

---

Karl-Heinz Weber

## **Kritik an der linearen Extrapolations-Hypothese biologischer Strahlenwirkungen**

Die erfolgreiche therapeutische Behandlung von Gelenk-, Haut- und anderen Erkrankungen sowie von Entzündungen mit ionisierender Strahlung (vorwiegend Röntgen-, Gamma- und Beta-Strahlung), die nachgewiesene spezifische Wirkung von Radon bei der Behandlung verschiedener Krankheiten in Radon-Bädern und schließlich die experimentell bestätigte Aktivierung des Immunsystems durch ionisierende Strahlung belegen die positive Strahlenwirkung im Bereich mittlerer Dosen von ca. 0,2 bis ca. 2 Sv. 1 Sv (Sievert) als Einheit der biologisch wirksamen effektiven Dosis entspricht einer Energie-Absorption von 1 Js pro kg Masse. Die Exposition durch die natürliche Umgebungsstrahlung einschließlich der Belastung durch Radon beträgt im Mittel etwa 2 mSv=0,002 Sv pro Jahr.

Andrerseits ist die schädigende Wirkung ionisierender Strahlung im Bereich hoher Dosen (mehr als 1 oder 2 Sv) bewiesen. So führt eine Exposition mit hohen Dosen zu einem vollständigen Zusammenbruch des Immunsystems. Die wohl schwerwiegendste Strahlenschädigung, die bereits bei kleinen und mittleren Dosen auftreten kann, ist die Kanzerogenese, d.h. die Entstehung bösartiger Tumore (Krebs), wobei die Latenzzeiten zwischen Bestrahlung und dem klinisch diagnostizierbaren Auftreten der Geschwulst zwischen 2 (Leukämie) und bis zu mehr als 20 Jahren liegen können. In diesem Beitrag werden ausschließlich durch ionisierende Strahlung hervorgerufene Krebserkrankungen (Strahlenkrebs) behandelt.

Im Bereich mittlerer und hoher Dosen (> 2 Sv) gilt es im Ergebnis zahlreicher Tierexperimente sowie epidemiologischer Studien als erwiesen, daß die Wirkung, d.h. die Krebshäufigkeit, mit wachsender Dosis zunimmt.

Im Gegensatz dazu gibt es im Gebiet kleiner Dosen, d.h. unterhalb 0,2 Sv Gesamt- oder Lebenszeit-Dosis gegenwärtig folgende Kontroverse, die teilweise sehr emotional diskutiert wird /1/:

- Als Grundlage für den Strahlenschutz wird von den zuständigen internationalen Kommissionen auch im Niedrigdosis-Bereich eine linear ansteigende Dosis-Wirkungs-Beziehung ohne Schwelle (entsprechend Kurve 1 in Fig. 1) als Arbeitshypothese verwendet; das bedeutet, daß auch beliebig kleine Dosen (z.B. infolge der natürlichen Umgebungsstrahlung) – wenn auch mit entsprechend kleiner Häufigkeit – Krebs auslösen können: Linear no threshold-(LNT-) oder *lineare Extrapolations-Hypothese*.
- Im Gegensatz dazu geht die *Strahlenhormesis-Hypothese* davon aus, daß zumindest für einige Karzinome gemäß Kurve 2 in Fig. 1 die Krebsrate im Gebiet kleiner Dosen zunächst abnimmt, ein Minimum durchläuft und erst bei höheren Dosen zunimmt. Eine solche *hormetische* oder *2-Phasen-Dosis-Wirkungs-Beziehung* (auch als *Inversion* bezeichnet) weisen auch viele andere Noxen, z.B. Gifte und Medikamente auf: „Die Dosis macht, was Gift ist“ (Paracelsus),

