

Hagen Scherb, Neuherberg, Karl Sperling, Berlin

Heutige Lehren aus dem Reaktorunfall von Tschernobyl

Die Beurteilung der medizinischen Folgen des Reaktorunfalls von Tschernobyl basierte auf einer großen epidemiologischen Untersuchung, in der die Auswirkungen der Atombombenabwürfe auf Japan analysiert wurden. Beide Ereignisse unterscheiden sich jedoch grundlegend: In Japan war es eine akute, externe Exposition einer umschriebenen Bevölkerungsgruppe, im Falle des Reaktorunfalls von Tschernobyl handelte es sich im allgemeinen um eine protrahierte Exposition, insbesondere als Folge der Inkorporation von Radionukliden unterschiedlicher Halbwertszeit und Verteilung im Körper, der große Bevölkerungsgruppen in Europa und Teilen Asiens ausgesetzt waren. Hier zeigen wir, dass die Zunahme von Chromosomenanomalien, Totgeburten, bestimmter Fehlbildungen und Krebs sowie die Verschiebung im Geschlechtsverhältnis in Deutschland und anderen Ländern Europas durch die Annahme einer extrem empfindlichen Entwicklungsphase um den Zeitpunkt der Konzeption herum „erklärt“ werden kann. Bereits natürlicherweise sind die betreffenden genetischen und epigenetischen Prozesse verantwortlich dafür, dass mehr als die Hälfte der frühen Embryonen abstirbt. Geringe Dosen ionisierender Strahlen können diesen Effekt offensichtlich verstärken. In der Öffentlichkeit hat bei uns eine grundlegende Neubewertung der Kernenergie eingesetzt. Auch in der Wissenschaft hat ein Umdenken hinsichtlich der medizinischen Risikoabschätzung begonnen – 25 Jahre nach Tschernobyl.

Is es angemessen, die Lehren aus einem Ereignis zu ziehen, das sich vor 25 Jahren in der Sowjetunion zutrug, wenn heute Japan sein „Tschernobyl“ widerfährt? Die Antwort kann nur lauten: Ja, unbedingt. Besonders deutlich wird dies, wenn man die offiziellen Einschätzungen zu den Auswirkungen des damaligen Reaktorunfalls betrachtet und den entscheidenden Kenntniszuwachs der Strahlenbiologie der letzten Jahre berücksichtigt, der notwendigerweise zu einer veränderten Sicht auf die medizinisch-genetischen Auswirkungen führen muss. In diesem Artikel geht es vorrangig um den Erkenntnisgewinn aus wissenschaftlicher Sicht, wie wir es sehen. Daneben gibt es einen Erkenntnisgewinn aus gesellschaftlicher Sicht, gemeint ist der Umgang mit diesem katastrophalen Unglück durch die Verantwortlichen in einem totalitären System, aber auch die widersprüchlichen Stellungnahmen internationaler Experten, solcher offizieller Gremien [1, 2] und jener, die sich im Katastrophengebiet für die Bevölkerung engagierten [3, 4]. Dies würde den vorgegebenen Rahmen sprengen.

Der Physiker und langjährige Präsident der DFG, Maier-Leibnitz, hat in dieser Zeitschrift bereits 1986 „Erste Lehren aus dem Unfall von Tschernobyl“ gezogen [5]. Er führt darin aus: „Bis vor etwas mehr als 50 Jahren hat man fast allgemein an eine

gesundheitsfördernde Wirkung schwacher Strahlung geglaubt.“ Er diskutiert dann insbesondere das zusätzliche Risiko für Krebs und betont: „Niemand, der später Krebs bekommt, darf annehmen, dass sein Krebs von der Strahlung komme, denn die Strahlung ist nur für einen kleinen und nicht individuell bestimmbar Teil aller Fälle verantwortlich.“

Er äußert sich betroffen über Schwangerschaftsabbrüche als Folge von Tschernobyl. Dies sind „nicht Strahlenschäden, sondern psychologische Schäden, verursacht durch die öffentliche Behandlung des Unfalls.“ Diese Einschätzung teilt auch die WHO, wie aus einer Meldung des Berliner Tagesspiegels (26. 11. 1987) hervorgeht: „WHO sieht keine gefährlichen Spätfolgen durch Tschernobyl“ – „Über ein Jahr lang haben 33 Fachleute für Strahlenschutz ... aus Ost und West ... die verfügbaren Daten über den Reaktorunfall von Tschernobyl geprüft. Nach Auffassung der Fachleute spielten psychologische Faktoren die entscheidende Rolle für die panikartige Stimmung in der Bevölkerung nach dem Unfall.“

Die Strahlenschutzkommission zieht 20 Jahre nach Tschernobyl folgende Bilanz hinsichtlich möglicher Gesundheitseffekte in Deutschland: „Die durch das Reaktorunglück von Tschernobyl in Deutschland verursachten Strahlendosen bewegten sich inner-

Übersicht

halb der Schwankungsbreite der natürlichen Strahlenexposition. Dennoch wurde in einer Reihe von Untersuchungen der Verdacht einer Beziehung zwischen auffälligen Beobachtungen in Deutschland und der durch Tschernobyl hervorgerufenen ionisierenden Strahlung geäußert. Hierbei ging es insbesondere um Down Syndrom, Säuglingssterblichkeit, Leukämien, Neuroblastome und Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten. Gegen einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der durch Tschernobyl verursachten ionisierenden Strahlung und den genannten Beobachtungen sprechen vor allem negative Befunde aus anderen Gebieten Europas mit zum Teil deutlich höheren Strahlendosen und die Tatsache, dass bisher keine biologischen Mechanismen gefunden worden sind, die einen solchen ursächlichen Zusammenhang in dem beschriebenen Ausmaß plausibel machen könnten“ [2].

Ergänzen könnte man noch, dass wohl nichts gründlicher analysiert wurde als die Auswirkung ionisierender Strahlen auf das Erbgut [1]. Dazu zählen die große epidemiologische Untersuchung beim Menschen, bei der die in Hiroshima und Nagasaki der Atombombenexplosion ausgesetzten Personen auf Krebs und ihre Nachkommen auf genetisch bedingte Krankheiten hin untersucht wurden, aber auch die langjährigen, umfangreichen tierexperimentellen Studien, insbesondere an der Taufliede *Drosophila* und der Maus.

