

Begründet 1904.  
 Herausgeber: V. Diehl,  
 P. Dieterle, H. Goebell,  
 D. Nolte, H. P. Schuster,  
 Schriftleitung: H. Schichtl.  
 Verlag: Urban & Vogel GmbH,  
 Postfach 152209, 8000 München 15.  
 Telefon (089) 5141 50,  
 Telefax (089) 536052

# Medizinische Klinik

Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Listed in Index Medicus.  
 Current Contents – Clinical Medicine and ISI/Biomed. ISSN 0723-5003.  
 Erscheint monatlich.  
 Jahresbezugspreis in der Bundesrepublik Deutschland 168,- DM.  
 im Ausland 198,- DM.

NUMMER 2

15. FEBRUAR 1991

86. JAHRGANG

## Originalarbeiten

A. Groll, M. Schneider, B.-J. Gaida, K. Hübner

**Infektiöse Endokarditis aus morphologischer Sicht: Zur Pathologie und Klinik von 97 obduzierten Fällen . . . . .**

59

Infectious endocarditis from a morphological viewpoint: Clinicopathologic analysis of 97 necropsy patients

H. Tremel, A. Brunier, L. S. Weilemann

**Flußsäureverätzungen: Vorkommen, Häufigkeit sowie aktueller Stand der Therapie . . . . .**

71

Hydrofluoric acid burns: Reasons, frequency and actual state of treatment

Th. Böttger, J. Klupp, H. E. Gabbert, Th. Junginger

**Prognostisch relevante Faktoren beim papillären Schilddrüsenkarzinom . . . . .**

76

Prognostic relevant factors in papillary thyroid cancer

## Klinisch-pathologische Konferenz

J. v. Schönfeld, E. Dirks, N. Breuer

**Eitrige Peritonitis: Erstmanifestation eines Morbus Crohn . . . . .**

Clinicopathological conference: Purulent peritonitis: First manifestation of Morbus Crohn

## Übersicht

K. Rett, M. Wicklmayr, G. Dietze, H. Mehnert

**Das verkannte Stoffwechselsyndrom essentielle Hypertonie . . . . .**

The misunderstood metabolic syndrome essential hypertension

86

## Standorte

J. Breckow

**Zur Bewertung des Krebsrisikos durch ionisierende Strahlung nach der Dosimetrierevision von Hiroshima und Nagasaki . . . . .**

92

Assessment of the carcinogenic risk of ionizing radiation after revision of dosimetry of Hiroshima and Nagasaki

R. H. Nussbaum, W. Köhnlein, R. E. Belsey

**Die neueste Krebsstatistik der Hiroshima-Nagasaki-Überlebenden . . . . .**

99

The newest cancer statistics of Hiroshima-Nagasaki-survivors

## Editorial

A. M. Kellerer

**Risikoschätzung und Risikobewertung: Zur Wirkung kleiner Strahlendosen . . . . .**

109

Risk estimation and assessment: The effect of low dose radiation

## Kasuistik

H. Paulus, Th. Berning, J. Glaser, N. van Husen  
**Familienuntersuchung zur Lymphozytenpopulation bei Common Variable Immunodeficiency . . . . .**

112

Family study on lymphocyte population in common variable immunodeficiency

Nachrichten . . . . . XXI

Impressum . . . . . XXI

Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin . . . . . XXII

## Editorial

### Risikoschätzung und Risikobewertung

#### Zur Wirkung kleiner Strahlendosen

Albrecht M. Kellerer\*

#### Ein umstrittenes Thema

In wenigen Jahren wird man den 100. Jahrestag einer Entdeckung begreifen, die mehr als jede andere Entdeckung und schneller als jede andere die Welt in Erstaunen und Begeisterung versetzte. Als Wilhelm Conrad Röntgen 1895 über die neue Art von Strahlen berichtete, erschütterte er zwar das Weltbild der klassischen Physik, er erschütterte aber keineswegs den optimistischen Glauben an unbegrenzten technischen Fortschritt; im Gegenteil, er bestätigte diesen Glauben. Auch als in folgenden Jahrzehnten tragische Folgen des ungeschützten Umgangs mit ionisierender Strahlung deutlich wurden, blieb der naive Optimismus unvermindert. In den USA bemalten Hunderte von jungen Frauen Zifferblätter mit Radium, spitzten dabei die Pinsel mit dem Mund und inkorporierten so das Radium. Viele von ihnen gingen später an Osteosarkome zugrunde. Angesichts dieser Tragödie erklärte Madame Curie, die später selbst ein Opfer strahleninduzierter Leukämie werden sollte, daß nur lange wiederholte Bestrahlungen mit hohen Dosen ionisierender Strahlen gefährlich sein könnten. Geringe Dosen wurden als ganz ungefährlich, noch lange als gesundheitsfördernd angesehen.

