

IV. Aufgabe 3: Frage über Dosisbeziehungen: Welche Strahlendosis wäre erforderlich, um das Leukämiecluster in der Elbmarsch zu verursachen?

IV. 1. Strahlenbiologie niedriger Expositionen

Daß ionisierende Strahlung zu den wirksamen leukämie-auslösenden Faktoren zählt, ist ein wohl akzeptiertes Faktum. In vorherigen Abschnitten wurden die menschlichen Erfahrungen mit ionisierenden Strahlungen dargestellt und Situationen mit Risiken, an Leukämie zu erkranken, geschildert. Bei Betrachtung der erhaltenen Dosen scheint die Situation von Willkür beherrscht, da sich die Dosen von einigen mGy bis zu einigen Gy erstrecken. Mit anderen Worten, trotz großer Unterschiede der Dosen, den gleichen stochastischen Effekt (Leukämie) hervorgerufen wird. Die Situation wird noch komplexer bei Betrachtung der Risikoindizes, weil sie - wie bereits erwähnt (siehe S. 79) - um ein vergleichbares Niveau schwanken. Daher besteht hier die Aufgabe darin, einen Einblick in die beteiligten biologischen Mechanismen zu gewinnen, um dieses Phänomen zu erklären. Die entscheidende Frage ist, ob niedrige Strahlendosen, wie sie in diesem Gutachten definiert wurden, tatsächlich kanzerogen sind.

Das Problem beginnt bei der Definition, was Niedrigstrahlenexposition ist. Niedrig und hoch sind relative Begriffe, die von der Perzeption abhängig sind. Zu jener Zeit, als die Vorläufer der ICRP gegründet wurden (in den 20er Jahren - Erkennung der Gefahren der ionisierenden Strahlung), wurde eine Jahresdosis von 1,6 Sv als verträglich angesehen. Seitdem haben Korrekturen der zulässigen Jahresdosis für beruflich Exponierte nur noch nach unten stattgefunden, bis die ICRP ihr Konzept der "genetischen Dosis" vorstellte und eine Grenzdosis von 5 cSv/a (50 mSv/a) empfahl. Dieser Grenzwert gilt heute noch in den meisten Ländern, mit Ausnahme von Großbritannien, wo Konsequenzen aus den LSS- (Vorläufer der RERF) Daten über Krebsmortalität gezogen wurden und der Grenzwert auf 1,5 cSv/a (15 mSv/a) herabgesetzt wurde. In Deutschland ist die kumulative Dosis für das Berufsleben auf ein Maximum von 40 cSv (0,4 Sv) festgesetzt. Der Expositionsgrenzwert für die Allgemeinbevölkerung, der in Deutschland bei 0,03 cSv/a (0,3 mSv/a) liegt, ist aus dem 5 cSv/a (50 mSv/a) empfohlenen Grenzwert für berufsexponierte Personen abgeleitet worden.¹³⁸ Diese Dosen werden häufig als sicher angesehen, obwohl die ICRP wiederholt gewarnt hat, daß es keine sichere Strahlendosis gäbe. Derzeitige Erkenntnisse aus verschiedenen Untersuchungen bestätigen diese ICRP-Warnung. Ein beliebtes Argument bei den Befürwortern einer Lockerung der Grenzwerte ist, daß verschiedene Menschen natürlicher Hintergrundstrahlungen unterschiedlicher Höhe ausgesetzt sind, wobei angenommen wird, daß diese natürlichen Strahlenbelastungen keine nachteiligen Effekte hervorrufen. Die

¹³⁸Im ICRP-Bericht von 1990 wurde der Dosisgrenzwert für beruflich Exponierte auf 2 cSv/a (20 mSv/a) und für die allgemeine Bevölkerung auf 0,1 cSv/a (1 mSv/a) gesetzt. Dieser wurde 1997 (Bericht No. 77) jedoch auf 0,03 cSv/a (0,03 mSv/a) herabgesetzt.

jungsten Veröffentlichungen aus Indien zum Vorkommen von Krebsen, Fehlbildungen bei Neugeborenen und Chromosom-Aberrationen in Lymphozyten bei der Bevölkerung der Küstengegend von Kerala, wo die natürliche radioaktive Strahlung des Bodens (1% thoriumreiches Monazit) vergleichsweise höher ist, bestätigen diese Ansicht¹³⁹. Eine Überprüfung von zwei der hier zitierten drei Arbeiten durch Epidemiologen (BIPS, Bremen) weisen jedoch auf Untererfassungen hin. In allen drei Arbeiten wird von den Autoren die Problematik der Exposition der Bevölkerung auf radioaktives Radium (Zerfallsprodukt von Thorium) im Trinkwasser im Untersuchungs- sowie im Kontrollgebiet nicht angesprochen. Wie die Autoren selbst darstellen, wird das Monazit von Flüssen des Landes zur Küste transportiert. Alle drei Arbeiten wurden vom Bhaba Atomic Research Centre - ein Forschungszentrum der indischen Atomenergiebehörde - durchgeführt. Anfragen bezüglich der Veröffentlichungen sollen an den "Project Manager" gerichtet werden, der nirgends als Mitautor erscheint - eine unübliche Praxis. Eine Reihe von Studien^{190, 140, 141, 142} belegen andererseits die erhöhten Risiken für verschiedene gesundheitliche Effekte, einschließlich der Bildung von Neoplasien sowie zytogenetischer Aberrationen und mehr.

Es sind unter den Wissenschaftlern – und manche dieser Personen sind Mitglieder von Strahlenschutzkommissionen bzw. ICRP-Mitglieder – welche, die die Ansicht aufrecht erhalten, daß die nachweisliche untere Grenze für stochastische Strahleneffekte bei etwa 50 cGy (0,5 Gy) liegen würde. Sie geben jedoch zu, daß Hinweise derartiger Effekte evtl. bis zu 5 cGy (50 mGy) ermittelt werden könnten. Alles darunter sei zweifelhaft, da die Art von epidemiologischen Studien, die erforderlich wären um dieses einwandfrei zu belegen, zu umfangreich wären. Es muß in diesem Zusammenhang erwähnt werden, daß die neuesten RERF-Daten auf signifikante

¹³⁹Nair, M.K. *et al*: Population study in the high natural background radiation area in Kerala, India. *Radiation Research* 52 (1999) S145-S148.

Jaikrishnan, G. *et al*: Genetic monitoring of the human population from high-level natural radiation areas of Kerala on the southwest coast of India. I. Prevalence of congenital malformations in newborns. *Radiation Research* 52 (1999) S149-S153.

Cheriyann, V.D. *et al*: Genetic monitoring of the population from high-level natural radiation areas of Kerala on the southwest coast of India. II. Incidence of numerical and structural chromosomal aberrations in the lymphocytes of newborns. *Radiation Research* 52 (1999) S154-S158.

¹⁴⁰Luxin Wei *et al*: High levels of natural radiation 1996: Radiation dose and health effects. Elsevier, Amsterdam, 1997.

¹⁴¹Sohrabi, M. *et al*: High levels of natural radiation. IAEA, Wien, 1993.

¹⁴²Körblein, A.: Persönliche Mitteilung. Eine Veröffentlichung über die Korrelation zwischen Umweltradioaktivität in Bayern und frühgeburtlichen Mortalität ist in Vorbereitung.

Erhöhungen der Krebsmortalität bei der Dosisgruppe 0 - 10 cSv (0 - 0,1 Gy) hinweisen.¹⁴³ Deshalb wird die Dosisspanne zwischen 5 und 50 cGy (0,05 - 0,5 Gy) unausgesprochen als niedrige Dosis angesehen, und die Beschäftigung mit Effekten unterhalb dieses Dosisbereichs würde mehr auf Spekulation als auf Fakten basieren. Dies ist natürlich nicht konsistent mit dem derzeit breit akzeptierten Konzept einer linearen Dosiswirkungsbeziehung ohne Schwelle für stochastische Effekte.

Niedrige Dosen werden in diesem Gutachten als Dosen dargestellt, die über die natürliche Hintergrundstrahlenbelastung hinausgehen. Die obere Grenze für niedrige Dosen bzw. die untere Grenze für die intermediären Dosen ist dadurch gekennzeichnet, daß von hier ab stochastische Effekte epidemiologisch leicht belegbar sind. Diese Grenze könnte daher etwa um 5 cGy (50 mGy) liegen¹⁴⁴. Die Dosisspanne zwischen 5 und 50 cGy (0,05- 0,5 Gy) könnte vorläufig als untere intermediäre Dosis und die zwischen 50 cGy (0,5 Gy) und 1 Gy als obere intermediäre Dosis bezeichnet werden. Alles über 1 Gy wird dann als hohe Dosis bezeichnet, weil sich in diesem Dosisbereich akute oder deterministische Strahleneffekte manifestieren. Diese Aufteilung ist selbstverständlich willkürlich. Der Niedrigdosisbereich ist der Bereich der Strahlenbiologie, über den wenige zuverlässige Humandaten vorhanden sind, bedingt durch die Natur der Sache d.h. die Fallzahl muß sehr groß sein um gesicherte Ergebnisse zu erhalten. Risikoabschätzungen für stochastische Effekte haben sich auf die Rückextrapolation der RERF-Daten aus den intermediären und hohen Dosisbereichen verlassen. Da die RERF-Datenaufzeichnung praktisch 50 Jahre zurückgeht, sind die Latenzzeiten der meisten Tumore damit erfaßt. Obwohl Krebserkrankungen immer noch registriert werden, insbesondere für die Gruppen, die 10 cSv (0,01 Sv) oder geringerer Exposition ausgesetzt waren, sind die Gipfel der meisten Krebsarten schon überschritten. Die Fortsetzung der Datenaufzeichnung für diese Gruppe wird die Aussagekraft der Extrapolation auf niedrige Dosen zukünftig verbessern. Nach derzeitigem

¹⁴³Pierce, DA *et al.*: Studys on mortality of atombomb survivors. Report 12 part 1. Cancer 1952-1999. Radiation Research 146 (1996) 1-27.

¹⁴⁴Bei diesen Dosen sind sogar nicht stochastische Effekte bei Versuchstieren gemessen worden [z.B. siehe Feinendegen L.E: Acute non-stochastic effect of very low whole-body exposure, a thymidine equivalent serum factor. Int. J. Radiat. Biol. 41 (1982) 139-150]. Diese Arbeitsgruppe hat auch über die Aktivierung von Thymidinkinase bei den gleichen Dosen berichtet. Die Arbeitsgruppe von Prof. J. Little an der Harvard Universität untersucht seit vielen Jahren der Einfluß von niedrigen Dosen - wie hier definiert - auf Zellfunktionen. Einige Arbeiten sind an einer anderen Stelle erwähnt (siehe Fußnoten 164-168). Hinsichtlich stochastischer Effekte in diesem Dosisbereich, zählen hierzu sämtliche umweltepidemiologische Studien, die in verschiedenen Zusammenhängen zitiert wurden. Besonders zu beachten sind die Arbeiten von Alice Stewart, Martin Gardner, P.J. Cook-Mozaffari, B. Keller, U.Kaletsch, M. Morris, B. MacMahon, X.O. Shu und J.-F. Viel. Bei allen diesen Arbeiten handelt es sich um Dosen die im niedrigen Dosisbereich liegen.

Verständnis über stochastische Effekte sind Schwellenwerte nicht vorhanden, und für solide Tumoren ist die Dosiswirkungsbeziehung linear, während sie für Leukämien linear-quadratisch ist.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage ist die beste Anpassung der retrogressiven Extrapolation für niedrige Dosiswirkungen immer noch umstritten. Auf Grundlage der spärlichen menschlichen Daten und Beobachtungen aus Tierversuchen sind 5 Modelle postuliert worden, die in Einzelheiten im Anhang A und O nachzulesen sind. Ein Modell, das allgemeine Akzeptanz findet und das derzeit bevorzugte Modell verschiedener internationaler Organisationen ist, insbesondere für solide Tumore, ist das lineare Modell, welches durch den Nullpunkt zieht, weil RERF-Daten eine lineare Beziehung nahe legen. Das andere Modell, das von dem BEIR-Komitee für Leukämie favorisiert wird, ist das linear-quadratische Modell, das eine im wesentlichen konkave Kurve zeigt. Eine ähnliche Anpassung würde dem von der ICRP (1990)¹⁴⁵ vorgeschlagenen Dosis- und Dosis-Leistungseffektivitäts-Faktor (DDREF) von etwa 2 entsprechen, der Anwendung finden sollte bei Dosen unter 20 cSv (0,2 Sv) und bei höheren Dosen bei Dosisleistungen geringer als 10 cSv/h (0,1 Sv/h), weil das krebsinduzierende Potential nur noch halb so effektiv sei. Der DDREF nähert sich dem Wert 1 bei Dosen über 20 cSv (0,2 Sv) und wird beeinflusst durch die Dosisleistung. Von den übrigen zwei Modellen, die kaum noch Beachtung bei den Strahlenbiologen finden, zeichnet sich eines durch das Vorhandensein einer Schwelle bei stochastischen Effekte aus, d.h. keine Effekte bis zu einer gewissen Dosis, und danach erfolgt eine lineare Korrelation.¹⁴⁶ Das andere ins Abseits geratene Modell geht einen Schritt weiter und nimmt an, daß kleine Strahlendosen sogar positive, gesundheitliche Effekte hervorrufen (Hormese: Die Kurve nimmt folglich einen anfänglichen Verlauf unter 0 und steigt wieder mit einem linearen Verlauf an). Das letzte Modell, das auch das jüngste ist, hat bislang wenig Aufmerksamkeit unter den Strahlenbiologen auf sich ziehen können. Der Verlauf ist praktisch das Umkehrbild des zuvor erwähnten linear-quadratischen Modells, indem die quadratische Komponente am Anfang ist. Die Kurve ist dadurch konvex und wurde von den Autoren als supralineares Modell bezeichnet: bei sehr niedrigen Dosen sei der Effekt größer als aus einer linearen Beziehung zu erwarten wäre.

IV. 1. 1. Über die Zulässigkeit von Extrapolationen

Modelle werden auf theoretischer Grundlage entwickelt. Bei den vorgenannten Fällen dienten die RERF-Daten aus dem hohen Expositionsbereich als Basis für Überlegungen über die beste Anpassung bei einer Rückextrapolation. Die ersten Modelle wurden zu einer Zeit

¹⁴⁵International Commission on Radiological Protection. Publication No. 60. Recommendations of the ICRP, 1999. Pergamon Press, Oxford, 1991.

¹⁴⁶Die postulierte Existenz einer Schwelle wird von einigen Wissenschaftlern weiterhin unterstützt aufgrund von Untersuchungen mit Alphastrahlern (siehe Anhang R)

entwickelt, als die RERF-Datenbasis noch nicht so groß war. Mit dem Datenzuwachs im niedrigen Dosisbereich, läßt sich die Eignung der Modelle feststellen. Dies hat zur Vorstellung des 5. (supralinearen) Modells geführt. Dieses Modell hat bislang weder Akzeptanz gefunden, noch wurde es widerlegt, und seine Eignung wird sich erst mit der Zeit herausstellen. Die Rekrutierung von Daten muß sich nicht auf die RERF beschränken. Ergebnisse auch aus anderen Studien könnten sehr wohl für theoretische Überlegungen geeignet sein.

Eine solide Datenbasis ist entscheidend für die Genauigkeit eines Modells. Da Modelle Unsicherheiten beinhalten, muß der Konfidenzbereich oder die Fehlerwahrscheinlichkeit angegeben werden, und dieses wird durch die Anwendung geeigneter statistischer Verfahren erreicht. Für die Zuverlässigkeit von Extrapolationen müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein, bevor ein Modell Anwendung findet: zunächst muß die theoretische Grundlage für das Modell fundiert sein, und dann müssen die beobachteten Daten innerhalb des vorausgesagten Bereichs liegen. Trotzdem kann die absolute Sicherheit der Genauigkeit von Extrapolationen nicht gewährleistet werden, da es letztenendes eine Fortschreibung ins Unbekannte ist. Nur fortschreitende Erkenntnisse durch Gewinn an Daten würden mit der Zeit die Extrapolation entweder bestätigen oder widerlegen. Genau genommen erfüllt die Epidemiologie die Voraussetzungen für eine Extrapolation, wie üblich in den experimentellen Wissenschaften, häufig nicht. Andererseits können menschliche Daten nur durch epidemiologische Methoden erhoben werden.

