

## II.1.4.4 Probleme bei der quantitativen Übertragung auf andere Populationen

### II.1.4.4.1 Absolutes oder relatives Risikomodell

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **II.1.4.4.2 Time since exposure effect (TSE) Effekt**

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

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

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

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

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

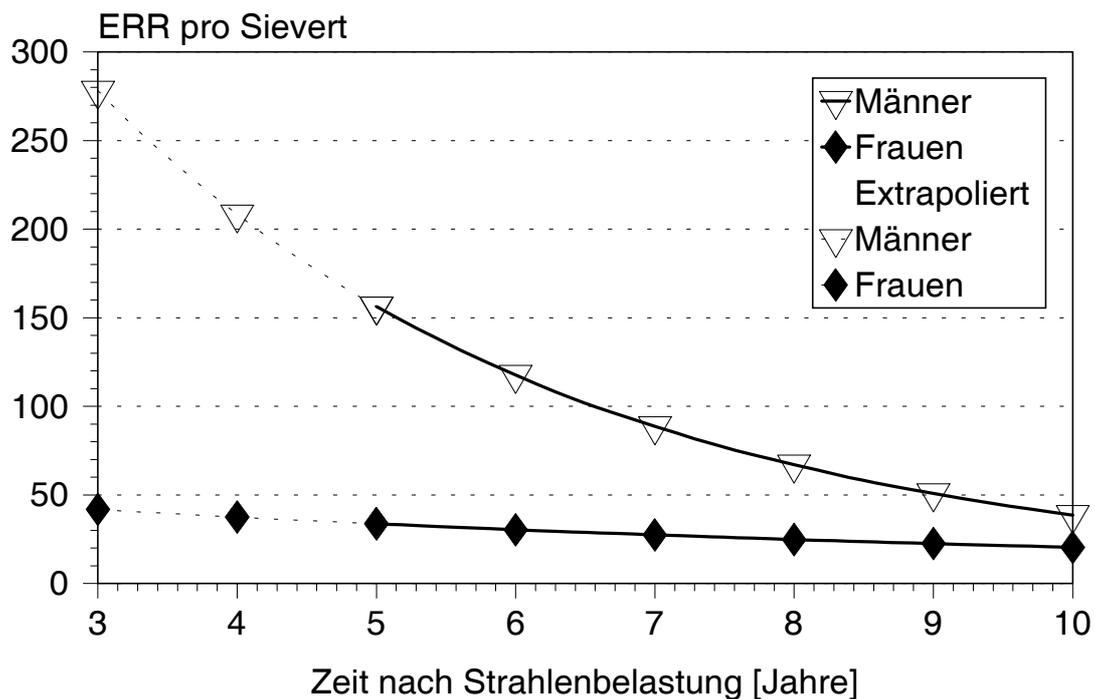


Abb. 16: Extrapolation des excess relative risk pro Sievert für eine Erkrankung an CML nach einer Strahlenbelastung im 25. Lebensjahr in Bereiche kürzerer mittlerer Latenzzeit. Sonst s. Abb. 1, S. 23.

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

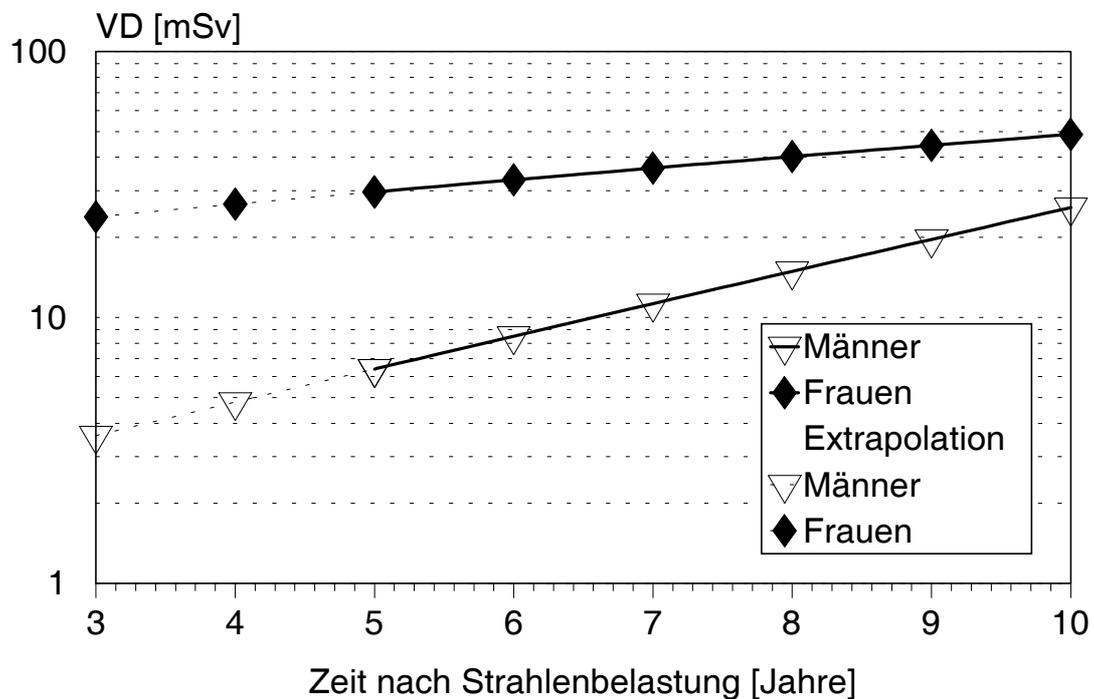


Abb. 17: Extrapolation des excess relative risk pro Sievert für eine Erkrankung an CML nach einer Strahlenbelastung im 25. Lebensjahr in Bereiche kürzerer mittlerer Latenzzeit. Sonst s. Abb. 2, S. 24.

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

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

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

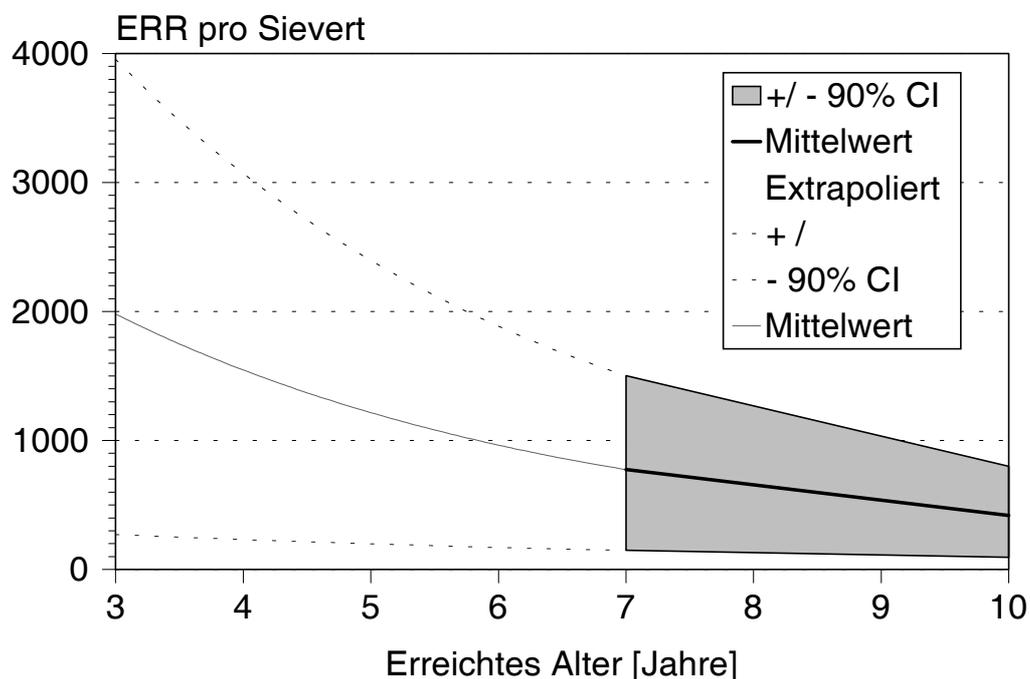


Abb. 18: Extrapolation des excess relative risk pro Sievert für Mortalität junger Kinder an Leukämien in Bereiche kürzerer mittlerer Latenzzeit.  
 Kinder mit einem Alter bis fünf Jahre ATB; Zeit: 10/50 bis 5/92; Dosis: Dickdarmdosis (DS86;  $RBW_n = 10$ )  
 Schraffierte Fläche: 90 % Vertrauensbereich;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

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

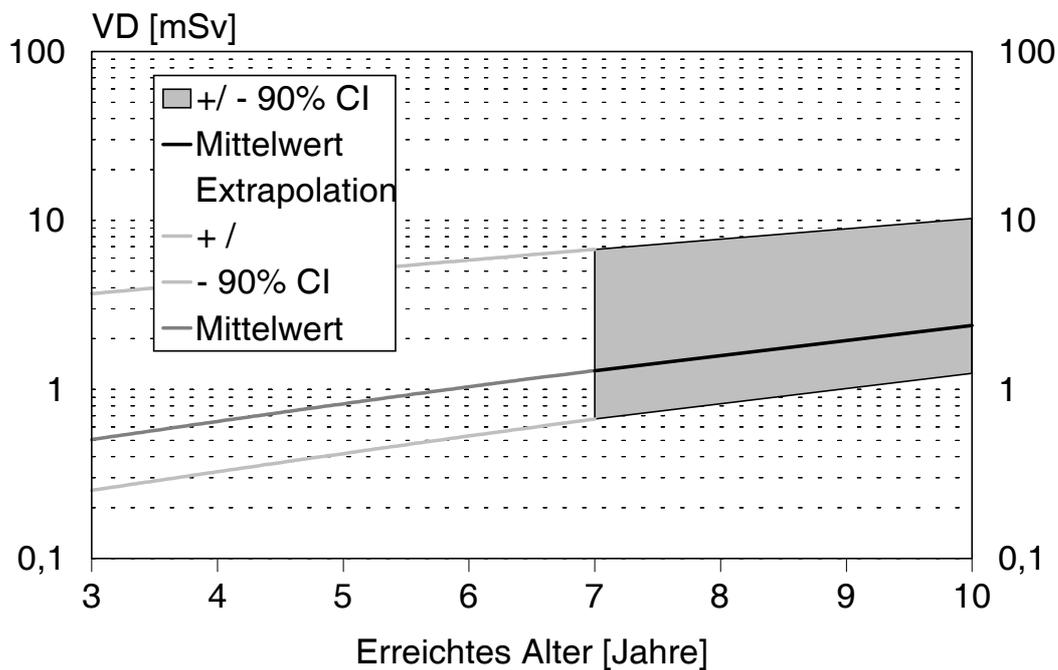


Abb. 19: Extrapolation der Verdoppelungsdosis für Mortalität junger Kinder an Leukämien in Bereiche kürzerer mittlerer Latenzzeit. Werte in mSv, logarithmische Skala! Sonst s. Abb. 18, S. 52).

