

# Genetische Wirkung ionisierender Strahlen und Risikoschätzung für die Bevölkerung

Walter Burkard, Universität Zürich

Die im BEIR-III-Report der National Academy of Sciences (1980) veröffentlichten Angaben über das genetische Risiko ionisierender Strahlen für die Bevölkerung werden zusammenfassend wiedergegeben und kommentiert. Die mannigfaltigen Probleme, die sich bei der Extrapolation tierexperimenteller Daten auf den Menschen ergeben, sowie Unsicherheiten bei der direkten Ermittlung des Strahlenrisikos nach unfallartigen Ganzkörperbelastungen, bewogen das Subkomitee, die Risikowerte in Form von Variationsbereichen anzugeben. Der Vergleich mit den UNSCEAR-Reports 1977 und 1982 legt nahe, dass der Schwerpunkt dieser Schätzungen eher im unteren Bereich des Spektrums liegen dürfte. Das genetische Risiko wird neu definiert als Anzahl induzierter Effekte pro Generation pro rem. Dabei wird neben der bisher üblichen Methode des relativen Mutationsrisikos eine direkte Schätzmethode beschrieben. Die wichtigsten Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

## Genetic risks from ionizing radiation to populations

The published results in the BEIR III-report of the National Academy of Sciences (1980) concerning the genetic risks to populations exposed to low levels of ionizing radiation are summarized and commented. The various problems which appear in extrapolating animal data to humans as well as the uncertainties found in determining the radiation risk after accidental whole-body exposure, lead the subcommittee to the decision to express the risk values in variation-ranges. The comparison with the UNSCEAR-reports 1977/1982 suggests that the weight of these estimations lies in the lower part of this spectrum. The genetic risk is newly defined as the number of induced effects per generation and rem. A direct estimation of first-generation expression of damage is described as well as the conventional method based on the relative mutation risk. The most important results are summarized in table 1.

## 1 Grundsätzliche Überlegungen zur Induktion genetischer Schäden

### 1.1 Auswirkungen genetischer Schäden und Häufigkeit ihres spontanen Auftretens

Bei der Beurteilung der Induktion genetisch bedingter Veränderungen muss die spontane, natürliche Rate berücksichtigt werden. Genmutationen müssen nicht immer zu krankhaften Störungen führen, sondern können auch Zustände bewirken, die wir als durchaus «normal» betrachten, wie etwa Blutgruppen oder Variationen der Haar- und Augenfarbe, oder die physiologischer Natur und daher nur schwer erfassbar sind.

*Dominante Mutationen* des elterlichen Erbmaterials äussern sich in der ersten Nachkommengeneration. Zurzeit sind für den Menschen insgesamt 1489 Störungen bekannt, die allein auf dominante Mutationen zurückzuführen sind (V. A. McKusick, 1978). Es fallen darunter einige Formen von Anämie, Muskeldystrophien, Polydaktylie und Achondroplasie. Umfang-

reiche epidemiologische Studien (A. Stevenson, 1959; B. K. Trimble and J. H. Doughty, 1974; UNSCEAR 1977) lassen den Schluss zu, dass 1% aller Lebendgeborenen Störungen aufweisen, die auf dominante Mutationen zurückzuführen sind, wobei 0,96% autosomal und 0,04% an das X-Chromosom gebunden sind.

*Rezessive Mutationen* führen relativ selten zu manifesten Störungen in den Nachkommen, da einerseits beide Eltern dasselbe in gleicher Weise mutierte Gen besitzen müssen (Ausnahme: X-chromosomale rezessive Mutationen in männlichen Nachkommen). Andererseits ist aus Untersuchungen an *Drosophila* (T. Mukai et al., 1972; M. J. Simmons, 1977) bekannt, dass sich heterozygot vorhandene Gene auch auf die Fertilität und Lebensfähigkeit auswirken und so aus der Population eliminiert werden können.

Bis heute sind 521 menschliche Erkrankungen mit Sicherheit und weitere 596 mutmasslich auf rezessive Mutationen zurückzuführen (V. A. McKusick, 1978). Beispiele für autosomale rezessive Mutationen sind Phenylketonurie, Sichelzellanämie und zystische Fibrose; auf X-chromosomale rezessive Mutationen, die sich in männlichen Nachkommen schon in der 1. Generation manifestieren können, sind Hämophilie (Bluterkrankheit) und Farbblindheit zurückzuführen. Bevölkerungsstudien in British Columbia (A. Stevenson, 1959) haben ergeben, dass nur ca. 1100 pro Million Neugeborener (0,11%) Störungen aufweisen, die auf rezessive Mutationen zurückzuführen sind.