Im Folgenden wollen wir versuchen, (1) die außerordentliche Komplexität medizinisch-genetischer Strahlenwirkung auf das Prinzip zu reduzieren, (2) gestützt auf die vorliegenden epidemiologischen Befunde die zugrunde liegenden Mechanismen zu diskutieren und (3) die sich daraus ergebenden Implikationen kurz anzusprechen.

Ionisierende Strahlen und genetisch bedingte Krankheiten: Die Treffertheorie

Bei den medizinisch relevanten Strahlenrisiken kann man zwischen stochastischen und deterministischen Effekten unterscheiden.

Bei den *stochastischen Effekten* handelt es sich um somatische Mutationen, die bei den exponierten Personen das Krebsrisiko erhöhen, oder um Keimbahnmutationen, die sich unter den Nachkommen als genetisch bedingte Krankheiten manifestieren. Gestützt auf die „Treffertheorie“ wird dabei angenommen, dass bereits eine Ionisation eine Veränderung im Erbgut bedingen und einen funktionellen Effekt nach sich ziehen kann. Hinsichtlich der Wirkung sollte es daher keinen Schwellenwert und vermutlich einen linearen Dosis-Effekt-Bezug geben (im Falle von Leukämien vermutlich linear-quadratisch). Im Prinzip ist das die Grundlage, um von „gesicherten Daten“ nach Einwirkung höherer Strahlendosen (z.B. Krebsrisiko bei den Strahlenopfern von Hiroshima und Nagasaki) auf das Risiko bei deutlich geringerer Strahlung (zusätzliches Krebsrisiko nach Tschernobyl) zu schließen.

Tatsächlich hängt das zusätzliche Krebsrisiko von zahlreichen weiteren Faktoren ab, z. B. dem Alter der betroffenen Person (Kinder sind wesentlich strahlenempfindlicher als Erwachsene), dem betrachteten Zeitpunkt nach der Exposition (das Krebsrisiko kann auch nach 50 Jahren noch zunehmen) und den jeweiligen Malignomen (hämatologische oder solide

Tumore). Hier soll der Hinweis genügen, dass nach dem UNS-CEAR 2001 Report [II] eine akute Strahlenexposition von 1 Sv die Sterblichkeit an soliden Tumoren um etwa 10% und an Leukämien um etwa 1% erhöht, wobei die Werte nach chronischer Exposition niedriger sind [1]. Da im Jahr nach Tschernobyl die zusätzliche Strahlendosis in Deutschland etwa 1/1000 davon betrug, mit großen regionalen Unterschieden, konnte, ganz im Sinne der eingangs zitierten Feststellung von Maier-Leibnitz, der Nachweis einer Zunahme an Malignomen vermeintlich ausgeschlossen werden.

Dies trifft auch für monogen bedingte Krankheiten zu, die auf Neumutationen beruhen. Hier hat sich unter den mehr als 70 000 Nachkommen der Strahlenopfer von Hiroshima und Nagasaki keine Zunahme nachweisen lassen. In groß angelegten Mausexperimenten konnte gezeigt werden, dass die Verdopplungsdosis bei etwa 1 Gy (Sv) liegt. Hinsichtlich des Menschen würde dies bedeuten, dass – bezogen auf 1 Million Neugeborene – eine derartige Strahlenexposition die geschätzte Zahl an dominanten und X-gebundenen Neumutationen (die in der ersten Folgegeneration nachweisbar sind) von 1 500 auf 3 000 verdoppelt. Da aber unter den 1 Million Neugeborenen etwa 10 000 bereits auch ohne zusätzliche Strahlenexposition eine monogen bedingte Krankheit aufweisen, würde rein theoretisch deren Anteil auf 11 500 ansteigen. Unter der Annahme eines linearen Dosisbezugs und einer zusätzlichen „Tschernobyl-Dosis“ von 1 mSv würde die Zunahme knapp 2 Fälle ausmachen. Maier-Leibnitz hat diesen Aspekt daher gar nicht erst angesprochen. Die sogenannten *deterministischen Effekte* treten generell erst nach Einwirkung hoher Strahlendosen auf, wie z. B. in der Radiotherapie. Es wird angenommen, dass sie auf dem Absterben von Zellverbänden oder Geweben beruhen und den dadurch bedingten funktionellen Ausfällen. Sie manifestieren sich oftmals kurz nach der Exposition und sind durch einen Schwellenwert charakterisiert, unterhalb dessen praktisch keine Wirkung nachweisbar ist. Derartige Effekte dürften eine Rolle bei der Bestrahlung von Feten im Mutterleib spielen. Hier haben die Untersuchungen exponierter japanischer Schwangerer einen Schwellenwert ergeben, der vermutlich über 100 mSv liegt. Dieser wurde nach Tschernobyl deutlich unterschritten, dennoch kam es zu Schwangerschaftsabbrüchen, was Meier-Leibnitz (s.o.) so betroffen machte.

Es ist hier nicht der Platz, die Grundlagen für all diese Berechnungen ausführlich zu diskutieren. Die epidemiologische Analyse genetisch bedingter Krankheiten als Folge einer Umwelttoxine dürfte angesichts der vielfältigen Einflussgrößen (Confounder) zu den schwierigsten Untersuchungen der medizinischen Wissenschaft überhaupt zählen.

Ionisierende Strahlen und genetisch bedingte Krankheiten: Das epigenetische Konzept

Seit wenigen Jahren zeichnet sich ein Paradigmenwechsel in der Strahlenbiologie ab, für den der Begriff „epigenetische Revolution“ angemessen erscheint [6, 7]. Epigenetische Effekte spielen bei niedrigen Strahlendosen eine wesentliche Rolle und führen dazu, die Annahme eines linearen Dosis-Effekt-Bezugs der Strahlenwirkung infrage zu stellen.

