

Strahlenbedingte Krebserkrankungen; Methoden und Schwierigkeiten der Risikobestimmung

Enrico Fröhlich, Basel

Der Nachweis einer erhöhten Inzidenz von Krebserkrankungen in einem bestrahlten Kollektiv und die Bestätigung einer Korrelation der gemessenen oder geschätzten Strahlendosis gehören zum ersten notwendigen Schritt der Evaluation des strahlenbedingten Krebsrisikos. Mit verschiedenen Modellvorstellungen können dann in einem zweiten Schritt Erwartungswerte für die dosisabhängigen Auftretenswahrscheinlichkeiten von Tumorerkrankungen abgeleitet werden. Von besonderer und aktueller Bedeutung sind dabei Risikowerte für kleine und kleinste Strahlendosen. In dieser Arbeit wird die Methodik erläutert, deren Kenntnis Voraussetzung zum Verständnis der Resultate des BEIR-III-¹Berichtes ist.

Radiation-induced Cancer: The Methods and the Problems of Quantitative Risk Assessment

The quantitative assessment of radiation-induced cancer risk is a two-step procedure. First, the increase in cancer incidence in an exposed population has to be determined and its relation to the measured or estimated radiation dose has to be explored. Secondly, different mathematical models are used to derive probabilities for the dose-dependent extra-risk. Risk factors for small and very small exposure levels are of great consequence owing to the widespread public concern focused on this issue. This paper reports a summary of the methods which are a pre-requisite to understand the results of the BEIR III¹ report.

1 Einleitung

Das «Subcommittee on Somatic Effects» stellt im BEIR-III-Bericht wissenschaftliche Grundlagen und daraus abgeleitete Schlussfolgerungen zur Frage der strahleninduzierten Krebsfälle vor (Bild 1). Für mittlere und hohe Dosen (50 bis einige 100 rad) lassen sich aus den vorhandenen epidemiologischen Daten Risikowerte errechnen, deren Gültigkeit – zumindest für die jeweils untersuchte Periode (Sampling Period) – mit einiger Sicherheit feststeht. Hingegen sind Aussagen zum Risiko nach Exposition mit kleinen und kleinsten Dosen (0,1–10 rad) mit beträchtlichen Unsicherheiten behaftet, da für diesen Dosisbereich kaum verwertbare Daten vorliegen. Eine direkte Risikoevaluation ist deshalb nicht möglich. Risikowerte für kleine Strahlendosen müssen gezwungenermassen durch Extrapolation gewonnen werden. Ebenso kann nach Untersuchung einer begrenzten Periode das Krebsrisiko für die gesamte verbleibende Lebensspanne nur durch Extrapolation gewonnen werden. Die Periode, während der in den meisten Studien die epidemiologischen Daten (Krebsinzidenz, Krebsmortalität) erhoben worden sind, ist im Vergleich zur vermutlichen Lebensdauer eines mit kleiner Dosis exponierten Individuums

¹ The Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. National Academy of Sciences, Washington D. C. 1980

meist kurz. Eine direkte Bestimmung eines allfällig erhöhten Risikos ist erst möglich, wenn das letzte Individuum aus einem exponierten Kollektiv gestorben ist.

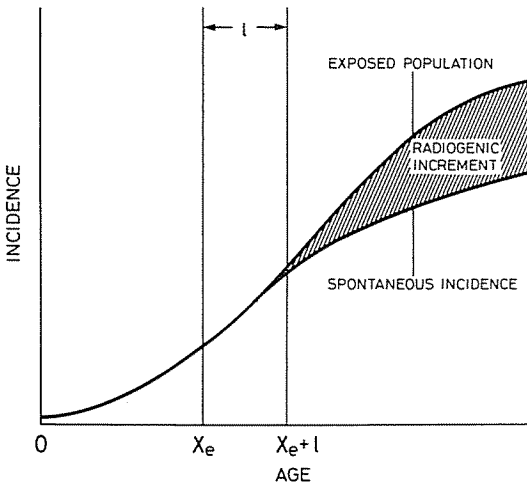


Bild 1 Im bestrahlten Kollektiv addieren sich nach Ablauf der Latenzzeit (l) die zusätzlichen strahleninduzierten Krebsfälle zur Spontaninzidenz. (X_e : Alter bei Strahlenexposition, $X_e + l$: Zeitpunkt, an dem der erste strahlenbedingte Krebsfall auftritt.

Fig. 1 Superimposition of radiogenic effect on spontaneous incidence. (X_e is age at exposure, l is the minimal latent period.)

Es erscheint daher notwendig, die Methoden und Überlegungen, die zu den im BEIR-III-Bericht publizierten Risikowerten geführt haben, zusammenfassend darzustellen und mit einigen Erläuterungen der BEIR-III-Autoren zu versehen. Die vorliegende Arbeit fasst zuerst die Befunde der Strahlenkanzerogenese kurz zusammen und diskutiert dann zentrale Fragenkomplexe der Methodik der Risikoermittlung:

- Welche epidemiologischen Daten sind aus der Sicht der BEIR-III-Autoren für die Auswertung geeignet?
- Welche speziellen Probleme mussten bei der Auswertung der verschiedenen epidemiologischen Studien berücksichtigt werden?
- Wie wird die Extrapolation in den Bereich der niederen Dosen durchgeführt?
- Wie wirkt sich die gewählte Methode (Dosis-Wirkungsbeziehung) auf die Resultate der Risikoschätzung aus?
- Wie kann auf das Krebsrisiko in der verbleibenden Lebensspanne geschlossen werden, wenn die vorhandenen Daten aus einer zeitlich beschränkten Erfassungsperiode stammen?
- Welche Auswirkungen hat die Wahl eines bestimmten Risikomodelles?
- Welche Daten oder Studien, die in der wissenschaftlichen Literatur publiziert worden sind, eignen sich aus der Sicht der BEIR-III-Autoren nicht für eine Schätzung des Krebsrisikos nach Exposition mit kleinen Dosen?

