

II.1.4.6 Auswertung mit unterschiedlicher RBW der Neutronen

II.1.4.6.1 Einleitung

Durch die Dosisrevision DS86, die für Hiroshima eine erhebliche Reduktion der Neutronendosis und eine Zunahme der Photonendosis brachte, wurde der sog. City-Effekt stark vermindert. Dieser City-Effekt war bis dahin häufig als Folge der hohen Neutronendosis aufgefaßt und als Grundlage für die Berechnung der RBW der Neutronen aus der Atombombe verwendet worden. Nach der Dosisrevision berechneten Shimizu et al. mit einem linearen Dosis-Wirkungsmodell für beide Strahlenarten eine RBW der Neutronen in Relation zur Gammastrahlung der Atombombe von 52 ± 60 [90]. Eine linear-quadratisches Modell für Photonen und ein lineares für Neutronen ergaben eine ausgeprägte inverse Dosisabhängigkeit der RBW mit Werten von 27 bei 1 Gy, 60 bei 100 mGy und 149 bei 10 mGy. Derart hohe Werte für die RBW von Neutronen haben natürlich eine geringe Akzeptanz wegen der enormen Konsequenzen in der täglichen Praxis des Strahlenschutzes, wie z.B. die heftige öffentliche Diskussion dieses Themas im Zusammenhang mit der Bewertung der Neutronenstrahlung aus dem CASTOR demonstriert hat.

Zaider hat durch differenzierte Bewertung der Krebsmortalität in den beiden Städten für solide Tumore eine RBW von 70 ± 50 berechnet [123]. Durch Anpassung an die Daten von Shimizu et al. über das relative risk für Mortalität konnte er die Parameter der Dosiswirkungskurven auf einen quadratischen Parameter für beide Strahlenarten und einen negativen Parameter für eine exponentiell nach unten gekrümmten Dosiswirkungsbeziehung reduzieren, der als Ausdruck eines Zellkillingeffektes interpretiert wurde. Der Parameter für Zellkilling der Neutronen wurde 14fach größer bestimmt als der für Photonen.

Wegen des relativ niedrigen City-Effektes bleiben alle Versuche, eine RBW der Neutronen daraus abzuleiten problematisch. Dennoch ist es wichtig, die Anpassung einer Dosiswirkungskurve an die Daten der Atombombenopfer mit verschiedenen Werten für die RBW zu versuchen. Die Resultate vermitteln einen Eindruck von der möglichen Interpretationsbreite der Daten und welche Auswirkungen höhere RBW-Werte auf die Dosiswirkungskurve der lockerionisierenden Strahlung haben. Schließlich haben Streffer und die Strahlenschutzkommission geltend gemacht, hohe Werte für die RBW der Neutronen führten zwangsläufig zu drastisch niedrigeren Resultaten für die Wirkung der lockerionisierenden Strahlung als bisher angenommen [99, 109].

II.1.4.6.2 Methodik der Kurvenanpassung

Die folgenden Analysen gelten den wichtigsten Leukämietypen AML, CML und ALL. Sie verwendet die Daten des Leukaemia Incidence File HAEMA87.DAT, den die RERF mit dem Erzeugungsdatum 9.09.1994 zur Verfügung gestellt hat. Sie basieren auf den Formeln

$$\eta(D) = \rho(D) * \zeta(D)$$

mit

$$\rho(D) = \alpha_g D_g + \alpha_n D_n + \beta (D_g + D_n)^2$$

und

$$\zeta(D) = e^{-\gamma_g D_g - \gamma_n D_n - \delta (D_g + D_n)^2}$$

D bedeutet Dosis in Gray in jeder Dosisklasse, gewichtet mit den Personenjahren (PY); g und n kennzeichnen Gammastrahlung und Neutronen.

Bei der Anwendung des relative risk-Modells wird zum Resultat $\eta(D)$ (ERR) Eins addiert, um das relative risk zu berechnen. Das Ergebnis wird mit der background incidence pro 10.000 PY (b) und mit den Personenjahre jeder Dosisklasse (PY(D)) multipliziert, um die Anzahl der zu erwartenden Fälle in jeder Dosisklasse (E(D)) zu berechnen. Die Personenjahre waren jeweils auf Wanderung der Bevölkerung korrigiert. Zum Vergleich mit der Anzahl der beobachteten Fälle in jeder Dosisklasse (O(D)) wurde ein modifiziertes χ^2 nach Stewart und Kneale berechnet [101].

$$E(D) = (\eta(D) + 1) * b * PY(D)$$

$$\chi^2 = (O(D) - E(D))^2 / (O(D) + 2)$$

Bei Anwendung des absolute risk-Modells wurde zu dem Ergebnis $\eta(D)$ (EAR) die background incidence addiert und die Summe mit den Personenjahren jeder Dosisklasse multipliziert, um die Anzahl der erwarteten Fälle zu berechnen.

$$E(D) = (\eta(D) + b) * PY(D)$$

Alle Parameter, einschließlich des Wertes für den background, wurden iterativ so verändert, daß die Summe des χ^2 über alle Dosisklassen minimal wurde.

II.1.4.6.3 Resultate

Mit beiden Modellen, dem relative und absolute risk-Modell, wurden ähnliche Werte für die Summe des χ^2 erhalten (s. Tab. 2, S. 92), aber die Ergebnisse des relative risk-Modells erschienen plausibler.

Das absolute risk-Modell liefert einen negativen Wert für den background bei der CML für alle Altersklassen und bei der ALL in der Altersgruppe unter 15 Jahren. Das relative risk-Modell ist auch vereinbar mit der Beobachtung neuer Fälle in den achtziger Jahren. Deshalb wurde für die Ermittlung der Parameter in der Altersgruppe unter 15 Jahren ausschließlich mit dem relative risk-Modell gearbeitet. (s. Tab. 3, S. 93.). Ein positiver β Parameter für eine quadratische, konkav nach oben gekrümmte Kurve war immer mit einem negativen δ Parameter für die quadratische Komponente eines Zellkillingeffektes kombiniert. Beachtlich sind die sehr hohen Werte für RBW: 85 für ALL, 578 für AML und 165 für CML.

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.6 Auswertung mit unterschiedlicher RBW der Neutronen

Tab. 2: Parameters der Dosiswirkungskurve für ALL, AML und CML (alle Altersgruppen gemeinsam).

	ALL		AML		CML	
	EAR	ERR	EAR	EER	EAR	ERR
Background	0,0691	0,0687	0,298	0,295	-0,0997	0,095
α_g	0,12	2,23	0	0,423	0,416	5,05
α_n	16,7	189,55	83,2	244,494	86,112	833,25
RBW	139	85	-	578	207	165
β	0,275	4,15	0,693	2,32	0	0
γ	0,005	0	0	0	0,367	0,345
δ	0,034	0,0344	0,079	0,076	0	0
χ^2	4,87	4,86	8,69	9,13	17,3	17,41

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.6 Auswertung mit unterschiedlicher RBW der Neutronen

Tab. 3: Parameter der Dosiswirkungskurven (ausschließlich für das relative risk-Modell) für ALL, AML und CML (mittleres Alter bei Exposition unter 15 Jahre).¹

	ALL		AML		CML	
	Alter <15	alle Alter	Alter <15	alle Alter	Alter <15	alle Alter
Background	0,0159	0,0687	0,067	0,295	0,058	0,095
α_g	78,6	2,23	0	0,423	0	5,05
α_n	78,6	189,55	0	244,494	0	833,25
RBW	1	85	-	578	-	165
β	0	4,15	40,9	2,32	20,3	0
γ	0,13	0	0	0	0,3	0,345
δ	0	0,0344	0,37	0,076	0	0
χ^2	1,93	4,86	3,36	9,13	2,84	17,41

Bevor allerdings diese Werte der RBW mit den Qualitätsfaktoren und Strahlungswichtungsfaktoren verglichen werden, wie sie für den Strahlenschutz empfohlen worden sind, muß der hohe Energiebereich beachtet werden, den Straume neuerdings der Gammastrahlung aus den Atombombenexplosionen zugeordnet hat [107]. Er geht von etwa 3 MeV aus und damit einer etwa 3,6fach niedrigeren relativen biologischen Wirksamkeit verglichen mit einer Röntgenstrahlung von 250 kVp. Bezogen auf eine solche Röntgenstrahlung als Referenzstrahlung reduzieren sich die Werte für die RBW auf 23,6 für ALL, 160,6 für AML und 45,8 für CML.

Für ALL und AML erscheint der konkurrierende Zellkillingeffekt nicht so ausgeprägt zu sein wie für CML. Die AML zeigt einen quadratischen Parameter in der Dosiswirkungskurve, wie er auch von Preston et al. [79] mit einem ähnlichen Ergebnis berechnet worden ist. Da nahezu 50 % der

¹ CML, Alter <15: mit $\delta = 0.05$ resultiert statt eines γ ein $\beta = 14$ mit $\chi^2 = 2.88$

Atombombenopfer, die an einer radiogenen Leukämie erkrankt sind, eine AML hatten, ist es nicht verwunderlich, daß die Berechnungen des relative risk durch das BEIR V-Komitee für alle Leukämietypen gemeinsam ebenfalls zu einem quadratischen Parameter in der Dosiswirkungskurve führten [4].

Abb. 43 (S. 94) zeigt die Ergebnisse der Berechnungen als Dosiswirkungsfläche für AML. Hervorzuheben ist der Beitrag des Zellkillingeffektes zur Form der Fläche im Bereich hoher γ -Dosen.

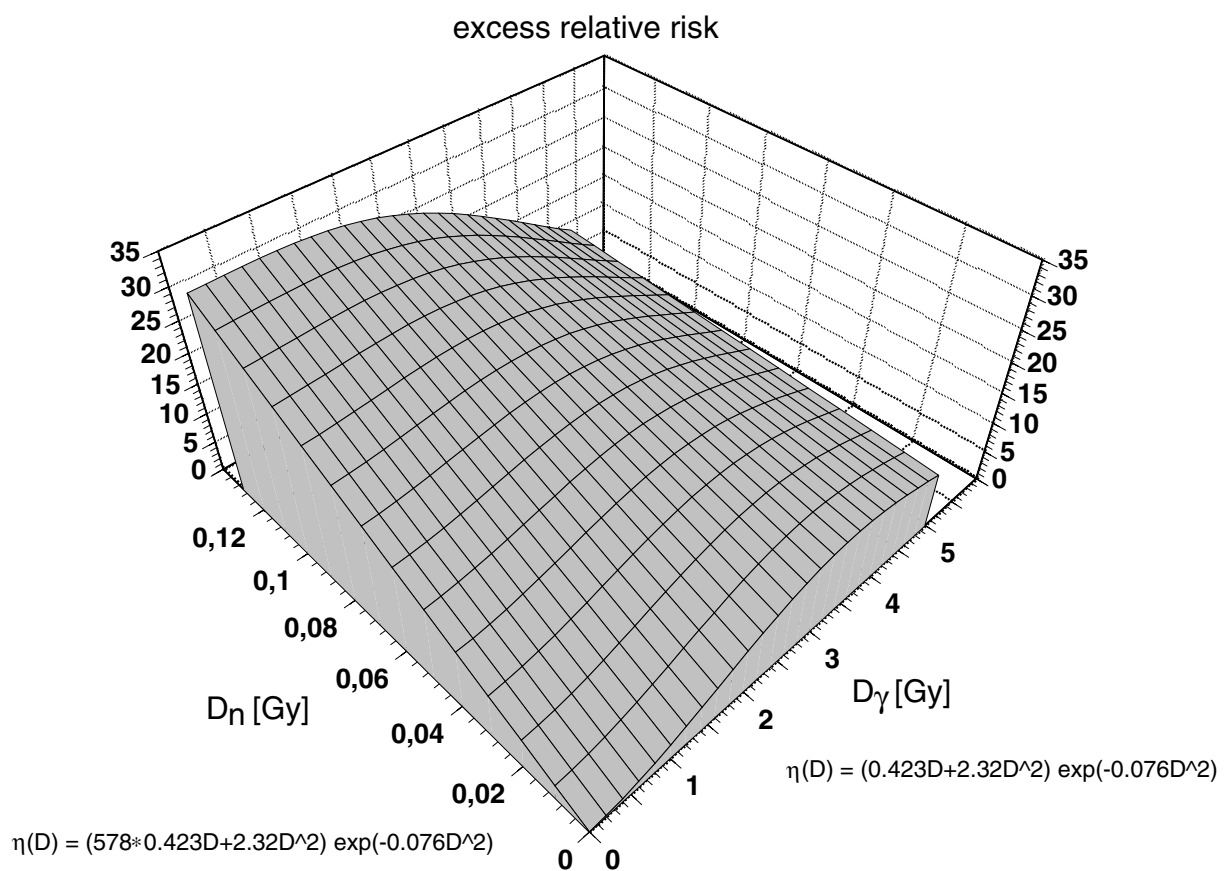


Abb. 43: Dosiswirkungsfläche für AML, relative risk-Modell, alle Altersgruppen

Bei einer Begrenzung der Berechnung auf die Altersgruppe mit einem mittleren Alter bei Exposition unter 15 Jahren resultieren völlig andere Ergebnisse (s. Tab. 3, S. 93). AML und CML verlieren für beide Strahlenarten die lineare Komponente. Bei der ALL ist eine steile lineare Komponente ohne einen quadratischen Parameter zu erkennen. Der α -Wert von 78,6 entspricht einer

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.6 Auswertung mit unterschiedlicher RBW der Neutronen

Verdoppelungsdosis von 12.7 mGy der Atombombenstrahlung und ist damit biologisch äquivalent zu 3.5 mGy einer 250 kVp- Röntgenstrahlung. Diese Werte für das relative risk beschreiben einen mittleren Wert für die Zeit 5-37 Jahre nach Exposition. Wegen des ausgeprägten TSE-Effektes ist der Wert des relative risk in den ersten Jahren nach Exposition wesentlich höher.

Für die im folgenden Abschnitt durchgeführten Vergleiche mit Beobachtungen nach Strahlentherapie mußten geschlechtsspezifische Analysen mit einer Einschränkung der Altersklasse durchgeführt werden. Die Resultate für Frauen mit einem Alter von mehr als 35 Jahren zeigt Tab. 4 (S. 95).

Tab. 4: Parameter der Dosis-Wirkungsrelation für ALL, AML und CML, Frauen >35 Jahre

	ALL	AML	CML
Background	0,0798	0,34	0,165
β	6,1	5,92	98
δ	0,047	0,065	4,51
χ^2	0,93	3,49	4,41

Die Analyse von Frauen und Männern der Altersgruppe 20-60 Jahre zeigt Tab. 5 (S. 96).

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.6 Auswertung mit unterschiedlicher RBW der Neutronen

Tab. 5: Parameter der Dosiswirkungskurve für ALL, AML und CML, 20-60Jahre ²

	ALL		AML		CML	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Background	0,0479	0,116	0,283	0,765	0,1	0,281
β	6,75	4,62	6,79	2,06	142	8,21
δ	0,037	0,167	0,146	0,055	4,61	0,147
χ^2	1,64	2,07	6,50	4,95	4,84	6,38

Speziell die Anpassung der Daten für die CML der Männer war teilweise schwierig und führte nicht immer zu eindeutigen Ergebnissen. Dies scheint sich auch in den Resultaten von Thompson et al. [110] zu zeigen. Sie hatten signifikant unterschiedliche Werte für den Background der CML in Hiroshima und Nagasaki erhalten, einen City-Effekt, für den es keine offensichtliche Erklärung gibt. Deshalb wurde bei den hier vorgestellten Anpassungen ein gemeinsamer Wert für den Background beider Städte verwendet. Aber nicht nur die Werte für den Background sind unterschiedlich, sondern auch die Inzidenz der CML. Insgesamt erhielten Thompson et al. in Nagasaki niedrigere Werte als in Hiroshima. Speziell eine CML der Männer ist in Nagasaki auch nach Exposition gegenüber der Strahlung der Atombombe ausgesprochen selten. Die hier verwendete Methodik ordnet diese Differenz dem wesentlichen Unterschied im Strahlenfeld beider Städte zu, den Neutronen. Dieses Ergebnis und damit die resultierenden hohen Werte für die RBW der Neutronen für CML kann deshalb ganz oder teilweise ein Artefakt sein, wenn es andere, bislang ungeklärte Gründe für den City-Effekt der CML gibt. Nicht zuletzt könnte das endemische Auftreten der ATL in Nagasaki auch Auswirkungen auf die Anfälligkeit der Einwohner für CML haben.

Bemerkenswert ist der außerordentlich starke Einfluß des Alters bei Exposition auf die Ergebnisse der Anpassung. Ausschließlich die Anpassung für ALL in der Altersgruppe unter 20 Jahren und der Einschluß dieser Altersgruppe bei der Anpassung für ALL, AML und CML lieferte einen α -Parameter für eine lineare Dosiswirkungskurve. Die älteren Altersgruppen lieferten lediglich einen β -Parameter für

² Im Fall der CML Männer bessere Anpassung mit $\chi^2 = 5.91$: $\alpha_n = 753$, $\delta = 0.089$ ($\alpha_r, \beta, \gamma = 0!$)

eine quadratische Dosiswirkungskurve. Nach der klassischen Interpretation quadratischer Dosiswirkungskurven könnte daraus geschlossen werden, daß es nur in den ersten beiden Dekaden des Lebens möglich ist, durch einen einzelnen Strahlentreffer mit hoher Empfindlichkeit die Transformation von Stammzellen in leukämische Zellen zu induzieren. Nach einer zeitgemäßen Interpretation sind quadratische Dosiswirkungskurven der Ausdruck einer zunehmenden Inaktivierung von Reparaturmechanismen im Bereich hoher Dosen. Dafür scheinen dann die Stammzellen mit zunehmendem Lebensalter empfindlicher zu werden.