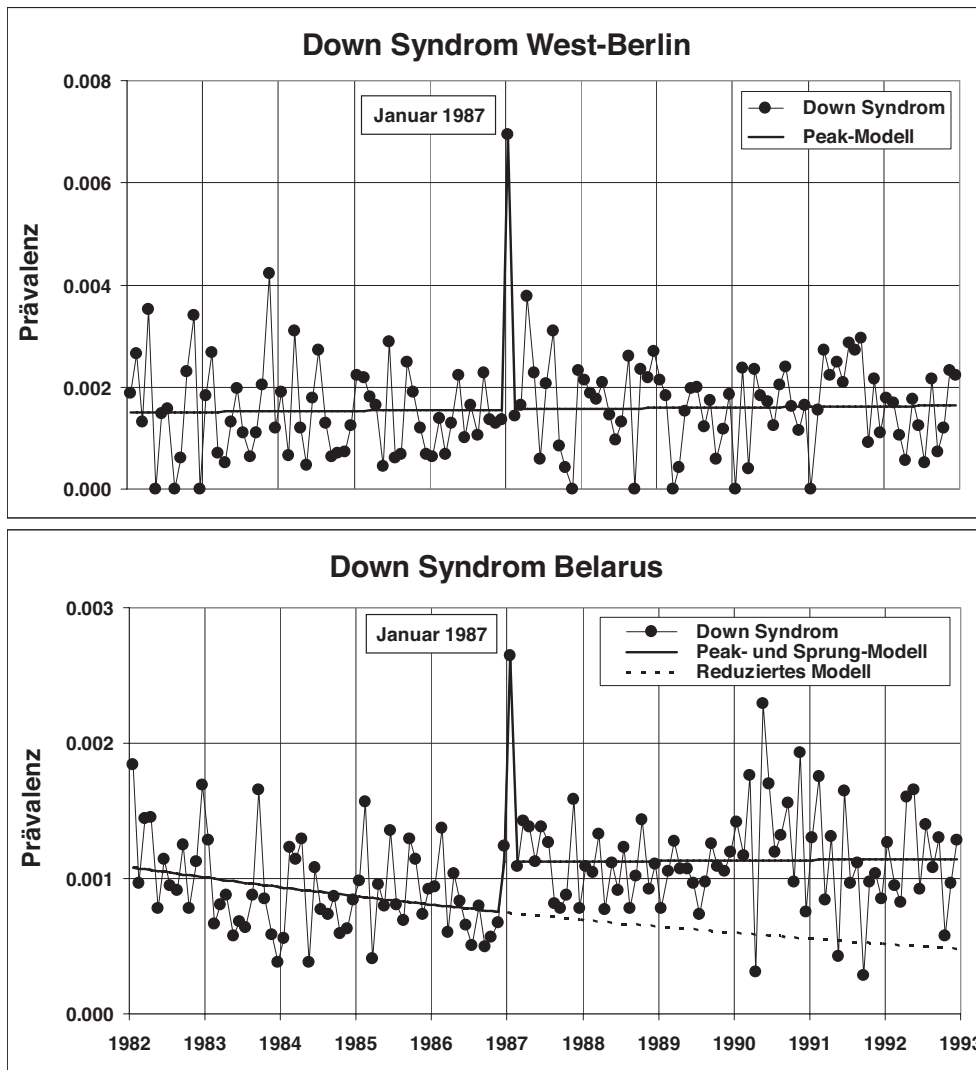


Abb. 1. Monatliche Prävalenz der Trisomie 21 (Down Syndrom) in West-Berlin (oben) und Belarus in der Zeit von Januar 1982 bis Dezember 1992 (unten). Im Januar 1987 fand sich in beiden Regionen eine signifikante Zunahme der Trisomie 21. Bei der Berechnung des Kurvenverlaufs unter Annahme eines Sprunges von 1986 zu 1987 ergibt sich zudem eine signifikante, längerfristige Zunahme der Trisomie 21 Fälle in Belarus ($p < 0,001$). Nach [16, 18]

Epigenetische Prozesse sind entscheidend für das normale Entwicklungsgeschehen. Man versteht darunter Vorgänge, die zur stabilen Modifikation der DNA führen, ohne allerdings deren Sequenz zu verändern. Die Wirkung besteht in einer Änderung der Genexpression, die an Tochterzellen „vererbt“ wird. Die wichtigsten Prozesse hierbei sind die DNA-Methylierung und die Modifikation DNA-bindender Proteine (Histone), die sich auf die Konformation des Chromatins und damit die Transkription der Gene sowie auf die vielen regulatorisch wirkenden mikro-RNA (miRNA)-Gene auswirken. Methylierungsmuster und Histonmodifikationen können zugleich durch vielfältige Umweltfaktoren, ionisierende Strahlen eingeschlossen, beeinflusst werden.

Der am gründlichsten untersuchte epigenetische Mechanismus beim Menschen ist die Methylierung und Demethylierung von DNA, die an spezifischen Stellen geschieht. Generell sind CpG-Dinucleotide betroffen, z. B. in der Promotorregion von Genen, von denen das Cytosin durch ein Enzym methyliert wird. Diese Modifikation wird über die mitotischen Zellteilungen hinweg stabil weitergegeben, kann aber z. B. bei der Keimzellbildung auch wieder entfernt werden. In der Regel verhindert die Methylierung die Genexpression.

Epigenetischen Veränderungen kommt auch aus medizinischer Sicht eine erhebliche Bedeutung zu. Im Verlauf der

normalen Säugerentwicklung finden wiederholt umfassende Veränderungen im genomweiten Methylierungsmuster statt [8]: So erfolgt eine globale Demethylierung des Genoms zwischen dem Einzell- (s. S. 235) und dem Blastozystenstadium, aber auch in den primordialen Keimzellen (den ursprünglichen Vorläufern der Keimzellen im Embryo). Während der Gametogenese kommt es aber auch zu epigenetischen Veränderungen bestimmter Gene, die zu einer unterschiedlichen elternspezifischen Prägung (Imprinting) des mütterlichen und väterlichen Genoms in der Zygote führen und bei der globalen Demethylierung nicht entfernt werden dürfen. Dabei steuern die betreffenden väterlichen Gene bevorzugt die Entwicklung des extraembryonalen Gewebes (z.B. Trophoblast der Blastozyste), die mütterlichen die des eigentlichen Embryo (Embryoblast, Embryo proper, s. Abb. 5, S. 235).

Das bestuntersuchte epigenetische Phänomen bei Säugtieren ist der Dosis-Kompensationsmechanismus. Vereinfacht gesprochen wird hierdurch ein X-Chromosom in den Körperzellen des weiblichen Geschlechts (Mensch: Karyotyp 46, XX) inaktiviert und damit praktisch die gleiche Dosis X-chromosomaler Gene wie im männlichen Geschlecht (Karyotyp 46, XY) hergestellt. Die Inaktivierung des X-Chromosoms ist ein reversibler Prozess, wie sich bei der Bildung der weiblichen Keimzellen zeigt: In den diploiden Zellen der meiotischen Prophase

Übersicht

(Oocyten) sind nämlich beide X-Chromosomen aktiv. Bei den männlichen Keimzellen, den Spermatozyten, sind hingegen das X- wie das Y-Chromosom inaktiv und bilden das inaktive Sex-Vesikel aus. Für die Maus ist überzeugend belegt, dass das väterliche X dadurch dem Imprinting unterliegt und bereits in der frühen Embryogenese inaktiv vorliegt, ein Vorgang, der nur weibliche Embryonen betrifft [9].

