

Kuni, H.¹:

Epidemiologische Hinweise zur RBW von Neutronen ²

Einleitung

Vor der Dosisrevision von Hiroshima und Nagasaki wurde ein wesentlicher Beitrag der Strahlenbelastung in Hiroshima der Neutronenkomponente zugerechnet. Es wurde deshalb angenommen, daß aus dem Vergleich des Schicksals der Einwohner dieser Stadt mit dem der Atombombenopfer aus Nagasaki die relative biologische Wirksamkeit (RBW) der Neutronen für die Krebsauslösung beim Menschen abgeleitet werden könne. Nach der Dosisrevision ist der Beitrag der Neutronenkomponente so niedrig geworden, daß die Unsicherheit für eine Ableitung der RBW aus diesen Daten sehr groß geworden ist. So errechnete sich für Leukämie ein Wert von 52 ± 60 und für alle Krebsarten ohne Leukämie ein Wert von 11 ± 39 [Shimizu et al. 1988], wobei für beide Strahlenarten mit dem linearen Modell gerechnet worden war. Der RBW zeigte bei Anwendung eines linear-quadratischen Modells für Gammastrahlung und eines linearen Modells für Neutronen eine ausgeprägte inverse Dosisabhängigkeit (s. Tab. 1, S. 1). Wegen der sehr großen Streuung der Ergebnisse führten Shimizu et al. schließlich alle Berechnungen der Dosis-Wirkungsrelationen ohne Beachtung einer RBW durch, setzten sie also auf den Wert Eins.

Tab. 1: Berechnung des RBW (Neutronen/Gammastrahlung) für Leukämie der Atombombenopfer nach der Dosisrevision
Modell für Gammastrahlung: Linear-quadratisch
Neutronen: Linear
Daten nach Shimizu et al. [1988]

Dosis [Gy]	0,01	0,1	1,0
RBW	149	60	27

¹ Universitätsprofessor für Nuklearmedizin, Medizinisches Zentrum für Radiologie, Philipps-Universität Marburg/Lahn
<http://staff-www.uni-marburg.de/~kuni/h/>, h.kuni@mail.uni-marburg.de

² 2. Version 5/96, berücksichtigt Band et al. 1996 und Straume 1995

Das BEIR V-Komitee fand bei der Variation einer angenommenen RBW über eine Spanne zwischen 10 und 20 keinen signifikanten Einfluß auf die Anpassung strahlenbiologischer Modelle zur Berechnung der Krebsauslösungswahrscheinlichkeit an die Daten aus beiden Städten. Eine Entscheidung darüber, welcher Wert für die RBW der zutreffendere sei, war deshalb nicht möglich und für die Modellanpassung auch unwesentlich. Es hat schließlich mit dem Wert 20 gearbeitet [BEIR V 1990]. Neuere Auswertungen des RERF verwendeten einen Wert von Zehn [Thompson et al. 1992/1994].

Wegen dieser Unsicherheiten ist es von großer Bedeutung, in anderen Gruppen, die gegenüber Neutronen exponiert worden waren, nach Hinweisen auf die RBW der Neutronen zu suchen. Deshalb sollen die ersten epidemiologischen Befunde beim fliegenden Personal daraufhin analysiert werden.

Methodik

Es wird die biologisch äquivalente Dosis berechnet, die nach den Erfahrungen in Hiroshima und Nagasaki den gleichen Effekt auf die Krebsinzidenz oder -sterblichkeit hervorgerufen hätte, wie er beim fliegenden Personal beobachtet worden ist. Diese Dosis wird der Strahlenbelastung gegenübergestellt, die für die untersuchten Kohorten vermutet worden ist oder nach bisherigen Annahmen abgeschätzt werden kann.