2 Zusammenfassung der Befunde

Die heutigen Erkenntnisse über die Strahlenkanzerogenese beim Menschen lassen sich im Hinblick auf die Gewinnung von Risikofaktoren wie folgt zusammenfassen (vgl. auch Tabelle 1):

Die nach Ganzkörperexposition beobachteten Tumoren des Menschen können mit den heutigen diagnostischen Mitteln nicht von den Tumoren, die bei nicht exponierten Personen (cave: natürlicher Strahlenpegel) entstehen, unterschieden werden. Auf die Existenz von strahleninduzierten Tumoren kann nur mit statistischen Mitteln geschlossen werden; d.h. falls bei einer

Tabelle 1 Strahlenempfindlichkeit verschiedener Gewebe für Tumorinduktion mit ionisierender Strahlung

Table 1 Sensitivity of Various Tissues to Oncogenic Influence of Radiation

Tumortyp/Entstehungsorgan	Spontane Inzidenz	Auslösbarkeit durch Strahlung	Bemerkungen
Weibliche Brustdrüse	++++	+++	Pubertät erhöht Empfindlichkeit
Schilddrüse	+	++++	Besonders Frauen, niedrige Mortalität
Lunge (Bronchus)	++++	++	Einfluss des Rauchens?
Leukämien	++	++++	V.a. Myeloische Leukämie
Verdauungstrakt	+++	+---	V.a. Tumoren im Bereiche des Colons
Pharynx	+	++	-
Leber- und Gallenwege	+	++	-
Bauchspeicheldrüse	++	++	-
Maligne Lymphome	++	++	Kein Morbus Hodgkin
Niere und Blase	++	+	-
Gehirn, Nervensystem	+	+	-
Speicheldrüsen	0	+	-
Knochen	0	+	-
Haut	++++	+	Niedrige Mortalität: nur bei hohen Dosen?
Larynx	++	+	-
Nasennebenhöhlen	0	+	-
Nebenschilddrüsen	0	+	-
Ovarien	++	+	-
Bindegewebe	0	+	-
Prostata	++++	?	-
Gebärmutter, Cervix	++++	?	-
Hoden	+	?	-
Mesenterium, Mesothel	0	?	-
Chron. lymphatische Leukämie	+?	-	-

++++: sehr hoch / +++: hoch / ++: mässig / +: selten / 0: sehr selten / ?: unklar, ob vorhanden

exponierten Person ein Tumor entdeckt wird, kann keine Aussage über die Ursache des Tumors gemacht werden.

Ionisierende Strahlung kann in (beinahe) allen Geweben des menschlichen Körpers Tumoren induzieren.

Die verschiedenen Gewebe des Menschen weisen beträchtliche Unterschiede in der Strahlenempfindlichkeit bezüglich Tumorentstehung auf.

Die «Spontanrate» (d.h. die Krebsrate im nicht zusätzlich exponierten Kollektiv) schwankt um mehrere Grössenordnungen, wenn sie nach Alter, Geschlecht, Tumortyp oder anderen Faktoren aufgeschlüsselt wird.

Nach Ganzkörperexposition sind solide Tumoren insgesamt häufiger als die leukämischen Formen. Solide Tumoren haben typischerweise eine lange Latenzzeit, sie erscheinen etwa 10 Jahre nach Exposition, sie können aber auch nach 30 Jahren noch auftreten. Strahlenbedingte leukämische Tumoren werden innerhalb weniger Jahre nachweisbar, nach 30 Jahren sind keine zusätzlichen Fälle mehr zu erwarten.

Häufigster Entstehungsort von soliden Tumoren nach Ganzkörperexposition ist die weibliche Brustdrüse, die Schilddrüse, die Lunge und einige Organe des Verdauungstraktes.

Auf Grund der Inzidenzen von Tumoren der Brustdrüse und der Schilddrüse resultiert ein grösseres Krebsrisiko nach Bestrahlung für Frauen als für Männer. Grund: Brustdrüsentumoren gibt es praktisch nur bei Frauen, ebenso weisen Frauen ein höheres Risiko für Schilddrüsentumoren auf. Für alle übrigen (nicht geschlechtsspezifischen) Krebsarten scheint das Risiko für beide Geschlechter etwa gleich gross zu sein.

Bei der direkten Ermittlung kann das Krebsrisiko vom Alter bei Exposition und vom Alter bei Erfassung – d.h. vom zeitlichen Abstand zur Exposition – abhängen. Eine Risikoangabe kann deshalb ungenau sein, wenn sie in Form einer einzelnen Zahl (Anzahl zusätzlicher Krebsfälle pro Einheit der Strahlendosis, pro Populationseinheit und pro Zeiteinheit) ohne Spezifikation des Alters (Exposition, Erfassung) geschieht.

Verschiedene Faktoren können die Krebshäufigkeit modifizieren: genetische Einflüsse, hormonale Einflüsse, immunologischer Status, Einwirken anderer Karzinogene, unspezifische Proliferationsstimuli für Zellen in strahlenempfindlichen Geweben.

Die Zeit zwischen Exposition und Erkennbarwerden eines Tumors kann sehr lang sein, typischerweise 10 Jahre. Bei Risikostudien – speziell bei Abschätzung eines erst spät eintretenden Risikos – muss eine lange Latenzzeit berücksichtigt werden.

Vermutlich sind unterschiedliche biologische Prozesse für die Krebsentstehung beim Menschen verantwortlich. Eine einheitliche Dosis-Effektbeziehung kann deshalb nicht formuliert werden. Für einige wenige Tumortypen scheint eine bestimmte Variante der möglichen Dosis-Effektbeziehung (s. dort) zutreffend zu sein. Bei vielen Tumoren hingegen ist die Wahl der adäquaten Dosis-Effektbeziehung noch nicht entschieden.

Ein Teil unserer Kenntnisse über strahleninduzierte Tumoren stammt aus menschlichen und tierischen Populationen, die mit radioaktiven Nukliden, die in den Körper aufgenommen wurden, belastet worden sind. Bei sämtlichen Risikoüberlegungen sind in diesen Fällen die stoffwechselbedingten zeitlichen und räumlichen Verteilungsmuster im Körper zu beachten.

Die Begriffe Krebsinzidenz und Krebsmortalität müssen klar getrennt werden. Es kann angezeigt sein, die Tumoren in zwei Gruppen aufzuteilen:

- Tumoren, die die Mortalität nicht wesentlich beeinflussen: Hauttumoren, Schilddrüsentumoren.
- Tumoren, die die Mortalität wesentlich beeinflussen: Leukämie, Lungentumoren.

Es ist heute noch nicht möglich, die Wahrscheinlichkeiten für die Entstehung zusätzlicher Krebsfälle nach Bestrahlung mit kleinen und kleinsten Dosen genau anzugeben, da eine direkte Bestimmung bei den gegebenen exponierten Kollektiven wegen ihrer Kleinheit und wegen der Seltenheit des Auftretens von Tumoren nicht möglich ist.

