

2.4 Molekulare Strahlenbiologie

Die strahlenbiologische Forschung befaßte sich in ihren Anfängen vorwiegend mit akuten Phänomenen auf makroskopischer Ebene (Bestrahlung von Zellen und Tieren, Erfassung von Letaldosen, Überlebensraten etc.). Erst seitdem Ende der 60er Jahre allmählich biochemische und zellbiologische Methoden Eingang fanden, wurden die Strahlenwirkungen auf molekularer Ebene und die Mechanismen, die zu Spätschäden führen, untersucht.

Strahlenbiologie wird in der Regel von Physikern betrieben. In deren Weltbild laufen die Wechselwirkungen energiereicher Strahlung mit biologischer Materie in homogenen Räumen ab. In ihrem Bemühen, die Vorgänge mathematisch zu beschreiben, sind sie auf möglichst einfache Modelle angewiesen. Das aber sind Konstrukte, die nur ein grobes Abbild der Komplexität im Mikrovolumen von Zellen und Geweben geben. Fasziniert aber von der vermeintlichen Klarheit mathematischer Modelle werden diese selbst für die Wahrheit gehalten. Das führt zu falschen Schlußfolgerungen mit verhängnisvollen Auswirkungen auf den Strahlenschutz; denn in den Gremien, die die Regierungen beraten, dominiert das strahlenphysikalische, nicht das strahlenbiologische Denken.

Ein Beispiel ist die nicht ausrottbare Vorstellung, die biologischen Wirkungen verschiedener Strahlungsarten und Strahlungsenergien ließen sich durch simple Umrechnungsfaktoren vergleichbar machen und somit auf einen Nenner bringen. Das Konzept der Äquivalentdosis ist Ausfluß eines Denkens in physikalischen Modellen, fernab der Biologie. Darauf basierend werden die radioaktiven Emissionen von Atomanlagen anhand der Auswirkungen des Atomblickes über Hiroshima bewertet – mit dem Ergebnis, daß „radioaktive Freisetzungen von Kernreaktoren weder Risiko noch Bedrohung“ sind [95]. Eine Strahlengenese der Elbmarschleukämien überhaupt nur zu erwägen, sei „ein makabres Spiel mit den Ängsten der Eltern“ [96]; denn wenn dies zuträfe, „hätte jeder Bürger der Elbmarsch eine höhere Strahlendosis erhalten müssen als die Überlebenden von Hiroshima“ [27]. Schließlich erhält der, „wer neben einem seiner Mitmenschen steht, durch dessen natürliche Radioaktivität mehr Strahlenexposition als durch den Reaktor in paar Kilometer Entfernung“ [95].

Aussagen dieser Qualität dokumentieren ein strahlenbiologisches Unverständnis; versehen mit der Autorität von Lehrstuhlinhabern für Strahlenbiologie werden sie aber von Politik, Exekutive und Industrie dankbar aufgegriffen.

Um einen Einblick in die (einstweilen nicht mathematisch abbildbare) Komplexität der Vorgänge auf biologisch und molekularer Ebene zu geben, wird folgender Exkurs in die Strahlenbiologie versucht – aus der Sicht eines Biochemikers und Zellbiologen – verbunden mit einem Exkurs in die Strahlenpathologie (Karzinogenese).

2.4.1 Energiedeposition im Mikrovolumen

Zur Beschreibung der primären Strahlenwirkung sind grundsätzlich zwei Bereiche zu unterscheiden: Die Eigenschaften der Strahlung selbst und die Eigenschaften der bestrahlten Materie. Zu den Eigenschaften der Strahlung gehören Strahlenart, Energie und Energiespektrum der Strahlenquanten, zeitliche und räumliche Verteilungsmuster des Strahlenflusses usw. Bei der bestrahlten Materie spielen Dichte, Bremsvermögen, Wirkungsquerschnitt der Strahlungsenergie aufnehmenden Atome etc. eine Rolle. Um die Effekte von Strahlung unter unterschiedlichen Bedingungen vergleichen zu können, wurde vor Jahrzehnten der Begriff der relativen biologischen Wirksamkeit („*relative biological effectiveness, RBE*“) geprägt. Der RBE-Faktor setzt die biologische Wirkung einer gegebenen Strahlung in Beziehung zur Wirkung einer standardisierten Vergleichsstrahlung (Kobalt-60 oder hart gefilterte 250 kV-Röntgenstrahlung). Allerdings ist die Verwendung des RBE-Faktors wegen der Vielzahl der Wirkungsendpunkte und anderer Parameter kaum praktikabel, insbesondere nicht zum Zwecke des Strahlenschutzes.

Das lineare Energieübertragungsvermögen (LET) ermöglicht es in weit besserer Weise, die Effekte verschiedener Arten von Strahlungseinwirkungen zu beschreiben. Aber auch die Beschreibung über LET stellt eine grobe Vereinfachung der tatsächlichen Situation dar und ist auf eine Reihe von Näherungsverfahren und Modellvorstellungen angewiesen. Unter LET versteht man den Energiebetrag, den ein geladenes Teilchen beim Durchlaufen einer definierten Weglänge im Mittel auf die Materie überträgt. Einheit für LET ist Kiloelektronenvolt pro Mikrometer Weglänge ($\text{keV}/\mu\text{m}$) in einem bestimmten Material (z.B. Wasser). Untersuchung der Verteilung von Strahlungsenergie in kleinen Volumeneinheiten ist eine wichtige Aufgabe der Mikrodosimetrie.

Die Übertragung der Strahlungsenergie von Photonen-Strahlung (Röntgen- und γ -Strahlung) auf Materie erfolgt vorwiegend als Photo- und Comptoneffekt:

- Beim Photoeffekt wird die Energie des einfallenden Quants auf ein Elektron der Elektronenhülle des getroffenen Atoms übertragen. Das herausgelöste Elektron hat die Energie des einfallenden Photons abzüglich der Ablösungsenergie.
- Beim Comptoneffekt wird ein Teil der Energie des einfallenden Strahlenquants zur Herauslösung eines Elektrons aus der Elektronenhülle eines Atoms verwendet; gleichzeitig erfolgt eine Streuung des Photons. Die Energie des gestreuten, weitergeleiteten Photons ist um den Energiebetrag des herausgelösten Comptonelektrons vermindert. Ein einzelnes Photon kann eine Reihe von Comptonprozessen auslösen, bis seine Energie aufgebraucht ist.

Welcher Effekt überwiegt, hängt von der Größe der Atome in der bestrahlten Materie ab. In biologischen Materialien überwiegt der Comptoneffekt.

Röntgen- und γ -Strahlung wirken also über die Freisetzung von Elektronen. Abhängig von Quantenenergie und Stoffdichte haben sie ein hohes Durchdringungsvermögen. Ihre Photonen können erhebliche Wegstrecken zurücklegen, bevor in dieser eine Elektronenstrahlung entsteht.

Die Mikrodosimetrie [97,98] befaßt sich mit den Arten und Mustern der Energieabgabe und Energieverteilung durch Elektronen, einschließlich sekundär erzeugter Elektronen, entlang ihrer Wegstrecke im Gewebe. Wichtig ist die Erkenntnis, daß ein Elektron entlang der zurückgelegten Bahnspur diskontinuierlich Energie an die Umgebung abgibt, dadurch Energie verliert und langsamer wird. Entlang des Wegs steigt die pro Streckenabschnitt abgegebene Energie: die lineare Energieübertragung (LET) nimmt mit sinkender Elektronenenergie zu.

Während bei hohen Elektronenenergien die Einzelereignisse (Ionisationen) relativ weit auseinanderliegen, nimmt mit abnehmender Elektronenenergie entlang der Bahnspur die Ereignisdichte zu, bis in einem Ionisations-Cluster innerhalb eines Mikrovolumens (Bruchteil des Zellvolumens) das Elektron den Rest seiner Energie an die Umgebung abgegeben hat. Die Form der Bahnspur eines Elektrons ist nur im Bereich höherer Energien annähernd geradlinig; mit Abnahme der Energie in einen Bereich unterhalb 10 keV gleicht sie einem völlig unregelmäßigen Hin und Her innerhalb eines Volumens von $1 \mu\text{m}^3$, wobei die Dichte der übertragenen Energie ständig zunimmt, bis das Elektron versiegt. (Anmerkung: Zellen haben Durchmesser zwischen 10 und 50 μm , Zellkerne zwischen 4 und 6 μm) Der größte Teil der Strahlenwirkung geschieht durch die langsamen, niederenergetischen Elektronen am Ende der Wegstrecke.

Ferner ist für die biologische Strahlenwirkung von Bedeutung, daß es in der Zelle Mikrovolumina gibt, in denen ein Primärschaden unterschiedlich gravierende Folgen hat. Besonders kritisch ist der Zellkern. Hier kann ein einziger Treffer (Ionisation) äußerst folgenreich sein, wenn in der DNA nur eine einzige Base verändert wird oder ein DNA-Strang zerbricht. Die Wahrscheinlichkeit eines Primärschadens ist innerhalb eines Ionisations-Clusters hoch, aber auch dann, wenn die Bahnspuren verschiedener Elektronen räumlich (Abstand von wenigen μm) und zeitlich (Abstand von wenigen μs) benachbart sind.

Primärschäden (DNA-Mutation) treten am häufigsten auf, wenn die Elektronenenergie auf 1 keV abgefallen ist. Allgemein gilt, daß LET für 1-keV-Elektronen etwa 100-fach größer ist als für 1-MeV-Elektronen.

Für die Beurteilung der Wirkungen von Photonen- und Elektronenstrahlung bei gleicher Dosis im Makrovolumen, d.h. bei gleichem Betrag der übertragenen Energie pro Gramm Gewebe, ist die Verteilung und die Dichte der Energieabgabe im Mikrovolumen entscheidend. Wenn die strahlende Quelle ein inkorporiertes Radionuklid ist, dann erhält auch die Frage Gewicht, in welchem Raum der Zelle dieses deponiert ist, sowie die Fragen nach der Art und dem Energiespektrum der emittierten Strahlenquanten.

Angenommen, ein Elektron erreicht eine Zelle mit Energiegehalt von 10 keV (z.B. primäres Elektron eines zerfallenden Cäsium-137 nahe dem Ende seiner Bahn oder ein δ -Elektron entlang des Weges eines γ -Quants). Mit zunehmender Energieabgabe würde das Elektron nach kurzer Strecke innerhalb dieser Zelle versiegen. Die Radikaldichte wäre zunächst etwa 10 pro μm und zuletzt mehr als 1.000 pro μm . Je nach Lage der Bahnspur ist der Zellkern mehr oder weniger tangiert.

Die Radikaldichte ist um so höher, je kürzer die Wegstrecke des Strahlenquants oder -teilchens ist; sie ist höher bei Teilchen-Strahlung (α -, Protonen-, Neutronen-, β -Strahlung in abnehmender Reihe) als bei weitreichender Photonen-Strahlung (γ - und Röntgen-Strahlung), gleiche Anfangsenergie vorausgesetzt. Mit zunehmender Radikaldichte steigt die Häufigkeit von Mutationen, die zu Spätschäden führen können. Gleichzeitig aber häufen sich die Mehrfachschäden, die zum Absterben von Zellen (Letalmutation) bzw. zur Teilungsunfähigkeit führen (Waldren-Effekt).

Die Zahl der molekularen Schäden steigt nicht proportional mit zunehmender Radikaldichte. Es kommt auch zu vermehrter gegenseitiger Neutralisation (Petkau-Effekt) und zu enzymatischer Eliminierung von Radikalen, letzteres als eine aktive Leistung der Zelle.

Außerdem kann man nicht davon ausgehen, daß bei gleicher Gesamtdosis die gleiche Anzahl von Mutationen entstehen, die auf Tochterzellen übertragen und im Erbgut eines Zellklons fixiert werden. Es hängt davon ab, ob in wenigen Zellen viel oder in vielen Zellen wenig Energie deponiert wurde bzw. Radikale gebildet wurden. Es hängt weiter davon ab, in welchem Abschnitt des Zellzyklus die Zellen sich gerade befinden, d.h. wieviel Zeit bis zur nächsten Zellteilung ihnen noch bleibt, die Mutation zu erkennen und zu reparieren.

2.4.2 Radikale als Vermittler der Strahlenwirkung

Lange Zeit ging man davon aus, die biologische Strahlenwirkung beruhe ausschließlich auf einer direkten Übertragung der Strahlungsenergie auf Makromoleküle. Molekülbrüche (z.B. Einzel- und Doppelstrangbrüche bei Nukleinsäuren, Spaltung der Aminosäurekette bei Proteinen) führen zum Funktionsverlust (bei Proteinen und Membranen als Träger der Funktion) bzw. zum Informationsschaden (bei Nukleinsäuren als Träger der Information).