Inzwischen ist gut belegt, dass niedrige Dosen ionisierender Strahlen *in vitro* und *in vivo* derartige Prozesse beeinflussen. Sie können die Physiologie und den Stoffwechsel des betroffenen Menschen verändern und das Risiko für Alterskrankheiten erhöhen. Sie können aber auch zu „genomischer Instabilität“ führen und sich so auf das Krebsrisiko, auch das der Nachkommen, auswirken [10–15]. Im Vergleich zu Mutationen werden epigenetische Veränderungen schon durch wesentlich geringere Strahlendosen ausgelöst. Wir sind der Ansicht, dass einige der ganz unerwarteten epidemiologischen Befunde nach dem Reaktorunfall von Tschernobyl hierdurch erklärt werden können.

Tschernobyl und seine Folgen

Die Strahlenexpositionen nach dem Atombombenabwurf auf Hiroshima und Nagasaki und in Folge des Reaktorunfalls in Tschernobyl unterschieden sich grundsätzlich. Im ersten Fall wurde die Strahlung in einem Sekundenbruchteil abgegeben und wirkte von außen auf eine begrenzte Bevölkerungsgruppe ein. Im zweiten Fall wurde die Strahlenmenge über einen Zeitraum von zehn Tagen freigesetzt und durch Inhalation und Inkorporation aufgenommen, wobei in der Anfangszeit die Belastung durch das kurzlebige ¹³¹Jod (Halbwertszeit ca. 8 Tage) im Vordergrund stand, danach die Aufnahme von ¹³⁷Cäsium (Halbwertszeit ca. 30 Jahre). Die radioaktive Freisetzung war mehrere hundertmal höher als nach dem Atombombenabwurf, verteilte sich aber wie ein Fleckenteppich über Europa. So gab es Regionen in Bayern, die stärker kontaminiert waren

als bestimmte Gegenden in der Nähe von Tschernobyl. Diese wenigen Hinweise zeigen bereits, wie problematisch es ist, die Beobachtungen nach dem Abwurf der Atombomben auf die Auswirkungen des Reaktorunfalls zu übertragen, ganz abgesehen von den Problemen epidemiologischer Untersuchungen nach derart katastrophalen Ereignissen. Umso mehr Bedeutung kommt den entsprechenden Analysen in Deutschland angesichts seiner ganz anderen Rahmenbedingungen zu.

1. Chromosomenanomalien

Aus epidemiologischer Sicht war die Situation West-Berlins bis zum Fall der Mauer als „Insel“ umgeben von der DDR einzigartig. So war das Institut für Humangenetik praktisch allein zuständig für die genetische Beratung und cytogenetische Diagnostik der West-Berliner Bevölkerung. Man kann davon ausgehen, dass für den 11-Jahreszeitraum von 1982 bis Ende 1992 praktisch sämtliche Fälle mit einer Trisomie 21 (Down Syndrom) erfasst und cytogenetisch bestätigt wurden. Mehr als 90% beruhen auf Neumutationen, die bei einer der beiden Reifeteilungen der Eizelle eintreten, d.h. der Zeitpunkt ihrer Entstehung lässt sich sehr genau angeben: Einige Stunden vor oder nach der Konzeption. Die Häufigkeit hängt wesentlich vom Alter der Mutter ab sowie der Zahl der vorgeburtlichen Untersuchungen. Wenn diese beiden Confounder konstant sind, dann sollte jeder plötzliche Anstieg entweder auf Zufall beruhen oder auf der Einwirkung eines Umweltfaktors.

In dem angegebenen Zeitraum lag die monatliche Zahl von Trisomie 21-Fällen bei durchschnittlich zwei bis drei. Im Januar 1987 wurden 12 Fälle beobachtet (Abb. 1 oben). Dieser Anstieg ist hoch signifikant ($p < 0,001$). Es konnte gezeigt werden, dass weder die Inanspruchnahme der vorgeburtlichen Diagnostik noch die Altersverteilung der Mütter den auffälligen Januarwert erklärt. Neun Monate zuvor hatte sich der Reaktorunfall von Tschernobyl ereignet. Die einzige gemeinsame exogene Noxe war diese zusätzliche Strahlenbelastung, die

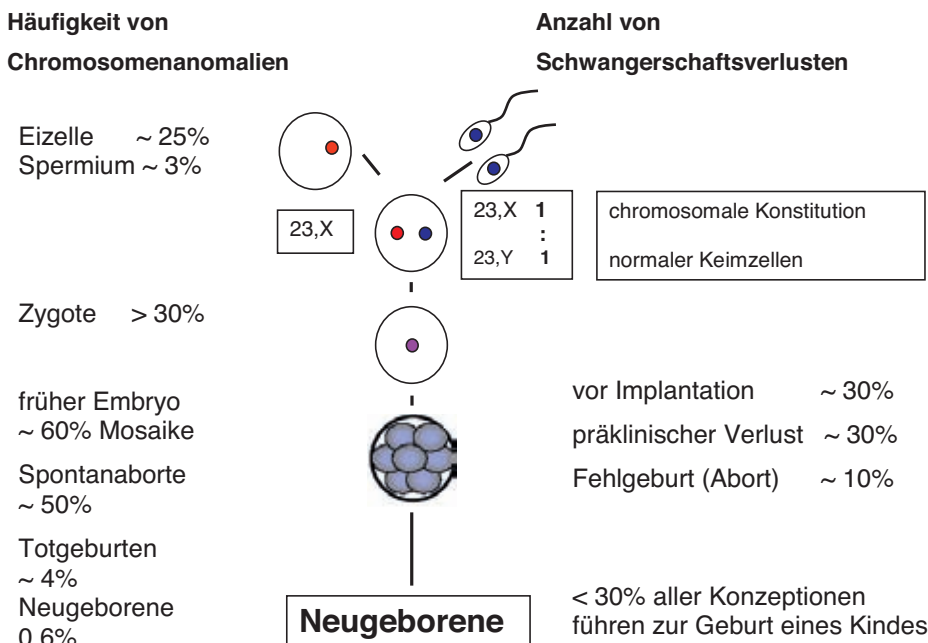


Abb. 2. Häufigkeit von Chromosomenanomalien und Anzahl von Schwangerschaftsverlusten beim Menschen. Die Zahlen stellen nur Näherungswerte dar. So hängt die Zahl der Eizellen mit Chromosomenanomalien stark vom mütterlichen Alter ab. Im Normalfall besitzt die haploide Eizelle 23 Chromosomen, darunter ein X, die Spermien können entweder ein X- oder ein Y-Chromosom aufweisen. Nach [20, 46]