Ein halbes Jahrhundert nach ihrer Entdeckung jedoch verloren Radioaktivität und ionisierende Strahlen die scheinbare Unschuld. Nachdem die Bomben auf Hiroshima und Nagasaki gefallen waren, ließ sich die Assoziation von Strahlung, Tod und Bedrohung nicht mehr auflösen. Das Symbol des technischen Fortschritts wurde zum Symbol der technischen Bedrohung.

Gleichzeitig jedoch begann der Strahlenschutz eine Vorreiterrolle zu übernehmen. Mögliche Risiken wurden nicht mehr nur als Folge unzulässig hoher Expositionen gesehen. Man trennte sich von der Vorstellung, unterhalb gewisser kritischer Dosen gäbe es keinerlei Gefahr und erst oberhalb der kritischen Dosen traten Schäden auf. Die Erkenntnis, daß einzelne geladene Teilchen quantenartig eine Mutation erzeugen können, bedeutete, daß jede Dosis mit einer ihrer Größe entsprechenden Wahrscheinlichkeit einen Erbschaden auslösen kann. Geringe Dosen, selbst die Dosen, denen der Mensch durch kosmische Strahlung, durch terrestrische Strahlung und durch die Radioaktivität seines eigenen Körpers ausgesetzt ist, können, wenn auch mit geringer Wahrscheinlichkeit, zu Erbschäden führen.

Als wenige Jahre nach dem Abwurf der Atombomben in Hiroshima eine überdurchschnittliche Zahl von Leukämien auftrat, erkannte man, daß auch Leukämien als Folge somatischer Mutationen im Prinzip selbst durch kleine Dosen ionisierender Strahlen ausgelöst werden können. Ziel des Strahlenschutzes konnte es damit nicht mehr sein, mögliche Risiken völlig zu vermeiden, es konnte nur mehr darum gehen, die Größenordnung der Risiken und insbesondere der Induktion von Tumorerkrankungen abzuschätzen und diese Risiken durch Vermeidung unnötiger Strahlenexpositionen auf ein annehmbares Maß zu begrenzen.

Diese Grundphilosophie des Strahlenschutzes hat sich nie wieder verändert, auch wenn die Praxis des Strahlenschutzes in vielen Bereichen nur verzögert den neuen Erkenntnissen angepaßt wurde und auch wenn sich durch neue Erkenntnisse und Beobachtungen die Risikoschätzungen er-

höhten. Daß auch andere gentoxische Faktoren, wie chemische Noxen, ohne Schwellendosis schon bei geringen Dosen Tumorerkrankungen auslösen können, wurde sehr viel später in Betracht gezogen, und auch heute ist man noch weit davon entfernt, für geringe Dosen oder Konzentrationen chemischer Kanzerogene zahlenmäßige Risikoschätzungen zu wagen.

Das Prinzip des ALARA (as low as reasonably achievable) des Strahlenschutzes ist also auch heute noch wegweisend, und ebenso ist es die für die ärztliche Praxis wesentliche Forderung, daß jede Strahlenexposition durch einen diagnostischen oder therapeutischen Nutzen zu rechtfertigen ist.

Die Bewertung der Strahlenrisiken jedoch blieb umstritten, und ebenso umstritten sind die neuen, gegenüber bisherigen Schätzungen erhöhten Risikofaktoren. Die beiden in diesem Heft vereinigten Beiträge zu diesem Thema verdeutlichen die Problematik des Themas, aber auch die Konvergenz von Resultaten, die auf unterschiedlichen Wegen abgeleitet werden.

#### Wege zur Risikoschätzung

Da Risiken nicht völlig ausgeschaltet werden können, versucht man im Strahlenschutz die Wahrscheinlichkeit strahleninduzierter Krebskrankungen so sehr zu begrenzen, daß sie verschwindend klein wird gegenüber den „spontanen“ Krebsraten, die durch eine Fülle bekannter, aber größtenteils auch unerkannter Schadensfaktoren zustande kommen. Solche geringe Erhöhungen lassen sich statistisch nicht nachweisen; sie gehen in den Schwankungen der Krebsraten unter. Wenn eine Erhöhung der Krebsraten statistisch faßbar wird, so befindet man sich bereits in einem

\* Strahlenbiologisches Institut der Universität München und Institut für Strahlenbiologie der GSF, Neuherberg.