Inzwischen gilt jedoch als gesichert, daß die Strahlenwirkung vorwiegend auf der Bildung und den Reaktionen von Radikalen beruht [99]. Radikale sind Atome oder Moleküle mit einem „ungepaarten“ Elektron; sie sind durch eine hohe Reaktivität gekennzeichnet. Der größte Teil der Strahlungsenergie wird von Wassermolekülen aufgenommen (70% der Gewebsmasse ist Wasser, weniger als 1% sind Nukleinsäuren). Dabei entstehen aggressive Spaltprodukte (Wasserstoff- und Hydroxyl-Radikale), die sofort benachbarte Biomoleküle oxidieren bzw. reduzieren, sich ihnen anlagern oder ihnen Bindungselektronen entreißen.

Auf diese Weise kommt es bei Nukleinsäuren zu Verlust oder Veränderung von Basen (Genmutation) und zu Strangbrüchen (Chromosomenmutation).

Wenn die primären Radikale mit Sauerstoff reagieren, entstehen etwas weniger aggressive Radikale (insbesondere Superoxid- und Perhydroxyl-Radikale), die in der Zelle aber größere Strecken zurücklegen können, bevor sie ein Biomolekül attackieren.

Werden Biomoleküle, z.B. Nukleinsäuren, direkt durch ein Strahlenquant getroffen, so werden diese selbst zu Radikalen, die wiederum mit anderen Biomolekülen reagieren können. Auf diese Weise kann es zu einer Kettenreaktion kommen, bis zuletzt ein vagabundierendes Elektron eingefangen wird und die Kette abbricht. Zu den radikalischen Reaktionen gehört auch die Bildung von Peroxiden durch Anlagerung von Sauerstoff an die Radikalstelle. Dieser Vorgang bedeutet die Fixierung eines molekularen Strahlenschadens, dessen Reparatur einen erhöhten Aufwand für zelluläre Reparatursysteme erfordert.

Nach diesen Erkenntnissen ist der Wirkungsradius entlang der Bahn eines ionisierenden Strahlenteilchens größer als die eigentliche Bahnspur; damit ist auch die Wahrscheinlichkeit größer, daß Zentren von vitaler Bedeutung (Nukleinsäuren im Zellkern als *Blaupause für Struktur und Funktion*) getroffen werden.

2.4.3 Das Modell der Äquivalentdosis

Bei der Wechselwirkung von ionisierender Strahlung mit Materie laufen in einer Zelle gleichzeitig mehrere Vorgänge mit extremer Komplexität auf verschiedenen Ebenen der Organisationsstruktur ab. Im offiziellen Strahlenschutz wird versucht, die Gesamtheit dieser Vorgänge durch einige wenige Parameter zu beschreiben. Der wichtigste Begriff, der dies leisten soll, ist die *Dosis*. Je nachdem, welche Phänomene beschrieben werden sollen, bedient man sich der Ionendosis, Energiedosis, Äquivalentdosis und der effektiven Äquivalentdosis.

Ionendosis und Energiedosis sind naturwissenschaftlich genau ableitbare und mit physikalischen, z.T. auch mit chemischen Methoden genau bestimmbare Größen.

Um die biologische Wirkung verschiedener Strahlenarten vergleichbar zu machen, wurde die *Äquivalentdosis* („roentgen equivalent man“, rem) eingeführt. Die Energiedosis wird mit festgesetzten Faktoren multipliziert („relative biological effectiveness“, RBE, oder „Qualitätsfaktor“, q)

$$1 \text{ rad} \times q = 1 \text{ rem} \quad \text{oder} \quad 1 \text{ Gray} \times q = 1 \text{ Sievert (Sv)}$$

$$(100 \text{ rem} = 1 \text{ Sv}, \quad 1 \text{ rem} = 1 \text{ mSv})$$

Dabei werden β -Strahlen als biologisch gleich wirksam (gefährlich) wie γ - und Röntgen-Strahlen angenommen, α - und Neutronen-Strahlen werden als generell wirksamer (gefährlicher) eingestuft.

Diese Annahmen mögen berechtigt sein für Funktionsschäden durch hohe Strahlendosen (Mehrfachmutationen der DNA, Membranschäden, Proteindenaturierung), für die das Äquivalentdosis-Modell ursprünglich konzipiert worden ist. Hierbei kommt es zu *deterministischen* (d.h. berechenbaren, von der Dosis abhängigen) *Frühschäden*: entweder Zelltod (Apoptose, Nekrose) oder Verlust der Fähigkeit, zu wachsen (Protein-Synthese) und sich zu teilen (DNA-Synthese).

Bei niedrigen Strahlendosen sind deterministische Frühschäden unwesentlich. Sollte eine Zelle tatsächlich Mehrfachmutationen erleiden und absterben, dann wird ihre Funktion durch nicht-getroffene Zellen übernommen bzw. sie wird durch gesteigerte Proliferation der nicht-getroffenen Zellen ersetzt. Entscheidend sind bei niedrigen Strahlendosen allein die minimalen Informationsschäden, die die Vitalität der getroffenen Zelle nicht beeinträchtigen, die aber bei einer Einzelzelle dazu beitragen, daß diese zur Krebszelle transformiert. Krebs ist ein *stochastischer* (zufallsbedingter) *Spätschaden*, bei dem die Dosis nicht den Schweregrad des Schadens, sondern nur die Wahrscheinlichkeit seines Auftretens bestimmt.

Die RBE- bzw. q-Werte sind gewissermaßen *Zellabtötungsfaktoren*: sie beschreiben die Fähigkeit einer Strahlung, Zellen abzutöten. Zum Beispiel heißt ein RBE bzw. q von 20 für α -Strahlung: mit einer gegebenen Dosis einer α -Strahlung lassen sich Zellen so abtöten wie mit einer 20-fach höheren Dosis einer 250 keV-Röntgen-Strahlung.

Die RBE- bzw. q-Werte sagen dagegen nichts aus über die Fähigkeit, stochastische Spätschäden (Krebs u.a.) zu induzieren. Zellen, die durch eine α -Strahlung so stark geschädigt werden, daß teilungsunfähig werden bzw. absterben (und das sind bei einer Reichweite des α -Teilchens von weniger als 100 μm nahezu alle getroffenen Zellen), können keinen Klon bilden, in dem später eine Zelle zur Krebszelle transformiert. Deshalb sollte man annehmen, daß der RBE- bzw. q-Wert für stochastische Spätschäden von α -Strahlung nicht 20-fach größer als der einer 250 keV-Röntgen-Strahlung ist, sondern eher kleiner, vielleicht sogar wesentlich kleiner.

Im offiziellen Strahlenschutz, in dem physikalisches, nicht-biologisches Denken dominiert, wird bei den RBE- bzw. q-Werten nicht unterschieden zwischen

Zellabtötung als deterministischer Frühschaden und
Krebserzeugung als stochastischer Spätschaden.

Die Faktoren zur Berechnung der biologisch äquivalenten Dosis sind lediglich „*Zellabtötungsfaktoren*“, aber keine „*Krebserzeugungsfaktoren*“.

Zu welchen Konsequenzen dies führt, zeigt zum Beispiel die Neubewertung der natürlichen Strahlenbelastung [100]. Die nach der Tschernobyl-Katastrophe versicherte Bevölkerung sollte durch Vergleiche mit der natürlichen Strahlenbelastung besänftigt werden. Flugs wurde diese verdoppelt, indem man in offiziellen Verlautbarungen eine vierte Komponente (nach kosmischer, terrestrischer und innerer Strahlenbestung) auflistete, nämlich Radon in Wohnhäusern. Eine relativ geringe Energiedosis der α -Strahlung des Radons ergab nach Multiplikation mit dem Faktor 20 eine beträchtliche Äquivalentdosis seiner biologischen Wir-

kung – jedoch nicht die kanzerogene Wirkung, sondern die in diesem Dosisbereich für den Gesamtorganismus völlig irrelevante zellabtötende Wirkung. Lauscht man den Vorträgen der Vertreter des offiziellen Strahlenschutzes, dann gewinnt man den Eindruck, daß ihnen tatsächlich dieser Unterschied nicht bewußt ist.

Als man im Strahlenschutz begann, auch niedrige Dosen zu berücksichtigen, wurde das in den 50er Jahren für hohe Strahlenbelastungen mit Akutschäden konzipierte Modell übernommen. Äquivalentdosen wurden, offensichtlich ohne die damalige Annahme zu überprüfen, nun auch für die Voraussage strahleninduzierter Spätschäden herangezogen. Nach heutigem Erkenntnisstand sind jedoch Strahlenwirkungen bei hoher und niedriger Energiedosis (rad bzw. Gray) auf zellulärer Ebene kaum vergleichbar; noch weniger vergleichbar sind die daraus abgeleiteten Größen: Multiplikation mit „Qualitätsfaktoren“ suggerieren Genauigkeit, wo Skepsis angebracht wäre.

Das Modell der effektiven Äquivalentdosis

Die Gültigkeit der im offiziellen Strahlenschutz verwendeten Qualitätsfaktoren des Äquivalentdosis-Modells ist bei niedrigen Strahlendosen bereits höchst fragwürdig. Wissenschaftlich absurd aber ist es, aus einer fragwürdigen Größe mit Hilfe von Wichtungsfaktoren eine weitere Größe abzuleiten. Die Einführung der *effektiven Äquivalentdosis* (z.B. in die novellierte StrlSchV von 1989) hat zum Ziel, gesellschaftspolitische und medizinische Wertungen im Dosisbegriff zu verankern. Die gesamte, auf Menschen einwirkende Strahlung, gleich welcher Art, soll in ihrer Fähigkeit, den Krebstod zu induzieren, mit einer einzigen Zahl beschrieben werden. Hierbei werden die Äquivalentdosen der einzelnen Organe entsprechend der Mortalitätsrate strahlenbedingter Tumore in den jeweiligen Organen gewichtet und dann zu einer Gesamtdosis addiert.

Das Ergebnis ist eine Zahl, mit der die Verwalter von Strahlenschäden meinen, das aus einer Strahlenbelastung resultierende Risiko eines Menschen, an Krebs zu sterben, berechnen zu können. Tumore und Krebserkrankungen, die dank medizinischer Fortschritte der Krebstherapie nicht (innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose) zum Tode führen, sowie anderweitige Langzeitstrahlenschäden (z.B. Schwäche und Fehlreaktionen des Immunsystems) werden dabei nicht als (strahleninduzierter) Schaden gewertet.

Das Konzept der effektiven Äquivalentdosis geht davon aus, daß die Menschen biologisch identisch sind. Elementare Grundsätze des biologischen Seins wie Vielfalt, biologische Schwankungsbreite, individuelle Unterschiede u.a. sind nicht vorgesehen. Strahlenschutzmaßnahmen sind zwar damit leichter zu handhaben; es ist deshalb verständlich, daß die Administration das Prinzip, die biologischen Wirkungen von Strahlung mit einer einzigen Zahl zu beschreiben, begrüßt. Ein solches Konzept mißachtet aber Tatsache der ererbten und erworbenen Vielfalt innerhalb einer Population und geht deshalb völlig an der Realität vorbei.

2.5 Karzinogenese

Krebs entsteht durch unkontrollierte Proliferation von Zellen, die sich von einer einzigen Körperzelle ableiten. Deren Erbgut wurde durch die Wirkung chemischer oder physikalischer Noxen verändert (mutiert). Die Mutationen sind zum Teil bereits in den Vorläuferzellen der zur Krebszelle transformierten Zelle erfolgt. In ihr selbst kam es zu der Mutation, die sie endgültig der Kontrolle durch den Gesamtorganismus entzog und *asozial* werden ließ. [101]

Es handelt sich um Mutationen, die die Zellen nicht in ihren elementaren Funktionen stören und nur solche Gene treffen, deren Genprodukte an der Proliferationskontrolle beteiligt sind. Dies sind meist Proteine, die die von außerhalb der Zelle kommenden Wachstumssignale modulieren und zur Kern-DNA tragen. In der mutierten Form verändern sie die Signale, teils quantitativ, teils qualitativ. Werden stimulierende Signale verstärkt oder hemmende abgeschwächt, so entsteht ein rasch wachsender Zellklon. Krebs ist folglich das Ergebnis einer mutationsbedingten Störung des Gleichgewichts von stimulierenden und hemmenden Regulatoren der Zellproliferation.