Für die Analyse wurden epidemiologische Untersuchungen aus Kanada [Band et al. 1996], Finnland [Pukkala et al. 1995] und Japan [Kaji et al. 1993] herangezogen (s. Tab 2, S. 2). Eine standardisierte Inzidenzrate (SIR) von 100 bedeutet, daß in der untersuchten Gruppe die Krankheit ebenso häufig diagnostiziert worden war wie in der Normalbevölkerung. Eine standardisierte Mortalitätsrate von 100 sagt aus, daß für eine Todesursache in der untersuchten Gruppe ebenso viele Sterbefälle registriert worden waren wie in der Normalbevölkerung. Es ist zu beachten, daß dieser Basiswert in manchen Arbeiten als 1,00 ausgedrückt wird.

Tab. 2: Erläuterung der analysierten Parameter
 SIR: Standardisierte Inzidenzrate
 SMR: Standardisierte Mortalitätsrate
 CLL: Chronisch lymphatische Leukämie

Nr.	Organ	registriert wurden	verglichen wurde mit der Bevölkerung	Rate	Ort der Exposition	Land	Fälle Anzahl
1	Mamma	Brustkrebs der Frau	Inzidenz	SIR	Kabine	FIN	20
2	Sol. F	Solide Tumore der Frauen	Inzidenz	SIR	Kabine	FIN	32
3	Alle F	Alle Krebsarten der Frauen	Inzidenz	SIR	Kabine	FIN	35
4	Alle M	Alle Krebsarten der Männer	Mortalität	SMR	Cockpit	J	20
5	Knochenmark	Leukämie ohne CLL	Inzidenz	SIR	Cockpit	CDN	7

Da beim Brustkrebs gewissermaßen ein inverser Healthy-worker-Effekt beobachtet wird (Angehörige einer höheren sozialen Klasse haben in Finnland eine etwa 30% höhere Brustkrebsinzidenz), wurde der auf die soziale Klasse korrigierte Wert für die Gruppe verwendet, die mehr als 15 Jahre lang nach Beginn der Beschäftigung verfolgt worden war. Die SMR der japanischen Piloten wurde auf die extrem erhöhte konkurrierende Mortalität durch Flugzeugunfälle korrigiert [Kuni 1994]. Bei der Leukämie wurde der Wert für SIR verwendet, den Band et al. ohne die Erkrankungsfälle an chronisch lymphatischer Leukämie ermittelt hatten, da für diese Krankheit eine abweichende Dosis-Wirkungsrelation gelten dürfte.

Alle Werte für das excess relative risk (ERR) wurden wie SIR und SMR auf die Basis 100 bezogen. Die Werte für das excess relative risk bei einer Dosis von 1 Gy wurden für die Inzidenz aller soliden Tumore und den Brustkrebs der Frau für die Altersgruppe 20-39 Jahre (bei Exposition) der neuen Auswertung der Inzidenzstatistik des RERF entnommen [Thompson et al. 1994]. Das geschlechtsspezifische excess risk für Mortalität an allen Krebsarten stammt aus der Tab. 4-2 des BEIR V-Reports (Frauen 5%, Männer 3,7% für 0,1 Sv). Dieser Wert wurde nach Tab. 4-3 um den Anteil korrigiert, den die Altersgruppe für Männer von 35 Jahren (bei Exposition) an der für alle Altersgruppen gemittelten Sterblichkeit hat [BEIR V 1990]. Bei Frauen wurde dabei der Mittelwert der Altersgruppen 25 und 35 Jahre (bei Exposition) verwendet.

Für die Leukämien haben bereits Band et al. das ERR nach BEIR V unter Berücksichtigung der Altersverteilung in ihrer Kohorte ermittelt und die Werte für das relative risk für verschiedene angenommene Dosisleistungen angegeben. In der Tab. 3 wurde der dieser Berechnung zugrundeliegende Wert für das ERR bei 1 Sv eingesetzt.

Von der SIR oder SMR wird die Basis 100 subtrahiert, um das gefundene excess relative risk zu errechnen, und das Ergebnis in Relation zum ERR bei 1 Sv gesetzt, um die biologisch äquivalente Dosis Atombombenstrahlung zu erhalten, die denselben Effekt hervorgerufen hätte.