Bereich unannehmbarer Strahlenexpositionen.

Der Umkehrschluß ist allerdings keineswegs erlaubt. Wenn eine Exposition mit ionisierenden Strahlen oder eine Exposition mit chemischen Karzinogenen nicht zu statistisch aufweisbaren Schäden führt, so heißt das keineswegs, daß keine Risikoerhöhungen bestehen oder daß mögliche Risikoerhöhungen unbedenklich sind. Die Anforderungen des Strahlenschutzes sind weit strenger, als es einer solch mißbräuchlichen Nutzung der Statistik entspräche.

Risikoschätzungen für den Strahlenschutz müssen sich also auf Beobachtungen der Wirkungen sehr viel höherer Strahlendosen stützen, als sie im Strahlenschutz zulässig sind. Die Schätzungen beruhen daher auf der Extrapolation beobachteter Daten, und jede Extrapolation beruht auf Hypothesen. Wo aber Hypothesen nötig sind, sind auch Kontroversen und unterschiedliche Resultate unvermeidlich.

Die beiden hier gegenübergestellten Artikel beschäftigen sich mit der wichtigsten Quelle unseres Wissens über Strahlenrisiken, mit den Beobachtungen an den Überlebenden der Atombombenexplosionen. Breckow beschreibt das Resultat einer detaillierten Analyse, wie sie von drei internationalen Institutionen, der Radiation Effects Research Foundation in Hiroshima, dem United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiations und schließlich von der Academy of Science der USA, durchgeführt wurde. Nussbaum, Köhnlein u. Belsey führen eine eigene Analyse durch, die unmittelbar und leicht nachvollziehbar ist, dies allerdings durch eine Reihe von Vereinfachungen erkauft.

Das Hauptproblem der Epidemiologie ist nicht, wie oft geglaubt wird, die Zufälligkeit der kleinen Zahlen. Die Hauptschwierigkeit besteht darin, unterschiedliche Einflußfaktoren, die vielfältig miteinander korreliert sind, zu trennen. Die detaillierte Analyse bedient sich daher relativ komplizierter Rechenverfahren. Sie muß Geschlecht, Alter bei Exposition, Alter bei Auftreten des Tumors, Dauer der Beobachtung und andere Einflußfaktoren berücksichtigen und sie muß erkennbare Dosisbeziehungen ableiten. Die vereinfachte Analyse benutzt

nur Daten in einem Bereich geringer oder mittlerer Dosen, sie postuliert, daß die Schadenswahrscheinlichkeiten der Dosis proportional sind, und sie geht davon aus, daß die unterschiedlichen Einflußfaktoren in allen Dosisklassen etwa die gleiche Rolle spielen und daß sie etwa repräsentativ für eine Normalbevölkerung sind. Man braucht dann keine komplizierten mathematischen Verfahren, sondern erhält sehr unmittelbare Abschätzungen.

Der Vorteil der Vereinfachung ist Anschaulichkeit, ihr notwendiger Preis ist ein gewisser Verlust an Information, der auch zu Trugschlüssen führen kann. Wird zum Beispiel in der vereinfachten Analyse ein Abklingen der erhöhten Leukämieraten selbst mehrere Jahrzehnte nach Bestrahlung nicht deutlich, so beweist das keineswegs, daß die Erhöhungen der Leukämieraten unvermindert persistieren, geschiehe denn, daß sie gemäß dem sogenannten Modell des relativen Risikos sogar noch ansteigen. Eine Analyse, die nicht nach Altersklassen unterscheidet, kann den zeitlichen Verlauf der strahleninduzierten Raten nicht oder nur sehr ungenügend erfassen.

Die strenge Analyse und die vereinfachende Veranschaulichkeit sind jedoch eine durchaus sinnvolle gegenseitige Ergänzung, und es ist bemerkenswert, daß trotz der unterschiedlichen Ansätze doch sehr ähnliche Ergebnisse erhalten werden. Die vereinfachte Rechnung führt zu Schätzungen, die sich um weniger als den Faktor 2 von den Schätzungen unterscheiden, die sich durch die explizite Berechnung und lineare Extrapolation zu kleinen Dosen ergeben. Diese „Stabilität“ der Resultate unterstreicht ihre Zuverlässigkeit. Andererseits darf jedoch nicht vergessen werden, daß bei beiden Ansätzen die lineare Extrapolation zu kleinen Dosen eine unbeweisbare Hypothese bleibt.