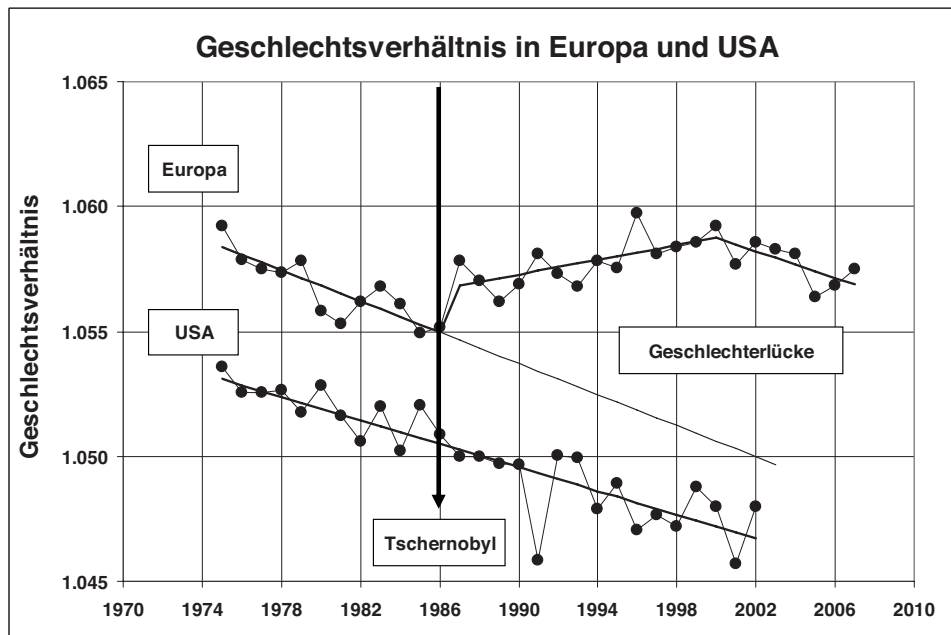


Abb. 3. Trends der Geschlechtsverhältnisse (männlich/weiblich) Lebendgeborener in den USA und 38 Europäischen Ländern in der Zeit von 1975 bis 2007. Die hervorgehobene Linie gibt den Kurvenverlauf unter Annahme eines Sprunges von 1986 auf 1987 in Europa wieder. Nach [23]

bei den meisten Fällen mit dem Zeitpunkt der Konzeption zusammenfiel. Auffällig war in dieser Zeit allein die Belastung der Luft mit kurzlebigen Radionukliden, insbesondere ^{131}Jod [16]. Eine Überprüfung des Berliner Befundes zur Trisomie 21 wurde an einer unabhängigen Stichprobe, den vorgeburtlichen Chromosomenanalysen des Jahres 1986 in der Bundesrepublik vorgenommen [17]. Hier zeigten sich in der gleichen kritischen Zeit im besonders hoch belasteten süddeutschen Raum die höchsten Trisomie 21-Werte: Gemessen an der Zahl der Untersuchungen betrug der Erwartungswert vier, beobachtet wurden jedoch elf Fälle, im norddeutschen Bereich traten sechs Fälle auf, der Erwartungswert betrug fünf. Zusätzlich wurden fünf weitere Chromosomenanomalien gefunden, vier davon ebenfalls im süddeutschen Raum. Damit wurde auch in dieser unabhängigen Studie die größte Häufigkeit der Trisomie 21 bei den Feten gefunden, deren Konzeption in die Zeit der höchsten Strahlenbelastung fiel, und sogar hinsichtlich der Nord-Süd-Unterschiede eine gewisse Dosis-Effekt-Beziehung beobachtet. Ein entsprechender Cluster von Trisomie 21-Fällen fand sich im Januar 1987 auch in Belarus (Weißrussland) [18]. Es betraf die Gegenden, über die in den ersten beiden Wochen die ^{131}J -haltigen Wolken gezogen sind (Abb. 1 unten).

Drei so distinkte Häufigkeitsmaxima lassen sich nicht als Zufall deuten. Sie sind Folge der Inhalation von Radionukliden, insbesondere des kurzlebigen $^{131}\text{Jods}$. Dessen Aufnahme war in der Bundesrepublik und Belarus – im Vergleich zu fast allen anderen europäischen Ländern – besonders hoch, da in beiden Ländern ein Jodmangel besteht. Bemerkenswert ist, dass in Belarus auch in der folgenden Zeit die Trisomie 21-Rate erhöht blieb, und daher neben einem diskreten auch ein länger anhaltender Effekt festzustellen ist. Auch für Belarus kann das mütterliche Alter als Erklärung für diese Zunahme ausgeschlossen werden, die pränatale Diagnostik wurde dort erst 1992 eingeführt.

Die Rate an Chromosomenanomalien, zu denen auch die Trisomie 21 zählt, dürfte beim Menschen größer sein als bei

jeder anderen Spezies. Sie ist die Hauptursache dafür, dass selbst unter optimalen Voraussetzungen weniger als 30% aller befruchteter Eizellen zur Geburt eines Kindes führen. Ein Teil geht vor, ein weiterer Teil bald nach der Implantation – also unbemerkt – zugrunde (Abb. 2). Etwa 10% aller Schwangerschaften enden zudem in einem Spontanabort. Wie viele Embryonen insgesamt absterben, hängt zudem von dem mütterlichen Alter ab und kann 80% übersteigen [III]. Ein Großteil der Chromosomenanomalien entsteht während der Reifeteilungen der Eizelle, aber auch die ersten Zellteilungen nach der Befruchtung sind extrem fehleranfällig, so dass mehr als die Hälfte aller Embryonen eine chromosomale Mosaikkonstitution aufweist. Diese Befunde werden insgesamt so interpretiert, dass beim Menschen die sogenannte Checkpoint-Kontrolle auf Chromosomenanomalien bei der Eizellbildung und den ersten Zellteilungen noch nicht wirkungsvoll funktioniert. Der eigentliche Embryo (Embryo proper) stammt von den Zellen der inneren Zellmasse (Embryoblast) ab. Deren Chromosomenkonstitution ist daher für die weitere Entwicklung von entscheidender Bedeutung [19, 20].