IV. 1. 2. Dosis-Dosisleistungs-Effektivitätsfaktor (DDREF)

Der Einfluß der Dosisleistung auf Strahlenwirkungen ist seit langem bekannt und zur Genüge in experimentellen Untersuchungen dokumentiert mit verschiedenen Parametern, einschließlich stochastischen Effekt. Solche Studien haben gezeigt, daß der Einfluß der Dosisleistung bei Niedrig-LET-Strahlungen (Gamma- und Röntgenstrahlen) deutlich merkbar ist, weniger für Neutronen und zweifelhaft oder nicht gegeben für Hoch-LET-Strahlungen, wie Alphateilchen. Zwecks Risikoabschätzung der kanzerogenen Effekte von Strahlungen, hat das BEIR V-Komitee den Dosisbeziehungen für Leukämien aus den RERF-Daten Rechnung getragen. Weil die Häufigkeit in Abhängigkeit von der Dosis linear-quadratisch erschien, wurde das Verhältnis der linearen Koeffizienten für die ersten beiden Anpassungen herangezogen, um einen Dosisleistungs-Effektivitätsfaktor (DREF) abzuleiten, versehen mit dem Wert 2. Nach weiterer Berücksichtigung tierexperimenteller Daten wurde der Wert von 2 beibehalten. In ihren Empfehlungen von 1990 hat auch die ICRP diese Angelegenheit ins Visier genommen und kam zu der Schlußfolgerung, daß genügend Daten vorlägen, um einen Korrekturfaktor für Risikoabschätzungen bei Niedrig-LET-Strahlungen im niedrigen Dosisbereich und bei niedrigen Dosisleistungen einzuführen, wenn eine Extrapolation von Daten, gewonnen aus dem hohen Dosisbereich bei hohen Dosisleistungen, erfolgt. Eine Herabsetzung des Wahrscheinlichkeitskoeffizienten um den Faktor 2 wurde als vernünftig angesehen und empfohlen, obwohl die

Kommission einräumte, daß die Streuung groß und die Festlegung des Wertes eine willkürliche Entscheidung sei. Der Korrekturfaktor sei für alle Äquivalentdosen anwendbar, errechnet aus absorbierten Dosen unter 20 cGy (0,2 Gy) und für alle höheren Dosen bei Dosisleistungen unter 10 cGy/h (0,1 Gy/h). Die ICRP hat diesen Korrekturfaktor als Dosis-Dosisleistungseffektivitätsfaktor DDREF mit einem Wert von 2 genannt. Er ist nicht für Hoch-LET-Strahlungen anwendbar.

Die Anwendung des DDREF mit dem Wert von 2 für Risikoberechnungen sei für Leukämien vertretbar, ist jedoch problematisch hinsichtlich der soliden Tumoren (siehe J. Kiefer, Anhang Q). Weiterhin, "wäre es im Sinne der 'Konservativität' von Risikoabschätzungen zu erwägen, die Verwendung des DDREF noch einmal kritisch zu hinterfragen". Die Feststellung eines 'inversen Dosisleistungseffektes' bei Mutagenitätsstudien^{11, 12, 147} sei laut Professor Kiefer auf den hohen Anteil der sich proliferierenden Zellen in Zellkulturen zurückzuführen. Da derartiges im erwachsenen menschlichen Körper nicht anzutreffen sei - unterstützt durch Befunde aus Tierexperimenten - wäre eine Berücksichtigung des 'inversen Dosisleistungseffektes' nicht begründet. Ausgeblieben ist aber eine Diskussion über die zellkinetische Situation bei Föten, in denen hohe Anteile proliferierender Zellen in allen Geweben insbesondere im hämatopoetischen Bereich zu erwarten sind, denn erfahrungsgemäß sind embryonale Gewebe äußerst strahlenempfindlich. Ferner kann auch bei Erwachsenen unter bestimmten pathologischen Bedingungen der Anteil der proliferierenden Zellen in betroffenen Geweben stark erhöht sein.

Die biophysikalische Grundlage liegt in den Prinzipien der Strahlenwirkung. Da Neoplasien aus transformierten Zellen entstehen, und derzeitige strahlenbiologische Vorstellungen die genetische Mutation einer somatischen Zelle als initiiertes Ereignis voraussetzen, werden mikrodosimetrische Ansätze (intrazelluläre punktuelle Energiedeposition) als Eckstein für die Darstellung von Dosiswirkungsbeziehungen angesehen. Strahlenläsionen, die durch den Durchtritt eines Photons oder Teilchens durch den Zellkern verursacht werden, hinterlassen eine diskrete Spur reaktiver Moleküle. Die räumliche Anordnung der einzelnen Spuren steht in Beziehung zur Dosis und zur Dosisleistung. Letztere beeinflußt das Zeitintervall zwischen den Spuren bei Niedrig-LET-Strahlung. Die dichte Häufung von Spuren ist ein Merkmal der Hoch-LET-Strahlung. Bei Exposition einer homogenen Zellpopulation, wie in einem einfachen Gewebe, mit einer Dosis von Niedrig-LET-Strahlung, so daß jeder Zellkern eine einzige Ionisationsspur erhält, wird die Dosisleistung für die Äußerungen von Schäden relevant sein, weil die Herabsetzung der Dosisleistung dazu führt, daß nur manche Zellkerne getroffen sein werden. Damit wird die Äußerung von Schäden nur durch die Wahrscheinlichkeit der Reaktion einzelner Spuren mit Targets in den Zellkernen entscheidend sein. Die Möglichkeit, daß mehr als eine Spur im Zellkern vorkommt ist - auch unter solchen Bedingungen - gegeben, wenn auch die Wahrscheinlichkeit sehr gering ist. Über eine umgekehrte Dosisleistungswirkung, d.h. eine Erhöhung stochastischer Effekte bei verminderten Dosisleistungen, wurde bei Exposition auf Gammastrahlen¹² und auf

Spaltneutronen berichtet^{11, 147}.

IV. 1. 3. Relative biologische Wirksamkeit (RBW)

Da mit Änderung der Strahlenqualität die absorbierte Dosis nicht allein die biologischen Effekte bestimmt, wird bei Risikoabschätzungen eine Korrektur mit einem Qualitätsfaktor erforderlich sein. Folglich hat eine gegebene absorbierte Energiedosis von Röntgenstrahlen nicht unbedingt das gleiche kanzerogene Potential wie die gleiche Dosis von Neutronen oder Alphastrahlung. Um diesem biologischen Unterschied Rechnung zu tragen, ist das Konzept der relativen biologischen Wirksamkeit (RBW) eingeführt worden; sie gibt das Umkehrverhältnis der erforderlichen Dosen der ersten zur zweiten Strahlung (D_2/D_1) an, die den gleichen biologischen Effekt hervorrufen.¹⁴⁸ Wenn sich die Dosis-Wirkungsbeziehungen der beiden Strahlenarten im Verlauf unterscheiden, ist die RBW notwendigerweise von den Ausmaßen des berücksichtigten biologischen Effektes abhängig und muß als solches angegeben werden. Obwohl eine erhebliche Menge Literatur über den Vergleich zwischen Niedrig- und Hoch-LET-Strahlung für verschiedene (nicht-stochastische) experimentelle Endpunkte vorliegt, von denen die Dosiswirkungsbeziehung ersterer als linear-quadratisch und letzterer als linear beschrieben wurden, lagen die Expositionen im allgemeinen bei hohen Dosisleistungen. Bei der Ermittlung der RBW bei niedrigen Dosen liegt die Schwierigkeit in der Bestimmung der Effekte der Niedrig-LET-Strahlung. Aufgrund des Mangels an menschlichen Daten muß auf Extrapolationen zurückgegriffen werden, trotz der Unsicherheit derartiger Verfahren. Der Umfang an vorhandenen Daten über RBW bezüglich Mutagenese und Karzinogenese - stochastische Effekte - ist äußerst gering.

Die lineare Komponente der linear-quadratischen Dosis-Wirkungskurve für Niedrig-LET-Strahlung ist angeblich bei niedrigen Dosen bei niedrigen Dosisleistungen ausgeprägt. Diese lineare Komponente wird als Ergebnis der Wirkung einzelner Spuren,¹⁴⁹ unabhängig von der Dosisleistung, interpretiert. Es wird erwartet, daß die bei hoher Dosisleistung ermittelte RBW, stark von der Dosis abhängt, wobei die RBW bei sinkenden Dosen zunimmt. Bei niedrigen Dosisleistungen wird nur eine geringe Änderung in der Steigung der Dosisbeziehung für Hoch-LET-Strahlung erwartet, während sich für die Kurve der Niedrig-LET-Strahlung letztendlich die Steigung der initialen linearen Komponente eignet. Die Ermittlung der RBW bei sehr niedrigen

¹⁴⁷Hill, CK, Han, A & Elkind, MM: Fission spectrum neutrons at a low dose-rate enhanced neoplastic transformation in the linear dose region (0-10 cGy) International Journal of Radiation Biology 46 (1984) 11-15.

¹⁴⁸Niedrig-LET-Strahlung (entweder Gamma-oder Röntgenstrahlen) wurde als Referenzstrahl mit LET von 1 als geeignet angesehen und festgelegt als Strahlung mit Durchschnitts-LET von 3,5 keV/µm oder weniger im Wasser.

¹⁴⁹Gedacht wird an die Hoch-LET-Bereiche am Ende der einzelnen Spuren.

Dosen oder bei sehr niedriger Dosisleistung – wenn die Werte von zwei linearen Steigungen verglichen werden – ergibt die maximale RBW (RBW_m), welche bei minimaler Dosis erhalten wird. Die RBW_m ist entscheidend für Überlegungen hinsichtlich stochastischer Effekte von Strahlung bei niedrigen Expositionen.

IV. 1. 4. Dosis-effektbeziehungen: Adaptiver Response

In den letzten Jahren – angesichts der bevorstehenden Stilllegung einer großen Anzahl von AKW während der kommenden Dekade und damit verbundenen Kosten der Sanierung der AKW-Gelände in mehreren Ländern – haben in zunehmendem Maße Diskussionen stattgefunden, ob konventionelle Risikoabschätzungen zu hoch lägen, da festgestellt wurde, daß geringe Strahlendosen zelluläre Prozesse in Gang setzen, die die Strahlenschäden vermindern und somit evtl. die Wahrscheinlichkeit Krebs zu verringern. Dieses Phänomen wurde als „*Adaptive Response*“ bezeichnet.¹⁵⁰ Es ist bei verschiedenen Zellarten und unterschiedlichen Endpunkten festgestellt worden, daß es dennoch kein generelles Phänomen ist. Bemerkenswert ist, daß dieses Phänomen weder bei frühembryonalen Zellen noch bei Spermatozyten beobachtet wurde. Die meisten Studien beschränken sich auf Arbeiten mit peripheren Blutlymphozyten, wobei Chromosomenaberrationen als Endpunkte ausgewertet wurden.¹⁵¹ Das Phänomen wurde als Antwort auf konditionierende Dosen von ca. 1 - 20 cGy (0,01-0,2 Gy) charakterisiert, wobei Dosen darüber bzw. darunter nicht die typische Reaktion hervorrufen. Die stimulierten Zellreparaturvorgänge dauern über 4 - 6 Stunden nach der Bestrahlung an. Eine Änderung der Zusammensetzung des Zellkulturmediums kann den Adaptiven Response verändern, und eine Behandlung der Zellen mit Inhibitoren der Eiweißsynthese kann diesen eliminieren, was auf die Mitwirkung von Enzymen hinweist. Eine Wiederholung der konditionierenden Dosis ruft keinen zusätzlichen Schutzeffekt hervor. Obwohl die meisten Untersuchungen an menschlichen Lymphozyten durchgeführt wurden, weisen die Lymphozyten mancher Individuen keinen Adaptiven Response vor. Über synergistische Effekte der konditionierenden Dosis mit anderen genotoxischen Agenzien wurde berichtet.

Der Adaptive Response wird wahrscheinlich sowohl von Niedrig-LET als auch von Hoch-LET-Strahlungen hervorgerufen. Wie schon erwähnt, sind niedrige Strahlendosen bzw. Expositionen bei niedrigen Dosisleistungen pro Doseinheit effektiver als größere Dosen oberhalb des Schwellenwertes für die Induktion des Schutzeffektes (Adaptiver Response). Der

¹⁵⁰Langendorff, H. *et al*: Die Änderung der Strahlenempfindlichkeit der Maus nach Vorbestrahlung mit schnellen Neutronen oder Röntgenstrahlen. *Strahlentherapie* 146 (1973) 327 - 338.

¹⁵¹Siehe UNSCEAR-Bericht 1994 Report to the General Assembly, Annex B: Adaptive responses to radiation in cells und organisms. United Nations, NY., 1994.

physiologische Zustand von Zellen in Abwesenheit des Adaptiv Responses¹⁵² wurde als Niedrigdosis-Hypersensitivität (low-dose-hypersensitivity) und die Auslösung des Responses als induzierte Strahlenresistenz bezeichnet (siehe Anhang P, M.C. Joiner). Das Phänomen der induzierten Strahlenresistenz wurde bei verschiedenen Zellarten, die nicht von Säugetieren stammen, untersucht. Entsprechende Studien mit Säugetierzellen erforderten die Entwicklung eines angepaßten Assaysystems, welches Veränderungen bei Dosen unter 1 Gy auflösen konnte, wobei die meisten Säugetierzelllinien sich einer 100%igen Überlebensrate nähern. Die präzise Bestimmung der Anzahl der Zellen, die dem Risiko des Verlustes des proliferativen Vermögens in einem Testsystem der Koloniebildung ausgesetzt waren, war eine technische Herausforderung, die durch die Entwicklung geeigneter Geräte gelöst wurde. Zwei Gruppen mit Zugang zu dieser neueren Methodik – eine am Gray Laboratories in London und eine andere in Vancouver – haben an einer Reihe von Zelllinien aus menschlichen Tumoren demonstriert, daß eine inverse Dosis-effektbeziehung (oder Hypersensitivität der Zellen) existiert, und daß die Zellen etwa 20mal empfindlicher sein können als erwartet. Eine geringe, konditionierende Strahlendosis ruft Strahlenresistenz hervor, und mit Zunahme der konditionierenden Dosis geht die Überlebenskurve allmählich in die bekannte Schulter der konventionellen Überlebenskurve über.

Der zugrundeliegende Mechanismus für die Induktion der Strahlenresistenz wird als identisch mit dem zuvor erwähnten Adaptiven Response angesehen. Die beobachtete Homologie zwischen Säuger- und Nicht-Säugerzellen legt den Gedanken nahe, daß dieses in der geschichtlichen Entwicklung konservierte Streßresponse-Mechanismen sind. Der hypersensitive Zustand könnte entweder durch eine größere Anzahl von Läsionen oder verminderte Leistung des Reparatursystems zustandekommen, welches *de facto* die andere Seite der Medaille ist. In zunehmendem Maße mehren sich die Hinweise, daß die induzierte Resistenz des Adaptiven Responses auf verstärkter Reparaturaktivität beruht, und Substanzen wie Aminobenzarnid, welche die Reparaturmechanismen blockieren, das Fortdauern der Empfindlichkeit verursachen. Der eigentliche Aspekt im Hinblick auf stochastische Effekte niedriger Strahlenexposition – besonders wenn die Exposition unterhalb des festgestellten Dosisfensters für den Adaptiven Response liegt – ist, ob solche Dosen kanzerogene Ereignisse effektiver hervorrufen können. Ferner ist das Ausbleiben des Adaptiven Responses bei frühembryonalen Zellen und Spermatozyten Anlaß zur Besorgnis, da die epidemiologischen Hinweise die Relevanz sowohl des Ersttrimesters *in utero* als auch der väterlichen Exposition auf niedrige Strahlenexpositionen in Zusammenhang mit der Ätiologie kindlicher Leukämien unterstreichen.

