
II.1.4

Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

von
Prof. Dr. Horst Kuni

Klinische Nuklearmedizin
Medizinisches Zentrum für Radiologie
Philipps-Universität Marburg
D 35033 Marburg/Lahn
<http://staff-www.uni-marburg.de/~kuni/>
h.kuni@mail.uni-marburg.de

II.1.4.0 Verzeichnisse

II.1.4.0.1 Inhalt

II.1.4.0	Verzeichnisse	2
II.1.4.0.1	Inhalt.....	2
II.1.4.0.2	Abbildungen.....	4
II.1.4.0.3	Tabellen.....	9
II.1.4.0.4	Abkürzungen.....	10
II.1.4.1	Formale und inhaltliche Struktur des Beitrages	12
II.1.4.2	Die besondere Stellung der Leukämie unter den strahleninduzierten Tumoren	14
II.1.4.3	Ergebnisse der RERF zur Leukämie	17
II.1.4.3.1	Der Wert der Daten aus Hiroshima und Nagasaki.....	17
II.1.4.3.2	Analyse der Leukämie-Inzidenz 1950 bis 1987.....	18
II.1.4.3.3	Analyse der Leukämie-Mortalität 1950 bis 1990.....	26
II.1.4.3.4	Analyse der Leukämie-Mortalität junger Kinder 1950 bis 1992.....	27
II.1.4.3.5	Klinische Ausprägung und chromosomale Veränderungen.....	31
II.1.4.3.6	Einfluß zusätzlicher beruflicher Exposition und anderer Faktoren.....	40
II.1.4.3.7	Medizinische Strahlenbelastung.....	41
II.1.4.3.8	Pränatale Strahlenbelastung.....	41
II.1.4.3.9	Präkonzeptionelle Strahlenbelastung.....	44
II.1.4.4	Probleme bei der quantitativen Übertragung auf andere Populationen	47
II.1.4.4.1	Absolutes oder relatives Risikomodell.....	47
II.1.4.4.2	Time since exposure effect (TSE) Effekt.....	49
II.1.4.4.3	Dosimetrie.....	54
II.1.4.4.4	Selektierende Wirkung der Atombomben.....	62
II.1.4.4.5	Diagnose und Differentialdiagnose der Leukämie.....	64
II.1.4.4.6	Spezifische Eigenschaften der Studienpopulation.....	67
II.1.4.5	Die zeitliche Verteilung strahleninduzierter Leukämien	76
II.1.4.5.1	Einleitung.....	76
II.1.4.5.2	Der Time Since Exposure Effect bei den Atombombenopfern.....	78
II.1.4.5.3	Multidimensionale Analyse.....	81
II.1.4.6	Auswertung mit unterschiedlicher RBW der Neutronen	89
II.1.4.6.1	Einleitung.....	89
II.1.4.6.2	Methodik der Kurvenanpassung.....	90
II.1.4.6.3	Resultate.....	91
II.1.4.6.4	Vergleich mit Beobachtungen nach einer Strahlentherapie.....	101
II.1.4.7	Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin	108
II.1.4.7.1	Einleitung.....	108
II.1.4.7.2	Präkonzeptionelle Strahlenbelastung.....	108
II.1.4.7.3	Pränatale Strahlenbelastung.....	112
II.1.4.7.4	Strahlenbelastung im Säuglingsalter.....	119

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.0 Verzeichnisse

II.1.4.7.5	Strahlenbelastung im Kindesalter	126
II.1.4.7.6	Strahlenbelastung im Erwachsenenalter	129
II.1.4.8	Leukämien nach Exposition gegenüber dichtungisierender Strahlung	138
II.1.4.8.1	Alphateilchen	138
II.1.4.8.2	Neutronen	140
II.1.4.9	Leukämie als Zweittumor	141
II.1.4.9.1	Einleitung	141
II.1.4.9.2	Therapie des Ersttumors im Erwachsenenalter	141
II.1.4.9.3	Therapie des Ersttumors im Kindesalter	144
II.1.4.10	Zusammenfassung	146
II.1.4.10.1	Formale und inhaltliche Struktur des Beitrages	146
II.1.4.10.2	Die besondere Stellung der Leukämie unter den strahleninduzierten Tumoren	146
II.1.4.10.3	Ergebnisse der RERF zur Leukämie	146
II.1.4.10.4	Probleme bei der quantitativen Übertragung auf andere Populationen	148
II.1.4.10.5	Die zeitliche Verteilung strahleninduzierter Leukämien	151
II.1.4.10.6	Auswertung mit unterschiedlicher RBW der Neutronen	151
II.1.4.10.7	Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin	152
II.1.4.10.8	Leukämien nach Exposition gegenüber dichtungisierender Strahlung	152
II.1.4.10.9	Leukämie als Zweittumor	153
II.1.4.11	Anmerkung	154
II.1.4.12	Quellen	155
II.1.4.13	Index	169

II.1.4.0.2 Abbildungen

Abb. 1:	Excess relative risk pro Sievert für eine Erkrankung an CML nach einer Strahlenbelastung im Alter von 25 Jahren.	23
Abb. 2:	Verdoppelungsdosis für eine Erkrankung an CML nach einer Strahlenbelastung im Alter von 25 Jahren.	24
Abb. 3:	Excess relative risk pro Sievert für eine Erkrankung an CML im 5. Jahr nach einer Strahlenbelastung in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Exposition.....	25
Abb. 4:	Verdoppelungsdosis für eine Erkrankung an CML im 5. Jahr nach einer Strahlenbelastung in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Exposition.....	26
Abb. 5:	Mortalität junger Kinder durch Leukämie in Abhängigkeit vom Alter ATB	28
Abb. 6:	Mortalität junger Kinder durch Leukämie in Abhängigkeit von der Dosis.....	29
Abb. 7:	Excess relative risk pro Sievert für Mortalität junger Kinder an Leukämie in Abhängigkeit vom erreichten Lebensalter.....	30
Abb. 8:	Verdoppelungsdosis für Mortalität junger Kinder an Leukämie in Abhängigkeit vom erreichten Lebensalter	31
Abb. 9:	Häufigkeit der Untergruppen einer AML nach einer Dosis zwischen 0,01 und 0,99 Gy	33
Abb. 10:	Häufigkeit der Untergruppen einer AML nach einer Dosis von 1,0 Gy und mehr	34
Abb. 11:	Häufigkeit chromosomaler Aberrationen bei AML nach einer Dosis zwischen 0,01 und 0,99 Gy.....	35
Abb. 12:	Häufigkeit chromosomaler Aberrationen bei AML nach einer Dosis von 1,0 Gy und mehr	36
Abb. 13:	Häufigkeit einer Aneuploidie bei AML nach einer Dosis zwischen 0,01 und 0,99 Gy	37
Abb. 14:	Häufigkeit einer Aneuploidie bei AML nach einer Dosis von 1,0 Gy und mehr	38
Abb. 15:	Häufigkeit einer Aneuploidie bei AML in Abhängigkeit von der Dosis.....	39

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.0 Verzeichnisse

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.	50
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.	51
Abb. 19:	Extrapolation der Verdoppelungsdosis für Mortalität junger Kinder an Leukämien in Bereiche kürzerer mittlerer Latenzzeit.....	53
Abb. 20:	Relative biologische Wirksamkeit von Photonenstrahlung für stochastische Effekte in Abhängigkeit von der Energie	55
Abb. 21:	Abhängigkeit der linear-quadratischen Parameter des relative risk-Modells von der angesetzten RBW der Neutronen im Verhältnis zu den Gammastrahlen der Atombombe.....	56
Abb. 22:	Abhängigkeit der linearen Parameter des relative risk-Modells von der angesetzten RBW der Neutronen im Verhältnis zu den Gammastrahlen der Atombombe	57
Abb. 23:	Abhängigkeit von Steigung und relativer Standardabweichung der lineare Komponente sowie Ausprägung der quadratischen Komponente vom Ausschluß hoher Dosen	61
Abb. 24:	Inzidenz und Mortalität an Leukämie im japanisch-deutschen Vergleich.....	65
Abb. 25:	Excess absolute risk für Leukämie israelischer Kinder in Abhängigkeit vom Herkunftsland	68
Abb. 26:	Relative Risk für Leukämie von Kindern bis 4 Jahre nach pränataler Strahlenbelastung bei Anfälligkeit gegenüber Infektionen oder Allergie	69
Abb. 27:	Relative Risk für Leukämie von Kindern nach pränataler Strahlenbelastung bei Anfälligkeit gegenüber Allergie in Abhängigkeit vom Alter	70
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).	72
Abb. 29:	Häufigkeit von Röntgenuntersuchungen in Japan und der russischen Sowjetrepublik	74

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.0 Verzeichnisse

Abb. 30:	Excess relative risk pro Gray für Sterblichkeit an Leukämie in Untergruppen der TRC-Kohorte.....	75
Abb. 31:	Abhängigkeit der mittleren Latenzzeit für verschiedene Typen der Leukämie von der Knochenmarksdosis.....	77
Abb. 32:	Zeit in Jahren bis zum Ausbruch einer CGL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als CML (FAB)	78
Abb. 33:	Zeit in Jahren bis zum Ausbruch einer AGL, AML und erythroleukemia (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als AML (FAB)	79
Abb. 34:	Zeit in Jahren bis zum Ausbruch einer AL und ASL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als AL (FAB)	80
Abb. 35:	Zeit in Jahren bis zum Ausbruch einer ALL (nach Ishimaru et al. [42]), eingestuft als ALL (FAB).....	81
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.	82
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.	83
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.	84
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	85
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	86
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	87
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]).....	88

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.0 Verzeichnisse

Abb. 43:	Dosiswirkungsfläche für AML, relative risk-Modell, alle Altersgruppen.....	94
Abb. 44:	Dosiswirkungskurve für die Gammastrahlung der Atombomben, relative risk-Modell, alle Altersgruppen	98
Abb. 45:	Wie Abb. 44, S. 98, Bereich niedriger Dosen <100 mGy.....	99
Abb. 46:	Dosiswirkungskurve für die Gammastrahlung der Atombomben, relative risk-Modell, Alter <15 Jahre.....	100
Abb. 47:	Berechnete Dosiswirkungskurve für Leukämie nach Strahlentherapie eines Cervix- Krebses und Beobachtungen.....	102
Abb. 48:	Berechnete Dosiswirkungskurve für Leukämie nach einer Strahlentherapie gutartiger gynäkologischer Erkrankungen und Beobachtungen.....	104
Abb. 49:	Vergleich wie Abb. 48, S. 104, jedoch nur für Brachytherapie	105
Abb. 50:	Berechnete Dosiswirkungskurve für Leukämie nach Strahlentherapie einer Spondylitis ancylosans und Beobachtungen	106
Abb. 51:	Inzidenz der Leukämie im Kindesalter nach den Daten des OSCC.....	112
Abb. 52:	Lymphatische Leukämien im Kindesalter nach Röntgenuntersuchungen der Mutter während der Schwangerschaft.....	113
Abb. 53:	Stammzell-Leukämien im Kindesalter nach Röntgenuntersuchungen der Mutter während der Schwangerschaft.....	114
Abb. 54:	Myeloische Leukämien im Kindesalter nach Röntgenuntersuchungen der Mutter während der Schwangerschaft.....	115
Abb. 55:	Relative risk für maligne Tumore im Kindesalter	117
Abb. 56:	Malignome im Kindesalter nach Röntgenuntersuchung der Mutter in verschiedenen Zeitabschnitten der Schwangerschaft	118
Abb. 57:	Häufigkeit kindlicher Leukämie in Abhängigkeit vom Alter bei Erkrankung nach einer Strahlenbelastung im Säuglingsalter.....	125

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.0 Verzeichnisse

Abb. 58:	Leukämie-Mortalität nach Strahlenbehandlung eines Hämangioms im Säuglingsalter.....	126
Abb. 59:	Verschiedene Typen von Leukämie nach Strahlentherapie einer Spondylitis ancylosans	130
Abb. 60:	Relative risk für Todesfälle durch verschiedene Typen von Leukämie in Abhängigkeit von der Zeit nach Strahlentherapie einer Spondylitis ancylosans	131
Abb. 61:	Todesfälle durch verschiedene Typen von Leukämie nach Strahlentherapie gutartiger gynäkologischer Erkrankungen.....	133
Abb. 62:	Standardisierten Mortalitätsrate (SMR) für verschiedene Typen von Leukämie in Abhängigkeit von der Zeit nach Strahlentherapie gutartiger gynäkologischer Erkrankungen.....	134
Abb. 63:	Erkrankungen an verschiedenen Typen von Leukämie nach Strahlentherapie eines Cervix-Karzinoms.....	135
Abb. 64:	Relative risk (RR) für verschiedene Typen von Leukämie in Abhängigkeit von der Zeit nach Strahlentherapie eines Cervix-Karzinoms	136
Abb. 65:	Excess relative risk für CML nach Röntgendiagnostik.....	137
Abb. 66:	Relative risk für Leukämie nach Strahlentherapie und/oder Chemotherapie.....	143
Abb. 67:	Zeit bis zur Erkrankung an einer Leukämie nach Chemotherapie	145

II.1.4.0.3 Tabellen

Tab. 1:	Attributable risk, excess relative risk und absolute excess radiogener Krebserkrankungen nach einer Ganzkörperexposition.....	15
Tab. 2:	Parameters der Dosiswirkungskurve für ALL, AML und CML (alle Altersgruppen gemeinsam).	92
Tab. 3:	Parameter der Dosiswirkungskurven (ausschließlich für das relative risk-Modell) für ALL, AML und CML (mittleres Alter bei Exposition unter 15 Jahre).	93
Tab. 4:	Parameter der Dosis-Wirkungsrelation für ALL, AML und CML, Frauen >35 Jahre.....	95
Tab. 5:	Parameter der Dosiswirkungskurve für ALL, AML und CML, 20-60Jahre	96
Tab. 6:	Präkonzeptionelle Röntgendiagnostik beim Vater und kindliche Leukämie.....	110
Tab. 7:	Präkonzeptionelle Röntgenuntersuchungen des Gastrointestinaltraktes und des Thorax beim Vater und kindliche Leukämie.....	111
Tab. 8:	Leukämie nach pränataler Exposition gegenüber Röntgenstrahlung	116
Tab. 9:	Ergebnisse zweier Studien über Leukämie nach einer Strahlentherapie im Säuglingsalter.....	121
Tab. 10:	Leukämietypen nach Strahlenbelastung im Säuglingsalter	123
Tab. 11:	Leukämietypen nach Strahlenbelastung im Säuglingsalter in Abhängigkeit vom Sterbealter und der Dosis	124
Tab. 12:	Einfluß des Alters bei Strahlenbelastung auf die Mortalität an Leukämie.....	128
Tab. 13:	Leukämietypen nach Strahlenbelastung im Kindesalter	128
Tab. 14:	Relative Risk für verschiedene Typen einer Leukämie als Zweittumor nach Strahlentherapie oder Chemotherapie eines Mammakarzinoms.....	141
Tab. 15:	Typ der Leukämie als Zweittumor in Abhängigkeit vom Alter bei Behandlung des Ersttumors mit Strahlentherapie und Chemotherapie.....	144