Die mittlere Dosisleistung für die kanadischen Piloten haben Band et al. auf 6 mSv pro Jahr abgeschätzt, wobei die Autoren die höhere Strahlenbelastung aufgrund der höheren geomagnetischen Breite berücksichtigen wollten. Aus dieser Abgabe wurde die mittlere Lebensdosis (LD) durch Multiplikation mit der durchschnittlichen Lebensarbeitszeit der Kohorte errechnet. LD für das finnische Kabinpersonal wurde der Originalarbeit entnommen. Die Lebensdosis für die japanischen Piloten wurde abgeschätzt, in dem die Lebensarbeitszeit der Kohorte mit einer Jahresdosis von 5,0 mSv multipliziert wurde, wie sie die Bundesregierung für das fliegende Personal abgeschätzt hat [BMU 1992].

Schließlich wurde der Faktor F bestimmt, um den die biologisch äquivalente Dosis größer ist als die Lebensdosis LD.

Ergebnis

Das Ergebnis der Berechnungen zeigt Tab. 3 (S. 4). Während die Faktoren F für alle Krebsarten und die nicht-lymphatischen Leukämien sich um 20 bewegen und für alle drei Kohorten relativ gut übereinstimmen, ergibt sich für den Brustkrebs ein etwa doppelt so hoher Wert.

In Tab. 4 (S. 4) sind die entsprechenden Werte für die Jahresdosen einander gegenübergestellt.

Tab. 3: Erforderliche biologisch äquivalente Dosis zur Erklärung der epidemiologisch gefundenen Effekte
 Organ: s. Tab. 2 (S. 2)
 Rate: SIR oder SMR
 ERR: Excess relative risk
 b.ä.D.: biologisch äquivalente Dosis
 LAZ: Lebensarbeitszeit
 LD: Lebensdosis
 F: Faktor b.ä.D./LD

Nr.	Organ	Rate	ERR	b.ä.D.	LAZ	LD	F
			Gy ⁻¹	mSv	a	mSv	
1	Mamma	190	124	726	8,3	17,5	41
2	Sol. F	120	70	284	8,3	17,5	16
3	Alle F	123	54	430	8,3	17,5	25
4	Alle M	145	27	1.655	13,8	69	24
5	Knochenmark	188	32	2.777	20,8	124,8	22

Tab. 4: Gegenüberstellung der durchschnittlichen Jahresdosen, die sich aus der biologisch äquivalente Dosis b.ä.D. und der Lebensdosis LD in Tab. 3 (S. 4) ergeben
 b.ä.JD: biologisch äquivalente Jahresdosis = b.ä.D./LAZ
 JD: Jahresdosis = LD/LAZ
 GW: Grenzwerte der Strahlenschutzverordnung für Organ und Ganzkörper sowie für Dauerarbeitsplätze [StrlSchV 1989]

Nr.	Organ	b.Ä.JD	JD	GW StrlSchV	GW Dauerarbeitsplatz
		mSv/a	mSv/a	mSv/a	StrlSchV mSv/a
1	Mamma	87	2,1	150	10
2	Sol. F	34	2,1	50	10
3	Alle F	52	2,1	50	10
4	Alle M	120	5,0	50	10
5	Knochenmark	134	6,0	50	10

Diskussion

Während die SIR-Werte für den Brustkrebs der Frau und für die nichtlymphozytären Leukämien des Mannes statistisch signifikant erhöht sind, gilt dies nicht für die SIR- und SMR-Werte aller Krebserkrankungen in den beiden analysierten Studien aus Japan und Finnland. Dennoch dürften auch diese Werte belastbar sein, nicht nur, weil sie in der Größenordnung übereinstimmen, sondern auch vergleichbar sind mit dem signifikanten Wert der proportionalen Mortalitätsrate (PMR) von 131, der in einer britischen Studie an Männern (Piloten) gefunden worden war [Irvine, Davies 1992]. Sie liegen sogar niedriger als ein nach Fallzahl gewichteter, signifikant erhöhter Wert der PMR von 151, der sich bei einer metaanalytischen Zusammenfassung vier bislang zugänglicher Studien an Männern (Piloten) ergeben hatte [Kuni 1994]. Dabei waren aus zwei kanadischen Quellen noch ein wesentlich stärker und signifikant erhöhter Wert der PMR von 203 eingeflossen [Salisbury et al. 1991] und ein nicht signifikanter, aber ähnlich erhöhter Wert wie in den hier analysierten Gruppen von 121 [Band et al. 1990]. Der auf konkurrierende Mortalität korrigierte Wert der PMR der neuen kanadischen Kohorte ist auf den nicht signifikanten Wert von 1,13 erhöht.