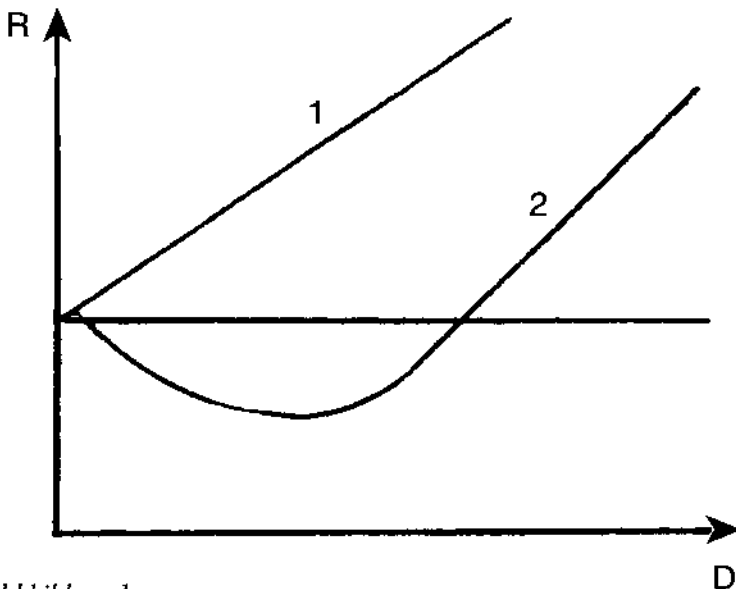


Abbildung 1

Dosis-Wirkungs-Beziehungen:  $R$ =Krebsrate,  $D$ =Dosis

Für beide Hypothesen existieren plausible Erklärungen und mathematische Modelle; das gegenwärtige Wissen über die Entstehung von Krebs reicht jedoch nicht aus, um auf theoretischer Grundlage eine eindeutige Entscheidung zu treffen.

Kenntnisse über die Dosis-Wirkungs-Beziehung beim Menschen können praktisch nur durch epidemiologische Studien gewonnen werden; das sind rein beobachtende Untersuchungen an unterschiedlich exponierten Personen oder Bevölkerungsgruppen. Solche Gruppen sind z.B. die Überlebenden der Atombombenabwürfe in Japan, Beschäftigte in Kernanlagen, bei Strahlenunfällen exponierte Personen sowie Bevölkerungsgruppen, die unterschiedlichen Expositionen durch die natürliche Umgebungsstrahlung oder durch Radon während der beruflichen Tätigkeit oder in Wohnungen ausgesetzt sind.

Die wesentlichen Probleme und Unsicherheiten bei strahlenepidemiologischen Studien haben ihren Ursprung in folgenden Fakten:

Strahlenkrebs ist von anderen spontan entstehenden Karzinomen nicht unterscheidbar. Weiterhin unterliegen die Zahl der in einem bestimmten Zeitraum auftretenden Krebsfälle und damit auch die beobachtete Krebsrate statistischen, d.h. zufälligen Schwankungen; die Frage, ob ein beobachteter Unterschied zwischen unterschiedlich exponierten Personengruppen oder eine beobachtete Abhängigkeit der Krebsrate von der Exposition nur zufällig oder statistisch gesichert („signifikant“) ist, kann daher nur mit Hilfe statistischer Test- und Analyse-Methoden beantwortet werden. Schließlich wird diese statistische Analyse durch die gleichzeitige Wirkung verschiedener Stör- und Einflußfaktoren erheblich erschwert. Dies sind einerseits Krebs auslösende Faktoren, wie Urnweltgifte, Stäube und Rauchen (Lungenkrebs) und andererseits die Krebshäufigkeit beeinflussende Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Bevölkerungsdichte und sozial-ökonomischer Status. Bei epidemiologischen Studien müssen diese Faktoren ermittelt und bei der Analyse berücksichtigt werden, um auf diese Weise den ausschließlich durch die Strahlung verursachten Anteil an der beobachteten Krebshäufigkeit zu ermitteln.