3 Geeignete Daten für Risikostudien

3.1 Einschränkungen

Der Nachweis der Krebserzeugung beim Menschen durch kleine Dosen (< 10 rad) von sogenannter dünn ionisierender Strahlung (z. B. Röntgenstrahlung) ist umstritten. Epidemiologische Methoden können heute aus grundsätzlichen statistischen Gründen diese Frage nicht lösen (C. Land, 1980). Ganzkörperbestrahlungen von Menschen durch künstliche Strahlenquellen sind seltene Ereignisse. Die heute vorliegenden statistischen Auswertungen zum Problem des Krebsrisikos stützen sich auf wenige Kollektive: Überlebende der Nuklearwaffeneinsätze von Hiroshima und Nagasaki, bei radiodiagnostischen Untersuchungen exponierte Föten, gewisse Fälle von beruflicher Strahlenexposition. Die übrigen Fälle von Bestrahlungen von Menschen mit Dosen, die über dem natürlichen Strahlenpegel liegen, sind meist medizinisch bedingt und betreffen nur ausgewählte Körperregionen oder Organe (Radiotherapie, Radiodiagnostik).

3.2 Epidemiologisch nutzbare Kollektive

Trotz allen Einschränkungen haben sich einige Kollektive finden lassen, die genügend gross und genügend dokumentiert sind (Strahlenart, Strahlendosis, Krebsinzidenz, Krebsmortalität, Begleitkrankheiten, andere Einflüsse), um die Ableitung von Risikowerten zu erlauben. Diese direkt bestimmbar sind, beschränken sich aber auf den Bereich grosser Dosen und auf eine begrenzte Beobachtungsperiode. Umfang und Güte der Daten lassen jedoch Extrapolationen in den Bereich kleiner Dosen zu.

Dazu gehören:

- Überlebende der A-Bombenexplosionen von Hiroshima und Nagasaki (G. W. Beebe et al., 1978)
- Morbus-Bechterew-²Patienten (Entzündungsbestrahlung) (P. G. Smith et al., 1978)
- Kinder mit Thymusbestrahlungen (L. H. Hempelmann et al., 1975, S. Refetoff et al., 1975)
- Bestrahlte Tinea-Capitis-Patienten (B. Modan et al., 1974, B. Shore et al., 1976)
- Patientinnen mit postpartaler Mastitis, die einer Radiotherapie unterzogen wurden (R. E. Shore et al., 1977)
- Tuberkulosepatienten, die häufig durchleuchtet wurden. (J. D. Boice und R. R. Monson, 1977)
- Föten, die bei radiologischer Diagnostik bestrahlt wurden (B. MacMahon und G. B. Hutchison, 1964)

Die Gruppen der Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki stehen bei den epidemiologischen Untersuchungen im Vordergrund, da die Qualität und die Menge der erhältlichen Daten jene der anderen Kollektive übertrifft.

4 Spezielle Probleme der Epidemiologie der strahleninduzierten Tumoren

4.1 Kontrollgruppen

Allfällige zusätzliche Krebsfälle nach Exposition sind nicht direkt als solche erkennbar, sondern sie addieren sich zur immer vorhandenen «Spontanrate» – oder besser: zur Häufigkeit ohne zusätzliche Exposition – der Krebsfälle. Die «Spontanrate» ist keine Konstante: sie variiert in Abhängigkeit vieler Parameter, deren Einfluss im einzelnen noch nicht restlos geklärt ist. Die krebserzeugende Wirkung der ionisierenden Strahlen kann nur dann exakt erfasst werden, wenn die «Spontanrate» bekannt ist.

Leider genügt die Kenntnis der «Spontanrate» nicht in allen Fällen, um ein zusätzliches Risiko ermitteln zu können. Strahlenexponierte Kollektive können nämlich spezielle Eigenschaften aufweisen und sich damit bezüglich des Grundrisikos signifikant von der übrigen Bevölkerung unterscheiden. Es ist denkbar, dass Angehörige bestimmter strahlenexponierter Berufsgattungen eine Subpopulation bilden, die z. B. aus einer medizinischen Selektion (Eignungsuntersuchung und periodische Überprüfung) hervorgegangen ist, und die deshalb eine andere Lebenserwartung aufweisen als die übrige Bevölkerung. Unter Umständen kann keine geeignete Kontrollgruppe gefunden werden. Ein erhöhtes Krebsrisiko, das mit der Strahlendosis korreliert, kann als Strahleneffekt interpretiert werden.

² Morbus Bechterew = Spondylitis ankylopoetica

Sorgfältig ausgewählte Kontrollgruppen weist eine Studie von R. E. Shore et al. (1977) vor. Radiotherapeutisch behandelte Patientinnen mit postpartaler Mastitis sind mit drei verschiedenen Kontrollgruppen verglichen worden, um ein allfällig erhöhtes Krebsrisiko zu finden:

- Schwestern von Patientinnen, die mit Röntgenstrahlen behandelt worden sind.
- Patientinnen mit postpartaler Mastitis, die nicht radiotherapeutisch behandelt worden sind.
- Schwestern von Patientinnen aus der zweiten Gruppe.

Diese drei Kontrollgruppen wiesen ein höheres Krebsrisiko auf, als auf Grund des für sie zuständigen Krebsregisters erwartet worden war. Ein Vergleich mit dem Brustkrebsrisiko der gesamten weiblichen Bevölkerung hätte also ein falsches Resultat erbracht.

Kontrollgruppen können sich auch – bei gleichem Krebsrisiko wie der Rest der Bevölkerung – in anderen Aspekten von der Gesamtbevölkerung unterscheiden, z. B. in der Mortalität für nichtmaligne Krankheiten. Man vergleiche dazu eine Studie über Patienten mit Morbus Bechterew (P. S. Smith and R. Doll, 1978), die mit Röntgenstrahlen behandelt wurden.

4.2 Begleitkrankheiten

Bei strahlenexponierten Kindern (Röntgendiagnostik), die später an Leukämie erkrankten, wurde das Leukämierisiko durch bestimmte Allergien und virale Erkrankungen erhöht. Dies allerdings nur in einer der untersuchten Altersgruppen (1–4jährige) (I. D. J. Bross und N. Natarajan, 1972).

Die Strahlenkanzerogenese ist ein «multivariates» Problem. Das Ausmass der Vernetzung mit anderen Umweltfaktoren, die die Tumorentstehung fördern oder eventuell sogar bremsen, ist aber nicht einmal in den Ansätzen bekannt.