Fazit

Bei Betrachtung der stochastischen Effekte ionisierender Strahlung begegnet man einem

¹⁵²Es ist momentan reine Spekulation, ob Chemikalien den gleichen Response hervorrufen können.

strahlenbiologischen Rätsel, welches vergleichbare erwartete Risiken von Expositionen sowohl niedriger als auch hoher Strahlendosen, mit großen Dosisunterschieden, aufzeigt. Der Effekt der natürlichen Hintergrundstrahlung bezüglich Krebserkrankungen ist umstritten. Offizielle Abschätzungen führen etwa 11% der Leukämien und 4% aller soliden Tumoren auf die Hintergrundstrahlung zurück¹⁵³. Für diese Berechnungen sind die RERF-Daten zugrunde gelegt worden. Einige Studien aus geographischen Regionen mit höherer Hintergrundstrahlung haben auf erhöhte Krebsraten hingewiesen. Eine gesicherte Feststellung von Krebsrisiken durch Hintergrundstrahlung bleibt dennoch ein schwieriges Unterfangen aufgrund der erforderlichen statistischen Power, die bei derartigen epidemiologischen Studien sehr große Kohorten voraussetzt. Als niedrige Strahlendosen werden in diesem Gutachten Expositionen über dem natürlichen Hintergrund verstanden, mit einer Obergrenze von solchen Dosen, bei denen stochastische Effekte eher feststellbar sind. Bei diesem Wert, der sich 5 cGy (50 mGy) annähert, würden auch andere subtile (nicht stochastische) zelluläre Effekte feststellbar werden. Diese Definition niedriger Dosen ist selbstverständlich willkürlich.

Konventionelle Risikoabschätzungen stochastischer Effekte wurden bislang aus der Rückextrapolation von Daten aus intermediären und hohen Strahlenexpositionen erhoben, wobei man sich ausschließlich auf RERF-Befunde verlassen hat. Da die Dosisermittlungen in Hiroshima und Nagasaki mit großen Unsicherheiten verbunden sind, dürften diese im niedrigen Dosenbereich nach Extrapolation mit noch größerer Unsicherheiten zu erwarten sein. Eine Annäherung der Lösung des Problems wurde durch die Entwicklung von Modellen für die Rückextrapolation erreicht, um Risikoabschätzungen zu ermöglichen. Es liegen 5 verschiedene Modelle vor, und es besteht Konsens darin, daß die Dosis-Wirkungsbeziehung, die von 0 ausgeht, für solide Tumore linear bzw. für Leukämien linear-quadratisch ist. Das jüngste der Modelle befürwortet eine supra-lineare Beziehung, d.h. höhere Effekte bei niedrigen Dosen, wobei die Kurve anfangs einen konvexen Verlauf nimmt – entspricht einem spiegelbildlichen Verlauf des linear-quadratischen Modells – der bezüglich niedriger Dosen gegensätzlich zum linear-quadratischen Modell steht. Die übrigen zwei Modelle finden bei den meisten Strahlenbiologen keine Beachtung. Dies sind die Schwellen- bzw. "Hormesis"-Modelle. Das erstere Modell tritt für das Vorhandensein sicherer Dosen ein, während das letztere behauptet, daß geringe Dosen sogar positive gesundheitliche Effekte hervorrufen. Extrapolationen von epidemiologisch erhobenen Daten mögen aus formaler Sicht problematisch sein, sind aber andererseits die einzige Quelle menschlicher Daten.

Biologische Effekte niedriger LET-Strahlung werden durch die Dosisleistung wirksam modifiziert. Damit dieser Tatsache Rechnung getragen wird, hat die ICRP für den Zweck der Risikoabschätzung den DDREF mit einem Wert von 2 eingeführt, welcher zur Halbierung der berechneten Risiken für Dosen unter 20 cGy (0,2 Gy) bzw. höhere Dosen bei Dosisleistungen unter 10 cGy/h (0,1 Gy/h) führt. Dieser Korrekturfaktor ist für Hoch-LET-Strahlung nicht anwendbar. Bei niedrigen Dosen, wie in diesem Gutachten definiert, hat die Dosisleistung keinen

¹⁵³UNSCEAR 1994: Sources and effects of ionising radiation, UNO, New York 1994.

Einfluß auf stochastische Effekte, aufgrund von mikrodosimetrischen Überlegungen, die die Querschnittsinteraktion von Ionisationsspuren zugrundelegen. Damit besteht der Unterschied zwischen Niedrig- und Hoch-LET-Strahlung darin, daß die erstere aus diskreten, einzelnen Spuren besteht und letztere aus der Häufung von Spuren. Ein weiterer erforderlicher Korrekturfaktor ist die RBW, welche ein Ausdruck der Effizienz der Hoch-LET-Strahlung gegenüber der Niedrig-LET-Strahlung (Referenzstrahlung) ist. Da die RBW von der Dosis und Dosisleistung abhängig ist - insbesondere bei Niedrig-LET - stellt sie keine konstante Größe dar. Folglich sollte die maximale RBW oder RBW_m , ermittelt durch den Vergleich der linearen Komponente der beiden Dosiswirkungskurven, angewandt werden.

Ein evtl. weiterer derzeit diskutierter Korrekturfaktor ist der experimentell erhobene Adaptive Response von Zellen auf niedrige Strahlendosen. Ein entsprechendes Dosisfenster wurde ermittelt, welches bei vorheriger Applikation zur Resistenzsteigerung gegenüber Bestrahlung führt. Die aufgezeigte Verminderung von Effekten wurde jedoch nicht bei allen Zelltypen und allen Individuen festgestellt. Zu beachten unter den Zelltypen, die keine Adaptive Response aufweisen, sind frühembryonale Zellen und Spermatozyten. Dosen über oder unter dem genannten Fenster für die Konditionierung sind unwirksam hinsichtlich einer Auslösung des Adaptive Response, und wiederholte Verabreichungen entsprechender Dosen führen nicht zu einer weiteren Steigerung der Strahlenresistenz. Vor der Auslösung des Adaptiven Responses sind Zellen etwa 20mal empfindlicher und wurden als hypersensibel bezeichnet. Der untersuchte Parameter war die Auslöschung der Replikationsfähigkeit. Die eigentliche Frage stellt sich, ob dieses auch für stochastische Effekte Geltung hat. Weiterhin ist ungeklärt, ob bei sehr niedriger Strahlenexposition die höhere Effektivität von Strahlungen niedriger LET mit der Hypersensitivität der Zellen interagieren und somit kanzerogene Ereignisse fördern.

Bezug

- Anhang O: Beitrag von Wolfgang Köhnlein
- Anhang Q: Beitrag von Jürgen Kiefer
- Anhang P: Beitrag von Michael C. Joiner

IV. 2. Zellbiologie der Strahlenwirkung

Im vorherigen Abschnitt wurden in allgemeiner Form einige der wichtigsten Aspekte niedriger Strahlenexposition mit Risikoabschätzungen stochastischer Effekte behandelt. In diesem Abschnitt wird versucht, eine Übersicht aktueller experimenteller Befunde aus dem Bereich der zellulären Strahlenbiologie darzulegen, um diese neueren Erkenntnisse für eine Erklärung des derzeitigen Rätsels der Strahlenbiologie, der Karzinogenität niedriger Strahlenexposition, anzuwenden. Seit der Formulierung der Treffertheorie durch Timoféeff-Ressovsky *et al.* in den 30er Jahren gilt die Vorstellung, daß die Strahlenwirkung durch Inaktivierung kritischer Targets

durch Treffer zustandekommt, und beherrscht das Denken physikalisch orientierter Strahlenbiologen bis zum heutigen Tage. Die zellulären Targets sind nie bestimmt worden, aber mit der Entdeckung der DNA wurde ein bestmöglicher Kandidat dafür geboten. Daraus entfachte sich eine bis vor kurzem übermäßige Beschäftigung mit der Wirkung ionisierender Strahlung auf isolierte DNA, zelluläres Chromatin, Gene und den Zellkern. Das Zytoplasma mit allen darin enthaltenen Organellen und Funktionen wurde vernachlässigt (darunter auch die extrazelluläre Matrix (ECM) und sogar das Gerüst des Zellkerns (Nuclear Scaffold), obwohl diese Zellkomponenten bekanntlich an der Regulierung von Zellfunktionen, einschließlich Genexpression beteiligt sind). Im Gegensatz dazu wußten die Biologen in der Krebsforschung die Bedeutung der interzellulären Kommunikation besser einzuschätzen (der ECM und anderer zellulärer Bestandteile, zusätzlich zu den Genen im Hinblick auf onkogene Ereignisse). Der beschränkende Faktor für den hiesigen Zweck ist der Mangel an Daten über die Wirkung niedriger Strahlenexposition (wie hier definiert) im Sinne meßbarer experimenteller Endpunkte. Die Bedeutung einer kürzlich erschienenen wegweisenden Arbeit (von Wu *et al.*, 1999) über Alphateilchen wird später behandelt.

IV. 2. 1. DNA-Schäden als klassische Grundlage der Strahlensensitivität

Ionisierende Strahlungen verursachen ein ganzes Spektrum von Schäden an der DNA, die keineswegs spezifisch sind, d.h. die gleichen Schäden können auch von anderen Agenzien hervorgerufen werden. Kennzeichnend ist jedoch, daß ionisierende Strahlungen alle diese Arten von Schäden gleichzeitig verursachen. Andere Agenzien weisen eher Spezifitäten bei den Schäden auf. Abhängig von LET dürfte auch die räumliche Nähe von Schäden zueinander eine Besonderheit ionisierender Strahlungen sein. Die Hauptarten von Schäden an DNA bestehen aus: veränderten Basen, fehlenden Basen, fehlerhaften Basen, Beulenbildung im DNA-Rückgrat aufgrund von Eliminierung bzw. Einfügung von Nukleotiden, Bildung von Pyrimidinquerverbindungen, Strangbrüchen, Strangquerverbindungen, DNA-Proteinquerverbindungen und Desoxyribosefragmenten. Jede dieser Läsionen kann von DNA-Reparatursystemen behoben werden.¹⁵⁴ Obwohl alle diese Läsionen repariert werden können sind für das Fortbestehen einer Zelle entscheidend: a) die Replikationstreue der Reparatur b) die Wahrscheinlichkeit unvollständiger Reparatur c) die Wahrscheinlichkeit der Fehlreparatur und d) die Lokalität des Fehlers (b,c), falls vorhanden. Die Folgen von Reparaturungenauigkeiten sind Mutationen und/oder der Zelltod (gewöhnlich Verlust der Replikationsintegrität). Für die Karzinogenese ist das zugrundeliegende Problem die Fehlreparatur und die darauffolgende

¹⁵⁴Dieses Forschungsgebiet war und ist immer noch eines der am meist bearbeiteten Bereiche der Strahlenbiologie, und hierzu liegt eine umfangreiche Literatur vor. Hinweise auf Übersichtsartikel können im Anhang S, dem Beitrag von Christopher S. Lange, entnommen werden.

Mutagenese, eventuell gefolgt von weiteren Mutationen, welche insgesamt darauf hinwirken, die Zelle aus den normalen Regulierungszwängen zu befreien, um dem programmierten Zelltod¹⁵⁵ (Apoptose) zu entgehen und neoplastisch, möglicherweise auch invasiv/metastatisch zu werden.

Neoplasien sind monoklonalen Ursprungs, d.h. aus einer einzigen Zelle entstehend, die sich den normalen Mechanismen der Zellproliferation und Zelldifferenzierung nicht unterwirft. Neoplastische Zellen unterscheiden sich auch in den normalen Zell-Zell-Interaktionen, was letztlich zur Invasion und Metastasierung führt. Nach derzeitiger theoretischer Vorstellung sind immer multiple Ereignisse (bspw. Mutationen) erforderlich, um Malignität hervorzurufen. Es können bei Menschen Jahrzehnte zwischen derartigen Ereignissen liegen. Die normale Zellregulierung besteht aus einem Gleichgewicht zwischen der Exprimierung von Genen, die das Wachstum fördern und denjenigen, die das Wachstum inhibieren. Erstere können im allgemeinen als Onkogene und letztere als Suppressorgene bezeichnet werden. Die Mechanismen (Primärereignis) der Krebsprädisposition können klassifiziert werden als a) Inaktivierung der Suppressorgene der Keimbahn b) Aktivierung der Onkogene der Keimbahn c) DNA-Reparaturdefekte d) ökogenetische Merkmale (d.h. geerbte Störungen, die sich als Hypersensitivität gegenüber gewöhnlichen Karzinogenen äußern). Die ersten zwei Klassen bestehen aus vererbaren Anlagen, die zu familiären Krebserkrankungen führen deren Mechanismen allerdings weitgehend unaufgeklärt sind.

Hier beschränkend auf die Defekte der DNA-Reparatur, die sich zu lebensfähigen Mutanten weiter entwickeln oder zur Krebsentwicklung prädisponieren, ist jetzt bekannt, daß eine große Anzahl von Genen (und ihrer Produkte) im normalen "Haushalt" der DNA involviert sind. Defekte bzw. das Ausfallen von Produkten dieser Gene können zur neoplastischen Entwicklung führen, aufgrund neuer Mutationen, die aus der fehlerhaften DNA-Replikation entstehen. Die Persistenz von DNA-Schäden aufgrund des Fehlens eines Reparaturszympfades kann Fehlreparaturen oder Fehler anderer Art nachsichziehen. Eine Mehrzahl genetisch bedingter Erkrankungen als Folge von DNA-Reparaturdefekten sind untersucht worden. Die erstuntersuchte davon war *Xeroderma pigmentosum* (XP), Zellen solcher Patienten sind überempfindlich auf UV-Licht, weil ein Defekt bei den Exzisionsenzymen für die Entfernung von Thymidindimeren, eine Läsion typisch für die Wirkung von UV-B-Licht ist, besteht. *Ataxia telangiectasia* (AT) und *Cockayne'sches Syndrom* (CS) Patienten sind überempfindlich auf ionisierende Strahlung. Es wurde gezeigt, daß die Zellen von AT-Patienten die Reparatur von Schäden durch UV-Licht normal reparieren, aber nicht in der Lage sind, andere DNA-Läsionen, insbesondere Strangbrüche, verursacht durch Röntgenstrahlen, zu reparieren. Menschen, die an *Fanconi'scher Anämie* (FA) leiden, sind auch auf ionisierende Strahlung überempfindlich, der

¹⁵⁵Die Bezeichnung "programmierter Zelltod" wurde ursprünglich benutzt für die zelluläre Seneszenz ("Zellalterung") und das darauffolgende Absterben von Zellkulturen aufgrund der Ausschöpfung des replikativen Potentials, welches als genetisch prädeterniniert angesehen wird.

Grund dafür ist, daß ihre Zellen prädisponiert sind, DNA-Querverbindungen zu bilden. Im Falle des *Bloom'schen Syndroms* (BS) sowie *Fragilen X-Syndroms* (FXS) sind die Zellen hohen Inzidenzen spontaner chromosomaler Brüche ausgesetzt, welche die Personen prädisponieren, auf ionisierende Strahlung überempfindlich zu reagieren. Bei all den genannten Erkrankungen sowie einigen weiteren, weniger verstandenen Störungen sind die Menschen stark prädisponiert, Krebs zu entwickeln. Diese genetischen Störungen werden im allgemeinen autosomal rezessiv vererbt. Die molekulare Charakterisierung der Defekte, vielleicht mit Ausnahme von XP, befindet sich in der Anfangsphase, und folglich sind die Mechanismen nicht bekannt.¹⁵⁶ Über die Empfindlichkeit der Träger dieser rezessiven Merkmale in einer Bevölkerung (Heterozygote) – sowie deren Allel-Frequenzen – ist nichts bekannt.

