
Helmut Abel

Timofeeff-Ressovsky und die „Lineare Extrapolationshypothese“ ionisierender Strahlung

Die lineare Extrapolationshypothese ist heutige Grundlage für Riskobewertungen ionisierender Strahlung. Es gibt keine Zweifel, daß bei hohen Strahlenexpositionen Proportionalität zwischen Expositionswerten und Krebsrisiken besteht. Wohl aber lassen sich Zweifel daran begründen, durch lineare Extrapolation auf Krebsrisiken beliebig geringer Strahlenexpositionen schließen zu können.

Mutationen

In den zwanziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts war eines der zentralen Themen in der Genetik die Erforschung der Ursachen spontaner Mutationen. Weder über das Gen noch über den Mechanismus der Mutation gab es konkrete Vorstellungen. Eines der bevorzugten Objekte in der Mutationsforschung war die Fruchtfliege 'drosophila melanogaster'.

Der US-amerikanische Genetiker H. J. Muller (späterer Nobelpreisträger) entdeckte 1927/28, daß Röntgenstrahlen Mutationen in drosophila induzieren können. Besonders bemerkenswert war, daß die induzierte Mutationsrate mit der Bestrahlungsdosis linear proportional zunahm und dies für alle bekannten Typen spontaner Mutationen galt. Das ließ die Vermutung nahe-liegend erscheinen, in der naturbedingten ionisierenden Strahlung, die sich aus kosmischer und terrestrischer Strahlung (natürliche Radioaktivität) zusammensetzt, die Ursache der spontanen Mutationen zu sehen. Doch diese Vermutung wurde bereits 1930/31 von Muller selbst^{1/} und unabhängig von ihm zeitgleich auch von N. W. Timofeeff-Ressovsky^{2/} auf zwei Wegen widerlegt. Durch wirksame Abschirmungen der kosmischen Strahlung, unterschiedliche Intensitäten der Strahlung realisierend, konnte gezeigt werden, daß die spontane Mutationsrate völlig unabhängig ist von der Intensität der kosmischen Strahlung. Im Einklang damit ergab eine einfache Rechnung unter der

bewußt überschätzenden Annahme, daß jede Ionisation eine Mutation bewirkt, daß die naturbedingte ionisierende Strahlung „fast 1000 mal zu schwach ist, um die spontane Mutationsrate bewirken zu können“. Damit war die Frage nach den Ursachen spontaner Mutationen wieder offen.

Im Jahre 1935 publizierten Timofeeff-Ressovsky, Zimmer und Delbrück (späterer Nobelpreisträger) ihre wegweisende Arbeit: „Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur“/3/. Sie heben im Vorwort den kooperativen Charakter der Arbeit zwischen Genetik (Timofeeff-Ressovsky) und Physik (Delbrück und Zimmer) hervor. Ferner betonen sie einleitend, daß sie „vor allem anfechtbare Rückschlüsse aus Nachbargebieten (Phänogenetik, Entwicklungsphysiologie) vermieden haben“, jedoch auch „weit davon entfernt sind, ihre Vorstellungen für endgültig zu halten“.

Eigene und der Literatur entnommene Arbeiten wurden von den Autoren einer umfassenden und sehr kritischen Analyse unterzogen und in besonders bedeutungsvoll erscheinende Aussagen zusammengefaßt:

1. „Für das Vorhandensein irgend eines prinzipiellen Unterschieds zwischen ‘Spontan- und Strahlenmutationen’ gibt es wohl keinen Grund“ und „besondere ‘Strahlenmutationen’ werden nicht beobachtet“.
2. „Die strahleninduzierte Mutationsrate ist vom Zeitfaktor unabhängig und nur der Gesamtmenge der Strahlung proportional“.
3. „Es ist keine minimale oder ‘unterschwellige’ Bestrahlungsdosis zu erwarten und die Proportionalitätskurve darf in der gleichen Form nach unten bis zum Nullpunkt extrapoliert werden“.
4. „Es haben aber alle Berechnungen gezeigt, daß die Menge der ‘natürlichen’ ionisierenden Strahlung weitaus zu gering ist, um die spontane Mutationsrate zu erzeugen“.
5. „Die Strahlung wirkt dabei nicht rein destruktiv auf die Gene, da in vielen Fällen Hin- und Rückmutationen, direkt eine aus der anderen, durch Bestrahlung erzeugt werden können“.