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

### II.1.4.4.3 Dosimetrie

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

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

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

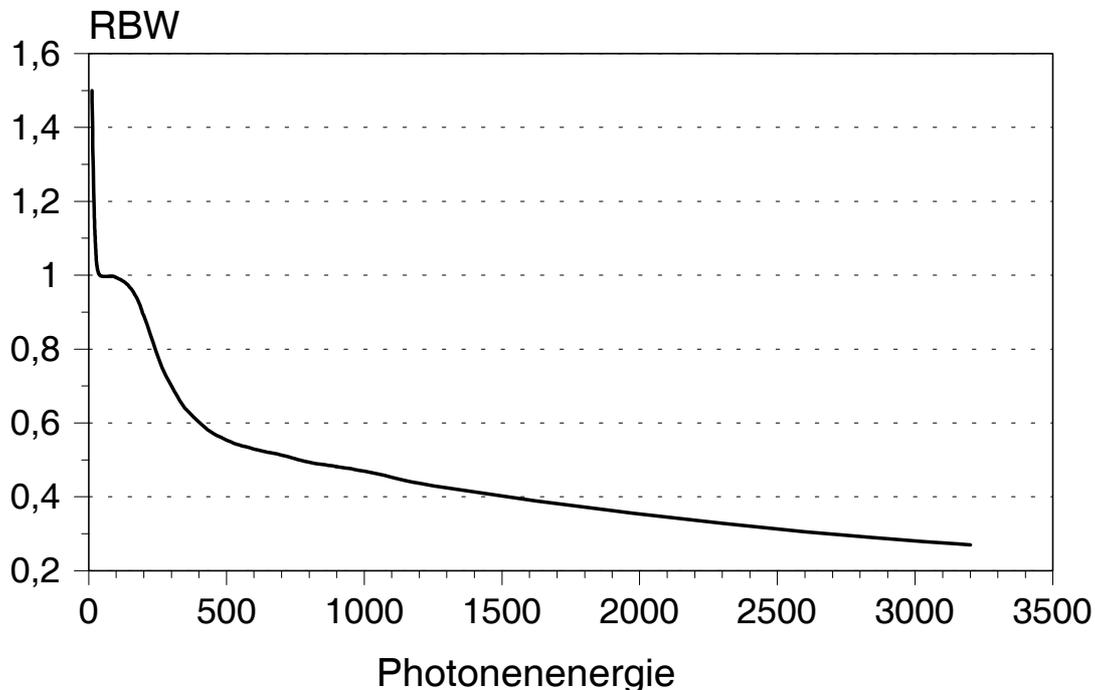


Abb. 20: Relative biologische Wirksamkeit von Photonenstrahlung für stochastische Effekte in Abhängigkeit von der Energie  
Kurve nach ICRU 40 [40] extrapoliert nach Daten über die Erzeugung dizentrischer Chromosomenaberrationen [107]

---

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

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

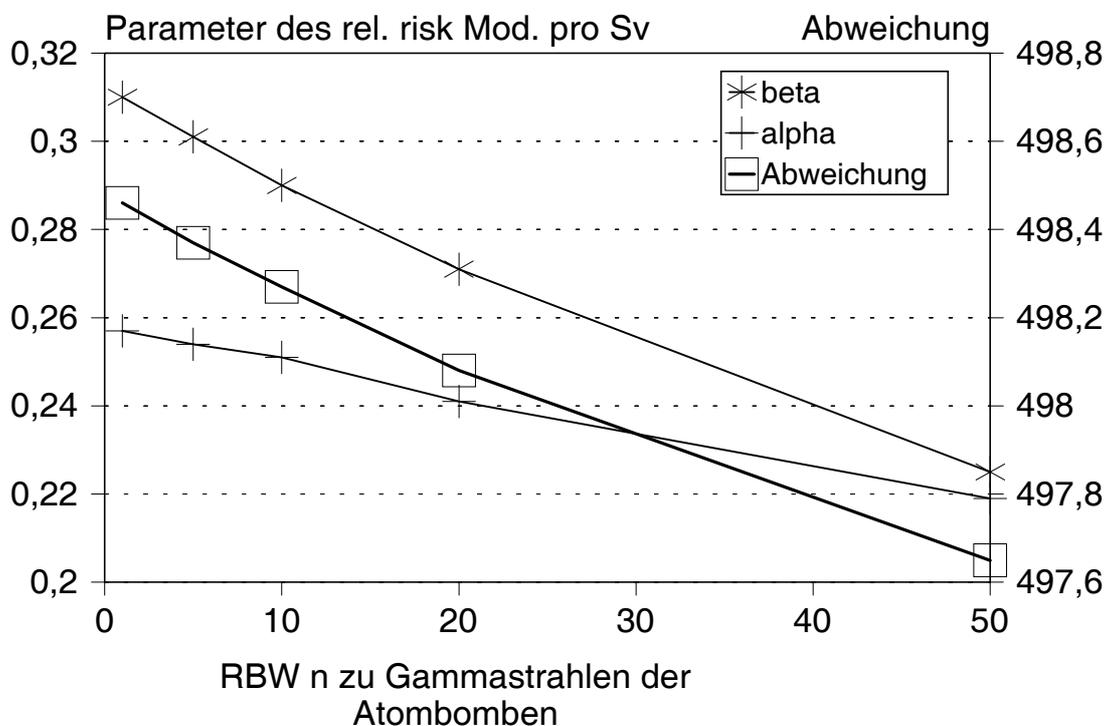


Abb. 21: Abhängigkeit der linear-quadratischen Parameter des relative risk-Modells von der angesetzten RBW der Neutronen im Verhältnis zu den Gammastrahlen der Atombombe alpha und beta: Parameter der linearen und quadratischen Komponente pro Sievert ( $\alpha_2$  und  $\alpha_3$  nach BEIR V))  
 Abweichung: Abweichung bei der Anpassung des Modells an die Daten (Deviance nach BEIR V)  
 Daten nach [4]

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

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

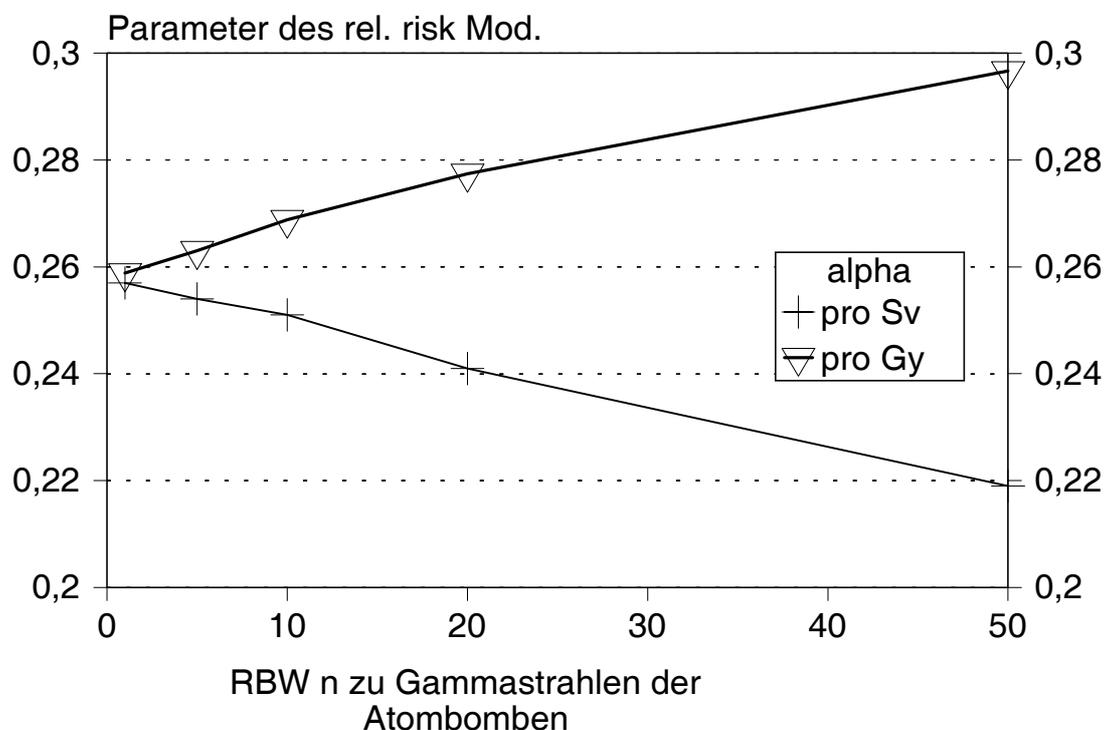


Abb. 22: Abhängigkeit der linearen Parameter des relative risk-Modells von der angesetzten RBW der Neutronen im Verhältnis zu den Gammastrahlen der Atombombe  
 alpha: Parameter der linearen Komponente, angegeben pro Sievert ( $\alpha_2$  nach BEIR V) und pro Gray Gammastrahlung unter Berücksichtigung eines Verhältnisses der Neutronenkomponente von 1 mGy zu 141 mGy Gammastrahlung im roten Knochenmark bei einer Exposition im Niedrigdosisbereich nach RERF  
 Daten nach [4, 81]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