II.1.4.0.4 Abkürzungen

ABCC	A tomic B omb C asualty C ommission, Vorläufer der RERF
AGL	a cute g ranulocytic leukaemia
AKW	A tom k raft w erk
AL	a kute L eukämie
ALL	a kute l ymphatische L eukämie
AML	a kute m yeloische L eukämie
ANLL	a kute n ichtlymphatische L eukämie
ASL	a cute s tem cell undifferentiated leukaemia, akute undifferenzierte Stammzell-Leukämie
ATB	a t t ime of bombings; (Alter) zum Zeitpunkt der Atombombenexplosion
ATL	A dult T -cell leukaemia, T-Zellen-Leukämie der Erwachsenen, hervorgerufen durch das HTLV-1-Virus
AU	a kute u nspezifische Leukämie
BEIR	Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations
CGL	c hronic g ranulocytic leukaemia
CL	überwiegend c hronische L eukämien der Erwachsenen (alle Formen ohne ANLL und CLL, einzelne ALL möglicherweise enthalten)
CLL	c hronisch l ymphatische L eukämie
CML	c hronisch m yeloische L eukämie
DS 86	D osimetry S ystem 1986
EAR	e xcess a bsolute risk, Anzahl zusätzlicher Erkrankungen oder Sterbefälle, meist pro 10 ⁴ oder 10 ⁵ Personenjahre
ERR	e xcess r elative risk, Verhältnis der zusätzlichen Erkrankungen oder Sterbefälle zu den erwarteten, entspricht RR-1
FAB	F rench A merican B ritish classification of leukaemia
ICRP	International Commission on Radiological Protection, Internationale Strahlenschutzkommission
LL	l ymphatische L eukämie

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.0 Verzeichnisse

LSS	L ife S pan S tudy, Studienpopulation, aus Hiroshima 62.000, aus Nagasaki 32.000 exponierte, 20.000 bzw. 6.000 nicht exponierte Personen
MDS	m yelodysplastic s yndrome; Bluterkrankung durch klonale Vermehrung einer mutierten Stammzelle, die häufig in eine AML übergeht; früher auch Präleukämie
ML	m yeloische L eukämie
NIC	n ot in the c ities; Einwohner von Hiroshima und Nagasaki, die zur Zeit der Atombombenexplosion sich nicht in der Stadt aufgehalten hatten
O/E	O bserved/ e xpected; Verhältnis der beobachteten zu den erwarteten Fälle
OSCC	O xford S urvey of C hildhood C ancers, Kinderkrebsregister für Großbritannien in Oxford
PY	Person years; Personenjahre
RBW	R elative b iologische W irksamkeit
RERF	R adiation E ffects R esearch F oundation, eine japanische private Stiftung, seit April 1975 Nachfolgerin der ABCC
RR	r elative r isk; Verhältnis der Häufigkeit von Erkrankungen oder der Sterblichkeit zwischen zwei Gruppen
SIR	S tandard i ncidence r atio; Verhältnis der Häufigkeit von Erkrankungen in einer Gruppe zur Bevölkerung unter Berücksichtigung soziodemographischer Merkmale, besonders Alter und Geschlecht
SLL	s ubakute lymphatische L eukämie
SMR	S tandard m ortality r atio; Verhältnis der Sterblichkeit in einer Gruppe zur Bevölkerung unter Berücksichtigung soziodemographischer Merkmale, besonders Alter und Geschlecht
T65D	t entative 1965 d ose, vorläufige Dosimetrie von 1965
TRC	T echa River Cohort, Studienpopulation aus der Region des Flusses Techa im südlichen Ural, 26.485 Personen, belastet durch die Abwässer der Wiederaufarbeitungsanlage Mayak bei Tscheliabinsk
TSE	t ime s ince e xposure
VD	V erdoppelungs d osis

II.1.4.1 Formale und inhaltliche Struktur des Beitrages

Anlaß des vorliegenden Beitrages ist primär die extreme Erhöhung der Inzidenz kindlicher Leukämien in der Umgebung des AKW Krümmel, ausschließlich mit der Diagnose ALL. Weiterhin soll der Befund der retrospektiven Inzidenzstudie Elbmarsch [35] bewertet werden, daß in der Nahzone um das AKW Krümmel auch für die CML Erwachsener, insbesondere von Männern, ein signifikant erhöhtes relative risk beobachtet worden ist.

Dabei ist eine vertiefte Auseinandersetzung mit einigen Behauptungen erforderlich, die gegen die These vorgebracht wurden, das AKW Krümmel habe diese erhöhte Leukämie-Inzidenz in seiner Umgebung durch Freisetzung von ionisierenden Strahlen verursacht [24, 26, 59, 60, 61]:

- Die AML sei **die** Indikator-Leukämie für radioaktive Strahlung, aber im Nahbereich um das AKW Krümmel nicht vermehrt aufgetreten.
- Die bei den Kindern der Elbmarsch gehäuft beobachtete ALL werde nicht oder nur in seltenen Einzelfällen durch Strahlendosen bis 1000 mSv ausgelöst. Nach Strahlenexposition jeglicher Art seien bei Kindern wie bei Erwachsenen jeglichen Alters, wenn überhaupt, myeloische Leukämien vermehrt, in keinem Fall jedoch ALL aufgetreten.
- Die in der retrospektiven Inzidenzstudie Elbmarsch beschriebene Erhöhung der CML-Inzidenz sei nicht strahlentypisch, da AML häufiger sei als CML.
- Für die CML bestehe ein Restzweifel, ob sie durch radioaktive Strahlung bis 1.000 mSv ausgelöst werden könne; nur bei KKW-Arbeitern schienen die Daten einigermaßen sicher zu sein; offenbar bestünde eine lange Latenz.
- Die Induktion solider Tumore durch ionisierende Strahlung sei ein um eine ganze Größenordnung bedeutenderes Problem als die Frage, ob und welche Leukämien durch die ausgelöst werden.

Dabei wird sich die Abhandlung auf die Leukämien im engeren Sinne konzentrieren, also die chronisch lymphatischen Leukämien (CLL) und die malignen Lymphome höchsten streifen. Schließlich zeichnet sich in den letzten Jahren ein internationaler Konsens ab, die REAL-Klassifikation, nach der die CLL als leukämische Verlaufsform eines niedrig malignen Lymphoms, meist als B-Typ, eingeordnet wird [28]. Dennoch wird à passant zu beachten sein, ob die verbreitete Annahme, eine CLL gehöre nicht zu den

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.1 Formale und inhaltliche Struktur des Beitrages

Erkrankungen, die durch Strahlung ausgelöst werden kann, durch die in der Literatur dokumentierten Befunde gestützt wird oder nicht.

Erst recht wird das Problem einer Induktion solider Tumore durch ionisierende Strahlen nur am Rande berührt werden können. Dabei wird deutlich werden, daß die Betrachtung der soliden Tumore nur geeignet ist, von dem Brennpunkt der aktuellen Diskussion abzulenken, aber zur Klärung der strittigen Frage derzeit keinen Beitrag leisten kann.

Bei der vertieften Behandlung der Leukämien im engeren Sinne wird es sich nicht um eine Kompilierung der Literatur handeln, da bis in die jüngste Zeit entsprechende Werke vorliegen, auf die verwiesen werden kann. Ein Überblick über den Stand des Wissens kann sich deshalb auf das für das Verständnis der Diskussion notwendigste beschränken. Diese Beschränkung ist aber auch erforderlich, um genügend Raum für die Auseinandersetzung mit den oben angeführten Behauptungen zu lassen und aufzuzeigen, welche Grenzen unseres Wissens bestehen. Diese Grenzen müssen beachtet werden, wenn es um die Frage geht, ob die Befunde in der Nahzone des AKW Krümmel tatsächlich oder nur scheinbar oder überhaupt nicht mit dem derzeit gesicherten Wissen inkompatibel sind.

Die Bewertung von Nutzen und Grenzen der Daten aus Hiroshima und Nagasaki werden in diesem Beitrag einen zentralen Platz haben. Dabei werden ebenso wie bei der vergleichenden Betrachtung anderer epidemiologischer Erfahrungen aus dem Bereich medizinischer Strahlenanwendungen die Verdoppelungsdosen dargestellt und beurteilt werden. Ein breiter Raum wird der Frage gewidmet werden, inwieweit Leukämien durch Strahlung hervorgerufen werden können oder sogar strahlenspezifisch sind.

II.1.4.2 Die besondere Stellung der Leukämie unter den strahleninduzierten Tumoren

Bereits in der zweiten Dekade nach Entdeckung der Röntgenstrahlen und der Radioaktivität berichtete Jacig 1991 über fünf Leukämien unter Beschäftigten, die einer beruflichen Strahlenbelastung ausgesetzt gewesen waren [71]. In einer Auflistung von 14 Meilensteinen der Erforschung radiogener Karzinogenese führt Mossman in sieben Items die Leukämie als eine der auffälligsten Malignome an, die beim Menschen nach einer Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen beobachtet worden ist.

Es ist bemerkenswert, daß der erste Bericht über eine systematische Untersuchung zu diesem Thema durch Henshaw and Hawkins 1944 sich mit den Folgen beruflichen Umgangs mit Röntgenstrahlung befaßt und Fakten ausgewertet hatte, die für alle offenkundig gewesen waren: Die wöchentlich publizierten Todesmeldungen in der Zeitschrift der American Medical Association [33]. US-amerikanische Ärzte starben damals 1,7fach häufiger an einer Leukämie als die Allgemeinbevölkerung und US-amerikanische Radiologen signifikant häufiger als andere Ärzte.

Deshalb war der Blick geschärft, um die eindrucksvolle Welle von Leukämien wahrzunehmen, die bereits wenige Jahre nach dem Abwurf der Atombomben die Opfer heimsuchte. Sowohl unter den Atombombenopfern als auch bei Patienten nach einer Behandlung mit Röntgenstrahlen, unter anderem wegen so dubiosen Indikationen wie Thymushyperplasie, fiel die besonders hohe Empfindlichkeit von Kindern auf. Dennoch hat die bedeutende Entdeckung von Frau Stewart und ihren Mitarbeitern 1958 [105], daß eine diagnostische Röntgenuntersuchung während der Schwangerschaft eine Erhöhung der Leukämie-Inzidenz im Kindesalter zur Folge hat, eine heftige Kontroverse ausgelöst, weil es sich um die Folge einer sehr niedrigen Strahlendosis handelte, deren Schädlichkeit zum Teil bis heute nicht anerkannt wird. Auch diese Entdeckung wird heute von Mossman als historischer Meilenstein gewürdigt.

Diese Befunde waren ein eindrucksvoller Beleg für das Postulat einer schwellenfreien dosisproportionalen Wirksamkeit der ionisierenden Strahlung in der Karzinogenese. In der Folgezeit wurde die Hypothese radiogener Mutationen nicht nur als Ursache für Leukämien, sondern prinzipiell auch für Malignome nahezu aller anderen Organe durch eine nahezu unübersehbare Zahl von Studien bis heute belegt.

Die besondere Rolle der Leukämie in diesem Zusammenhang wird dadurch unterstrichen, daß in einer Übersicht von Boice Jr. neun von zwölf Studien über die Radiogenese dieser Erkrankung mit einer

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.2 Die besondere Stellung der Leukämie unter den strahleninduzierten Tumoren

signifikanten Erhöhung des risk nach einer Exposition aufgeführt werden [11]. In der Inzidenzstudie der Atombombenopfer zeigt die Leukämie das ausgeprägteste attributable risk nach einer Ganzkörperstrahlenbelastung im Vergleich zu allen anderen Krebserkrankungen (s. Tab. 1, S. 15). Das attributable risk drückt aus, welcher Anteil der beobachteten Krankheitsfälle den Atombomben zuzuschreiben sind. Der mit Abstand höchste Wert für die Leukämien belegt den Charakter dieser Erkrankung als Indikator für eine Strahlenbelastung.

Tab. 1: Attributable risk, excess relative risk und absolute excess radiogener Krebserkrankungen nach einer Ganzkörperexposition
Daten der Atombombenopfer nach Thompson et al. [110])

<i>Organ</i>	<i>Attributable Risk %</i>	<i>Excess Relative Risk / Gy</i>	<i>Absolute Excess / 10⁴ PYGy</i>
Leukämie	50	4,37	2,7
Brust	32	1,6	6,7
Schilddrüse	26	1,2	1,6
Haut	24	1,0	0,84
Lunge	19	1,0	4,4
Eierstock	18	1,0	1,1
Harnblase	16	1,0	1,2
Dickdarm	14	0,72	1,8
Leber	11	0,49	1,6
Magen	6,5	0,32	4,8

Trotz des herausragenden excess relative risk der Leukämie, das etwa vier- bis fünffach höher liegt als das von Krebserkrankungen anderer Organe, ist wegen der relativ niedrigen spontanen Häufigkeit die absolute Anzahl der ausgelösten Erkrankungen nicht so bedeutsam. In der absoluten Zahl der durch eine Ganzkörperdosis ausgelösten zusätzlichen Sterbefälle machen sie nur etwa einen Anteil von zehn Prozent aus. Geht es um die Würdigung des gesundheitlichen Schadens, den die Strahlenbelastung in einer Population anrichtet, stehen deshalb die soliden Geschwülste zu Recht im Vordergrund. Völlig anders ist aber die Situation, wenn es um die Frage geht, welche Art der malignen Geschwülste als Indikatoren dafür taugen, daß eine Population einer ungewöhnlichen Strahlenbelastung ausgesetzt ist. Hier steht die Leukämie, wie schon dieser kurze historische Überblick zeigt, an erster Stelle. Das beruht nicht nur darauf, daß sie mit Abstand das höchste relative risk aufweist. Zusätzlich fällt eine Vermehrung von Leukämien auf, weil diese Erkrankung spontan relativ selten ist. Dagegen haben die soliden bösartigen Geschwülste einen Anteil von 20-25 % an der Sterblichkeit, so daß zusätzlich ausgelöste Geschwülste in den statistischen Schwankungen leicht untergehen und auch häufig dadurch verdeckt werden, daß andere Krebsursachen sich in ihren Auswirkungen überlagern, ein Problem, von dem noch nicht einmal die Bewertung radiogener Leukämien unter allen Umständen verschont bleibt, wie sich am Beispiel der Leukämien als Zweittumor noch zeigen wird.

Ein weiterer wesentlicher Grund für die Rolle der Leukämien als Indikator einer ungewöhnlichen Strahlenbelastung ist die kurze Latenzzeit, die im Durchschnitt wesentlich kürzer ist als die der soliden Tumore, und ihre geringe Varianz. Dadurch wird das relative risk in einer kurzen Zeitperiode für diese Erkrankung drastisch erhöht und zudem auch die Möglichkeit einer zeitlichen Zuordnung zu einem Schadensereignis besser möglich. Insbesondere nach einer zeitlich umschriebenen Einwirkung ionisierender Strahlen kann sich ein überwiegender Teil der ausgelösten Leukämien bereits manifestiert haben, bevor die Vermehrung der soliden Tumore beginnt. Deshalb ist es schon lange geläufige Praxis geworden, zumindest die Leukämien als besondere Gruppe der bösartigen Erkrankungen separat von den soliden Tumoren zu behandeln, wenn es darum geht, die gesundheitlichen Folgen einer Strahlenbelastung zu beurteilen.

Heute stehen wir vor der Tatsache, daß die Inzidenz der Leukämie sich in unserem Jahrhundert ungefähr verdoppelt hat, in einer Zeitperiode also, in der die Population durch zivilisatorische Quellen nochmals durch die gleiche Dosis ionisierender Strahlung belastet wird wie aus natürlichen Quellen. Dennoch wird die naheliegende Schlußfolgerung, daß die meisten Leukämien radiogener Natur sind und die Verdoppelungsdosis etwa in der Größenordnung der natürlichen Strahlenbelastung liegt, verbreitet abgelehnt. Beispielsweise ordnen Jacobi und Chmelevsky nur etwa zehn Prozent der spontanen Leukämien der natürlichen Strahlenbelastung zu [45]. Ihre Berechnungen beruhen auf Werten für das excess relative risk, die für die Leukämie-Mortalität der Atombombenopfer durch Shimizu et al. berichtet worden sind [90]. Dies ist ein Beispiel von vielen, wie die Beobachtung der Atombombenopfer quasi als goldener Standard verwendet werden, eine Prozedur, die schon vielfach kritisiert worden ist.