Eine im Erbgut fixierte Mutation eines Proliferationskontrollgens ist ein seltenes Ereignis: Das Genmaterial macht nur 5% der gesamten DNA aus. Davon werden in differenzierten Zellen nur etwa 5% exprimiert. Unter den 100.000 Genen sind etwa 100 an der Kontrolle beteiligt. Auch machen nicht alle Mutationen das Genprodukt funktionslos. Außerdem dürfen nur wenige Mutationen in einer Zelle gesetzt werden, da sonst aufgrund von Funktionsschäden der Informationsschaden nicht weitergegeben wird. Und schließlich werden die meisten Mutationen rechtzeitig repariert. Wenn aber solch ein Ereignis eintritt und sich in einem Zellklon noch mehrfach wiederholt, dann kann ein Prozess ausgelöst werden, an dessen Ende Krebskrankheit und Krebstod stehen.

2.5.1 Virale und zelluläre Oncogene

Die Erkenntnis, dass jeder Karzinogenese die Mutation von Genen der Proliferationskontrolle zugrunde liegt, ist auf einem Umweg zustande gekommen, und zwar über Tumoviren. Retroviren besitzen oft RNA-Sequenzen, mit denen sie die infizierte Zelle zu unkontrollierter Proliferation zwingen. Diese krebs-erzeugenden Gene (*Onkogene*) sind jedoch keine Spezialität der Viren. Im Genom von nicht-virusinfizierten Säugetierzellen wurden den viralen Onkogenen ähnliche DNA-Sequenzen gefunden. Sie wurden zelluläre Onkogene getauft. Bislang konnten etwa 100 identifiziert werden. In der nicht-mutierten Form haben sie keinerlei Beziehung zu dem, was ihr Name (Krebsgen) aussagt. Wie alle Gene bestehen sie aus Exons und Introns, von denen nur die Exons in der reifen m-RNA als Transkriptionsprodukt erscheinen.

Die viralen Onkogene enthalten dagegen nur die Sequenzen der Exons, ohne Introns, was auf ihre Abstammung von m-RNA der entsprechenden zellulären Gene hinweist. Irgendwann wurde in einer infizierten Zelle diese m-RNA in das Genom der RNA-Viren eingebaut und mit ihm vermehrt (repliziert). Im Laufe

der Zeit ist dort die genetische Information mutiert, rascher als es in den Zellen geschehen wäre, weil die Information in Viren weniger geschützt ist.

Auch wenn die Entdeckung der Onkogene nahelegte, Krebs sei eine Virusinfektion, so ist eine durch Viren ausgelöste Karzinogenese die Ausnahme. Zwar ist die Liste der Tumore lang, die sich bei Versuchstieren durch Viren übertragen lassen (Sarkome und Leukämien bei Hühnern und Nagern). Auch wird für einige menschliche Tumore eine virale Karzinogenese vermutet. In der Mehrzahl der Fälle sind die Krebsursachen aber nicht virale Onkogene, sondern normale, zelleigene Gene, die durch mutagene, meist von außen auf den Körper einwirkende Noxen zu Krebs-auslösenden Genen wurden. Wie so oft hat eine Rarität im breiten Spektrum der Natur den Schlüssel zum Verständnis geliefert.

Jedes Gen, dessen Genprodukt an der Proliferationskontrolle beteiligt ist, kann zur Krebsentstehung beitragen. Es ist also die mögliche Vorstufe eines Onkogens, also ein *Protoonkogen*, – eine verunglückte Bezeichnung; sie suggeriert, es sei Aufgabe dieses Gens, eine Zelle irgendwann zur Krebszelle zu machen, was in Wirklichkeit die große Ausnahme ist.

2.5.2 Genprodukte der Protoonkogene

Ein komplexes Steuerungssystem unterwirft jede Zelle einer strikten Kontrolle durch den Organismus. Extrazelluläre Signale treffen auf die Plasmamembran und werden von dort in einer vielgliedrigen Kette durch das Cytosol zum Zellkern getragen. Am Ende steht die Transkription spezifischer Gene.

Genprodukte (Proteine) der Protooncogene sind Komponenten dieses Systems.

Dazu gehören:

- Wachstumsfaktoren
- Rezeptoren für Wachstumsfaktoren auf der Plasmamembran
- Signalüberträger an der Innenseite der Plasmamembran
- Signalüberträger im Cytosol (z.B. kleine oder monomere G-Proteine)
- Initiationsfaktoren für Transkription und Replikation im Zellkern
- Rezeptoren für Hormone im Zellkern

Die Übertragung in den intrazellulären Signalkaskaden erfolgt durch Konformationsänderung von Proteinen; sie wird ausgelöst durch Protein-Protein-Wechselwirkung oder durch Protein-Phosphorylierung, letzteres katalysiert durch Proteinkinasen. Die membranständigen Proteinkinasen phosphorylieren meist Tyrosin-Reste anderer Signalproteine; die löslichen Proteinkinasen im Cytosol sind spezifisch für Serin- und/oder Threonin-Reste. Ein Signal, das durch ATP-abhängige Protein-Phosphorylierung weitergeleitet wird, wird sofort wieder gelöscht durch hydrolytische Abspaltung des Phosphats, katalysiert durch Phosphoprotein-Phosphatasen.

Ein Beispiel für ein cytosolisches Überträgerprotein ist Ras, ein sog. „kleines“ oder monomeres G-Protein (im Gegensatz zu den membranständigen „großen“ oder heterotrimeren G-Proteinen). Ras wird aktiviert, indem es nach Protein-Protein-Wechsel-Wirkung das Nukleotid GDP gegen GTP austauscht. In der

GTP-Form aktiviert es durch Protein-Protein-Wechselwirkung eine Proteinkinase, die das Signal in Richtung Zellkern weiterleitet. Gleichzeitig ist es in der GTP-Form eine Hydrolase (GTPase), die GTP zu GDP spaltet und Ras inaktiviert. Signalübertragung ist hier direkt gekoppelt mit Signallöschung.

2.5.3 Protooncogene werden durch Mutation zu Oncogenen

Allgemeine Vorbemerkungen zu DNA, mutagenen Noxen und Mutationen

Desoxyribonukleinsäure (DNA), der Träger der Erbinformation

Bausteine sind die 4 Nukleotide, AMP, GMP, TMP und CMP, die jeweils aus einer heterocyclischen Base (Purinbasen Adenin und Guanin, Pyrimidinbasen Thymin und Cytosin), einem Zucker (Desoxyribose) und einem Phosphat bestehen. Über Di-Ester des Phosphats mit den Zuckern zweier Nukleotide sind sie miteinander verknüpft; am Zuckerphosphat-Gerüst hängen die Basen. Zwei solcher Gerüste (Stränge) lagern sich aneinander, indem jeweils eine große Purin- und eine kleine Pyrimidinbase (Adenin-Thymin und Guanin-Cytosin) sich ergänzen (Basenpaarung).

Die DNA läßt sich als *Leiter* beschreiben, bei der die Zuckerphosphat-Stränge die *Holme* und die gepaarten Basen die *Sprossen* bilden. Diese *Leiter* ist zu einer rechtsgewendelten Schraube verdrillt (Doppelhelix) mit innen liegenden Basen und außen liegendem Zuckerphosphat.

Das menschliche Erbgut (Genom) besteht aus einem 1 m langen DNA-Doppelstrang, aufgeteilt auf 46 Chromosomen: 22 Autosomen plus X-Chromosom sind Kopien der mütterlichen DNA, 22 Autosomen plus Y-Chromosom sind Kopien der väterlichen DNA.

Der DNA-Doppelstrang ist verpackt mit Protein (Histone). Immer dann, wenn eine genetische Information abgerufen werden soll (Transkription), muß vorher die entsprechende Region (das Gen) *ausgepackt* werden, damit der Ablesesystem Zugang findet (Transkriptionsfaktoren, RNA-Polymerasen). Das Gleiche gilt, wenn das genetische Material verdoppelt wird (Replikation). Dann spalten sich die *Strickleitern* auf und die Einzelstränge werden zu zwei neuen Doppelsträngen komplettiert (Replikationsfaktoren, DNA-Polymerasen). Abgesehen von exponierten Außenbezirken ist das genetische Material ebenfalls nur im *ausgepackten* Zustand für Reparaturenzyme zugänglich (Nukleasen, DNA-Polymerasen, Ligasen).

Mutogene Noxen

Zahlreiche *physikalische und chemische Noxen* können die DNA verändern (*Mutationen*) bewirken; sie sind *mutagen*.

Physikalische Noxen: energiereiche Photonen-Strahlung (γ , Röntgen, UV) und Teilchen-Strahlung (α , β , Neutronen, Photonen)

Chemische Noxen: Sauerstoff-Radikale ($O_2^{\cdot-}$), Produkte der Radiolyse des Wassers (OH^{\cdot}), reaktive Zwischenprodukte der Biotransformation u.a.

Die mutagenen Noxen entstehen spontan im Körper (Sauerstoff-Radikale, β - und γ -Strahlung des Kalium-40); vorwiegend aber treffen sie von außen auf den Körper. Dazu gehören die kosmische und terrestrische Strahlung sowie die Vielzahl der Stoffe aus der Umwelt, die entweder selbst mutagen sind oder bei der Biotransformation zu mutagenen reaktiven Zwischenprodukten werden. Viele der Noxen sind natürlichen Ursprungs. In zunehmenden Maße aber kommen die anthropogenen Noxen hinzu – als Tribut für die *Segnungen des Industriezeitalters*.

Mutationen (allgemein)

Wenn ein Biomolekül von einem Strahlenquant getroffen oder durch Radikale attackiert wird, so kann daraus ein Schaden entstehen. Ist das Molekül der Träger einer Funktion (Enzyme, Membranbausteine), so bleibt bei niedriger Dosis der

Schaden folgenlos, weil in der Zelle viele Tausende von identischen Molekülen den Verlust voll kompensieren. Anders ist es beim Träger der genetischen Information. Von der DNA besitzt die Zelle jeweils nur zwei Kopien. Beide sind Unikate. Jede molekulare Veränderung des Informationsträgers, und sei sie auch noch so winzig, führt zu einem Informationsschaden, der an Tochter- und Enkelzellen weitergegeben werden kann.

Mutationen der DNA sind zwar reparierbar, aber nicht – wie die Schäden bei den Funktionsträgern – kompensierbar.

Alle Strukturkomponenten der DNA (Basen und das Zuckerphosphat-Gerüst) können durch mutagene Noxen angegriffen werden. Mutationen der Basen verändern punktuell die Information eines Gens (Genmutation); Mutationen des Zuckerphosphat-Gerüsts können darüberhinaus auch die Organisation des Erbguts verändern (Genommutation).

Mutationen sind zufallsbedingt; sie können grundsätzlich in jedem DNA-Bereich gesetzt werden. Dies gilt für direkte Strahlenwirkungen, jedoch nicht uneingeschränkt für die indirekten Strahlenwirkungen und nicht für die Addition reaktiver Stoffe. Bestimmte Bereiche (z.B. äußere Schleifen der verpackten DNA) sind exponiert, so daß dort gehäuft Mutationen auftreten können. Andere Bereiche im Innern der komplexen Chromosomenstruktur sind dagegen nur schwer zugänglich für reaktive Moleküle. Dies erklärt, warum bestimmte Gene in Anwesenheit bestimmter mutagener Noxen besonders häufig mutieren, andere dagegen stark konserviert sind.

Mutation der Basen

(a) Basen gehen durch Bruch der N-Glykosidbindung verloren, über die sie mit dem Zucker verknüpft sind.

(b) Basen verlieren oder verändern ihre Eigenschaft zur Basenpaarung entweder durch Abspaltung funktioneller Gruppen oder durch Anlagerung an funktionelle Gruppen, von denen die Wasserstoffbrücken bei der Basenpaarung ausgehen.

zu (a): Bei der Reparatur eines Basenverlustes wird in der Regel der Nukleotid-Rest herausgeschnitten, komplementär ersetzt und der Strang wieder verknüpft. Reparaturen gelingen jedoch nicht immer fehlerfrei. So können z.B. die freiliegenden Strang-Enden sofort wieder verbunden werden, ohne daß zuvor das fehlende Nukleotid ersetzt wurde; es fehlt dann an dieser Stelle eine Base. Da jeweils ein Basentriplett für eine Aminosäure codiert, werden bei der Transkription die Triplets neu arrangiert; das Ableseraster ist verschoben. Bei der Translation wird dann eine völlig neue Aminosäuresequenz übersetzt. Nur wenn die Mutation sich am Ende des Gens befindet, kann ein möglicherweise noch funktionsfähiges Protein entstehen; andernfalls führt die Verschiebung des Ableserasters zu einem *nonsense-Protein*.

zu (b) Basenänderungen können durch neue Basenpaarungen zu Punktmutationen führen. Angenommen, ein Hydroxyl-Radikal attackiert die Amino-Gruppe eines Adenins und bewirkt eine oxydative Desaminierung, dann wird aus Adenin Hypoxanthin. Das kann nicht, wie Adenin, mit Thymin Wasserstoffbrücken eingehen. Statt Anziehung kommt es zur Abstoßung der beiden Basen. Die Verbreiterung des DNA-Doppelstranges wird vom Reparatursystem als Schaden erkannt.