Es sind weitere Fehlerquellen zu beachten, wie Fehler bei der Bestimmung der Dosis oder der Radon-Konzentration, die im allgemeinen große Streubreite der Dosiswerte und Expositionen, Fehler bei der Diagnose der Todesursache und schließlich die Existenz Krebs-sensitiver Personen, deren Anfälligkeit gegen Krebs und Strahlenkrebs – genetisch bedingt – höher ist als normal. Da

die Berücksichtigung der Störfaktoren und Fehlerquellen niemals vollständig und exakt gelingt, ist hierin die Hauptursache für diskrepante Ergebnisse insbesondere im Niederdosis- Bereich zu sehen, in dem der Einfluß dieser Störfaktoren relativ zur Strahlenwirkung besonders groß ist. Über den *Zusammenhang zwischen der Exposition durch die natürliche Untergrund- Strahlung*, in den meisten Fällen der externen Gamma-Strahlung, *und dem Krebs-Risiko* gibt es mehrere Studien /2/-/9/. Die Ergebnisse zeigen, daß die einzelnen Krebs-Lokalisationen (Organe oder Gewebe) offensichtlich qualitativ unterschiedliche Dosis-Wirkungs-Beziehungen im Gebiet kleiner Dosen aufweisen. In vielen Fällen wird bei kleinen Dosen eine statistisch gesicherte Abnahme der Krebshäufigkeit mit wachsender Dosis beobachtet, lediglich bei Karzinomen der Blase, des Magens (bei japanischen Männern) und der Gebärmutter sowie bei Kindern für Krebs insgesamt wird eine signifikante Zunahme des Krebsrisikos mit wachsender Dosis der natürlichen Untergrundstrahlung gefunden.

Bemerkenswert ist die Tatsache /10/, daß z.B. in Indien (Kerala) und in Brasilien (Guarapar i) Menschen seit unzähligen Generationen in Regionen mit bis zum 100-fachen Wert des mittleren natürlichen Strahlungspegels, d.h. bis zu einigen 100 mSv pro Jahr ohne nachweisbar erhöhte genetische, kanzerogene oder andere maligne Defekte leben. In Anbetracht dieses Sachverhalts erscheint es zweifelhaft, ob es vom Standpunkt der Sicherheit notwendig ist, die Grenzwerte für beruflich strahlenexponierte Personen auf 20 mSv/a und für die allgemeine Bevölkerung auf 1 mSv/a herabzusetzen.

Der überwiegende Anteil an der Strahlenbelastung der Bevölkerung durch natürliche Strahlung rührt von der *Exposition durch Radon* her. Radon ist ein radioaktives Edelgas, das durch Emission von Alpha-Teilchen in eine Reihe von ebenfalls radioaktiven Zerfalls- oder Folge-Produkten zerfällt, die teilweise auf den Oberflächen der bronchialen und alveolaren Epithelien der Lunge abgelagert werden, wo die Alpha-Strahlung der Folge-Produkte in eine dünne Gewebeschicht eindringt. Die an Bergarbeitern und insbesondere an Uran-Bergarbeitern beobachtete erhöhte Lungenkrebs-Häufigkeit zeigt, daß die Folge-Produkte des Radons bei mittleren und höheren Radon-Konzentrationen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit Lungenkrebs auslösen.

In geringeren Konzentrationen befindet sich Radon auch in Wohnungen. Der Aufenthalt in einer Wohnung mit einer Radon-Konzentration von ca. 230 Bq pro m<sup>3</sup> führt in einem Jahr zu einer Dosis-Belastung von 4 mSv.

Von den in den Übersichtsarbeiten von Neuberger /11/ und Samet (1993) über den *Zusammenhang zwischen der Radon-Exposition in Wohnungen und dem Lungenkrebs-Risiko* referierten 44 Publikationen sowie von drei weiteren Untersuchungen erfüllen nur 10 Studien die wichtigsten Grundforderungen, wie die direkte Messung der Radon-Konzentration, die Berücksichtigung und Korrektur unterschiedlichen Raucherverhaltens, das die Lungenkrebs-Häufigkeit bekanntlich drastisch beeinflusst, und schließlich der Nachweis statistisch gesicherter Ergebnisse.