Gesundheitliche Störungen, die auf Defekte der DNA-Reparatur zurückzuführen sind, können als ein spezielles und besser untersuchtes Beispiel – aufgrund der übermäßigen Beschäftigung der Strahlenbiologen mit DNA als Kandidat für den gesuchten "Target" (Zielort) der Strahlenwirkung – eines generalisierten Phänomens ökogenetischer Merkmale gelten. Genetische Faktoren beeinflussen die Reaktionen einzelner Menschen auf kanzerogene Agenzien in der Umwelt. Ein typisches Beispiel ist *Epidermodysplasia verruciformis*, eine Erkrankung, bei der ultraviolette Strahlen und ein Papillomvirus als Co-Karzinogene wirken, um Plattenepithelkarzinome in erblich veranlagten Personen hervorzurufen. Genetische Faktoren, die die Antwort von Individuen auf Karzinogene in der Umwelt beeinflussen, können auch in Stoffwechselwegen, die zu De-Toxifizierung der Karzinogene führen, festgestellt werden. Ein Beispiel wäre der Polymorphismus des Zytochrom-P450-Gens: CYP1A1, CYP2D6 und CYP2E1 und seine Rolle bei der Suszeptibilität auf Lungenkrebs. Ein weiteres Beispiel wäre das Glutathion-Transferase (GST)-Gen. Dieser Gen-Polymorphismus bei den Kaukasiern wurde als GST M 1 (40%), GST T 1 (25%) und GST P 1 (16%) aufgezeichnet. Der Verlust eines dieser Gene führt zur besonderen Empfindlichkeit auf oxidativen Streß. Studien über Genpolymorphismus als Basis der Hypersensitivität auf verschiedene Umweltnoxen sowie der Prädisposition für neoplastische Entwicklungen haben begonnen, so daß in Zukunft mit zahlreichen neuen Erkenntnissen zu rechnen ist. Bei der Anzahl der Enzyme, die für die DNA-Überwachung und Wiederherstellung nach Schäden verantwortlich sind, ist zu erwarten, daß ein gewisser Anteil der allgemeinen Bevölkerung Mutationen in diesem System in sich trägt. Derartige Defizite prädisponieren und führen zu höheren Risiken bei Exposition auf Noxen einschließlich Strahlungen. Dieser Aspekt hat bislang auch bei der Festsetzung von Dosisgrenzwerten im Strahlenschutz noch keine Berücksichtigung gefunden. Allerdings mangelt es an Daten über den Anteil der Bevölkerung für eine differenzierte Betrachtung des Risikoausmaßes.

¹⁵⁶Es ist zu erwähnen, daß etwa 8 XP-Gene sowie Gene von AT-Zellen kloniert worden sind, und ihre Aktivitäten werden noch *in vitro* analysiert. Daher ist ein Fortschritt im Verständnis dieser genetischen Störungen/Erkrankungen zu erwarten.

IV. 2. 2. Zytoplasmatische Reaktion auf Strahlenwirkung

Die Wirkung von Strahlung auf Zellmembranen war in früheren Jahren von größerem Interesse, geriet aber aufgrund der vorherrschenden Entwicklungen der Strahlenwirkungen auf Zellkern und DNA in Vergessenheit. Die Vorstellung, daß zytoplasmatische Effekte unbedeutend seien, wurde dadurch bekräftigt, daß die erforderlichen Strahlendosen, um die untersuchten Parameter (Membranfunktionen) zu quantifizieren, im allgemeinen wesentlich höher lagen als in Zellkern- bzw. DNA-Studien. Die derzeitige Wiederbelebung der Aufmerksamkeit für das Zytoplasma und sogar die extrazelluläre Matrix (ECM) ist auf den Fortschritt im Verständnis der Reaktionen biologischer Systeme auf toxische Stress-Faktoren zurückzuführen. Es ist inzwischen klar geworden, daß die Reaktion von Zellen auf ionisierende Strahlung – oder andere toxische Agenzien – vom Organisationsgrad abhängt, d.h. ob Zellen isoliert oder Bestandteil dichter interagierender Populationen sind und ob die Populationen homogen oder heterogen sind. Zell-Zell-Interaktionen sind von größter Wichtigkeit und ihrerseits wiederum abhängig von der Intaktheit der ECM, die einen integralen Teil des Zellmikromilieus ausmacht. Die Karzinogenese wird häufig als ein Mehrschritt-Prozeß dargestellt, und es wird gegenwärtig anerkannt, daß der Ablauf dieses Prozesses vom Mikromilieu abhängt, d.h. der Interaktionen betroffener Zellen mit den Nachbarzellen und mit der ECM, die aus einem makromolekularen, polymeren Maschenwerk besteht, an das die Zellen sich mittels Anhaftungsproteinen befestigen. Die Zwischenräume sind mit einer wässrigen Lösung verschiedenster Moleküle gefüllt, die erforderlich für die Aufrechterhaltung grundphysiologischer sowie zellregulatorischer Vorgänge sind. Bei normaler Funktion ist die Genexpression kein autonomes Ereignis, sondern Ergebnis der Wechselbeziehung zwischen Genom, Zytoplasma und der ECM.¹⁵⁷

Strahleninduzierte stochastische Effekte müssen zunächst der Apoptose¹⁵⁸ entgehen, bevor

¹⁵⁷Aufgrund ihrer Äquipotenz ist die ECM in der Lage, die Expression von Genen einzuleiten, wie dies oft bei Differenzierungsvorgängen etc. als Änderung im Zellphänotyp wahrgenommen werden kann. Es gibt Beispiele für die Auslösung der Kanzerogenese aufgrund einer unnatürlichen Zusammensetzung der Zelltypen im Mikromilieu oder anderer epigenetischer Faktoren. Die Umkehrsituation der Induktion von Normalität in potentiell maligne, transformierte Zellen wurde beispielhaft durch den Transfer von Maus-Teratokarzinomzellen in Blastozysten demonstriert. [Brinster, RL: Participation of teratocarcinoma cells in mouse embryo development. *Cancer Research* 36 (1976) 3412-341]

¹⁵⁸Bei der Apoptose, welche den physiologischen Zellentod bedeutet, folgt das Absterben von Zellen nicht aufgrund einer Nekrose oder offensichtlicher toxischer Einwirkung. Apoptotische Zellen durchlaufen ultrastrukturell definierte Ereignisse, die zur Zell-Lyse führen. Dieses wird durch die Aktivierung bestimmter Gene herbeigeführt. Die Apoptose ist ein universales, in der Evolution konserviertes Phänomen und offensichtlich für die Eliminierung potentieller Krebszellen (transformierter Zellen) angedacht. Dies kommt in verstärktem Maße bei solchen Geweben vor, die hohem Zellumsatz unterworfen sind.

sich weitere Schritte einer Kanzerogenese ereignen können, da die Apoptose einen Kontrollmechanismus darstellt, der zur Eliminierung solcher Zellen führt. Sobald diese umgangen ist, müssen wachstumsregelnde (suppressive) Mechanismen im Zellmikromilieu ausgeschaltet werden, welches durch geeignete genomische Änderungen, d.h. die nicht planmäßige Umschaltung von Genaktivitäten, geschehen kann. Theoretisch ist jede Strahlendosis über 0 potentiell kanzerogen. Es ist nur eine Frage der Wahrscheinlichkeit, die bei niedriger Dosis entsprechend gering ist. Epidemiologische Studien haben gezeigt, daß niedrige Strahlenexpositionen vergleichbare Risiken hervorrufen wie hohe Expositionen (siehe Abschnitt III.1.2.1). Neuere experimentelle Befunde an Zellkulturen liefern die ersten Grundsteine fehlender biologischen Grundlagen. Die Anwendung von Alphateilchen als Mikrostrahlen (alpha particle microbeams) ist ein wichtiges Hilfsmittel für die Verabreichung von diskreten niedrigen Dosen (Anzahl des Teilchendurchtritts) auf definierte Bereiche einer Zelle. Damit wurde es möglich zu zeigen, daß die Bestrahlung des Zytoplasmas DNA-Mutationen hervorruft, die ein Profil aufweisen, das dem natürlichen Hintergrundtyp entspricht, während die Bestrahlung des Zellkerns grobe Multiloci-Mutationen erzeugt, wie es für Strahlenwirkung generell bekannt ist. Die Überlebensfähigkeit der Zellen im letzteren Fall ist gering, während ersterer durch hohe Überlebenschancen gekennzeichnet ist und damit eine höhere Krebswahrscheinlichkeit gegeben ist.¹⁵⁹ Im allgemeinen nimmt bei hohen Strahlendosen, wenn die Bestrahlung nicht auf einen Bereich der Zelle eingeschränkt ist, das Ausmaß der Zelltötung (Verlust an Replikationsintegrität) mit zunehmender Dosis logarithmisch zu. Damit wird der größte Teil der Dosis sozusagen "verschwendet". Andernfalls, bei niedrigen Dosen, ist die Zelltötung vernachlässigbar, obwohl der Zelltod durch Apoptose einen gewissen Ausgleich herbeiführt. Entscheidend ist die Wahrscheinlichkeit, daß sich überlebensfähige fehlerhafte DNA-Reparaturen in die nachkommenden Zellgenerationen fortpflanzen.

Es ist bis heute nicht eindeutig festgestellt, ob im Zellgenom suprasensitive Stellen vorhanden sind, die als Trefferziele (Targets) einer Strahlenwirkung prädestiniert sind. Dennoch haben einige Untersuchungen nahe gelegt, daß die Anhaftungsstellen des Chromatins an der Membran des Zellkerns sowie am Gerüst des Zellkerns (nuclear scaffold) besonders empfindlich gegenüber Strahlenwirkungen sind.¹⁶⁰ Ob diese vorgestellten empfindlichen Stellen auch bei der Auslösung kanzerogener Ereignisse beteiligt sind, ist nicht bekannt. Diese Stellen der Chromatinanhaftung sind mit dem Zytoskelett der Zelle durch die Mikrofilamente und damit

¹⁵⁹Wu, LJ *et al.*: Targeted cytoplasmic irradiation with alpha particles induces mutations in mammalian cells. Proceedings of the National Academy of Science, USA. 96 (1999) 4959-4964.

¹⁶⁰Oleinick, NL *et al.*: Nuclear structure and the microdistribution of radiation damage in DNA. International Journal of Radiation Biology 66 (1994) 523-529.

mittelbar auch mit dem EMC durch bestimmte Membranproteine verbunden.¹⁶¹ Die direkte Wirkung von Strahlung auf Hauptbestandteile des Cytoskeletts (Mikrofilamente, Mikrotubuli und intermediäre Filamente) ist an sich ohne merkbare Effekte, wobei nicht bekannt ist, welche Auswirkung diese auf dynamische Prozesse der De- bzw. Repolymerisation hat. Hierfür gibt es lediglich indirekte Indizien durch die Wirkung einiger Cytoskelettgifte auf die Strahlenempfindlichkeit von Zellen (Koloniebildungsfähigkeit). In gleichem Maße kann durch Modulation der ECM die Strahlenempfindlichkeit von Zellen beeinflusst werden.¹⁶² In der vorher erwähnten Arbeit über die Mutagenität nach dem Durchtritt von Alphateilchen durch das Cytoplasma haben die Autoren als möglichen Wirkungsmechanismus die Bildung von freien Radikalen als Erklärung gesehen. Diese Erklärung wurde durch die Gabe von Dimethylsulfoxid (DMSO) belegt, das bei der Bestrahlung des Zellkerns wirkungslos blieb. Berechnungen der HWZ der freien Radikale sowie die Berücksichtigung der Entfernung der bestrahlten Stelle vom Zellkern unterstützten das Konzept der freien Radikale nicht. Eine evtl. Beteiligung des Cytoskeletts bei der Transduktion eines fernen Effektes berücksichtigten die Autoren nicht, obwohl dies wahrscheinlich ist.¹⁶¹ Die vorgestellten Effekte auf das Cytoskelett an der bestrahlten Stelle innerhalb des Wirkungsbereiches der freien Radikale hatten ein deutliches Maximum im Dosiseffekt gezeigt. Dies steht im Einklang mit dem Postulat von Petkau (sog. Petkau-Effekt),¹⁶³ welches einen überproportionalen radiotoxischen Effekt für niedrige Strahlenfluenz aufgrund der niedrigeren gegenseitigen radikalen Vernichtung voraussagt.

Wie schon erwähnt, wird sowohl die Exprimierung von Mutagenität als auch die Karzinogenität vom Zell-Mikromilieu beeinflusst. Die Tiefe seiner Bedeutung zeigt sich am deutlichsten in den zwei komplementären Phänomenen, die "Bystander Effekt" bzw. "Good Samaritan Effekt" genannt worden sind, wobei letzterer in der Wirkung eigentlich das Gegenteil des ersteren ist. Beide Effekte unterstreichen die Fähigkeit von Zellen, negative (bystander) bzw. positive (good samaritan) Einflüsse auf Nachbarzellen zu übertragen. Die Fähigkeit von Zellen, unter toxischer Einwirkung erlittene Schäden mit nicht betroffenen Nachbarzellen zu teilen, wird

¹⁶¹Die Molekularbiologie des Zytoplasmas ist ein derzeit schnell wachsender Forschungsbereich. Verschiedene Eiweiße, die mit dem dynamischen Zytoskelettsystem verbunden sind, wurden charakterisiert, und es kommen ständig neue hinzu. Molekularbiologen haben – wie die Strahlenbiologen – sich übermäßig auf die DNA konzentriert. Ein stärkeres Bewußtwerden, daß eine ganzheitliche Annäherung unerlässlich ist für das Verständnis der Zellfunktion auf der Zell- bzw. Gewebsebene, einschließlich der Exprimierung von Genen. Bei dieser Bemühung ist es klar geworden, daß die Molekularbiologie des Zytoplasmas (einschließlich ECM) weitaus komplexer ist, als man sich je vorgestellt hat.

¹⁶²Stevenson, AFG & Lange, CS: Extracellular matrix (ECM) and cytoskeletal modulation of cellular radiosensitivity. *Acta Oncologica* 36 (1997) 599-606.

¹⁶³Graeb, R: The Petkau Effect: The devastating effect of nuclear radiation on human health and the environment. Four Wales Eighth Windows Co., New York, 1994.

als Bystander effekt genannt. Umgekehrt ist der Good Samaritan Effekt, wenn sich unbetroffene Nachbarzellen für die Rettung stark beschädigter, ansonsten nicht überlebensfähiger Zellen einsetzen. Der Bystander Effekt wurde bei niedriger Strahlenexposition mit Alphapartikeln beobachtet, da die Fluenz im Sinne der Anzahl des Partikeldurchtritts geregelt werden konnte. Little und Mitarbeiter¹⁶⁴ demonstrierten, daß zytogenetische Effekte, verursacht durch Alphapartikel im Dosisbereich von 0,03- 0,25 cGy (0,3-2,5 mGy), von getroffenen Zellen auf ihre Nachbarn übertragen wurden. Es wurde festgestellt, daß 30-50% der Zellen der gesamten Population erhöhte Raten von Schwesterchromatid-Austausch (SCE)¹⁶⁵ aufwiesen, obwohl weniger als 1 % der Zellen von den Alphapartikeln getroffen waren. Dieser Effekt konnte durch die Gabe von Lindan (Gammaisomer von Hexachlorcyclohexan), einem Gap-Junction-Hemmer,¹⁶⁶ verhindert werden. Da der Bystander Effekt in nicht konfluent (dicht) gewachsenen Zellkulturen ausbleibt, wird dadurch die Bedeutung der Zell-Zell-Interaktion hervorgehoben. Die Relevanz dieses Effekts hinsichtlich der Zelltransformation und neoplastischer Ereignisse wurde an einem System der *in vitro*-Mutagenese unter Verwendung von C3H10T1/2 (immortalisierter) Zellen nachgewiesen, die mit Beta-Partikeln bestrahlt wurden. Die unmittelbar benachbarten Zellen wurden mit einer 10fachen Häufigkeit als weiter entfernte Zellen transformiert, bei denen der Kontakt mit bestrahlten Zellen ausgeschlossen werden konnte.^{167,168} Somit können epigenetische Effekte bei der Kanzerogenese in Zell-Zell-Interaktionen und anderen zellulären Mikromilieueinflüssen ihre Erklärung finden, zu denen biologisch aktive humorale Faktoren, wie Eicosanoide (Prostaglandine und Leukotriene), Zytokine und Chemokine zählen.