*Genommutationen und Strukturaberrationen* werden im BEIR-III-Bericht gesamthaft als *Chromosomenaberrationen* bezeichnet. Unbalancierte Verteilung des Erbgutes auf die Tochterzellen ist die Folge von numerischen Aberrationen (Aneuploidien) und Translokationen. Eine der bestbekanntesten Aneuploidien äussert sich als Down-Syndrom (Mongolismus) und beruht auf dem dreifachen Vorhandensein des Chromosoms 21 (Trisomie-21). Die Häufigkeit des Auftretens ist abhängig vom Alter der Mutter. Die meisten anderen Aneuploidien (Monosomien, Trisomien) führen zu embryonaler Letalität. Reziproke Translokationen sind nicht stark verbreitet, da sie zu einem nicht balancierten Zustand der Zygoten führen und damit embryonale Sterblichkeit und Semisterilität verursachen (s. auch 2.32). Es wird angenommen, dass weniger als 5% aller auftretenden Translokationen zu Lebendgeburten führen. Einen Spezialfall stellen die sogenannten Robertson-Translokationen dar, die durch Fusion zweier akro- bis subtelozentrischer Chromosomen unter geringem Stückverlust entstehen. Die 1. Nachkommengeneration ist meist normal, da entweder das translozierte lange Chromosom vom betroffenen Elter geerbt wird oder aber die getrennten «normalen» Chromosomen in die Keimzelle gelangen. Es können gelegentlich auch unbalancierte Gameten entstehen, die zu embryonaler Sterblichkeit führen. Rund 0,8% aller Lebendgeborenen tragen diesen Translokationstyp.

Insgesamt wird das natürliche Vorkommen aller Chromosomenaberrationen, die schwerwiegende Störungen zur Folge haben, auf 6% der genetisch bedingten Anomalien geschätzt (Tabelle 1).

Tabelle 1 Genetische Wirkung einer zusätzlichen Strahlenexposition von 1 rem pro 30-Jahr-Generation auf die Bevölkerung

Table 1 Genetic Effects of an Average Population Exposure of 1 rem per 30-Year Generation

| Art der genetischen Störung        | Natürliches Vorkommen pro Million Lebendgeborene | Zusätzliche Anomalien durch 1 rem pro Generation auf 1 Million Lebendgeborene |                      |
|------------------------------------|--|---|----------------------|
|                                    |  | 1. Generation   | Gleichgewicht        |
| Autosomal dominant                 | 9 600  | 5–65  | 40–200               |
| X-Chromosomal dominant             | 400  |   |                      |
| Unregelmässig vererbte Anomalien   | 90 000   | sehr selten   | 20–900               |
| Rezessiv                           | 1 100  |   | sehr geringe Zunahme |
| Chromosomenaberrationen            | 6 000  | weniger als 10  | geringe Zunahme      |
| Total genetisch bedingte Anomalien | 107 100 (10,7%)                                  |   |                      |
| Zusätzliches genetisches Risiko    |  | 5–75  | 60–1100              |

*Unregelmässig vererbte Anomalien* beinhalten alle jene Fälle von genetisch bedingten Anomalien noch unbekannter oder komplexer Ätiologie, die auf kumulativen Wirkungen unterschiedlicher genetischer und umweltbedingter Faktoren beruhen. In den Bevölkerungsstudien von British Columbia (A. Stevenson, 1959) wurde für unregelmässig vererbte Anomalien eine Frequenz von 9%, bezogen auf alle Zygoten, geschätzt, was bedeutet, dass beim derzeitigen Wissensstand nur 10% aller auftretenden erblichen Störungen genetisch definiert sind.

## 1.2 Evolutive Bedeutung der Mutationen

Dass Mutationen für Evolutionsprozesse von grundlegender Bedeutung sind, ist heute allgemein anerkannt. Eine Frage, die nun in diesem Zusammenhang immer wieder aufgeworfen wird, ist jene, ob eine allfällige Mutationssteigerung auch als nützlich angesehen werden könnte. Das BEIR-III-Subkomitee vertritt die Ansicht, dass durch die Herausbildung mannigfaltiger polymorpher Systeme – man denke etwa an Blutgruppen, Serumproteine etc. – die genetische Variabilität in der Population so gross geworden ist, dass sie für die Evolutionsprozesse der Zukunft genügen sollte und sich eine weitere Mutationsratenerhöhung auf kommende Generationen eher schädlich auswirken würde.