Um eine bessere Einsicht in die Auswirkung des Zellkillingeffektes zu erhalten, soll die Dosiswirkungskurve für die lockerionisierende Strahlung separat betrachtet werden. Für die AML und CML zeigen die Kurven ein Maximum im Bereich von drei bis vier Gray, das bei der CML bei einem niedrigeren Wert liegt als bei der AML (s. Abb. 44, S. 98). Im Bereich hoher Dosen ist die AML der Typ mit dem höchsten excess relative risk. Umgekehrt kann im Bereich niedriger Dosen ein höheres excess relative risk für CML erwartet werden als für AML (s. Abb. 45, S. 99). In der Altersgruppe unter 15 Jahren zeigt die ALL die größten Werte des excess relative risk (s. Abb. 46, S. 100).

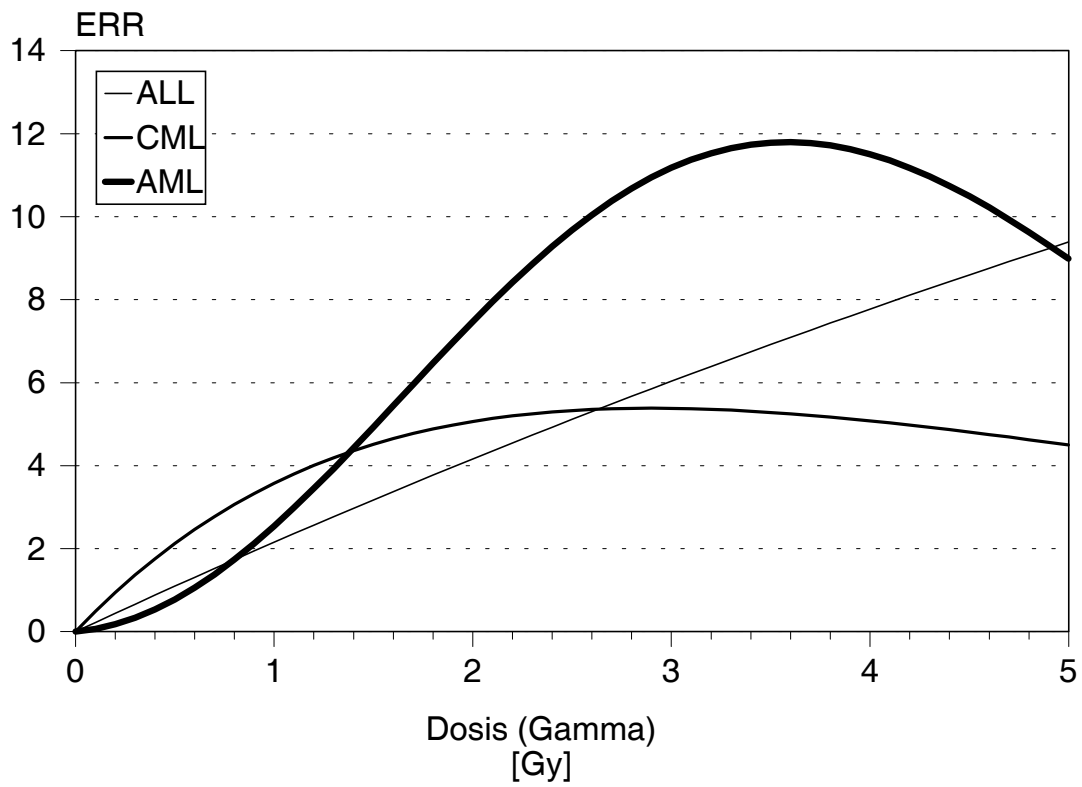


Abb. 44: Dosiswirkungskurve für die Gammastrahlung der Atombomben, relative risk-Modell, alle Altersgruppen

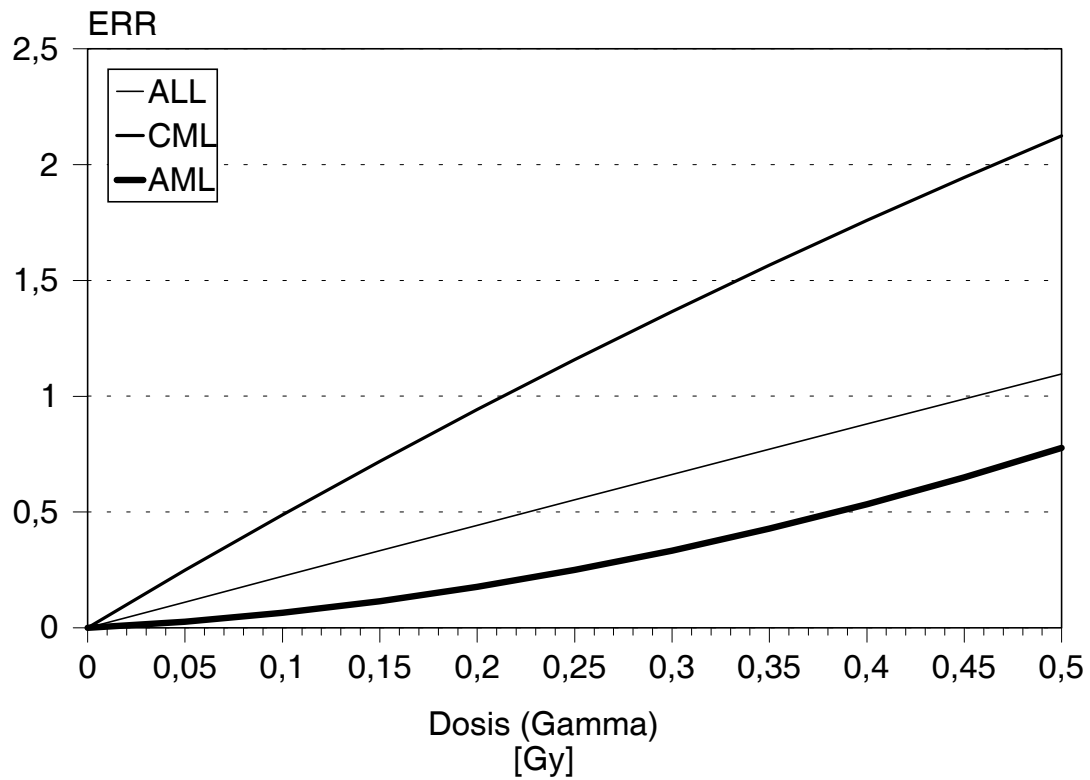


Abb. 45: Wie Abb. 44, S. 98, Bereich niedriger Dosen <100 mGy

Diese Ergebnisse sind auch bedeutsam für die Diskussion der retrospektiven Inzidenzstudie über Leukämien in der Elbmarsch. Sie zeigen, daß eine erhöhte absolute Anzahl von AML mit einem höheren relative risk für CML kombiniert sein kann.

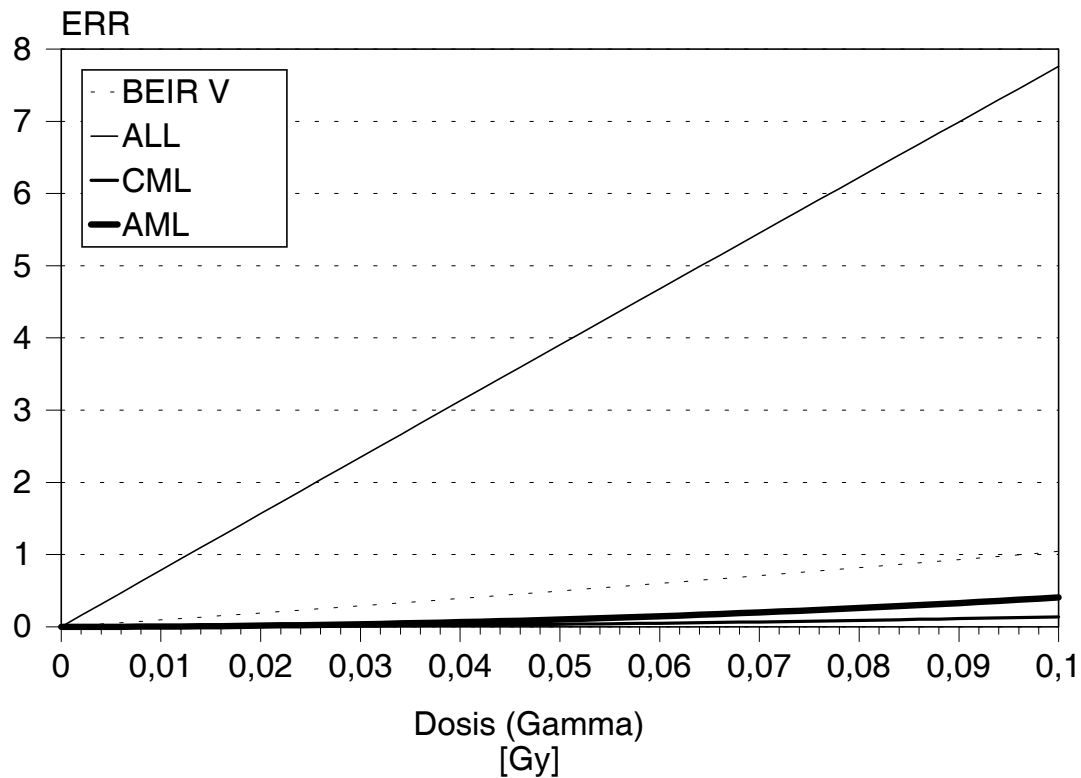


Abb. 46: Dosiswirkungskurve für die Gammastrahlung der Atombomben, relative risk-Modell, Alter <15 Jahre

Die Werte für das relative risk, die hier aufgeführt worden sind, sind deutlich höher als die von dem BEIR V-Komitee und der ICRP berechneten. Die Berechnungen dieser Komitees umfaßten alle Typen der Leukämie (ICD 204-207), also auch die ATL, soweit sie nicht als CLL falsch klassifiziert worden war. Die Einbeziehung der ATL, die keinerlei Reaktion auf eine Strahlenbelastung zeigte, dämpft die Dosis-Wirkungsrelation in der Gesamtgruppe. Die Hauptursache der Differenz dürfte aber darauf beruhen, daß auch unterhalb einer Dosis von vier Gray der Zellkillingeffekt berücksichtigt werden muß. Zugleich belegen die Ergebnisse, daß eine höhere RBW der Neutronen nicht zu einer Abflachung der Dosiswirkungskurve für lockerionisierende Strahlung führen muß.

II.1.4.6.4 Vergleich mit Beobachtungen nach einer Strahlentherapie

Um die Plausibilität der Auswirkung des Zellkillingeffektes und damit die verwendete Methode zur Bestimmung der risk-Faktoren zu überprüfen, sollen die Resultate mit den Ergebnissen aus den Studien über die Leukämie nach Strahlentherapie überprüft werden.

Zunächst wird dazu die Fall-Kontroll-Studie zur Leukämie-Mortalität nach Strahlentherapie des Cervix-Krebses herangezogen [12]. Für jede Dosisklasse wurde die Verteilung der Dosen in den Kompartments des Knochenmarkes, wie sie von Boice et al. verwendet worden waren, berechnet. Eingesetzt wurden die Parameter für Frauen mit einem Alter von mehr als 35 Jahren (Tab. 4, S. 95). Der Wert des excess relative risk in jedem Kompartment wurde mit dem relativen Anteil des Knochenmarks in diesem Kompartment gewichtet.

Die Form der beobachteten Dosiswirkungskurve ist charakteristisch für einen Zellkillingeffekt und deckt sich damit durchaus mit dem zu erwartenden Verlauf (s. Abb. 47, S. 102). Aber das quantitative Niveau zeigt eine Diskrepanz um etwa den Faktor Drei zwischen der beobachteten und der berechneten Kurve. Das Fehlen des für den Bereich niedriger Dosen berechneten Häufigkeitsgipfel kann dadurch hervorgerufen worden sein, daß die niedrigste therapeutische Dosis in der Praxis bereits höher lag, als es dem engen Dosisbereich des berechneten Gipfels entsprach. Die quantitative Differenz kann verschiedene Ursachen haben, z.B. kann aus medizinischen Gründen in diesem speziellen Kollektiv ein spezifischer Unterschied in der Empfindlichkeit herrschen. Auch eine Abweichung von der für die Berechnung der erwarteten Fälle pauschal angesetzten Zusammensetzung hinsichtlich des Alters bei Exposition, der Lebenserwartung und der Beobachtungszeit können dazu beigetragen haben. Vor allem kann der Unterschied auch darauf beruhen, daß die Berechnungen der gesteigerten Inzidenz gegolten haben und die Beobachtung der Mortalität in der Praxis eine hohe Dunkelziffer aufweisen kann, z.B. durch Todesfälle an inneren Blutungen (durch eine leukämieverursachte Thrombozytopenie), durch konkurrierende Infektionen (durch den Mangel an funktionstüchtigen Granulozyten bei der Leukämie), in der Phase einer aplastischen Anämie (als Ausdruck einer Knochenmarksinsuffizienz in der aleukämischen Phase einer akuten Leukämie oder bei einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) vor einer Transformation in eine offene Leukämie. Wenn für diese besonderen Phasen einer leukämischen Entwicklung eine abweichende Empfindlichkeit für eine Induktion durch Strahlung existiert, beeinflußt dies nicht nur in Kohortenstudien, sondern auch in Fall-Kontroll-Studien die Ergebnisse.

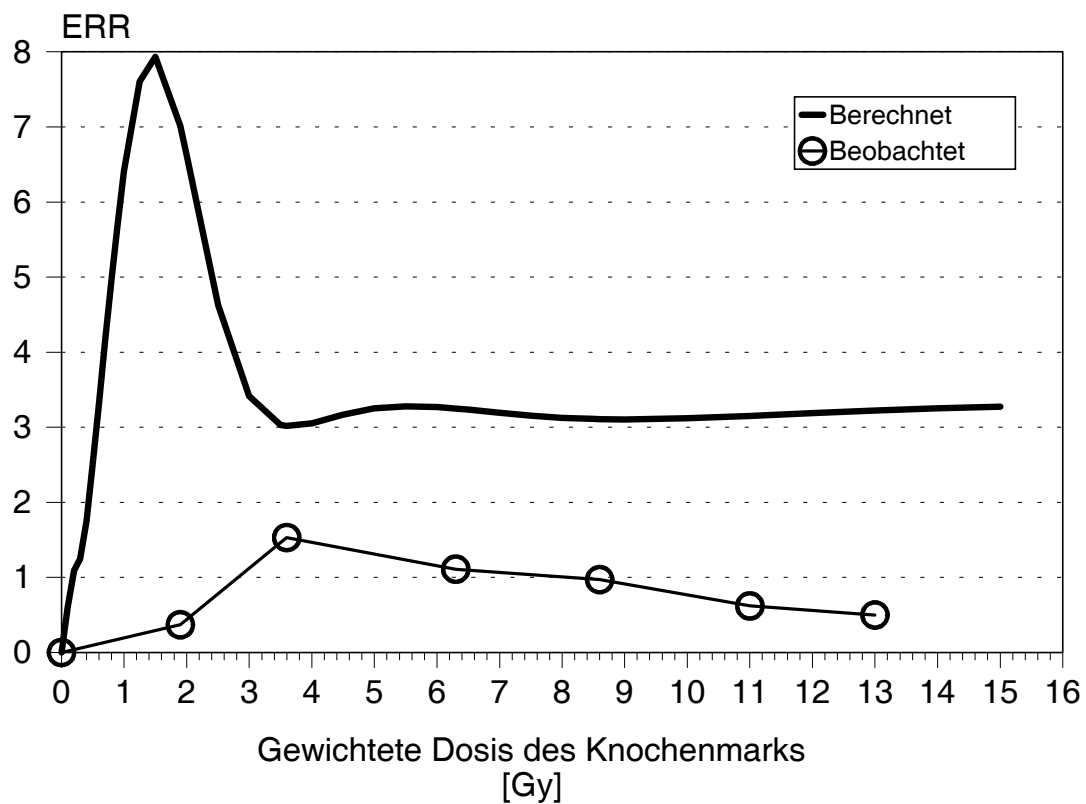


Abb. 47: Berechnete Dosiswirkungskurve für Leukämie nach Strahlentherapie eines Cervix-Krebses und Beobachtungen
Parameter s. Tab. 4 (S. 95), Daten: [12]

Als eine weitere mögliche Ursache dieser Diskrepanz ist zu diskutieren, daß Zellen mit einem Genom, das durch eine Exposition in eine Vorstufe zur Entwicklung einer Leukämie transformiert worden ist, eine erhöhte Strahlensensibilität besitzen und deshalb mit einer größeren Wahrscheinlichkeit bei einer fraktionierten Strahlentherapie durch die darauffolgende Fraktion wieder abgetötet werden.