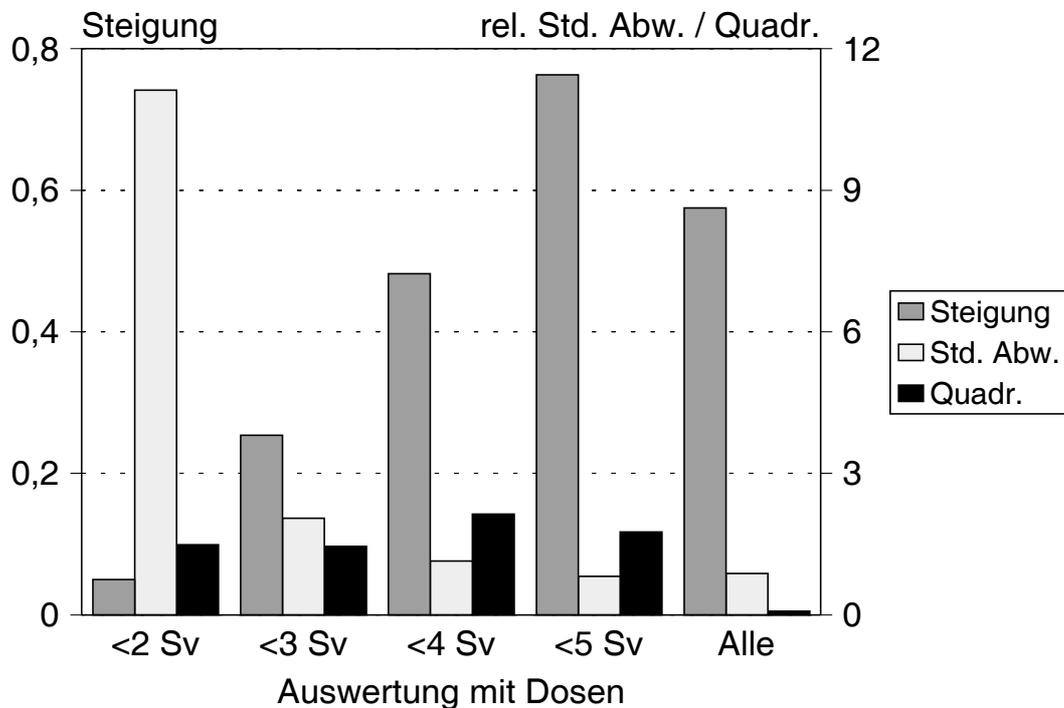


Abb. 23: Abhängigkeit von Steigung und relativer Standardabweichung der lineare Komponente sowie Ausprägung der quadratischen Komponente vom Ausschluß hoher Dosen Anpassung eines linear-quadratischen Modell für die Dosiswirkungskurve der Leukämie-Mortalität mit unterschiedlicher Berücksichtigung der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

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

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

#### II.1.4.4.4 Selektierende Wirkung der Atombomben

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **II.1.4.4.5 Diagnose und Differentialdiagnose der Leukämie**

Es gibt keine Hinweise dafür, daß der diagnostische Standard in den Leukämierregistern in Japan nicht dem Weltniveau entspricht. Bei einem Vergleich der Inzidenz der Leukämien insgesamt, wie sie für das spontane Auftreten in den Städten Hiroshima und Nagasaki errechnet worden ist, mit der Mortalitätsstatistik der deutschen Register im Saarland sowie der ehemaligen DDR finden sich keine grundlegenden Differenzen (s. Abb. 24, S. 65). Zum Vergleich mit der Inzidenz in Japan wurde deshalb die Mortalität herangezogen, weil in den achtziger Jahren bei Kindern schon erhebliche Therapieerfolge erzielt werden konnten. Bemerkenswert ist der Trend einer insgesamt zunehmenden Leukämiehäufigkeit für jüngere Geburtsjahrgänge, was möglicherweise auf die zunehmende medizinische Strahlenbelastung in der Nachkriegszeit zurückzuführen ist. Zugleich wird deutlich, daß die Häufigkeit der spontanen Leukämie in Hiroshima und Nagasaki für Personen in der Altersgruppe bis 20 Jahre ATB höher liegt als in den deutschen Registern. Daraus ergibt sich kein Hinweis, daß durch eine Untererfassung der spontanen Leukämien falsch zu hohe Werte für das relative risk errechnet worden sind. Im Gegenteil: Die niedrigeren Inzidenzen in den niedrigsten Dosisklassen können als Healthy-population-Effekt<sup>1</sup> innerhalb der speziellen Kohorte der überlebenden Atombombenopfer interpretiert werden und verlangen eine Berechnung der Dosiswirkungskurve durch internen Vergleich.

---

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

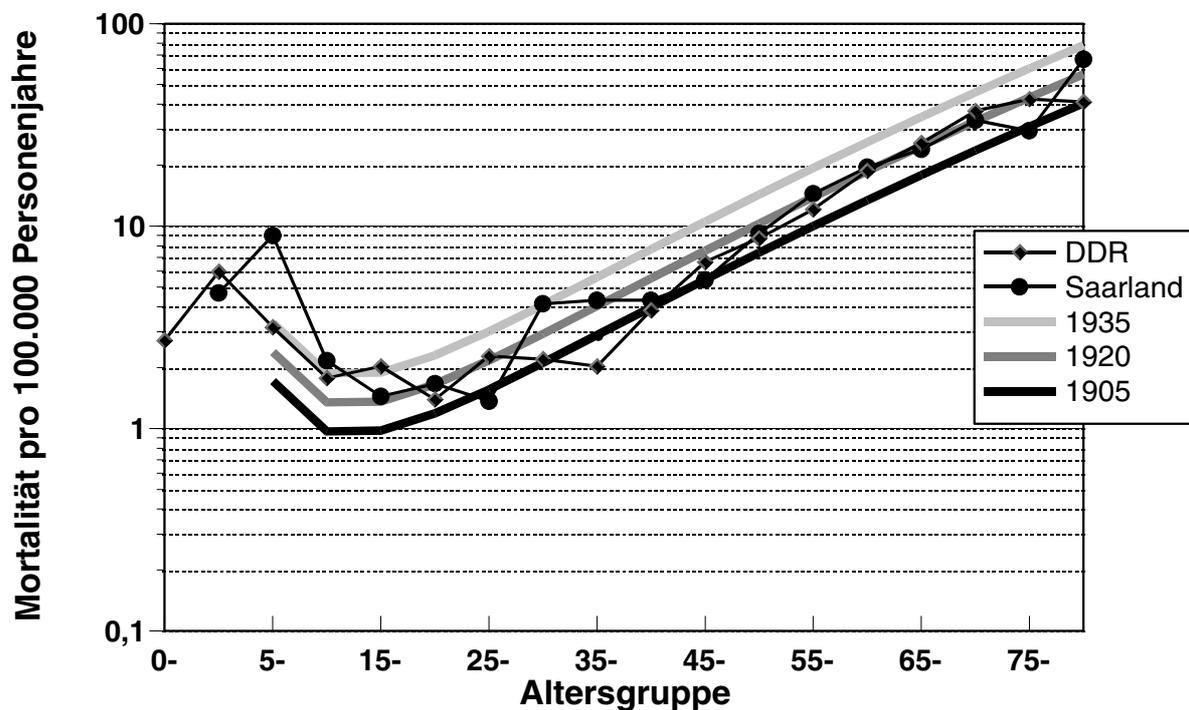


Abb. 24: Inzidenz und Mortalität an Leukämie im japanisch-deutschen Vergleich  
 Inzidenz für männliche Personen (alle Typen ohne ATL), berechnet für verschiedene Geburtsjahrgänge in Hiroshima und Nagasaki  
 Mortalität in der ehemaligen DDR und im Saarland in den Jahren 1983 bis 1987  
 Daten nach [38,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

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

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

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

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

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

#### II.1.4.4.6 Spezifische Eigenschaften der Studienpopulation

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

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

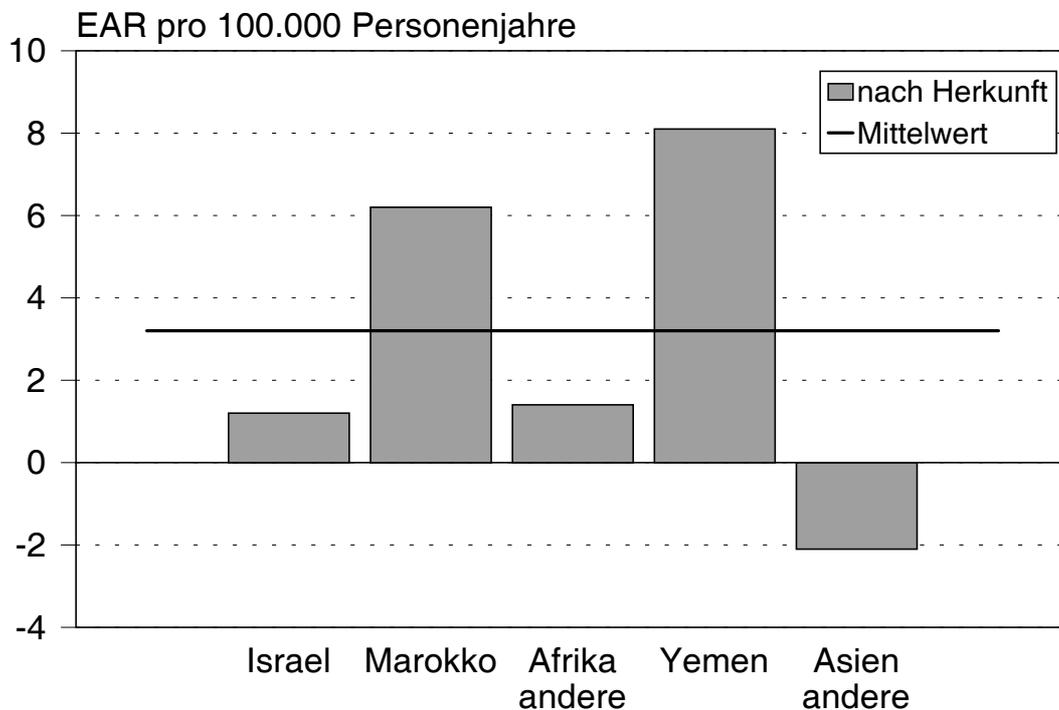


Abb. 25: Excess absolute risk für Leukämie israelischer Kinder in Abhängigkeit vom Herkunftsland  
Exposition des Kopfes zur temporären Epilation wegen Tinea capitis  
Daten nach [84].