4.3 Dosimetrie

Die Risikoermittlungen stützen sich bis heute fast ausschliesslich auf retrospektive Studien. Die notwendige, genaue Kenntnis der absorbierten Dosis ist aber nicht immer vorhanden. Im Falle der Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki mussten die Strahlendosis durch Berechnungen und Experimente rekonstruiert werden (J. A. Auxier, 1975). Die Einwohner von Hiroshima wurden mit einem Gemisch von Gammastrahlen und Neutronen bestrahlt. Die relative Wirksamkeit der Neutronen ist noch heute Gegenstand einer intensiven Diskussion, da die Wirkung der beiden Strahlenarten nicht getrennt erfasst werden kann. Neuere Untersuchungen haben diese scheinbar fundierten Anschauungen wieder in Zweifel gezogen (W. E. Loewe und E. Mendelsohn, 1981). Eine Revision der dosimetrischen Erkenntnisse kann die Resultate aus Risikoüberlegungen beeinflussen. Dosisabschätzungen sind speziell

schwierig für radioaktive Nuklide, die in den Körper aufgenommen worden sind. Hier müssen die stoffwechselbedingten zeitlichen und räumlichen Verteilungsmuster berücksichtigt werden.

4.4 Latenzzeit und Dauer der Expression

Falls die verbleibende Lebensspanne zum Zeitpunkt der Exposition kleiner ist als die minimale Latenzzeit, werden keine zusätzlichen Krebsfälle auftreten. Ist die Erfassungsperiode kürzer als die Latenzzeit, wird das Krebsrisiko unterschätzt (bei Beginn der Erfassungsperiode sofort nach Exposition). Nach dem Auftreten des letzten zusätzlichen Krebsfalles ist die Expressionszeit abgeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt wäre eine direkte Bestimmung des Krebsrisikos möglich. Dies ist heute nur für zwei Gruppen der Überlebenden der Atombombenabwürfe möglich: Leukämierisiko bei Personen, die 1945 noch nicht 10 Jahre alt waren, oder die 1945 50 und mehr Jahre alt waren. Grund: kurze Latenz- und Expressionszeit der Leukämien (ca. 5 bzw. weniger als 30 Jahre).

Eine direkte Bestimmung des Krebsrisikos ist deshalb erst möglich, wenn die Expressionszeit abgeschlossen, oder wenn das letzte der exponierten Individuen gestorben ist.

4.5 Alter bei Exposition

Das Krebsrisiko an sich hängt stark vom Alter ab, wobei zwischen der Gesamthäufigkeit und der Häufigkeit einzelner, an spezielle Altersgruppen gebundener Tumoren unterschieden werden muss. Die Strahlenempfindlichkeit bezüglich Krebsentstehung hängt ebenfalls deutlich vom Alter ab. Risikoschätzungen für die verbleibende Lebensspanne sind wegen der im Vergleich zur Lebenserwartung oft kurzen Erfassungsperiode nur unter Einbezug von Modellvorstellungen möglich, die dann natürlich die Risikoschätzungen beeinflussen können (vgl. Risikomodelle).

4.6 Subpopulationen mit erhöhter Empfindlichkeit

Gewisse genetische Konstellationen sind auch ohne zusätzliche Strahlenexposition mit einem erhöhten Krebsrisiko verbunden (J.J. Mulvihill, 1975). Diese Personen mit einem erhöhten Grundrisiko könnten auch ein erhöhtes Krebsrisiko nach Bestrahlung aufweisen. Für zahlenmässig relevante Untergruppen mit erhöhter Empfindlichkeit müssten separate Risikoschätzungen durchgeführt werden.

4.7 Dunkelziffer

Das Problem der Dunkelziffer ist anhand der Daten von Hiroshima und Nagasaki ausführlich diskutiert worden. Verschiedene Faktoren könnten zu einer Dunkelziffer führen:

- Nicht erkannte Bevölkerungswanderung aus den beiden betroffenen Städten.
- Ungenügende Erfassung der Todesursachen: Todesfallmeldung ohne Autopsie bzw. ohne histopathologische Diagnose oder, speziell bei älteren Leuten: nicht maligne Todesursache bei gleichzeitig vorhandenem, aber nicht anerkanntem Malignom.
- Erhöhte Anfälligkeit der Überlebenden für Infektionskrankheiten mit tödlichem Ausgang (Resistenzschwäche während oder nach Strahlensyndrom); d.h. die potentiellen Tumorträger sterben vor Ablauf der minimalen Latenzzeit.

Die Risikowerte, die mit den japanischen Daten errechnet wurden, sind mehrmals kritisiert worden (S. W. Kneale und A. M. Stewart, 1978; J. Rotblat, 1977). Vergleichende Untersuchungen mit Daten aus anderen Kollektiven haben aber im allgemeinen eine befriedigende Übereinstimmung gezeigt. Ausnahmen: kein erhöhtes Krebsrisiko bei Personen, die in Hiroshima und Nagasaki in utero bestrahlt worden sind (S. Jablon und H. Kato, 1970). In Nagasaki zeigt das Risiko für Magen- und Lungenkrebs ebenfalls ein atypisches Verhalten.

5 Extrapolationen in den Bereich niederer Dosen

Die heutigen Kenntnisse über die Krebsentstehung genügen noch nicht, um eine eindeutige und quantifizierbare Beschreibung der Auftretenshäufigkeit in Abhängigkeit der Strahlendosis und anderer damit verbundener Parameter zuzulassen. Auf Grund verschiedener theoretischer Überlegungen und tierexperimenteller Resultate scheint sich – mit Einschränkungen – folgende Funktion zur Beschreibung der Krebshäufigkeit nach Exposition zu eignen:

$$F(D) = (a_0 + a_1D + a_2D^2) \exp(-b_1D - B_2D^2)$$

Es bedeuten:

- D – Strahlendosis in rad
- F(D) – Häufigkeit des beobachteten Effektes (Krebs), der durch die Dosis D hervorgerufen wird.
- a_n und b_n – Parameter von positivem Wert, wobei a_0 die «Spontanrate» ist ($D = 0$). b_1 und b_2 beschreiben das Aussterben von potentiellen Tumorstammzellen nach Bestrahlung.

Die Funktion F(D) impliziert, dass es keine Schwellendosis für zusätzliche Krebsfälle nach Bestrahlung gibt. Diese bedeutsame Aussage kann aber bis heute anhand der epidemiologischen Daten weder bestätigt noch verworfen werden. Dazu wären wegen der Seltenheit des gesuchten Effektes riesige Stichproben notwendig. Bild 2 zeigt die Funktion F(D) und einige ihrer gebräuchlichsten Vereinfachungen. Je nach Tumortyp kann eine bestimmte Vereinfachung von F(D) die gefundenen Daten zutreffend beschreiben.