Obwohl bekannt ist, daß Eicosanoide und Cytokine als Antwort auf Strahleneinwirkung produziert werden¹⁶⁹ und bei Bystander- und Good Samaritan-Effekten Mitwirkung zugemutet

¹⁶⁴Nagasawa, H & Little, JB: Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles. *Cancer Research* 52 (1992) 6394-6396.

¹⁶⁵Austausch von chromatischem Material zwischen den Tochterchromosomen als Folge genotoxischer Einwirkung.

¹⁶⁶Azzam, EI *et al.* & Little, JB: Intercellular communication is involved in the bystander regulation of gene expression in human cells exposed to very low fluences of alpha particles. *Radiation Research* 150 (1998) 497-504.

¹⁶⁷Sigg, M *et al.*: Enhanced neoplastic transformation in an inhomogenous radiation field: An effect of the presence of heavily damaged cells. *Radiation Research* 148 (1997) 543-547.

¹⁶⁸Nagasawa H & Little JB: Unexpected sensitivity to the induction of mutations by very low doses of alpha-particle radiation: Evidence for a Bystander Effect. *Radiation Research* 152 (1999) 552 - 557.

¹⁶⁹Siehe Radioprotectors: Chemical, Biological and Clinical Perspectives by Bump, EA & Malaker, K (Editors). CRC Press LLC, Boca Raton FL, USA. 1998.

wird, sind die Mechanismen unbekannt. Epigenetische Effekte zu begreifen, setzt ein fundiertes Verständnis der Zellbiologie komplexer Säugetiergewebe voraus.

Endogene Eicosanoide sind bioaktive Lipidprodukte der membrangebundenen Arachidonsäuren (AA) und werden in zwei hauptmetabolischen Pfaden synthetisiert: der eine ist der Cyclooxygenase(COX)-Pfad, der zu Prostaglandinen (PG) führt; der andere ist der Lipoxygenase-Pfad, der zu Leukotrienen (LT) führt. Obwohl interne sowie externe Stimuli, einschließlich Strahlungen, die Freisetzung von AA aus Membranen hervorrufen können, haben diese weder Einfluß auf den Metabolismus von AA noch auf die physiologische Wirkung der Eicosanoide. Die Eicosanoide sind an autokrinen Wirkungen beteiligt und bei sehr geringen Konzentrationen verantwortlich für eine Reihe zellphysiologischer Effekte. Die Bezeichnung "zytoplasmatischer Schutz" (cytoprotection) wurde zur Beschreibung der Schutzeffekte der PG eingeführt, die auch Strahlenschutz¹⁷⁰ verleihen. Eine Studie hat gezeigt, daß Strahlenschutz durch PG nur bei Zellen in Sphäroiden¹⁷¹ und nicht in Monolayerkulturen wirksam ist.

Cytokine sind Polypeptide, die eine Reihe hormonähnlicher Substanzen einschließen. Sie beteiligen sich an zellulären Regulierungsprozessen und tragen letztendlich zur Homeostase (physiologische Gleichgewicht) bei¹⁷². Konstitutive und induzierte Cytokine üben autokrine, juxtakrine und/oder parakrine Funktionen aus¹⁷³. Es wurde festgestellt, daß mehrere Cytokine den Verlauf der Strahlenschäden beeinflussen können. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, zwischen einem echten Strahlenschutzeffekt, wie er für PG bestimmt wurde, und einem positiven Einfluß aufgrund Erholungs- oder regenerativer Prozesse nach Strahlenwirkung zu unterscheiden. Einige Cytokine (Interleukine) verleihen tatsächlich echten Strahlenschutz, obwohl der größte Teil davon die Erholungs- oder regenerativen Prozesse positiv beeinflussen kann. Die meisten Untersuchungen haben sich schwerpunktmäßig mit solchen Cytokinen befaßt, die Relevanz bei der Regulierung der Hämatopoese aufweisen, aufgrund der Möglichkeiten der klinischen Anwendung im Bereich der Knochenmarktransplantation. Weitere Cytokine werden in der Zukunft entdeckt

¹⁷⁰Die meisten Strahlenschutzsubstanzen vermindern DNA-Schäden, und somit wird die verbesserte, clonogene Fähigkeit erklärt. Obwohl PG Vergleichbares leistet, wurde festgestellt, daß die Strahlenschäden an DNA dadurch nicht vermindert wurden.

¹⁷¹Diese sind in Kultur hergestellte Zellaggregate, die Tumore simulieren sollen. Der springende Punkt ist, daß sich Zellen in Sphäroiden unter dreidimensionalen Wachstumsbedingungen finden, die natürlichen Situationen eher entsprechen – mit Ausnahme von Epithelzellen – verglichen mit dem zweidimensionalen Monolayer.

¹⁷²Cytokines in health and disease, Second Edition. Remick, D.G. & Friedland J.S. (Eds.), Marcel Dekker Inc., New York, 1997.

¹⁷³Zellregulierende Botenstoffe (Zytokine) werden von Zellen abgegeben, die auf die Zelle selbst wirken (Autokrin), auf nebenstehende Zellen wirken (Juxtakrin) oder auf andere benachbarten Zellen wirken (Parakrin).

werden, und ihre Fähigkeit, Strahlenwirkungen zu modulieren, insbesondere in Zusammenhang mit kanzerogenen Effekten niedriger Strahlenexposition, werden noch zu prüfen sein.

IV. 2. 3. Strahlen-Hypersensitivität embryonaler Zellen

Alle Organismen weisen unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber Noxen in verschiedenen Stadien ihres Lebens auf. Maximale Toleranz ist bei Erwachsenen zu beobachten, vorausgegangen (Kindheit) und gefolgt (Senilität) von relativen Empfindlichkeiten. Die embryonale Phase weist sogar eine noch geringere Toleranz als im frühkindlichen Alter auf, d.h. maximale Intoleranz oder Empfindlichkeit. Obwohl dies Allgemeinwissen ist, ist es keine einfache Aufgabe, wissenschaftliche Erklärungen, unterstützt mit Beweisen, vorzulegen¹⁷⁴. Folglich ist die hier angeführte Vorstellung, daß embryonale Zellen empfindlicher auf Strahlung reagieren – eine Behauptung, basierend auf einer logischen Schlußfolgerung der bekannten Empfindlichkeit von Embryonen – eine Sache, die unter Beweis gestellt werden muß. Zelluläre Strahlenempfindlichkeit wurde konventionell in Dosis-Wirkungstests charakterisiert, wobei die Inaktivierung der Koloniebildungsfähigkeit als Endpunkt diente. Ein gravierender Schwachpunkt dieses Testsystems ist die Voraussetzung, daß die Testzellen hohe klonogene Aktivitäten (plating efficiencies)¹⁷⁵ aufweisen müssen. Damit ist der Test kaum anwendbar für die Charakterisierung der Strahlenempfindlichkeiten euploider Zellen, d.h. Zellen gewonnen aus Gewebeexplantaten oder Biopsien. Aus diesem Grund sind keine Daten über vergleichende Strahlenempfindlichkeiten menschlicher Embryonen und Erwachsenengewebe zugänglich. Es können daher keine strahlenbiologischen Daten im Sinne von D_0 , D_q und n angegeben werden. Bei näherer Überlegung ist dieser Mangel nicht allzu schwerwiegend, weil das Testsystem selbst nicht einwandfrei ist. Es gibt keinen Beweis dafür, daß die *in vitro* ermittelten Werte denen *in vivo*

¹⁷⁴Damarowski, M., Stevenson, A.F.G. & Wassermann, O.: Größte Gefahr für unsere Kleinsten, S. 56-65. Im Jahrbuch Ökologie 1997, Hrsgb Altner G. *et al*, Verlag C.H. Beck

¹⁷⁵Die "plating efficiency" ist der Anteil der Klonogene in einer Zellpopulation. Eine hohe Anzahl Klonogene wird nur in immortalisierten und/oder transformierten Zellen vorgefunden, welche als Zelllinien bezeichnet werden. Die Immortalisation und Transformation wird in der Regel von cytogenetischer Änderung im Chromosomenkomplement begleitet und damit als aneuploid bezeichnet. Normale Zellen, die aus einem Gewebeexplantat anwachsen (Primärkultur), weisen keine chromosomalen Anomalien auf und werden als euploid oder diploid – hinweisend auf den normalen Chromosomensatz von $2n$ somatischer Zellen – bezeichnet. Solche Zellen haben eine begrenzte Lebensdauer, d.h. sie haben ein definitives Replikationspotential *in vitro* und werden als Zellstämme bezeichnet. Menschliche Zellen sind gegen Transformation *in vitro* ziemlich resistent, und Vogelzellen sind noch resistenter. Andererseits durchlaufen Zellen von Nagetieren in der Regel *in vitro* spontane Transformationen.

entsprechen.¹⁷⁶ Schlimmer noch ist, die Erfahrung, daß es eine experimentelle Herausforderung ist, menschliche Zellen *in vitro* durch Bestrahlung zu transformieren. Daher müssen experimentelle Daten aus *in vitro*-Systemen mit genügend Zurückhaltung betrachtet und interpretiert werden. In den letzten Jahren wurden grundlegend verbesserte dreidimensionale Zellkultursysteme unter Verwendung natürlicher oder synthetischer ECM entwickelt (eine Disziplin, die als Tissue Engineering bezeichnet wird). Sie werden zur Zeit für toxikologische Untersuchungen erprobt. Strahlenbiologische Testmethoden haben sich diese Innovationen noch nicht zu eigen gemacht.

Der größte Teil der klassischen strahlenbiologischen Studien über den Embryo haben sich mit teratogenen Wirkungen beschäftigt. Trotz einer Fülle von Literatur hierüber, sind die Erkenntnisse keineswegs erschöpfend, da die embryonale Entwicklung bekanntlich einer der kompliziertesten Lebensvorgänge ist: Die Empfindlichkeit gegenüber toxischen Einwirkungen (Strahlung, Chemikalien usw.) ändert sich von Stadium zu Stadium, in Zusammenhang mit Differenzierungsvorgängen. Ferner können Unterschiede zwischen den Arten erheblich sein. Teratogene Studien sind seit einigen Jahrzehnten außer Mode geraten und die veröffentlichten Studien haben meist hohe Strahlendosen angewandt. Das Bewußtsein über biologische Effekte und begleitende gesundheitliche Risiken bei niedrigen Strahlenexpositionen ist eine neuere Entwicklung, und stochastische Effekte stehen dabei im Vordergrund. Dennoch können niedrigen Strahlendosen auch bestimmte deterministische Effekte hervorrufen, wie bspw. Entwicklungsstörungen des Gehirns, die durch Anwendung geeigneter Methoden zur Erfassung der Hirnfunktionen (z.B. Lernfähigkeit) quantitativ erfaßt werden können. Oft liegt der Schwellenwert dabei sehr niedrig. Weiterhin ist der Zeitfaktor kritisch bei der Induktion von Hirnschäden. Die RERF verfolgt eine Kohorte von Individuen, die *in utero* exponiert waren¹⁷⁷ (siehe auch Beitrag W von W.J. Schull). Insgesamt kann gesagt werden, daß sich geistige Behinderungen und/oder Mikroencephalien schon bei anfänglichen Dosen wie 1 cGy (10 mGy) manifestieren. Die empfindlichste Phase ist während der 8. bis 15. Woche postkonzeptioneller Entwicklung. Diese RERF-Befunde wurden in Tierversuchen bestätigt. Eine Studie an Meerschweinchen zeigte Verminderungen des Hirngewichtes schon bei einer Strahlendosis von 4 cGy (40 mGy).¹⁷⁸ Weitere Studien dieser Autoren gaben Hinweise auf einen Verlust an Hirngewicht von etwa 1 mg pro mGy. Die Entwicklung der Hirnrinde bei Säugetieren ist ein

¹⁷⁶Mögliche Ausnahmen des klonogenen Testsystems sind diejenigen, die bestrahlte Wirtstiere als *in vivo*-Kultur anwenden, z.B. Assaysysteme hämatopoetischer Stammzellen (HSC) bzw. Leberstammzellen im Fettpolster, die sich in einem entsprechenden, natürlichen Mikromilieu befinden, besonders im Falle des HSC-Assays (Koloniebildung in der Milz).

¹⁷⁷Schull, JW: Effects of Atomic Radiation: A half century of studies from Hiroshima and Nagasaki. John Wiley & Sons Ltd., New York, 1995.

¹⁷⁸Wagner, KL *et al.*: Radiation induced microencephaly in guinea pigs. Radiation Research 132 (1992) 54-60.

komplexer Prozeß, der komplizierte Zell-Zell-Interaktionen zwischen Neuronen und Gliazellen sowie interneuronale Interaktionen während der sog. "Vernetzung" (connections) umfaßt. Während dieser Phase sind die Zellen äußerst empfindlich auf Strahlungen oder andere Toxika. Ein konservativer Meinungskonsens sieht einen Schwellenwert für offensichtliche Hirnschäden bei 10 cSv (0,1 Gy), aber keine untere Grenze für funktionelle Störungen (immer von der Empfindlichkeit der Endpunkte abhängig). Im Gegensatz zur hohen Empfindlichkeit embryonaler Hirnzellen ist neuronales Gewebe bei Erwachsenen hoch strahlenresistent.

Die Diskussion über die Hypersensitivität embryonaler Zellen verschärft sich, wenn über die perinatale Mortalität in Zusammenhang mit Umweltstrahlenexpositionen berichtet wird; dies sollte angemessene Berücksichtigung finden. Ein Vorreiter in epidemiologischen Untersuchungen dieser Art war Sternglass,¹⁷⁹ der solche Daten in den Neu-Englandstaaten in USA nach den oberirdischen Atombombentesten in Nevada erhob. Studien dieser Art wurden und werden noch immer von der Mehrheit wissenschaftlicher Kreise als "schlichtweg ketzerisch" angesehen, weil die ermittelten Dosen für die Bevölkerung unzureichend seien um den genannten Effekt hervorzurufen, welcher in konventionellem Sinne ein deterministischer Effekt ist mit Mortalität als Endpunkt! Zudem habe Sternglass selbst keine Dosisermittlungen¹⁸⁰ durchgeführt – und hätte er dies getan, wäre es - aufgrund tradierter strahlenbiologischer Vorstellung - wenig hilfreich gewesen!

Auch wenn die strahlenbiologische Erfahrung aus Erkenntnissen an erwachsenen Tieren stammt, bildet sie die Grundlage für deterministische Effekte sowie für die geschätzten LD₅₀-Werte. Auch der niedrigste dieser Werte fällt in den Bereich hoher Dosen. Da die errechneten Expositionen aus Umweltkontaminationen in der Regel am unteren Ende des Niedrig-Dosisbereiches (wie oben definiert) liegen, halten Experten es für unmöglich, den enormen Dosisunterschied über einige Größenordnungen anzuerkennen, um die perinatale Mortalität auf die Strahlenexposition zurückzuführen. Eine schwerwiegende Vernachlässigung (mangels Erhebung) liegt in dem vollständigen Mangel an Autopsien und pathologischer Daten.