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

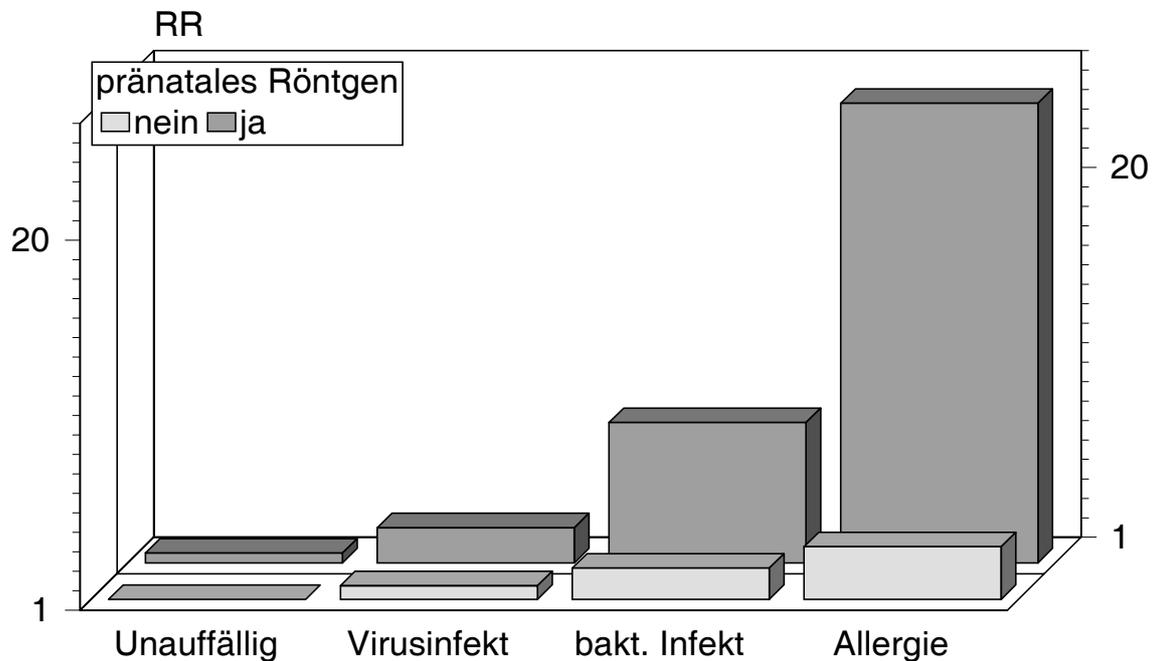


Abb. 26: Relative Risk für Leukämie von Kindern bis 4 Jahre nach pränataler Strahlenbelastung bei Anfälligkeit gegenüber Infektionen oder Allergie  
 Virusinfekt: Masern, Windpocken; bakterieller Infekt: Lungenentzündung, Keuchhusten;  
 Allergie: Asthma, Nesselsucht  
 Daten nach [15]

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

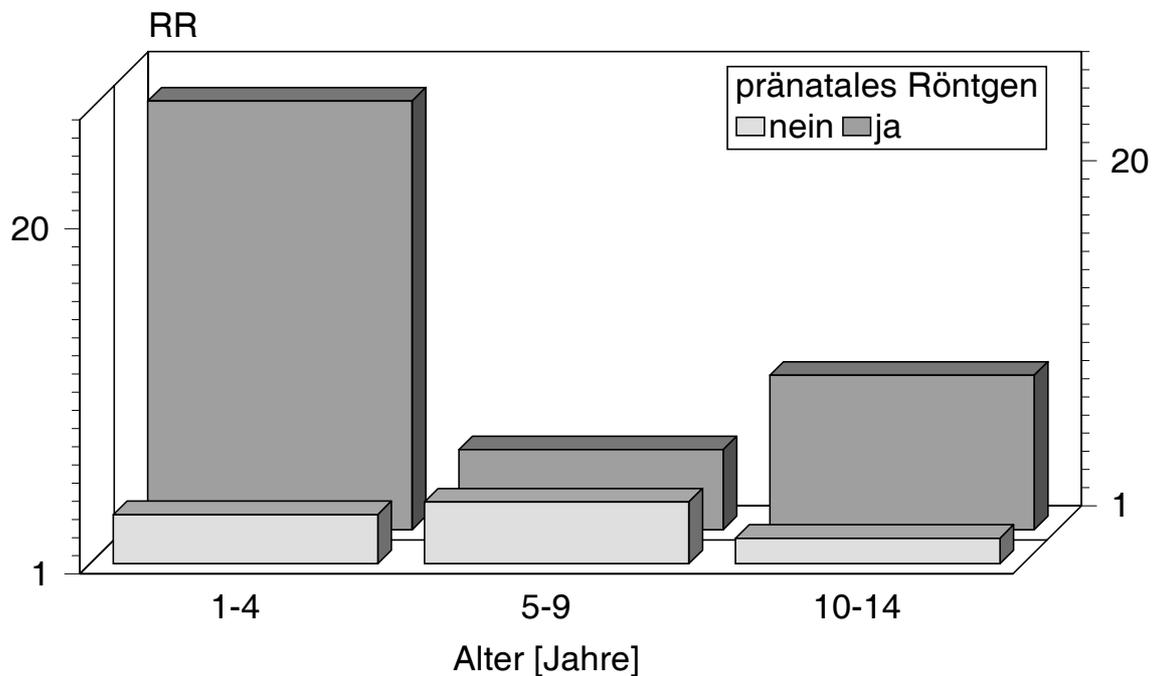


Abb. 27: Relative Risk für Leukämie von Kindern nach pränataler Strahlenbelastung bei Anfälligkeit gegenüber Allergie in Abhängigkeit vom Alter  
s. Abb. 26, S. 69

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

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

## II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

### II.1.4.4 Probleme bei der quantitativen Übertragung auf andere Populationen

---

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

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

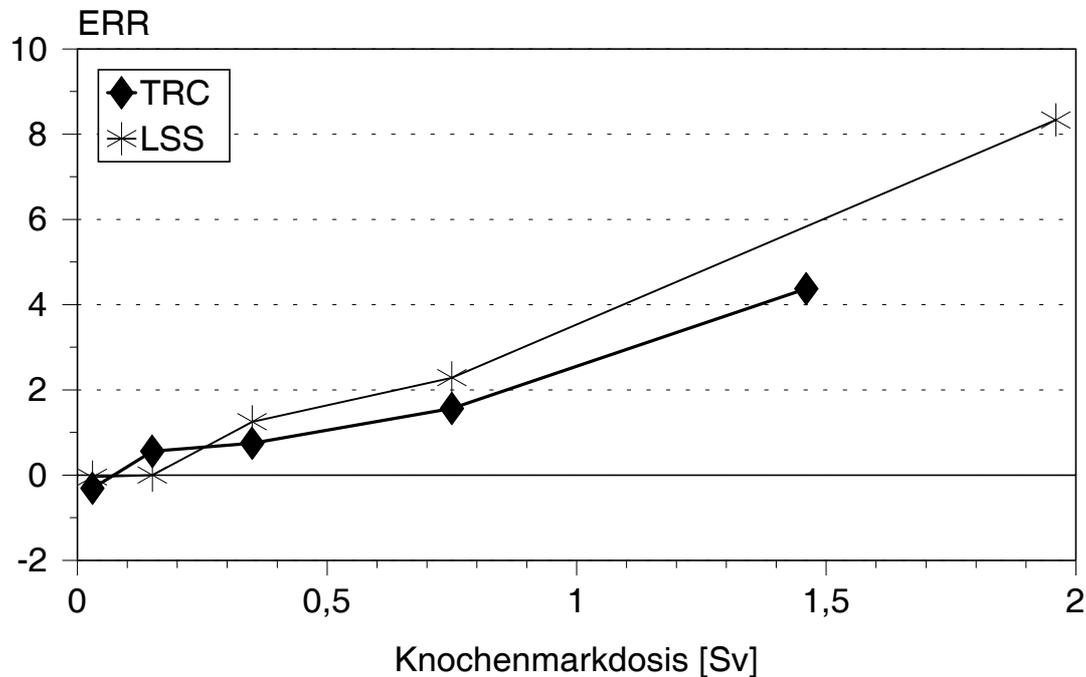


Abb. 28: Excess relative risk für Sterblichkeit an Leukämie in Abhängigkeit von der Knochenmarksdosis: Vergleich zwischen der Kohorte der Atombombenopfer (LSS) und der Bevölkerung in der Region des Flusses Techa (TRC).  
 Aus Gründen der Vereinfachung wurde für die Dosisgruppen 5-100 mSv, 100-200 mSv,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

Während die CLL unter der Atombombenopfern eine zu vernachlässigende Rolle spielt, wird der Anteil für die TRC dosisunabhängig mit etwa 20 % der zu erwartenden Fälle angegeben. Obwohl die absolute Anzahl der Todesfälle an Leukämie in der TRC deutlich niedriger ist, stimmen die Werte des excess relative risk relativ (insbesondere nach Subtraktion der CLL) gut überein, ein Argument für die Anwendung des relative risk-Modells. Beiden Kohorten ist gemeinsam, daß in der niedrigsten Dosisgruppe beim Vergleich mit der nicht exponierten Kontrollgruppe eine Untersterblichkeit, gewissermaßen ein Healthy-population-Effekt<sup>1</sup>, besteht. Das unterstreicht, wie bedeutsam für die

## II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

### II.1.4.4 Probleme bei der quantitativen Übertragung auf andere Populationen

---

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

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

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

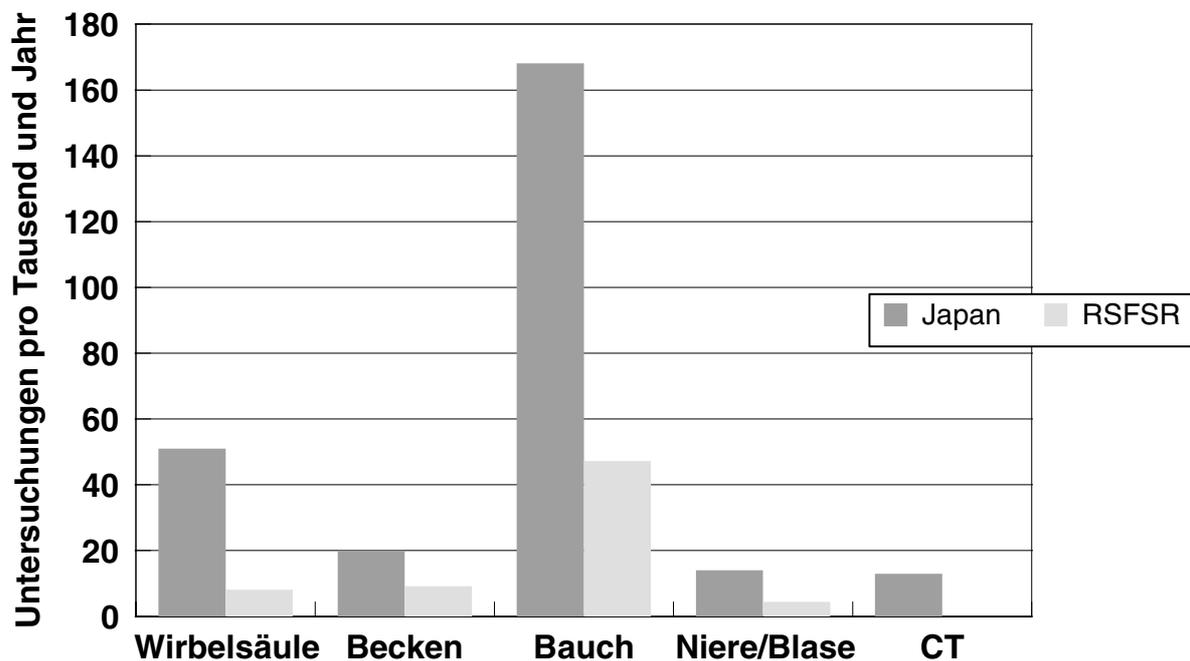


Abb. 29: Häufigkeit von Röntgenuntersuchungen in Japan und der russischen Sowjetrepublik  
Ausgewählte Untersuchungen mit größerer Knochenmarksdosis. Häufigkeit pro Tausend  
Einwohner in den Jahren 1975 bis 1979  
Daten nach [113].