Falls die Basenänderung nicht rechtzeitig durch Exzision des falschen und Ersatz mit dem richtigen Nukleotid repariert wird, kann bei der nächsten Replikation im obigen Beispiel komplementär zum Hypoxanthin ein Cytosin in den Parallel-Strang eingeführt werden; denn Hypoxanthin und Cytosin können Wasserstoffbrücken ausbilden. Da eine Verwerfung der helikalen Struktur nicht mehr gegeben ist, besteht kaum noch die Möglichkeit zur Reparatur. Bei der folgenden Replikation wird Cytosin mit Guanin gepaart und die Mutation endgültig im Erbgut fixiert. Aus dem Paar Adenin-Thymin ist dann nach zwei Zellteilungen Guanin-Cytosin geworden.

Chromosomenmutation

Die Zuckerphosphat-Gerüste (*Holme der DNA-Leiter*) liegen im helikalen DNA-Doppelstrang außen; sie sind radikalischen Attacken besonders ausgesetzt und deshalb sehr vulnerabel. Das ringförmige Desoxyribose-Molekül kann aufbrechen;

die Phosphat-Ester-Bindung kann aufgespalten werden. Die Konsequenz ist in beiden Fällen ein Strangbruch. Bleibt es beim Bruch eines Einzelstranges, so kann dieser noch relativ leicht repariert werden. Das gilt auch bei einem Doppelstrangbruch, wenn die Bruchstellen um etliche Basenpaare versetzt sind. In beiden Fällen ist der Zusammenhalt der *Leiter* gewahrt. Erfolgt der Doppelstrangbruch jedoch auf derselben Basenebene, dann ist die *Leiter* zerbrochen; die beiden Enden entfernen sich voneinander.

Ein paßgenaues Zusammenfügen gelingt gut nur im Bereich der Nukleosomen (also dort, wo der DNA-Faden um Histonproteine gewickelt ist und die Bruchstücke fixiert sind). Viel wahrscheinlicher ist, daß ein mehr oder weniger großer DNA-Abschnitt mit zahlreichen Genen an falscher Stelle eingebaut wird (Translokation) oder ganz verloren geht (Deletion). Es ist dann nicht ein einzelnes Gen verändert; es ist vielmehr die Organisation des Erbguts gestört.

Während eine Genmutation folgenlos bleiben kann, ist eine Chromosomenmutation immer ein erheblicher Schaden: Meist ist die Vitalität der getroffenen Zelle beeinträchtigt, so daß sie rasch abstirbt (Frühschaden einer mutagenen Noxe). Andererseits kann die Mutation ein wichtiger Schritt auf dem Wege zu einem unkontrolliert wachsenden Zellklon sein (Krebs als Spätschaden).

Chromosomenmutationen werden in der Metaphase der Zellteilung, wenn das DNA-Material am dichtesten verpackt ist, lichtmikroskopisch sichtbar. Sie sind Indikatoren für eine vorausgegangene Belastung mit mutagenen Noxen (biologische Dosimetrie).

2.5.4 Genprodukte von Onkogenen (Beispiele)

Wachstumsfaktoren

Sis ist dem PDGF (*platelet derived growth factor*) ähnlich, an dessen Rezeptor es bindet. Das Sis-Protein wird von der Zelle mit mutiertem *sis*-Gen sezerniert und bindet von außen an die Plasmamembran der sezernierenden Zelle, die sich damit selbst das Signal zum Wachstum gibt (autokrine Stimulation der Zellproliferation).

Rezeptoren der Plasmamembran

Erb-B, ein verstümmelter EGF-Rezeptor (*epithelial growth factor*), dem die EGF-bindende Domäne auf der Außenseite der Plasmamembran fehlt. Der transmembranäre helikale Abschnitt, der das Protein in der Membran verankert, und die cytosolische Domäne mit Proteinkinase-Aktivität sind erhalten. Der normale Rezeptor wird erst bei EGF-Bindung zur Kinase. Fehlt die EGF-bindende Domäne, so ist die Proteinkinase nicht kontrolliert; sie ist dauernd aktiv und feuert Wachstumssignale in die Zelle hinein.

Neu ist ebenfalls ein mutierter EGF-Rezeptor, dessen Proteinkinase nicht durch EGF-Bindung kontrolliert wird; sie ist ständig aktiv. Ursache ist eine Punktmutation, durch die in der extrazellulären Domäne (beim Übergang zur transmembranären Domäne) Valin gegen Glutamin ausgetauscht ist.

Signalübertragungsproteine an der Innenseite der Plasmamembran

Ras, ein „kleines“ G-Protein mit Verlust der Selbstinaktivierung

Die Ras-Proteine mit onkogener Eigenschaft sind das Ergebnis von Punktmutationen im *ras*-Gen, durch die Ras in der GTP-Form die Fähigkeit verliert, das gebundene GTP zu GDP zu hydrolysieren und sich damit selbst zu inaktivieren. Die häufigste Mutation ist ein Austausch von Glycin gegen Valin in dem Bereich, in dem das *GTPase activating protein* (GAP) sich normalerweise anlagert und die GTPase-Aktivität freilegt. Der hydrophobe Valinrest verhindert die Anlagerung von GAP. Einmal aktiviert verharrt Ras länger in diesem Zustand. Falls es in einer Kette steht, die ein extrazelluläres Wachstumssignal an den Proteinsynthese-Apparat weiterleitet, so wird das Signal nicht so rasch gelöscht, wie es für eine kontrollierte Übertragung erforderlich wäre.

Mutierte Ras-Proteine wurden bei vielen Karzinomen gefunden. Sie sind nicht der eigentliche Krebs-erzeugende Faktor; jedoch bewirken sie, dass Zellen, die der Teilungskontrolle entzogen sind, rascher wachsen und auf Wachstumsreize stärker reagieren.

Src, eine cytosolische Proteinkinase mit gesteigerter Aktivität

Mutationen an verschiedenen Stellen des *src*-Gens führen zu Src-Proteinen, die unterschiedliche onkogene Eigenschaften haben. Zum Beispiel bewirkt eine Deletion des C-terminalen Abschnitts den Verlust der Tyrosinreste, die durch eine Rezeptor-Proteinkinase phosphoryliert werden können und dann die Src-eigene Proteinkinase-Aktivität dämpfen. Die Deletion eines Arginin- und Lysin-reichen Abschnitts hat den gleichen Effekt, weil das Src-Protein nicht an den Rezeptor binden und phosphoryliert werden kann. Signalkaskaden, die Src als Verstärkerstufe enthalten, übertragen folglich bei beiden Mutationen das Proliferationssignal verstärkt in Richtung Kern-DNA.

Geht durch Mutation der N-Terminus des Src-Proteins verloren, dann fehlt der Anker, über den es an die Plasmamembran geheftet wird. Ohne Membrananker aber *vagabundiert* das Src-Protein frei im Cytosol. Es erreicht jetzt auch andere Proteine (nicht nur Signalproteine), die es wahllos phosphoryliert. Darunter sind Komponenten des Cytoskeletts, was die Tendenz zu abgerundeten Formen bei Krebszellen (mit diesem besonderen *src*-Onkogen-Typ) erklärt.

DNA-bindende Proteine

steuern im Zellkern Replikation und Transkription durch Wechselwirkung sowohl untereinander als auch mit der DNA.

Myk, ein Replikationsfaktor, der die Verdopplung der DNA initiiert. Das mutierte Myk ist ein Beispiel für die Überproduktion eines Proteins, wenn sein Gen nach Translokation (interchromosomale Umlagerung) unter *falschem Einfluß* gerät. Normalerweise liegt das *myk*-Gen am Ende des langen Arms von Chromosom 8. Wird dieser Abschnitt durch Doppelstrangbruch abgetrennt und dem Chromosom 14 angehängt, dann befindet sich das *myk*-Gen in unmittelbare Nähe der Gene für die schweren Ketten der Immunglobuline (H-Kette des IgG). Allerdings ist diese Translokation meist folgenlos – jedoch nicht, wenn sie in einer Knochenmarkstammzelle stattfand, die sich später zu einem B-Lymphozyten differenzierte. Das *myk*-Gen wird dann in die Kontrolle der IgG-Gene einbezogen und vermehrt transkribiert, wenn nach Antigen-Kontakt die Immunglobulin-Synthese anläuft.

Fos, ein Transkriptionsfaktor. Im *fos*-Gen fehlt diejenige Basensequenz, die nach Transkription zur m-RNA dafür sorgt, daß Ribonukleasen *andocken* und das RNA-Molekül abbauen. Folglich ist die Halbwertszeit der *fos*-RNA verlängert: Das Fos-Protein wird vermehrt synthetisiert. Hormonelle Signale zur Transkription bestimmter Gene werden verstärkt beantwortet.

2.5.5 Tumorsuppressor-Gene und ihre Genprodukte

Die Genprodukte der Protoonkogene haben die Funktion von *positiven* Regulatoren der Zellproliferation; sie *beschleunigen* Zellteilung und Wachstum.

Andere Proteine verlangsamen die Proliferation; sie sind *negative Regulatoren*. Zu ihnen gehören u.a. Kernproteine (z.B. die nach ihren Molekulargewichten benannten Proteine p16, p21, p53), die sich spezifisch anderen Kernproteinen (Replikations- und Transkriptionsfaktoren, Reparaturenzyme) anlagern und sie teils aktivieren, teils inaktivieren. Sie alle wirken der Entstehung von Onkogenen bzw. deren Fixierung im Erbgut entgegen und verlangsamen somit die Transformation zur Krebszelle (*deshalb Tumorsuppressor*).

Die Bezeichnung *Tumorsuppressor-Gen* ist ebenso unglücklich gewählt wie *Protooncogen*; sie erweckt den Eindruck, als seien die Gene nur hierfür tätig. In Wirklichkeit sind sie die natürlichen Gegenspieler der Protoonkogene bei der

Regulation der Zellproliferation. Wenn in einer Zelle Protoonkogene zu Onkogenen mutieren oder Tumorsuppressor-Gene verloren gehen, ist das Gleichgewicht von positiven und negativen Regulatoren gestört. Es überwiegt dann der proliferationsstimulierende Einfluß.

Beispiel eines Tumorsuppressors: p53-Gen und p53-Protein

Vom Kernprotein p53 ist bekannt, daß es immer dann vermehrt synthetisiert wird, wenn Zellen einer mutagenen Attacke durch chemische oder physikalische Noxen ausgesetzt waren. Sie verharren dann im Ruhezustand (G1-Phase des Zellzyklus). Der Übergang zur DNA-Synthese (S-Phase, Replikation) ist verzögert. Vermutlich wird die Teilung der geschädigten Zelle so lange aufgehalten bis die Mutationen repariert sind. Falls deren Zahl zu groß ist, kann p53 ein Selbstzerstörungsprogramm einleiten, das zum Absterben der Zelle führt (programmierter Zelltod, *Apoptose*). Somit verhindert p53, daß Mutationen im Erbgut einer Zelle fixiert werden.

Bei vielen Krebsarten wurde Mutationen im p53-Gen nachgewiesen. Es sind Punktmutationen mit Basenaustausch an unterschiedlichen Stellen des Gens und Deletionen mehr oder weniger großer DNA-Abschnitte. Offensichtlich befindet sich das p53-Gen in einem DNA-Bereich, der besonders leicht zugänglich ist für mutagene Schadstoffe (oder schwer zugänglich ist für Reparaturenzyme). Dementsprechend variabel ist das Erscheinungsbild der mutierten p53-Proteine: Es reicht vom einfachen Aminosäureaustausch bis zum totalen Verlust des Proteins. Und entsprechend verschieden sind auch die Auswirkungen.

Eine Deletion des p53-Gens bewirkt, daß Mutationen weniger gut repariert werden und folglich Onkogene sich in einem Zellklon anhäufen: Die Karzinogenese ist beschleunigt.

Reparaturenzyme

Wenn man Tumorsuppressoren definiert als Proteine, die verhindern, daß Onkogene im Erbgut fixiert werden, dann müssen ihnen auch die Reparatursysteme zugerechnet werden. Es sind Kernproteine, die eine Mutation erkennen, sie herausschneiden (entweder nur die mutierte Base oder einen längeren Strang der DNA, auf dem diese sich befindet), die an den als normal erkannten Strang einen komplementären Strang synthetisieren und schließlich die Stränge wieder verknüpfen (den neuen mit dem alten Strang bei Reparaturen von Basen-Mutationen in den *Sprossen* bzw. die beiden Enden eines Stranges beim Bruch in den *Holmen der DNA-Leiter*).