Insgesamt zeigen diese Ausführungen, dass beim Menschen die Zellteilungen um die Konzeption herum schon natürlicherweise extrem fehleranfällig sind und daher bereits durch geringe Dosen ionisierender Strahlen zusätzlich beeinflusst werden können. Dies macht aber auch verständlich, weshalb sich unter den Nachkommen der Atombombenopfer keine Zunahme von Chromosomenanomalien fand. Diese Kinder wurden erst wesentlich später gezeugt. Zudem konnten erst ab den 1960er Jahren überhaupt Chromosomenanalysen in größerem Umfang durchgeführt werden. Gerade diese Empfindlichkeit für Chromosomenanomalien beim Menschen macht verständlich, weshalb eine Ursachenforschung so schwierig ist. Hinzu kommt, dass die Maus, das wichtigste Labortier in der Mutationsforschung an Säugern, sich in dieser Hinsicht vollkommen anders verhält. So weisen von 1 000 befruchteten Eizellen weniger als fünf eine Chromosomenanomalie auf.

Übersicht

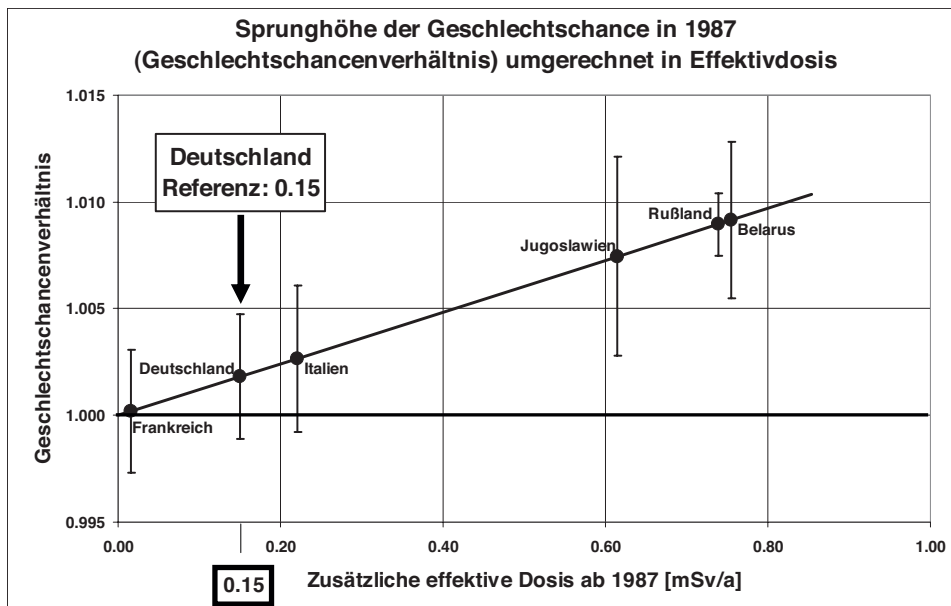


Abb. 4. Dosis-Effekt-Beziehung zwischen der Zunahme des männlichen Geschlechts und der zusätzlichen, geschätzten Strahlendosis als Folge des Reaktorunfalls von Tschernobyl. Nach [23]

2. Geschlechtsverhältnis bei Neugeborenen

Das Geschlechtsverhältnis zum Zeitpunkt der Geburt hängt einmal von der Anzahl X- und Y-haltiger Spermien und ihrer Befruchtungskapazität ab (primäres Geschlechtsverhältnis) und zum anderen von der Überlebenswahrscheinlichkeit männlicher und weiblicher Embryonen (sekundäres Geschlechtsverhältnis). Letzteres beträgt unter kaukasischen Neugeborenen etwa 106 : 100. Das primäre Geschlechtsverhältnis ist unbekannt, da hierzu viele normal befruchtete Eizellen analysiert werden müssten, was sich verbietet. Von den klinisch nachgewiesenen Schwangerschaften gehen mehr männliche verloren. Wie bereits erwähnt, sterben die weitaus meisten Embryonen aber früher ab, so dass weniger als 30% aller Zygoten zu einem Neugeborenen führen. Es ist durch tierexperimentelle Untersuchungen (z. B. an *Drosophila*) gut belegt, dass ionisierende Strahlen einen Einfluss auf das Geschlechtsverhältnis haben. Maternale Strahlenexposition kann zur Induktion rezessiver X-chromosomaler Letalmutationen und damit zu einer Erniedrigung des männlichen Anteils führen. Umgekehrt kann paternale Strahlenexposition dominante X-chromosomale Letalmutationen und damit eine Erhöhung des männlichen Anteils zur Folge haben. Epidemiologische Untersuchungen an den Nachkommen der Strahlenopfer von Hiroshima und Nagasaki, die innerhalb der ersten zehn Jahre geboren wurden, zeigten eine Verschiebung in der erwarteten Richtung, die sich bei den später Geborenen (1956–1962) nicht mehr fand [21]. Hingegen wurde in den Jahren nach dem Reaktorunfall von Tschernobyl eine signifikante Veränderung im Geschlechtsverhältnis beobachtet, die auf einem Rückgang weiblicher Neugeborener beruhte [22, 23]. Dieser äußert sich als ein Sprung von 1986 zu 1987 in den Ländern Europas, die dem Tschernobyl-Fallout ausgesetzt waren (Abb. 3), wobei sogar ein Dosis-Effekt-Bezug erkennbar ist (Abb. 4). Interessanterweise ist dieser Effekt in Bayern bereits im Januar 1987 nachweisbar, also genau neun Monate, nachdem die radioaktiven Wolken Deutschland passierten [24]. Erst ab 2000 beginnt das Geschlechterverhältnis sich wieder dem ursprünglichen Wert anzugleichen. Insgesamt

könnten in dieser Zeit in Europa und Teilen Asiens ca. 400 000 weniger Mädchen geboren worden sein.