Die Strahlenbiologie in der heutigen Zeit kann es sich nicht länger leisten, die Befunde von

¹⁷⁹Sternglass, EJ: Radioactivity. Chapter 15 of Environmental Chemistry, Seite 477-515. Hrsg. JO'M Bockris, Plenum Press, New York 1977. Der Beitrag beinhaltet viele publizierte Daten von Sternglass.

¹⁸⁰Hierzu muß angemerkt werden, daß das US-Department of Energy (DOE) zuständig war und Informationen über die meteorologischen Verhältnisse im Zusammenhang mit Fallout innerhalb der Vereinigten Staaten geheimgehalten hat. Erst kürzlich sind Auszüge in Berichten des National Cancer Institutes veröffentlicht worden: Estimated Exposures and Thyroid Doses Received by the American People from Iodine-131 in Fallout following the Nevada Atmospheric Nuclear Bomb Tests. Die Karten zeigen, daß die radioaktive Wolke über die Neu-Englandstaaten zog, aus denen Sternglass seine Befunde erhob.

Sternnglass beiseite zu schieben, denn vergleichbare Ergebnisse wurden in Großbritannien¹⁸¹ und nach der Tschernobyl-Katastrophe auch in Deutschland^{182, 183} und anderen europäischen Ländern, die meßbare Kontaminationen erlitten, erhoben.¹⁸⁴ Die Untersuchung von Körblein und Küchenhoff in Deutschland hat nach Trendanalysen der Daten zur perinatalen Mortalität zwei signifikante Abweichungen aufgezeigt, die mit den zwei Spitzenwerten des radioaktiven Cäsiums in der Umwelt aus Messungen der Milch übereinstimmen. Kritisiert wurde diese Studie aufgrund einer fehlenden Darstellung der Dosis-Wirkungsbeziehung. Zwei darauffolgende Studien, durchgeführt von Scherb und Mitarbeitern, haben erstens die Studie von Körblein und Küchenhoff für Deutschland bestätigt¹⁸³ und zweitens verglichen sie die Jahres-Totgeburtsraten in vom Tschernobyl-Fallout radioaktiv kontaminierten Ländern (Schweden, Polen, Ungarn und Griechenland) mit nicht kontaminierten Ländern (Portugal, Spanien, Irland, Frankreich und die Benelux-Länder) nach dem Tschernobylunfall¹⁸⁴. Sie entdeckten eine signifikante, anhaltende Zunahme der Totgeburten in den kontaminierten Ländern seit 1986 bis zum Ende der Studienzeit 1993. Wie schon ausgeführt, ist diese Situation vergleichbar mit den epidemiologischen Studien zur Strahlenonkogenese. Diese Daten über die perinatale Mortalität weisen auf die hohe Wirksamkeit niedriger Strahlendosen hin, die fötale Überlebensfähigkeit (analog zum onkogenen Potential niedriger Strahlendosen) herabzusetzen.

Es ist nicht bekannt, ob ein Schwellenwert für diesen Effekt existiert und über eine adäquate Zuordnung dieses Effektes – deterministisch bzw. stochastisch – im Rahmen der Strahlenbiologie nachgedacht werden muß. Grundsätzlich müssen die Zellen betroffen sein und an Funktionstüchtigkeit verlieren, ehe ein Organ bzw. Organsystem zugrundegeht und der Tod des Organismus eintreten kann. Da die hier infrage kommenden Dosen sehr niedrig sind, spiegeln sie die extreme Empfindlichkeit der embryonalen Zellen wider. Die Doktrin der Dosis-Wirkungsbeziehung behält seine Gültigkeit solange, wie die betrachteten Effekte auf dem gleichen Wirkungsmechanismus beruhen. Da die biologischen Reaktionen auf niedrige Strahlenexpositionen wahrscheinlich auf anderen Mechanismen beruhen als auf direkte genomische Effekte, ist das persistente Verlangen nach Hinweisen auf eine Dosis-Wirkungsbeziehung nicht unbedingt so wissenschaftlich wie es erscheint.

Eine andere, zuvor erwähnte Situation, welche auch die Hypersensitivität embryonaler

¹⁸¹Whyte, RK: First day neonatal mortality since 1955: Re-examination of the Cross hypothesis. *British Medical Journal* 304 (1992) 343-346.

¹⁸²Körblein, A & Küchenhoff, H: Perinatal mortality in Germany following the Chernobyl accident. *Radiation and Environmental Biophysics* 36 (1997) 3-7.

¹⁸³Scherb, H. *et al.*: Regression analysis of time trends in perinatal mortality in Germany 1980 - 1993. *Environmental Health Perspectives* 108 (2000) 159 -165.

¹⁸⁴Scherb, H *et al.*: European still birth proportions before and after the Chernobyl accident. *International Journal of Epidemiology* 28 (1999) 932 - 940.

Zellen widerspiegelt, ist die *in utero*-Induktion von Krebs. Die Krebse (insbesondere Leukämie) manifestieren sich im frühkindlichen Alter. Abgesehen von medizinischen Expositionen *in utero*, wurde über die Korrelation zur natürlichen Hintergrundstrahlung berichtet.¹⁸⁵ Vor kurzem wurde über die Assoziation kindlicher Leukämien mit dem Fallout aus Tschernobyl in einer radioaktiv verseuchten Region in Griechenland berichtet.¹⁸⁶ Eine Überprüfung dieses Sachverhaltes durch das Kinderkrebsregister an der Universität Mainz bestätigte diesen Befund auch für Deutschland.¹⁸⁷ Die Autoren erhoben jedoch Zweifel an der Richtigkeit der Aussage wegen fehlender Dosis-Wirkungsbeziehungen, d.h. die stärker kontaminierten Gegenden wiesen keine höhere Risiken auf. Diese Autoren sind jedoch der Frage nicht nachgegangen, ob in den stärker kontaminierten Gegenden Aborte bzw. perinatale Mortalitäten in erhöhtem Maße auftraten. Dies ist ein Versäumnis und geschah vermutlich aufgrund der derzeit herrschenden strahlenbiologischen Fachmeinung, daß derartige Dosen grundsätzlich zu niedrig seien, um die genannten Effekte hervorzurufen. Die Prinzipien und Mechanismen solcher biologischer Reaktionen auf Strahlung sind kaum aufgeklärt. Da in der Evolution das Leben stets ionisierender Strahlung ausgesetzt war – und anfangs sicherlich wesentlich intensiver – haben biologische Systeme komplizierte Mechanismen entwickelt, um den Effekten entgegenzuwirken. Einige davon, wie die DNA-Reparatursysteme, Apoptose etc., sind aktuelle Forschungsthemen. Auch das Zytoplasma ist mit Reparatursystemen ausgestattet, die sich noch im Frühstadium der Forschung befinden (wie z.B. die Hitze-Schock-Proteine). Derzeitige Erkenntnisse weisen gerade auf die Spitze des Eisbergs. In der Zukunft werden mehr Mechanismen ans Licht kommen und zur Erhellung der gegenwärtig als unmöglich erklärten Sachverhalte beitragen.

IV. 2. 4. Strahlenhypersensitivität der Gametozyten

Bei Menschen und anderen Säugetieren wird die Oogenese während der foetalen Entwicklung initiiert, sodaß bei der Geburt die Gesamtzahl der Oozyten, die bis ins Erwachsenenleben bestehenbleiben, feststeht, arretiert in der Meiose mit einem chromosomalen Komplement von $4n$. Die Eizelle oder der weibliche Gamet mit haploidem Chromosomensatz ($1n$) entsteht durch zwei hormonell gesteuerte Reifeteilungen, wobei das erste und zweite Polkörperchen abgesondert werden. Das erste Polkörperchen wird beim Eisprung abgesondert

¹⁸⁵Kneale, GW & Stewart, AM: Chapter 16. Childhood cancers in the UK and their relation to background radiation, pages 203-220. In Radiation and Health by R. Russel and R. Southwood, Eds., John Wiley & Sons Ltd., 1987.

¹⁸⁶Petridou, E *et al.*: Infant leukaemia after *in utero* exposure to radiation from Chernobyl. Nature 382 (1996) 352-353.

¹⁸⁷Michaelis, J *et al.*: Infant leukaemia after the Chernobyl accident. Correspondence. Nature 387 (1987) 246.

und das zweite beim Eindringen eines Spermiums durch die *Zona pellucida* ins Ooplasma. Die erhöhte Strahlenempfindlichkeit von Zellen während der mitotischen Phase ist seit langem bekannt, und die Induktion numerischer Chromosomenaberrationen wurde bei niedrigen Strahlenexpositionen an somatischen Zellen¹⁸⁸ sowie an den besonders empfindlichen Oozyten der Maus¹⁸⁹ demonstriert. Als zugrundeliegender Mechanismus wird die Strahlenwirkung auf den Spindelapparat gedacht, der für die gleiche Teilung der Chromosomen zwischen den Tochterzellen verantwortlich ist. Der Spindelapparat in reifenden Oozyten – zur Zeit der Polkörperbildung – scheint besonders empfindlich zu sein im Zusammenhang mit der Entstehung von Trisomie 21 beim Menschen, wie in einigen umwelttoxikologischen Studien dokumentiert. Ein erhöhtes Vorkommen von Trisomie 21 wurde in geographischen Gegenden mit höherer Hintergrundstrahlung, wie in den Küstengebieten von Kerala¹⁹⁰ in Indien und einigen Gegenden in China¹⁹¹, festgestellt. Diese älteren Studien wurden aus verschiedenen Standpunkten kritisiert. Eine zufällige Beobachtung am Institut für Humangenetik der Freien Universität in Berlin¹⁹² und die daraufhin veranlaßte Nachfrage bei allen humangenetischen Einrichtungen in Deutschland führten zu der Aufdeckung, daß etwa 9 Monate nach der Tschernobyl-Katastrophe die Häufigkeit von Trisomie 21 in Berlin sowie anderen kontaminierten Teilen Deutschlands erhöht vorkam. Sorgfältiges Recherchieren wies darauf hin, daß etwa zur Zeit der Ovulation über Berlin eine Jod-131-radioaktive Wolke zog. Wie vorher schon erwähnt, wird elementares Jod-131 hocheffizient durch Inhalation aufgenommen. Die Strahlendosen der Ovarien konnten nicht ermittelt werden und müssen als sehr niedrig (sicherlich unter 1 cGy) angenommen werden, auch unter Berücksichtigung der reichlichen Versorgung der Ovarien mit Blut. Der wahrscheinliche Mechanismus (Schaden am Spindelapparat) ist nichts weiter als ein zytoplasmatischer Effekt, da der Spindelapparat lediglich eine vorübergehende Konstellation des Zytoskeletts ist, mit der Aufgabe der gleichmäßigen Verteilung der Chromosomen. Es ist nicht bekannt, ob der

¹⁸⁸Waldren, C *et al.*: Measurement of low levels of X-ray mutagenesis in relation to human disease. Proceedings of the National Academy of Science, USA, 83 (1986) 4834-4839.

¹⁸⁹Tease, C & Fischer, G: X-ray induced chromosome aberrations in immediately pre-ovulatory oocytes. Mutation Research 173 (1986) 211-215.

¹⁹⁰Kochupillai, N *et al.*: Down's syndrome and related abnormalities in an area of high background radiation in coastal Kerala. Nature 262 (1976) 60-61. Die in der Fußnote 139 zitierte neuere Veröffentlichung von Cheriyan *et al* zu Chromosomen-Veränderungen in der Bevölkerung der Küstengegend von Kerala geht nicht in die Problematik der Trisomie 21 ein.

¹⁹¹High Background Radiation Research Group: Health survey in high background radiation areas in China. Science 209 (1980) 877-880.

¹⁹²Sperling, K *et al.*: Significant increase in trisomy 21 in Berlin nine month after the Chernobyl reactor accident: Temporal correlation or causal relation? British Medical Journal 309 (1994) 158-162.

Spindelapparat als solcher oder nur an den Verbindungsstellen so extrem empfindlich ist.

Die Produktion der männlichen Gameten (Spermien, im Gegensatz zum weiblichen Gameten) ist ein kontinuierlicher Prozeß, der bei der Pubertät anfängt und sich, später vermindert, bis ins hohe Alter fortsetzt. Durch den Zellenumsatz ist eine hierarchische Organisation des Gewebes in Stammzellen, Vorläufer und Reifungsstadien die biologische Konsequenz. Die Stammzellen (Spermatogonien) bestehen aus zwei Subpopulationen, die als A und B bezeichnet werden, die eine ist strahlenresistenter als die andere. Die weiteren proliferativen und differenzierenden Schritte werden in zwei Hauptstadien unterteilt, obwohl der Prozeß kontinuierlich ist. Die direkten Nachkommen der Spermatogonien haben wie jede andere somatische Zelle einen $2n$ -Chromosomensatz. Nach einer Anzahl von Replikationen gehen die Zellen in die Meiose über. Die Primärspermatozyten ($4n$) stellen den Ausgangspunkt der Meiose dar. Sämtliche proliferativen Schritte, vom Spermatogonium bis zu primären Spermatozyten, wurde als Spermatozytogenese bezeichnet. Die primären Spermatozyten stellen die sekundären Spermatozyten ($2n$) her, und nach der Reduktionsteilung entstehen die haploiden ($1n$) Spermiozyten, die komplizierte, zeitlich präzise Differenzierungsschritte mit etwa 14 oder 15 morphologisch deutlich charakterisierte Stadien durchlaufen, um zum Schluß in die morphologisch transformierten Spermatiden, die weiter zu Spermien reifen, führen. Dieser Prozeß wird als Spermio-genese bezeichnet. Spermatozytogenese und Spermio-genese dauern ca. 70 Tage beim Menschen, bevor reife Spermien aus den *Tubuli seminiferi* (Samenkanälchen) abgesondert werden. Bei Mäusen beträgt diese Zeit etwa die Hälfte.¹⁹³

Die Strahlenempfindlichkeit (hinsichtlich Zelltötung) der verschiedenen Zelltypen von Spermatogonien bis zu reifen Spermien schwankt erheblich. Besser untersucht unter den verschiedenen Zelltypen sind die spermatogonialen Stammzellen, die insgesamt als relativ strahlenresistent gelten, nach der Beurteilung aus Regenerationsstudien nach Strahleneinwirkung (Entleerung der Samenkanälchen) und durch quantitative Stammzellen-Untersuchungen aus *in toto*-Präparaten der regenerierenden Samenkanälchen. Spermien werden auch als strahlenresistent angesehen, weil sie in ihrer Beweglichkeit nicht leicht inaktiviert werden und damit ihre Befruchtungsfähigkeit beibehalten. Diese Eigenschaft der Spermien sollte jedoch nicht verwechselt werden mit der Fähigkeit, DNA- bzw. Chromatinschäden zu beseitigen. Da sie haploide Zellen sind, haben sie von Natur aus eine verminderte Reparaturfähigkeit, DNA-Schäden durch ionisierende Strahlungen zu eliminieren, und das gleiche gilt auch für alle anderen haploiden Reifungsstadien. Die Strahlenempfindlichkeit dieser Stadien ist nicht bekannt. Die vorher

¹⁹³Ein erheblicher Teil der früheren Studien über die Strahlenempfindlichkeit der Zelltypen und die Kinetik der Regeneration bei der Maus wurde durch Oakberg und Clermont durchgeführt. Darauf folgende Studien wurden durch Meistrich und quantitative Arbeiten über Stammzellen durch de Ruiter-Bootsma durchgeführt. Für wichtige Publikationen dieser Autoren sowie eine modifizierte, schematische Darstellung der differenzialen Strahlenempfindlichkeit und Zellkinetik bei der Maus, siehe Meistrich, ML *et al.*: Gradual regeneration of mouse testicular stem cells after exposure to ionising radiation. *Radiation Research* 74 (1987) 349-362.

genannten Fälle kindlicher Leukämien, die in Zusammenhang mit der väterlichen Exposition mit niedrigen Strahlendosen, entweder durch medizinische Maßnahmen oder durch Exposition am Arbeitsplatz, gebracht wurden, werden mit verschiedenen Fragen konfrontiert. Da diese Möglichkeit der Leukämieinduktion aufgrund väterlicher Exposition nicht ausgeschlossen werden kann, muß auch nach einer biologischen Erklärung gesucht werden. Es besteht kein Zweifel daran, daß Spermien als Träger von Mutationen dienen. Die herausfordernde Frage ist, ob ein bestimmtes Stadium in der Zellhierarchie (Spermatozytogenese/Spermiogenese) besonders empfindlich ist und sich für die Fixierung einer Mutation bei sehr niedriger Strahlenexposition eignet, die zur Entwicklung kindlicher Leukämien führt.