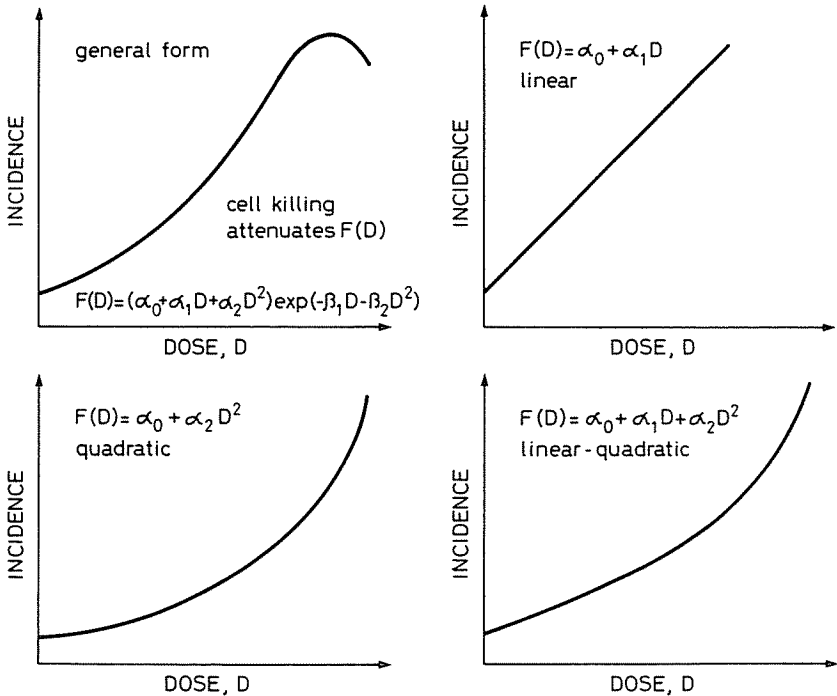


Bild 2 Die Dosis-effektbeziehungen.

Fig. 2 Alternative dose-response curves.

Umfang und Güte der epidemiologischen Daten erlauben es aber nicht, in jedem Falle alle Parameter von $F(D)$ zu bestimmen. Häufig ist es nicht einmal möglich, eine der Vereinfachungen von $F(D)$ eindeutig zu akzeptieren oder zu verwerfen. Diese mathematische Analyse der Dosis-Effektbeziehungen soll nur für Extrapolationen in den niedrigen Dosisbereich verwendet werden; auf keinen Fall soll sie überinterpretiert werden. Überempfindliche Untergruppen in einem Kollektiv können die Form von $F(D)$ eines bestimmten Tumors verändern, ohne dass aber eine der möglichen Varianten von $F(D)$ favorisiert wird. Das Auftreten von soliden Tumoren nach Bestrahlung scheint beim Menschen im allgemeinen durch eine linearquadratische Form von $F(D)$ charakterisiert zu sein (ohne «Cell killing», d. h. b_1 und $b_2 = 0$).

Nur in sehr wenigen Fällen kann eine zutreffende Variante von $F(D)$ einem Tumor eindeutig zugeordnet werden. Angesichts der vielen dabei auftretenden Unsicherheiten wird deshalb oft ein mittlerer Risikowert angegeben, indem die linear-quadratische Form von $F(D)$ benutzt wird. Mit der rein linearen Funktion wird diese Schätzung nach oben begrenzt («Pessimistische Annahme»). Eine untere Grenze kann mit der rein quadratischen Variante von $F(D)$ errechnet werden («Optimistische Annahme»).

6 Das Risikomodell im BEIR-III-Bericht

Um Schätzungen für das Krebsrisiko, das über den Zeitraum der direkten Bestimmung hinaus vorliegen könnte (lebenslängliches Risiko), zu erhalten, müssen Modellvorstellungen zu Hilfe genommen werden. Die darin enthaltenen Annahmen beeinflussen natürlich die Schätzwerte. Im BEIR-III-Bericht werden zwei Risikomodelle benützt, die schon im BEIR II (1972) diskutiert worden sind: 1. Das Modell des absoluten Risikos, und 2. Das Modell des relativen Risikos.

6.1 Das Modell des absoluten Risikos

Dieses Modell kann dahingehend interpretiert werden, dass bei der Exposition eine bestimmte Anzahl Personen als Tumorträger fixiert wird. Nach Ablauf der minimalen Latenzzeit können diese Krebsfälle als Überschuss festgestellt werden, der je nach Tumortyp einige Jahre (Leukämie) oder bis zum Aussterben der bestrahlten Population vorhanden sein kann (solide Tumoren).

Das Krebsrisiko, d.h. diejenige Anzahl zusätzlicher Krebsfälle pro Jahr und pro Million Personen, die pro rad auftreten, ist vom Alter bei Exposition (altersspezifische Empfindlichkeit) abhängig.

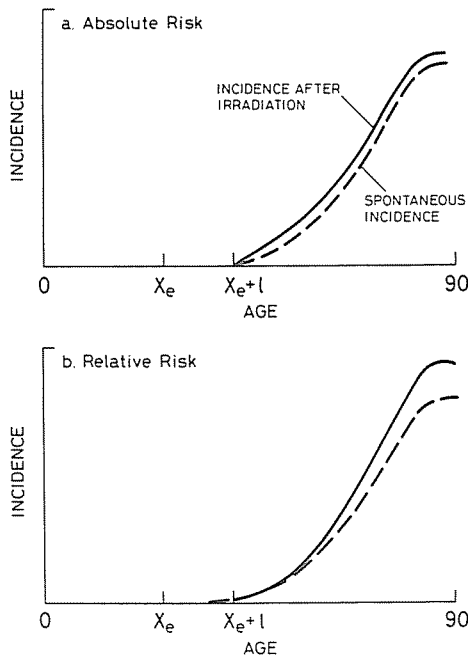


Bild 3 Das Modell des absoluten Risikos (oben), das Modell des relativen Risikos (unten). X_e : Alter bei Bestrahlung, $X_e + t$: Beginn der Expressionszeit.

Fig. 3 Lifetime Expression, Comparison of Absolute and Relative Risk Models. X_e is age at exposure, $X_e + t$ beginning of the expression period.