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

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

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.4 Probleme bei der quantitativen Übertragung auf andere Populationen

---

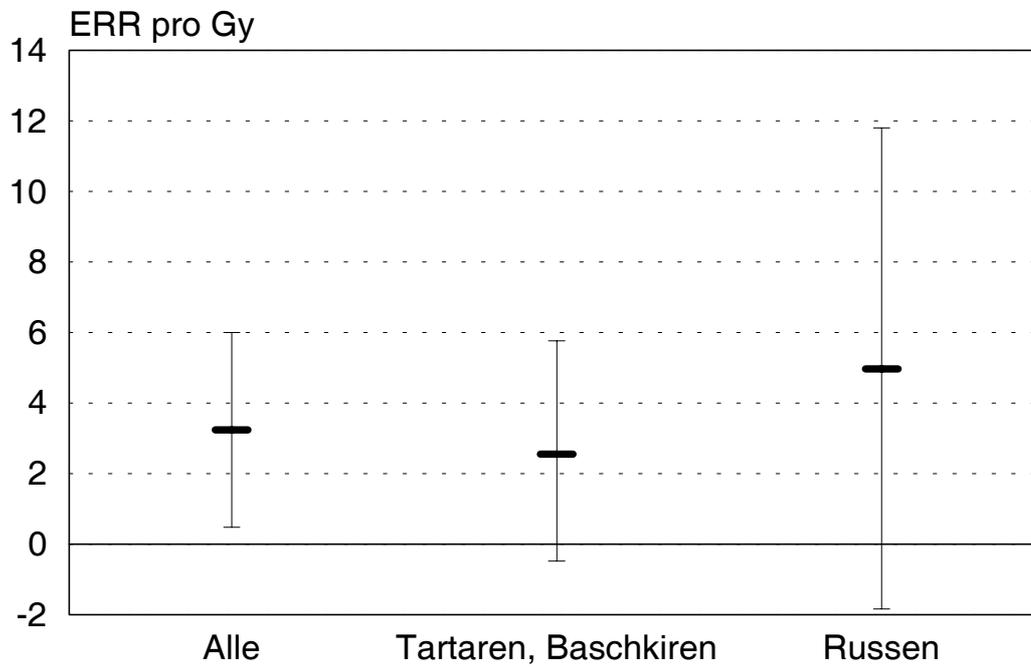


Abb. 30: Excess relative risk pro Gray für Sterblichkeit an Leukämie in Untergruppen der TRC-Kohorte  
Keine Korrektur auf anteilige CLL.  
Daten nach [53]

---

## II.1.4.5 Die zeitliche Verteilung strahleninduzierter Leukämien

### II.1.4.5.1 Einleitung

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

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

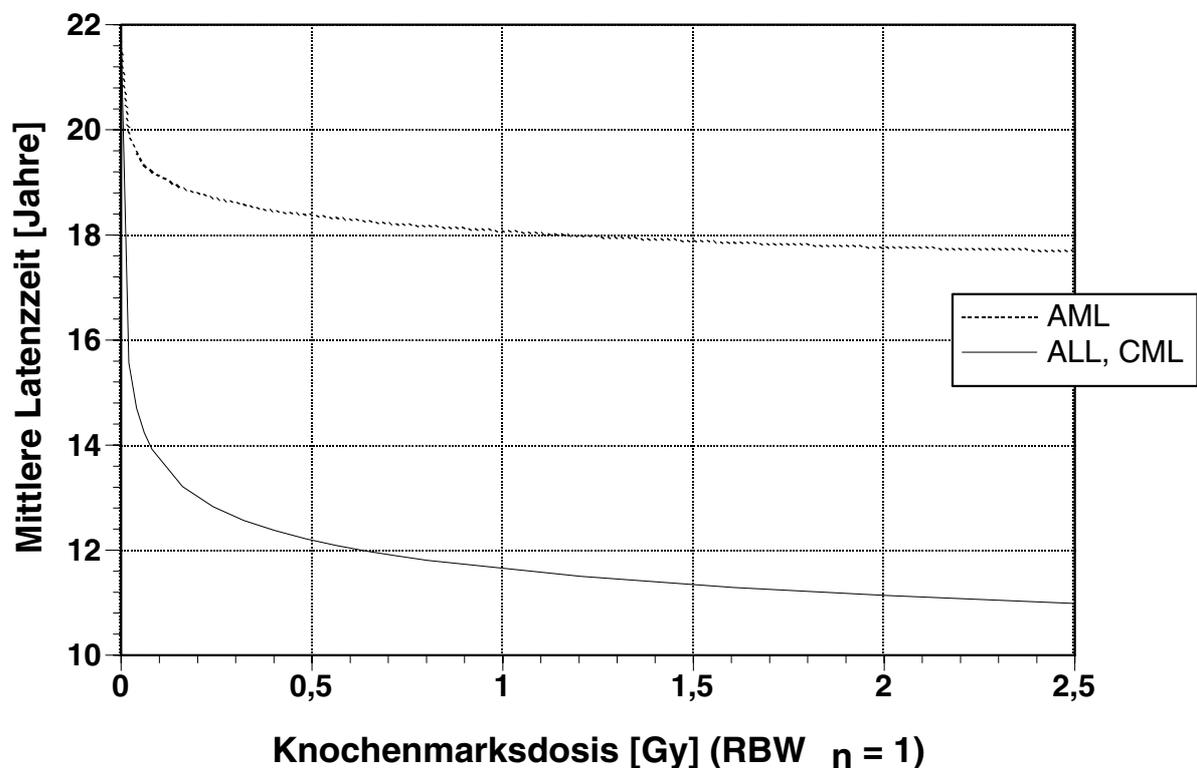


Abb. 31: Abhängigkeit der mittleren Latenzzeit für verschiedene Typen der Leukämie von der Knochenmarksdosis  
Daten nach [111]

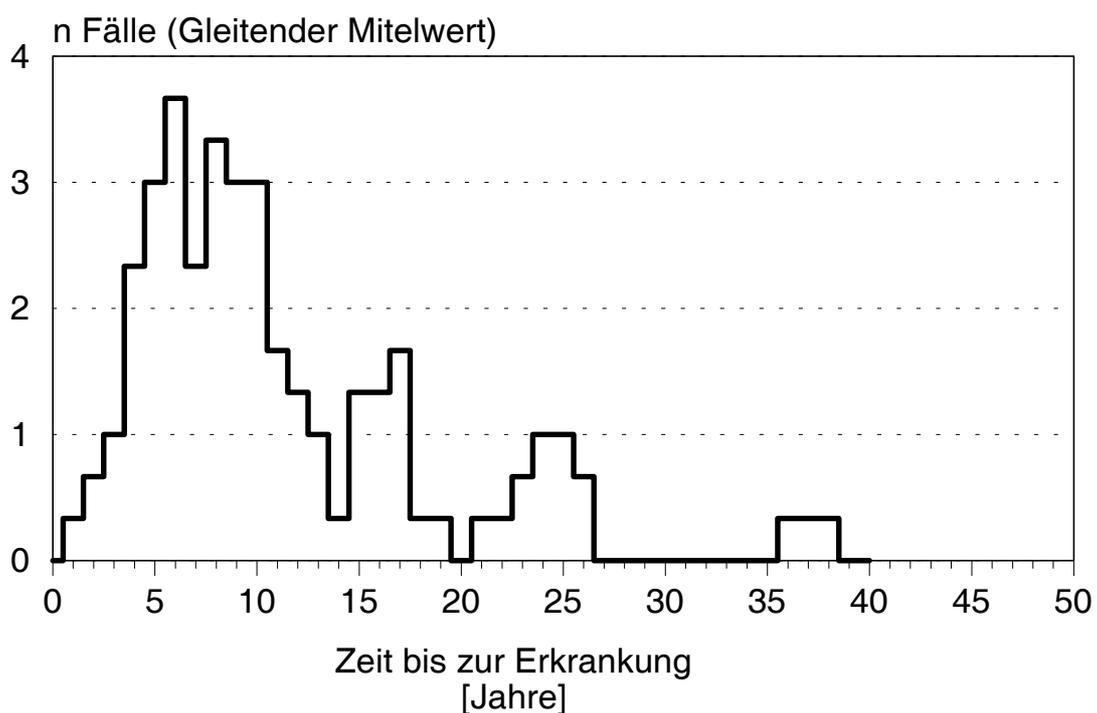
Die Berechnung von Dosiswirkungsfunktionen kann aber zu erheblichen Fehlern führen, wenn es in einem belasteten Kollektiv Untergruppen mit sehr unterschiedlicher Empfindlichkeit gibt und der TSE ein Ausdruck dieser unterschiedlichen Empfindlichkeit ist. Beispielsweise beschreiben Thompson und Mitarbeiter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