## 2 Schätzung des genetischen Risikos ionisierender Strahlen

### 2.1 Strahlenbelastungen von genetischer Bedeutung

Bei der Beurteilung «spontan» auftretender genetischer Störungen sind zahlreiche Umweltfaktoren mit zu berücksichtigen. Dabei interessiert in diesem Zusammenhang, inwiefern die natürliche Strahlenbelastung für das Auftreten solcher Störungen von Bedeutung sein könnte. Bei einem relativen Mutationsrisiko von 0,02–0,004 pro rem (s. 2.4) schätzt das Subkomitee, dass 1–6% der Spontanmutationen auf die natürliche Strahlenbelastung zurückzuführen seien. Dieser strahlenbedingte Anteil scheint relativ klein, und man muss sich die Frage stellen, welche andern Komponenten hauptsächlich verantwortlich für die «spontan» auftretenden genetischen Schäden sind und ob sie sich qualitativ von den Strahlenmutationen unterscheiden. Dabei ist nicht zu vergessen, dass die Strahlung mit sehr geringer Dosisleistung einwirkt, was einerseits eine Adaptation begünstigt und auch andere Reparaturmechanismen begünstigen könnte als jene, die nach akuter einmaliger und relativ hoher Bestrahlung induziert werden. Es ist anzunehmen, dass der grösste Teil irreversibler Schädigungen der Erbsubstanz auf andere, zumeist akut auf uns einwirkende Umweltfaktoren zurückzuführen ist, wie Pharmaka, Umweltgifte in der Luft und in Lebensmitteln oder virale Erkrankungen. Auch Alterungsprozesse könnten zu Sensibilitätsveränderungen gegenüber Umweltnoxen führen.

### 2.2 Kriterien für die Datenermittlung

Die verwendeten Daten wurden im wesentlichen nach den Gesichtspunkten ausgewählt und verarbeitet, wie sie schon vom BEIR-I-Komitee empfohlen worden waren, d. h. dass grundsätzlich:

- relevante Daten aus unterschiedlichen Quellen berücksichtigt, aber menschliche Daten und solche aus Tierexperimenten mit dem Menschen nah verwandten Tiergruppen bevorzugt wurden;

- Daten über Effekte möglichst niedriger Dosen bei möglichst tiefen Dosisraten berücksichtigt wurden, da sie die üblichen Bestrahlungsbedingungen des Menschen am besten repräsentieren;

- linear interpoliert wurde zwischen Daten mit geringstmöglichen Dosen, die noch einen Effekt zeigten, und der Spontan- bzw. Nullrate;

- mit der Stadienlänge gewichtet wurde, falls sich Zellstadien in ihrer Empfindlichkeit unterscheiden;

- die ungewichteten Durchschnittsdaten beider Geschlechter verwendet wurden, falls sich die Geschlechter in ihrer Empfindlichkeit unterscheiden.

### 2.3 Methode zur direkten Schätzung des Schadens in der 1. Generation

#### 2.3.1 Störungen, die auf Genmutationen zurückzuführen sind:

Die Methode zur Schätzung des genetisch bedingten Schadens in der 1. Gene-

ration durch zusätzliche (d. h. die Hintergrundbelastung überschreitende) Strahlenbelastung basiert für dominante Mutationen auf der Erkennbarkeit strahleninduzierter dominanter Mutationen in männlichen Mäusen anhand klassifizierbarer Skelettveränderungen bei den Nachkommen (P. B. Selby, 1977, 1978). Die Herleitung von Risikoschätzungen für den Menschen sei hier stichwortartig angegeben:

Gamma-Bestrahlung von männlichen Mäusen mit 100 + 500 R, Intervall 24 h, mit 60 R/min.

Von 2646 Nachkommen zeigten 37 dominant vererbte Skelettveränderungen, was einer induzierten Mutationsfrequenz von 1,4% entspricht.

Anhand locuspezifischer Experimente werden Umrechnungsfaktoren für den Fraktionierungseffekt (1/1,9) und die Dosisratenanpassung (1/3) gefunden. Die angepasste Mutationsfrequenz aus  $(37/2646) \times (1/600) \times (1/1,9) \times (1/3)$  beträgt  $4 \times 10^{-6}$  Mutationen/Gamet/rem.

Aus neuen Untersuchungen (V. A. McKusick, 1978) ist bekannt, dass beim Menschen von 583 autosomal-dominanten Mutationen 74 (d. h. 12%) zu Erkrankungen des Skeletts führen. Darin enthalten sind Mutationen pleiotroper Wirkungsweise. Es wird daher angenommen, dass die von UNSCEAR 1977 geschätzte Frequenz skelettschädigender dominanter Mutationen von 10% realistisch sei. Die totale Mutationsrate wird demnach rund  $10 \times$  höher liegen. Das BEIR-III-Subkomitee schlägt vor, die Mutationsrate für induzierte Skelettanomalien der Maus mit 5–15 zu multiplizieren, was eine totale Mutationsrate von  $20-60 \times 10^{-6}$  Mutationen/Gamet/rem ergibt.