Zur Notwendigkeit einer Korrektur der Verzerrung der SIR und SMR durch die konkurrierende Mortalität aufgrund gehäufte Todesfälle bei Flugzeugunfällen ist bereits an anderer Stelle eingegangen worden [Salisbury et al. 1991, Kuni 1994]. Das quantitative Vorgehen im Einzelnen ist ebenfalls bereits erläutert worden [Kuni 1994]. Die Publikation über die finnische Studie enthält keine Daten zur (konkurrierenden) Mortalität, die zudem in einer Inzidenzstatistik bei weitem nicht so schwer wiegt wie in einer Mortalitätsstatistik. Zudem ist möglicherweise der Effekt bei Kabinenpersonal nicht so bedeutend wie bei den bisher untersuchten Gruppen von Piloten. Es kann vermutet werden, daß dort die meisten Unfälle bei Flügen mit kleinen Maschinen ("Buschpiloten"), Hubschraubern etc. aufgetreten sind, bei denen wohl nur ausnahmsweise Kabinenpersonal beteiligt ist. Die fehlende Korrektur kann aber zu einer Verminderung des beobachteten Effektes führen.

Beim Vergleich der Effekte konnten für den Referenzwert der zu erwartenden Inzidenz aus den Beobachtungen von Hiroshima und Nagasaki nur die soliden Tumore herangezogen werden, da die Leukämien nach einem anderen Modell (absolut statt relativ) ausgewertet veröffentlicht worden sind. Deshalb waren für den Vergleich in Zeile 2 der Tabellen Tab. 2 bis Tab. 4 aus den finnischen Daten die Lymphome und Leukämien herausgenommen worden. In Zeile 3 dieser Tabellen wurde zum Vergleich mit der Inzidenz aller Krebsarten das ERR für Mortalität herangezogen.

Während die Lebensarbeitszeit in der finnischen Publikation auf Teilzeitbeschäftigung und Arbeitsunterbrechung durch Schwangerschaft etc. korrigiert worden war, gibt es dafür in der japanischen Arbeit keine Angaben. Die dadurch bedingte Überschätzung dürfte allerdings bei einem männlichen Kollektiv nur eine geringe Bedeutung haben.

Daß die biologisch äquivalente Dosis die konventionell berechnete Lebensdosis um mehr als eine Größenordnung übersteigt, bestätigt Erwartungen aus der bisherigen Diskussion zur systematischen Unterbewertung der Neutronen bei der Empfehlung von Qualitäts- und Strahlungswichtungsfaktoren für die Berechnung der Äquivalentdosis [Kuni 1991, Kuni 1993]. Bei einem Vergleich der Wirkung von Neutronen mit der Atombombenstrahlung, waren zunächst doppelt so hohe Werte erwartet worden wie bei der Ermittlung der RBW mit Röntgenstrahlen als Referenzstrahlung, da die mittlere Energie der Atombombenstrahlung der Gammastrahlung von Co-60 (ca. 1,2 MeV) äquivalent angesehen worden war. Straume hat jüngst mitgeteilt, daß die durchschnittliche Energie der Gammastrahlung in Hiroshima und Nagasaki mit 4 MeV anzusetzen und von einem Wirkungsunterschied zur Röntgenstrahlung um den Faktor Vier auszugehen sei [Straume 1995]. Wegen der inversen Dosis- und Dosisleistungsabhängigkeit der RBW kann im hier betrachteten Niedrigdosisbereich nochmals ein zusätzlicher Faktor von etwa Drei bis Vier erwartet werden. Plausibel wäre also von Wert für den Faktor F von etwa 12-16 gegenüber einer konventionell mit einem Strahlungswichtungsfaktor 20 nach ICRP 60 [1991] berechneten Lebensdosis. Beim Vergleich mit der Dosisschätzung auf der Basis der von der Bundesregierung angenommenen Jahresdosis von 5 mSv, der nach der noch gültigen Strahlenschutzverordnung ein Qualitätsfaktor von 10 zugrunde liegt, wären also auch Werte für den Faktor F bis zu 24-32 erklärlich.