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

### II.1.4.5.2 Der Time Since Exposure Effect bei den Atombombenopfern

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

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



---

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

---

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

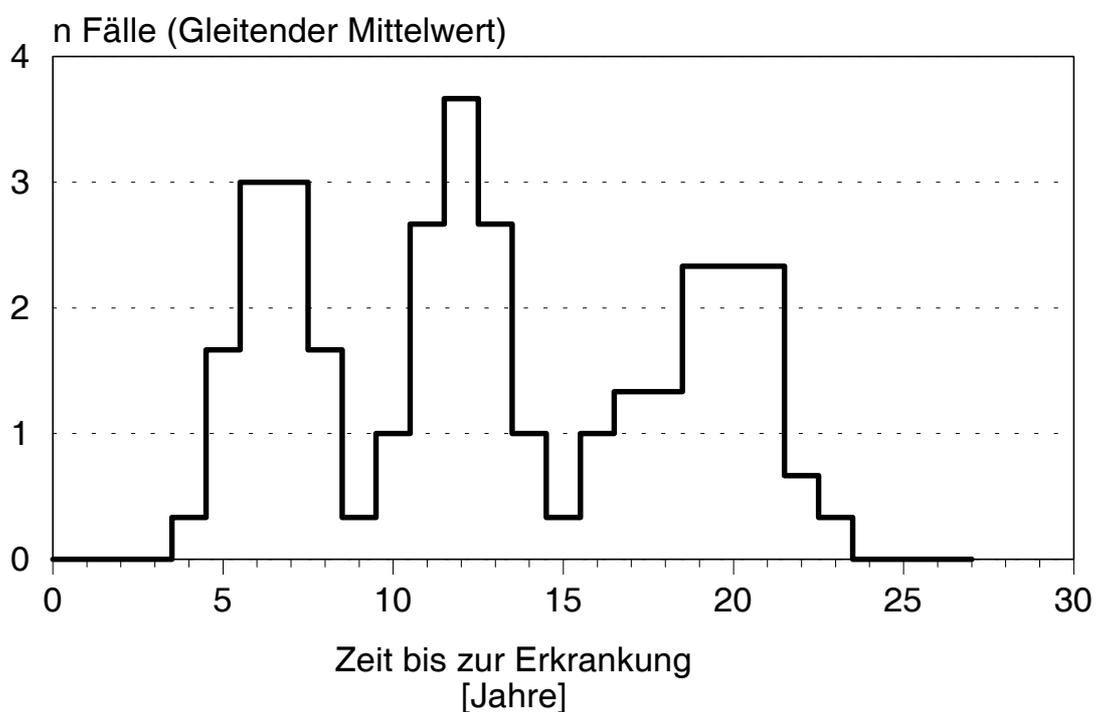


Abb. 33: Zeit in Jahren bis zum Ausbruch einer AGL, AML und erythroleukemia (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als AML (FAB)  
Gleitender Mittelwert mit einem Fenster von drei Jahren.

---

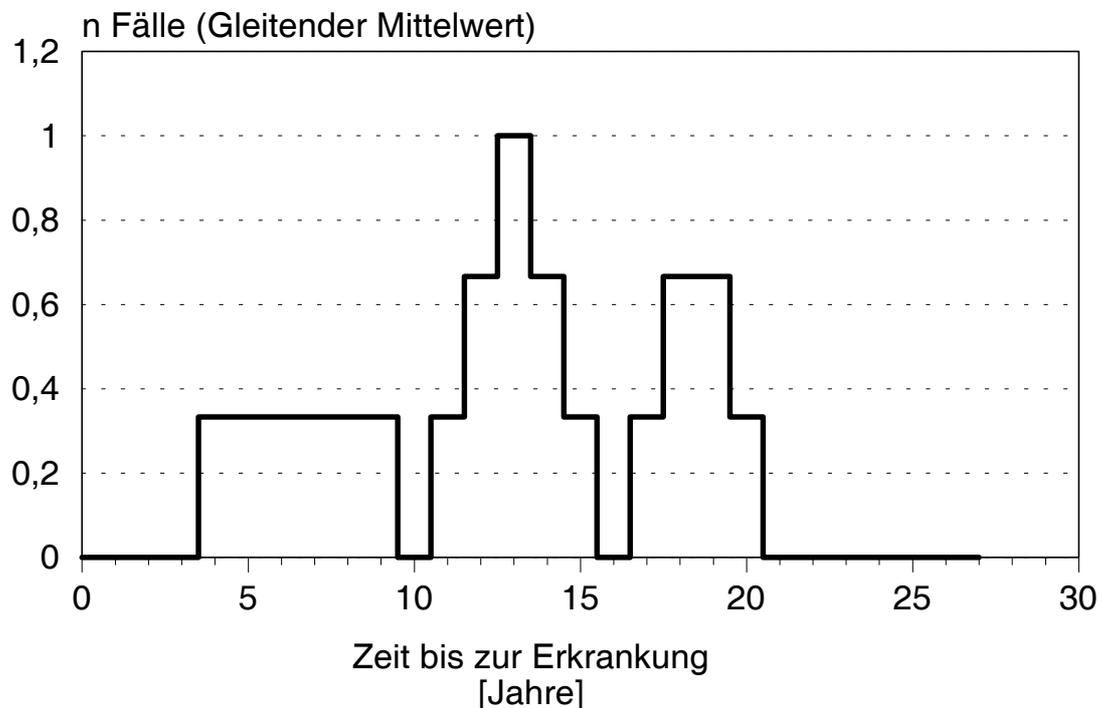


Abb. 34: Zeit in Jahren bis zum Ausbruch einer AL und ASL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als AL (FAB)  
Gleitender Mittelwert mit einem Fenster von drei Jahren.

---

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

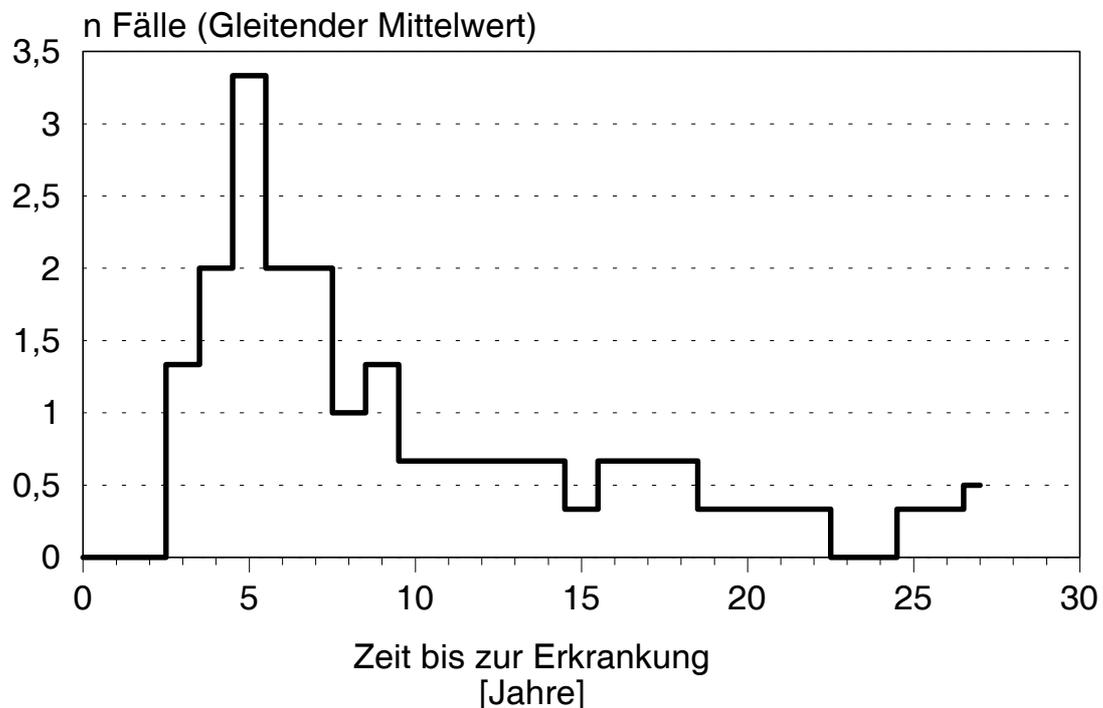


Abb. 35: Zeit in Jahren bis zum Ausbruch einer ALL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als ALL (FAB)  
Gleitender Mittelwert mit einem Fenster von drei Jahren.

### II.1.4.5.3 Multidimensionale Analyse

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

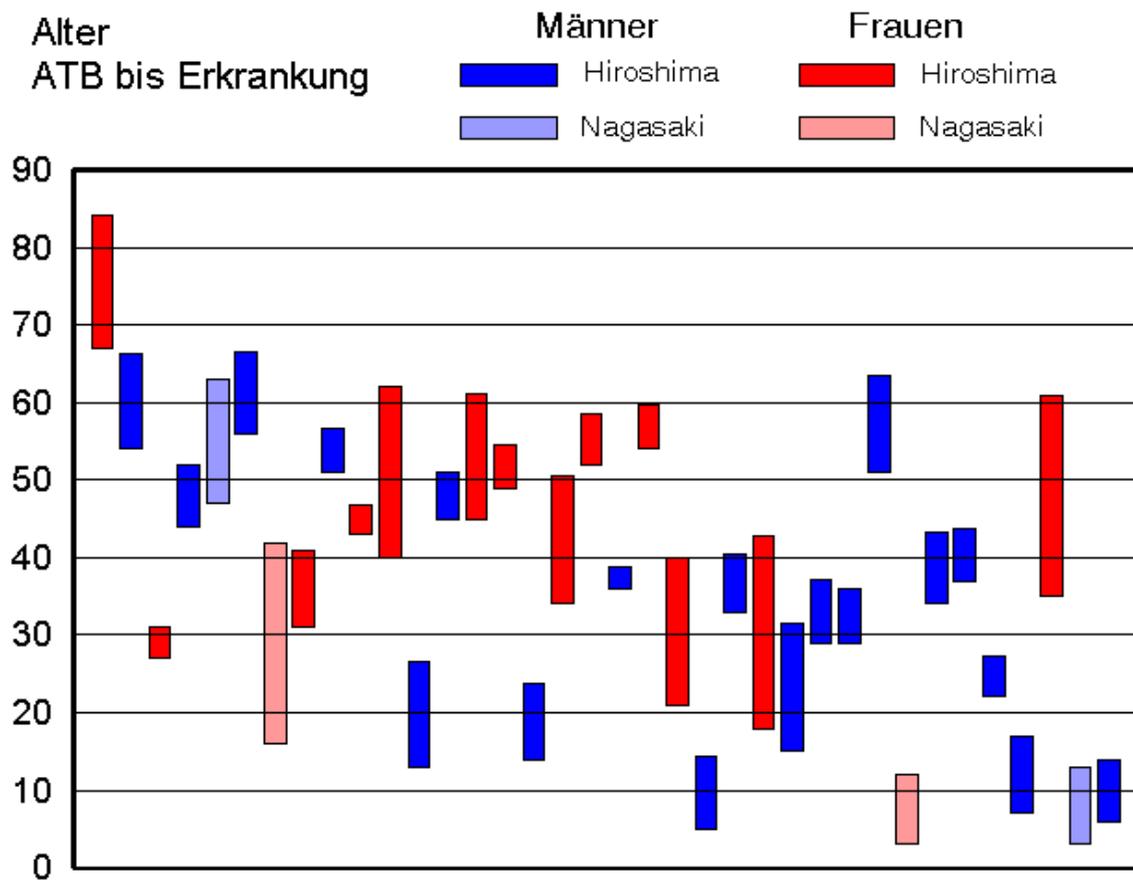


Abb. 36: Säulen vom Alter ATB bis zum Ausbruch einer CGL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als CML (FAB), nach Dosis sortiert und angeordnet. Keine quantitative Skala für Dosis!