Deshalb ist zunächst eine kurze Darstellung der Beobachtungen an den Atombombenopfern notwendig, verbunden mit einer ausführlichen Betrachtung, wo die Grenzen der Übertragbarkeit dieser Erkenntnisse liegen.

II.1.4.3 Ergebnisse der RERF zur Leukämie

II.1.4.3.1 Der Wert der Daten aus Hiroshima und Nagasaki

Bis zum Abwurf der Atombomben beruhten die Erkenntnisse über strahleninduzierte Leukämien auf der Beobachtung nach beruflicher Strahlenbelastung. Dabei handelte es sich in der Regel um Männer mittleren Alters und um eine Strahlenbelastung, deren Dosis meist noch nicht einmal grob abgeschätzt werden konnte. Zudem lag eine Exposition über viele Jahre vor. Wegen der sozioökonomischen Besonderheiten des Arztberufes war diese Gruppe auch noch nicht einmal repräsentativ für die normale Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts.

Demgegenüber waren in Hiroshima und Nagasaki alle Altersgruppen beiderlei Geschlechts ohne eine enge Auslese betroffen. Der größte Teil der Dosis wirkte in einem sehr kurzen Zeitraum ein. Die Dosis der betroffenen Individuen konnte relativ gut abgeschätzt werden. Das gesundheitliche Schicksal der betroffenen Einwohner wurde sehr sorgfältig bis heute verfolgt und dokumentiert. Es handelte sich dabei um eine relativ große Zahl, rund 100.000 Personen, so daß auch eine sinnvolle statistische Analyse vielfältiger Einflußfaktoren auf die Auswirkung der Strahlenbelastung möglich wurde. Diese statistische Analyse wurde auch dadurch unterstützt, daß wegen der spezifischen Geometrie der Strahlenausbreitung nach der Explosion einer Atombombe über dem Zentrum einer großen Stadt in den Bereichen mit größerem Abstand vom Hypozentrum und damit verbunden mit einer geringeren Strahlenbelastung die von dieser Dosis betroffene Fläche und damit die Zahl der betroffenen Einwohner größer wurde.

Sowohl auf die Feststellung der Strahlendosis als auch auf die möglichst gute Erfassung des Gesundheitszustandes, einer Erkrankung und der Todesursache wurde großer Wert gelegt. Es wurden bereits zu Ende der vierziger und Beginn der fünfziger Jahre Leukämierregister und später weitere Krebsregister gegründet, zu denen es ein entwickelter Industriestaat wie die Bundesrepublik Deutschland bis heute nicht gebracht hat. Als weltweit die FAB-Nomenklatur eingeführt worden war [5], wurden unter Verwendung der archivierten Dokumente und Ausstriche von peripherem Blut und Knochenmark die Diagnosen der Leukämien revidiert. Dazu wurde sogar ein Mitglied der FAB-Arbeitsgruppe hinzugezogen. Für durchschnittlich 61 % der Fälle war eine Beurteilung nach der neuen Nomenklatur möglich, besonders gut bei der CML (75 %), überdurchschnittlich gut auch bei der ALL (69 %), weniger gut bei der AML (57 %) und der ATL (52 %). Besonders schwer zu beurteilen waren

Fälle der Sammelgruppe der übrigen Leukämien, in der sich u.a. die CLL und das MDS finden (25 %). In dieser Gruppe befinden sich allerdings auch nur sieben Prozent der Fälle.

Es ist deshalb durchaus nachvollziehbar, daß die Erkenntnisse aus der Beobachtung der Atombombenopfer sich quasi zu einem Goldstandard für die Beurteilung von Gesundheitsschäden nach einer Strahlenbelastung entwickelt haben. Darüber hinaus haben sie eine Fülle von Experimenten der Grundlagenforschung sowie von Studien an anderen strahlenbelasteten Kollektiven angestoßen. Nicht zuletzt wurden sie geradezu zwangsläufig zum Maßstab für Grenzwerte im Strahlenschutz.

Diese politische Dimension scheint nicht ohne Rückwirkung auf die Interpretation der Daten aus Hiroshima und Nagasaki geblieben zu sein. Bis in die jüngste Zeit, hier sei auf die Empfehlung der ICRP Nr. 60 [39] und ihre Auswirkungen auf das europäische und nationale Strahlenschutzrecht hingewiesen, fehlt es nicht an Versuchen, bei der Übertragung der Erkenntnisse das Ausmaß der gesundheitlichen Gefährdung herunter zurechnen¹. Erst recht werden Befunde nicht zur Kenntnis genommen, die zu einer größeren Vorsicht bei der Übertragung der Daten Anlaß geben. Auch darauf wird in diesem Beitrag besonders einzugehen sein.

Die Beobachtung der RERF werden aus der Sicht der jeweils neuesten Publikation zu einem bestimmten Thema dargestellt. Dabei wird zunächst mit den Arbeiten begonnen, die einen gesamten Überblick erlauben. Danach werden Einzelthemen aufgegriffen, die bislang eher im Hintergrund der Diskussion standen oder in ihrer jüngsten Darstellung so neu sind, daß sie noch nicht allgemein zur Kenntnis genommen worden sind.

II.1.4.3.2 Analyse der Leukämie-Inzidenz 1950 bis 1987

Zu den wichtigsten Erkenntnissen der RERF [79] zählt nach ihrer eigenen Auffassung, daß es bei einer Beurteilung der gesundheitlichen Folgen einer Strahlenbelastung nicht ausreicht, die Leukämien als separate Gruppe der bösartigen Erkrankungen zu betrachten, sondern daß sich hinter der Sammelbezeichnung Leukämie eine Vielfalt sehr unterschiedlich auf eine Strahlenbelastung reagierender Typen verbirgt, die eine getrennte Würdigung verlangt. Dabei reicht es nicht aus, die malignen Lymphome, die CLL und die multiplen Myelome auszuklammern. Auch innerhalb der

¹ Ausführlich dazu [56]

Leukämien im engeren Sinne müssen die einzelnen Gruppen beachtet werden, wobei wegen ihrer Häufigkeit die ALL, AML, ATL und CML gesondert untersucht und die übrigen Typen in einer Sammelgruppe eingeordnet worden waren [79, 89, 111].

Das höchste excess relative risk bei einem Gray erreichte mit 9,1 die ALL, gefolgt von der CML mit 6,2. Die AML zeigte im Vergleich dazu nur einen Bruchteil: 3,3.

Diese Werte geben allerdings das Verhältnis, in dem in einer bestimmten Zeitperiode die verschiedenen Typen vermehrt auftreten, nur sehr grob wieder. Denn das relative risk ändert sich erheblich in Abhängigkeit von der Zeit nach der Strahlenbelastung (TSE-Effekt). Die zitierten Werte für das excess relative risk sind Ergebnisse einer Mittelung über den gesamten Beobachtungszeitraum. Der Berechnung ist also für Vergleichszwecke das constant relative risk-Modell zugrunde gelegt worden, das mit Sicherheit nicht zutrifft. Das constant relative risk-Modell geht von der Annahme aus, daß nach einer Latenzzeit sich über einen längeren Zeitraum, möglicherweise sogar lebenslänglich, eine konstante und dosisproportionale Vermehrung der spontanen Häufigkeit der Erkrankung einstellt. Die Bedeutung des TSE-Effektes für die Beurteilung des relative risk wird am Beispiel der Atombombenopfer in den Kapiteln II.1.4.4.2 und II.1.4.5 abgehandelt. Da aber auch bei der Bewertung von Beobachtungen aus anderen Kollektiven nach einer Strahlenbelastung der Blick für die Auswirkungen des TSE-Effektes geschärft sein muß, sei auf seine grundsätzliche Bedeutung bereits hier kurz hingewiesen.

Nach einer Latenzzeit, in der ein statistisch signifikanter Effekt auf die Häufigkeit der Leukämie nicht nachweisbar ist, kommt es zu einem raschen Anstieg der Häufigkeit. Die dann vermehrt beobachteten Erkrankungen werden der spezifischen Ursache ionisierende Strahlung zugerechnet. Das schließt natürlich nicht aus, daß bereits vor dieser Latenzzeit einzelne Erkrankungen auf diese Ursache zurückgehen. Die Latenzzeit kann aus der hier zitierten Analyse der RERF nicht abgeleitet werden, da die Auswertungen aufgrund systematischer Beobachtungen mit Hilfe funktionsfähiger Register und ihre statistisch valide Bewertung aufgrund einer belastbaren Bevölkerungsstatistik für die verschiedenen Dosisklassen bei den Leukämien erst ab dem 1.10.1950, also fünf Jahre nach dem Atombombenabwurf, einsetzen. Nach den bisherigen Kenntnissen ist die Latenzzeit für Leukämien wesentlich kürzer als für die Mehrzahl der soliden Tumore. Bei den Atombombenopfern wurde bereits innerhalb von zwei Jahren eine Häufung von Leukämien beobachtet. In vielen statistischen Auswertungen von anderen Populationen Erwachsener wurden nur die ersten beiden Jahre ausgeklammert, bei Kindern das erste Jahr nach Strahlenbelastung. Beginnt die Auswertung zu früh, wird bei einer Mittelung des beobachteten Effektes über eine längere Zeitperiode das relative risk

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.3 Ergebnisse der RERF zur Leukämie

unterbestimmt. Der gleiche Effekt tritt ein, wenn die Auswertung erst beginnt, nachdem die Welle der zusätzlichen Erkrankungen ihren Gipfelpunkt überschritten hat.

Der Verlauf des TSE-Effektes und damit die Latenzzeit sowie der Zeitpunkt dieses (ersten) Gipfels hängen vom Alter und Geschlecht sowie von der Dosis ab. Bei den Atombombenopfern ist zudem (für die CML) ein Unterschied zwischen den beiden Städten beobachtet worden.

Bei der ALL hat das RERF in sämtlichen Altersgruppen einen steilen Abfall der zusätzlichen Erkrankungen beobachtet. Falls der Gipfelpunkt der Kurve nicht zufällig mit dem Beginn der Erfassung übereinstimmt, sondern vor dem fünften Jahr liegt, und das erscheint zumindest für Kinder gesichert, wurde also die höchste Ausprägung der Vermehrung nicht erfaßt. Die resultierende Unterbestimmung ist erheblich (s. Kapitel II.1.4.4.2 und dort insbesondere Abb. 18, S. 52).

Dies gilt in der Altersgruppe unter 20 Jahren zum Zeitpunkt des Atombombenabwurfs (ATB) auch für die AML. Bei der CML ist dieser steile Abfall seit Beginn der Beobachtung vor allem bei den Männern ausgeprägt. Die Auswirkungen sind für diese Typen sehr komplex, da neben dem Alter und dem Geschlecht sich auch die Dosis auf den Verlauf des TSE-Effektes auswirkt. Zudem handelt es sich bei diesen Typen nicht um einen monotonen Abfall der Krankheitshäufigkeit. Darauf wird später im Kapitel II.1.4.5 noch ausführlich eingegangen. Hier muß streng unterschieden werden zwischen den Ergebnissen von statistischen Korrelationsberechnungen, die einen stetigen Verlauf des TSE-Effektes unterstellen und der Realität.

Durch alle Typen zieht sich die Beobachtung, daß das relative risk um so höher ist, je jünger die Betroffenen ATB waren. Das relative risk in der Altersgruppe unter 20 Jahren ATB liegt in den ersten 15 Jahren etwa um eine Größenordnung über dem der Altersgruppe 40 Jahre ATB und mehr. Bei einer Mittelung über einen größeren Zeitraum verflacht das Verhältnis für AML und CML. Bei der AML findet sich in der Altersgruppe von 40 Jahren ATB und mehr wieder eine Zunahme des relative risk im Vergleich zur Altersgruppe 20 bis 39 Jahre ATB. Wegen der starken Zunahme der spontanen Leukämie-Inzidenz im Alter liegt das mittlere excess absolute risk für alle Leukämien² zusammen bei Personen über 20 Jahren ATB höher (3,06 gegenüber 2,28 pro 10^4 Personenjahre und Sievert³),

² Die Sammelgruppe alle Leukämien zusammen umfaßte hier die Typen ALL, AML und CML sowie die Sammelgruppe der anderen Leukämien der Stadt Hiroshima. Ausgeschlossen waren damit 23 Leukämien aus Nagasaki, mit einer Ausnahme dem Typ ATL zuzurechnen.

³ Die Dosisbenennung Sievert bezeichnet hier eine Dosis, bei der die Dosis der Photonenstrahlung mit dem Wichtungsfaktor Eins und die Neutronenstrahlung mit dem Wichtungsfaktor Zehn addiert worden war.

obwohl das mittlere excess relative risk⁴ in dieser Gruppe fast nur halb so groß ist (3,7 gegenüber 6,11 pro Sievert).

Eine ähnliche Disparität zeigt sich für alle Leukämien gemeinsam bei dem Einfluß des Geschlechts. Das mittlere excess relative risk liegt für Frauen aller Altersgruppen gemeinsam mit 4,75 gegenüber 3,91 bei Männern etwas höher, das mittlere excess absolute risk dagegen ist mit 2,29 gegenüber 3,35 niedriger. Dieses Bild differenziert sich bei Beachtung der verschiedenen Typen erheblich. Bei der ALL ist auch das relative risk der Männer deutlich höher, in der Altersgruppe unter 20 Jahren ATB in den ersten fünfzehn Jahren etwa dreifach. Auch bei der AML in der Altersgruppe unter 20 Jahren ATB und bei der CML in allen Altersgruppen liegt das relative risk der Männer über dem von Frauen, während sich der Unterschied über einen längeren Beobachtungszeitraum egalisiert. Hier zeigt sich wieder der bereits erwähnte Einfluß des typspezifischen TSE-Effektes.

Die Dosis beeinflusste das Häufigkeitsverhältnis der verschiedenen Typen untereinander. Die RERF errechnete mit Ausnahme der AML durchweg eine lineare Dosiswirkungskurve, lediglich für die AML konnte eine deutlich ausgeprägte quadratische Komponente statistisch signifikant gesichert werden. Daraus folgt, daß mit wachsender Dosis relativ und schließlich auch absolut häufiger eine AML ausgelöst werden kann, im Bereich niedriger Dosen dagegen die anderen Typen im Vordergrund stehen. Wegen des in absoluten Zahlen großen Anteils der AML setzt sich die quadratische Komponente auch in der Dosiswirkungskurve für alle Leukämien gemeinsam signifikant durch.

Nicht zuletzt muß auch auf den Wohnort beim Atombombenabwurf eingegangen werden. Die Stadt Nagasaki liegt auf der Insel Kyushu und ist damit von der dort endemischen adulten T-Zell Leukämie, ATL, betroffen. Bis auf zwei Fälle waren alle Leukämien dieser Stadt, die keine ALL, AML oder CML waren, dieser Gruppe zuzuordnen, insgesamt 25 Fälle. Dagegen war unter der etwa doppelt so großen Gruppe der Atombombenopfer in Hiroshima nur ein einziger Fall von ATL diagnostiziert worden. Die ATL in Nagasaki zeigte keinen Hinweis auf einen Einfluß der Strahlenbelastung. Ein weiterer signifikanter Unterschied zwischen beiden Städten besteht in der Inzidenz der CML. Sie tritt in Nagasaki spontan etwa dreimal seltener auf als in Nagasaki. Auch die Häufung nach der Atombombe war in Nagasaki schwächer ausgeprägt.

Die Sammelgruppe der anderen Leukämien wurde also nur für Hiroshima ausgewertet. Sie enthielt sieben unspezifizierte akute Leukämien, vier CLL, zwei MDS und zwei Haarzellen-Leukämien. Über

⁴ Diese und die folgenden Werte des excess relative risk sind teilweise zitiert nach [114]

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.3 Ergebnisse der RERF zur Leukämie

die Beobachtungszeit gemittelt erreichte das excess relative risk mit 3,6 für ein Gray einen Wert, der dem der AML (3,3) sehr nahe kommt. Der signifikante Dosiseffekt wurde nur von den acht Frauen erzeugt.