2.5.6 Mehrstufentheorie der Karzinogenese

Die Komplexität der Proliferationskontrolle durch verschiedene Systeme, die sich gegenseitig überwachen, extrazelluläre Signale verstärken oder dämpfen, teils gleichsinnig, teils antagonistisch wirken, bedingt, daß ein einziger Informationsschaden nicht ausreicht, um eine Zelle zur Krebszelle entarten zu lassen. Offensichtlich hat die Natur durch mehrfache Auslegung dafür gesorgt, daß Schäden nicht nur repariert, sondern auch kompensiert werden. Erst nach mehreren, nacheinander gesetzten Mutationen in Protoonkogenen und Tumorsuppressorgenen geraten die Zellen eines Klons zunehmend außer Kontrolle, bis schließlich eine Zelle (gemäß dem Wort vom *letzten Tropfen, der das Faß zum Überlaufen bringt*) beginnt, autonom und unkoordiniert zu wachsen und sich zu teilen.

Es ist also eine Summation von Einzelereignissen, die nacheinander in den Zellen eines Klons, nicht in der einzelnen Zelle, stattfinden. Mindestens 5 Mutationen müssen es sein, bei Krebsarten mit langer Latenz (solche, die erst im höheren Lebensalter auftreten) sicherlich mehr. Werden gleichzeitig mehrere Mutationen in einer einzigen Zelle gesetzt, so stirbt sie ab, selten als direkte Folge von Funktionsschäden (sofern sie nicht einer sehr hohen mutagenen Dosis ausgesetzt war), meist durch *Apoptose*. Der Informationsschaden wird dann nicht weitergegeben.

Nach der Mehrstufentheorie gibt es nicht den einen, alles entscheidenden *Primärschaden* der Karzinogenese; denn es müssen mehrere Mutationen sein. Allerdings ist denkbar, daß die erste Mutation den Weg für weitere Mutationen bahnt. Zum Beispiel werden nach p53-Verlust alle weiteren Mutationen mit verminderter Effizienz repariert. In diesem Klon akkumulieren sich Onkogene. Trifft andererseits der erste Schaden ein Protoonkogen, dessen mutiertes Genprodukt das Zellwachstum stimuliert, so hat der sich daraus ableitende Klon einen Proliferationsvorteil. Die Zellen teilen sich rascher, die Zellzyklen sind kürzer. Damit steigt die Wahrscheinlichkeit, daß eine Mutation nicht rechtzeitig vor der nächsten Replikation repariert wird. Auch in diesem Klon werden sich Oncogene akkumulieren.

Tumor-Promotion und Promotoren

Stoffe, die selbst nicht karzinogen sind, können die Karzinogenese vorantreiben (*promovieren*). Das klassische Experiment ist die Erzeugung von Tumoren bei Mäusen durch Einpinseln der Haut mit Teerprodukten. Bei geringer Karzinogen-Dosis, die allein gegeben keine Wirkung hätte, entstehen dennoch Hauttumore, wenn einige Zeit später Crotonöl ins Futter gegeben wird.

Von solchen Experimenten wurde das Konzept der Zweiphasigkeit der Karzinogenese abgeleitet:

Ein mutagener Stoff (oder energiereiche Strahlung) *initiiert*,
nicht-karzinogene Stoffe *promovieren* die Karzinogenese.

Der Begriff *Initiation* beinhaltet eine zeitliche Reihenfolge: zuerst die Mutation, mit der alles beginnt, dann die begünstigenden Umstände. Das ist überholt: Nach der ersten Mutation müssen weitere hinzukommen. Es finden also mehrere initiiierende Ereignisse statt.

Tumor-Promotion läßt sich deshalb besser beschreiben mit

***Bedingungen,
die die Entstehung von Mutationen,
ihre Akkumulation in einem Zellklon
und ihre Weitergabe an nachfolgende Zellgenerationen
fördern.***

Promovierende Bedingungen können Situationen sein, in denen die Proliferation stimuliert oder die DNA-Reparatur gehemmt ist.

Stimulation der Zellproliferation

Von der Dauer des Zellzyklus hängt ab, wie vollständig DNA-Schäden repariert werden. Je höher die Teilungsfrequenz der Zellen, um so größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß nach einer mutagenen Attacke ein Schaden nicht rechtzeitig vor der nächsten Replikation eliminiert wird. Proliferierende Gewebe (Knochenmark, Drüsen- und Schleimhautzellen) sind deshalb besonders sensibel gegenüber mutagenen Noxen.

In diesen Zustand werden Gewebe gebracht, wenn größere Zellverluste ausgeglichen werden müssen. Daß Krebs in regenerierenden Geweben relativ häufig auftritt, ist Ausdruck der tumorpromovierenden Wirkung einer stimulierten Zellproliferation.

Es gilt als gesichert, daß Radon den Lungenkrebs bei den Arbeitern in Uranminen verursacht. Die α -Strahlung (bzw. β -Strahlung der Tochternuklide des Radons), so wird angenommen, ist der Initiator der Karzinogenese. Man könnte aber auch provozierend fragen, ob Radon nicht vielleicht der Promotor ist. Wenn im Bronchialschleim gelöstes Radon zerfällt, werden die Basalzellen, von denen die Regeneration des Schleimhautepithels ausgeht, massiv getroffen und abgetötet. Der ständige Zellverlust beim Bombardement mit α -Teilchen zwingt die nicht-getroffenen Zellen zur Proliferation. Das verkürzt die Zeit bis zur nächsten Replikation: Die Zellen werden anfällig gegenüber anderen mutagenen Noxen.

Hemmung der Reparatur von DNA-Schäden

Patienten mit Ataxia teleangiectasia (genetischer Defekt von Komponenten der DNA-Reparatursysteme) erkrankten bereits im jugendlichen Alter an Krebs. Ihre heterozygoten Angehörigen sind zwar gesund, haben aber ein mehrfach erhöhtes Krebsrisiko. Offensichtlich fördert diese genetische Disposition, daß mutierte Gene sich im Erbgut anhäufen.

Eine Vielzahl natürlicher und anthropogener Stoffe hemmen Reparatur-Enzyme. Nachgewiesen ist dies u.a. für Methylxanthine sowie für Cadmium und andere Schwermetalle, die in vitro die mutagene Wirkung von Karzinogenen potenzieren können. (Methylxanthine hemmen ADP-Ribosyl-Transferasen, die von NAD ADP-Ribose auf Kernproteine übertragen und diese dadurch aktivieren. ADP-ribosylierte Enzyme spielen bei der DNA-Reparatur eine wichtige Rolle.) Ob Methylxanthine auch in vivo Tumorpromotoren sind, ist nicht bekannt. Gesichert ist dagegen der Kausalzusammenhang von bestimmten Krebsarten mit Arsen-, Chrom- und Nickel-Intoxikationen bei Beschäftigten in der metallverarbeitenden Industrie; für Blei, Cadmium, Kupfer, Quecksilber und Zink wird er vermutet.

In Zellkulturen ist der Schwermetall-Effekt auf Reparaturenzyme verstärkt, wenn die Zellen an Glutathion verarmt sind. Eine vergleichbare Situation in vivo ist die verstärkte Konjugation reaktiver Zwischenprodukte mit Glutathion bei der Bio-transformation von Fremdstoffen (z.B. Ausscheidung von Medikamenten). Ein Synergismus von Schwermetallen und Fremdstoffen bei der Tumorpromotion ist denkbar.

2.5.7 Klonale Evolution von Tumoren

In den 60er Jahren setzte sich die Erkenntnis durch, daß nicht nur Erbkrankheiten, sondern auch Krebs und Leukämie genetische Defekte sind. Bei Erbkrankheiten ist es die Mutation in einer Keimzelle, bei Krebs die Mutation im Erbgut einer Körperzelle, die an nachfolgenden Generationen bzw. an Tochter- und Enkelzellen weitergegeben werden. Die ursprüngliche Vorstellung, daß ein einziger Treffer einer mutagenen Noxe (wie bei der Entstehung von Erbkrankheiten) eine Zelle zur Krebszelle macht, mußte bald revidiert werden. Über die *Zwei-Treffer-Theorie* führte der Weg zur *Theorie der klonalen Evolution*, mit der sich derzeit die Phänomene der Karzinogenese am besten erklären lassen.

Am Anfang steht die Mutation in einer einzigen Zelle. Ihre Nachkommen erhalten dadurch die Eigenschaft, entweder sich rascher zu teilen oder häufiger Mutationen im Erbgut zu fixieren. Es entsteht ein Klon, in dem sich mit der Zeit Mutationen anhäufen. Mit jeder weiteren Mutation entziehen sich die Zellen immer mehr der Kontrolle durch den Gesamtorganismus, bis schließlich in einer Zelle so viele zusammenkommen, daß sie zur *asozialen* Krebszelle wird. Der Klon wächst nun rasch und verdrängend und beeinträchtigt andere Gewebe. Er gilt aber noch als *benignen Tumor*. Zum *malignen Tumor (Krebs)* wird er, wenn eine seiner Zellen durch erneute Mutation die Fähigkeit bekommt, aus dem Gewebsverband auszubrechen und in anderen Organen *Metastasen* bildet.

Dominante und rezessive Mutationen

Die Körperzellen haben einen doppelten Chromosomensatz: Der eine stammt von der Mutter, der andere vom Vater. Damit sind alle Gene (mit Ausnahme der Gene auf den Geschlechtschromosomen) paarweise vorhanden. Wenn die Mutation eines Protoonkogens zu einem Onkogen führt, dessen Genprodukt ein stimulierendes Signal für die Zellproliferation verstärkt, dann reicht eine einzige Mutation – entweder im Gen des väterlichen oder im Gen des mütterlichen Chromosoms, – um die Zelle in Richtung Karzinogenese zu programmieren; denn die Information des mutierten Gens *übertönt* die des normalen Gens; es *dominiert*. Ein Beispiel für dominante Mutation ist der Verlust der Selbstinaktivierung im Ras-Protein: Das Signal eines Wachstumsfaktors wirkt länger auf die Kern-DNA ein, wenn ein Glied der Signalkette (hier: Ras-GTP) länger im aktivierten Zustand verharrt.

Anders ist es bei Mutationen in Genen, deren Genprodukte die Proliferation hemmen (Tumorsuppressoren). Bei Deletion des mütterlichen p53-Gens würde das normale väterliche Gen weiterhin p53 liefern. Die Mutation wäre *rezessiv*. Erst wenn auch das allele Gen (hier das väterliche) ausgeschaltet ist, geht die Funktion des p53 als *Wächter des Erbguts* verloren. Erst jetzt wäre die Zelle in Richtung Karzinogenese programmiert.

Die Mutation eines proliferationsfördernden Protooncogens zum Oncogen ist *dominant*: bereits der erste Treffer leitet die Karzinogenese ein.

(Bis zur Transformation einer Zelle zur Krebszelle müssen aber in diesem Klon noch mehrere andere Protooncogene mutiert werden.)

Die Deletion eines proliferationshemmenden Tumorsuppressorgens ist *rezessiv*: erst ein zweiter Treffer (im allelen Gen) stimuliert die Karzinogenese.

Bei zwei Krebsarten gelang es kürzlich, die Stufen der klonalen Evolution zu identifizieren: [xx]: Beim Dickdarmkrebs akkumulierten 7 Mutationen in einem Klon von Basalzellen der Dickdarmschleimhaut. Beim Astrozytom waren es 6 Mutationen. Die Reihenfolge war nicht zwingend. Die erste rezessive Mutation wurde möglicherweise schon intrauterin gesetzt; bis zur letzten, die zum Ausbruch der Krebskrankheit führte, vergingen Jahrzehnte.

Im Modell der klonalen Evolution von Cavenee and White, 1995 [xx], geht eine Krebszelle auf eine normale Ursprungszelle zurück, in deren Nachkommenschaft (Klon) sich sukzessiv Mutationen angehäuft haben. Tritt in einer Zelle eine krebsfördernde Mutation auf, die nicht repariert wird, so gibt sie diese an ihre Tochterzellen und an alle weiteren, davon abstammenden Zellgenerationen weiter.

Irgendwann ereignet sich in einer der Einzelzellen eine zweite krebsfördernde Mutation und in der daraus hervorgehenden Population eine dritte und so weiter. Schließlich haben sich so viele Mutationen angesammelt, daß eine Zelle die Schwelle von gerade noch gutartig zu bösartig überschreitet.