IV. 2. 5. Strahleninduzierte Genominstabilität

Die Genominstabilität wurde seit längerem als eine Eigenschaft von Krebszellen erkannt, und die Systematisierung zytogenetischer Änderungen, die bestimmte Krebsarten entweder als Ergebnis einer Behandlung oder spontan durchmachen, wurde genutzt, um Voraussagen über den Erfolg einer Therapie und über die Progression der Malignität zu machen. Obwohl dieses Phänomen in letzter Zeit die Aufmerksamkeit von Strahlenbiologen und Onkologen auf sich zog, wurde seine Manifestierung in einigen älteren Studien aufgezeichnet, ohne daß die Bedeutung erkannt wurde.¹⁹⁴ Das Verdienst, dieses grundlegende Phänomen durch zwei bedeutsame Arbeiten ins Rampenlicht aktuellen Forschungsinteresses gebracht zu haben, geht an Kadhim *et al.*^{195, 196} Von diesen Autoren beobachtet und jetzt als Basis für die Definition genomischer Instabilität, ist die *de novo* Zunahme, erworbener Genomänderungen in den Nachkommen betroffener Zellen, welche sich als Mutationen, Genamplifikationen oder chromosomale Aberrationen äußern können. Dieses plötzliche Auftreten erhöhter chromosomaler Aberrationen konnte in den Nachkommen

¹⁹⁴Genealogische Untersuchungen an Nachkommen bestrahlter Zellen haben das plötzliche halbsymmetrische Absterben von Zellen festgestellt [Trott, KR & Hug, O: Intracloonal recovery of division probability in pedigrees of single x-irradiated cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 17 (1970) 483-486]. Weissenborn & Streffer waren eigentlich die ersten, die eine Zunahme chromosomaler Aberrationen nach einigen Zellteilungen demonstrieren konnten, aber weil sie Mäusezygoten bestrahlten, konnten sie nur die ersten paar Zellteilungen untersuchen. Ihre Beobachtungen konnten nicht weitergeführt werden aufgrund der natürlichen Einschränkung des Modells. [Weissenborn, U & Streffer, C.: The one cell mouse embryo: Cells cycle dependent radiosensitivity and development of chromosomal anomalies in post-irradiation cell cycles. *Int. J. Radiat. Biol.* 54 (1988) 659-674].

¹⁹⁵Kadhim, MA *et al.*: Transmission of chromosomal instability after plutonium alpha particle irradiation. *Nature* 355 (1992) 738-740.

¹⁹⁶Kadhim, MA *et al.*: Radiation-induced genomic instability: Delayed cytogenetic aberrations and apoptosis in primary human bone marrow cells. *International Journal of Radiation Biology* 67 (1995) 287-293.

bestrahlter Zellen in Zellkulturen sogar 30 bis 40 Zellgenerationen später nachgewiesen werden. Analog hierzu sind Experimente an Mäusen, in denen Zygoten (eine Stunde nach Konzeption) *in utero* bestrahlt und kurz vor der Geburt Haut-Explantate von den Föten entnommen worden sind. Aus den Explantaten wurden Zellkulturen angelegt und aus Fibroblasten die Chromosomen analysiert. Die Zellen von den bestrahlten Zygoten wiesen erheblich mehr chromosomale Veränderungen im Vergleich zu den nicht bestrahlten Kontrollen.¹⁹⁷ Es ist bekannt geworden, daß genetisch bedingte gesundheitliche Störungen bei Menschen, die auf ionisierende Strahlungen hypersensibel reagieren, zusätzliche Genominstabilitäten aufweisen. Die Arten der chromosomalen Aberrationen, beobachtet bei den Nachkommen bestrahlter Zellen, werden als vergleichbar mit denen in Krebszellen während des Krankheitsverlaufes bescheinigt, eine Entwicklung, die auf Genominstabilität zurückgeführt wird.¹⁹⁸ Die vorher zitierten Arbeiten von Kadhim *et al.* zeigen, daß die genomische Destabilisierung, provoziert durch Strahlung, – zumindest bei Alphateilchen – unabhängig von der Dosis war, d.h. geringe Dosen hatten das gleiche Potential oder waren vergleichbar wirksam wie höhere Dosen. Diese Befunde unterstützen die zuvor beschriebene Vorstellung (siehe oben), daß niedrige Strahlendosen eine höhere onkogene Wirksamkeit vorweisen. In einer gerade veröffentlichten Arbeit konnte von Kadhim *et al.* weiterhin gezeigt werden, daß die Einwirkung eines einzigen Alpha-Teilchens, bei den Nachkommen von menschlichen Zellen (nach 12 - 13 Populationsverdoppelungen) vermehrte Chromosomenveränderungen auftreten.¹⁹⁹ Dieses gibt Anstoß, über alternative Wirkungsmechanismen nachzudenken, andere als die konventionellen Konzepte der DNA-Schädigung, gefolgt von Genmutationen. Epigenetische Mechanismen spielen vermutlich eine wesentlich größere Rolle, als zur Zeit angenommen wird.

Die Genominstabilität bietet eine neue Grundlage für das Verständnis der strahleninduzierten Onkogenese und der Ätiologie verschiedener genetisch bedingter gesundheitlichen Störungen beim Menschen. Ein wenig verstandener Aspekt der Strahlenätiologie von Leukämien und anderen Krebsen sind die Latenzzeiten. Auf die Leukämien beschränkt, muß angenommen werden, daß abhängig vom Typus entweder Stammzellen oder Vorläuferzellen der jeweiligen Zellkompartimente transformiert werden müssen. Sollten multipotente Stammzellen involviert sein, ist es eine Frage der Stochastik, ob eine Stammzelle die erforderlichen genomischen Impulse für eine Transformation erhält. Sollte diese zustandekommen, ist es dann

¹⁹⁷Wright, E.G: Inherited and inducible chromosomal instability: A fragile bridge between genome integrity mechanisms and tumourigenesis. *Journal of Pathology* 187 (1999) 19 - 27.

¹⁹⁸Dieses ist eine weiterer Hinweis auf ein grundlegendes Prinzip der Strahlenwirkung – besonders im Hinblick auf die Kanzerogenese – daß Strahlungen natürlich vorkommende stochastische Vorgänge verstärken.

¹⁹⁹Kadhim, M. A. *et al.*: Long-term genomic instability in human lymphocytes induced by single-particle irradiation. *Radiation Research* 155 (2001) 122 - 126.

wiederum eine Frage der Wahrscheinlichkeit, ob eine betroffene Stammzelle zur Zellteilung angeregt wird. Es gibt offensichtlich keine Einschränkung über die Anzahl der Mitosen, die erforderlich wären, damit ein eingeleitetes destabilisierendes Ereignis ein kritisches Stadium erreicht und die Zelle und ihre Nachkommen Eigenschaften akquirieren, die zur Befreiung von örtlichen Regulierungsfaktoren führen und zur offensichtlichen Manifestation der Transformation, im Sinne von unkontrollierter Zellproliferation (klinisch jetzt als präleukämisch erkennbar), führt. Die andere Möglichkeit, daß die betroffenen Zellen Vorläuferzellen sein könnten, stellt ein Problem der Erklärung der Latenzzeit dar, weil Vorläuferzellkompartimente normalerweise nicht selbsterhaltend sind. Derartige Vorläuferzellen können daher nicht uneingeschränkt verweilen. Als alternative Möglichkeit ist es vorstellbar, daß Zellen des Mikromilieus (Stromazellen) Strahlenschäden erhalten, die nicht beseitigt werden können und dadurch der Einheit des Mikromilieus die Fähigkeit verleihen, destabilisierende Impulse auf hämatopoetische Vorläuferzellen während der Differenzierungsvorgänge zu übertragen. Die initialen Schäden an den Mikromilieuzellen könnten unbestimmte Zeit bedürfen, um das induktive onkogene Potential zu erlangen. Die wenigen Studien, die direkte Hinweise liefern, wurden mit Alphateilchen durchgeführt, um dieses Postulat der Latenzzeit zu erklären und tragfähig zu machen. Es ist somit ein offenes Feld für Strahlenbiologen, dieses in Zusammenhang mit Strahlungen anderer Qualitäten zu untersuchen.

Fazit

Zusätzlich zu Strahlenqualität, Dosis, Dosisleistung und Zellzyklusstadium, die bekanntlich alle die Antwort von Zellen und Gewebe auf Strahlung beeinflussen, müssen weitere biologische Aspekte berücksichtigt werden, bevor eine Bewertung über die Empfindlichkeit von Zellen oder Gewebe auf ionisierende Strahlung vorgenommen werden kann. Dieses wurde in den letzten 5 Unterabschnitten ausgeführt. Die natürliche Streuung der Strahlenempfindlichkeit in der Bevölkerung ist nicht bekannt. In jüngster Zeit sind eine Mehrzahl genetisch bedingter gesundheitlicher Störungen in Zusammenhang mit Defekten im DNA-Reparatursystem gebracht worden, welche oft Ergebnis eines oder mehrerer Defekte durch Mutationen sind, die sich als Verlust von Reparaturenzymen äußern. Eine Hypersensitivität gegenüber Strahlung mit korrelierter Prädisposition zur Krebsentwicklung ist das Nettoergebnis. Die verantwortlichen Gene werden rezessiv vererbt, und es gibt keine Informationen über die Strahlenempfindlichkeiten der jeweiligen Heterozygoten, mit Ausnahme einiger weniger Daten, die auf eine normale Empfindlichkeit für die *Ataxia telangiectasia*-Heterozygoten hinweisen. Generell unbermerkt in der medizinischen Praxis sind Menschen, die subtilere genetische Defizienzen anderer Enzymsysteme in sich tragen, welche für die Verminderung toxischer Stresse verantwortlich sind, z.B. die Glutathiontransferase, die für die Inaktivierung freier Radikale wichtig ist. Schätzungen zufolge tragen etwa 25 % der Bevölkerung Mutationen dieses Enzymsystems in sich. Es liegen keinerlei Daten über die Strahlenempfindlichkeit dieser Menschen vor. Man geht lediglich davon aus, daß

diese Menschen anfälliger für Erkrankungen und empfindlich gegenüber Expositionen mit Toxika sind.

Die klassischen Konzepte der Strahlenonkogenese durch genotoxische Effekte, d.h. überlebensfähige Mutationen aufgrund von Fehlreparatur oder chromosomalen Aberrationen etc., sind nicht vereinbar mit einigen neueren experimentellen Befunden, die indirekte genomische Effekte, vermittelt durch das Zytoplasma, nahelegen. Kurz gesagt, epigenetische Faktoren sind gleichbedeutend bei der Kanzerogenese. Obwohl Hinweise für epigenetische Effekte bei der Verursachung von Krebs aus Arbeiten aus anderen Bereichen (wie die Krebsinduktion durch Fasern und Partikel) schon länger existierten, sind vergleichbare Befunde aus experimentellen strahlenbiologischen Arbeiten gerade erst erhoben worden. Die Verzögerung ist teilweise aufgrund von technischen Einschränkungen zu erklären, die durch neuere technische Entwicklungen (z.B. das "Alpha-Microbeam") behoben wurden. Diese Möglichkeit, Mikrostrahlen von Alphateilchen zu erzeugen, ist eine neue Errungenschaft, die es ermöglicht, bestimmte Bereiche einer Zelle (z.B. unter Schonung des Zellkerns) zu bestrahlen. Abgesehen von dieser technischen Innovation verursachen Alphastrahlen ganz generell inhomogene Bestrahlungen. Unter Ausnutzung dieser Eigenschaft ist es auch möglich geworden den Bystander-Effekt zu demonstrieren, wobei genomische Effekte bestrahlter Zellen auf benachbarte, nicht bestrahlte Zellen übertragen werden. Die Zugabe von Lindan, einem Gap-Junction-Hemmer, unterdrückt den Effekt. Weiterhin wurde gezeigt, daß Bestrahlung einer Stelle im Zytoplasma – wobei die Möglichkeit einer Diffusion freier Radikale in den Zellkern ausgeschlossen war – Mutationen im Genom verursachen konnte, die im Profil denen der spontanen Mutationen entsprachen. Die Quintessenzen dieser Studien sind: 1) daß zytoplasmatische Bestandteile genomische/genotoxische Effekte vermitteln und daß die genomische Funktion durch eine komplizierte Kooperation mit zytoplasmatischen Bestandteilen, und umgekehrt, stattfindet; 2) daß zelluläre Funktionen (sei es die Herauf- oder Herabregulierung der Funktionen von Genen) unter Mitwirkung benachbarter Zellen und des Mikromilieus zustandekommen und daß toxische Effekte durch ein Prinzip des Teilens (Bystander and Good Samaritan Effekte!) moduliert werden. Die onkogenen Effekte von Strahlungen können nur zum Ausdruck kommen, wenn inhärente ablative Mechanismen, wie die Apoptose und die Heraufregulierung von Supressorgenen, außer Wirkung gesetzt werden. Die derzeitige Beweislage suggeriert, auch wenn eingeschränkt, daß eine Umgehung dieser Mechanismen durch zytoplasmatische Vermittlung geschehen könnte. Die Wirkung niedriger Strahlendosen – mit ihrer rätselhaften, hohen Wirksamkeit – kommt wahrscheinlich über diesen Weg zustande.

Abgesehen von den Mechanismen der Strahlenwirkung, muß die inhärente zelluläre Strahlenempfindlichkeit grundsätzlich berücksichtigt werden. Die inhärente Strahlenempfindlichkeit hängt vom Zell- oder Gewebetyp, dem Alter des Organismus²⁰⁰ und

²⁰⁰Geschlechtsunterschiede können nicht ausgeschlossen werden, und von äußerster Wichtigkeit sind selbstverständlich die genotypischen Variationen, welche sich anhand

Interspeziesunterschieden ab. Obwohl Embryonen und Foeten bekanntlich äußerst empfindlich auf ionisierende Strahlung und andere Toxika reagieren, liegt keine Erklärung für diese lang bekannte Tatsache vor. Konventionelle strahlenbiologische Daten (D_{50} , D_q und n) für foetale Zellen existieren nicht. Weil die biologische Aufgabe embryonalen Gewebes primär in der Proliferation und Differenzierung liegt, werden eine große Anzahl von Genen heraufreguliert um diese Ziele zu erreichen, und dieses findet auf Kosten derjenigen Gene statt, die für die Reparatur und zusammenhängenden Aufgaben zuständig sind. Die Chancen, genomische Veränderungen unbemerkt zu überstehen, werden enorm erhöht. Die weitreichenden Effekte embryonaler Exposition mit niedrigen Strahlendosen wurden durch epidemiologische Assoziationen von *in utero*-medizinischen Expositionen mit kindlichen Krebsen im Kleinkindalter, insbesondere Leukämien, sowie durch Assoziationen von Expositionen durch radioaktiven Fallout von Populationen mit der Häufigkeit perinataler bzw. neonataler Mortalitäten belegt.