Es wird angenommen, dass nur etwa die Hälfte dieser Mutationen schwerwiegende Folgen zeitigen, was mit dem Faktor 0,25–0,75 korrigiert wird. Danach wäre zu erwarten, dass 5–45 pro Million Lebendgeborener nach 1 rem väterlicher Spermatogonienbestrahlung schwerwiegende Störungen aufweisen sollten, die auf dominante Mutationen zurückzuführen sind.

Die Daten müssen noch an die geschlechtsspezifischen Unterschiede angepasst werden. Daten über strahleninduzierte Skelettmutationen in weiblichen Mäusen liegen noch nicht vor. Zudem weiss man noch nicht, welches Oozytenstadium der Maus in der Strahlenempfindlichkeit den menschlichen Ruheoozyten entspricht. Sicherheitshalber wird daher der obere Schätzwert für die Mutationsinduktion mit dem Faktor 1,44 multipliziert, was der maximalen geschätzten Mutationsfrequenz in reifen und reifenden Oozyten entspricht. Somit sind 5–65 zusätzliche Anomalien auf 1 Million Lebendgeborene pro rem zu erwarten, welche auf dominante Mutationen zurückzuführen sind.

Rezessiv vererbte Anomalien werden als vernachlässigbar bezeichnet gegenüber den anderen Kategorien erblicher Störungen. Schätzungen liegen keine vor; das zusätzliche Auftreten solcher Störungen durch 1 rem/Generation wird lediglich als sehr selten angegeben.

### *2.32 Störungen, die auf Chromosomenmutationen zurückzuführen sind:*

*Translokationen:* Die Robertson-Translokation, die als hauptsächliche Ursa-

che von Schädigungen durch sekundäre Trisomie angesehen wird (s. 1.1), konnte bisher durch Bestrahlung von Mäusen nicht induziert werden. In grossangelegten Versuchen mit *Drosophila* (D. R. Parker, 1974) war das Auftreten selten, so dass das Risiko für den Menschen als vernachlässigbar bezeichnet wird. Eine Abschätzung der Induktionsrate reziproker Translokationen ist dagegen aufgrund neuerer Untersuchungen an meiotischen und somatischen Zellen beim Menschen und beim Seidenschwanzäffchen (J. G. Brewen, 1975) möglich. Der Vergleich bestrahlter Testes des Menschen (Biopsie) mit jenen des Seidenschwanzäffchens zeigt nach Röntgenbestrahlung mit Dosen unter 100 rad gute Übereinstimmung der Anzahl reziproker Translokationen in den Spermatogonien. Ebenso unterscheiden sich die beiden Spezies nicht wesentlich in der Frequenz dizentrischer Chromosomen in Leukozyten nach Bestrahlung. Generell ist zu sagen, dass die somatischen Zellen doppelt so viele Translokationen zeigen wie die Spermatogonien, was für die genetische Risikoabschätzung bei der Beurteilung strahleninduzierter Chromosomenaberrationen im Blut von Bedeutung ist. Zudem zeigt ein Vergleich mit der Maus (C. E. Ford et al., 1969), dass in Primaten doppelt so viele meiotische Translokationen zu erwarten sind. Aus den Untersuchungen geht hervor, dass nach Bestrahlung mit Dosen unter 100 R in Spermatozyten  $4,7 \times 10^{-4}$  übertragbare Rearrangements pro rem zu erwarten sind. Für die partiell homologen Austauschchromosomen der Multivalente gibt es in der Meiose (Reduktionsteilung) mehrere Verteilungsmöglichkeiten auf die Tochterzellen, wodurch erwartungsgemäss die Hälfte der Gameten nicht balanciertes Erbmaterial aufweisen wird, was zu ihrem Absterben führen wird;  $\frac{1}{4}$  der Gameten wird nicht translozierte Chromosomen aufweisen, und nur  $\frac{1}{4}$  der Gameten wird die Chromosomen mit reziprokem Austausch in balancierter Form aufweisen. Diese theoretische Chance von 1:4 für die Weitergabe der Translokation auf die Nachkommen scheint praktisch nicht erreicht zu werden. Aus Versuchen mit Mäusen (C. E. Ford et al., 1969) kann hergeleitet werden, dass das Verhältnis eher bei 1:8 liegen dürfte, so dass die Wahrscheinlichkeit der Weitergabe einer induzierten Translokation an die Nachkommen bei  $0,5 \times 10^{-4}$  pro rem liegen dürfte. Die Träger solcher balancierter Translokationen und ihre Nachkommen zeigen jedoch nur selten gesundheitliche Störungen, so dass nur eine geringe Manifestation zu erwarten ist. Zudem wird von Generation zu Generation die Wahrscheinlichkeit der Weitergabe kleiner.