Der Vergleich mit den Ergebnissen einer Kohorten-Studie von Frauen, die wegen einer gutartigen gynäkologischen Erkrankung einer Strahlentherapie unterzogen worden waren [41], liefert eine bessere Übereinstimmung in den Bereichen mit der niedrigsten und der höchsten Dosis. Jedoch wird auch hier der berechnete Gipfel der Inzidenz vermißt (s. Abb. 48, S. 104). Die Strahlendosis bei dieser Form der Therapie war etwa um eine Größenordnung niedriger als bei der Studie, die zuvor diskutiert worden war. Am häufigsten war eine Brachytherapie mit niedrigen Dosen eingesetzt worden, die im benachbarten Knochenmark wahrscheinlich nur in geringem Umfang zu einem Zellkillingeffekt geführt hat. Der Zellkillingeffekt wird deutlicher bei gewichteten Dosen von mehr als 0,5 Gy, die im Bereich des

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.6 Auswertung mit unterschiedlicher RBW der Neutronen

Beckens einer mittleren Dosis von 1,3 Gy entsprechen. Die Steigung im ersten Teil der Dosiswirkungskurve im Bereich niedriger Dosen unter 0,5 Gy zeigt eine gute Übereinstimmung der Beobachtungen mit dem berechneten Verlauf, insbesondere bei den Fällen nach einer Radiumtherapie (s. Abb. 49, S. 105). Dies ist von Bedeutung, da die Dosisleistung in diesen Fällen nur im Bereich einiger Zentigray pro Stunde lag und damit um mehr als eine Größenordnung niedriger war als bei einer Strahlentherapie durch externe Röntgen- oder Gammastrahlung.

Auf die Unterschiede in der zeitlichen Ausprägung in Abhängigkeit vom Typ der Leukämie wird in Kapitel II.1.4.7.6 ausführlich eingegangen. Dies gilt auch für die folgenden Studien nach einer Strahlentherapie, die hier lediglich zum Vergleich der Dosiswirkungsbeziehungen behandelt werden.

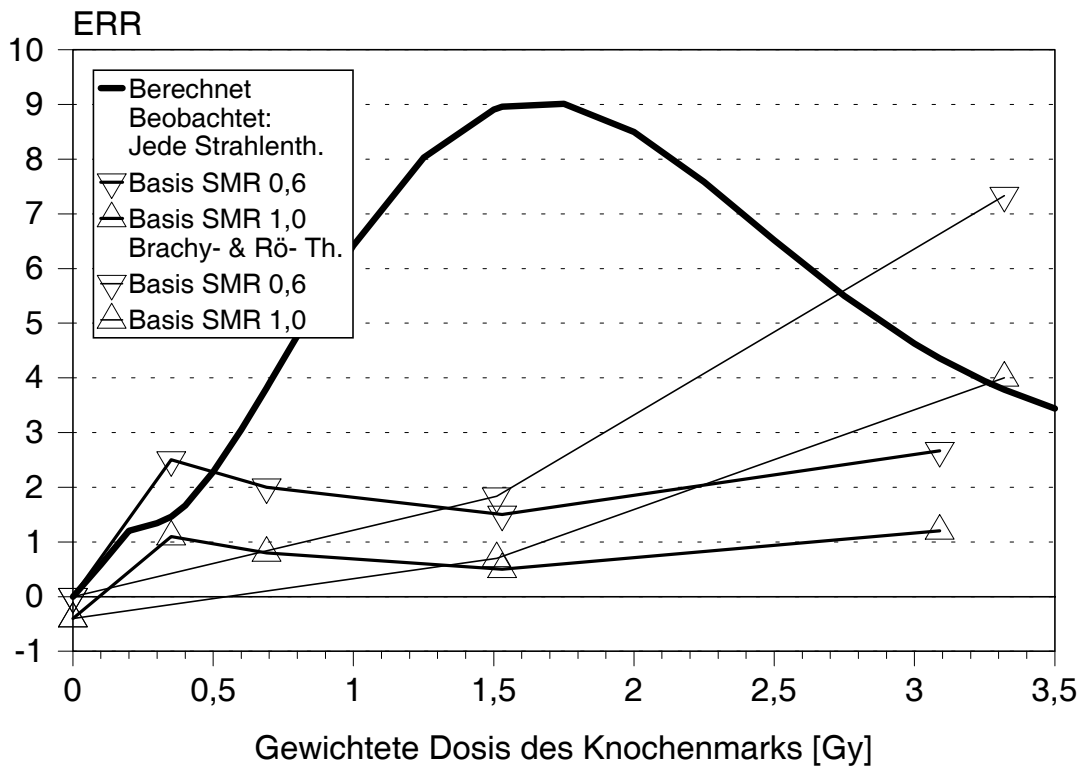


Abb. 48: Berechnete Dosiswirkungskurve für Leukämie nach einer Strahlentherapie gutartiger gynäkologischer Erkrankungen und Beobachtungen. Parameter s. Tab. 4 (S. 95), Daten: [41]
 Für die gemeinsame Gruppe „Brachytherapie und externe Röntgenstrahlen-Therapie“ (Brachy- & Rö-Th.), „brachytherapy and external-beam X-ray therapy“ der Originalarbeit, wurde die Dosisverteilung der Gesamtgruppe „Jede Strahlentherapie“ (Jede Strahlenth.), „any radiotherapy“ der Originalarbeit, benutzt. Die SMR der Gruppe „Keine Strahlentherapie“, „No radiotherapy“ der Originalarbeit, wurde auf 0,6 korrigiert wegen eines Falles von Leukämie, der in dieser Gruppe anlässlich der Revision der Dosen nachträglich gefunden worden war (Beobachtet vier statt drei Fälle; erwartet 6,30)). Die mittlere Dosis im Intervall „201-1100 cGy“ der Gruppe „Jede Strahlentherapie“ war mit 309 cGy statt des Wertes in table VI der Originalarbeit (209 cGy) angesetzt worden, da der ursprüngliche Wert nicht mit dem Wert in Fig. 3 der Originalarbeit und den Mittelwerten für dieses Intervall in den anderen Gruppen vereinbar war.

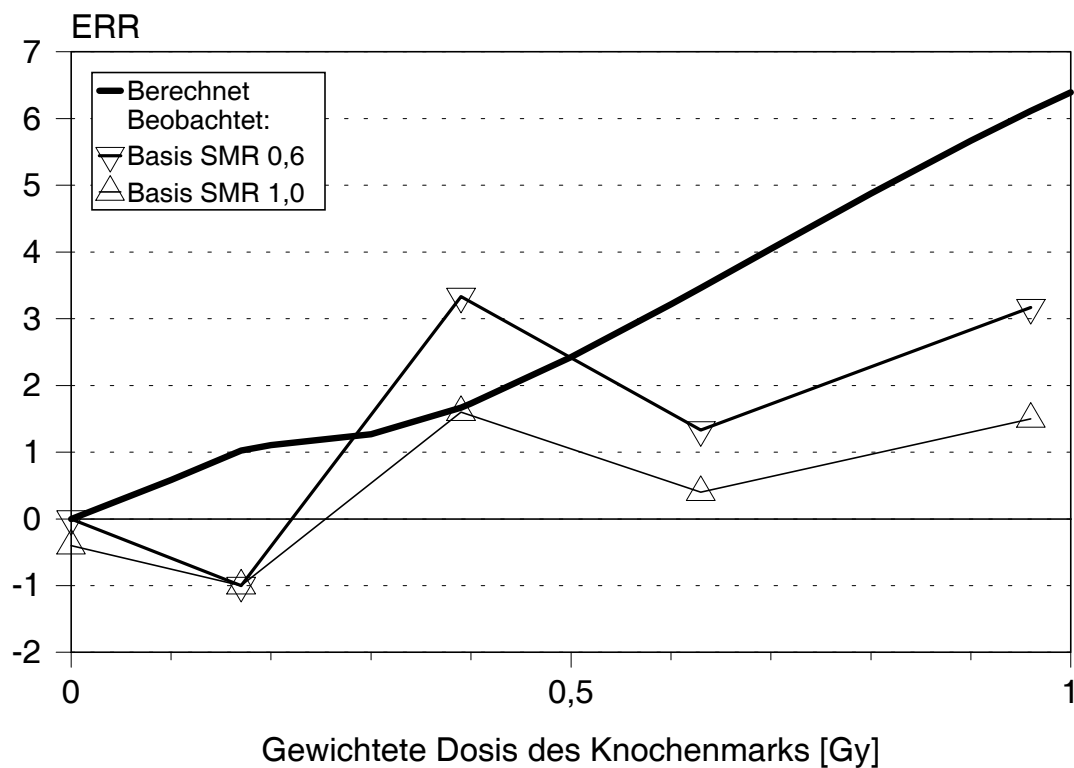


Abb. 49: Vergleich wie Abb. 48, S. 104, jedoch nur für Brachytherapie

Als nächstes Beispiel sollen die ermittelten Parameter mit den Ergebnissen der Studie über Leukämie-Mortalität nach Strahlentherapie der Spondylitis ancylosans [116] verglichen werden. Die Analyse wurde auf die Altersgruppe 20-60 Jahre beschränkt (s. Tab. 5, S. 96). Für jede Dosisklasse wurde die Verteilung der Dosen in den Kompartments des Knochenmarkes entsprechend den Werten, die Weiss et al. verwendeten, berechnet. Das excess relative risk in jedem Kompartment wurde entsprechend dem relativen Anteil des Knochenmarks in diesem Kompartment gewichtet. Eine Relation von Männern zu Frauen von 83,5:16,5 % wurde zugrunde gelegt. Das excess relative risk wurde gegen den Basiswert der Gruppe mit der Dosis Null (0,57) und gegen den Wert 1,00 im Vergleich zum nationalen Sterberegister berechnet.

Die beobachteten Werte des excess relative risk liegen in der gleichen Größenordnung wie nach den Berechnungen erwartet (s. Abb. 50, S. 106). Allerdings entsprechen die einzelnen beobachteten Werte nicht der berechneten Form der Dosiswirkungskurve. Die enorme Fluktuation der beobachteten Werte

sollte vor eine Überinterpretation der Abweichungen warnen. Die beobachteten Werte sind grundsätzlich mit einem Modell vereinbar, das den Zellkillingeffekt berücksichtigt.

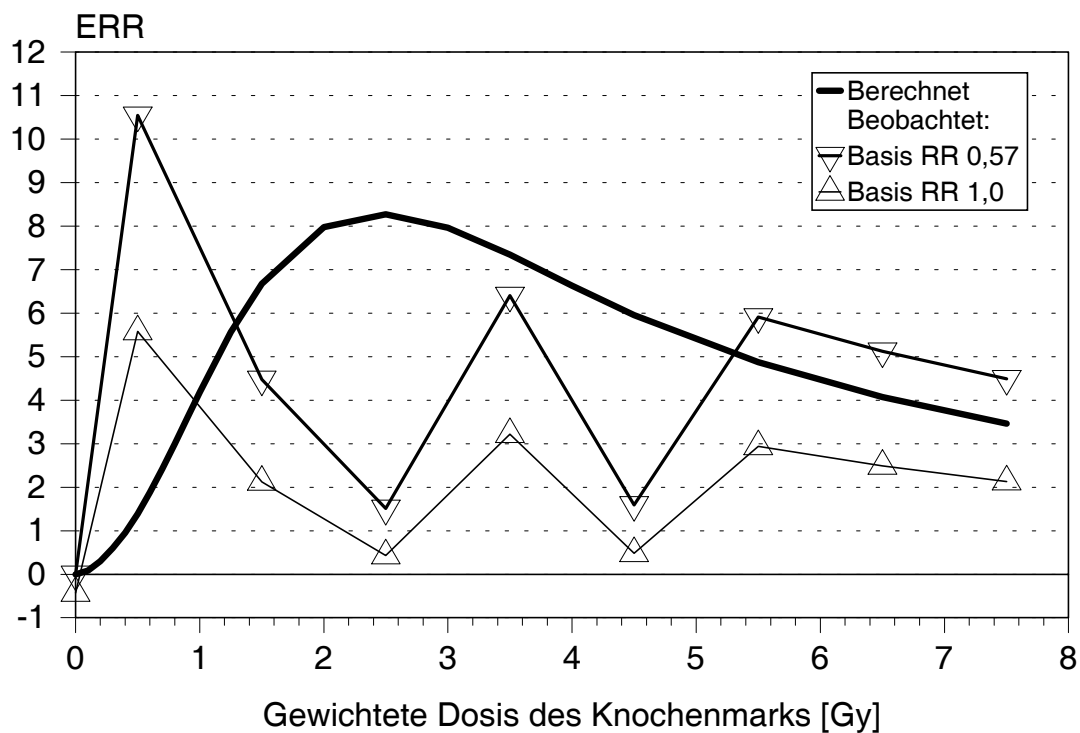


Abb. 50: Berechnete Dosiswirkungskurve für Leukämie nach Strahlentherapie einer Spondylitis ankylosans und Beobachtungen
Parameter s. Tab. 5 (S. 96), Daten: [116]

Kranke, die nur eine einzige Behandlungsserie erhalten hatten und deshalb wohl nicht zu den höchsten Dosisklassen zählen, waren nur 9 Jahre verfolgt worden. Das kann zu einer Untererfassung besonders in der mittleren Dosisklassen geführt haben. Denn in diesem Dosisbereich ist wegen der linear-quadratischen Dosiswirkungskurve bereits mit einer überproportionalen Zunahme der AML zu rechnen, die sich auch noch wesentlich später als 9 Jahre nach der Exposition manifestieren kann.

Das sehr unterschiedliche quantitative Niveau der Vergleichbarkeit kann vielfältige Ursachen haben. Neben Differenzen in der Verteilung der Population in der Nachbeobachtungsperiode und damit einer unterschiedlichen Auswirkung des TSE-Effektes muß auch diskutiert werden, ob die

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.6 Auswertung mit unterschiedlicher RBW der Neutronen

strahlenempfindlichen Stammzellen tatsächlich im Körper so verteilt sind, wie es der gewählten Kompartimentierung des Knochenmarks entspricht oder ob überhaupt eine Korrelation zwischen der Verteilung der maligne transformierbaren Stammzellen und dem Knochenmark besteht. So ist denkbar, daß embryonale Stammzellen in der Leber und Milz maligne transformiert werden, die in der Blutbildung des Erwachsenen normalerweise keine Rolle spielen. Immerhin finden sich im Rahmen myeloproliferativer Krankheiten in diesen Organen teilweise ausgeprägte Herde einer extramedullären Blutbildung. Dies wird als Reaktivierung einer Blutbildung aus embryonaler Zeit gedeutet. Bei der Strahlentherapie der Spondylitis wurden diese Organe sicher bedeutend stärker belastet als bei der einer gynäkologischen Strahlentherapie. Durch eine Exposition dieser Organe könnte das effektive belastete erythropoetische Areal vergrößert worden sein. Es ist sogar denkbar, daß solche embryonalen Stammzellen eine größere Strahlensensibilität aufweisen.

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

II.1.4.7.1 Einleitung

Dieses Kapitel baut auf den Darstellungen über die Leukämien der Atombombenopfer auf. Auch historisch wurden die beschriebenen Beobachtungen dokumentiert, nachdem die auffällige Häufung der Leukämien unter den überlebenden Atombombenopfern veröffentlicht worden war. Bei den Atombombenopfern stand von der Anzahl der Fälle und damit auch von der Augenfälligkeit der Erscheinung her die Leukämien der Erwachsenen im Vordergrund. Erst weitere Beobachtungen führten die besonders hohe Strahlenempfindlichkeit der Kinder vor Augen. Die Bewertung von Leukämien nach einer präkonzeptionellen und pränatalen Strahlenbelastung durch die Atombomben wirft besondere Probleme auf und war deshalb im Kapitel **II.1.4.3** nach einer Behandlung der grundsätzlichen Erkenntnisse vorgenommen worden. Die folgenden Darstellungen der Leukämien nach einer Exposition gegenüber lockerionisierenden Strahlen in der Medizin werden gegenläufig geordnet. Nach Betrachtung der Folgen einer präkonzeptionellen Exposition werden die Exponierten nach ihrem Alter zum Zeitpunkt der Strahlenbelastung abgehandelt.

Die besondere Problematik der Leukämie nach Inkorporation von Radionukliden zur Strahlentherapie und in der Diagnostik bleibt ausgespart. Schließlich geht es hier nicht um die Frage, ob auch inkorporierte Radionuklide, die lockerionisierende Strahlen aussenden, Leukämien verursachen können, sondern vielmehr um Analysen der Dosis-Wirkungsrelation. Dazu können aber diese Beobachtungen nur sehr eingeschränkt oder gar nicht herangezogen werden. Leukämien nach einer Kombination einer Strahlentherapie mit einer Chemotherapie durch alkylierende Substanzen werden wegen der damit verbundenen Besonderheiten im Kapitel **II.1.4.9** behandelt.

II.1.4.7.2 Präkonzeptionelle Strahlenbelastung

Obwohl die folgenden Studien mehr qualitative als quantitative Hinweise liefern, sollen sie hier behandelt werden, da die Frage einer Auslösung von Leukämien durch eine präkonzeptionelle Strahlenbelastung bereits im Grundsatz kontrovers diskutiert wird und Fragen der Dosis-Wirkungsrelation dagegen in den Hintergrund treten.