Vor diesem Hintergrund ist bemerkenswert, dass unter den Neugeborenen mit Trisomie 21, die im Januar 1987 in Berlin geboren wurden, acht männlich und nur zwei weiblich waren. Diese Befunde weisen auf einen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Konzeption und der Verschiebung des Geschlechtsverhältnisses hin. Dieser Effekt dürfte nicht auf der Induktion paternaler X-chromosomaler Letalmutationen beruhen [IV], sondern vermutlich auf einen epigenetischen Mechanismus zurückgehen.

Unmittelbar nach dem Eindringen des Spermiums in die Eizelle erfährt das paternale Genom massive epigenetische Veränderungen, u. a. werden nahezu sämtliche Methylgruppen aktiv entfernt, noch bevor es zur Verschmelzung von weiblichem und männlichem Vorkern kommt. Dabei müssen elternspezifische Modifikationen (Imprinting) beibehalten werden (Abb. 5). Wie einleitend gesagt wurde, unterliegt das väterliche X in der Spermio-genese dem Imprinting. Dies macht verständlich, dass bei der Maus bereits auf dem 4-Zellstadium die Inaktivierung des väterlichen X-Chromosoms nachweisbar ist [9]. Diese bleibt im extraembryonalen Gewebe (Trophoblast) bestehen, wird in den Zellen der inneren Zellmasse (Embryoblast) aber wieder rückgängig gemacht, wobei es anschließend zu einer zufälligen Inaktivierung von väterlichem oder mütterlichem X-Chromosom kommt. Wird dieser sehr komplexe Vorgang der Inaktivierung des väterlichen X-Chromosoms gestört, wirkt sich dies nur auf weibliche Embryonen aus, da ja nur sie das väterliche X-Chromosom erhalten. Es spricht einiges dafür, dass diese epigenetischen Veränderungen, die bereits natürlicherweise fehleranfällig sind, mit zu dem massiven frühen Absterben menschlicher Embryonen beitragen [25]. Einschränkend muss gesagt werden, dass eine präferentielle Inaktivierung des väterlichen X-Chromosoms für den Menschen nicht belegt ist, aus evolutionärer und physiologischer Sicht wäre dies wahrscheinlich, die Befunde hierzu sind jedoch widersprüchlich [26].

Bestrahlt man Mäuse genau zum Zeitpunkt der Konzeption, führt dies zu voll lebensfähigen X0-Tieren, denen das väterliche X- bzw. Y-Chromosom fehlt [27]. Beim Menschen stellt die X0-Konstitution eine der häufigsten spontanen Chromosomenanomalien dar, jedoch sterben etwa 99% aller X0-Embryonen ab (den Überlebenden fehlt meistens das väterliche X-Chromosom). Dieser Unterschied in der Überlebensrate gegenüber der Maus wird auf die wesentlich komplexere X-Inaktivierung beim Menschen zurückgeführt.

Unabhängig davon, ob eine fehlerhafte Inaktivierung des väterlichen X-Chromosoms oder sein kompletter Verlust vorliegt, wirkt sich dies allein nachteilig auf weibliche Embryonen aus und muss zu einer Erhöhung des männlichen Anteils unter den Nachkommen führen. Nimmt man an, dass gemäß Abbildung 2 60% der Embryonen unbemerkt absterben (formal 30% männliche und 30% weibliche Embryonen) und infolge einer exogenen Einwirkung 1% mehr weibliche Embryonen betroffen wären, würde sich das Geschlechterverhältnis bereits um 1,5% zugunsten männlicher Nachkommen verschieben, also um den Wert, der in Deutschland unter der Belastung mit 1mSv beobachtet wurde [22].

Eine Vielzahl von Untersuchungen weist auf die Abhängigkeit des Geschlechterverhältnisses von exogenen Noxen hin. Unsere eigenen Untersuchungen zeigten, dass in Europa und in den USA vor und nach den oberirdischen Atomwaffentests entsprechende Trendstörungen vorlagen und sogar in der Nähe von Kernkraftwerken beobachtet wurden [22, 23]. Auch wenn manche Befunde widersprüchlich sind, gilt, dass das bestbelegte Beispiel für eine Erhöhung des Geschlechterverhältnisses durch exogene Noxen die Exposition der Väter gegenüber ionisierenden Strahlen ist [28].

Schließt man sich dieser Deutung an, ist der Zeitraum um die Konzeption herum nicht nur besonders störanfäll-

lig hinsichtlich der Induktion von Chromosomenanomalien, sondern auch bezüglich der Verschiebung des Geschlechterverhältnisses. Dies wirft ein ganz neues Licht auf die lange bekannte Häufung männlicher Neugeborener mit einer Trisomie 21 und macht verständlich, weshalb ein derartiger Effekt in Hiroshima und Nagasaki nicht gefunden werden konnte.

3. Geburtenrate, Totgeburten und Fehlbildungen

Hinsichtlich der Totgeburten zeigt sich ein erstaunlich konsistentes Bild von signifikanten, sprunghaften Anstiegen nach 1986 in der Größenordnung von ca. 5% in Polen, ca. 10% in Teilen Deutschlands und in Schweden, ca. 20% in Dänemark und in Finnland und bis ca. 30% in Island und in Ungarn [29, 30]. In Abbildung 6a ist dieser Trend für die hochbelasteten Gegenden Bayerns dargestellt, in Abbildung 6b für exponierte Länder Europas. Auch hier zeichnet sich eine Dosis-Effekt-Beziehung ab, wobei niedriger bzw. höher belastete Teilregionen schwächere bzw. stärkere Effekte aufweisen. Zusätzlich findet sich auch eine Verschiebung des Geschlechterverhältnisses. Entsprechende Effekte zeigen sich auch für die perinatale Sterblichkeit [31, 32]. Es bietet sich an, die Ursache hierfür in den störanfälligen frühen Entwicklungsprozessen zu suchen: Angesichts der großen Häufigkeit chromosomaler Störungen in der frühen Embryogenese sollte sich jede Zunahme auf eine höhere Zahl von Spontanaborten auswirken, die z. B. in Finnland beobachtet wurde. Chromosomale Mosaik unterschiedlichen Ausmaßes können, zumindest theoretisch, die Ursache von Totgeburten oder perinatalen Todesfällen sein. Sie wirken sich in den meisten Fällen phänotypisch unspezifisch aus, insbesondere dann, wenn die Placenta stärker betroffen und die Versorgung des Feten dadurch eingeschränkt ist. Das Gesagte gilt in entsprechender Weise auch für induzierte epigenetische Veränderungen, die sich neben der Störung der X-Inaktivierung