*Chromosomenzahl-Mutationen:* Über die Strahleninduktion von Chromosomenzahl-Mutationen, insbesondere von Trisomien, gehen die Meinungen auseinander. Eine umfangreiche Untersuchung epidemiologischer Studien über Zusammenhänge zwischen Bestrahlung von Schwangeren und dem Auftreten des Down-Syndroms bei den Nachkommen (I. A. Uchida, 1977) ergab für den Grossteil der Studien keine signifikante Korrelation. Auch Daten von Hiroshima und Nagasaki bedürfen gerade in dieser Hinsicht einer vorsichtigen Interpretation, da vermutet wird, dass die Zunahme von Mongoloidiefällen

während des 2. Weltkrieges hauptsächlich auf eine Unterernährung der Mütter zurückzuführen sei.

#### 2.4 Methode des relativen Mutationsrisikos: Abschätzung der Manifestation bei Erreichen des Gleichgewichtes weiterer Generationen

Falls eine einzige Genmutation einen einzigen dominanten Effekt zur Folge hat, wird das Auftreten dieses Effektes proportional zur Frequenz des entsprechenden mutierten Genes in der Population zu erwarten sein. Durch jede Mutation wird die Frequenz mutierter Gene in der Population erhöht; mutierte Gene werden aber auch proportional zu ihrer Frequenz eliminiert, wodurch ein Gleichgewicht erreicht werden kann. Im Fall dominanter Mutationen gibt das relative Mutationsrisiko, d. h. der Quotient aus induzierten und «spontan» auftretenden Mutationen, die erwartete Steigerung der Mutationsrate nach Erreichen des Gleichgewichtes an. Da man keine locuspezifischen Mutationsraten des Menschen kennt, waren vom BEIR-I-Subkomitee zur Bestimmung des rel. Mutationsrisikos die Induktionsraten für 12 spezifische Loci der Maus in Relation zum natürlichen Auftreten von Mutationen in der Bevölkerung gesetzt worden. Diese Werte für die Mutationsinduktion in Maus-Spermatogonien wurden dann rechnerisch an beide Geschlechter angepasst und so eine mittlere induzierte Mutationsrate von  $0,25 \times 10^{-7}$  pro Locus pro rem ermittelt. In Relation gesetzt zur dort geschätzten menschlichen Spontanrate von  $0,5 \times 10^{-6}$  bis  $0,5 \times 10^{-5}$  ergab sich ein relatives Mutationsrisiko 0,05–0,005 pro rem, entsprechend einer Verdoppelungsdosis von 20–200 rem. Eine Überprüfung der Daten ergab, dass die verwendeten Loci unterschiedliche spontane Mutationsraten aufweisen. Eine Beschränkung auf 7 vergleichbare Loci und Anpassung der beiden Geschlechter aufgrund neuerer Empfindlichkeitsabschätzungen der Mausoozytenstadien und ihrer Vergleichbarkeit mit menschlichen Ruheoozyten (W. L. Russell, 1977) liess eine Neuberechnung des rel. Mutationsrisikos auf 0,01–0,005, entspr. einer Verdoppelungsdosis von 100–200 rem zu. Das maximale rel. Mutationsrisiko wurde ebenfalls aus Daten über die Nachkommen der Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki geschätzt (J. V. Neel, 1974). Für genetische Schäden, welche zum Tod während der ersten 17 Jahre nach Geburt führten, wurde im Durchschnitt beider Geschlechter ein max. rel. Mutationsrisiko von 0,00412 bei einer minimalen Verdoppelungsdosis von 240 rad ermittelt.

Diese Daten zeigen, dass die aus den Tierexperimenten abgeleiteten Schätzungen zu hoch angesetzt sein dürften. Das BEIR-III-Subkomitee ist der Ansicht, dass dennoch der Risikobereich nach vorliegenden tierexperimentellen Daten als vorsichtige Schätzung berücksichtigt werden soll.

Da eine minimale Verdoppelungsdosis von 20 R (BEIR I) zu tief angesetzt scheint, die später neu festgesetzten 100 R (UNSCEAR 1977) dagegen aus einer Kombination relativ weniger Oozyten-Daten mit rel. vielen Spermatogonien-Daten hervorgegangen sind, schlägt das BEIR-III-Subkomitee vor, Risi-

koschätzungen auf den best fundierten Schätzwerten für Maus-Spermatogonien mit einer mittleren Verdoppelungsdosis von 114 R aufzubauen. Eine Halbierung und Verdoppelung dieses Wertes ergibt einen Bereich von ca. 50–250 R für die Verdoppelungsdosis und ein entsprechendes rel. Mutationsrisiko von 0,02–0,004 pro rem. Die Frequenz natürlicherweise auftretender dominanter Mutationen von 10 000 pro Million dürfte infolge einer zusätzlichen Strahlenbelastung von 1 rem pro Generation demnach beim Erreichen des Gleichgewichtes um 40–200 zusätzliche Anomalien pro Million erhöht worden sein. Das Gleichgewicht dürfte sich nach ca. 5 Generationen eingespielt haben.