Die aufsehenerregende Arbeit von Gardner et al. [23], das Cluster kindlicher Leukämien um die WAA Sellafeld sei signifikant mit einer präkonzeptionellen beruflichen externen Strahlenbelastung der Väter, vor allem in den letzten Monaten vor der Konzeption, korreliert, hat viele Überprüfungen induziert, die mehr Befunde gegen eine Korrelation mit der externen beruflichen Dosis beitrugen als dafür. Möglicherweise bestand eine Korrelation in der Studie von Gardner et al. zwischen der externen Dosis und einer Belastung durch inkorporierte Radionuklide, denn eine Studie am OSCC fand die stärkste Korrelation kindlicher Leukämien mit diesem qualitativen Merkmal [98]. Ein weiterer wichtiger Befund der Studie von Sorahan et al. war, daß neben den Leukämien auch Lymphome und solide Tumore vermehrt auftraten, sogar mit höheren Werten des relative risk. Shu et al. [93] fanden in Schanghai bei einer Fallkontrollstudie einen hochsignifikanten Trend der Häufung kindlicher Leukämien zur Anzahl präkonzeptionell beim Vater durchgeführter röntgendiagnostischer Maßnahmen, wobei nicht nach Art der Untersuchung differenziert worden war (s. Tab. 6, S. 110). ALL wurde wesentlich häufiger gefunden als ANLL, die als diagnostische Sammelgruppe vor allem die AML enthält. Der dosisproportionale Trend war für beide Gruppen hochsignifikant. Grundsätzlich fällt bereits in der niedrigsten Dosisgruppe eine Unterrepräsentation der ALL auf. Die jährliche Inzidenz der ALL betrug in Schanghai in den Jahren 1974 bis 1985 nur 1,73 pro 100.000 Kinder im Alter bis zum 14. Lebensjahr. Die Ursache könnte in Schwierigkeiten bei der Differentialdiagnostik liegen, aber auch am vorzeitigen Tod durch Infektionen nicht nur vor Diagnose, sondern, nach der Stewart-Hypothese¹, vor Ausbruch der Erkrankung in medizinisch nicht optimal versorgten Regionen.

¹ Alice Stewart hat folgende Hypothese aufgestellt: Die Kinder, die aufgrund einer pränatalen Strahlenbelastung eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit haben, an einem (nach A.S.) „RES-Tumor“ zu erkranken, d.h. an einem nicht soliden Malignom, haben auch eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit für Infekte. Unter Lebensbedingungen mit erhöhter Infektiosität und schlechterer ärztlicher Versorgung sterben diese Kinder mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit an einer konkurrierenden Infektion, bevor sie an einer Leukämie oder an einem Lymphom erkranken könnten. Sie hat mit ihren Mitarbeitern an Hand des OSCC gezeigt, daß mit Ausnahme des Clusters von Sellafeld alle Cluster von Leukämie im Kindesalter in Großbritannien als relative Erhöhung der Leukämieinzidenz in ländlichen Bereichen um Orte mit scheinbar paradox erniedrigter Leukämieinzidenz (sog. black holes im Bereich großstädtischer Ballungsräume) interpretiert werden können [52].

Es bestätigt deshalb ihre Hypothese, wenn in einer Fall-Kontroll-Studie ohne begleitende Kontrolle auf Effekte einer konkurrierenden Mortalität Kinder mit Infekterfahrung in Kindergärten und -horten eine niedrigere Leukämie-Inzidenz haben [47]. Geradezu makaber muß es im Licht dieser Hypothese klingen, wenn aus diesem Befund der Ratschlag an die Eltern abgeleitet wird, ihre Kinder nicht zu sehr zu behüten, sondern sie durch Exposition gegenüber Infekten immunologisch zu trainieren und so ihre Gefährdung zu vermindern, an einer Leukämie zu erkranken.

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

Tab. 6: Präkonzeptionelle Röntgendiagnostik beim Vater und kindliche Leukämie
Anzahl der Fälle (n) und Odd Ratios des Fall-Kontroll-Vergleiches (OR) in Abhängigkeit von
der Anzahl präkonzeptioneller röntgendiagnostischer Maßnahmen (n Rö)
Die Trends waren für beide Leukämietypen mit $p < 0,01$ signifikant
Daten nach [93]

n Rö	ALL n	ALL OR	ANLL n	ANLL OR
1-5	100	1	55	1
6-10	46	1,9	18	1,3
≥ 11	26	2,6	20	3,7

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

Tab. 7: Präkonzeptionelle Röntgenuntersuchungen des Gastrointestinaltraktes und des Thorax beim Vater und kindliche Leukämie.
 Odd Ratios des Fall-Kontroll-Vergleiches (angepaßt für Alter, Bildung und Alkoholkonsum des Vaters; Zahl der Untersuchungen:
 Unterer und oberer Gastrointestinaltrakt (GIT) jeweils linker Wert 1, jeweils rechter Wert >1
 Thorax jeweils linker Wert 1-4, jeweils rechter Wert >9
 In Klammern zu den Diagnosen die Anzahl der Fälle, zu den Odd Ratios jeweils Signifikanz des Trends
 Daten nach [94]

	ALL (n=191)	AML (n=79)
Unterer GIT	3,36-3,76 (p<0,01)	1,02-0,19 (p=0,25)
Oberer GIT	1,37-2,71 (p=0,04)	1,65-5,31 (p=0,07)
Thorax	0,93-2,21 (p=0,08)	2,93-1,08 (p=0,10)

Shu et al. [94] haben in den USA und Kanada die Auswirkungen einer präkonzeptionellen Strahlenbelastung der Väter grundsätzlich bestätigt. Eine Differenzierung nach Untersuchungstyp ergab nach röntgendiagnostischen Maßnahmen im Bauchbereich für ALL eine signifikante Korrelation, für Untersuchungen im Brustbereich war die Korrelation nach Auffassung der Autoren marginal (s. Tab. 7, S. 111). Für AML, deutlich seltener als ALL, fehlte durchweg eine Korrelation, sie erreichte nur in der Gruppe des oberen Bauchraumes marginale Werte.

II.1.4.7.3 Pränatale Strahlenbelastung

Am Beginn der Analyse von Auswirkungen einer pränatalen Strahlenbelastung muß eine Verbeugung vor Alice Stewart und ihrem Lebenswerk stehen. Trotz z.T. heftigster Kontroversen, persönlicher Angriffe und, bestenfalls, Ignoranz der Befunde bis in die heutige Zeit, wurde ihr Lebenswerk immer wieder bestätigt. Es kann heute als akzeptiert gelten und hat deshalb zurecht als historischer Meilenstein der strahlenbiologischen Forschung Eingang in die radiologische Lehrbuchliteratur gefunden [71].

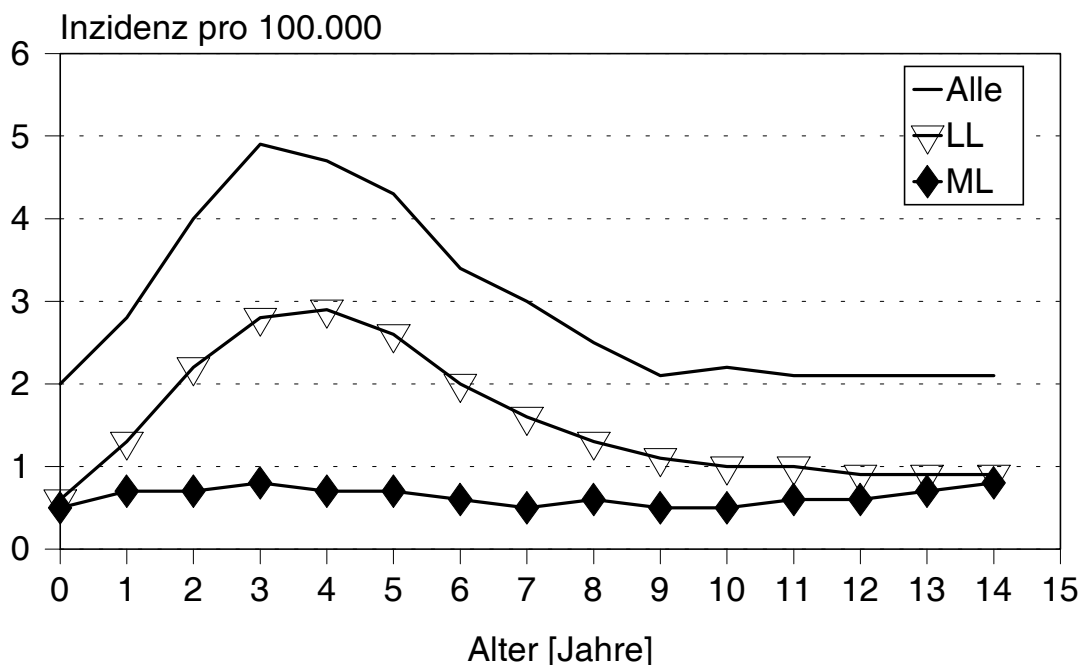


Abb. 51: Inzidenz der Leukämie im Kindesalter nach den Daten des OSCC
 Die Differenz zwischen der gesamten Häufigkeit und der Summe der lymphatischen Leukämie (LL) und der myeloischen Leukämie (ML) entspricht der Inzidenz der akuten Stammzell-Leukämie
 Daten nach [8]

Die Häufigkeitsverteilung und die Altersverteilung der verschiedenen Leukämietypen zeigen eine weitgehende Übereinstimmung mit den Befunden heutiger Register (Abb. 51, S. 112), wenn auch auf niedrigerem absoluten Niveau. Vermutlich verbergen sich in der Gruppe der akuten Stammzell-

Leukämien (ASL) zahlreiche Fälle von ALL. Dafür spricht auch die sehr ähnliche Altersverteilung der zusätzlichen Fälle von lymphatischer Leukämie und Stammzell-Leukämie nach Röntgenuntersuchungen der Mutter während der Schwangerschaft im Gegensatz zu der davon abweichenden Altersverteilung der myeloischen Leukämie (Abb. 52, S. 113 bis Abb. 54, S. 115).

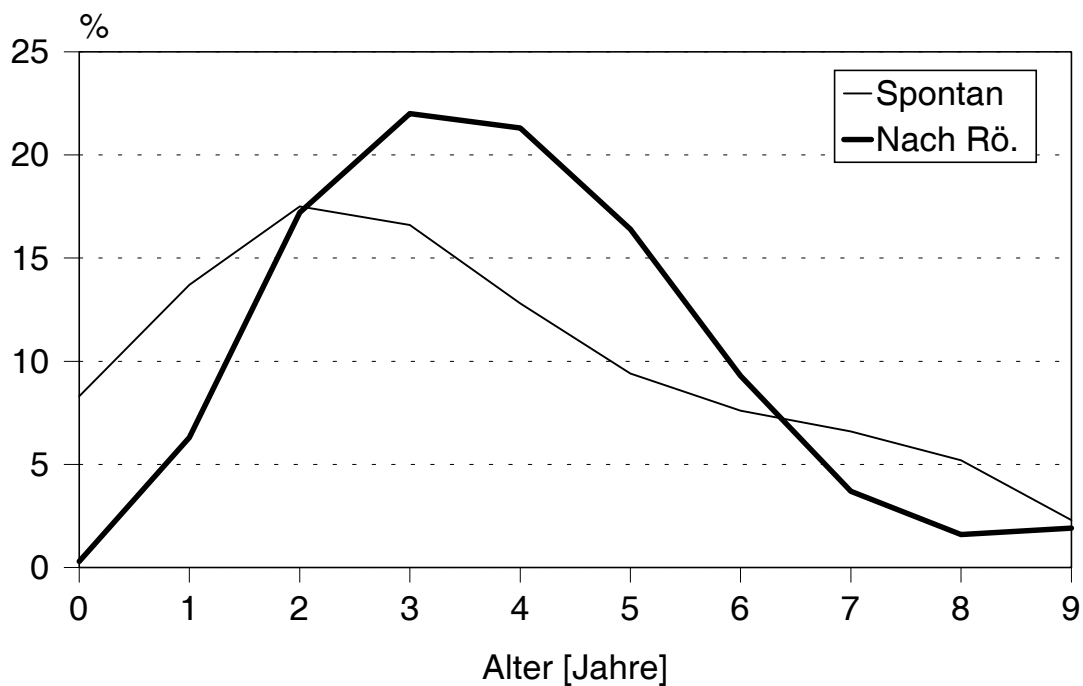


Abb. 52: Lymphatische Leukämien im Kindesalter nach Röntgenuntersuchungen der Mutter während der Schwangerschaft.
Relative Altersverteilung der zusätzlich aufgetretenen Fälle bis zum 10. Lebensjahr im Vergleich zur Häufigkeitsverteilung der spontanen Fälle
Daten nach [101]

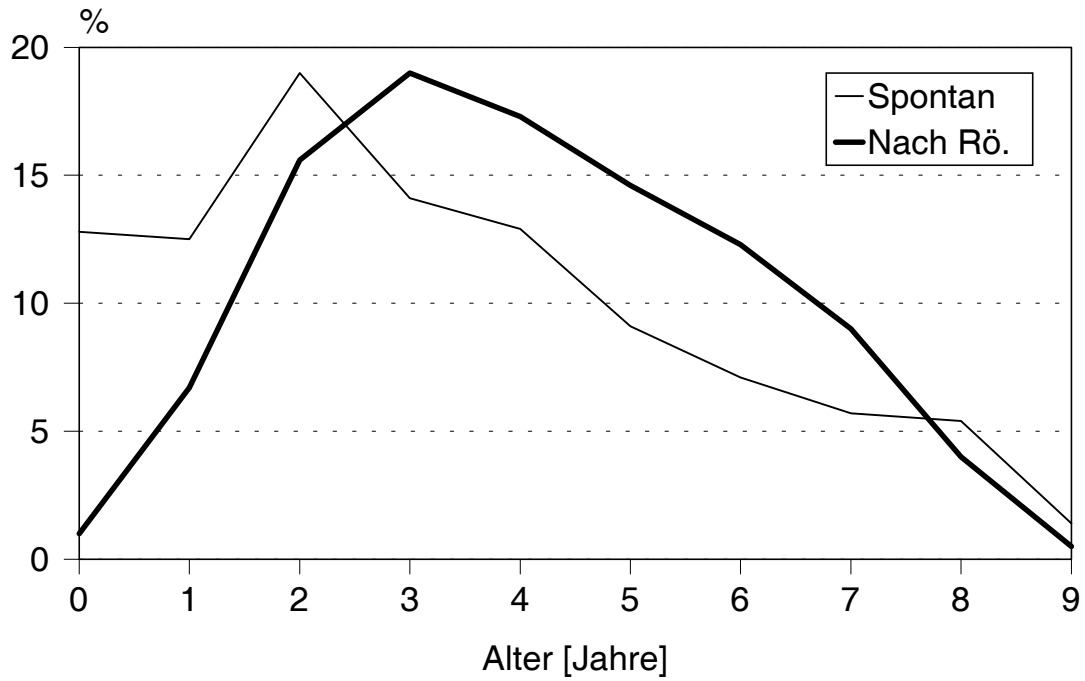


Abb. 53: Stammzell-Leukämien im Kindesalter nach Röntgenuntersuchungen der Mutter während der Schwangerschaft
Sonst wie Abb. 52, S. 113

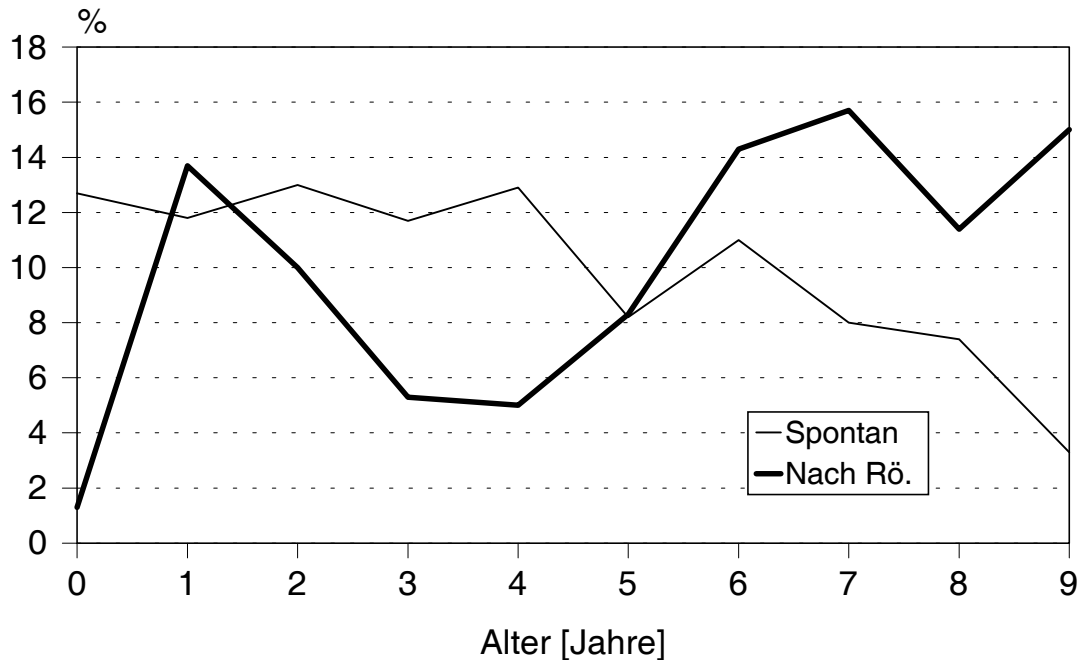


Abb. 54: Myeloische Leukämien im Kindesalter nach Röntgenuntersuchungen der Mutter während der Schwangerschaft
Sonst wie Abb. 52, S. 113

Die differentialdiagnostischen Probleme treten aber weitgehend in den Hintergrund, da das relative risk sich nicht nur unter den verschiedenen Leukämietypen, sondern auch zwischen Leukämien und soliden Tumoren nicht charakteristisch unterscheidet. Die Verdopplungsdosis liegt sehr niedrig, um 10 mGy, andere Studien ergaben an wesentlich kleineren Gruppen Werte um 15 mGy (s. Tab. 8, S. 116). Obwohl von der Zahl der untersuchten Fälle und damit von der statistischen Aussagekraft um Größenordnungen geringer, werden zum Vergleich zwei neuere Untersuchungen mit aufgeführt. Sie haben die Befunde Stewarts an Zwillingen überprüft und bestätigt. Damit wird der bereits theoretisch fragwürdige Einwand auch empirisch entkräftet, die Häufung von Tumoren nach Strahlenbelastung in der Schwangerschaft beruhe darauf, daß vorzugsweise Mütter wegen einer medizinischen Indikation geröntgt worden seien, deren Kinder zugleich genetisch für eine Tumorerkrankung in diesem Ausmaß prädestiniert gewesen seien. Das ungläubige Erstaunen, das der hohen Empfindlichkeit des Kindes in utero entgegengebracht wurde, erklärt wohl die große Zahl von Studien zu diesen Expositionsbedingungen, deren Zusammenstellung hier nicht nochmals erfolgen muß [114]. UNSCEAR wichtete die Resultate dieser Studien entsprechend der Zahl der Beobachtungen und erhält

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

ein relative risk von 1,39 (95% CI: 1,31-1,47), das nur unwesentlich von dem Wert abweicht, mit dem das OSCC zitiert wird (1,40). Dies ist insofern auch nicht erstaunlich, da der überwältigende Umfang der Daten aus dem OSCC auch das weitaus größte Gewicht in der Zusammenstellung besitzt.