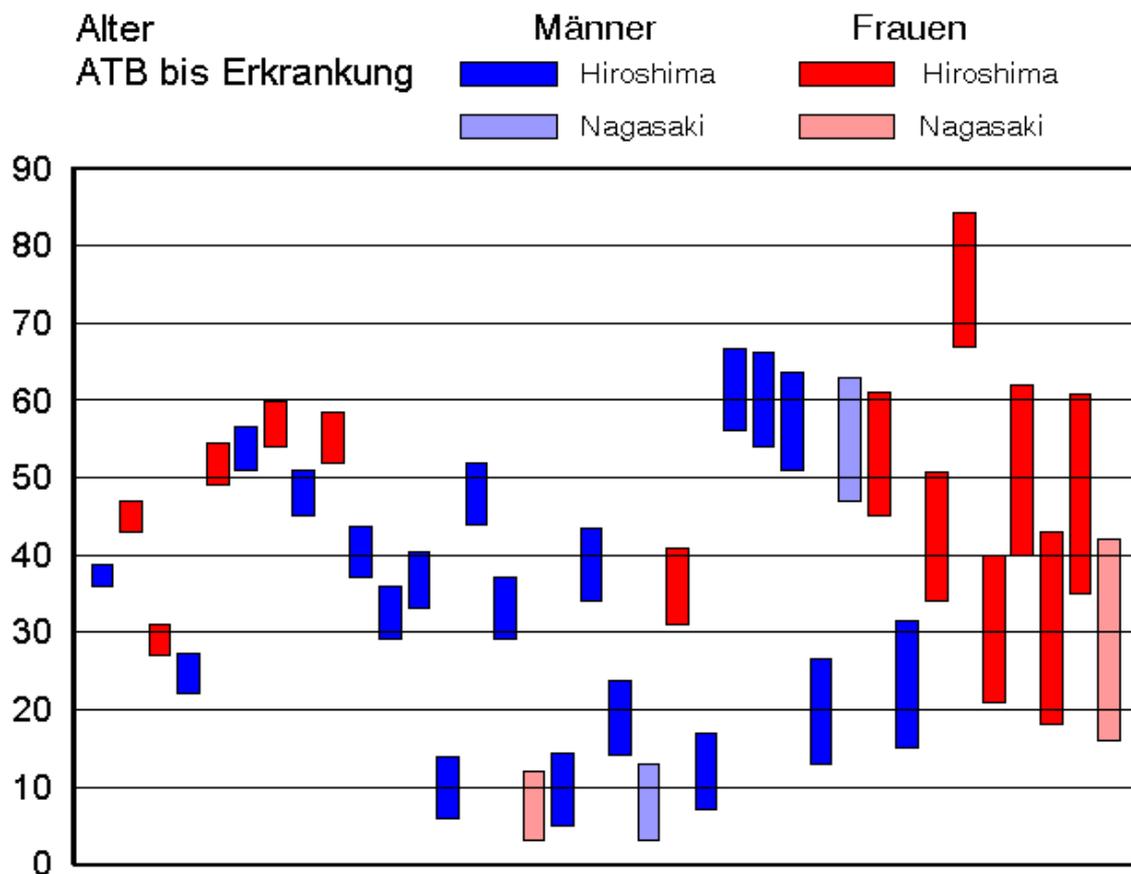


Abb. 37: Säulen vom Alter ATB bis zum Ausbruch einer CGL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als CML (FAB), nach TSE sortiert und angeordnet. Keine quantitative Skala für TSE!

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

## II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

### II.1.4.5 Die zeitliche Verteilung strahleninduzierter Leukämien

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

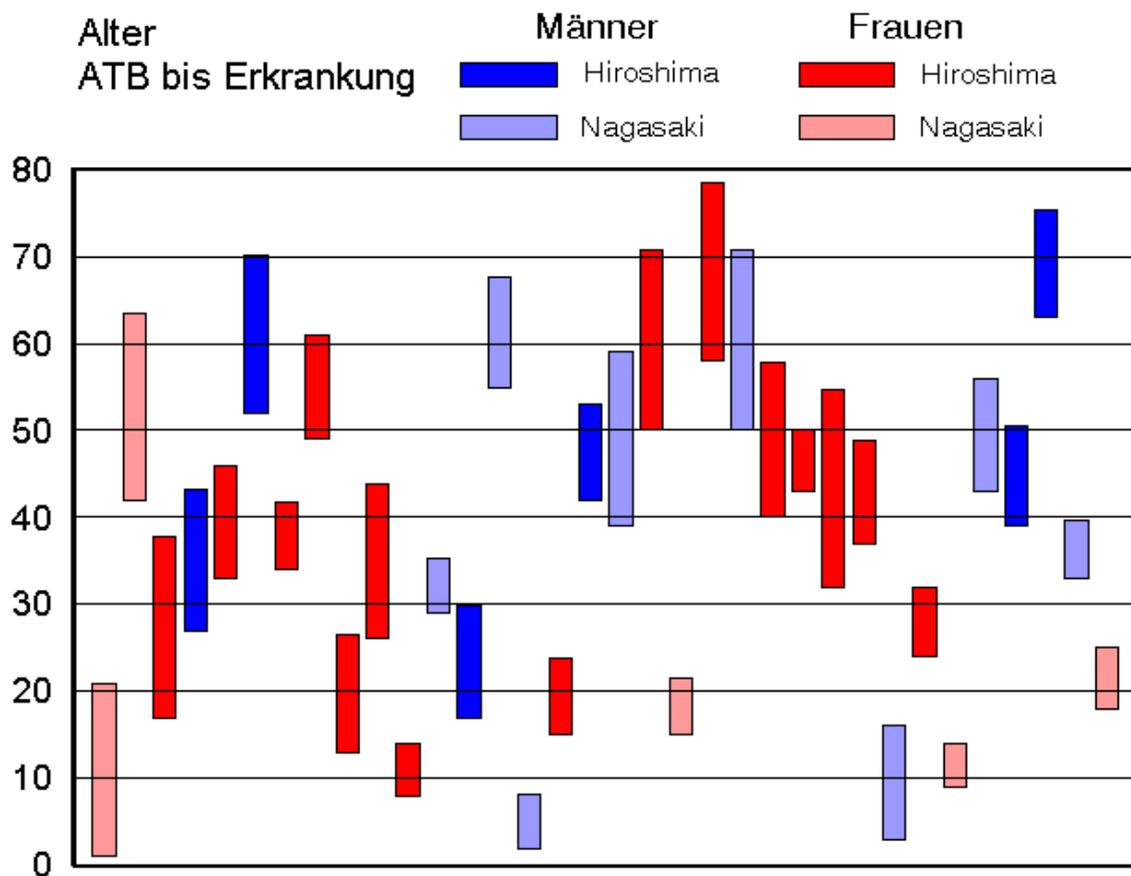


Abb. 38: Säulen vom Alter ATB bis zum Ausbruch einer AGL, AML und erythroleukemia (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als AML (FAB), nach Dosis sortiert und angeordnet. Keine quantitative Skala für Dosis!

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

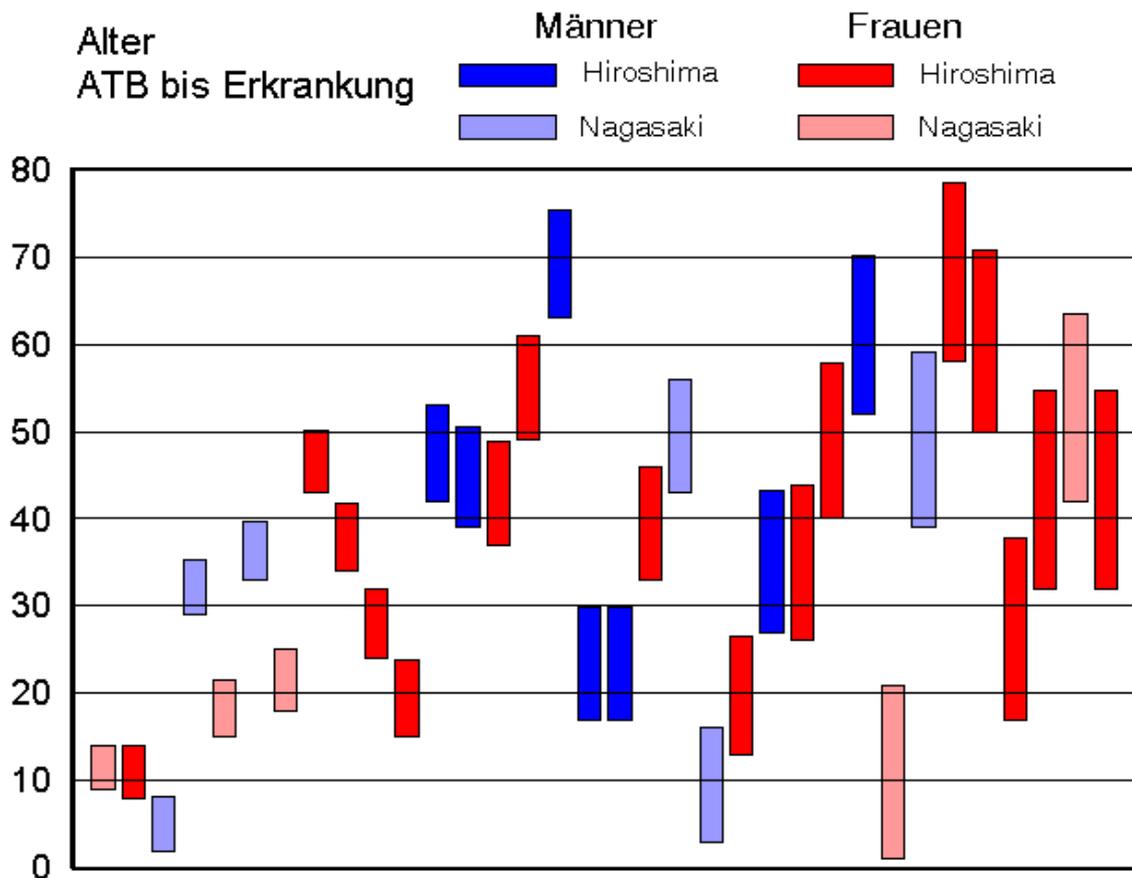


Abb. 39: Säulen vom Alter ATB bis zum Ausbruch einer AGL, AML und erythroleukemia (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als AML (FAB), nach TSE sortiert und angeordnet  
Keine quantitative Skala für TSE!