Einige Studien, z.B. /12/ liefern im Gebiet kleiner Radon-Konzentrationen ( $< 150 \text{ Bq/m}^3$ ) keine statistisch gesicherte Änderung der Lungenkrebs-Häufigkeit.

Mehrere Studien, z.B. /13/-/15/ ergeben in Abhängigkeit von der Radon-Konzentration eine signifikante Abnahme der Lungenkrebs-Rate bei Konzentrationen bis ca.  $150 \text{ Bq/m}^3$ . Dabei handelt es sich um sogenannte Regional-Studien, bei denen in den verglichenen Regionen (Kreise) die Radon-Konzentration und der Tabak-Konsum sowie andere Einflußfaktoren als Mittelwerte ermittelt werden, was zu Fehlern führen kann.

Bei den sogenannten Fall-Kontroll-Studien, bei denen man prüft, ob die „Fälle“, das sind an Krebs erkrankte oder gestorbene Personen, einer höheren Radon-Konzentration ausgesetzt waren als die Kontroll-Personen, wird das Rauchverhalten durch Befragungen ermittelt. Da die Fall-Personen ihren Tabak-Konsum erfahrungsgemäß in der Regel zu niedrig einschätzen, entstehen systematische Fehler, durch die insbesondere bei kleinen Radon-Konzentrationen das durch Radon bedingte Krebs-Risiko überbewertet wird. Diese Fall-Kontroll-Studien können daher in einigen Fällen bei kleinen Expositionen eine Zunahme des Lungenkrebs-Risikos im Sinne der LNT-Hypothese vortäuschen. Wegen dieser Unsicherheiten sind aus der nicht bewiesenen LNT-Hypothese abgeleitete Behauptungen, daß z.B. allein in Deutschland jährlich etwa 2000 Personen an Lungenkrebs infolge Radon in Wohnungen sterben, anfechtbar.

Aussagefähige und relativ zuverlässige Ergebnisse liefert die statistische Analyse der Resultate der *Kohortenstudien zur Krebsmortalität der Überlebenden der Atombomben-Abwürfe* in Hiroshima und Nagasaki speziell im Gebiet kleiner Dosen. Hierfür wurde eine modellfreie Analyse /16/ verwendet, die ohne die Anwendung spezifischer Regressions-Funktionen ausschließ-

lich von den beobachteten (und standardisierten) Werten der Krebsmortalität ausgeht. Diese Analyse führt zu folgenden Ergebnissen /17/:

Für Karzinome des Magens, des Mastdarms, der weiblichen Brust, der Eierstöcke, des Harntrakts, der Nieren, der Zunge und des Kehlkopfs können im Dosisbereich  $< 10$  bis  $34$  bzw.  $72$  mSv (Mittelwerte der einzelnen Dosisklassen der Studie) keine statistisch gesicherten Abhängigkeiten nachgewiesen werden. In diesen Fällen haben möglicherweise diejenigen Recht, die die Meinung vertreten, daß man wegen der großen statistischen Schwankungen und der Geringfügigkeit der Effekte bezüglich des Krebs-Risikos im Niedrigdosis-Bereich nichts weiß und voraussichtlich nichts wissen wird („ignoramus et ignorabimus“).

Eine signifikante Zunahme der Krebsmortalität bei kleinen Dosen erhalten wir nur für Tumore der Lunge, der Gallenblase und für die Summe aller Nichtleukämie-Tumoren (sog. feste Tumore).

Bei folgenden Krebs-Lokalisationen wird bei kleinen Dosen eine statistisch gesicherte Abnahme der Krebsmortalität festgestellt: Leukämie, Speiseröhre, Dickdarm, Eierstöcke (Inzidenz), maligne Lymphome, multiple Myelome, Blase, Rachenhöhle, Haut und Knochen.

Es sei erwähnt, daß es mit Hilfe der üblicherweise verwendeten nicht-linearen Regressions-Analysen über den gesamten Dosis-Bereich bis ca.  $4$  Sv im allgemeinen nicht gelingt, eine Inversion der Dosis-Wirkungs-Beziehung nachzuweisen. Dies ist einer der Gründe für die Nichtanerkennung der Existenz von 2-Phasen-Beziehungen.