Damit war für strahleninduzierte Mutationen eine „lineare Extrapolationshypothese“ begründet, aber gleichzeitig betont, daß die strahleninduzierte Mutationsrate Rückmutationen mit einschließt.

Der Sinn dieser ausführlichen und kritischen Analyse war ausschließlich auf Erklärungsversuche über das Entstehen spontaner Mutationen orientiert. Diese mündeten in den wegweisenden Vorstellungen, daß Gene periodisch

geordnete große Atomverbände sind und spontane Mutationen auf atomaren Umlagerungen von Atomen infolge natürlicher thermodynamischer Schwankungen der Bindungsenergien im Atomverband sowie auf intrazellulären biochemischen Prozessen beruhen.

Nachdem diese Vorstellungen in den fünfziger Jahren durch Watson und Crick in der von ihnen entschlüsselten Struktur der DNA-Doppelhelix glänzend bestätigt worden waren, setzte eine intensive Erforschung der Häufigkeit und Konkretisierung der spontanen Veränderungen bzw. spontanen Schäden in der DNA ein. Sie ließen sich in drei Klassen zusammenfassen: in DNA-Einstrangbrüche, DNA-Doppelstrangbrüche und in sogenannte DNA-Basenschäden. Insgesamt entstehen in der DNA einer betrachteten Säugerzelle spontan stündlich etwa 10 000 DNA-Schäden, einige Tausend davon als DNA-Einstrangbrüche, weitere Tausende als DNA-Basenschäden und aus gegenüberliegenden Einstrangbrüchen resultieren auch Doppelstrangbrüche /4/.

Die Erklärung dafür, wodurch Zellen bei einer so extrem hohen Rate an spontanen DNA-Schäden überhaupt eine Chance haben, ihre genetische Integrität zur Aufrechterhaltung ihrer Funktionen bewahren zu können, ergab sich anfangs der sechziger Jahre aus der Entdeckung der intrazellulären Fähigkeit zur enzymatischen Reparatur entstandener DNA-Schäden. Innerhalb von Minuten vermag das intrazelluläre Reparatursystem Tausende spontan oder exogen entstandene einsträngige DNA-Schäden zu reparieren; die Reparatur von Doppelstrangbrüchen erfolgt innerhalb weniger Stunden. Diese hohe intrazelluläre Reparaturreffektivität kommt durch die DNA-Organisation im Zellkern in über 1000 reparaturautonomen DNA-Subeinheiten zustande /5/. Die Reparatur eines einsträngigen DNA-Schadens schließt überdies den enzymatischen Abbau und die Neusynthese eines ganzen DNA-Abschnittes beidseitig vom Ort eines Schadens ein, wodurch eng benachbart liegende Schäden gleichzeitig mit aufgehoben werden.

Die intrazellulären DNA-Reparaturen sind jedoch nicht fehlerfrei. Die Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen ist fehlerbehafteter als die von DNA-Einstrangbrüchen und DNA-Basenschäden. Eng benachbart entstandene Doppelstrangbrüche (sogenannte Cluster) erwiesen sich sogar als prinzipiell irreparabel. Fehlerhaft oder nicht reparierte DNA-Schäden resultieren in Mutationen oder führen zum intrazellulären Selbstmord.

Maligne Zelltransformationen

Nach heutigen Erkenntnissen beruht die Induktion maligner Zelltransformationen auf einer Folge von Mutationen in mehreren und bestimmten Genen /6/. Anzahl dieser Gene variieren von Krebstyp zu Krebstyp. Eine einzelne Mutation in einem für Krebsentwicklung relevanten Gen bleibt unwirksam, wenn nicht in bestimmter Folge in anderen relevanten Genen weitere Mutationen folgen.