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

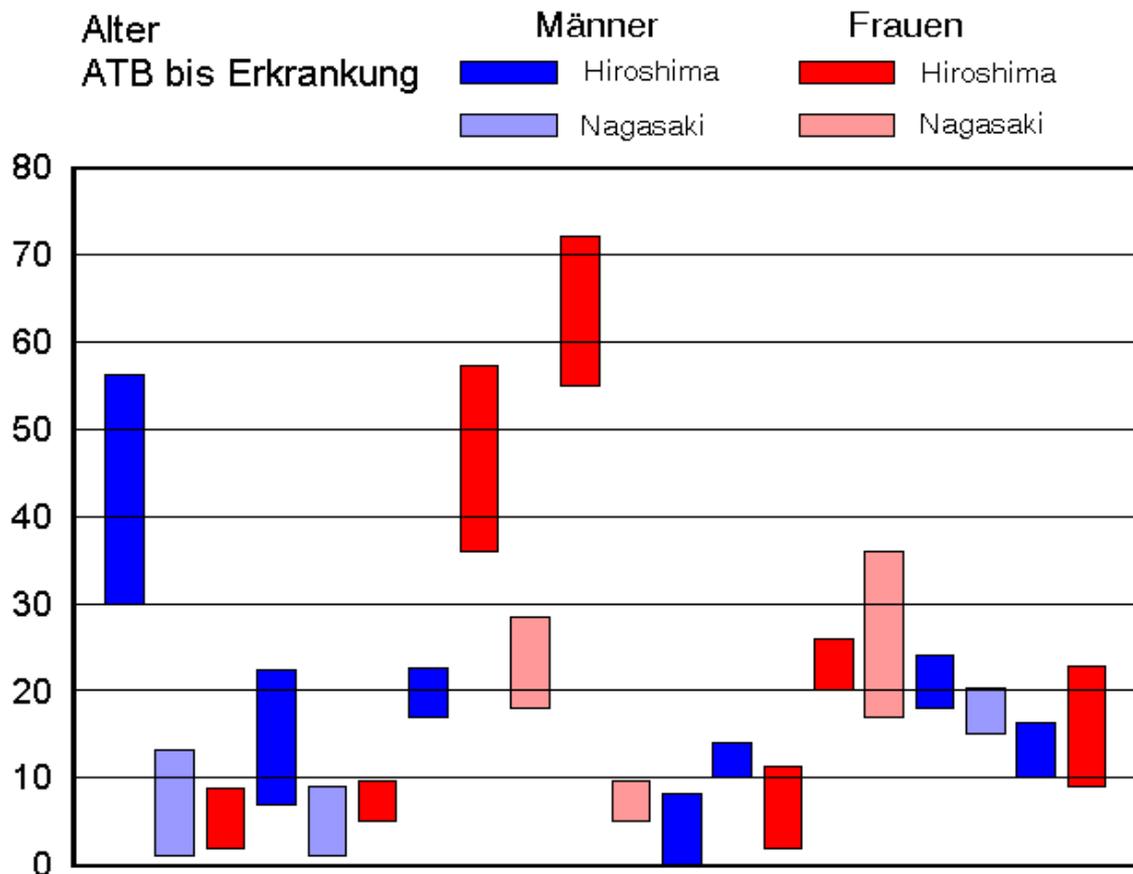


Abb. 40: Säulen vom Alter ATB bis zum Ausbruch einer ALL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als ALL (FAB), nach Dosis sortiert und angeordnet  
Keine quantitative Skala für Dosis!

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

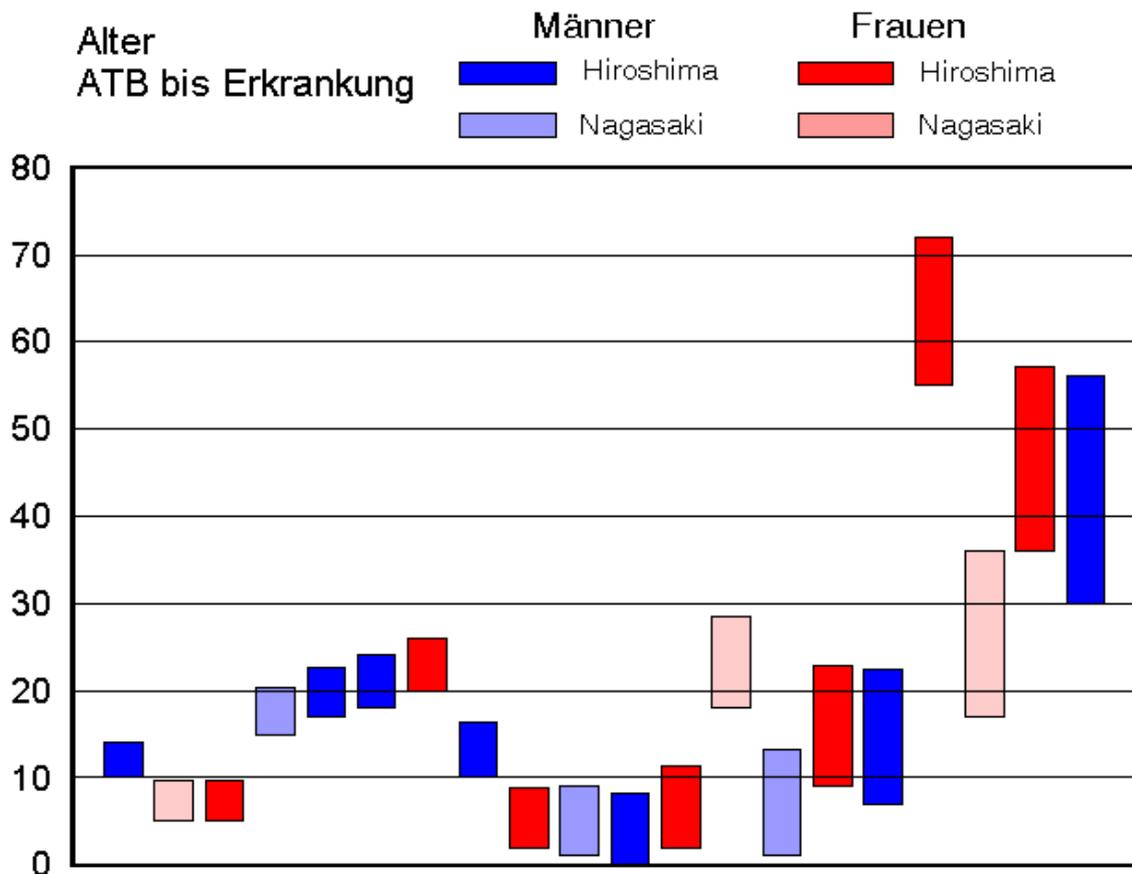


Abb. 41: Säulen vom Alter ATB bis zum Ausbruch einer ALL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als ALL (FAB), nach TSE sortiert und angeordnet  
Keine quantitative Skala für TSE!

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

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

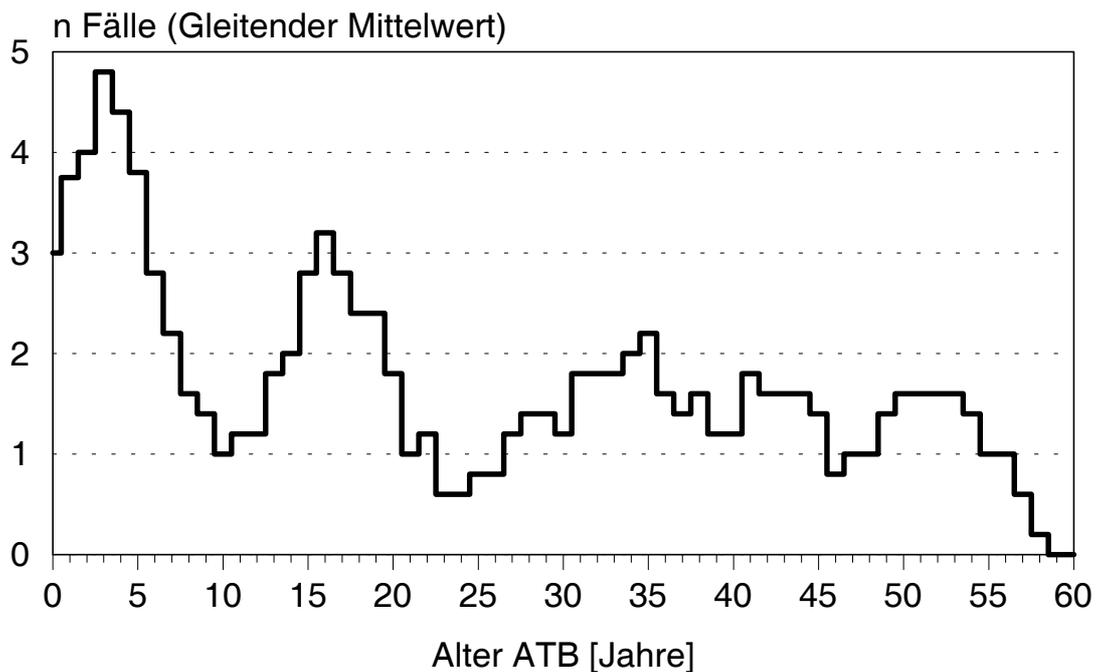


Abb. 42: Zeit bis zum Ausbruch der Erkrankung für alle Typen einer Leukämie (CGL, AGL, AML, AL, ALL, ASL und erythroleukemia (nach Ishimaru et al. [42]). Gleitender Mittelwert mit einem Fenster von fünf Jahren.

---

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