Ein von diesen Erwartungen abweichender Faktor F kann außer durch die noch enorme statistische Unsicherheit durch folgende Einflüsse systematisch bedingt sein, die sich gegenseitig nicht ausschließen.

Er kann zu hoch sein durch: sonstige, für die Arbeitsbedingungen spezifische Einflußfaktoren für einzelne Krebsarten; Unterschätzung einzelner Komponenten der physikalischen Strahlendosis; zusätzliche systematische Unterbewertung der Neutronen bei der Berechnung der Äquivalentdosis über die diskutierten Faktoren hinaus.

Er kann zu niedrig sein durch: fehlende Korrektur des Healthy-worker-Effektes; niedrig exponierte Teilgruppen, insbesondere Piloten von kleineren Flugzeugen und Hubschraubern; überproportionaler Anteil von Personen in den Untergruppen mit längster Beobachtungszeit, die Dienst auf Verkehrsflugzeugen mit niedrigerer Flughöhe vor Einsatz der Düsenflugzeuge verrichteten.

Darüber hinaus muß für den exzessiv erhöhten Wert des Faktors F des Brustkrebses darauf hingewiesen werden, daß auch aus Tierversuchen eine starke Variabilität der RBW bei verschiedenen biologischen Endpunkten beobachtet worden ist. Dabei gehören die Mammatumore der Ratte zu den Geschwülsten, bei denen mit die höchsten Werte in der Literatur berichtet werden. Bei deutlicher inverser Dosisrelation ist bei Versuchen mit Röntgenstrahlung als Referenzstrahlung mit 1 mGy Neutronendosis, das entspricht bei einem Strahlungswichtungsfaktor von 20 einer Äquivalentdosis von 20 mSv, noch ein signifikanter Tumoreffekt erzielt worden. Der RBW erreichte bei dieser Dosis etwa den Wert 280 (!) [Shellabarger et al. 1980], das entspricht bei einer Umrechnung auf Gammastrahlung

als Referenz einem Wert von 560. Werden solche organspezifischen Abweichungen in weiteren Untersuchungen bestätigt, würden Zweifel am derzeitigen Konzept der Äquivalenzdosis vertieft. Es berücksichtigt zwar relativ geringfügige Abweichungen der Wichtungsfaktoren in Abhängigkeit von der Strahlenenergie, nicht jedoch wesentlich größere Abweichungen durch die Einflüsse von Dosis und Dosisleistung auf die RBW sowie die enorme Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Krebsempfindlichkeit bei den Organwichtungsfaktoren. Nun käme noch eine fehlende Berücksichtigung möglicher erheblicher Organabhängigkeiten der RBW hinzu.

Zusammenfassung

Aus den Ergebnissen epidemiologischer Studien am fliegenden Personal werden die Strahlendosen abgeleitet, die bei einer biologisch äquivalenten Strahlung erforderlich wären, um die beobachtete Vermehrung von Krebserkrankungen zu erklären. Die konventionell abgeschätzten Äquivalentdosen liegen mit Faktoren zwischen 16 und 41 um mehr als eine Größenordnung niedriger. Damit wird die These einer systematischen Unterbewertung der Neutronen im derzeitigen Äquivalenzdosiskonzept gestützt.