Tab. 8: Leukämie nach pränataler Exposition gegenüber Röntgenstrahlung
Anzahl der Fälle, relative risk (RR), excess relative risk (ERR), von den Autoren geschätzte Strahlenbelastung des Fötus (mGy), ERR/Gy, Verdoppelungsdosis (VD) und Autoren der Studien [8], [27], [83]

Fälle	RR	ERR	mGy	ERR /Gy	VD [mGy]	Autoren
4052	1,5	0,5	5	103	10	Bithell, Stewart
13	1,6	0,6	10	60	17	Harvey et al.
29	1,7	0,7	10	70	14	Rodvall et al.

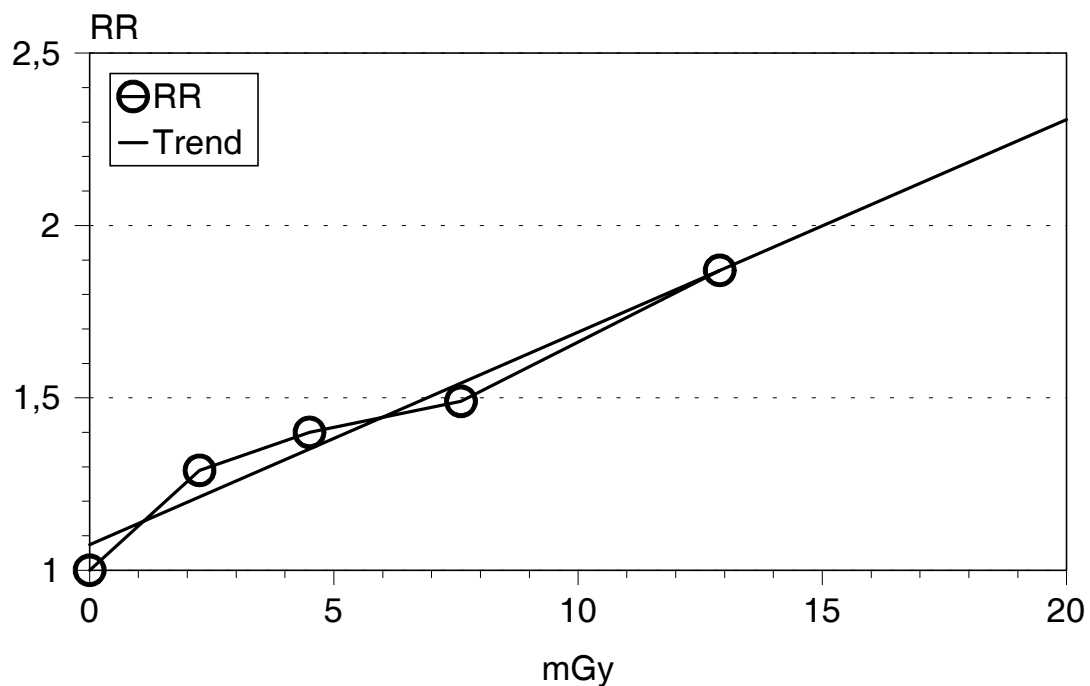


Abb. 55: Relative risk für maligne Tumore im Kindesalter
 Auswertung der Daten von Stewart et al. [101] mit revidierter Dosimetrie durch Newcombe und McGregor [73]

Folgt man einer kritischen Analyse des Belastungsmusters durch Newcombe et al. [73], errechnet sich auch für die Kinder des OSCC eine mittlere Strahlenbelastung von 7,05 mGy und damit eine Verdopplungsdosis um 15 mGy (Abb. 55, S. 117). In neueren Auswertungen weist Bithell darauf hin, daß das relative risk über den Zeitraum der Datenerhebung hinweg stark zurückging [7]. Möglicherweise lag dies an einem Rückgang der medizinischen Strahlenbelastung durch den technischen Fortschritt. Gemittelt über die ersten 15 Lebensjahre rechnet er mit einer Verdoppelungsdosis um 20 mGy.

Die Verdoppelungsdosis scheint außerordentlich stark vom Alter des Föten bei Belastung abhängig zu sein. Während im dritten Trimester, es prägt von der Häufigkeit her den gesamten Durchschnittswert, die Verdoppelungsdosis dem Durchschnittswert der Gesamtstatistik entspricht, ist das zweite Trimester um mehr als das Doppelte unempfindlicher (s. Abb. 56, S. 118).

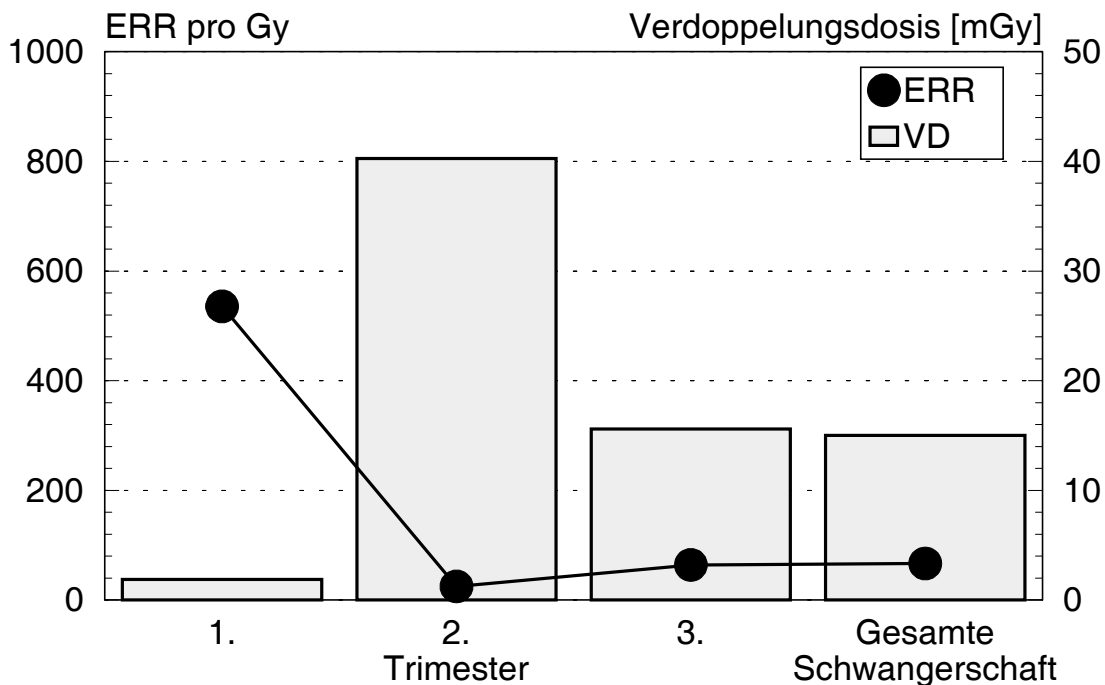


Abb. 56: Malignome im Kindesalter nach Röntgenuntersuchung der Mutter in verschiedenen Zeitabschnitten der Schwangerschaft
 Excess relative risk pro Gray (links) und Verdoppelungsdosis (rechts) für Daten nach Bithell und Stewart [8]
 mittlere Dosis korrigiert nach Newcombe und McGregor [73]
 Dosis der einzelnen Trimester korrigiert im Verhältnis der mittleren Anzahl der Röntgenaufnahmen pro Fall

Im ersten Trimester errechnet sich allerdings ein Wert von nur 2 mGy! (Abb. 56, S. 118). Wer sich nun in Vergleiche mit der natürlichen Strahlenbelastung begibt, sollte das schmale Zeitfenster beachten.

Angesichts der niedrigen Verdopplungsdosen kann es nicht wundern, daß die Arbeitsgruppe am OSCC auch Korrelationen zwischen der Leukämie-Inzidenz und der natürlichen Strahlenbelastung fand. Sowohl die Radonkonzentration als auch die Dosisleistung der Gammastrahlung in den Wohnungen korrelierte hochsignifikant mit der Häufigkeit zusätzlicher Tumore [52]. Die Radonkonzentration korrelierte enger mit der Häufung der Leukämien, die Dosisleistung der Gammastrahlung enger mit der Häufung solider Tumore. Der mittleren Radonkonzentration in den Wohnungen von 18,54 Bq/m³ wurde eine Verursachung von etwa 8% der Leukämie im Kindesalter zugeordnet, der mittleren Dosisleistung der Gammastrahlung von 58,42 nGy/h etwa 18% der Fälle.

Einer bakteriellen Infektionskrankheit des Kindes (42% der Fälle) wurde eine konkurrierende Mortalität von etwa 29% zugeordnet, einer bakteriellen Erkrankung der Mutter während der Schwangerschaft (2% der Fälle) eine solche von etwa 2%. Daraus läßt sich abschätzen, in welchem Umfang alleine eine verbesserte gesundheitliche Versorgung und die Einführung der Antibiotikatherapie zur Steigerung der Leukämie-Inzidenz durch Senkung der konkurrierenden Mortalität beigetragen hat.

Der scharfe Altersgipfel der in der Zahl vorherrschenden ALL um das dritte bis vierte Lebensjahr dürfte die Auswirkung in diesem Zeitfenster nochmals um etwa das Zweifache verstärken. Aus embryologischer Sicht wäre es plausibel, daß das reale Zeitfenster der erhöhten Strahlensensibilität im ersten Trimester noch wesentlich schmaler ist als die relativ grobe, aus Gründen der epidemiologischen Auswertung gewählte Zeitspanne von drei Monaten. Das würde bedeuten, daß die beschriebene niedrige Verdopplungsdosis durch Verdünnung noch falsch zu hoch wäre.

Die unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit während der kindlichen Entwicklung wurde für alle Tumoren gemeinsam errechnet. Nichts spricht dagegen, daß die Ergebnisse auch für die Untergruppe der Leukämien und speziell auch für die ALL repräsentativ sind. Denn über die Befunde verschiedener Arbeitsgruppen hinweg zeigt sich durchgängig, daß der Strahleneffekt während der Schwangerschaft sich nicht spezifisch auf eine Tumorart auswirkt, sondern daß sich die relative risk-Werte sehr nahekommen. Vor diesem Hintergrund verliert auch die Unsicherheit an Bedeutung, ob die Einstufung der verschiedenen Leukämietypen ohne schwerwiegende quantitative Irrtümer auf die heutige FAB-Klassifikation übertragen werden kann.

Es sei an dieser Stelle daran erinnert, daß nach den neuesten Auswertungen der Atombombenopfer auch die Verdopplungsdosis junger Kinder in einer vergleichbaren Größenordnung liegen (s. Kapitel **II.1.4.3.4**).

Angesichts des Altersgipfel in den kindlichen Leukämie-Clustern in der Umgebung von Atomanlagen und der extrem niedrigen Verdopplungsdosen für das erste Trimester steht eine Strahlenbelastung in diesem Zeitpunkt ebenso wie in den ersten Lebensjahren als mögliche Ursache ganz im Vordergrund.

II.1.4.7.4 Strahlenbelastung im Säuglingsalter

Für diese Altersstufe der Belastung sind die Statistiken bedeutend dünner (s. Tab. 9, S. 121). Sie wurden zudem nach der Anwendung therapeutischer Dosen mit extrem inhomogenen Feldern durchgeführt. Bei den Thymusbestrahlungen erreichte die Hautdosis Werte bis 6,5 Gy. Bei der

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

Hämangiomtherapie betrug die mittlere Knochenmarksdosis im oberen Rumpf 1,5 Gy. Bei der Behandlung der Tinea capitis wurde für das Knochenmark des Schädels eine Dosis von etwa 4 Gy ermittelt. In Teilen des Knochenmarks sind also Strahlendosen erreicht worden, die zu einem erheblichen konkurrierenden Zellkillingeffekt führen. Die resultierenden Werte für das excess relative risk pro Gy liegen deshalb für eine Übertragung in den Niedrigdosisbereich zu niedrig, die Verdoppelungsdosen entsprechend zu hoch. Zusätzlich muß nicht nur bei medizinisch indizierten Therapien (Hämangiom), sondern auch bei unsinnigen Anwendungen (Thymusbestrahlung) mit Auslesemechanismen gerechnet werden (bias), die mit der Strahlensensibilität korrelieren.

Weiterhin muß daran erinnert werden, daß empfindliche Stammzellen in niedrig exponierten Regionen residieren können, wie z.B. embryonale Stammzellen in der Leber und Milz, die bei diesen Expositionen oft weit entfernt von der bestrahlten Körperregion lagen.

Nicht zuletzt wird die quantitative Bewertung dadurch erschwert, daß die Nachbeobachtungszeiten sehr unterschiedlich sind. Lediglich in der Publikation von Lundell und Holm [62] wird nach dem heutigen Standard zwischen Leukämien im Kindes- und im Erwachsenenalter unterschieden, wobei das Kindesalter in dieser Studie das 15. Lebensjahr mit einschließt.

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

Tab. 9: Ergebnisse zweier Studien über Leukämie nach einer Strahlentherapie im Säuglingsalter
 Nummer der Zeile (Z.), Anzahl der Fälle, relative risk (RR), excess relative risk (ERR), geschätzte mittlere Dosis des Knochenmarks (Gy), ERR/Gy, Verdoppelungsdosis (VD) und Autoren der Studien
 Zeile 1: Leukämie nach Thymusbestrahlung, mittleres Alter der Kohorte ca. 13 Jahre
 Zeile 2: wie Z. 1, mittleres Alter 18,5 Jahre, Eingrenzung der Kohorte
 Zeile 3: Wie Z. 2 incl. Serie II, mittl. Alter 8,1 Jahre, Dosis nach Personenjahren gewichtet
 Zeile 4: Wie Z. 3 nach dem dritten Follow-up
 Zeile 5: Wie Z. 3 nach dem vierten Follow-up
 Zeile 6: Leukämie nach Strahlentherapie eines Hämangioms
 Weitere Erläuterung im Text
 Daten nach [95], [77], [31], [30], [62]

Z.	Fälle	RR	ERR	Gy	ERR/Gy	VD [mGy]	Autoren
1	7	11,7	10,7	0,9	11,9	84	Simpson et al.
2	6	6,3	5,3	0,9	5,9	170	Pifer et al.
3	6	4,1	3,1	0,71	4,4	229	Pifer et al.
4	6	3	2	0,71	2,8	355	Hemp. et al '67
5	7	3,1	2,1	0,71	3	338	Hemp. et al '75
6	9	2,2	1,2	0,38	3,2	310	Lundell, Holm

In der Gruppe nach Thymusbestrahlung waren 90 % der Kinder zum Zeitpunkt der Strahlenbelastung jünger als 6 Monate. In der Gruppe mit Hämangiom war das Durchschnittsalter bei Strahlentherapie 6,5 Monate. In die Kohorte wurden Kinder aufgenommen, die bei der Behandlung jünger als 18 Monate waren, ein Teil befand sich also nicht mehr im Säuglingsalter. Unter den Leukämiefällen nach Strahlenbelastung waren es 14 %.

In einer frühen Publikation der Studie nach Thymusbestrahlung finden sich sieben Leukämien aufgeführt, in den späteren Publikationen nur sechs, was darauf beruht, daß dann die Studie auf Kinder beschränkt worden war, die auch im Upstate New York gelebt hatten. Unter den 302 Kindern, die so aus dem Kollektiv ausgeklammert worden sind, war eine ALL (Fall Nr. 2145), die fünf Jahre nach Bestrahlung aufgetreten war. Ein weiterer Fall, der möglicherweise eine Leukämie war (Fall Nr. 841), war aus allen Berechnungen als Leukämie ausgeschlossen worden, da er im Totenschein als infektiöse Mononukleose deklariert worden war. Wegen fehlender Unterlagen war die Diagnose nicht mehr sicher zu rekonstruieren. Solche diagnostischen Unsicherheiten dürften wohl auch in die Statistik eingegangen sein, aus der die Anzahl der erwarteten Todesfälle abgeleitet worden ist.