Eine Schätzung der Induzierbarkeit unregelmässig vererbter Anomalien ist nicht einfach, da sie direkt abhängig ist von der Mutationsrate, die für jede auftretende Störung dieser heterogenen Gruppe eine andere sein kann. Diese sog. «mutationelle Komponente» ist sehr schwierig zu schätzen, und sie wurde daher bereits vom BEIR-I-Subkomitee als in einem mutmasslichen Bereich von 5–50% liegend angegeben. Die Unsicherheiten, die zu einem so grossen Schätzintervall führten, existieren noch heute und beruhen weitgehend auf folgenden unbeantworteten Fragen:

Wie viele mutierte Loci führten zur festgestellten klinisch definierten Störung?

Wie klein ist der Selektionskoeffizient für eine Mutation, die im heterozygoten Zustand zu einer Störung führt?

Sind an solchen Störungen Loci beteiligt, die eine ungewöhnlich hohe Mutationsrate aufweisen?

Die Schätzungen in Tabelle 1 sind mit den genannten Unsicherheiten behaftet; zur Schätzung der zusätzlich zu erwartenden unregelmässigen Anomalien beim Erreichen des Gleichgewichtes wurde die Frequenz des natürlichen Auftretens mit den Faktoren für die mutationelle Komponente (5% bzw. 50%) sowie jenen für das relative Mutationsrisiko (0,02–0,004) multipliziert, was einen breiten Bereich von  $(90\,000 \times 0,004 \times 0,5) = 18$  bis  $(90\,000 \times 0,2 \times 0,5) = 900$  ergibt. Daraus wird die in Tabelle 1 wiedergegebene Annahme abgeleitet, dass beim Erreichen des Gleichgewichtes, das sich – später als bei autosomal dominant bedingten Störungen – nach etwa 10 Generationen eingestellt haben dürfte, durch eine zusätzliche Strahlenbelastung jeder Generation mit 1 rem pro Person 20–900 zusätzliche unregelmässig vererbte Anomalien zu verzeichnen wären.

Für das Total aller genetisch bedingten Anomalien wird geschätzt, dass bei einer kontinuierlichen zusätzlichen Strahlenbelastung von 1 rem pro Generation bei Erreichen des Gleichgewichtes eine Frequenzerhöhung um 60–1100 pro Million Lebendgeborener zu erwarten ist.



## 2.5 Diskussion der Ergebnisse des BEIR-III-Berichtes über die genetische Wirkung einer zusätzlichen Strahlenbelastung der Bevölkerung

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Schwierigkeiten, die sich bei der Risikoanalyse einstellen und die einerseits bei der Extrapolation tierexperimenteller Daten auf den Menschen liegen, andererseits auf Unsicherheiten beruhen, die sich bei der Rekonstruktion unfallartiger Strahlenbelastungen zur direkten Ermittlung des Strahlenrisikos ergeben, liessen es dem BEIR-III-«Subcommittee on genetic effects» als sinnvoll erscheinen, die Risikowerte in Form von möglichen Variationsbreiten anzugeben. Der Schwerpunkt dieser Schätzungen dürfte dabei eher im unteren Bereich dieses Spektrums liegen. Dies geht auch aus den Schätzungen der UNSCEAR-Reports 1977 und 1982 hervor, die nachfolgend als Vergleich in Klammern beigefügt sind.

Das BEIR-III-Subkomitee schätzt, dass sich durch eine zusätzliche Strahlenbelastung von 1 rem pro 30-Jahr-Generation die Frequenz natürlich auftretender genetisch bedingter Anomalien von 107 100 pro Million Lebendgeborener in der 1. Generation um 5–75 Fälle erhöhen könnte (UNSCEAR 77: 63; UNSCEAR 82: 20) und bis zum Erreichen des Gleichgewichtes in weiteren Generationen 60–1100 zusätzliche Anomalien (UNSCEAR 77: 185; UNSCEAR 82: 150) zu verzeichnen wären. Die Überlegungen des BEIR-III-Subkomitees sind gut fundiert und basieren auf umfangreichen tierexperimentellen Befunden. Dennoch seien hier ein paar zusätzliche Überlegungen wiedergegeben:

Es ist zu berücksichtigen, dass nur für 16% aller erblichen Störungen glaubwürdige Risikoschätzungen hergeleitet werden können. Die Schätzung des totalen Risikos beinhaltet auch rund 84% unregelmässig vererbte Anomalien komplexer und weitgehend unbekannter Ätiologie.