Während die spontane Rate primärer DNA-Schäden den bereits genannten konstanten Wert von stündlich etwa 10 000 in einer betrachteten Zelle besitzt, beträgt die Rate strahleninduzierter primärer DNA-Schäden infolge der naturbedingten Strahlenexpositionen einen Einstrangschaden in etwa 100 Stunden und einen Doppelstrangbruch in etwa 1000 Stunden. Auf gleiche Zeiten bezogen entspricht dies einem Verhältnis spontaner zu naturbedingt strahleninduzierter DNA-Schäden von über 1 Million zu 1.

Infolge der intrazellulären Reparatur reduzieren sich zwar beide Raten primärer DNA-Schäden und in Mutationen realisieren sich nur die fehlerhaft reparierten und die nicht reparierten DNA-Schäden, aber das Verhältnis der jeweils entstehenden Mutationen bleibt in etwa bei 1 Million zu 1. Dieses Zahlenverhältnis läßt erkennen, daß auch bei Erklärungsversuchen der spontanen Rate maligner Zelltransformationen die naturbedingte ionisierende Strahlung außer Acht bleiben kann. Der reparaturvermittelte Effekt einer wechselseitigen Mitaufhebung von DNA-Schäden unterschiedlicher Ursachen und die Abhängigkeit des Entstehens maligner Zelltransformationen von Mutationsfolgen in mehreren dafür relevanten Genen lassen überdies auch keine lineare Zunahme der Rate maligner Zelltransformationen mit der Bestrahlungsdosis von Null an erwarten. Eine Zunahme wird sich erst dann einstellen, wenn die jeweils resultierenden und für maligne Zelltransformationen relevanten Mutationsraten (spontan und strahleninduziert) vergleichbar werden. Noch fehlt es hier an molekularbiologischen Erkenntnissen für quantitative Angaben.

Die naturbedingten Bestrahlungsdosen schwanken in Abhängigkeit von geologischen Gegebenheiten um das 10 bis 100-fache, ohne daß sich dies in entsprechend unterschiedlichen Krebssterblichkeiten widerspiegelt. Daraus ist zu schließen, daß vergleichbare Raten spontaner und strahleninduzierter krebsrelevanter Mutationen erst oberhalb des 100-fachen der naturbedingten Bestrahlungsdosen entstehen.

Daß ionisierende Strahlung nicht „rein destruktiv“ wirkt, hatte Timofeeff-Ressovsky bereits durch den Nachweis strahleninduzierter Rückmutationen erkannt. Lineare Extrapolationen bis zu beliebig geringen Bestrahlungsdosen führen zu Fehleinschätzungen oder zumindest zu hohen Überschätzungen von Krebsrisiken im Dosisbereich mindestens bis zum 100-fachen der naturbedingten ionisierenden Strahlung.

Literatur

- /1/ Muller, H. J. and S. M. Mott-Smith, „Evidence that natural radioactivity is inadequate to explain the frequency of natural mutations“, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 16, 1930
- /2/ Timofeeff-Ressovsky, N. W., „Einige Versuche an Drosophila ...“, Roux' Arch. Entwmech. 124, 1931
- /3/ Timofeeff-Ressovsky, N. W., Zimmer, K. G. und Delbrück, M., „Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur“, Nachrichten von der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen, 1935
- /4/ Billen, D., „Spontaneous DNA Damage and its Significance for the 'Negligible Dose' Controversy in Radiation Protection“, Radiation Research 124 (1990)
- /5/ Rosemann, M., „Ein mikrodosimetrisches Modell zur Reparatur strahleninduzierter DNA-Doppelstrangbrüche in Säugerzellen“, Dissertation, Humboldt-Universität Berlin, 1992
- /6/ Trott, K.R., Rosemann, M., „Molecular mechanisms of radiation carcinogenesis and the linear, non threshold dose response model of radiation risk estimation“, Radiat Environ Biophys (2000) 39: 79–87