6.2 Das Modell des relativen Risikos

Dieses Modell nimmt an, dass das Risiko von zusätzlichen Krebsfällen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt auftreten, proportional zum vorbestehenden Grundrisiko ist. Durch die Exposition wird also die Bereitschaft, einen Tumor entstehen zu lassen, vergrößert. Diese Bereitschaft bzw. das vorbestehende Grundrisiko hängt in ausgeprägter Art und Weise vom Alter der Betroffenen ab. Sie nimmt mit dem Alter zu, wenn die Häufigkeit aller Malignome insgesamt betrachtet wird. Damit ist die Anzahl der zusätzlichen Krebsfälle nicht nur eine Funktion des Alters bei Bestrahlung, sondern auch noch vom Alter bei Erfassung. Die Bilder 3, 4 und 5 illustrieren die beiden Risikomodelle. Bei beiden Modellen können die zusätzlichen Krebsfälle zeitlich begrenzt (Expressionszeit) oder lebenslänglich auftreten.

Das Modell des relativen Risikos liefert bei Voraussagen für das lebenslängliche Risiko höhere Werte als das Modell des absoluten Risikos und kann deshalb als «pessimistische» Schätzung verstanden werden.

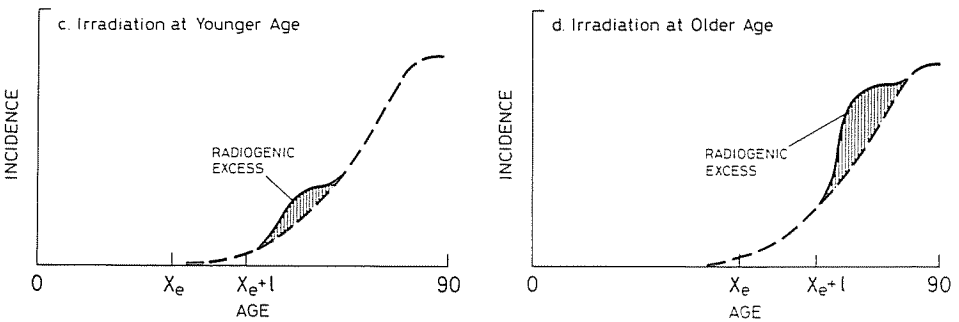


Bild 4 Modell des relativen Risikos. Einfluss des Alters bei Bestrahlung unter Annahme einer zeitlich limitierten Expressionszeit, X_e : Alter bei Bestrahlung, $X_e + 1$: Beginn der Expressionszeit.

Fig. 4 Relative Risk Model and Limited Expression Time: Comparison of Two Age-at-Exposure Groups. X_e is age at exposure, $X_e + 1$ is the beginning of the expression time.

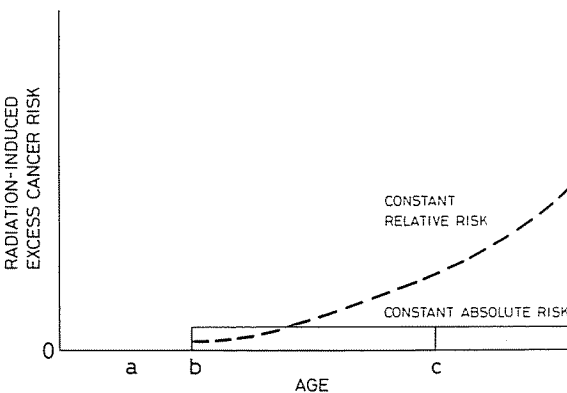


Bild 5 Zusätzliches Risiko unter der Annahme eines konstanten absoluten Risikos bzw. eines konstanten relativen Risikos.

a: Alter bei Bestrahlung, b: Beginn der Expressionszeit, c: beliebiger Zeitpunkt während der Expressionszeit.

Fig. 5 Absolute and Relative Risk Models: Carcinogenic Risk following Radiation. a: age at irradiation, b: age at end of minimal latent period, c: any age after age b.

6.3 Beispiele für Risikowerte in Abhängigkeit vom Risikomodell und der gewählten Dosis-Effektbeziehung

Die Wahl des Risikomodelles und der Dosis-Effektbeziehung beeinflusst die Grösse der Risikowerte nachhaltig; die Resultate können sich mehr als um eine Grössenordnung unterscheiden. Zur Illustration zeigt Tabelle 2 (Table V-2 im BEIR-III-Bericht) die Anzahl zusätzlicher Todesfälle an Krebs pro Million Personen nach einer angenommenen Exposition von 10 rad. Diese Todesfälle können nach Ablauf der Latenzzeit zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb der Expressionszeit auftreten (solide Tumoren: Exposition – Lebensende; Leukämien: 25 Jahre). Grundlagen: Volkssterbetafel 1969–1971 USA, modifizierte altersspezifische Risikofaktoren aus BEIR II.

Tabelle 2 Geschätzte Anzahl zusätzlicher Todesfälle an Krebs pro Million Personen, nach einer angenommenen Exposition von 10 rad im niedrigen LET-Bereich

Table 2 Estimated Excess Mortality per Million Persons from All Forms of Cancer, Single Exposure to 10 rads (0,1 Gy) of Low-LET Radiation by Dose-Response Model

Dosis-Wirkungs-Modell		Absolutes Risiko	Relatives Risiko
Leukämie und Knochenkrebs	Andere Krebsarten	Projektionsmodell	Projektionsmodell
			Normale Erwartung von Krebstodesfällen
		163 800	163 800
LQ-L	$\overline{LQ-L}$	Zusätzliche Todesfälle: Anzahl % der normalen Erwartung:	766 0,47 2 255 1,4
L-L	$\overline{L-L}$	Zusätzliche Todesfälle: Anzahl % der normalen Erwartung:	1 671 1,0 5 014 3,1
Q-L	$\overline{Q-L}$	Zusätzliche Todesfälle: Anzahl % der normalen Erwartung:	95 0,058 276 0,17

Alle Formeln ohne «Cell killing»

1. L-L : $F(D_\gamma, D_n) = a_0 + a_1 D_\gamma + b_1 D_n$
2. $\overline{L-L}$: $F(D_\gamma, D_n) = a_0 + a_1 (D_\gamma + RBW_n D_n)$
3. Q-L : $F(D_\gamma, D_n) = a_0 + a_2 D^2_\gamma + b_1 D_n$
4. $\overline{Q-L}$: $F(D_\gamma, D_n) = a_0 + a_2 (D^2_\gamma + RBW_n D_n)$
5. LQ-L : $F(D_\gamma, D_n) = a_0 + a_1 D_\gamma + a_2 D^2_\gamma + b_1 D_n$
6. $\overline{LQ-L}$: $F(D_\gamma, D_n) = a_0 + a_1 (D_\gamma + rD^2_\gamma + RBW_n D_n)$

$r = a_2/a_1$; RBW_n : Relative biologische Wirksamkeit von Neutronen.