Die Ergebnisse an den Atombomben-Überlebenden bestätigen die aus den Untersuchungen an den durch den natürlichen Strahlungsuntergrund exponierten Populationen gewonnenen Resultate, daß die einzelnen Organe qualitativ unterschiedliche Dosis-Wirkungs-Beziehungen aufweisen, sowohl monoton zunehmende Abhängigkeiten gemäß Kurve 1 in Abb. 1, als auch 2-Phasen-Beziehungen entsprechend Kurve 2.

Zwischen Mensch und Säugetier existieren bedeutsame anatomische, physiologische, immunologische, metabolische (Stoffwechsel) und ernährungsmäßige Ähnlichkeiten; daher können *tierexperimentelle Untersuchungen*, obgleich nicht direkt auf den Menschen übertragbar, wertvolle Hinweise prinzipieller Art für die biologische Strahlenwirkung bei kleinen Dosen

liefern. Darüber hinaus sind bei Tierexperimenten viele Fehlermöglichkeiten epidemiologischer Studien vermeidbar.

Die modellfreie Analyse der Ergebnisse zweier unabhängiger Forschungsgruppen in Oak Ridge /18/ und in Casaccio bei Rom /19/ der Untersuchungen zum Strahlenkrebs an Mäusen liefern statistisch gesicherte 2-Phasen-Beziehungen für Tumore des Bindegewebes, für solide Tumore, für maligne Lymphome und für Krebs gesamt. Unter den 30 untersuchten Krebs-Lokalisationen ist bei keinem Organ/Gewebe bei kleinen Dosen eine statistische gesicherte Zunahme der Krebs-Inzidenz nachweisbar.

*Erklärung der Strahlungs-Hormesis; 2-Phasen-Dosis-Wirkungs-Beziehungen können plausibel und überzeugend durch die sogenannte „Mitreparatur“ erklärt werden. Darunter ist Folgendes zu verstehen: Krebs ist die Folge einer Ansammlung mehrerer DNS-Schäden, die nicht oder nicht korrekt repariert werden. DNS-Schäden können außer durch ionisierende Strahlung durch chemische Noxen, z.B. aus dem körpereigenen Stoffwechsel (→ spontane Krebsrate) verursacht werden. Die Schädigung der DNS-Moleküle erfolgt hauptsächlich durch freie (Hydroxyl- und Sauerstoff-) Radikale und in geringerem Umfang durch direkte Einwirkung, z.B. ionisierender Strahlung. Die durch Strahlung verursachten DNS-Schäden (Strangbrüche, Veränderungen an den Basen der DNS-Moleküle) sind weitgehend die gleichen wie die durch chemische und andere Noxen hervorgerufenen Schäden.*

In jeder Zelle des menschlichen Körpers treten ohne äußere Einwirkungen schätzungsweise mindestens 6 DNS-Schadensereignisse pro Minute auf; Leben ist daher nur möglich durch die Existenz äußerst wirksamer Abwehr- und Reparatur-Mechanismen. Die Zellen sind in der Lage, potentielle Schädiger, z.B. freie Radikale und eingetretene DNS-Schäden zu erkennen, Angriffe durch Radikale durch die Bildung von Radikal-Fängern abzuwehren, DNS-Schäden z.B. mit Hilfe von Reparatur-Enzymen zu reparieren und schließlich nicht reparierbare oder falsch reparierte DNS-Schäden bzw. entartete Zellen zu eliminieren (gesteuerter Zelltod oder „Apoptosis“). Die Abwehr-, Reparatur- und Eliminierungs-Reaktionen (ARE) werden in Abhängigkeit von ihrer Notwendigkeit, d.h. in Abhängigkeit vom Umfang der Schädigung aktiviert.