Da die Ergebnisse der Korrelationsrechnungen unter Berücksichtigung von Parametern wie Alter bei Strahlenbelastung, Geschlecht und Zeit nach Strahlenbelastung in Form absoluter Inzidenzen vorgelegt wurden, müssen die Resultate zum Vergleich mit den Ergebnissen von epidemiologischen Studien wie der retrospektiven Inzidenzstudie Elbmarsch in das relative risk umgerechnet werden. Wegen der groben Altersklassen sind Extrapolationen für die kindliche Leukämie in Altersgruppen unter 10 Jahre problematisch. Um sich einen Überblick über die Werte des excess relative risk und die Verdoppelungsdosen in dieser Altersklasse zu verschaffen, eignen sich die in Kapitel **II.1.4.3.4** präsentierten Resultate besser. Hier soll vielmehr ein Schwerpunkt auf die CML gelegt werden, also im wesentlichen das Erwachsenenalter betrachtet werden. Das excess relative risk pro Sievert fällt von Beginn der Beobachtungsperiode an ab (s. Abb. 1, S. 23). Wie in Kapitel **II.1.4.7** erläutert wird, lag nach einer Strahlentherapie das Maximum des excess relative risk für CML bereits im dritten Jahr nach der Strahlenbelastung. Die bei den Atombombenopfern beobachteten Werte markieren also die untere Grenze des Dosiseffektes. Hier werden nur die Ergebnisse aus Hiroshima präsentiert, da sich bei der CML ein ausgeprägter City-Effekt fand. Die Ursache dürfte mit der abnormen Häufigkeitsverteilung der Leukämietypen in Nagasaki zusammenhängen.

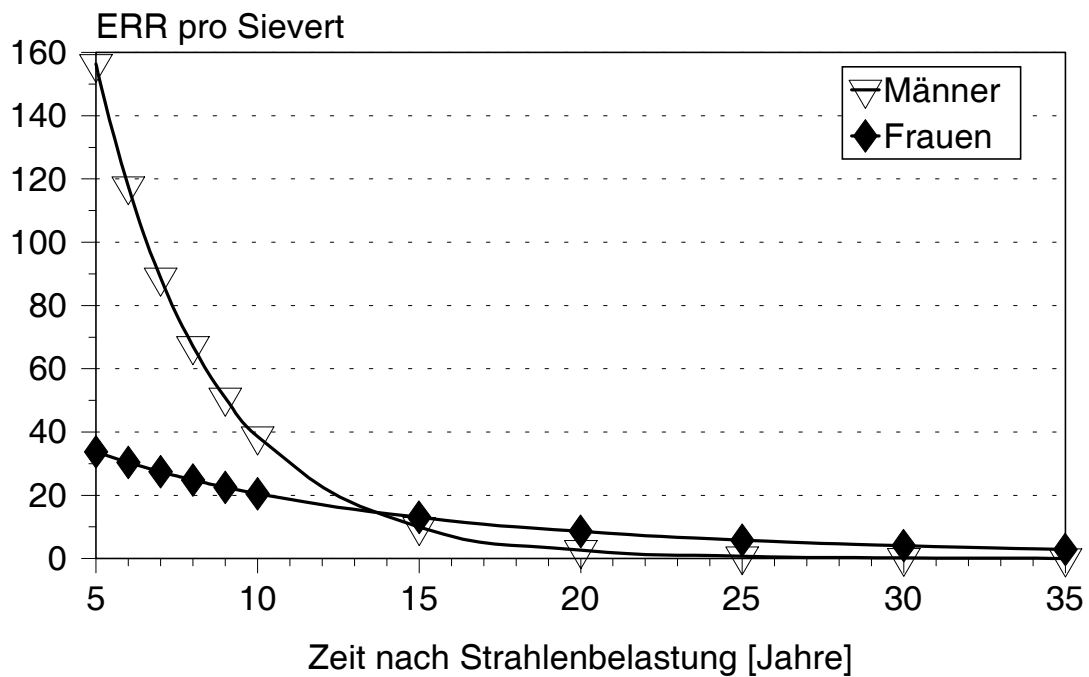


Abb. 1: Excess relative risk pro Sievert für eine Erkrankung an CML nach einer Strahlenbelastung im Alter von 25 Jahren. Berechnet aus dem Verhältnis des excess absolute risk zur spontanen Inzidenz in Hiroshima. Dosis: Knochenmarksdosis ($RBW_n = 10$) Daten nach [79]

Nach einer Strahlenbelastung eines Mannes im 25. Lebensjahr entspricht fünf Jahre später die Wahrscheinlichkeit für einer Erkrankung an CML einer Verdoppelungsdosis von nur 7 mSv (s. Abb. 2, S. 24). Nach der Einwirkung einer biologisch wirksameren Röntgenstrahlung läge die Verdoppelungsdosis nochmals etwa um das Vierfache niedriger.

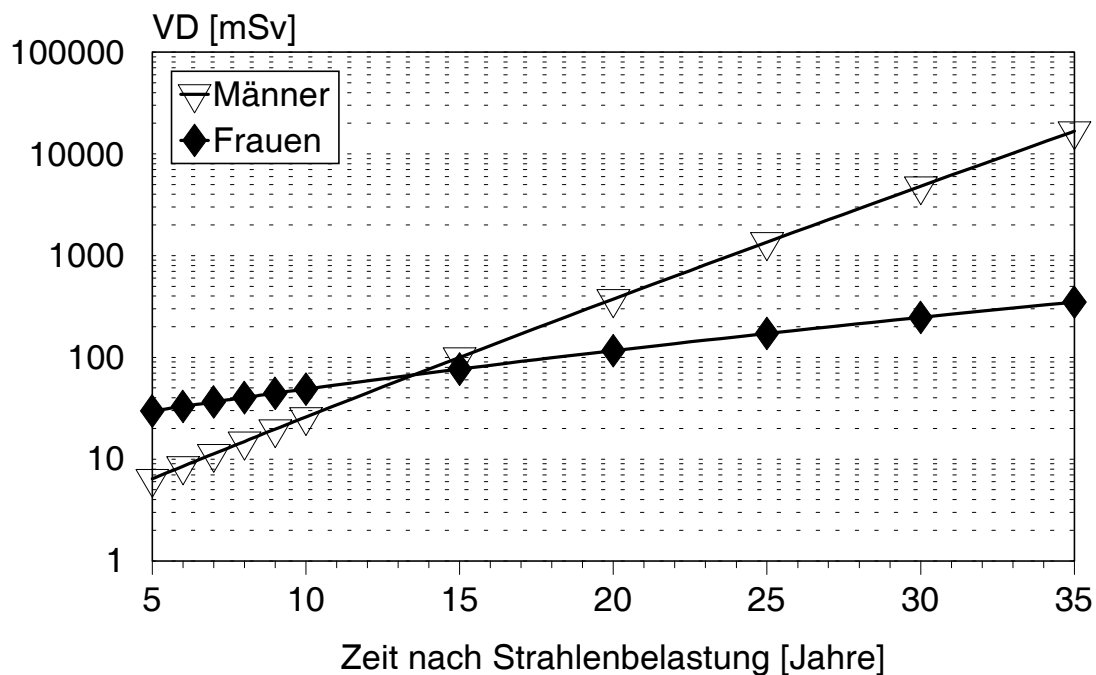


Abb. 2: Verdoppelungsdosis für eine Erkrankung an CML nach einer Strahlenbelastung im Alter von 25 Jahren. Berechnet aus dem Verhältnis des excess absolute risk zur spontanen Inzidenz in Hiroshima. Dosis: Knochenmarksdosis in mSv ($RBW_n = 10$) Daten nach [79]

Frauen zeigen in den ersten Jahren nach der Strahlenbelastung ein etwa fünffach niedrigeres excess relative risk und damit eine um diesen Betrag höhere Verdoppelungsdosis. Dafür geht der hohe Wert des excess relative risk der Männer im Verlaufe der Zeit rascher zurück und unterschreitet schließlich nach etwa 15 Jahren den Wert der Frauen.

Das excess relative risk ist außerordentlich stark vom Lebensalter bei Strahlenbelastung abhängig (s. Abb. 3, S. 25). Die enorme Steigerung in jungen Jahren liegt nicht in einer besonders hohen absoluten Zahl von Erkrankungen an CML begründet. Diese scheint vom Lebensalter relativ unabhängig zu sein. Vielmehr kontrastiert die Zahl zusätzlicher Erkrankungen in jungen Jahren zu einer besonders niedrigen spontanen Inzidenz.

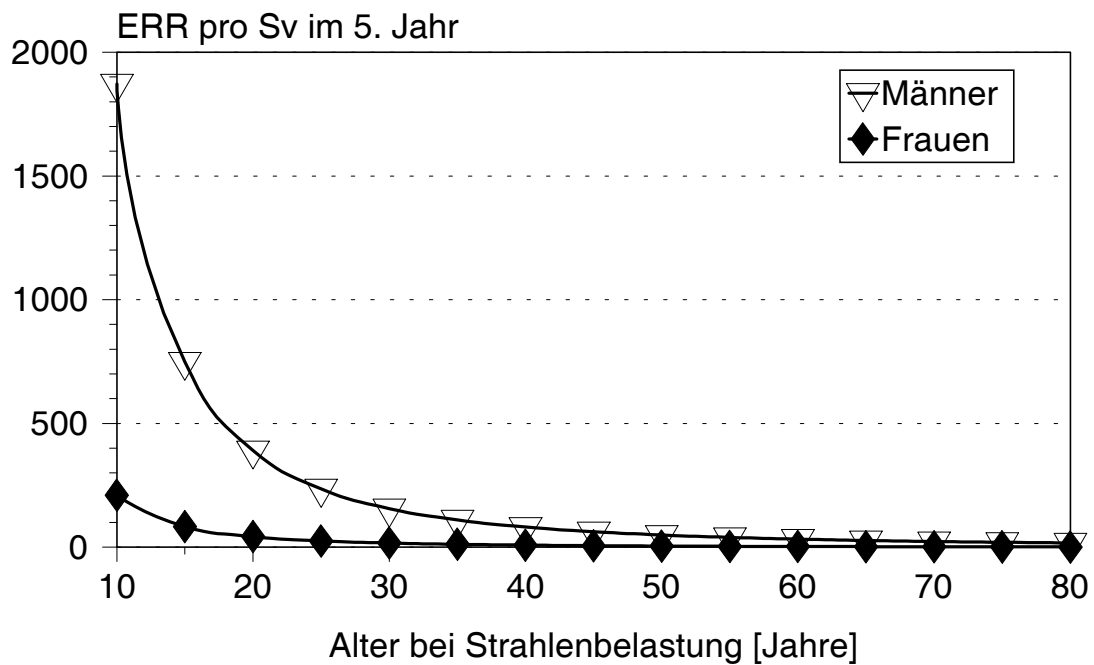


Abb. 3: Excess relative risk pro Sievert für eine Erkrankung an CML im 5. Jahr nach einer Strahlenbelastung in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Exposition. Sonst s. Abb. 1, S. 23.

Die Verdopplungsdosis erreicht entsprechend bei einer Exposition von männlichen Kindern und Jugendlichen extrem niedrige Werte deutlich unter einem Millisievert! (s. Abb. 4, S. 26). Wegen der kleinen Fallzahl ist der Effekt in kleinen Populationen schwer zu finden.

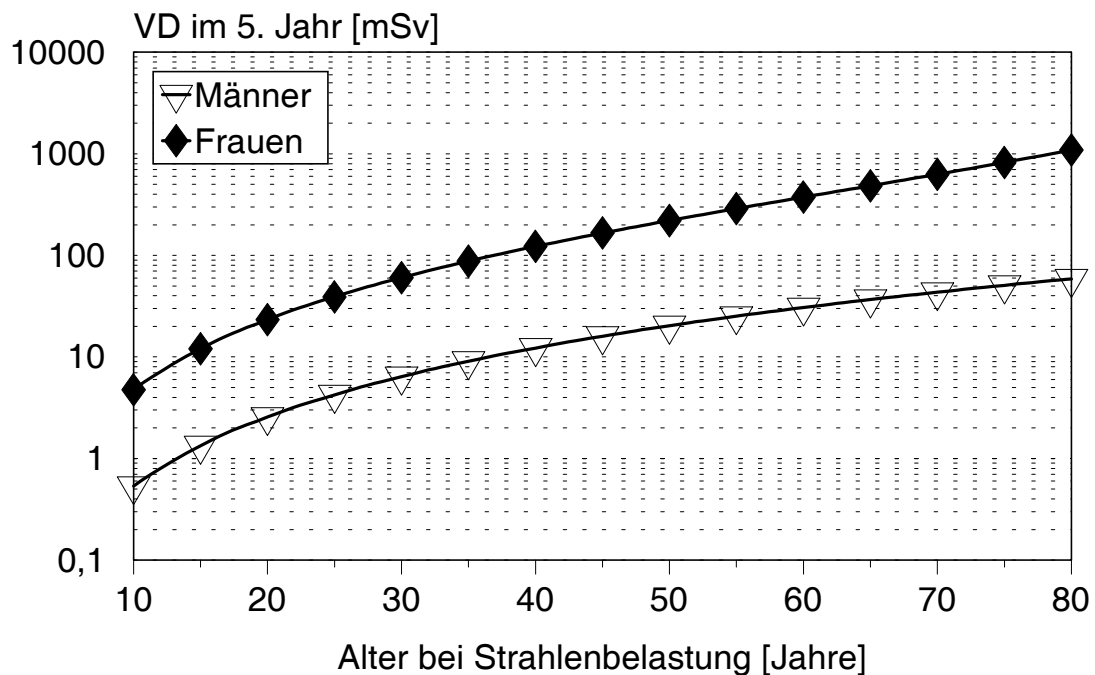


Abb. 4: Verdoppelungsdosis für eine Erkrankung an CML im 5. Jahr nach einer Strahlenbelastung in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Exposition. Sonst s. Abb. 2, S. 24.

II.1.4.3.3 Analyse der Leukämie-Mortalität 1950 bis 1990

Bei der jüngsten Fortschreibung der Mortalitätsstatistik der Atombombenopfer bis 1990 [75] wurden wie in den vorangehenden Auswertungen der Mortalität alle Typen der Leukämie zusammengefaßt. Die Autoren heben hervor, daß der komplexe Einfluß von Alter ATB, Geschlecht und TSE es angesichts der differenzierten Reaktion der einzelnen Typen obsolet macht, das relative oder absolute risk in einem Wert zusammenfassen zu wollen. Ebenso halten sie einen Vergleich ihrer Ergebnisse mit dem anderer Studien an verschiedenen Populationen, die sich in der Verteilung von Alter und Geschlecht sowie in der Nachbeobachtungszeit unterscheiden, für problematisch.