Die in einer späteren Publikation präsentierte Fortführung der Studie gibt einen exakten Schlußtermin an (31.12.1959). Das mittlere Alter der Kohorte betrug 18,5 Jahre [77]. 54 % der bestrahlten und bis dahin überlebenden Kinder hatten zu diesem Zeitpunkt das 14. Lebensjahr überschritten. Da aber alle beobachteten Leukämiefälle bis zum 14. Lebensjahr aufgetreten waren, wird das für diese Kohorte berechnete RR deutlich zu niedrig ausfallen. Für die frühere Publikation kann der Schlußtermin nicht genau ermittelt werden. Da für die erste Datenerhebung die Jahre 1952-1953 angegeben worden sind und das jüngste Erkrankungsalter in den Tabellen durch Vergleich mit den genaueren Angaben einer späteren Publikation von Simpson und Hempelmann [96] bei dem Fall eines Schilddrüsenkrebses im Jahr 1953 liegt, dürfte das mittlere Alter der Kohorte damals etwa sechs Jahre niedriger gewesen sein, also knapp 13 Jahre. Dies führt zu etwas falsch zu hohen Werten des relative risk bei einem Vergleich mit den Angaben von Lundell und Holm, die das 15. Lebensjahr mit einbeziehen.

Der Wert des relative risk von 11,7, der sich aus den Daten in der früheren Publikation von Simpson et al. [95] errechnet, ist insofern belastbar, weil die Anzahl der erwarteten Fälle (0,6) mit großer Sorgfalt erarbeitet worden war. In einer späteren Erhebung war eine zweite Kohorte von Kindern erfaßt worden, die mit einer niedrigeren Dosis belastet worden waren (mittlere Hautdosis 126 r statt 329 r). Das mittlere Alter der zweiten Kohorte lag mit 8,1 Jahren erheblich niedriger. Dennoch überschritten bereits 2 % das Alter von 14 Jahren und 22 % fielen in die Altersgruppe von 10-14 Jahre. Wird für die zweite Serie eine gleiche Altersverteilung induzierter Leukämien unterstellt wie in der ersten Serie, wäre mit einer Untererfassung von etwa 28 % zu rechnen. Bei einer Zusammenfassung beider Serien errechnet sich ein relative risk von 4,1. Lundell und Holm zitieren eine spätere Publikation Hempelmanns mit einem relative risk von nur 3 [29]. Dieser Wert entspricht dem Stand des dritten Follow-up [31] und ist das Resultat einer weiteren Verdünnung. Im vierten Follow-up wurde ein weiterer Fall von Leukämie registriert, wodurch sich wiederum ein etwas höherer Wert für das relative risk ergibt [30]. Kasuistische Details fehlen. Aufgrund des inzwischen erreichten Alters der Kohorte,

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

jüngstes Alter im Jahr der vierten Erhebung 1971 14 Jahre, dürfte es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um eine Manifestation im Erwachsenenalter handeln.

Auch bei Unterstellung einiger Fehldiagnosen in der Gruppe der akuten unspezifischen Leukämien und besonders der akuten Stammzell-Leukämien², dürfte im Kindesalter die ALL nach Strahlenbelastung überwiegen (s. Tab. 10, S. 123). In der Studie von Lundell und Holm finden sich eine gesicherte AML sowie andere Formen einer myeloischen Leukämie nach Strahlenbelastung im Säuglingsalter erst mit langer Latenz nach dem 16. Lebensjahr (s. Tab. 11, S. 124).

Tab. 10: Leukämietypen nach Strahlenbelastung im Säuglingsalter
Daten nach [95], [62]

Serie	AU	ALL	SLL	ASL	Autoren
Thymus		3	2	2	Simpson et al.
Hämangiom	11				Lundell, Holm

² In einer der Publikationen [96] wurden die Fälle mit ASL auch als acute myeloblastic leukemia beschrieben, danach aber wieder unter der ursprünglichen Angabe acute stem-cell leukemia aufgeführt [112].

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

Tab. 11: Leukämietypen nach Strahlenbelastung im Säuglingsalter in Abhängigkeit vom Sterbealter und der Dosis

Therapie eines Hämangioms; gewichtete Dosis des Knochenmarks [Gy]

Die Dosisgruppe <0,01 Gy diente als Referenzgruppe

Daten nach [62]

	<0,01Gy	>0,01-0,10 Gy	>0,10 Gy
Alter 0-15			
AU	2	4	5
Alter >=16			
ALL			1
AU	1	1	
AML	2	1	
CML			1
MU	1		1

Auch die Altersverteilung der Leukämien nach einer Strahlenbelastung im Säuglingsalter ist charakteristisch für ALL und zeigt eine Häufung bis zum 5. Lebensjahr (Abb. 57, S. 125). Die Berechnung eines ERR pro Gy über die gesamte Kindheit hinweg führt deshalb zu einer Unterschätzung durch die Verdünnung um etwa den Faktor Zwei (s. Abb. 58, S. 126).

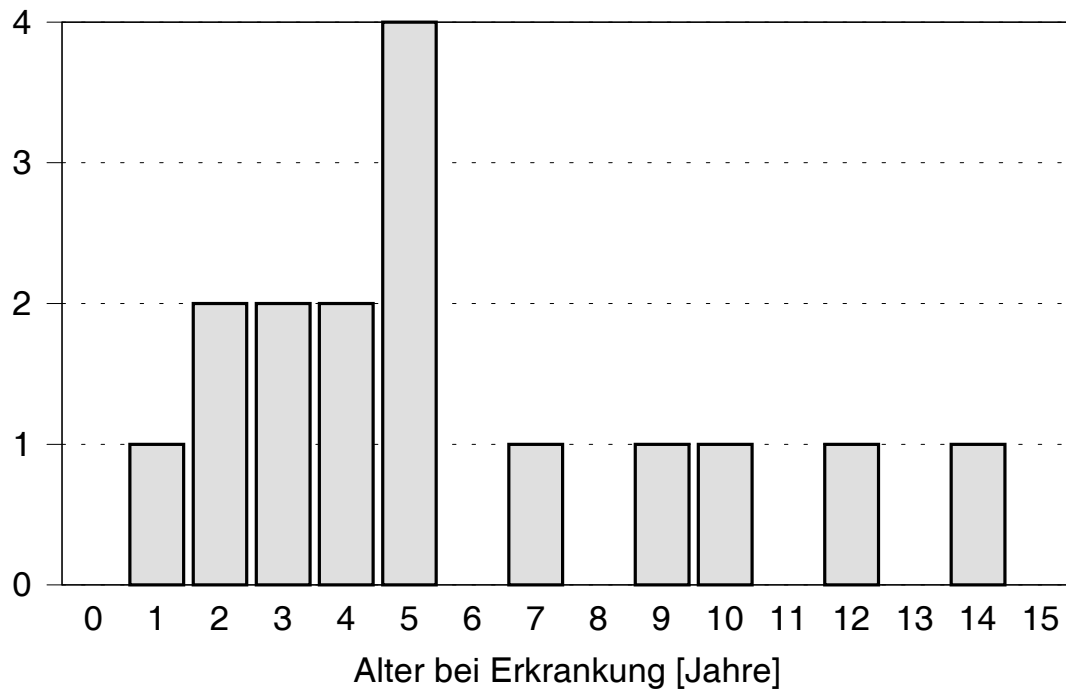


Abb. 57: Häufigkeit kindlicher Leukämie in Abhängigkeit vom Alter bei Erkrankung nach einer Strahlenbelastung im Säuglingsalter
Daten nach [95] und [62]

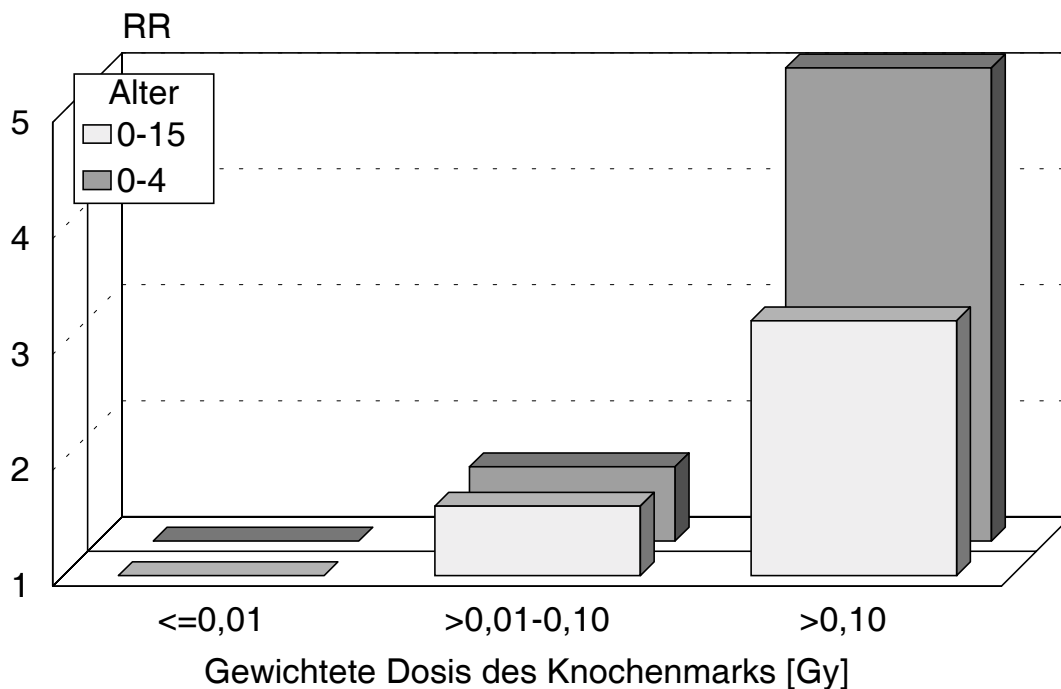


Abb. 58: Leukämie-Mortalität nach Strahlenbehandlung eines Hämangioms im Säuglingsalter
 Relative risk (RR) in Abhängigkeit von der gewichteten Dosis des Knochenmarks
 Die Dosisgruppe $\leq 0,01$ Gy diente als Referenzgruppe (RR=1,0)
 RR für das gesamte Kindesalter 0-15 Jahre und für die Altersgruppe 0-4 Jahre
 Daten nach [62]

II.1.4.7.5 Strahlenbelastung im Kindesalter

Zwei weitere bedeutende Kohorten von Kindern, deren Schicksal nach einer medizinischen Strahlenbelastung verfolgt wird, Kinder nach Bestrahlung der Kopfhaut wegen Tinea capitis, waren im Durchschnitt wesentlich älter. Die israelische Kohorte war auf Kinder bis zum 15. Lebensjahr einschließlich beschränkt worden und hatte zum Zeitpunkt der Bestrahlung ein mittleres Alter von 7,1 Jahren [84]. Bis zum Tod oder zum Abschluß der Studie lag eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 16,8 Jahren. Die Beobachtungszeit reichte also deutlich in das Erwachsenenalter hinein. Da 13 der insgesamt 14 beobachteten Todesfälle durch Leukämie sich in den ersten neun Jahren nach Strahlenbelastung ereigneten, wurde durch die fast doppelt so lange

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

Nachbeobachtungszeit das relative risk auf fast die Hälfte verdünnt. Die Abhängigkeit des relative risk vom Alter bei Bestrahlung ist wegen der kleinen Fallzahlen nicht sehr belastbar (s. Tab. 12, S. 128).

In der Kohorte aus New York lag wegen einer fehlenden Altersbeschränkung das Durchschnittsalter bei Bestrahlung etwas höher, 7,9 Jahre [92]. Bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 20,5 Jahren reichte die Studie noch weiter in das Erwachsenenalter.

Eine Information über den Typ der Leukämien liegt leider nur von der kleineren Kohorte aus New York vor. Bemerkenswert ist, daß trotz eines durchschnittlichen Alters bei Bestrahlung, das deutlich höher liegt als das Alter für das Maximum der spontanen Inzidenz einer ALL, und trotz eines Manifestationsalters, das in das Erwachsenenalter hinein reicht, die ALL der häufigste Typ war. Angaben über das Alter bei Erkrankung einzelner Fälle liegen nicht vor, es wird lediglich mitgeteilt, daß alle innerhalb von 20 Jahren nach der Bestrahlung aufgetreten waren.

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

Tab. 12: Einfluß des Alters bei Strahlenbelastung auf die Mortalität an Leukämie
 Röntgenbestrahlung der Kopfhaut wegen Tinea capitis;
 Altersgruppe, Anzahl der Fälle, relative risk (RR), excess relative risk (ERR), ERR/Gy und
 Verdoppelungsdosis (VD)
 Die geschätzte mittlere Dosis des Knochenmarks betrug 0,3 Gy
 Zeilen 1-4: Daten nach [84]
 Zeile 5: Daten nach [92]

Alter [Jahre]	Fälle	RR	ERR	ERR/Gy	VD [mGy]
0-4	4	1,5	0,5	1,7	588
5-9	9	3,7	2,7	9	111
>=10	1	1,8	0,8	2,7	375
Ø 7,1	14	2,3	1,3	4,3	470
Ø 7,9	4	2,5	1,5	5	200

Tab. 13: Leukämietypen nach Strahlenbelastung im Kindesalter
 Therapie der Tinea capitis)
 Durchschnittsalter bei Strahlentherapie 7,9 Jahre
 Daten nach [92]

ALL	AML	CML
2	1	1

Eine überwiegende oder ausschließliche Häufung von AML im Kindesalter wird lediglich in Studien gesehen, die nach Zweittumoren fahndeten und bei denen praktisch immer eine Chemotherapie eines malignen Primärtumors und häufig noch nicht einmal eine zusätzliche Strahlentherapie vorlag. Die in diesen Gruppen aufgetretene Form der AML als Zweittumor zeigt eine ungewöhnlich kurze Latenzzeit und unterscheidet sich auch dadurch von der radiogenen Form der AML. Weiteres dazu wird im Kapitel **II.1.4.9** abgehandelt.

II.1.4.7.6 Strahlenbelastung im Erwachsenenalter

Hier steht, gemessen an der absoluten Anzahl zusätzlicher Fälle, ohne Zweifel die AML im Vordergrund. Die Verhältnisse sollen jedoch an einigen sehr umfangreichen Studien, es handelt sich jeweils um Kollektive nach Strahlentherapie, also nach Einwirkung hoher, extrem inhomogener Dosen, überprüft werden.

Bei der Leukämiehäufung nach Strahlentherapie der Spondylitis ancylosans [116], weit überwiegend Männer im Alter von 20 bis 40 Jahren bei Behandlung, ist das Überwiegen der AML weit weniger dramatisch, wenn das relative risk betrachtet wird (s. Abb. 59, S. 130).³

³ An dieser Stelle sei daran erinnert, daß es sich bei den diskutierten Befunden der retrospektiven Studie über die Leukämie-Inzidenz in der Elbmarsch um Werte des relative risk handelt.

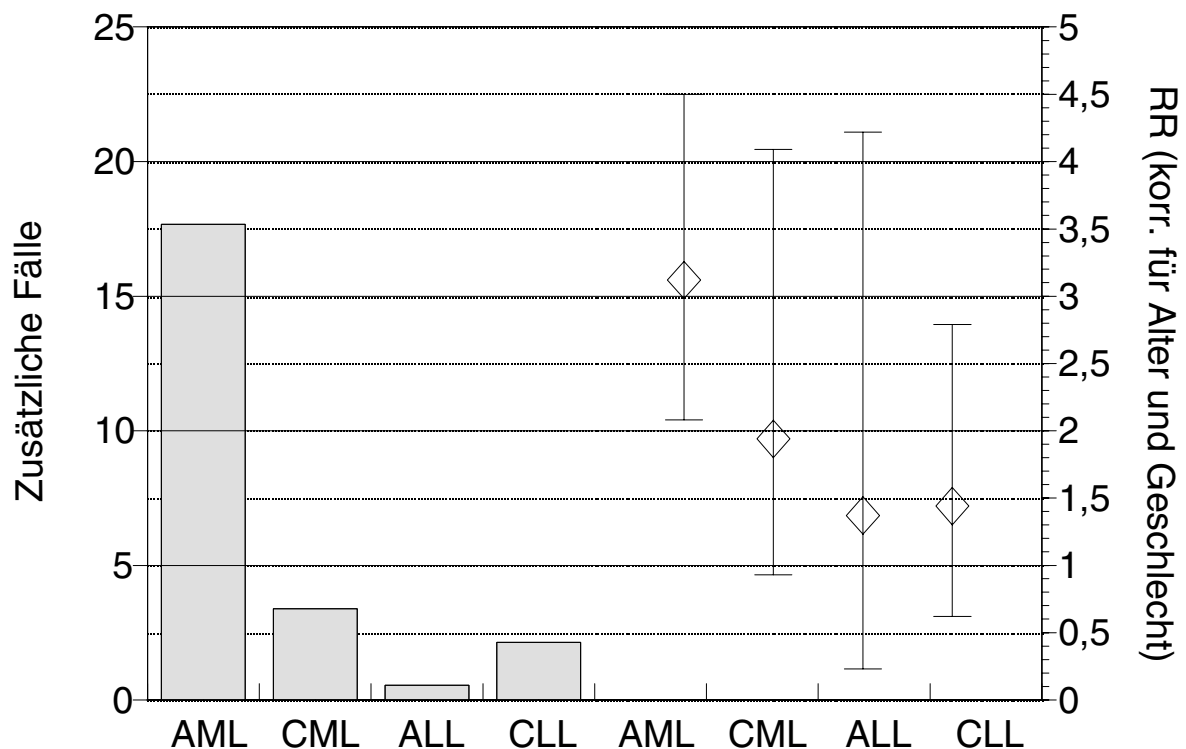


Abb. 59: Verschiedene Typen von Leukämie nach Strahlentherapie einer Spondylitis ancylosans
 Absolute Anzahl zusätzlicher Todesfälle und relative risk (RR), korrigiert für Alter und Geschlecht
 Daten nach [116]

Das Bild wandelt sich weiter bei Analyse des zeitlichen Verlaufs der Mortalität (s. Abb. 60, S. 131). Hier zeigt die CML einen wesentlich früheren Gipfel, der um ein Vielfaches schärfer ausgeprägt ist als der Gipfel im zeitlichen Verlauf der AML, deren vermehrtes Auftreten überdies praktisch lebenslang persistiert. Auch in der neuesten Fortschreibung der Kohorte der Atombombenopfer wird das praktisch lebenslänglich vermehrte Auftreten einer AML nach einer Strahlenbelastung herausgehoben [75].