Die Daten zur Abschätzung der Wirkung zusätzlicher Strahlenbelastungen in der 1. Generation basieren auf Untersuchungen eines einzigen, dem Subkomitee angehörenden Autors. Die Tatsache, dass sich mit der Extrapolation der Tierbefunde auf den Menschen ein Risiko ermitteln lässt, das in etwa übereinstimmt mit der Abschätzung aufgrund der Methode des relativen Mutationsrisikos, ist nicht zwingend als Beweis für die Verlässlichkeit der Schätzung.

Im Tierversuch haben wir es meist mit relativ homogenen Populationen mit optimalen Vitalitätsverhältnissen zu tun. Menschliche Populationen stellen dagegen eine heterogen zusammengesetzte Gruppe von Individuen unterschiedlichen Alters mit unterschiedlichen genetischen, gesundheitlichen und umweltbedingten Voraussetzungen dar.

Eine direkte Extrapolation der Ergebnisse vom Tierexperiment auf den Menschen, wie sie im Fall der induzierten Skelettmutationen vorgenommen wird (s. 2.3), ist demnach mit Vorsicht zu beurteilen. Wohl ist die Methode beim derzeitigen geringen Wissen über die komplexen Zusammenhänge mutations-modifizierender Vorgänge vielleicht angezeigt, wird aber in Zukunft ent-

sprechend dem jeweiligen Wissensstand immer wieder neu überdacht werden müssen.

Das Tierexperiment erfasst ausschliesslich «sichtbare» Störungen und gibt nur spärlich Auskunft über mentale Schädigungen, die beim Menschen oft stärker ins Gewicht fallen als körperliche Gebrechen. Zudem konzentriert sich das Tierexperiment auf Kurzzeiteffekte, d. h. latente Schädigungen, die später und u. U. erst in Folgegenerationen zum Ausdruck kommen, werden oft nicht berücksichtigt. Diese Tatsachen dürften mit ausschlaggebend sein, die Risikoschätzungen eher vorsichtig zu interpretieren.

Es ist anzunehmen, dass einige unheilbare Krankheiten mutationelle Ursachen haben, die heute noch nicht geklärt sind und in die Schätzungen nicht Eingang gefunden haben.

Nicht zuletzt ist das Risiko strahleninduzierter Mutationen vor wechselnden Hintergrundsbedingungen zu sehen. Die zunehmende Belastung der Umwelt mit Schadstoffen aller Art könnte die Disponibilität für strahleninduzierte Mutationen verändern. Die Frage, inwieweit Repair-Systeme durch die zunehmende Umweltbelastung aktiviert oder geschädigt werden, ist ein weiterer Unsicherheitsfaktor, dem künftig zweifellos vermehrte Beachtung geschenkt werden muss.

### 3 Zusammenfassung

Für seine Überlegungen stützt sich das «Subcommittee on genetic effects» weitgehend auf Quellen, die bereits vom BEIR-I-Subkomitee berücksichtigt worden waren, jedoch wurden vermehrt Erkenntnisse aus Studien an Überlebenden von Nagasaki und Hiroshima und ihren Nachkommen in die Beurteilung mit einbezogen.

Daten über genetische Wirkung ionisierender Strahlen auf den Menschen sind selten, und Auswertungen unfallartiger Strahlenbelastungen beinhalten oft Ungenauigkeiten der Rekonstruktion und Dosierleistung. Da grundsätzlich dieselben Phänomene zu erwarten sind, wie sie Versuchstiere aufweisen, bilden Daten aus Laborversuchen an tierischem Material die Hauptbasis für die Überlegungen des BEIR-III-Subkomitees.

Für niedere Dosen und Dosis-Raten wird eine lineare Extrapolation aus Mausdaten empfohlen.

Das genetische Risiko wird neu definiert als Anzahl induzierter Effekte pro Generation pro rem.

Grundsätzlich werden zwei Arten von regelmässig vererbten Anomalien erwartet, nämlich einerseits Genmutationen, d. h. lichtoptisch nicht erkennbare Veränderungen in der Erbsubstanz, und andererseits Chromosomenmutationen (im Bericht Chromosomenaberrationen genannt), d. h. lichtoptisch sichtbare Veränderungen der Chromosomenstruktur (Strukturaberrationen) oder der Chromosomenzahl.

Regelmässig vererbte Anomalien stellen nur rund 16% aller auftretenden erblichen Störungen dar. Rund 84% der erblichen Schädigungen müssen der Gruppe der unregelmässig vererbten Anomalien zugeordnet werden, d.h. sie sind weitgehend unbekannter und komplexer Ätiologie und beruhen auf kumulativen Wirkungen unterschiedlicher genetischer und umweltbedingter Faktoren.