Frühkindliche Leukämien können auch das Ergebnis väterlicherseits übertragener genomischer Mutationen sein, welche bei Vätern durch niedrige Strahlenexposition, entweder durch medizinische Maßnahmen oder durch Exposition am Arbeitsplatz, ausgelöst wurden. Die Gametozyten beider Geschlechter sind als hoch strahlenempfindlich erkannt worden. Derzeitige Erkenntnisse über die Expression von Schäden bei Nachkommen beschränken sich auf zwei Störungen, welche die qualitativen Unterschiede zwischen der Art der Schäden an den männlichen bzw. weiblichen Gametozyten widerspiegeln. Der menschliche Oozyt ist äußerst empfindlich zur Zeit der Polkörperbildung, und niedrige Strahlenexposition verursacht eine ungleichmäßige Verteilung der Chromosomen und damit die Entstehung von Trisomie 21. Das empfindlichste Stadium des männlichen Gametozyten ist nicht bekannt. Dennoch ist der männliche Gamet im Vergleich zum weiblichen Gameten, der sich nur vorübergehend im haploiden Stadium befindet (als weiblicher Pronukleus), vergleichsweise sehr viel langlebiger, als reifes Spermium innerhalb des Hodens und extrakorporal als ejakulierter Samen. Aufgrund der längeren Verweildauer haben Spermien größere Chancen, toxischen Expositionen ausgesetzt zu werden. Da der Chromosomensatz haploid ist und sich die DNA in einer hochkompakten Form befindet, sind die Reparaturmöglichkeiten sehr stark eingeschränkt.

Feststellbarer Krebs ist die Kulmination eines komplexen Mehrschrittprozesses, welcher durch eskalierende genomische Instabilität gefördert wird. Diese Eigenschaft wurde durch zytogenetische Charakterisierung für die Voraussagbarkeit der Progression des Krebses, in Zusammenhang mit dem therapeutischen Erfolg, genutzt. Strahlenexposition wurde – auch bei niedrigen Dosen – als Auslöser genomischer Instabilität nachgewiesen, welche äußerst variable Latenzen aufweisen kann, gemessen an der Anzahl von Zellgenerationen bis zum Auftreten destabilisierender Ereignisse. Zelluläre Mikromilieufaktoren – direkte Zell-Zell-Kommunikation, Zytokine, bioaktive Lipide etc. – sind sicherlich an dem Prozeß beteiligt. Bislang wurden lediglich die angenommenen, direkten genotoxischen Effekte ionisierender Strahlung als Auslöser der

bestimmter o.g. gesundheitlicher Störungen manifestieren.

Genominstabilität aufgezeigt. Eine Verbindung, die gegenwärtig nicht explizit demonstriert ist – weil es nicht das Ziel der Versuche war – ist die Translation zytoplasmatischer Effekte niedriger Strahlendosen als Auslöser genomischer Instabilität.

Konsequenz einer reduktionistischen Haltung ist die Vernachlässigung von Studien über die zelluläre Antwort auf Strahlenwirkung im Sinne von interagierenden Zellpopulationen untereinander und mit dem natürlichen Mikromilieu, trotz Fortschritte in anderen Bereichen der Biologie (z.B. experimentelle Embryologie/Histologie etc.), die auf die Wichtigkeit dieser Aspekte hinweisen. Eine allgemeine Fehlkonzeption bei der Bemühung, die Mechanismen der Strahlenwirkung zu verstehen, ist, dem Grad der zellulären Organisation der angewandten, experimentellen Modelle keine Bedeutung hinsichtlich der Strahlenreaktion beizumessen²⁰¹. Die wenigen Bemühungen in dieser Richtung (siehe Bystander- bzw. Good-Samaritan-Effekte) weisen bereits auf die Bedeutung dieses neuen Forschungsansatzes hin.

Bezug

- Anhang S: Beitrag von Christopher S. Lange
- Anhänge T1 und T2: Beiträge von Bozidar Djordjevic
- Anhang U: Beitrag von Wayne R. Hanson
- Anhang N: Beitrag von Bernd Grosche
- Anhang M: Beitrag von Edmund Lengfelder
- Anhang V: Beitrag von P. Virsik-Peuchert

IV. 3. Kombinierte Strahlenwirkungen

Die biologischen Effekte ionisierender Strahlungen können durch das Vorhandensein anderer Agenzien, wie Chemikalien, Pharmaka, bioaktive Substanzen sowie andere, physikalische Agenzien (Wärme, inkorporierte Fasern, Teilchen und andere Kategorien des elektromagnetischen Spektrums – UV-Licht, Mikrowellen, Radiowellen, ELF) modifiziert werden. Der größte Teil der Studien auf diesem Gebiet wurde in Verbindung mit Bemühungen, die Strahlentherapie zu verbessern, durchgeführt. Hierbei sind strahlensensibilisierende Substanzen von Interesse, welche die therapeutische Effizienz durch verbesserte Abtötung der Krebszellen steigern, während zugleich diejenigen, die vor gefährlichen Strahleneffekten das normale Gewebe schützen, als nützlich angesehen werden. Strahlensensibilisierende und Strahlenschutz-Substanzen sind daher

²⁰¹Die reduktionistische Annäherung ist besonders ausgeprägt in der strahlenbiologischen Forschung aufgrund des Dominierens physikalisch-orientierter Wissenschaftler in diesem Fach. Während dieses zum wissenschaftlichen Fundament des Faches beigetragen hat, hat es gleichzeitig die holistische, biologische Annäherung an die Probleme der Kanzerogenese verhindert.

die zwei Seiten einer Medaille. Von den physikalischen Agenzien wurde Wärme (Hyperthermie) intensiv als Adjuvans zur Strahlentherapie getestet. Die Methoden der Hyperthermie-Applikation sind verschieden, wobei Mikrowellen für die Tiefen-Hyperthermie angewandt werden.

Die Frage zur Krebsinduktion durch ionisierende Strahlung in Zusammenhang mit anderen in der Umwelt vorkommenden Agenzien wurde nur in einer sehr begrenzten Anzahl von Studien angesprochen. Einige experimentelle Studien haben die Frage des evtl. verstärkenden Einflusses von Röntgenstrahlen auf die Induktion von Hautkrebs durch UV-Licht untersucht, und einige arbeitsmedizinisch orientierte Studien sind der Frage nach der Häufigkeit von Lungenkrebs bei Uranbergarbeitern in Zusammenhang mit Rauchgewohnheiten, nachgegangen. Einige wenige Studien haben die Wechselwirkung zwischen der Exposition von Asbestfasern mit radioaktiven Stäuben untersucht und haben supra-additive Effekte festgestellt. Einige andere haben versucht, die kombinierte Wirkung von Schwermetallen mit Strahlung zu bewerten. Im allgemeinen muß gesagt werden, daß weitaus zu wenig über die kombinierte Wirkung von ionisierender Strahlung in Zusammenhang mit Umwelttoxika bekannt ist.

Hinsichtlich der Sachfrage dieses Gutachtens nämlich der kindlichen Leukämie, sind Informationen über den onkogenen Effekt niedriger Strahlenexposition in Zusammenhang mit gewöhnlichen Umwelttoxinen, bei Dosen die realistisch genug sind, um vergleichbar mit der Umweltverschmutzung in einer Industriegesellschaft zu sein, von Bedeutung. Informationen dieser Art sind nicht zugänglich, da es an entsprechenden experimentellen Studien mangelt. Gleichzeitig muß darauf aufmerksam gemacht werden, daß derartige Studien sorgfältig durchgeführte Langzeittiersversuche beanspruchen. Multifaktorielle Studien sind von der Natur der Sache her nicht nur schwierig durchzuführen, sondern auch schwierig bei der Analyse der Ergebnisse, da komplizierte, biometrische Verfahren angewandt werden müssen. Derartige Studien werden deshalb aus Arbeits- und Kostengründen vermieden. Angesichts dieser gegenwärtigen Situation bleibt nur die Möglichkeit, hier einige offene Fragen anzusprechen und über mögliche Ergebnisse zu spekulieren.

Die Verschmutzung der Umwelt hat globale Ausmaße in Bezug auf eine rasch wachsende Anzahl von anthropogenen Chemikalien angenommen. Die schwerwiegendsten davon sind Abgase aus Verbrennungsvorgängen, Pestizide, Produkte und Abfälle der chlor-/Halogenchemie und Schwermetalle. Alle diese beeinträchtigen die Gesundheit von Mensch, Tier und Pflanzen. Obwohl in jüngster Zeit bestimmte Krankheitssyndrome beschrieben wurden (z.B. Multiple Chemikalien-Überempfindlichkeit, MCS) und die Ursache auf chronische, niedrige Exposition mit Chemikaliengemischen in der Luft am Arbeitsplatz oder in der Wohnung zurückgeführt, fehlen direkte Beweise dafür mangels experimenteller Möglichkeiten. Es gibt starke Hinweise auf eine individuelle Empfänglichkeit für MCS, und einige Studien vermuten, daß bei den Betroffenen Defizienzen des Glutathiontransferase-Enzymsystems bestünden. Es ist keine Voraussage aufgrund wissenschaftlicher Ergebnisse möglich – weil es keine gibt – wie sich eine Erhöhung der Hintergrundstrahlenbelastung auf diese Menschen auswirkt. Risikoabschätzungen über Strahlenbelastungen, verursacht durch Umweltverschmutzungen, berücksichtigen schon

bestehende gesundheitliche Belastungen nicht, weil solche gegenwärtig nicht durchführbar sind, aber die Umweltbelastungen sind real und dürfen nicht ignoriert werden. Um ein anderes Beispiel anzuführen: bestimmte Krebsarten sind in ihrer Progression von Hormonen abhängig, und auch die Strahlenempfindlichkeit eines Organismus wird durch den endokrinen Status beeinflusst. Eine Vielzahl von Chemikalien in der Umwelt werden gegenwärtig als "Endocrine Disrupters" erkannt, Substanzen in den unterschiedlichsten chemischen Verbindungen die zu endokrinen Störungen führen²⁰². Es gibt keinerlei Informationen über Wechselwirkungen dieser "Endocrine Disrupters" mit Strahlungen. Es ist aus klinischer Erfahrung bekannt, daß einige Hormone Strahleneffekte steigern können. Eine Auflistung der möglichen Kombinationen von Agenzien könnte beliebig fortgesetzt und lediglich mit Fragezeichen versehen werden. Es sollte dennoch darauf aufmerksam gemacht werden, daß magnetische sowie elektromagnetische Felder ubiquitär sind, und Expositionen mit dem technischen Fortschritt Schritt halten. Ob und in welcher Weise diese mit ionisierenden Strahlungen und der bestehenden Schadstoff Belastung interagieren, ist nicht bekannt.

Die Empfindlichkeit von Zellen und Geweben ist daher von einer Reihe von Faktoren abhängig. Zusätzlich zu allen erwähnten physikalischen und biologischen, inhärenten Faktoren²⁰³, muß das Vorkommen von Umweltfaktoren, die mit dem betrachteten biologischen System interagieren und dadurch die Wirkungen von ionisierender Strahlung modifizieren können, Berücksichtigung finden, für realistische Voraussagen über die Nettoauswirkung einer gegebenen Strahlenbelastung. Dieses kann in der Praxis nicht erfüllt werden aufgrund riesiger Erkenntnislücken. Als logische Folge, wäre die Frage der Verdoppelungsdosis für Leukämie experimentell zu ermitteln, wären eine große Anzahl von Variablen zu berücksichtigen und die Ergebnisse mit geeigneten Methoden auszuwerten. Die Verdoppelungsdosen (DD) für kindliche Leukämien können nur aus epidemiologischen Daten abgeschätzt werden. Sollten diese Daten spezifische Realitäten widerspiegeln, bleibt dennoch der inhärente Nachteil, daß keine Information über das Vorhandensein oder den Einfluß modulierender Faktoren abgelesen werden können. Dieses wird bei Analysen der RERF-Daten deutlich, die eine DD für CML eines jungen Mannes von 7 mSv und für ein männliches Kind, geschätzt bei 1 mSv (siehe Anhang L, Seite 23-26, Beitrag von H. Kuni) ergaben! Dieses sind Abschätzungen, die aus einer sehr spezifischen und speziellen Situation, ohne Angaben über andere simultane Faktoren, einschließlich der Inkorporation von Radionukliden, erhoben wurden. Es ist auch nicht bekannt, ob diese beiden Fälle eine Selektion besonders prädisponierter Personen waren. Zu einer relativ konservativen Abschätzung der DD frühkindlicher Leukämie, resultierend aus Pionierarbeit und mehreren Dekaden an Erfahrung, gelangt Alice Stewart mit 1 cGy (10 mGy) (siehe Anhang I, Beitrag von

²⁰²Hormonally Active Agents in the Environment. Report of the National Research Council. National Academy Press. Washington DC, 1999.

²⁰³Stevenson, A.F.G: Haemopoietic recovery during radiation disease: Comments on combined-injuries. Radiation & Environmental Biophysics 20 (1981) 29 - 36.

Alice Stewart). Da diese Abschätzung auf *in utero*-Exposition basiert, kann begründbar angenommen werden, daß die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins anderer evtl. interagierender Faktoren sehr niedrig sein muß aufgrund mütterlicher Vorsicht und der natürlichen Blut-Plazenta-Barriere.

Fazit

Erkenntnisse über kombinierte Strahlenwirkungen beschränken sich auf die gesammelten Erfahrungen aus dem Bereich der Strahlentherapie. Diese Erfahrungen basieren auf der Anwendung bestimmter Substanzen, die entweder Strahlenschutz- oder strahlensensibilisierende Effekte hervorrufen, um dabei die Wirksamkeit der Strahlentherapie zu verbessern. Die Anwendung der Hyperthermie dient dem gleichen Zweck. Es besteht eine enorme Wissenslücke, wenn es sich um umweltorientierte Probleme der niedrigen Strahlenexposition handelt, insbesondere inkorporierter Radionuklide in Zusammenhang mit anderen, in der Umwelt vorkommenden, toxischen Agenzien. Diese sind nie in Abhängigkeit von der Empfindlichkeit einzelner Individuen untersucht worden aufgrund der technischen Schwierigkeiten derartiger Studien, die diese mit sich bringen. Bei der Verdoppelungsdosis kindlicher Leukämie kann aus guten Gründen erwartet werden, daß sie vor allem durch zuvor erwähnte Faktoren beeinflusst wird, und zusätzlich angenommen werden muß, daß das Zusammenwirken von Strahlung mit anderen Umweltnoxen evtl. miteinander agieren, und damit kanzerogene Ereignisse steigern. Bei Nichtvorhandensein von Daten spricht der gesunde Menschenverstand für die Berücksichtigung solcher Möglichkeiten, anstatt sie zu leugnen aufgrund mangelnder Daten. Die überraschende, extrem niedrige Verdoppelungsdosis, errechnet aus den RERF-Daten (siehe Anhang L, Beitrag von H. Kuni), unterstreicht diesen Punkt in beispielhafter Weise.

Bezug

- Anhang X: Beitrag von W.-U. Müller
- Anhang L: Beitrag von Horst Kuni

V. Zusammenfassung

Der derzeitige Grenzwert für beruflich exponierte Personen und der Grenzwert für die Allgemeinbevölkerung leiten sich von den ursprünglichen ICRP-Empfehlungen von 1958 ab. Die Basis dafür war die "genetische Dosis", da das Hauptanliegen damals - und weiterhin im Jahre 1965 - die Minimierung von vererbaren Schäden an nachfolgenden Generationen war, wobei der Fortgang der Entwicklung von Kernenergie-Programmen frei von Hindernissen bleiben sollte. In der Zwischenzeit hat das LSS unwiderlegbare Hinweise somatisch-stochastischer Effekte in Form von verschiedenartigen Krebsen erbracht, deren Häufigkeit in linearer Beziehung zu den