Erwartete Krebssterbefälle = Kontrolle = Anzahl Krebssterbefälle, die in einer Ausgangspopulation (Volkssterbetafel) von 1000000 Personen auftreten, ohne zusätzliche Exposition.

Zusätzliche Krebssterbefälle = Anzahl Krebssterbefälle, die in einer definierten Population (Volkssterbetafel 1969–1971, USA) nach einer angenommenen Exposition von 10 rad pro 1000000 Personen auftreten.

Die Zahl der zusätzlichen Krebsfälle kann um einen Faktor von ca. 20 variieren, wenn statt der rein quadratischen $F(D)$ -Funktion eine rein lineare verwendet wird. Wenn anstelle des Modelles des absoluten Risikos das Modell des relativen Risikos verwendet wird, können sich die Schätzwerte um einen Faktor 3 vergrössern.

Grösste Schätzung: Kleinste Schätzung = ca. 55!

7 Umstrittene Publikationen

Die Autoren des BEIR-III-Berichtes besprechen eine Reihe von Publikationen (I. D. J. Bross, 1972; I. D. J. Bross, 1977; N. A. Frigerio und R. S. Stowe, 1976; G. W. Kneale et al., 1978; T. F. Mancuso et al., 1977; R. Najarian und T. Colton, 1978), die aus ihrer Sicht nicht oder nur teilweise für Risikostudien herangezogen werden sollen. Bei einiger dieser Studien handelt es sich um direkte Risikoschätzungen, die an Kollektiven, deren Mitglieder mit kleinen Dosen exponiert worden sind (berufliche Strahlenbelastung), durchgeführt worden sind. An und für sich müsste diesen direkten Schätzungen der Vorrang über alle Extrapolationen gegeben werden.

Die sogenannte Hanfordstudie (T. F. Mancuso et al., 1977) postuliert für gewisse Tumoren nach Exposition mit kleinen Dosen ein höheres Risiko als auf Grund der Auswertungen der japanischen Daten von Hiroshima und Nagasaki erwartet worden wäre. Diese Zunahme der Krebsfälle wird von den BEIR-III-Autoren nicht anerkannt. Sie weisen auf eine Reihe von möglichen Fehlerquellen hin, die von den Autoren der Hanfordstudie nicht berücksichtigt worden seien.

Stichwortartig seien hier genannt:

- «Healthy Worker»-Effekt
- Regionale Schwankungen der beruflich bedingten Todesfallraten
- Teilweise unklare Beziehung zwischen akkumulierter Dosis und Krebsmortalität
- Stichprobe zu klein
- Nicht erkannte andere Karzinogene.

Angesichts der erwähnten Probleme sind noch keine definitiven Schlussfolgerungen möglich. Nach Ansicht der BEIR-III-Autoren sind die extrapolierten Schätzungen vorläufig immer noch die brauchbarste und am ehesten widerspruchsfreie Grundlage zur Bearbeitung des Problemkreises «Strahlenkrebs».

8 Schlussfolgerungen

Der unbestrittene Nachweis der krebserzeugenden Wirkung von ionisierender Strahlung stützt sich auf epidemiologische Daten aus Ausnahmesituationen

(Ganzkörperexposition durch Nuklearwaffenexplosionen in Hiroshima und Nagasaki, Teilkörperexpositionen infolge medizinischer Strahlenanwendung), die sich durch zwei gemeinsame dosimetrische Charakteristika auszeichnen:

- Exposition erfolgt mit grosser Strahlendosis
- Exposition geschieht in kurzer Zeit als Einzeldosis oder als fraktionierte Bestrahlung mit hoher Dosisleistung.

Die Autoren des BEIR-III-Berichtes versuchen, ein zusätzliches Krebsrisiko als mögliche Folge einer geringen Strahlenexposition, die sich zum immer vorhandenen natürlichen Strahlenpegel addiert, quantitativ, d.h. als Funktion der Strahlendosis zu beschreiben. Es handelt sich also um

- Expositionen mit kleiner Strahlendosis (0,1–10 rad)
- Lang dauernde Expositionen über Jahre und Jahrzehnte mit niedriger Dosisleistung.

Eine direkte Bestimmung des Krebsrisikos nach Exposition mit kleinen Dosen mittels epidemiologischer Methoden ist aus prinzipiellen statistischen Gründen nicht möglich (C. Land, 1980). Dazu wären riesige Stichproben notwendig, deren Umfang progressiv zunimmt, je kleiner das dosisabhängige Zusatzrisiko ist, das in einer Population entdeckt werden soll (O. S. Miittinen, 1969; E. E. Pochin, 1976).

Das Anpassen von Kurven (Dosiseffektbeziehungen) an die vorhandenen epidemiologischen Daten mit der nachfolgenden Extrapolation in den Bereich der kleinen Dosen und die Wahl eines Risikomodelles ist vorläufig die einzige Möglichkeit, das durch kleine Strahlendosen hervorgerufene zusätzliche Krebsrisiko abzuschätzen.

Die ausgewählte Variante der Dosiseffektbeziehung und das Risikomodell beeinflussen massiv die Risikoschätzungen. Die im BEIR-III-Bericht angegebenen Risikowerte sind deshalb nicht als «präzise» Zahlen aufzufassen. Die Spannweite der Risikowerte für eine untersuchte Krebsart kann gross sein und soll daran erinnern, dass das strahlenbedingte Krebsrisiko für kleine Dosen nicht definitiv numerisch angegeben werden kann.

Das im BEIR-III-Bericht beschriebene Vorgehen untersucht den Einfluss der ionisierenden Strahlung auf die Krebsentstehung weitgehend als allein ursächlichen Faktor. Es ist aber nicht auszuschliessen, dass bei Exposition mit niedrigen Strahlendosen Wechselwirkungen zwischen ionisierender Strahlung und anderen (krebserzeugenden und/oder nicht krebserzeugenden) Umwelteinflüssen an Bedeutung gewinnen. Dabei kann das Krebsrisiko in noch unbekannter Weise erhöht oder vermindert werden. Der wechselseitigen Beeinflussung der an der Krebsinduktion beteiligten Faktoren sollte spezielle Bedeutung zugemessen werden, wenn ein zu untersuchendes Agens mit vermutlich gesundheitsschädigender Wirkung in kleiner Menge auftritt, und wenn seine Wirkung vergleichbar mit derjenigen von schon vorhandenen Noxen ist.