3 Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

3.1 Das 30-Millirem-Konzept wurde mit der *genetischen Dosis* begründet.

Dem 30-mrem-Konzept liegt der Erkenntnisstand von 1958 bzw. 1965 zugrunde. Der Schutz der Keimzellen vor der mutagenen Wirkung ionisierender Strahlen stand damals im Zentrum von Strahlenschutzüberlegungen. Es galt, das Auftreten zusätzlicher Erbkrankheiten bei späteren Generationen zu vermeiden bzw. zu minimieren. Ein vorbeugender Gesundheitsschutz der betroffenen Bevölkerung wurde nicht für notwendig erachtet; er schien mit der Limitierung der Keimdrüsens dosis ausreichend berücksichtigt zu sein. Eine zusätzliche Strahlenbelastung durch künstliche Radioaktivität in Höhe der „*genetisch signifikanten Dosis*“ aus natürlicher Radioaktivität, die verantwortlich ist für „spontane“ genetische Defekte, wurde 1965 von der Internationalen Strahlenschutzkommission für tolerierbar gehalten. Mit dieser Dosis, verteilt auf 30 Jahre, von der laut Vorschlag der Deutschen Atomkommission aus dem Jahre 1969 der Kerntechnik ein Drittel zugebilligt werden könne, wurde das 30-Millirem-Konzept begründet.

In den Empfehlungen der Internationalen Strahlenschutzkommission ICRP von 1958 und 1965, auf die sich die Deutsche Atomkommission beruft, wird auf die Interessen der Kernenergiewirtschaft Rücksicht genommen.

3.2 Die Begründung mit der Schwankungsbreite der natürlichen Radioaktivität ist eine nachgeschobene Begründung.

Neuerdings wird das 30-mrem-Konzept mit den Schwankungen der natürlichen Strahlenbelastung begründet. Es heißt, eine Belastung mit künstlicher Radioaktivität sei unbedenklich, wenn sie sich innerhalb der Schwankungsbreite der natürlichen befände. Dies ist nachweislich eine später nachgeschobene Begründung, mit der versucht wird, vergessen zu machen, daß das 30-Millirem-Konzept nicht dem Stand der Wissenschaft entspricht.

Es stammt aus einer Zeit, in der man überzeugt war, daß zivilisatorische Strahlenbelastungen für die jetzt Lebenden ungefährlich sind und höchstens in nachfolgenden Generationen zu vermehrten Erbkrankheiten führen können.

Mit der neuen Begründung „Schwankungsbreite der natürlichen Radioaktivität“ wird suggeriert, wie gesundheitlich unbedenklich die Strahlenbelastung ist, die der Verordnungsgeber der Bevölkerung durch die genehmigten Emissionen aus Atomanlagen zumutet. Wenn aber bei einem nicht unerheblichen Teil der „spontanen“ Krebserkrankungen die natürliche Radioaktivität beteiligt ist, dann hat jede zusätzliche Belastung Folgen und ist somit nicht unbedenklich. Für potentielle Karzinogene mit stochastischer Wirkung gibt es keine „unbedenkliche Dosis“.

Die Begründung „Schwankungsbreite der natürlichen Radioaktivität“ suggeriert außerdem, daß das Individuum Schwankungen in der Intensität einer Noxe ausgesetzt ist (so wie den Unwägbarkeiten des Wetters). Bei der Schwankungsbreite der natürlichen Radioaktivität“ handelt es sich aber nicht um zeitliche, sondern um regionale Schwankungen. Für eine bestimmte Bevölkerungsgruppe ist die Exposition praktisch konstant; sie ist es auch für das Individuum, sofern nicht außergewöhnliche Lebensweisen vorliegen. Es ist nur die Bestrahlung von außen (kosmisch, terrestrisch), die regional schwankt, nicht die von innen (Kalium-40). Eine Belastung durch künstliche Radioaktivität geht somit nicht im „Rauschen“ der natürlichen unter; sie ist ein Betrag, der sich einem konstanten Grundwert aufsetzt.

Nach derzeitigem Erkenntnisstand kann die Unbedenklichkeit einer Strahlenexposition nicht mit dem Argument begründet werden, sie befände sich im Schwankungsbereich der natürlichen Radioaktivität. „Genetisch“ oder „somatisch signifikante Dosen“ sind keine Parameter, von denen sich Grenzwerte im Sinne von Schwellenwerten ableiten lassen.

3.3 Die Geschichte der Radioaktivität ist eine Geschichte ständiger Fehleinschätzung ihres Gefahrenpotentials.

Bis Anfang der 60er Jahre wurde in der mutagenen Wirkung ionisierender Strahlung bei Dosen, die keine Akutschäden verursachen, nur eine Gefahr für das Erbgut gesehen. Das somatische Strahlenrisiko wurde als vernachlässigbar gering geschätzt; es wurde 1965 aufgrund der Erfahrungen von Hiroshima/Nagasaki mit 10 zusätzlichen Leukämietoten pro Million Personen-rem angegeben [xx]. Diese Vorstellung bestand noch bis zum Erlaß der Strahlenschutzverordnung von 1976 in der beratenden Kommission [xx]. 1977 legte die Internationale Strahlenschutzkommission den Risiko-Koeffizienten für das somatische Krebsrisiko mit „125 Krebstoten pro Million Personen-rem“ fest. Mit diesem Wert werden die Spätschäden von Emissionen aus kerntechnischen Anlagen prognostiziert. Seit der Veröffentlichung von 1987 aus dem Hiroshima-Institut ist das Risiko, an einer dem Atomblitz vergleichbaren Strahlenbelastung an Krebs zu sterben, mindestens 10-fach höher.

3.4 Die Risiko-Koeffizienten aus Hiroshima sind nicht generell anwendbar.

Die von der Krebsstodesstatistik der Atombombenüberlebenden abgeleiteten Koeffizienten beschreiben nur das Strahlenkrebsrisiko einer bestimmten japanischen Population, die einer einmaligen, kurzzeitigen Belastung mit energiereicher Photonenstrahlung in hoher Dosierung von außen ausgesetzt war.

Bei dieser Population handelt es sich außerdem um eine Selektion der „genetisch Stärkeren“, die die akuten Strahlenschäden und zusätzlichen Belastungen der Notjahre bis 1950 überlebt haben.

Eine Abschätzung der stochastischen Spätschäden von Emissionen kerntechnischer Anlagen auf dieser Grundlage ist nicht möglich.

Es gibt genügend Hinweise, daß nach Strahlenbelastung durch inkorporierte Radionuklide das Krebsrisiko wesentlich größer ist, als es aufgrund der offiziellen Bewertung anhand der Hiroshima-Koeffizienten sein dürfte.

3.5 Das Emissionsschutzkonzept in §45 StrlSchV (30-Millirem-Konzept) entspricht nicht dem Stand der Wissenschaft.

Die offizielle Begründung mit der „genetisch signifikanten Dosis“ war bereits zum Zeitpunkt des Erlasses der Strahlenschutzverordnung nicht haltbar; denn es war 1976 sehr wohl bekannt, daß Radioaktivität auch somatische Spätschäden (Krebs, Leukämie) auslösen kann. Die Möglichkeit wurde schon 1965 in ICRP-9 angesprochen. Im BEIR-I-Report wurde 1972 das Strahlenkrebsrisiko auf 90 – 450 Tote pro Million Personen-rem geschätzt. Es ist heute eine nicht zu leugnende Tatsache, daß zum Risiko der zivilisatorischen Strahlenbelastungen auch somatische Spätschäden (Krebs, Leukämie) gehören. Strahlenschutz als vorbeugende Gesundheitsmaßnahme kann deshalb nicht nur die Vermeidung von Erbkrankheiten bei späteren Generationen zum Ziel haben.

Nach heutigem Erkenntnisstand der molekularen Strahlenbiologie ist es fraglich, ob das Äquivalentdosis-Konzept, der entscheidende Parameter im offiziellen Strahlenschutz, die Strahlenbelastung hinreichend genau beschreibt. Zumindest bei der Belastung durch inkorporierte Radionuklide ist die Angabe einer Äquivalentdosis eine Farce.

Das Äquivalentdosis-Konzept wurde entwickelt aufgrund von Modellen für hohe Strahlenbelastungen und experimentell belegt für mit sehr hohen Strahlendosen, vorwiegend mit mit Röntgen-Strahlung. Es wird der Komplexität der Strahlenwirkungen im Mikrovolumen des Zellen, insbesondere nach Inkorporation Teilchen-strahlender Radionuklide nicht gerecht.

3.6 Die Dosisgrenzwerte sind Kompromißwerte einer politischen Entscheidung.

Die Dosisgrenzwerte für Strahlenbelastungen können bei stochastischen Spätschäden niemals Schwellenwerte sein, bis zu denen eine zusätzliche Belastung unbedenklich ist. Sie sind immer nur ein vom Verordnungsgeber festgelegter Kompromiß zwischen (heutigen) wirtschaftlichen Interessen der Gesellschaft und (zukünftigen) gesundheitlichen Schäden von Individuen. Krankheit und vorzeitiger Tod vieler Menschen wird dabei in Kauf genommen.

Bei dieser politischen Entscheidung wird der Verordnungsgeber von Verwaltern der tradierten Lehrmeinung beraten, deren wohlgeordnetes physikalisches Weltbild der Exekutive die gewünschte Berechenbarkeit zusichert („... *denn nichts ist einem Verwaltungsjuristen mehr zuwider als der Konjunktiv*“, Frankfurter Rundschau [102]). Wissenschaft aber heißt, etablierte Lehrmeinungen zu hinterfragen, „*in Konjunktiven zu denken*“ und derzeit Undenkbares zu erwägen, wenn die Phänomene nicht mit dem übereinstimmen, was man vor 20, 30 Jahren als richtig erkannt zu haben glaubte.

Wer dem Dogma anhängt, die verschiedenen Qualitäten einer Strahlenbelastung (hohe / niedrige Dosis, Photonen- / Teilchen-Strahlung, kurzzeitige / andauernde Einwirkung, Bestrahlung von außen / von innen) können nach dem Äquivalentdosis-Konzept vergleichbar gemacht und bewertet werden, für den ist ein Kausalzusammenhang zwischen den radioaktiven Emissionen einer Atomanlage und dem gehäuften Auftreten von Leukämien bei Kindern undenkbar. Zugegeben, wenn man die Emissionen nach dem Äquivalentdosis-Konzept mit den Risiko-Koeffizienten aus Hiroshima (auch mit den revidierten Koeffizienten von Gofman, Köhlein und Nussbaum) bewertet, kann es in der Tat keinen Kausalzusammenhang geben. Dennoch spricht das Phänomen von Leukämie-Clustern bei Atomanlagen für die Existenz eines solchen Zusammenhangs.

Offensichtlich gibt es bei den Wirkungen radioaktiver Stoffe im menschlichen Körper etwas, was wir derzeit noch nicht verstehen. („... *there is something about the way particular radionuclides behave that is outside our present understanding*“ Sir Richard Southwood, Chairman of the National Radiological Protection Board, UK, 1987 [91]).

Diese weise Einsicht in die Begrenztheit unseres Wissen steht im krassen Gegensatz zum bornierten Anspruch auf Erkenntnissicherheit in der deutschen Strahlenschutzkommission, zum Beispiel beim Leukämie-Cluster in der Elbmarsch, gegenüber dem AKW Krümmel:

„... die Analyse der Emissions- und Immissionsdaten ... gab keinen Hinweis darauf, daß eine solche Menge an radioaktiven Stoffen freigesetzt worden ist, die nach dem vorliegenden strahlenbiologischen Wissen die Leukämien verursacht haben könnte. Die zusätzliche Strahlenexposition der dortigen Bevölkerung ist klein, sie beträgt etwa 1 bis 2 % der natürlichen Strahlenexposition. ... Insgesamt liefert der heutige Kenntnisstand keinerlei wissenschaftliche Bestätigung dafür, daß die Leukämiehäufung ... durch Abgabe radioaktiver Stoffe aus den nahegelegenen kerntechnischen Anlagen verursacht ist. ...“ [103]

Wenn die Strahlengeneese der Elbmarsch-Leukämien zuträfe, „*hätte jeder Bürger der Elbmarsch eine höhere Strahlendosis erhalten müssen als die Überlebenden von Hiroshima*“ [27]. „*Wer neben einem seiner Mitmenschen steht, erhält durch dessen natürliche Radioaktivität mehr Strahlenexposition als durch den Reaktor in paar Kilometer Entfernung*“ [95].

3.7 Bei Wissensdefiziten: im Zweifel für den Schutz der Bevölkerung !

Grenzwerte sind politische Kompromißwerte. Wenn der Verordnungsgeber sich an einem Jahrzehnte zurückliegenden Erkenntnisstand (Stichwort: *genetisch signifikante Dosis*) orientiert, wird der Kompromißwert zwangsläufig zugunsten wirtschaftlicher Interessen ausfallen.

Ein vorbeugender *Schutz der Bevölkerung vor den Gefahren ionisierender Strahlen* (§45 StrlSchV) aber verlangt, die Grenzwerte dem wachsenden Erkenntnisstand anzupassen und sie bereits bei Hinweis auf ein höheres Gefährdungspotential vorsorglich zu senken, ohne den endgültigen Beweis abzuwarten.