Da die epidemiologischen Daten keinen Aufschluß über die Gültigkeit der linearen Extrapolation zu kleinen Dosen geben, liegt es nahe, zusätzliche Information aus Tierstudien heranzuziehen. Die mit den Risikoschätzungen befaßten internationalen Gremien verweisen darauf, daß in den meisten Experimenten bei geringeren Dosisleistungen eine geringere krebsauslösende Wirkung ionisierender Strahlen

beobachtet wurde. Da man es im Strahlenschutz meist mit sehr geringen Dosisleistungen zu tun hat, reduzierte man die Risikoschätzungen um einen Faktor 2 oder mehr gegenüber den Beobachtungen aus Hiroshima und Nagasaki. Auch dies ist eine Hypothese. Wünscht man eine eher konservative Risikoschätzung, so wird man auf den angenommenen Reduktionsfaktor verzichten.

Auch zusätzliche Informationen aus kleineren epidemiologischen Studien oder selbst Informationen aus sehr begrenzten Einzelbeobachtungen werden häufig herangezogen. Es mangelt nicht an Berichten über erhöhte Tumorhäufigkeiten bei kleinen Dosen. Einige von ihnen sind von großer Bedeutung, wie zum Beispiel die Ergebnisse der „Oxford Mortality Study“ zur erhöhten Leukämierate nach pränataler Röntgendiagnostik; die meisten der Berichte aber sind ohne Aussagekraft, und man kann ebensowohl Berichte finden über erniedrigte Tumorraten bei kleinen Dosen. Der überwiegende Einfluß anderer Einflußfaktoren macht die Ergebnisse fast immer unbeurteilbar, wenn sich aus den Daten nicht eine klare Dosisabhängigkeit erkennen läßt; dies ist aber nur bei den großen Studien wie der der Atombombenüberlebenden der Fall.

### Bewertung der Risiken

Wenn sich trotz sehr unterschiedlicher mathematischer Vorgehensweise ähnliche Risikoschätzungen ergeben, so erscheint die Kontroverse um die Wirkung kleiner Strahlendosen verwunderlich. Die Divergenz der Risikoschätzungen – falls solche Risikoschätzungen überhaupt versucht werden – ist für chemische Karzinogene ungleich größer; die Kontroversen jedoch sind geringer, oder sie bewegen zumindest die Öffentlichkeit weit weniger. Das eigentlich Problematische ist also nicht so sehr die Risikoschätzung als die Beurteilung des Risikos.

Für die Beurteilung der Risiken aber fehlt der gemeinsame Maßstab. Wo jeder seinen eigenen Maßstab wählen kann, sind auch die Bewertungen unterschiedlich. Ein einfaches Beispiel kann das Problem beleuchten: Nimmt man einen Risikofaktor von 0,1/Sv an und eine effektive Do-

sis von 0,5 mSv bei einer Röntgenaufnahme, so kann man die formale Risikoschätzung in zwei Feststellungen ausdrücken, die, obwohl sie äquivalent sind, doch ganz diametral erscheinen. Würde man sagen, daß 10 Millionen Röntgenaufnahmen nach dieser Risikoschätzung zu 500 zusätzlichen Krebstodesfällen führen, so könnte das eine Katastrophe suggerieren. Sagt man dagegen, daß eine Röntgenaufnahme ein Risiko von 1 zu 20000 habe, so wird deutlich, wie sehr im Gesamtbild der Vorteil der

diagnostischen Maßnahme den möglichen Nachteil überwiegt; wenn 20000 Aufnahmen nicht weit mehr als ein Leben bewahren oder verlängern, so sind sie offenbar ungenügend indiziert. Ebenso deutlich wird jedoch, daß unnötig wiederholte Röntgenaufnahmen zu vermeiden sind oder daß ein „Screening“ mit Röntgenstrahlen ohne besondere Indikation abzulehnen ist.

Risikoschätzungen für kleine Dosen ionisierender Strahlen mögen als hypothetisch und unbeweisbar er-

scheinen. Sie sind dennoch ein brauchbarer Richtwert, um radiologische Maßnahmen zu rechtfertigen, aber auch um sie auf ein sinnvolles Maß zu beschränken.

---

*Verfasser: Prof. Dr. A. M. Kellerer,  
Direktor des Strahlenbiologischen Instituts  
der Universität München und des Instituts  
für Strahlenbiologie, GSF, Forschungs-  
zentrum für Umwelt und Gesundheit,  
D-8042 Neuherberg.*