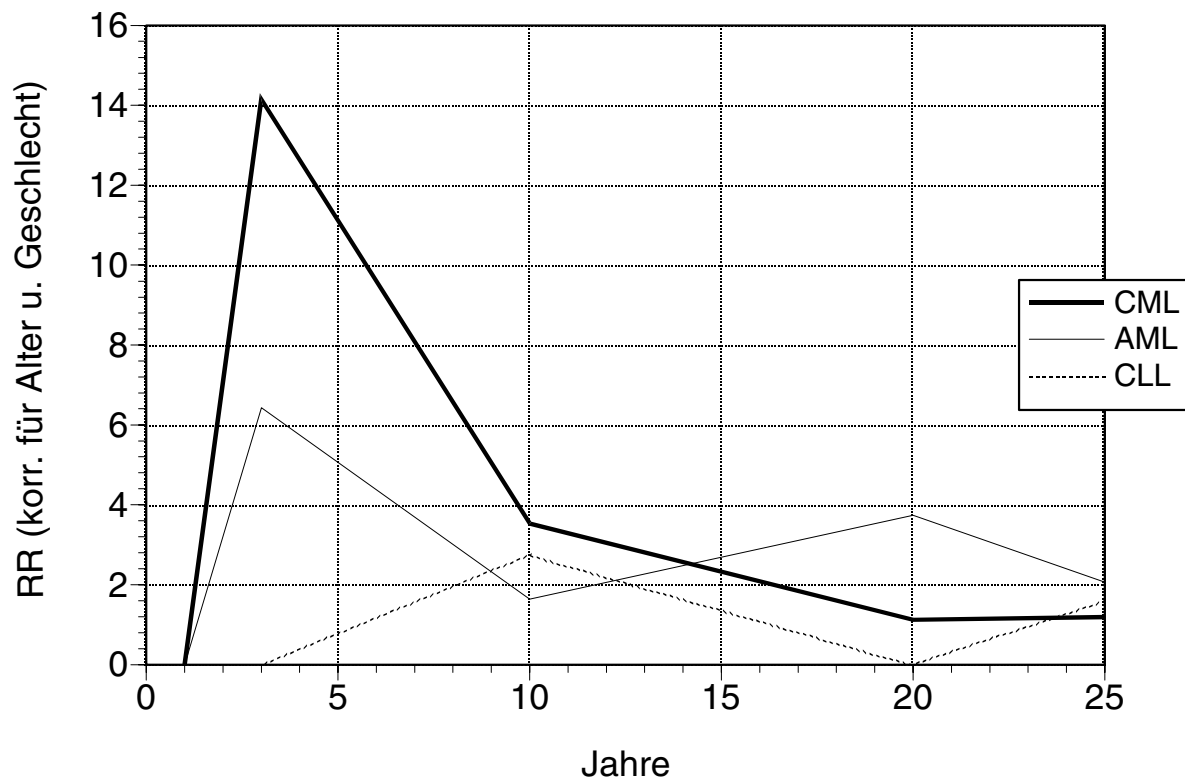


Abb. 60: Relative risk für Todesfälle durch verschiedene Typen von Leukämie in Abhängigkeit von der Zeit nach Strahlentherapie einer Spondylitis ankylosans
Relative risk (RR) korrigiert für Alter und Geschlecht;
Daten nach [116]

Je länger also das Zeitfenster einer statistischen Analyse gewählt wird, um so mehr wird die Häufung der CML verdünnt, ohne daß die AML in gleicher Weise betroffen ist. Umgekehrt wird eine Untersuchung in den ersten Jahren nach einer Strahlenbelastung vor allem eine Häufung der CML und weniger der AML erkennen. Im Niedrigdosisbereich dürfte dieser Effekt noch verstärkt werden, denn nach den Analysen der Atombombenopfern durch die RERF steigt die Dosiswirkungskurve für AML bei hohen Dosen überproportional an (linear-quadratische Funktion), während sie für CML einen linearen Verlauf zeigt. Bei einer Inzidenzstudie wird das unterschiedliche Verhalten der Leukämien noch deutlicher zutage treten, da in der Mortalitätsstatistik wegen der grundsätzlich etwas besseren zeitlichen Prognose der CML deren Häufigkeitsmaximum mehr nach größeren Zeiten hin verschoben wird als bei der AML, die nach wesentlich kürzeren klinischen Verläufen zum Tode führt. Zudem wird in einer Mortalitätsstatistik die CML unterrepräsentiert sein, da der Tod häufig erst nach einem Übergang in eine akute Leukämie eintritt, in 70 % dabei in eine AML [117].

II.1.4 Kanzerogenität unter besonderer Berücksichtigung immunhämatopoetischer Malignitäten

II.1.4.7 Leukämien nach Anwendung lockerionisierender Strahlen in der Medizin

Allerdings ist diese Auswertung mehr dazu geeignet, den unterschiedlichen Anteil der verschiedenen Typen der Leukämie an der Leukämie-Mortalität in Abhängigkeit von der Zeit nach Exposition darzustellen, als den korrekten Verlauf des TSE-Effektes. Denn 31,3 % der Kranken hatten mehrere Serien einer Strahlentherapie mit einer Behandlungsdauer von mehr als einem Jahr erhalten. Zudem waren Kranke, die nur eine einzige Behandlungsserie erhalten hatten, nur neun Jahre verfolgt worden, alle anderen bis zu 32 Jahren. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer nach Abschluß der Behandlung betrug 17,6 Jahre.

Ein analoges Bild liefert die Untersuchung der Leukämien nach Strahlentherapie gutartiger gynäkologischer Erkrankungen (s. Abb. 61, S. 133 und Abb. 62, S. 134) [41]. Hier liegt zwar eine abweichende Klassifikation der Leukämietypen vor. Im Erwachsenenalter dürfte es jedoch sich bei einer AL überwiegend um eine AML handeln. Im Gegensatz zum Kollektiv der Spondylitiskranken weicht hier die Sensitivität pro Dosis um etwa eine Größenordnung nach unten von einem entsprechenden Kollektiv der Atombombenopfer ab. Neben einer medizinischen Bias wirft das die Frage auf, ob eine Mitbelastung der Leber und Milz als Organe, in denen pluripotente, zur Differenzierung in blutbildende Zellen fähige Stammzellen residieren, für die quantitative Ausprägung der radiogenen Leukämie beim Menschen relevant ist.

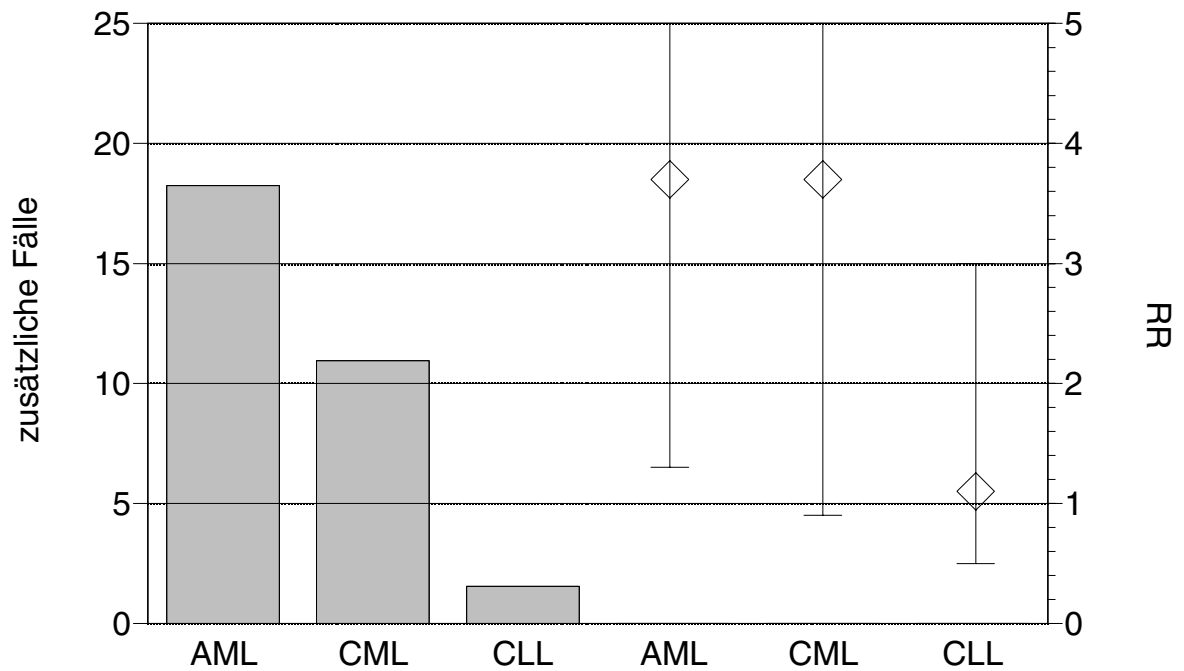


Abb. 61: Todesfälle durch verschiedene Typen von Leukämie nach Strahlentherapie gutartiger gynäkologischer Erkrankungen
Absolute Anzahl zusätzlicher Todesfälle und relative risk (RR)
AML: Alle Formen der akuten Leukämie ohne ALL (fünf zusätzliche Fälle)
Daten nach [41]

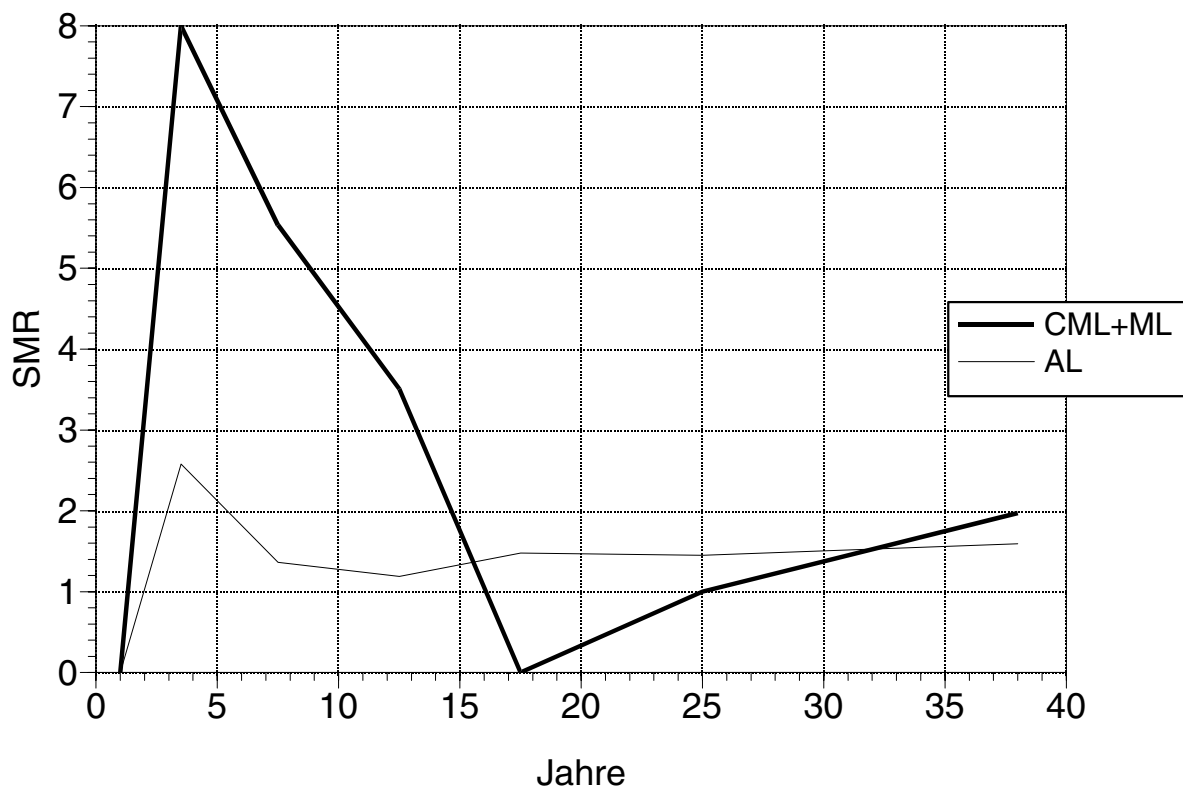


Abb. 62: Standardisierte Mortalitätsrate (SMR) für verschiedene Typen von Leukämie in Abhängigkeit von der Zeit nach Strahlentherapie gutartiger gynäkologischer Erkrankungen
 AL: 20 % ALL, 52 % AML, 28 % sonstige ANLL
 ML: Nicht weiter spezifizierte nicht akute myeloische Leukämien
 Daten nach [41]

Diese beiden Kollektive hatten einen relativ jungen Altersdurchschnitt und hohe Überlebenszeiten im Gegensatz zu dem Kollektiv älterer Frauen nach Strahlentherapie eines Cervix-Karzinoms, in dem nur eine kleinere Gruppe länger überleben konnte [12]. Deshalb ist es plausibel, daß die zusätzlichen Fälle einer AL, unter allen AL 70,5 % AML und 16,7 % ALL, bereits in der absoluten Zahl nicht so ausgeprägt sind und sich schon im Gesamtkollektiv das relativ hohe relative risk der CML zeigt (s. Abb. 63, S. 135). Die Beurteilung des zeitlichen Verlaufs der Häufigkeit zusätzlicher Leukämien nach der Strahlentherapie wird nicht nur durch die sehr dünne Statistik nach längeren Überlebenszeiten, sondern auch durch die ungewöhnliche Bildung von Gruppen erschwert [13]. Bei dem Resultat des Versuches, die CML aus den vorhandenen Gruppen heraus zu rechnen, muß beachtet werden, daß in dieser Gruppe noch die ALL enthalten ist, die in dem erweiterten Kollektiv bei dieser Vorgehensweise etwa 23 % Anteil gehabt hätte [12]. Deshalb wurde diese Gruppe in Abb. 64 (S. 136) als CL bezeichnet.