Wissensdefizite und Zweifel, ob das gesundheitsgefährdende Potential der radioaktiven Emissionen einer Atomanlage im genehmigten Betrieb wirklich vernachlässigbar gering ist, dürfen dem Verordnungsgeber nicht verschwiegen werden. Wissensdefizite dürfen nicht dazu dienen, die Gefahren zu bagatellisieren; im Gegenteil, sie müssen Anlaß zu verschärften Schutzbestimmungen sein.

Der Verordnungsgeber wäre gut beraten, sich auch Wissenschaftler, die die Dogmen der etablierten Lehrmeinung hinterfragen und oft im allgemeinen Erkenntnisstand ihrer Zeit weit voraus sind, in seine Beratungsgremien zu holen.

Professor Schmitz-Feuerhake hat bereits 1980 in der Beantwortung eines Fragenkatalogs für die Enquete-Kommission ‚Zukünftige Kernenergiepolitik‘ des Deutschen Bundestages ausgeführt, daß der von Hiroshima abgeleitete Risiko-Koeffizient mindestens um den Faktor 3 zu niedrig sei. 10 Jahre später empfahl die ICRP selbst einen 4-fach höheren Wert. Schmitz-Feuerhake stieß damals auf strikte Ablehnung bei denen, die sich zuvor das 30-Millirem-Konzept ausgedacht hatten.

Professor Lengfelder berichtete 1990 erstmals vom Anstieg des Schilddrüsenkrebs bei Kindern in Belarus. Ein Mitglied der Strahlenschutzkommission warf ihm vor, „Märchen zu erzählen“; denn die Schilddrüsenedosis aus Tschernobyl reiche nach den Erfahrungen von Hiroshima nicht aus, Schilddrüsenkrebs zu erzeugen. Inzwischen steht fest, daß bei Kindern im hochbelasteten Bezirk Gomel die Häufigkeit von Schilddrüsenkrebs mehr als 100-fach angestiegen ist.

Mit Blick auf die Festlegung von Grenzwerten warnte bereits 1965 die Internationale Strahlenschutzkommission zur Vorsicht:

„... Es ist von äußerster Wichtigkeit, ... sicherzustellen, daß jetzt nichts getan wird, was sich später als eine ernste Gefährdung („serious hazard“) erweisen könnte, zu einem Zeitpunkt nämlich, wenn Korrekturen unmöglich oder extrem teuer sind ...“ (ICRP-9, Par.80 [9]).

4 Anmerkungen und Literaturhinweise

- 01 Stahlschutzverordnung (StrlSchV): Verordnung über den Schutz vor Schäden ionisierender Strahlung, vom 13.10.1976. BGBl I S. 2905; 199, 184-269, Bonn 1976.
- 02 Strahlenschutzverordnung (StrlSchV): Neufassung vom 30.06.1989. BGBl I S. 1321-1376, Bonn 1989.
- 03 Kaul, A., Sachverständigenanhörung der SPD-Bundestagsfraktion zur Novellierung der Strahlenschutzverordnung am 23.8.1988, Bonn 1988.
- 04 Edelhäuser, H.: Radioökologische Fragen beim Vollzug der Strahlenschutzverordnung. In: Sicherheitskriterien für Kernkraftwerke, Länderausschuß für Atomkernenergie 1974, BMI-Radioökologiesymposium, Stuttgart 1981.
- 05 Brief der Bundesregierung vom 3.6.1976 an den Präsidenten des Bundesrates mit der Bitte um Zustimmung zu der von ihr beschlossenen 'Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV)'. Bundesratsdrucksache 375/76, Wortlaut des §45 auf Seite 50, Begründung zu §45 auf Seite 48 - 49, zusammen mit ANLAGE 1.
- 06 Schmatz/Nöthlich: Stahlschutz. Begründung zum Regierungsentwurf, Seiten 1-9, 34-39
- 07 R. Kramer und G. Zerlett, „Strahlenschutzverordnung – Kommentar zur Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen mit amtlicher Begründung“, 2. Auflage, Verlag W. Kohlhammer, Deutscher Gemeindeverlag, Köln, Seite 28-30 und Seite 221-249.
- 08 Auszug aus dem Kurzprotokoll der 11. Sitzung der Fachkommission IV „Strahlenschutz und Sicherheit“ der Deutschen Atomkommission am 13.10.1969; als Kopie zugesandt vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit mit Anschreiben vom 15.6.1988 (RS II 2 - 510 214 II, Dr. Landfermann), zusammen mit ANLAGE 2.
- 09 ICRP Publication No. 9: Recommendation of the International Commission on Radiological Protection. Adopted 17.9.1965, Pergamon Press, Oxford 1966.
- 10 UNSCEAR: Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 17th Session Suppl. No. 16 (A/5216), New York 1962.
- 11 ICRP Publication No. 1: Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Adopted 9.9.1958, Pergamon Press, London 1958.
- 12 Muller, H., 1927, Artificial transmutation of the gene, Science 66:84-87; 1928, The production of mutations by X-rays, Proc.Natl.Acad.Sci. 14:714-726
- 13 Barthelmeß, A., Gesichtspunkte zur genetischen Beurteilung von Grenzwerten der Strahlenbelastung. In: Viertes Deutsches Atomrechtssymposium, S. 309-316. Carl Heymans Verlag, Köln 1975.
- 14 Moriyama, I.M., Kato, H., 1973, Mortality experience of A-bomb survivors 1950-1972, Atomic Bomb Casualty Commission. Technical Report 15-73.

- 15 BEIR I: The effects on population of exposure to low levels of ionizing radiation, Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation, National Academy of Sciences, NRC, Washington D.C. 1972.
- 16 Anmerkung: Kürzlich wurde dem Autor in einer Universitätsstrahlenklinik vor einer Röntgenaufnahme der oberen Extremität ein Schurz gereicht. Meine Zurückweisung wurde offensichtlich mißverstanden; denn freundlich stimmte man mir zu, daß in meinem Alter der Gonadenschutz ja wohl überflüssig sei. Dagegen wurde meine Forderung nach einer bis zum Hals reichenden Körperabschirmung mit eisigem Unverständnis quittiert. Eine entsprechende Schürze konnte erst nach längerem Suchen herbeigeschafft werden.
- 17 Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission, Band 6: Empfehlungen 1985/86, Zusammenfassung der Beratungsergebnisse des Ausschusses „Novellierung der Strahlenschutzverordnung“ 21.6.1985, Seite 14-185, Gustav Fischer verlag, Stuttgart, 1986
- 18 Ujeno, Y., 1978, Carcinogenic Hazard from Natural Background Radiation in Japan. J. Radiat. Res. 19:205-212.
- 19 Stokke, T., Oftedal, P., Pappas, A., 1968, Effects of small doses of radioactive strontium on the rat bone marrow, Acta radiologica, 7:321-329
- 20 Preston, D.L., Pierce, D.A., 1987, The Effect of changes in dosimetry on cancer mortality risk estimates in atomic bombs survivors. Radiation Effects Research Foundation (RERF), Hiroshima, TR 9-87.
- 21 ICRP Publication No. 26: Recommendations of the International Commission on Radiological Protection: Problems Involved in Developing an Index of Harm. Adopted 17.1.1977, No. 27, adopted May 1977, Pergamon Press, Oxford 1977.
- 22 National Radiological Protection Board, U.K.: Interim Guidance on the Implications of Recent Revisions of Risk Estimates and the ICRP 1987 Como Statement, NRP-GS9, 1987.
- 23 Jacobi, W., Betrachtungen zur Festlegung der höchstzulässigen Strahlenexposition des Menschen. In: Die natürliche Strahlenexposition des Menschen – Grundlage zur Beurteilung des Strahlenrisikos, hrsg. Aurand u.a., G. Thieme Verlag, Stuttgart 1974.
- 24 Stellungnahme der Strahlenschutzkommission, SSK 1976: Vergleichbarkeit der natürlichen Strahlenexposition mit der Strahlenexposition durch kerntechnische Anlagen. Bonn 1976.
- 25 Environmental Protection Agency: National Interim Primary Drinking Water Regulations. In: Office of Water Supply EPA570/9-76-00-3 p.20402, 1977.
- 26 Environmental Protection Agency: Protection of Environment. In: Code of Federal Regulation, Title 40, chap. 1, part 190, rev. July 1981, Academic Press, New York 1981.
- 27 Professor Dr. Horst Jung, Univ. Hamburg, in einem offenen Brief an die Bürger der Elbmarsch, Hamburger Abendblatt, 31.1.1992: „Wenn also ... alle sechs Leukämiefälle ... auf Strahleneinwirkung zurückzuführen wären, dann hätte jeder Bürger Ihrer Gemeinde eine höhere Strahlendosis erhalten müssen als die Überlebenden von Hiroshima.“

- 28 Kneale, G.M., Stewart, A.M.: Childhood Cancers in the U.K. and their Relationship to Background Radiation. In: Radiation and Health: The Biological Effects of Low Level Exposure to Ionizing Radiation, hrsg. von Jones, R., Southwood, R., S. 203-220, John Wiley, Chichester 1987.
- 29 Archer, V.E., 1978, Geomagnetism, Cancer, Weather and Cosmic Radiation. *Health Physics* 34:237-247.
- 30 Axelson, O., Edling, C., Kling, H., 1975, Lung cancer and residency: A case-referent Study on the possible impact of exposure to radon and its daughters in dwellings. *Scand. J. Work, Environ., Health*, 5:10-15.
- 31 Barcinski, M.A., Breu, M.C.A., 1975, Cytogenetic investigation in a brazilian population living in an area of high natural radioactivity. *Amer. J. Human Genetics* 27:802-806.
- 32 Pohl-Rüling, J., Fischer, P., Pohl, E., Chromosome aberration in peripheral blood lymphocytes dependent on various dose levels of natural radioactivity. In: Biological and Environmental Effects of Low-Level Radiation. International Atomic Energy Agency, Wien 1976.
- 33 Eisenbud, M.: Environmental Radioactivity, Academic Press, New York 1987.
- 34 Johnson, C.J., 1984, Cancer incidence in an area of radioactive fallout downwind from Nevada test site. *J.American Med.Assoc.* 251:230-236.
- 35 Lengfelder, E., Demidschik, E., Demidschik, J., Becker, K., Rabes, H., Birukowa, L., 1996, 10 Jahre nach der Tschernobyl Katastrophe – Schilddrüsenkrebs und andere Folgen für die Gesundheit in der GUS. *Münch. Med. Wochenschr.* 138:259-264.
- 36 Borek, C., 1972, Radiation carcinogenesis. *Advances in Cancer Research* 37:159-232.
- 37 Milton, R., Shoji, T., Tentative 1965 radiation dose estimates for atomic bomb survivors. Hiroshima Atomic Bomb Casualty Commission 1968.
- 38 Deutsche Risikostudie Kernkraftwerke: Eine Untersuchung zu dem durch Störfälle in Kernkraftwerken verursachten Risiko. Verlag TÜV Rheinland 1979.
- 39 GSF-Jahresbericht 1984: Bericht der Geschäftsleitung der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH, München-Neuherberg 1984.
- 40 Schmitz-Feuerhake, I., Das Strahlenrisiko: Beantwortung eines Fragenkatalogs für die Enquete-Kommission 'Zukünftige Kernenergiepolitik' des Deutschen Bundestages, Bonn 1980.
- 41 Schmitz-Feuerhake, I., Bätjer, K., Muschol, E., 1979, Abschätzungen zum somatischen Strahlenrisiko und die Empfehlungen der ICRP-Publikation Nr. 26 von 1977, *Fortschr. Röntgenstr.* 131,1:84-89
- 42 Kerr, G.D., 1979, Organ dose estimates for the Japanese atomic bomb survivors. *Health Physics* 37:487-508.
- 43 Roesch, W.C., Final Report of Joint US-Japan Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki. Radiation Effects Research Foundation (RERF), Hiroshima, Vol. 1, 1987.
- 44 Fry, R.J.M., 1987, New dosimetry of atomic bomb radiations. *Lancet* 10:845-848.