Das wichtigste Ergebnis ist, daß sich bei Erwachsenen das gehäufte Auftreten einer Leukämie über die gesamte Beobachtungsperiode erstreckt. Noch 1990 war das BEIR V-Komitee davon ausgegangen, daß mehr als 30 Jahre nach der Exposition das excess relative risk auf Null zurückgeht

[4]. Angesichts der Tatsache, daß schon in der Beobachtungsperiode 1976 bis 1985 47 erwarteten Fällen 61 beobachtete gegenüberstanden (relative risk: 1,3), war dies eine kühne Schlußfolgerung, insbesondere, weil die Zahl der überzähligen Fälle noch durch eine Untersterblichkeit in der Gruppe unter 20 Jahren ATB falsch niedrig erschien. In der Altersgruppe von 20 Jahren ATB und mehr standen 32 erwarteten Fällen sogar 51 beobachtete gegenüber (relative risk: 1,65). In der Beobachtungsperiode von 1986 bis 1990 setzte sich dieser Trend fort: In der Altersgruppe von 20 Jahren ATB und mehr waren 14 Fälle erwartet und 18 beobachtet worden (relative risk: 1,29). Dabei handelte es sich nach Angabe der Autoren hauptsächlich um AML. Das relative risk ist bedeutend niedriger als zum Zeitpunkt der Häufung in den ersten Jahren. Eine Mittelung des relative risk über die verlängerte Beobachtungsperiode führt deshalb zu niedrigeren Ergebnissen. Wie die hier zitierte Publikation enthalten auch die dazu bereitgestellten Files keine Aufschlüsselung der verschiedenen Typen der Leukämie [82].

Der nach der Dosisrevision reduzierte City-Effekt, der quantitative Unterschied der Dosiseffekte zwischen beiden Städten, hat sich wieder verstärkt und erreicht für das excess relative risk einen hochsignifikanten Wert (Hiroshima : Nagasaki 2,08, $p=0,01$). Für die Leukämie-Mortalität ist er im Vergleich des excess absolute risk geprüft worden und erreicht mit 1,68 einen höheren Wert als für alle Tumore zusammen (1,51). Die Abweichung ist mit $p=0,07$ nicht signifikant. Eine Auseinandersetzung mit möglichen Ursachen wird in den Kapiteln II.1.4.4.3, II.1.4.4.6 und II.1.4.6 erfolgen. Es fällt in der detaillierten Analyse auf, daß die Werte für das excess relative und absolute risk beim Vergleich der Untergruppen der Kohorte aus verschiedenen Zeitabschnitten für Hiroshima wesentlich stabiler sind als für Nagasaki. Insbesondere die nachträgliche Hinzunahme einer Gruppe hochbelasteter Fabrikarbeiter in Nagasaki kann den City-Effekt modifiziert haben, da hier die Bedingungen für die Abschirmung nicht völlig geklärt sind.

II.1.4.3.4 Analyse der Leukämie-Mortalität junger Kinder 1950 bis 1992

Im Zusammenhang mit der Fortschreibung der Mortalitätsstudie für pränatal exponierte Kinder (s. unten) sind auch differenzierte Informationen über die Mortalität durch Leukämie bis zum Mai 1992 in Abhängigkeit vom Alter ATB für Kinder bis zum Alter von fünf Jahren ATB bekannt geworden [22]. Die rohen Häufigkeiten zeigen in diesem Zeitraum keinen eindeutigen Trend in Abhängigkeit vom Alter ATB (s. Abb. 5, S. 28). Die spezielle Problematik einer möglicherweise falsch niedrigen Inzidenz nach Exposition in utero wird in den Kapiteln II.1.4.4.4 und II.1.4.4.5 diskutiert werden.

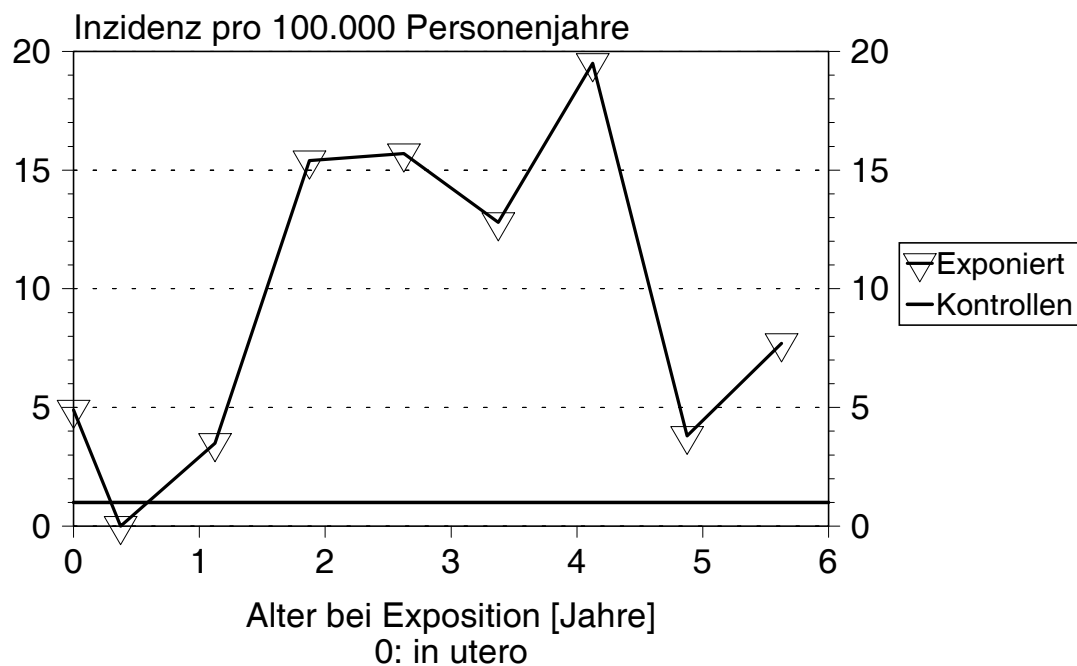


Abb. 5: Mortalität junger Kinder durch Leukämie in Abhängigkeit vom Alter ATB
 Kinder mit einem Alter bis fünf Jahre ATB; Rohwerte in der Zeit von 10/50 bis 5/92.
 Daten nach [22]

Für die Gesamtgruppe der Kinder beiderlei Geschlechts bis fünf Jahre ATB fand sich eine deutliche Dosisabhängigkeit. Bei der Dosimetrie war für die RBW der Neutronen ein konstanter Wert von 10 verwendet worden. Bei statistischen Berechnungen war ein mittlerer statistischer Fehler der Dosis von 35 % angesetzt worden. Auch Leukämien wurden nicht mit der Knochenmarksdosis, sondern mit der Dosis des Dickdarms korreliert. Dosen über 4 Sv wurden auf 4 Sv gekürzt. Wie in den anderen Mortalitätsstudien fehlen Angaben zu den Leukämietypen. Nach den Erfahrungen mit den Dosiswirkungskurven der verschiedenen Leukämietypen muß die Dosiswirkungskurve für alle Typen gemeinsam zurückhaltend und rein deskriptiv interpretiert werden. Sie zeigt bei einer Anpassung an eine linear-quadratische Dosis-Wirkungsrelation durch den Autor mit einer analogen Methodik zu der in Kapitel II.1.4.6.2 beschriebenen eine deutliche quadratische Komponente mit Hinweisen auf einen Zellkillingeffekt (s. Abb. 6, S. 29).

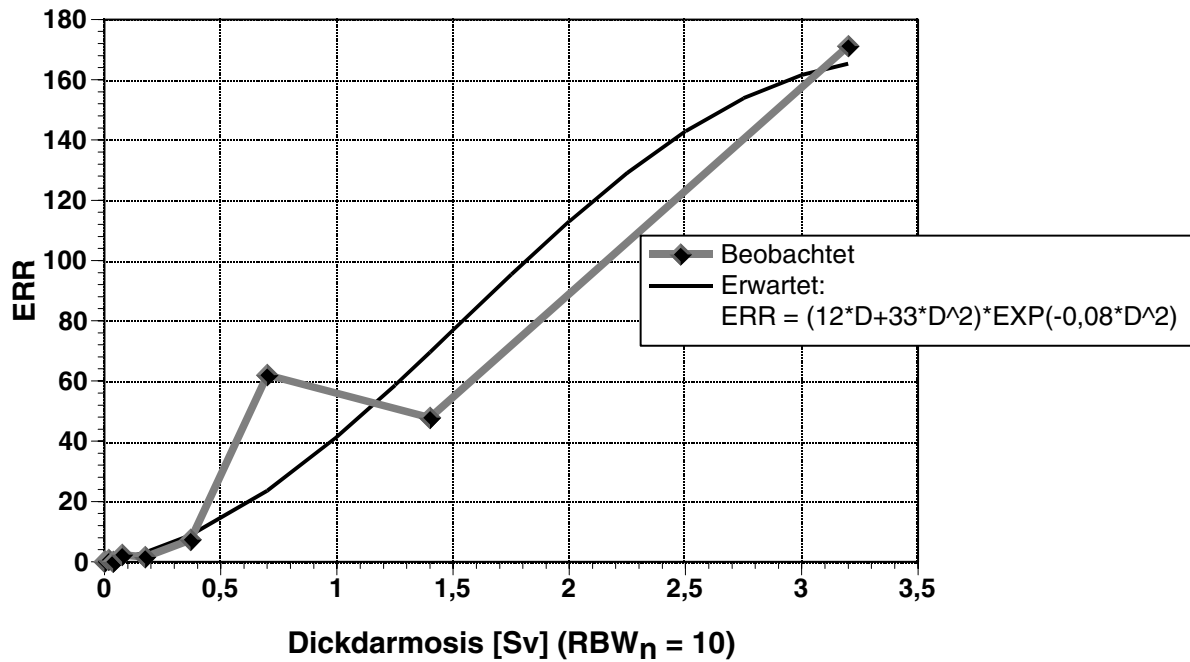


Abb. 6: Mortalität junger Kinder durch Leukämie in Abhängigkeit von der Dosis
Kinder mit einem Alter bis fünf Jahre ATB; Zeit: 10/50 bis 5/92. Die Daten für Leukämie
waren wie die der soliden Tumore der Dickdarmdosis (DS86; $RBW_n = 10$) zugeordnet.
Anpassung der Dosiswirkungskurve nach dem relative risk-Modell. Die mittlere Dosis der
einzelnen Dosisgruppen wurde geschätzt.
Daten nach [22]

Das nach einem linearen Modell errechnete excess relative risk pro Sievert erreicht in den ersten Jahren beeindruckende Werte und nimmt mit zunehmenden Alter rasch ab (s. Abb. 7, S. 30).

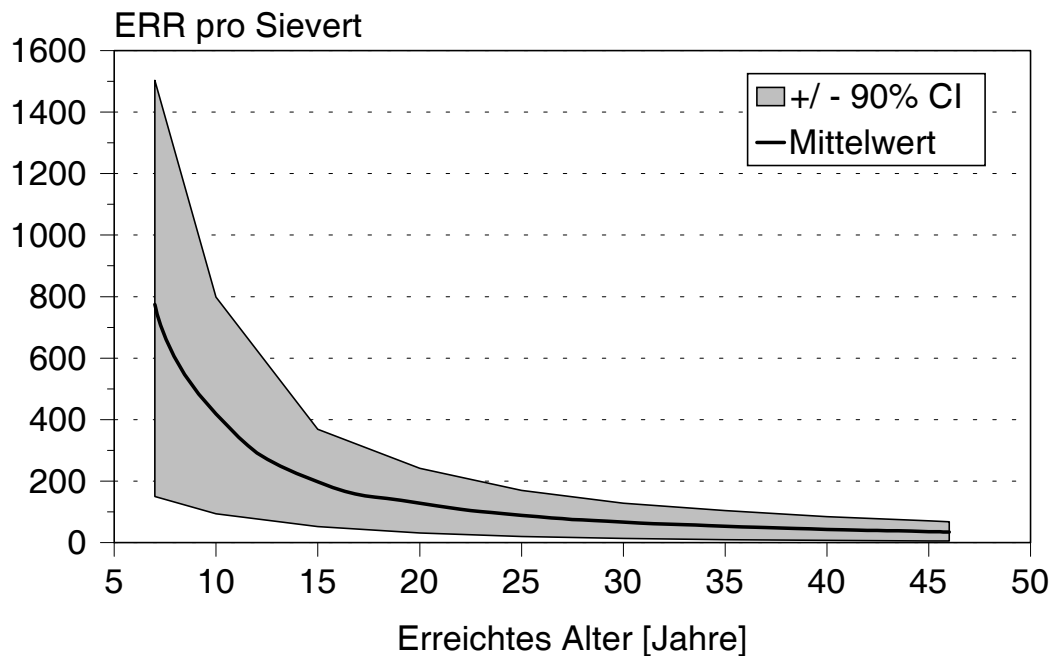


Abb. 7: Excess relative risk pro Sievert für Mortalität junger Kinder an Leukämie in Abhängigkeit vom erreichten Lebensalter
Kinder mit einem Alter bis fünf Jahre ATB; Zeit: 10/50 bis 5/92; Dosis: Dickdarmdosis (DS86; lineare Dosiswirkungskurve; $RBW_n = 10$). Die schraffierte Fläche zeigt den 90 % Vertrauensbereich, Mittelwert aus Poisson-Verteilung geschätzt.
Daten nach [22]

Die Verdoppelungsdosen unterschreiten in den ersten Jahren die Werte, die für Kinder nach einer Exposition in utero aus medizinischen Gründen beobachtet worden sind, deutlich (s. Abb. 8, S. 31). Dies gilt insbesondere, wenn der Unterschied in der biologischen Wirksamkeit zwischen der Atombombenstrahlung und einer Röntgenstrahlung von etwa dem Vierfachen beachtet wird (s. Kapitel II.1.4.4.3). Es ist also verständlich, daß bei Kindern in den ersten Lebensjahren bereits eine geringfügige zusätzliche Strahlenbelastung einen nachweisbare Steigerung der Leukämiehäufigkeit in den ersten Jahren nach Exposition auslösen muß.

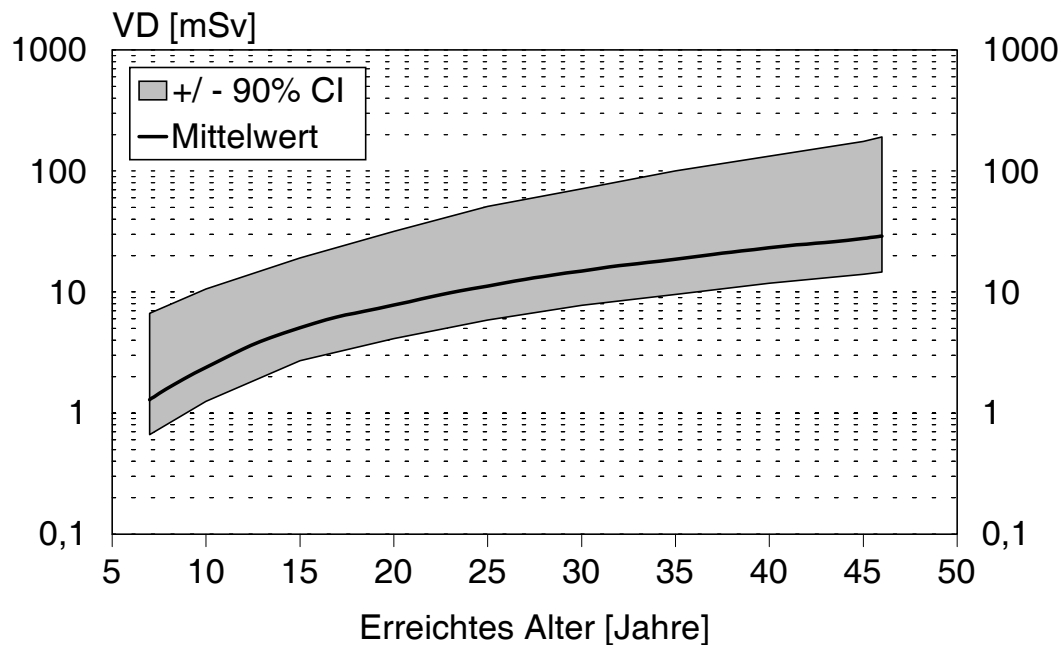


Abb. 8: Verdoppelungsdosis für Mortalität junger Kinder an Leukämie in Abhängigkeit vom erreichten Lebensalter (Dosis in mSv, logarithmische Skala!. Sonst s. Abb. 7, S. 30).