Den Schätzungen zusätzlich auftretender Störungen durch strahleninduzierte genetische Veränderungen liegen zwei Methoden zugrunde:

a) Die Methode des relativen Mutationsrisikos, wie sie bis anhin generell verwendet wurde, wird nur noch zur Schätzung der Erhöhung des mutationsbedingten Schadens bei kontinuierlicher Bestrahlung der Bevölkerung über mehrere Generationen empfohlen.

b) Die direkte Schätzmethode, die vom BEIR-III-Subkomitee angewendet wurde, findet ihre Anwendung bei der Schätzung der erwarteten genetisch bedingten Störungen in der 1. Generation nach Bestrahlung der Eltern.

Das natürliche Vorkommen genetisch bedingter Anomalien wird auf 107100 pro Million, d.h. auf 10,7% aller Lebendgeborenen, geschätzt. Dabei dürften ca. 1–6% dieser Anomalien auf die natürliche Strahlenbelastung zurückzuführen sein.

Die zusätzlich zu erwartenden Anomalien in der 1. Generation von Eltern, die einer zusätzlichen Strahlenbelastung von 1 rem pro Generation ausgesetzt sind, werden mit 5–75 auf 1 Million Lebendgeborene veranschlagt, was 0,005–0,07% der natürlichen Frequenz darstellt. Dabei dürften dominante Mutationen den Hauptanteil, nämlich 5–65 pro Million ausmachen. Chromosomenaberrationen werden selten auftreten; Unstimmigkeiten in der Subkommission führten zu der wohl eher zu hoch angesetzten Schätzung von maximal 10 pro Million Lebendgeborener.

Bei kontinuierlicher zusätzlicher Strahlenbelastung von 1 rem pro 30-Jahr-Generation wird die Frequenzerhöhung bei Erreichen des Gleichgewichtes in weiteren Generationen auf 60–1100 Anomalien pro Million Lebendgeborener geschätzt. Dabei sind 40–200 auf dominante Mutationen und 20–900 auf unregelmässige Vererbungsmechanismen zurückzuführen. Bei rezessiven Mutationen und Chromosomenaberrationen ist nur eine äusserst geringe Frequenzerhöhung zu erwarten.

## 4 Literatur

- Brewen, J. G., Preston, R. J. (1975), Analysis of X-Ray Induced Chromosomal Translocations in Human and Marmoset Stem Cells. *Nature* 253: 468–470.
- Ford, C. E., Searle, A. G., Evans, E. P., West, B. J. (1969), Differential Transmission of Translocations Induced in Spermatogonia of Mice by X-Irradiation. *Cytogenetics* 8: 447–470.
- McKusick, V. A. (1978), Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive and X-Linked Phenotypes. Baltimore. The Johns Hopkins University Press, 5th Edition.

- Mukai, T., Chigusa, S. I., Mettler, L. E., Crow, J. F. (1972), Mutation Rate and Dominance of Genes Affecting Viability in *Drosophila Melanogaster*. *Genetics* 72: 325–355.
- Neel, J. V., Kato, H., Schull, W. L. (1974), Mortality in the Children of Atomic Bomb Survivors and Controls. *Genetics* 76: 311–326.
- Parker, D. R. (1974), Radiation-Induced Nondisjunction and Robertsonian Translocation in *Drosophila*. *Mutat. Res.* 24: 149–162.
- Russell, W. L. (1977), Mutations Frequencies in Female Mice and the Estimation of Genetic Hazards of Radiation in Women. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 74: 3523–3527.
- Selby, P. B., Selby, P. R. (1977, 1978), Gamma-Ray-Induced Dominant Mutations that Cause Skeletal Abnormalities in Mice.  
I. Plan, Summary of Results and Discussion, *Mutat. Res.* 43: 357–375 (1977).  
II. Description of Proved Mutations, *Mutat. Res.* 51: 199–236 (1978).  
III. Description of Presumed Mutations, *Mutat. Res.* 50: 341–351 (1978).
- Simmons, M. J., Crow, J. F. (1977), Mutations Affecting Fitness in *Drosophila* Populations. *Ann. Rev. Genetics* 11: 49–78.
- Stevenson, A. (1959), The Load of Hereditary Defects in Human Populations. *Radiat. Res. Suppl.* 1: 306–325.
- Trimble, B. K., Doughty, J. H. (1974), The Amount of Hereditary Defects in Human Populations. *Ann. Hum. Genet.* 38: 199–223.
- Uchida, I. A. (1977), Maternal Radiation and Trisomy 21. In: Hook, E. B. and Porter, I. H. (Eds.), *Population Cytogenetics*, New York: Academic Press.
- UNSCEAR (1977), United Nations Commission on the Effect on Atomic Radiation, Annexe G. Paragraphen 94–95, 147, 196, 224–225, New York: United Nations.
- UNSCEAR (1977), United Nations Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report A/32/40 General Assembly Official Records. 32nd Sess. Suppl. No. 40. New York: United Nations.
- UNSCEAR (1982), United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report to the General Assembly: Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects. United Nations Publication, New York.