- 45 Shimizu, Y., Kato, H., Schull, W.J., Preston, D.L., Fujita, S., Pierce, D.A., Life Span Study Report 11, part 1: Comparison of risk coefficient for site-specific cancer mortality based on the DS86 and T65DR shielded kerma and organ doses. Radiation Effects Research Foundation (RERF), Hiroshima, TR 12-87, 1987.
- 46 UNSCEAR: United Nations Scientific Committee on the Effects of Ionizing Radiation: Genetic and Somatic Effects of Ionizing Radiation, E.86.IX.1, New York 1986.
- 47 ICRP Publication No. 60,61: Recommendations of the International Commission on Radiological Protection., Pergamon Press, Oxford 1990/91.
- 48 United Nations Scientific Committee on the Effectsof Ionizing Radiation, UNSCEAR, 1988: Sources, effects and risks of ionizing radiation.
- 49 Biological Effects of Ionizing Radiations, Board of RadiationEffects Research, BEIR V, 1990, Health effects of exposure to low levels of ionizin radiation.
- 50 Grosovski, A.J., Little, J.N., 1986, Evidence for a linear response for the induction of mutations in human cells by X-ray exposures below 10 rads. Proc. Natl. Acad. Sci USA 82:2092-2095.
- 51 Waldren, C., Correl, L., Sognier, A., Puck, T.T., 1986, Mearurement of low levels of X-ray mutagenesisin relation to human disease. Proc. Natl. Acad. Sci USA 83:4839-4844. '
- 52 Kiefer, J., Kranert, T., König, F., Stoll, U., 1989, Der Zeitfaktor bei der strahleninduzierten Mutationsauslösung. In: hrsg. von Köhnlein, Traut, Fischer, Die Wirkung niedriger Strahlendosen. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1989.
- 53 Messing, K., Ferraris J., Bradley, W.E.C., Swartz, J., Seifert, A.M., 1989, Mutant frequency of radiotherapy technicians appears to be associated witj recent dose of ionizing radiation. Health Physics 59:537-544.
- 54 Kato, H., Schull, W.J., 1982, Studies of the mortality of A-Bomb survivors, 7: Mortality 1950-1978. Radiation Research 90:395-432.
- 55 Preston, D.L., Kato, H., Kopecky, K.J., Fujita, S., Life Span Study Report 10, part 1: Cancer mortality among A-Bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki 1950-1982. Radiation Effects Research Foundation (RERF), Hiroshima, TR 1-86, 1986.
- 56 Radford, E.P.: Recent evidence of radiation-induced cancer in the Japanese atomic bomb survivors. In: Radiation and Health: The Biological Effects of Low-Level Exposure to Ionizing Radiation, hrsg. von Jones, R.R., Southwood, R., S. 87-96, John Wiley, Chichester 1987.
- 57 Radford, E.P., Protokoll des 2. Erörterungstermines vom 11. Juli bis 12. August 1988 im atomrechtlichen Genehmigungsverfahren, Wiederaufbereitungsanlage Wackersdorf. Bayerisches Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen, München 1989.
- 58 Gofman, J.W., 1989, Supra-linear dose-response in theA-bomb study. Health Physics 57:1037-1038.
- 59 Gofman, J.W., 1990, Radiation induced cancer from low dose exposure: an idependent analysis. Committee for Nuclear Responsibility Book Division, San Francisco, USA.

- 60 Nussbaum, R.H., Köhnlein, W., Belsey, R.E., 1991, Die neueste Krebsstatistik der Hiroshima-Nagasaki-Überlebenden: Erhöhtes Strahlenrisiko bei Dosen unterhalb 50 cGy (rad). Konsequenzen für den Strahlenschutz. *Med. Klin.* 86: 99-108.
- 61 Köhnlein, W., Nussbaum, R.H., 1991, Re-assessment of radiogenic cancer risk and mutagenesis at low doses of ionizing radiation. *Advances in Mutagenesis Research* 3:53-80.
- 62 Petkau, A., 1972, Effect of $^{22}\text{Na}^+$ on a phospholipid membran. *Health Physics* 22: 239-244.
- 63 Baral, E., Larsson, L.E., Mattson, B., 1977, Breast cancer following irradiation of the breast. *Cancer*, 40:2905-2910.
- 64 Court-Brown, W.M., Doll, R., 1965, Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. *Brit. Med. J.* 2:1327-1332.
- 65 Hempelmann, L.H., Hall, W.J., Phillips, M., 1975, Neoplasms in persons treated with X-Rays in infancy: Fourth Survey in 20 Years. *J. Natl. Cancer Inst.* 55:519-530.
- 66 Modan, B., Baidatz, D., Mart, H., Steinitz, R., Sheldon, G.L., 1974, Radiation Induced Head and Neck Tumours. *Lancet* 1:48-52.
- 67 Modan, B., Chetrit, A., Alfandary, E., Katz, L., 1989, Increased risk of breast cancer after low-dose irradiation. *Lancet*, March 25, 629-631.
- 68 Shore, R.E., 1977, Breast neoplasms in woman treated with X-Rays for acute postpartum mastitis. *J. Natl. Cancer Inst.*, 69:813-822.
- 69 Kneale, G.M., Manucuso, T., Stewart, A.M. Job related mortality risk of Hanford workers and their relation to cancer effects of measured doses of external radiation. In: *Biological Effects of Low-level Radiation*, IAEA, Seite 363-372, Wien 1983.
- 70 Johnson, C.J., 1987/88. Cancer incidence patterns in the Denver metropolitan area in relation to the Rocky Flats Plant. *American J. Epidem.* 126:153-155.
- 71 Roman, E., Barel, V., Carpenter, L., Watson, A., Barton, C., Ryder, H., Aston, L., 1987, Childhood leukaemia in the West Berkshire and Basingstoke and North Hampshire District Health Authorities in relation to nuclear establishments in the vicinity. *Brit. Med. J.* 294:17-22.
- 72 Dannheim, B., Heimers, A., Oberheitmann, B., Schmitz-Feuerhake, I., Schröder, H., Ziggel, H., 1997, Leukemia in the proximity of a German boiling water nuclear reactor: Evidence of a population exposure by chromosome studies and environmental radioactivity. In: *Low doses of Ionizing Radiation: Biological Effects and Regulatory Control*. International Conference held in Seville, Spain, 17-21 November 1997, IAEA-CN-67/10.
- 73 Stewart, A.M., Kneale, G.M., A-Bomb survivors as a source of cancer risk estimates: Confirmation of a suspected bias. *Gray Conference: Low Dose Radiation - Biological Bases of Risk Assessment*, Oxford 1988.
- 74 Paterson, M.C., Gentner, N.E., Middlestadt, M.V., Weinfeld, M., 1985, Cancer predisposition, carcinogen hypersensitivity and aberrant DNA-metabolism. *J. Cell. Physiol. Suppl.*, 3:45-62.

- 75 Paterson, M.C., Middlestadt, M.V., Weinfeld, M., Mirzayans, R., Gentner, N.E., Human cancer-prone disorders, abnormal carcinogen response, and defective DNA metabolism. In: Radiation Carcinogenesis and DNA Alteration, Plenum, pp 471-498, 1986.
- 76 Paterson, M.C., Smith, P.B., Lohman, P.H.M., Andersen, A.K., Fishman, L., 1976, Defective excision repair of gamma-ray-damaged DNA in human (Ataxia-Teleangiectasia) fibroblasts. Nature 260:444.
- 77 Paterson, M.C., MacFarlane, S.J., Gentner, N.E., Smith, P.B.: Cellular hypersensitivity to chronic gamma-radiation in cultured fibroblasts from Ataxia-Teleangiectasia heterozygotes. In: Ataxia-Teleangiectasia: Genetics, Neuropathology and Immunology of a Degenerative Disease of Childhood. Alan R. Liss Inc., pp 73-87, 1985.
- 78 Gentner, N.E., Morrison, D.P., Myers, D.K., 1988, Impact on radiogenetic cancer risk of persons exhibiting abnormal sensitivity to ionizing radiation. Health Physics 55:415-425.
- 79 Gentner, N.E., Morrison, D.P.: Determination of the proportion of persons in the population-at-large who exhibit abnormal sensitivity to ionizing radiation. 14th L.H. Gray Conference: Low Dose Radiation - Biological Bases of Risk Assessment, Oxford 1988.
- 80 Kaul, A.: Die Prinzipien der Dosisbegrenzung im Strahlenschutz. Vortrag auf der Ständigen Konferenz für Gesundheit und Sicherheit im Atomzeitalter, 5. bis 7.10.1987 in Luxemburg, EG-Kommission, 1987.
- 81 Oftedal, P., Lund, E., Cancer of the thyroid and iodine-131 fallout in Norway. In: Biological Effects of Low Level Radiations. 231-239, IAEA, Vienna 1983.
- 82 Oftedal, P., Lund, E., 1986, Schilddrüsenkarzinome und Falloutbelastungen in Norwegen. Tidsskrift Norske Laegeforen, 106:1680-1682.
- 83 Beral, V., Fraser, P., Carpenter, L., Booth, M., Brown, A., Rose, G., 1988, Mortality of employees of the atomic weapons establishment 1951-82. Brit. Med. J. 297:757-770.
- 84 Black, D., 1987, New evidence on childhood leukemia and nuclear establishments. Brit. Med. J. 294:591-592.
- 85 Darby, S.C., Doll, R., Childhood Leukemia: Fallout and radiation doses near Dounreay. In: Radiation and Health: The Biological Effect of Low-Level Exposure to Ionizing Radiation, hrsg. Von R. Russell Jones, R. Southwood, pp 221-231, John Wiley, Chichester 1987.
- 86 Darby, S.C., Doll, R., 1987. Fallout, radiation dose near Dounreay and childhood leukemia. Brit. Med. J. 294:603-607.
- 87 Gardner, M.J., Hall, A.J., Downes, F., Terrel, J.D., 1987, Follow up study of children born elsewhere but attending schools in Seascale, West Cumbria (Schools Cohort). Brit. Med. J. 295:819-821.
- 88 Gardner, M.J., Hall, A.J., Downes, F., Terrel, J.D., 1987, Follow up study of children born to mothers resident in Seascale, West-Cumbria (Birth Cohort). Brit. Med. J. 295:822-825.
- 89 Demuth, M.: Leukämieerkrankung bei Kindern und Jugendlichen in der Umgebung des Kernkraftwerkes Würgassen. Vortrag auf dem Internationalen Symposium: Die Wirkung niedriger Strahlendosen auf den Menschen. 26./27.2.1988, Universität Münster 1988.

- 90 Urquhart, J., Leukaemia and nuclear power in Britain. In: Radiation and Health: The Biological Effect of Low-Level Exposure to Ionizing Radiation, hrsg. Von R. Russell Jones, R. Southwood, pp 233-243, John Wiley, Chichester 1987.
- 91 Southwood, R.: Concluding remarks. In: Radiation and Health: The Biological Effect of low-level Exposure to Ionizing Radiation, hrsg. Jones, Southwood, pp 275-280, John Wiley, Chichester 1987.
- 92 Stewart, A., Webb, J., Hewitt, D., 1956, Preliminary Communication: Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. The Lancet 2:497-498.
- 93 Stewart, A., Webb, J., Hewitt, D., 1958, A survey of childhood malignancies. Brit. Med. J. 1:1495-1508.
- 94 Stewart, A., Kneale, G.W., 1970, Radiation dose effects in relation to obstetric X-rays and childhood cancers. Lancet 1:1185-1188.
- 95 Kellerer, A.M., 1993, Kernenergie in Europa und ihre radiologischen Folgen. Vortrag auf der Jahrestagung Kerntechnik '93, abgedruckt in: atomwirtschaft, Juli 1993, 513-517, zusammen mit ANLAGE 3.
- 96 Kellerer, A.M., 1992, Leukämie und Kernenergie. Interview in: Energie Trends – Kernenergie im Kontext, 4.Jahrg., 3/92
- 97 Rossi, H.H., 1979, The Role of Microdosimetry in Radiobiology. Radiat. Environ. Biophys. 17:2-40.
- 98 Kellerer, A.M., Fundamentals of Microdosimetry. In: The Dosimetry of Ionizing Radiation, hrsg. Kase et al., pp 77-162, Academic Press, London 1985.
- 99 Lengfelder, E., Strahlenwirkung – Strahlenrisiko: Ergebnisse, Bewertung und Folgerungen nach einem kerntechnischen Unfall aus ärztlicher Sicht. Hugendubel-Verlag, München 1988.
- 100 Feinendegen, L.E., Feldmann, A., Münch, E., Paschke, M.: Strahlenschutz - Radioaktivität und Gesundheit, hrsg. Vom Bayerischen Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen, 3. Auflage, München. September 1986.
- 101 Der Exkurs in die Strahlenpathologie (Unterkapitel 2.5) ist die verkürzte und überarbeitete, dem Thema dieses Beitrags angepaßte Version des Kapitels „Karzinogenese“ aus dem Manuskript des Lehrbuches „Medizinische Biochemie“ (Urban & Schwarzenberg, voraussichtlich 1990) des Autors.
- 102 Frankfurter Rundschau, Zitat aus einem Kommentar zum Holzschutzmittelprozeß vor dem Landgericht Frankfurt, 1988.
- 103 Stellungnahme der Strahlenschutzkommission: Zur Leukämie bei Kindern in der Samtgemeinde Elbmarsch, verabschiedet in der 115. Sitzung am 25.1.1993, Bundesamt für Strahlenschutz, 1993.