Dagegen ändert sich diese Bewertung nicht grundsätzlich, wenn diese Dosiswirkungskurven auf die Dosis des Knochenmarkes übertragen werden. Diese liegt bei Kindern um etwa zehn Prozent über der hier verwendeten Dosis des Dickdarms. Deshalb reduzieren sich die Werte des risk pro Dosis auch nur um diesen Faktor bei einer Übertragung auf eine Dosis im Knochenmark, wie dies als Bezugswert für Leukämie üblich ist.

II.1.4.3.5 Klinische Ausprägung und chromosomale Veränderungen

Zahlreiche klinische Details und zusätzliche Untersuchungen sind publiziert worden, in großem Umfang von japanischen Autoren in wissenschaftlichen Zeitschriften ihrer Muttersprache. Zusammenfassende Darstellungen wurden aber auch übersetzt. Im Zusammenhang mit der hier diskutierten Fragestellung seien einige wichtige Beobachtungen herausgestellt, die vor allem durch

Revision der Diagnosen nach der FAB-Nomenklatur und der Dosen nach der Dosimetrie DS86 aktualisiert worden sind [89].

Eine klinische Besonderheit lag darin, daß durch die systematischen medizinischen Kontrollen unter den Atombombenopfern hämatologische Veränderungen schon sehr frühzeitig und lange vor Ausbruch einer offenen Leukämie verfolgt werden konnten.

Bei der CML wurde in allen Fällen das für diesen Typ auch bei spontanem Auftreten charakteristische Philadelphia (Ph₁) Chromosom nachgewiesen. Es konnte keine klinische Besonderheit zwischen dem Krankheitsverlauf unter den Atombombenopfern im Vergleich zu den spontanen Fällen festgestellt werden mit Ausnahme eines etwas längeren und mildereren Verlaufs, der aber auf die frühzeitigere Entdeckung der Erkrankung unter den Atombombenopfern zurückgeführt werden kann. Dies war auch schon in frühen Beobachtungen herausgestellt worden [69].

Wie auch bei spontanen Verläufen wurde unter den Atombombenopfern eine Reihe von MDS beobachtet, die nach zum Teil Verläufen über viele Jahre in eine AML einmündeten [50]. Bei einer Exposition von weniger als einem Gray Knochenmarksdosis (DS86) scheint das MDS gehäuft aufzutreten (s. Abb. 9, S. 33), wenn auch statistisch nicht signifikant.

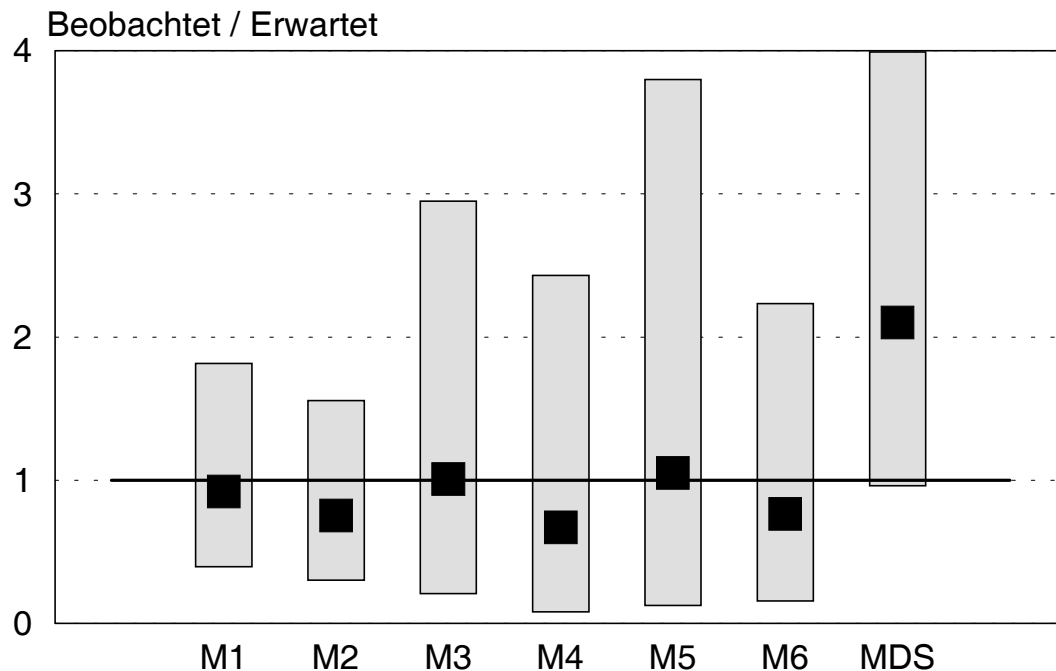


Abb. 9: Häufigkeit der Untergruppen einer AML nach einer Dosis zwischen 0,01 und 0,99 Gy
 Zeit: 9/62 bis 3/89. Dosis: Knochenmarksdosis (DS86)
 Erwartet: Häufigkeitsverteilung nichtexponierter Kontrollpersonen (261) und Personen mit der Dosis unter 0,01 Gy (25)⁵
 Die Gruppe der 34 Exponierten enthält 23 Fälle mit unbekannter Dosis, exponiert in einer Distanz zwischen 1,0 und 2,0 km vom Hypozentrum, die in der Originalarbeit dieser Dosisklasse zugeordnet worden waren
 Die Balken (95 % CI) kennzeichnen nur den Fehler aufgrund der Häufigkeit der beobachteten Fälle (34)
 Daten nach [49]

In der Hochdosisgruppe (1 Gray und mehr Knochenmarksdosis DS86) kann ein vermehrtes Auftreten von MDS nicht ausgeschlossen werden, ist aber von einer signifikanten Häufung weit entfernt. Dagegen fällt eine nahezu signifikante Häufung des Subtyps M₆ (Erythroleukämie) auf (s. Abb. 10, S. 34). Bemerkenswert ist auch das Fehlen der Untergruppe M₃, Promyelozyten-Leukämie, allerdings wegen der geringen Zahl der erwarteten Fälle (1,4), nicht sehr belastbar.

⁵ In der Originalarbeit war diese Dosisklasse als Dosis 0 bezeichnet worden. Aus dem Kontext und dem Usus der RERF folgt aber, daß dieser Dosisklasse alle Dosen unter 0,01 Gy zugeordnet worden waren. Zudem enthalten die Tabellen 1 bis 3 der Originalarbeit als untere Grenze der niedrig belasteten Gruppe die Angabe 0,1 Gy. Aus dem beschreibenden Text, Tabelle 4 geht ebenso wie aus dem Usus der RERF hervor, daß 0,01 Gy als untere Grenze zutreffend sein muß.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß unter den Thorotrast-Fällen ein MDS besonders häufig beobachtet wurde [2, 70, 115]. Das Zahlenverhältnis zu allen myeloischen Leukämien betrug 4:6, während bei den Atombombenopfern nur ein Anteil von 1:10 registriert worden war [16]. Die Erythroleukämie, M₆ FAB, spontan auf 2 % aller Leukämien beschränkt und unter den Atombombenopfern mit 6,6 % dreifach häufiger, trat bei den Thorotrast-Fällen mit 14 % siebenfach häufiger auf.

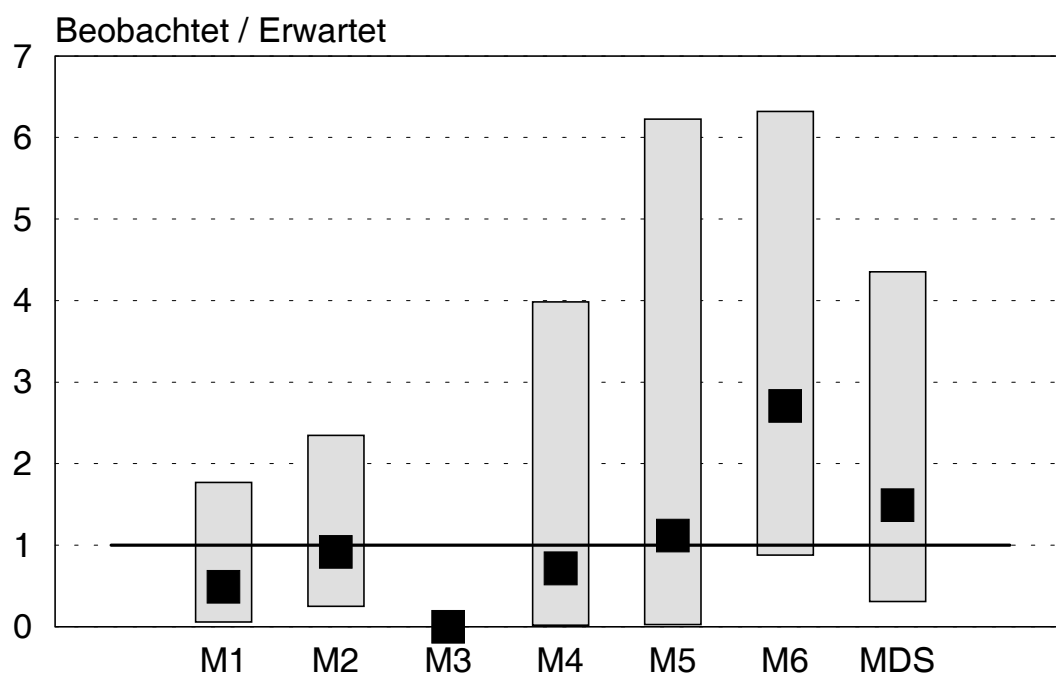


Abb. 10: Häufigkeit der Untergruppen einer AML nach einer Dosis von 1,0 Gy und mehr
 Zeit: 9/62 bis 3/89. Dosis: Knochenmarksdosis (DS86)
 Erwartet: Häufigkeitsverteilung nichtexponierter Kontrollpersonen (261) und Personen mit
 der Dosis unter 0,01 Gy (25)
 Die Balken (95 % CI) kennzeichnen nur den Fehler aufgrund der Häufigkeit der
 beobachteten Fälle (16)
 Daten nach [49]

Diese Gruppe mit einer AML wurde auch auf chromosomale Auffälligkeiten hin untersucht [48, 49]. In der niedriger exponierten Gruppe fanden sich eher seltener Metaphasen mit drei und mehr chromosomalen Aberrationen (s. Abb. 11, S. 35).

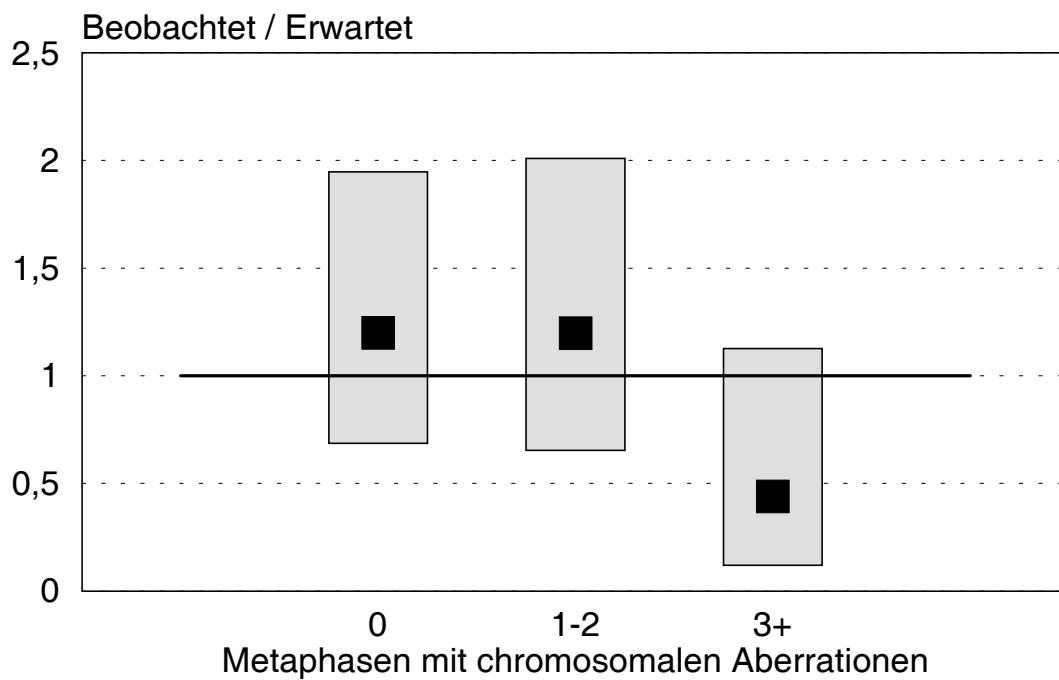


Abb. 11: Häufigkeit chromosomaler Aberrationen bei AML nach einer Dosis zwischen 0,01 und 0,99 Gy
Weitere Erläuterungen s. Abb. 9, S. 33

In der Hochdosisgruppe war dieser Befund signifikant häufiger (75 % der Fälle, $p < 0,05$). Es fanden sich hier keine Fälle mit Metaphasen ohne Aberrationen (s. Abb. 12, S. 36).

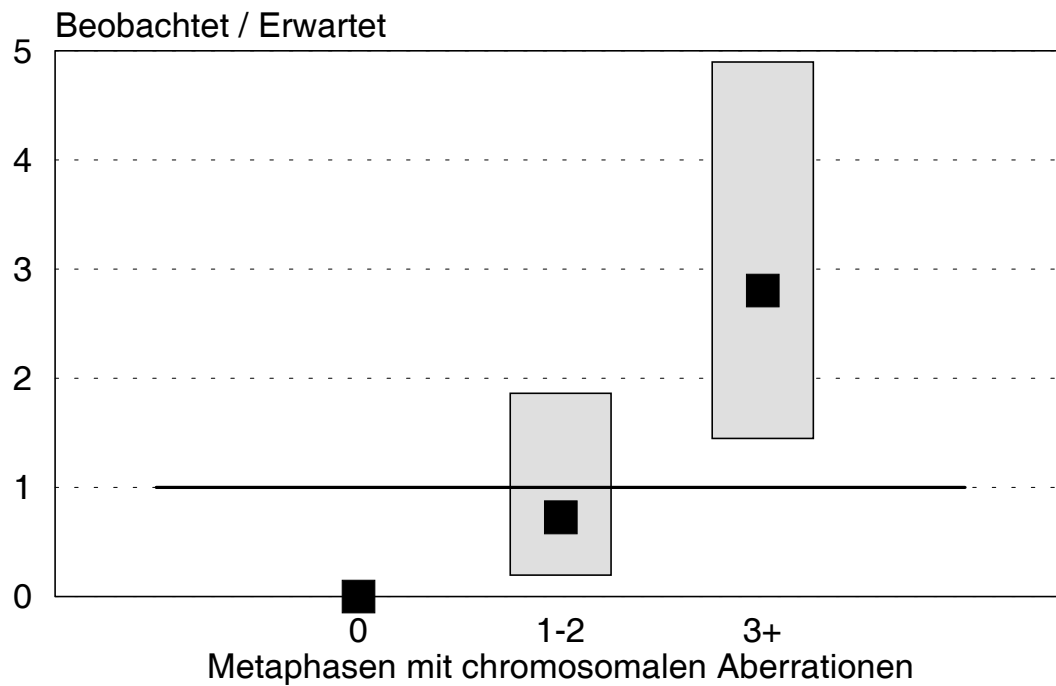


Abb. 12: Häufigkeit chromosomaler Aberrationen bei AML nach einer Dosis von 1,0 Gy und mehr
Weitere Erläuterungen s. Abb. 10, S. 34

Metaphasen mit einer Aneuploidie in Form von Deletionen oder einer Vermehrung von Chromosomen waren in der Niedrigdosisgruppe eher seltener, wenn sich auch keine signifikanten Abweichungen von der erwarteten Verteilung ergaben (s. Abb. 13, S. 37).