Experimentelle Untersuchungen zeigen immer wieder, dass die Strahlenwirkung bei allen untersuchten Kriterien (Krebsentstehung, Mutation, Zelltod

usw.) nicht allein von der Dosis der untersuchten Strahlenart abhängt, sondern dass sie von vielen Einflüssen vor, während und nach der Bestrahlung signifikant modifiziert werden kann. Zukünftige Risikoermittlungen sollten deshalb die kombinierte Wirkung von niedrig dosierter Strahlung und von anderen Umweltfaktoren in die Analyse miteinbeziehen. Die ausführliche Diskussion der methodischen Aspekte der Risikoermittlung bestätigt zwar die grundsätzliche Richtigkeit des Vorgehens. Sie zeigt aber auch die Grenzen der Anwendbarkeit und der Interpretationsmöglichkeiten der publizierten Risikowerte, die auf Grund eines statistischen Ansatzes gewonnen worden sind.

9 Literatur

- Auxier, J. (1975): Physical Dose Estimates for A-bomb Survivors. Studies at Oak Ridge, USA. *J. Radiat. Res. (Tokyo)* 16 (Suppl): 1-11.
- Beebe, G. W., H. Kato und C. Land (1978): Life Span Study Report 8. Mortality Experience of Atomic Bomb Survivors, 1950-1974, Radiation Effects Research Foundation Technical Report TR 1-77 Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation.
- Boice, J. D. und R. R. Monson (1977): Breast Cancer in Women after Repeated Fluoroscopic Examinations of the Chest. *J. Natl. Cancer Inst.* 59: 823-832.
- Bross, I. D. J. und N. Natarajan (1972): Leukemia from Low-Level Radiation Identification of Susceptible Children. *New Engl. J. Med.* 287: 107-110.
- Bross, I. D. J. (1977): Testimony to the U.S. Senate Committee on Commerce Oversight Committee for Radiation Safety and Health, Washington, D. C., June 7.
- Frigerio, N. A. und R. S. Stowe (1976): Carcinogenic and Genetic Hazard from Background Radiation, 385-393; in: *Biological and Environmental Effects of Low-Level Radiation*, Vienna, International Atomic Energy Agency.
- Hempelmann, L. H., W. J. Hall, M. Phillips, R. A. Cooper und W. R. Ames (1975): Neoplasms in Persons Treated with X-Rays in Infancy, Fourth Survey in 20 Years. *J. Natl. Cancer Inst.* 55: 519-530.
- Jablon, S. und H. Kato (1970): Childhood Cancer in Relation to Prenatal Exposure to Atomic Bomb Radiation. *Lancet* 2: 1000-1003.
- Kneale, G. W. und A. M. Stewart (1976): Mantel-Haenszel Analysis of Oxford Data. II. Independent Effects of Fetal Irradiation Subfactors. *J. Natl. Cancer Inst.* 57: 1009-1014.
- Kneale, G. W. und A. M. Stewart (1978): Pre-Cancers and Liability to Other Diseases. *Brit. J. Cancer* 37: 448-457.
- Kneale, G. W., A. M. Stewart und T. F. Mancuso (1978): Re-Analysis of Data Relating of the Handford Study of the Cancer Risks of Radiation Workers. In: *Late Biological Effects of Ionizing Radiation*. Vol. 1, 385-412. Vienna, International Atomic Energy Agency.
- Land, C. (1980): Estimating Cancer Risks from Low Doses of Ionizing Radiation. *Science* 209: 1197-1203.
- Loewe W. E., Mendelsohn, E. (1981): Revised Dose Estimates at Hiroshima and Nagasaki. *Health Physics* 41: 663-555.
- MacMahon, B. und G. B. Hutchison (1964): Prenatal X-Ray and Childhood Cancer. A Review. *Acta Un. Int. Cancer.* 20: 1172-1174.
- Mancuso, R. F., A. M. Stewart und G. W. Kneale (1977): Radiation Exposures of Handford Workers Dying from Cancer and Other Causes. *Health Physics*, 33: 369-385.
- Miettinen, O. S. (1969): Individual Matching with Multiple Controls in the Case of All- or None Responses. *Biometrics* 25: 339-355.

- Modan, B., D. Baidatz, H. Mart, R. Steinitz und S. G. Levin (1974): Radiation-Induced Head and Neck Tumours. *Lancet* 1: 227–279.
- Mulvihill, J.J. (1975): Congenital and Genetic Diseases. In: *Persons at High Risk of Cancer*, 1–37, J. R. Fraumeni, Ed. New York: Academic Press.
- Najarian, T. und T. Colton (1978): Mortality from Leukemia and Cancer in Shipyard Nuclear Workers. *Lancet* 1: 1018–1020.
- Pochin, E.E. (1976): Problems Involved in Detecting Increased Malignancy Rates in Areas of High Natural Radiation Background. *Health Physics* 31: 148–151.
- Refetoff, S., J. Harrison, B.T. Karanfilski, E. L. Kaplan, L.J. Degroot und C. Bekerman (1975): Continuing Occurrence of Thyroid Carcinoma after Irradiation to the Neck in Infancy and Childhood. *N. Engl. J. Med.* 292: 171–175.
- Rotblat, J. (1978): The Risks for Radiation Workers. *The Bulletin of Atomic Scientists*, Sept. 41–46.
- Shore, R.E., R.E. Albert und B.S. Pasternack (1976): Follow-Up Study of Patients Treated by X-Ray Epilation for Tinea Capitis Resurvey of Post-Treatment Illness and Mortality Experience. *Arch. Environ. Health* 31: 17–28.
- Shore, R.E., L.H. Hempelmann, E. Kovaluk, P.G. Mansur, B.S. Pasternack, R.E. Albert und G.E. Haughie (1977): Breast Neoplasms in Women Treated with X-Rays for Acute Postpartum Mastitis. *J. Natl. Cancer Inst.* 59: 813–822.
- Smith, P.G. und R. Doll (1978): Age-and Time-Dependent Changes in the Rates of Radiation-Induced Cancers in Patients with Ankylosing Spondylitis Following a Single Course of X-Ray Treatment. In: *Late Biological Effects of Ionizing Radiation* 1: 205–214, Vienna, International Atomic Energy Agency.