Literatur

Band, P.R., Le, N.D., Fang, R., Deschamps, M., Coldman, A.J., Gallagher, R.P., Moody, J. 1996

Cohort Study of Air Canada Pilots: Mortality, Cancer Incidence, and Leukemia Risk
Am. J. Epidemiol. 143, 137-143

Band, P.R., Spinelli, J.J., No, V.T.Y., Moody, J., Gallagher, R.P. 1990
Mortality and Cancer Incidence in a Cohort of Commercial Airline Pilots
Aviat. Space Environ. Med. 299-302

BEIR V 1990

Committee on the **B**iological **E**ffects of Ionizing **R**adiations
Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation
National Academy Press, Washington DC

BMU 1992

Der Bundesminister für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
Bericht der Bundesregierung über Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung im Jahr 1990

Drucksache 12/2677, Verlag Dr. Heger, Bonn

ICRP 60 1991

International Commission on Radiological Protection
Publication 60
1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection
Annals of the ICRP Vol. 21, No. 1-3
Pergamon Press, Oxford, New York, Seoul, Tokyo

Irvine, D., Davies, D.M. 1992

The Mortality of British Airways Pilots, 1966-1989: A Proportional Mortality Study
Aviat. Space Environ. Med. 276-279

Kaji, M., Tango, T., Asukata, I., Tajima, N., Yamamoto, K., Yamamoto, Y., Hokari, M. 1993

Mortality Experience of Cockpit Crewmembers from Japan Airlines
Aviat. Space Environ. Med. 748-750

Kuni, H. 1991

Zur Strahlenbelastung des fliegenden Personals - Neutronen und ihre Bewertung
Vereinigung Cockpit, Frankfurt, 39 S.

Kuni, H. 1993

Die Bewertung von Alpha- und Neutronenstrahlen bei der Berechnung der Äquivalentdosis

In: Lengfelder, E., Wendhausen, H. (Hrsg.):
Neue Bewertung des Strahlenrisikos, Niedrigdosis-Strahlung und Gesundheit
MMV Medizin Verlag, München, 1993, S. 19-27

Kuni, H. 1994

Studies on Increased Cancer Risk of Flight Personnel
Radiation Symposium of the International Federation of Air Line Pilots Associations, Frankfurt,
9.05.1994

Pukkala, E., Auvinen, A., Wahlberg, G. 1995

Incidence of Cancer among Finnish Airline Cabin Attendants, 1967-92
Brit. Med. J. 311, 649-652

Salisbury, D.A., Band, P.R., Threlfall, W.J., Gallagher, R.P. 1991

Mortality Among British Columbia Pilots
Aviat. Space Environ. Med. 351-352

Shellabarger, C.J., Chmelevsky, D., Kellerer, A.M. 1980

Induction of Mammary Neoplasms in the Sprague-Dawley Rat by 430-keV Neutrons and X-Rays
J. Natl. Cancer 64, 821-833

Shimizu, Y., Kato, H., Schull, W.J. 1988

Life Span Study Report 11
Part 2. Cancer Mortality in the Years 1950-85 Based on the Recently Revised Doses (DS86)

Technical Report, Hiroshima, RERF TR 5-88

Straume, T. 1995

High-Energy Gamma Rays in Hiroshima and Nagasaki: Implications for Risk and wR
Health Phys. 69, 954-956

StrlSchV 1989

Zweite Verordnung zur Änderung der Strahlenschutzverordnung vom 18.Mai 1989
BGBl I S. 943. Bekanntmachung der ab 1.November 1989 geltenden Fassung vom 30.Juni
1989. BGBl. I S. 1321, berichtigt 16.10.1989 BGBl. I S. 1926

Thompson, D.E., Mabuchi, K., Ron, E., Soda, M., Tokunaga, M., Ochikubo, S., Sugimoto, S.,
Ikeda, T., Terasaki, M., Izumi, S., Preston, D.L. 1992/1994
Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors. Part II: Solid Tumors, 1958-1987
Technical Report, Hiroshima, 1992, RERF TR 5-92
Radiat. Res. 137, 1994, S17-S67