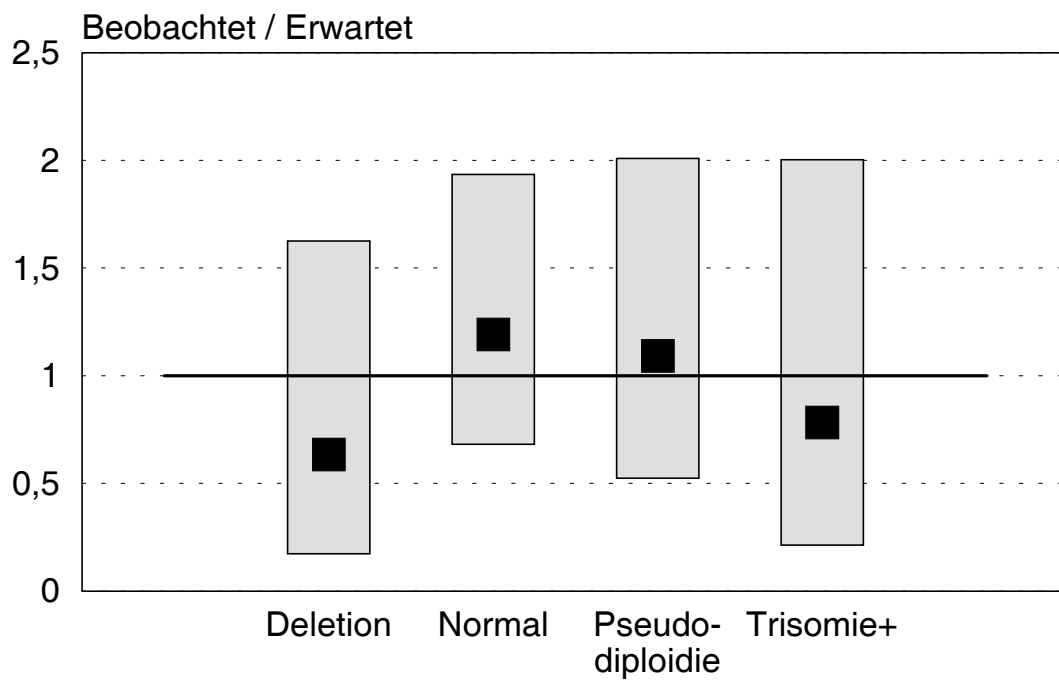


Abb. 13: Häufigkeit einer Aneuploidie bei AML nach einer Dosis zwischen 0,01 und 0,99 Gy
Weitere Erläuterungen s. Abb. 9, S. 33

In der Hochdosisgruppe wurde keine Euploidie mehr beobachtet, eine mit $p < 0,001$ hochsignifikante Abweichung von der erwarteten Verteilung (s. Abb. 14, S. 38).

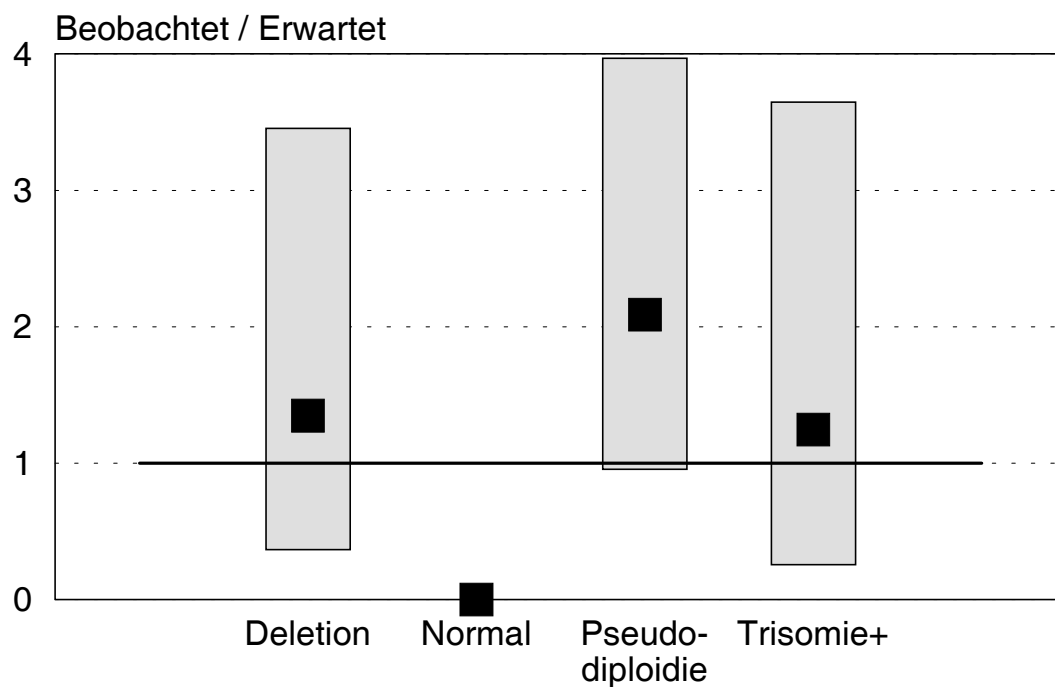


Abb. 14: Häufigkeit einer Aneuploidie bei AML nach einer Dosis von 1,0 Gy und mehr
 Weitere Erläuterungen s. Abb. 10, S. 34

Atombombenopfer in der Niedrigdosisgruppe, die an einer AML erkrankt waren, hatten ohne wesentlichen Unterschied zu Kranken mit einer AML ohne Exposition eine Häufung von Aneuploidie nicht nur im Vergleich zu Normalpersonen, sondern sogar mehr als Personen in der Hochdosisgruppe ohne AML (s. Abb. 15, S. 39). Dort war bei 30 von 31 Überlebenden ohne sichtbare Erkrankung im Mittel bei 23,6 % der Zellen eine chromosomale Aberration gefunden worden. Allerdings existiert von diesen Personen keine exakte Dosimetrie nach DS86. Sie hatten jedoch die Explosion der Atombombe in einem Abstand von weniger als 500 m vom Hypozentrum überlebt, so daß die Einordnung in die Hochdosisgruppe sicher gerechtfertigt ist.

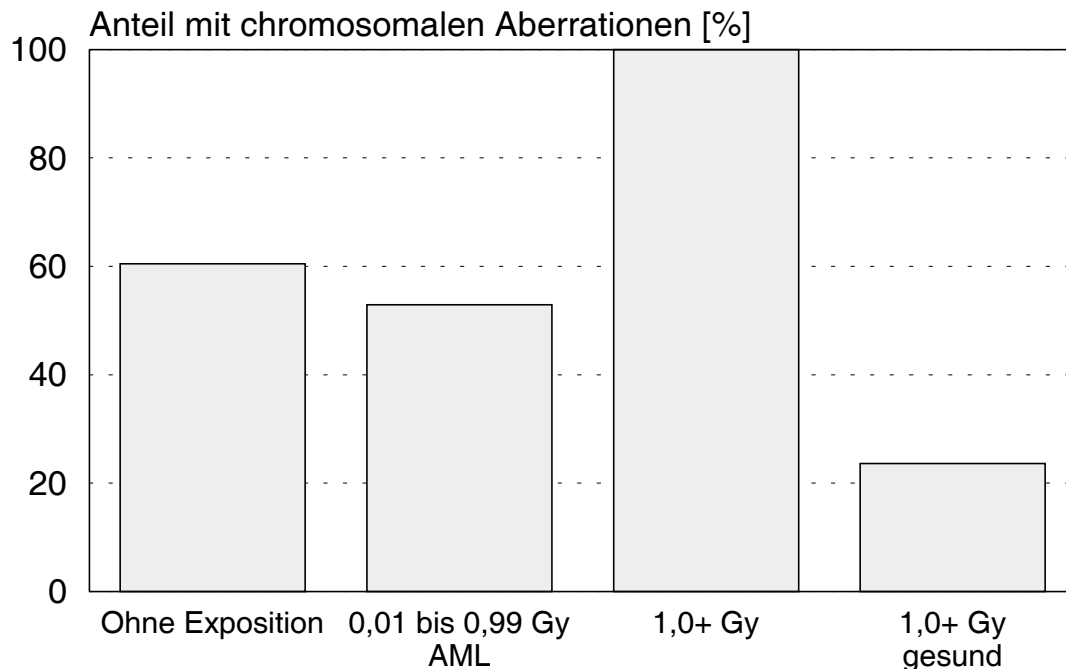


Abb. 15: Häufigkeit einer Aneuploidie bei AML in Abhängigkeit von der Dosis
 Zeit: 9/62 bis 3/89. Dosis: Knochenmarksdosis (DS86).
 Zum Vergleich: Überlebende ohne AML mit einer Dosis von 1,0 Gy und mehr
 Daten nach [49]

Diese Befunde relativieren die grundsätzliche Feststellung der RERF anlässlich der Revision der Leukämie-Diagnosen nach FAB, daß im Gegensatz zu sekundären Leukämien nach Therapie die Leukämien der Atombombenopfer hinsichtlich der Häufigkeit der verschiedenen Leukämietypen eher mit den spontanen Leukämien zu vergleichen seien [111]. Eine mögliche Interpretation der Befunde ist, daß bei hohen Dosen, hier in der Gruppe mit einer Knochenmarksdosis nach DS86 von 1,0 Gy und mehr, besonders häufig schwere und langfristig persistierende Schäden im Zellkern auftreten, die beim Ausbruch einer AML immer mit nachweisbaren chromosomalen Veränderungen einher gehen. Diese schweren Schäden im Zellkern scheinen auch deutlich häufiger als normal zu einer Erythroleukämie, M₆ FAB, zu führen. Diese schweren Schäden scheinen vergleichbar mit den Folgen des Treffers einer dichtungisierenden Strahlung wie der Alphateilchen nach einer Inkorporation von Thorotrast zu sein. Insofern kann es gerechtfertigt sein, von der AML und vor allem der Erythroleukämie als einer strahlentypischen Form der Leukämie zu sprechen. Der Ausdruck strahlentypisch muß dann aber enger charakterisiert werden als typisch für hohe Dosen einer lockerionisierenden Strahlung oder als typisch für die Einwirkung einer dichtungisierenden Strahlung. Denn in der Gruppe der

Atombombenopfern mit einer niedrigeren Exposition waren diese Befunde eher seltener als bei spontanen Fällen. Das könnte damit zusammenhängen, daß hier der überwiegende Teil der auslösenden Dosis von einer lockerionisierenden Strahlung stammte, während bei den spontanen Leukämien ein größerer Anteil als bei den Atombombenopfern der Einwirkung einer dichtionisierenden Komponente der natürlichen Strahlenbelastung zuzuschreiben ist.

II.1.4.3.6 Einfluß zusätzlicher beruflicher Exposition und anderer Faktoren

Aus dem Vorläufer der RERF, der ABCC, stammt eine umfassende Fall-Kontroll-Studie an 303 Leukämien von Erwachsenen (15 Jahre und älter bei Erkrankung) und ihren Kontrollen aus der Zeit zwischen 1945 und Ende Dezember 1967 [44]. Es wurde der Einfluß von elf Berufen geprüft, in denen ein Umgang mit Benzol oder ionisierenden Strahlen (in der Medizin) angenommen worden ist. Eine Berufstätigkeit in einem dieser Berufe war hochsignifikant ($p < 0,01$) mit einem 2,5fach höheren Erkrankungsrisiko verbunden. Eine Beschäftigung von fünf Jahren oder mehr führte zu einer mit 3,0 hochsignifikanten ($p < 0,01$) Erhöhung des relative risk. Bei einer kürzeren Beschäftigungszeit war es mit dem einem Wert von 1,5 nicht signifikant erhöht. Eine nähere Aufschlüsselung ergab, daß sechs der Berufe mit einem positiven Effekt verknüpft waren: Schweißer, Plattierer, Weißblechner, oder Blechner; Kunsttischler, Möbelschreiner und -polierer; Hersteller von Gummiwaren; Glasbläser oder Keramikmaler; Friseur, Kosmetikerin oder Arbeiter in einer chemischen Reinigung; Radiologe oder Röntgentechniker. In diesen Berufen betrug das hochsignifikante ($p < 0,01$) relative risk 4,8. Bei Atombombenopfern mit wesentlicher Exposition (näher als 2.000 m in Hiroshima und als 2.500 m in Nagasaki vom Hypozentrum) betrug das relative risk zwar 6,0, war aber (wohl wegen der geringen Zahl der Fälle) nicht signifikant. Bei den Fällen, die geringer exponiert worden, erst nach dem August 1945 geboren oder zum Zeitpunkt der Atombombenexplosion nicht in der Stadt waren, war das relative risk mit 4,5 hochsignifikant erhöht ($p < 0,01$).

Die 106 Fälle von kindlicher Leukämie und ihre Kontrollen wurden auf den Einfluß des Alters der Mutter bei der Geburt des Kindes, der Stellung in der Geschwisterreihe, des sozioökonomischen Status, eines Kontaktes mit Tieren, einer medizinische Strahlenbelastung oder einer Blutsverwandtschaft der Eltern geprüft. Keiner dieser Faktoren zeigte einen signifikanten Einfluß. Bei den Fällen wurde häufiger (11) über eine Abnormität während der Schwangerschaft berichtet als bei den Kontrollen (2), davon 9 Fällen über morgendliche Übelkeit.

II.1.4.3.7 Medizinische Strahlenbelastung

Sehr umfangreich und akribisch wurde die medizinische Strahlenbelastung der Atombombenopfer erhoben. Aus einer Übersicht, die bis zum Ende 1982 reicht, geht hervor, daß die zusätzlichen Dosen beachtlich sind [118]. Die mittlere akkumulierte Knochenmarksdosis betrug bei den von der Atombombe exponierten Personen 12 mGy und in der Kontrollgruppe (NIC) 8,9 mGy, ein hochsignifikanter Unterschied. Auch deshalb ist es bedeutungsvoll, daß in den oben zitierten neueren Auswertungen des RERF die Gruppe NIC aus der Analyse ausgeklammert worden ist. Als Vergleichsgruppe dienten die Personen mit einer Exposition unter 10 mSv.

Es handelt sich dabei ausschließlich um Dosen durch Röntgendiagnostik. Die Häufigkeitsverteilung der akkumulierten medizinischen Dosen zeigte zwei Gipfel: 20 % der Lebenden und 27 % der Verstorbenen hatten Dosen unter 1 mGy. 28 % bzw. 25 % hatten eine Dosis zwischen 10 und 25 mGy akkumuliert, 11 % bzw. 8 % sogar Dosen bis 100 mGy.

Innerhalb der Dosisgruppen für eine Exposition durch die Atombomben, noch nach der alten Dosimetrie T65D, wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden, auch nicht zwischen den beiden Städten.

Es ist offenkundig, daß in den unteren Gruppen der Dosis durch die Atombombe die Kontamination durch die zusätzlich akkumulierte medizinische Dosis nicht unerheblich ist, insbesondere wenn die etwa vierfach höhere Wirksamkeit der Röntgenstrahlung im Vergleich zur Gammastrahlung der Atombombe berücksichtigt wird. Leider liegen noch keine Auswertungen über den Einfluß der zusätzlichen medizinischen Strahlenbelastung auf die Inzidenz der Leukämie und ihr zeitliches Auftreten vor.