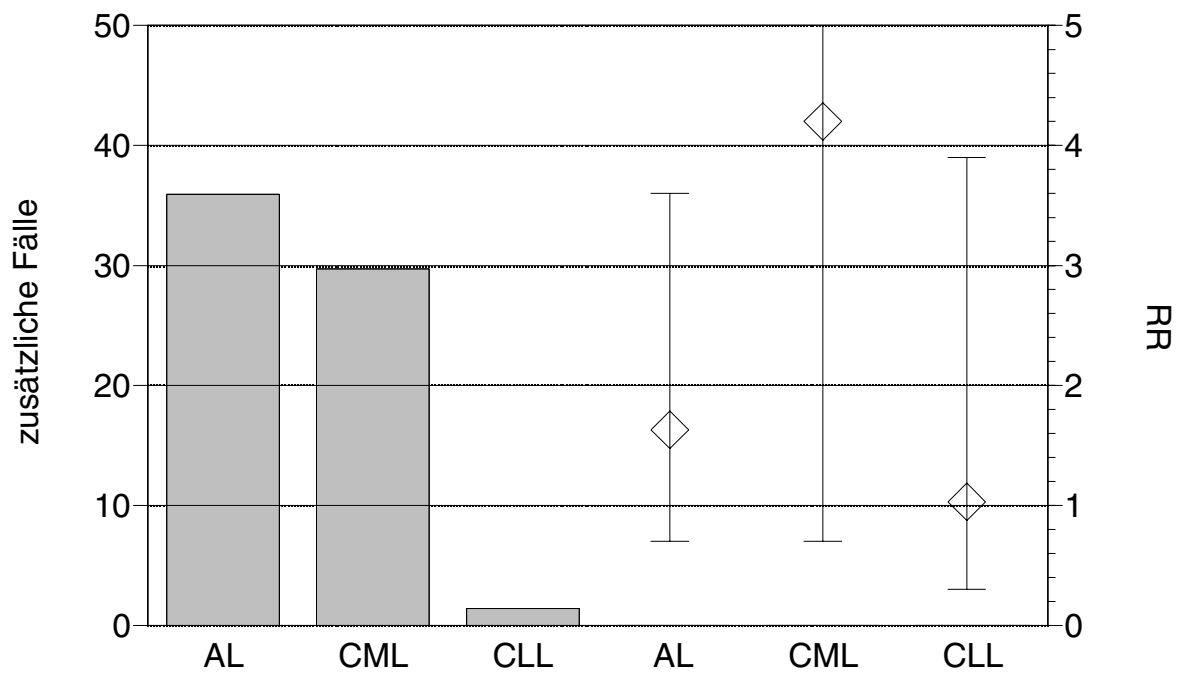


Abb. 63: Erkrankungen an verschiedenen Typen von Leukämie nach Strahlentherapie eines Cervix-Karzinoms
Absolute Anzahl zusätzlicher Erkrankungen und relative risk (RR)
Daten nach [12]

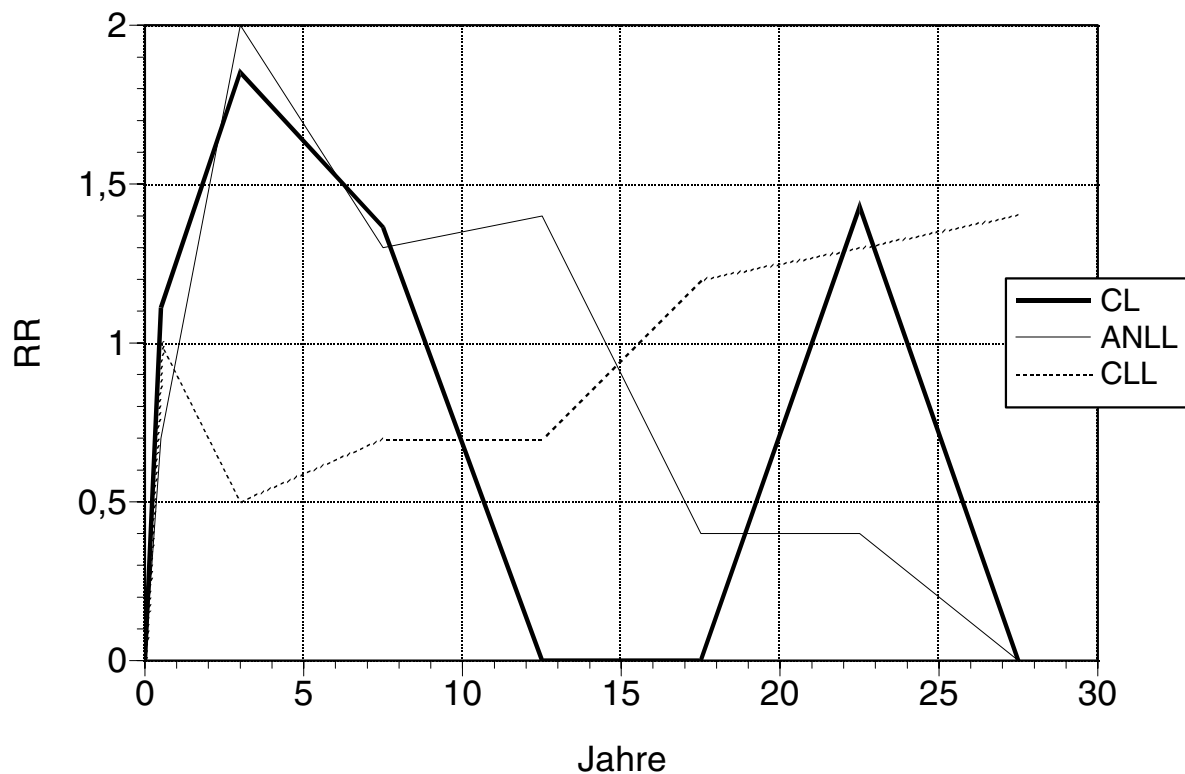


Abb. 64: Relative risk (RR) für verschiedene Typen von Leukämie in Abhängigkeit von der Zeit nach Strahlentherapie eines Cervix-Karzinoms
 CL: Alle Formen der Leukämie ohne ANLL und CLL, also überwiegend chronische myeloische Leukämie, aber auch, geschätzt nach [12], ca. 20 % ALL
 Daten nach [13]

Die besondere Bedeutung der CML als radiogene Form der Leukämie wird schließlich durch die Fallkontrollstudie von Preston-Martin et al. belegt [80]. Das excess relative risk pro Gray übersteigt im zeitlich protrahierten Verlauf den mittleren Wert der Atombombenopfer erheblich (Abb. 65, S. 137). Im Häufigkeitsgipfel entspricht es einer Verdoppelungsdosis von 13 mGy. Preston-Martin et al. diskutieren dazu als Ursache eine Untererfassung der Strahlenbelastung. Allerdings ist angesichts der neueren Erkenntnisse über den Wirkungsunterschied der Röntgenstrahlung gegenüber der Atombombenstrahlung dieser Befund ohne weiteres plausibel [107]. Dies gilt auch für die hier wesentlich längere Latenzzeit im Vergleich zu den Befunden nach Strahlentherapie. Denn die Analyse der Atombombenopfer zeigt gerade für die CML eine ausgeprägte inverse Korrelation der Latenzzeit zur Dosis [17]. Die längere Latenzzeit nach einer Röntgendiagnostik kann auch z.T. darauf beruhen, daß nicht nur eine Exposition zu ausschließlich einem Zeitpunkt den Effekt verursacht hat. Schließlich

kann der niedrige mittlere Wert bei den Atombombenopfern nicht zuletzt durch falsch niedrige Werte aus der Stadt Nagasaki verursacht worden sein.

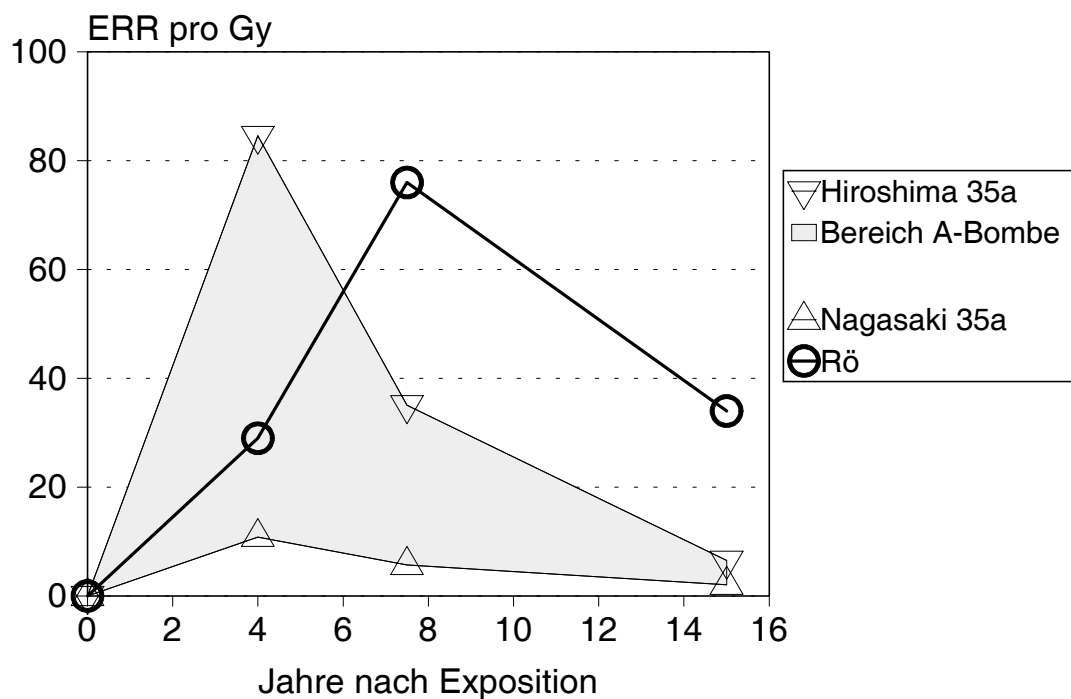


Abb. 65: Excess relative risk für CML nach Röntgendiagnostik

Rö: Röntgendiagnostik; Daten nach [80]

Im Vergleich dazu berechnete Werte nach den Formeln für das excess absolute risk und die spontane Inzidenz der Atombombenopfer von Hiroshima und Nagasaki (Werte für Männer und Frauen im Alter von 35 Jahren bei Exposition gewichtet nach dem Zahlenverhältnis der Geschlechter in der Studie von [80])

Daten nach [79]

II.1.4.8 Leukämien nach Exposition gegenüber dichtungisierender Strahlung

II.1.4.8.1 Alphateilchen

Nicht nur nach einer Strahlentherapie mit lockerionisierenden Strahlen, auch nach einer Exposition gegenüber dichtungisierenden Strahlen wurde in einigen Studien das Auftreten einer Leukämie seltener beobachtet, als nach den Erfahrungen mit den Atombombenopfern und im Bereich niedriger Dosen erwartet wurde. Insbesondere wurde nach Inkorporation hoher Dosen von Radium eine erhöhte Leukämie-Mortalität vermisst. Mole hat dies als einen falsch negativen Befund interpretiert [67]. Er vermutete als Ursache konkurrierende vorzeitige Todesfälle durch Infektionen im Verlaufe eines MDS oder in einer aleukämischen oder frühen Phase einer offenen Leukämie vor Diagnosenstellung. Auch stellt sich die Frage, ob die verwendeten Dosisfaktoren die Strahlenbelastung des Knochenmarks zutreffend beschrieben haben und ob die strahlensensiblen Zellen für die Induktion einer Leukämie nicht auch in Leber oder Milz zu suchen sind.

Die Mortalitätsstatistik der Thorotrast-Fälle zeigte jedoch ein vermehrtes Auftreten von Leukämie [2, 70, 115]. Allerdings waren auch nach dieser Exposition die berechneten Wert für das risk um etwa eine Größenordnung niedriger, als sie zu erwarten gewesen wären, wenn die verwendete Dosimetrie, sehr problematisch für Alphastrahlen, korrekt war und ein Qualitätsfaktor von Zwanzig den Empfindlichkeitsunterschied zwischen Alphastrahlen und der Strahlung der Atombomben zutreffend beschrieben hat. Bei den dänischen Patienten wurde eine hochsignifikante Relation zwischen der berechneten Dosis des Knochenmarks und dem SIR auf der Basis des Krebsregisters beobachtet [2]. Jedoch konnte innerhalb der Thorotrast-Fälle aller Studien kein signifikanter Einfluß des injizierten Volumens an Thorotrast beobachtet werden. In einer multivariaten Analyse wurde ein nichtsignifikanter Parameter von 0.276 als Faktor der kumulierten Dosis bestimmt [2]. Die Inzidenz war streng mit der spontanen Inzidenz korreliert und stieg überproportional mit zunehmendem Lebensalter an, insbesondere zeigte sich eine kombinierte Beeinflussung durch die Dosisleistung und die Expositionszeit.

Die Thorotrast-Fälle zeigten überdies noch spezielle Merkmale. Ein MDS wurde sehr häufig beobachtet. Das Zahlenverhältnis zu allen myeloischen Leukämien betrug 6,7:10, während bei den Atombombenopfern nur ein Anteil von 1:10 registriert worden war [16]. Eine sehr seltene Form der AML ist die Erythroleukämie, nach der FAB-Klassifikation als Untergruppe M₆ eingeordnet. Ihr spontanes Auftreten beschränkt sich auf 2 % Prozent aller Leukämien. Unter den Atombombenopfern,

bei denen sich Fälle von M_6 in der Gruppe mit einer Dosis von mehr als einem Gray vermehrt fanden, war die Häufigkeit dreifach höher und betrug 6,6 %. Die Thorotrast-Fälle zeigten mit 14 % eine siebenfache Steigerung der Häufigkeit.

Die beschriebenen Beobachtungen einer niedrigen RBW der Alphastrahlung für die Induktion einer Leukämie stehen in einem starken Gegensatz zu der Hypothese von Henshaw et al., die eine RBW gegenüber der Atombombenstrahlung im Bereich von 20-180 annehmen [32].

Diese Diskrepanz kann mehrere Ursachen haben:

Nach der Hypothese Schmitz-Feuerhakes dürfte eine chronische Exposition mit einer hohen Dosisleistung zunehmend ineffektiv werden. Sie nimmt eine zeitlich begrenzte Bildung von mutierten Stammzellen an, die durch eine Veränderung des Genoms aus anderen Ursachen eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber einer zusätzlichen Exposition durch ionisierende Strahlen erworben haben [88]. Außerdem kann ein konkurrierender Zellkillingeffekt nicht ausgeschlossen werden. Von noch größerer Bedeutung können spezielle geometrische Verhältnisse im mikroskopischen Bereich zwischen der Zelle und ihrem Organell, aus denen die Alphateilchen stammen, und dem Trefferort in der spezifischen Zielzelle sein, insbesondere auch für die Induktion eines MDS oder einer M_6 -AML. Schließlich können die besonders schweren Schäden, die ein dichtungisierendes Alphateilchen im Genom anrichtet, spezifisch die Entwicklung einer M_6 -AML fördern, wie bereits in Kapitel II.1.4.3.5 ausgeführt worden war.

Wahrscheinlich ist es unzulässig, Beobachtungen aus dem Bereich sehr hoher Dosisleistungen in der Größenordnung von 100 mGy pro Jahr, wie sie bei den Thorotrast-Fällen berechnet worden sind, in den Bereich sehr niedriger Dosisleistungen in der Größenordnung von 10 μ Gy pro Jahr zu übertragen, von einer Art der Quelle einer Alphastrahlung auf die andere zu schließen und erst recht, einen einfachen Vergleich mit der einmaligen Exposition durch eine Photonenstrahlung anzustellen. Hier dürften die Grenzen des Konzepts der Äquivalentdosis erreicht oder überschritten sein.

Einige andere epidemiologische Beobachtungen unterstützen den Befund einer hohen Auslösewahrscheinlichkeit von Leukämie durch niedrige Dosen und Dosisleistungen einer Alphastrahlung. Lyman et al. beschrieben eine Assoziation von gehäuftem Auftreten einer Leukämie mit einer Kontamination des Grundwassers durch Radium [63]. Eine gehäufte Inzidenz in der Umgebung einer Uranaufarbeitungsanlage konnte mit einer Kontamination des Trinkwassers der Wohngemeinde durch Radium in Verbindung gebracht werden [34, 36]. Die Wissenschaftler des OSCC haben eine signifikante (nichtlineare) Korrelation zwischen der Radonkonzentration in den

Wohnungen und der Häufigkeit von Leukämie in den ersten zehn Lebensjahren nachgewiesen [52]. Die Verdoppelungsdosis entsprach 166 Bq/m³.

Schließlich muß diskutiert werden, ob die von Henshaw et al. beim Vergleich verschiedener Länder beschriebene Korrelation von Leukämie im Kindesalter und der Radonkonzentration [32] nicht zumindest teilweise eine scheinbare Korrelation ist, weil auch andere Strahlenarten, vor allem die Gammastrahlung, indirekt mit der Radonkonzentration korreliert sind. Nicht zuletzt zeigt die Radonkonzentration eine starke Abhängigkeit von der geographischen Breite, die ihrerseits auch auf Meereshöhe wiederum eine Korrelation zur Dosisleistung kosmischer Neutronen aufweist [113]. Der Eindruck eines geringfügigen Beitrags der Neutronen zur natürlichen Strahlenbelastung wird durch das Mißverständnis hervorgerufen, den für Zwecke des Strahlenschutzes empfohlenen Strahlungswichtungsfaktor (Qualitätsfaktor) für die Beschreibung einer realen RBW zu halten.

II.1.4.8.2 Neutronen

Was die Frage der leukämogenen Wirksamkeit von Neutronen anbelangt, können aus dem humanmedizinischen Bereich erste epidemiologische Befunde am fliegenden Personal herangezogen werden.

Band et al. beobachteten in einer Kohorte von 2.740 Piloten der Air Canada das Auftreten von neun Fällen einer Leukämie (5,47 Fälle waren erwartet worden, SIR = 1,65) [3]. Der SIR für myeloische Leukämie (O/E 7/2,39, SIR = 2,93) und für AML (O/E 6/1,27, SIR = 4,72) waren signifikant erhöht ($p = 0,01$ bzw. $0,002$). Die mittlere Dosisleistung durch die berufliche Strahlenbelastung war unter Berücksichtigung der geomagnetischen Breite mit 6 mSv pro Jahr berechnet worden. Bei einer mittleren Lebensarbeitszeit von 20,8 Jahren ergab sich damit eine berufliche Lebensdosis von 124,8 mSv. Die Autoren der Originalarbeit hatten das excess relative risk für alle Typen einer Leukämie außer CLL entsprechend der Altersverteilung in der Kohorte mit Anwendung der Werte für das relative risk nach BEIR V berechnet und als Resultat 0,04 für die angenommene Dosisleistung von 6 mSv/Jahr erhalten, also ein $ERR_{1\text{ Sv}}$ von 32. Die SIR von 1,88 für diese Diagnosegruppe erforderte aber eine biologisch äquivalente Lebensdosis von 2.777 mSv. Die Diskrepanz zwischen diesen beiden Lebensdosen entspricht einem Faktor von 22. Dies unterstreicht die These, daß die Wichtungsfaktoren für Neutronen im Strahlenschutz revidiert werden müssen [55].