Es ist erwiesen, daß die durch Strahlenschäden zur Reparatur dieser Schäden stimulierten ARE-Reaktionen in der Lage sind, auch durch chemische

*Noxen ausgelöste Schäden mit zu reparieren; „Mitreparatur“ /20/. Je nachdem, ob im Gebiet niedriger Dosen die Zahl der insgesamt reparierten DNS-Schäden (Strahlen- und chemische Schäden) größer, bzw. gleich, bzw. kleiner ist als die Zahl der Strahlenschäden, erhält man eine Verminderung der Krebs-Häufigkeit, bzw. keine beobachtbare Änderung, bzw. eine Erhöhung der Krebs-Häufigkeit. Je nach der Wirksamkeit der ARE-Reaktionen können daraus für die einzelnen Organe qualitativ unterschiedliche Dosis-Wirkungs-Beziehungen resultieren.*

## Literatur

- /1/ Trott, K. R., Scientific Discourse or Religious Strife? The Debate on the 2000 Effects of Low Radiation Dosis, *Strahlenschutzpraxis*, 6.Jgg. 2000, H. 3, S. 34–39
- /2/ Cohen, B. L., A test of the linear no threshold theory of radiation carcinogenesis in the low dose, low dose rate region. 38 th Annual meeting of the health Physics Society, July 1993, Atlanta TAM-B3
- /3/ Hickey, R. J. u. a., Low level ionizing radiation and human mortality: multiregional epidemiological studies – a preliminary report. *Health Phys.* 40: 625–641 (1981)
- /4/ Walter, S. D. u. a., The relationship of cancer incidence to terrestrial radiation and population density in Connecticut 1935–1974. *Am. J. Epidemiol.* 123: 1–14 (1986)
- /5/ Nambi, K. S. V. and S. D. Soman, Environmental radiation and cancer in India. *Health Phys.* 52: 653–657 (1987)
- /6/ Ujeno, Y., Relation between cancer incidence and mortality on external natural background radiation in Japan. *BioL Effects of low level radiation. IAEA-SM-266/41: 253–262, Wien 1983*
- /8/ Luxin, W. u. a., Epidemiological investigation on radiological effects in high background radiation areas of Yangjiang, China. *J. Radiat. Res.* 31: 119–136 (1990)
- /9/ Knox, E. G. u. a., Background radiation and childhood cancers. *J. Radiol. Prot.* 8: 9–18 (1988)
- /10/ Jaworowski, Z., Radiation risk and ethics, *Physics Today*, Sept. 99, 24–29



- /11/ Neuberger, J. S., Residential radon exposure and lung cancer: An overview of published studies. *Cancer detection and prevention* 15: 436–443 (1991)
- /12/ Pershagen, G. u. a., Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *New Engl.J.Med.* 330: 159–164 (1994)
- /13/ Haynes, R. M., The distribution of domestic radon concentrations and lung cancer mortality in England and Wales. *Radiat.Protect. Dosim.* 25: 93–96 (1988)
- /14/ s. /2/, /15/: Stockwell, E. G. u. a., Lung cancer and indoor radon in Florida. *Radiat.Protect.Dosim.* 24: 474–477 (1988)
- /16/ Weber, K.-H., A model-free statistical analysis of observed dose-effect relationships. 24 th Internat.Symposium Radiation Protection Phys., TU Dresden, 1992
- /17/ Weber, K.-H., Study of cancer mortality of A-bomb survivors for low doses. 24 th Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology, Erfurt 1992
- /18/ Ullrich, R. L. and J. B. Storer. Influence of Gamma-Irradiation on the development of neoplastic disease in mice. I: Reticular tissue tumors. *Radiat. Res.* 80: 303–316 (1979). II: Solid tumors. *Radiat.Res.* 80: 317–324 (1979)
- /19/ Covelli, V. u. a.; Tumor induction and life shortening in BC3F<sub>1</sub> femal mice at low doses of fast neutrons and X-rays. *Radiat.Res.* 113: 362–374 (1988)
- /20/ Roth, E. und L. E. Feinendegen: Gute Strahlung? *Jahrbuch der Atomwirtschaft* 1996, S. 74–82