II.1.4.3.8 Pränatale Strahlenbelastung

Das RERF stellte eine Population für die Studie „Mortality Study of Children Exposed *in Utero*“ zusammen. Sie umfaßte Kinder, die sich am 6.08.1945 in Hiroshima oder am 9.08.1945 in Nagasaki *in utero* befanden und bis zum 31.05.1946 geboren wurden [119]. Unter den schließlich in der Studie verbliebenen Personen war die Herkunft aus Nagasaki stark unterrepräsentiert (257 von 1.791). Frauen überwogen (939 gegenüber 852). Die ersten beiden Trimester waren stärker vertreten als das dritte (574 und 687 gegenüber 530). Die überwiegende Zahl war mit mehr als 10 mGy Uterus-Dosis belastet worden (1.019 mit einer mittleren Dosis von 302 mGy). Während das Zahlenverhältnis der

Frauen im Alter von 20 bis 39 Jahren, die die Atombombenexplosion überlebt hatten, im Vergleich zwischen den beiden Städten keine sehr großen Unterschiede in Abhängigkeit von der Entfernung vom Hypozentrum aufwiesen, unterschieden sich die Verhältniszahlen für die pränatal exponierten Überlebenden extrem. In einer Entfernung von weniger als zwei Kilometern fanden sich in Nagasaki nur etwa 20 % der Zahlen von Hiroshima. Dagegen war im Abstand von zwei bis drei Kilometern das Verhältnis mit 1,85:1 (Hiroshima:Nagasaki) ähnlich wie in der Population der Life Span Study (LSS) (1,94:1). In einem Abstand von drei Kilometern und mehr sank das Verhältnis sogar auf 0,75:1. Die Ursache wird in einem unterschiedlichen Verhalten bei der Evakuierung gesehen, die vor allem im Kern der Stadt Nagasaki sehr systematisch für Schwangere durchgeführt worden war. Daneben werden aber auch Unterschiede in der geographischen Verteilung der Wohnstätten und in den sozioökonomischen Bedingungen vermutet.

Bis 1984 wurden in der exponierten Gruppe (Dosis des Uterus >10 mGy) 13 bösartige Tumore registriert, davon 2 Leukämien. Vier Tumore waren bei Männern aufgetreten, die mit Ausnahme der Leukämie alle am 31.12.1984 noch lebten (je ein Krebs der Harnblase und des Magens sowie eine Histiozytose). Auch bei den Frauen war kein Organ besonders häufig betroffen (im Erwachsenenalter Chorion, Dickdarm, Eierstock, zweimal Magen und Schilddrüse).

Beide Leukämien waren im Erwachsenenalter aufgetreten: Eine Frau, die im dritten Trimester (38. Woche) in Hiroshima mit einer Uterus-Dosis von 23 mGy Gammastrahlung exponiert worden war (Geburt: 8.08.1945), erkrankte mit 18 Jahren an einer AML und starb am 30.11.1963; ein Mann, exponiert im ersten Trimester (4. Woche) in Hiroshima mit 40 mGy Gammastrahlung (Geburt: 1.04.1946), erkrankte mit 29 Jahren an einer ALL und starb am 24.08.1976.

Für alle bösartigen Geschwülste zusammen war ein excess relative risk für ein Gray von 3,77 errechnet worden. Bis zum 14. Lebensjahr war also keine einzige Leukämie beobachtet worden. Auch solide Tumore waren selten: Ein Leberkrebs bei einem geistig schwer behinderten Mädchen aus Hiroshima, gestorben im Alter von sechs Jahren (14.01.1953), dessen Mutter acht Wochen nach Konzeption (Geburt: 5.03.1946), mit einer Uterus-Dosis von 1,333 Gy Gammastrahlung und 10 mGy Neutronen (alte Dosis: 1,39 Gy) belastet worden war, und ein Wilmstumor bei einem Mädchen aus Hiroshima im Alter von 14 Jahren, dessen Mutter im zweiten Trimester (15. Woche, Geburt: 17.01.1946) eine Uterus-Dosis von 1,43 Sv (alte Dosis: 1,56 Gy⁶) erhalten hatte⁷.

⁶ In einer früheren Publikation wird als Dosis des Uterus nach DS86 0,56 Gy angegeben [121].

Diese Resultate unterscheiden sich erheblich von anderen Beobachtungen nach pränataler Strahlenbelastung, auf die noch einzugehen sein wird. Meist führte die Diskrepanz dazu, diese anderen Beobachtungen anzuzweifeln. Mole hat aber ausdrücklich hervorgehoben, daß wegen der geringen Zahl das Fehlen von Todesfällen an einer Leukämie in den ersten 14 Lebensjahren statistisch mit den Ergebnissen des OSCC noch vereinbar ist [68]. Dabei war noch nicht einmal berücksichtigt worden, daß eine diagnostische Röntgenstrahlung etwa vierfach wirksamer sein dürfte als die Gammastrahlung der Atombomben.

Inzwischen ist die Untersuchung als Mortalitätsstudie bis zum 47. Geburtstag oder dem 31.05.1992 ausgedehnt worden [22]. Außer dem einen bereits beschriebenen Todesfall an Leukämie ist unter den Männern kein weiterer hinzugekommen, also auch kein Todesfall an einem soliden Karzinom. Sämtliche acht Todesfälle an soliden Tumoren wurden bei Frauen beobachtet, davon je ein Krebs der Brustdrüse, des Eierstocks und der Gebärmutter. Auch bei Betrachtung der gesamten Gruppe, also beider Geschlechter gemeinsam, liegt beim Vergleich mit der Kontrollgruppe eine signifikante Übersterblichkeit vor, wobei die Signifikanz wesentlich durch den einen Leberkrebs in der Kindheit hervorgerufen wird. Das excess relative risk pro Sievert beträgt 3,0 (90 % CI: 0,6 bis 7,2), die Dosiswirkungskurve zeigt also keine signifikante Relation. Das excess relative risk unter 15 Jahren berechnet sich zu 23 (90 % CI: 1,7 bis 88) und in der Altersgruppe 15 bis 46 Jahre zu 2,1 (90 % CI: 0,2 bis 6,0). Werden nur die Leukämien betrachtet, bedeuten die zwei Todesfälle in der gesamten Altersgruppe eine fünffache Übersterblichkeit, die mit $p=0,054$ allerdings nur marginal signifikant ist. Es ist sehr bemerkenswert, daß beide Fälle nach einer sehr niedrigen Dosis aufgetreten sind. Deshalb waren die Angaben beider Mütter durch eine zusätzliche Befragung überprüft worden. Beide hatten sich in einem typisch japanischen Haus aufgehalten. Die Daten zu ihrem Aufenthaltsort und zur Abschirmung konnten bestätigt werden.

Trifft der Befund der Arbeitsgruppe von Stewart, auf den im Kapitel **II.1.4.7.3** noch ausführlich eingegangen wird, zu, daß nach einer pränatalen Strahlenbelastung das excess relative risk der verschiedenen Tumorarten und auch Leukämien sich nicht wesentlich voneinander unterscheidet,

⁷ Daten der Inzidenzstudie ergänzt und Dosen korrigiert aufgrund der Angaben in der jüngsten Publikation zur Mortalität [22] sowie einer früheren Publikation [121]. Alte Dosis der Inzidenzstudie: Neutronendosis mit Eins bewertet. In der neuen Mortalitätsstudie ist das neuere Vorgehen der RERF, die Neutronendosen konstant und unabhängig von der Dosis im Vergleich zur Gammastrahlung der Atombomben mit Zehn zu bewerten, beibehalten worden. Zusätzlich wurde ein mittlerer Fehler der Dosimetrie von 35% berücksichtigt worden. Dies führt zu einer Verringerung der individuellen Dosen, die sich im Bereich höherer Dosen stärker auswirkt als im Bereich niedrigerer Dosen. Das Mädchen mit dem Wilmstumor überlebte zunächst, starb aber mit 35 Jahren an einem Magenkrebs, der von der RERF der Strahlentherapie bei der Behandlung des Wilmstumor zugeordnet worden und deshalb nicht gesondert gezählt worden ist.

müßten die oben angeführten Wert des excess relative risk für alle Tumorarten gemeinsam auch für die Leukämien zutreffen. Eine um 3,6 größere biologische Wirksamkeit einer Röntgenstrahlung im Vergleich zur Gammastrahlung der Atombomben unterstellt, errechnete sich für Leukämien im Kindesalter ein excess relative risk von 82,8. Das entspricht einer Verdoppelungsdosis von 12 mGy, ein Wert, der gut mit den Befunden nach einer medizinischen Strahlenbelastung in utero übereinstimmt.

Eine wichtige Besonderheit dieser Beobachtungen liegt darin, daß es sich um die erste Kohorte handelt, an der eine Auswirkung einer pränatalen Exposition auf die Krebshäufigkeit im Erwachsenenalter gezeigt werden konnte. Die anderen Untersuchungen hatten sich auf Tumore im Kindesalter beschränkt. Eine weitere Besonderheit ist, daß in allen Abschnitten der Schwangerschaft eine Exposition stattfand. Die medizinische Exposition während einer Schwangerschaft erfolgte weit überwiegend im dritten Trimester. Stewart hat darauf hingewiesen, daß in einem Kollektiv mit häufigerer Exposition im ersten Trimester auch entsprechend häufiger teratogene Effekte zu erwarten sind, die mit einer vermehrten Schädigung des Immunsystems verbunden seien und deshalb auch besonders ausgeprägt eine konkurrierende Mortalität auslösen. Darüber hinaus dürften die besonderen Lebensumstände der ersten Jahre nach den Atombombenexplosionen in der vorantibiotischen Ära konkurrierende Todesfälle bei einer präleukämischen Schwächung des Immunsystems wesentlich mehr gefördert haben als es in den Kohorten der Fall war, die nach einer medizinischen Strahlenbelastung in der Schwangerschaft untersucht worden sind.

II.1.4.3.9 Präkonzeptionelle Strahlenbelastung

Mit einem sehr großen Aufwand wurde das gesundheitliche Schicksal der Kinder verfolgt, deren eines oder beide Elternteile präkonzeptionell den Atombomben exponiert worden waren [72].

Bis zum Alter von 19 Jahren waren im Zeitraum von 1946 bis 1982 unter 31.150 Kindern von Eltern mit einer Gonadendosis von 10 mSv und mehr 16 Leukämien registriert worden, unter 41.060 Kindern von nicht exponierten Eltern 17. Die kombinierte Gonadendosis beider Eltern durch die Atombombenexplosionen betrug im Mittel 0,435 Sv. Die Steigerung der Leukämie-Inzidenz von etwa 20 % fand sich auch beim Vergleich der Inzidenz aller bösartigen Geschwülste [120]. In der Mortalitätsstudie waren in der erweiterten Kohorte mit einem mittleren Alter von 28,8 Jahren im Zeitraum von 1946 bis 1985 insgesamt unter 115 bösartigen Erkrankungen 44 Leukämien registriert worden, davon 49 Krebsfälle inklusive 30 Leukämien innerhalb der ersten 19 Lebensjahre [120]. Das

relative risk für Krebs betrug in der exponierten Gruppe 1,06, in den ersten 19 Lebensjahre 1,07. Das excess relative risk zeigte im linearen Modell für alle Krebserkrankungen und für alle Altersgruppen zusammen sowie für Personen unter 20 Jahren und für die Leukämien aller Altersgruppen eine Dosiswirkungskurve mit einer negativen Steigung. Lediglich für Leukämien der Gruppe unter 20 Jahren war die Steigung positiv. Das excess relative risk pro Sievert für Leukämien der Altersgruppe unter 20 Jahren hatte einen nicht signifikanten Wert von 0,021 mit 1,516 als obere Grenze des 95 % Vertrauensbereiches [122].

Sehr bemerkenswert sind die im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen präsentierten Analysen von wichtigen sozioökonomischen Merkmalen in Abhängigkeit von der Exposition, dem Geschlecht und dem Wohnort. Auch wenn diese Analysen im vergleichbaren Umfang für die Kohorte, die mithilfe der DS86 Dosimetrie auf Inzidenz und Mortalität der Exponierten selbst analysiert worden ist, nicht in der offenen Literatur vorliegen, ist die Mutmaßung zulässig, daß dort ähnliche Inhomogenitäten vorliegen. Immerhin charakterisieren die Autoren zusammenfassend ihren Befund, daß sie auf die grundsätzlichen Unterschiede zwischen der nicht exponierten Gruppe und den belasteten Atombombenopfern hinweisen. Bei den belasteten Atombombenopfern handelt es sich um eine städtisch geprägte Bevölkerung, während die nicht exponierte Gruppe sich sehr heterogen zusammensetzt: Während der Atombombenexplosion abwesende Städter, zugezogene Städter aus anderen japanischen Städten, Landflüchter und wieder heimkehrende ausgewanderte Japaner. Deshalb sind alle Differenzen, die lediglich im Vergleich der exponierten zu der nicht exponierten Gruppe beobachtet werden, nach ihrer Auffassung mit großer Vorsicht zu bewerten. Von Bedeutung sind mehr die Unterschiede innerhalb der einzelnen Dosisklassen. Allerdings muß beachtet werden, daß die sozioökonomischen Unterschiede auch hier die Wirkung den Atombomben verstärken oder aufheben können.

So fanden sich u.a. hochsignifikante Differenzen in der Häufigkeit von Blutsverwandtschaft in der Ehe in Abhängigkeit von der Exposition der Frauen zwischen beiden Städten. Das Alter der Mütter lag in Hiroshima deutlich höher als in Nagasaki und nahm besonders dort mit dem Ausmaß der Exposition zu. Da Männer im Alter zwischen 20 und 40 Jahren besonders häufig an der Front waren und das Alter der Frauen mit dem ihrer Ehemänner eng korreliert, beleuchtet dieser Befund auch abweichende familiäre Strukturen und ein unterschiedliches Ausmaß von Evakuierungen. Andererseits führte die Existenz von Gebäuden aus Beton, wie z.B. die Telefonzentrale in Hiroshima, in denen besonders häufig junge Frauen eingesetzt waren, zu einem relativ niedrigen Durchschnittsalter besonders der überlebenden Frauen in der höchst exponiertesten Dosisklasse. Sehr uneinheitlich stellt sich der Befund bei schlechten Wohnverhältnissen dar. Aus der Tatsache, daß sich hier zwar ein signifikanter Unterschied zwischen den Städten findet (Nagasaki mit wesentlich größerer Armut als Hiroshima),

aber kein eindeutiger Trend zur Dosis erkennbar ist, folgen tiefgreifende Differenzen in den Lebensumständen. Es kann davon ausgegangen werden, daß das Ausmaß der Zerstörung der Wohnungen und damit auch von Hab und Gut eng mit der Dosis korreliert. Wenn dieser Unterschied zum Zeitpunkt der Geburt der F₁-Generation nicht mehr sichtbar ist, müssen sich in Abhängigkeit von der Exposition entsprechend massive Änderungen der Lebensverhältnisse in den Jahren nach der Atombombenexplosion ereignet haben, die nach Ansicht der Autoren einen größeren Einfluß auf die gesundheitlichen Folgen gehabt haben können, als der zum Zeitpunkt der Datenerfassung vorgefundene ökonomische Status.

Die Anzahl von Schwangerschaften einer Mutter lag in Nagasaki höher als in Hiroshima und nahm in Nagasaki mit der Exposition zu. In Nagasaki fand sich hochsignifikant häufiger eine positive Lues-Serologie, allerdings unabhängig von der Dosisklasse. Die Häufigkeit induzierter Aborte lag in Hiroshima hochsignifikant über der in Nagasaki und nahm in beiden Städten nach dem Krieg deutlich zu, unterstützt von einer Erleichterung „therapeutischer“ Aborte durch die Regierung zur Kontrolle der Geburtenrate. Es existieren deutliche Unterschiede zwischen den Dosisklassen, allerdings ohne einheitlichen Trend. Die Tatsache deutlicher Unterschiede auch bereits vor der Atombombenexplosion beleuchtet unterschiedliche Lebensbedingungen in beiden Städten, auch in Abhängigkeit von der Wohnlage.