die Biochip-Analyse, welche pro Probe die parallele Untersuchung tausender von Genen in Bezug auf Schäden ermöglicht und die *Comparative Genomische Hybridisierung* (CGH), mit der sich sämtliche Chromosomen einer Testperson detailreich und mit größerer Auflösung im Hinblick auf auffällige Verluste und Zugewinne von Chromosomenteilen untersuchen lassen.

Die vorgestellten Analyseverfahren sind kostenintensiv (besonders die in Punkt c) beschriebenen), erst recht, wenn sie auf eine größere Anzahl von Personen angewandt werden sollen. Ihre Durchführung sollte in jedem Fall spezialisierten, in ihrem Fachgebiet ausgewiesenen Laboren vorbehalten sein. Einschränkend sei jedoch bemerkt, daß die in a) und b) genannten genetische Veränderungen nur bei einem Bruchteil von Leukämie-Fällen vorkommen und bei gesunden Exponierten wahrscheinlich in noch geringerem Prozentsatz nachweisbar sein müßten. Auch aus diesem Grund würde es Sinn machen, im Rahmen eines zukünftigen Effektmonitorings die verschiedenen Techniken der Punkte a), b) und c) miteinander zu kombinieren, um die Sensitivität und Aussagekraft der Studie zu erhöhen.

### 3 Fazit

Zusammenfassend lassen sich folgende Abschlußempfehlungen ableiten:

- Als mögliche Vorgehensweise zur weiteren Ursachenforschung könnte sich ein ***vergleichendes Populationsscreening mit einer Kombination genetischer Verfahren*** anbieten (PCR, FISH, Biochip, CGH), mit denen sich gleichzeitig *unterschiedliche Arten* genetischer Schäden erfassen lassen. Auf diese Weise ließe sich möglicherweise ein umfassenderes Bild des expositionsabhängigen genetischen Status quo der Bevölkerung erhalten und zudem Rückschlüsse auf Belastungssituationen ziehen, welche weiter zurück in der Vergangenheit liegen. Entscheidend für die Umsetzung einer solchen Strategie ist die voraus gehende ***kritische Abwägung und Beachtung von Parametern wie Testnutzen, Angemessenheit der Mittel, Zeitbedarf, Testkosten, ethische Vertretbarkeit, Umgangsweise mit hochsensiblen genetischen Daten, Transparenz und Verständlichkeit der Informationspolitik***
- Die methodisch-umweltmedizinischen Unklarheiten bei der Anwendung molekularbiologischer Expositionsmarkern müssen als unbefriedigend bezeichnet werden; eine ***Erarbeitung allgemein verbindlicher Richtlinien*** ist geboten.
- Die Elbmarsch-Fälle machen deutlich, daß die Entwicklung neuer molekularer Verfahren zum ***Empfindlichkeitsmonitoring*** der Bevölkerung wichtig ist, um das individuelle genetische Risiko (z.B. eingeschränkte DNA-Reparaturmechanismen) bei Exposition mit ionisierender Strahlung (aber auch anderer Noxen) besser definieren zu können. Eine forschungspolitische Förderung entsprechender Projekte und Vorhaben erscheint wünschenswert.

#### 4 Literatur

Alexander FE, Boyle P, Carli PM, Coebergh JW, Draper GJ, Ekbohm A, Levi F, McKinney PA, McWhirter W, Michaelis J, Peris-Bonet R, Petridou E, Pompe-Kirn V, Plisko I, Pukkala E, Rahu M, Storm H, Terracini B, Vatten L, Wray N. Spatial clustering of childhood leukaemia: summary results from the EUROCLUS project. *Br J Cancer* 1998, 77: 818-24

Au WW, Oberheitmann B, Heo MY, Hoffmann W, Oh HY. Biomarker monitoring for health risk based on sensitivity to environmental mutagens. *Rev Environ Health* 2001, 16: 41-64

Jaworska A, Szumiel I, De Angelis P, Olsen G, Reitan J. Radiation sensitivity and the status of some radiation sensitivity markers in relatively sensitive lymphoid cells. *Radiats Biol Radioecol* 2002, 42: 595-9

Laurier D, Grosche B, Hall P. Risk of childhood leukemia in the vicinity of nuclear installations – findings and recent controversies. *Acta Oncol* 2002; 41: 14-24