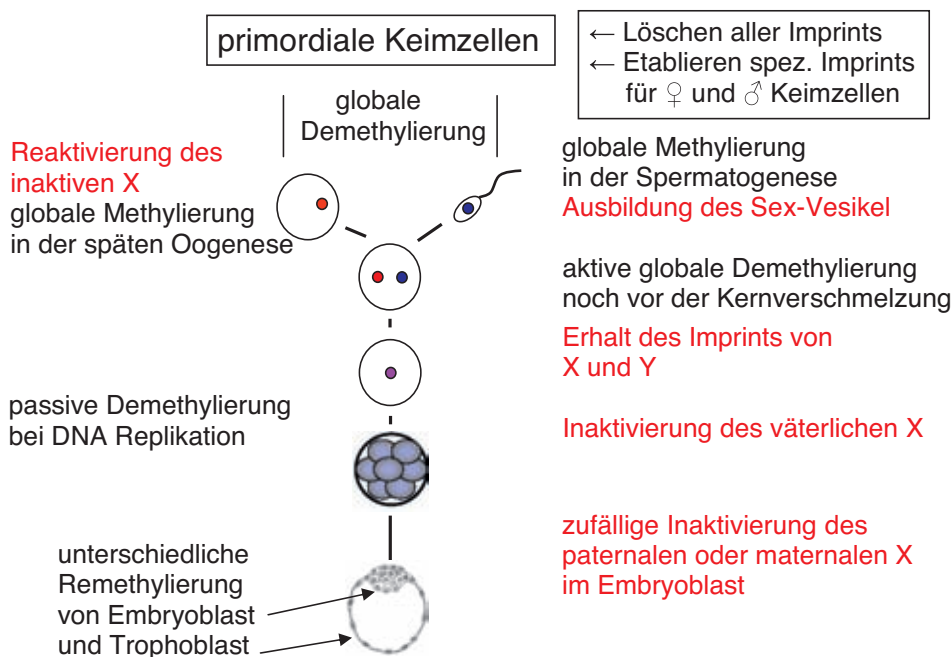


Abb. 5. Epigenetische Veränderungen bei der Keimzellbildung und in der frühen Embryogenese. Ausgangspunkt sind die diploiden Urkeimzellen (primordiale Keimzellen), die einer globalen Demethylierung unterliegen. Die reifen Keimzellen sind wieder nahezu vollständig methyliert. Zusätzlich gibt es geschlechtsspezifische epigenetische Veränderungen (Imprints), wodurch Keimzellen mit weiblicher und männlicher Prägung entstehen. In der Prophase der Meiose im weiblichen Geschlecht sind beide X-Chromosomen aktiv, im Embryoblasten weiblicher Feten erfolgt die zufällige Inaktivierung des väterlichen oder mütterlichen X-Chromosoms. In der Prophase der Meiose im männlichen Geschlecht sind X- und Y-Chromosom inaktiv und bilden das Sex-Vesikel aus. Unmittelbar nach der Befruchtung kommt es zu einer massiven globalen Demethylierung des väterlichen Genoms, wobei die Imprints erhalten bleiben. Die Dif-

ferenzierung des Embryos in Embryoblast und Trophoblast geht mit spezifischen Remethylierungen einher (weitere Erläuterungen s. Text).

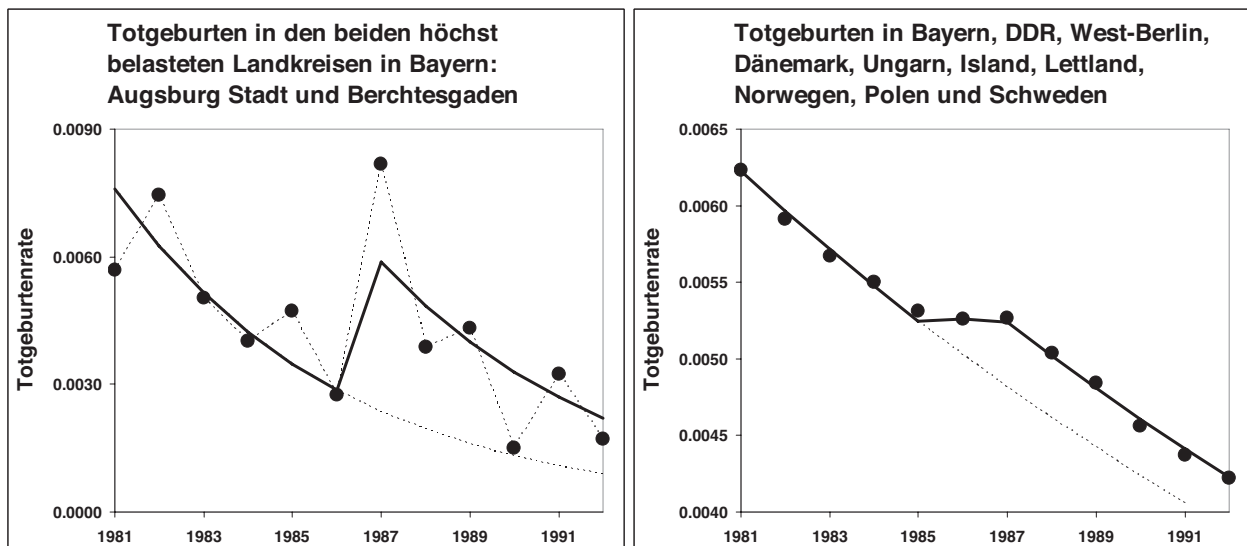


Abb. 6. Totgeburtensraten in unterschiedlich belasteten Gebieten. – a. Rate der Totgeburtensraten in ausgewählten Landkreisen in Bayern. – b. Gesamtwerte für ganz Bayern, die DDR, West-Berlin, Dänemark, Ungarn, Island, Lettland, Norwegen, Polen und Schweden. Die durchgezogene Linie gibt den Kurvenverlauf unter der Nullhypothese eines unveränderten Trends wieder. Nach [30]

auch nachteilig auf die entwicklungs- und gewebsspezifische Genexpression auswirken können.

Aus der Analyse von Fehlbildungsdaten in Bayern, die im Auftrag des dortigen Umweltministeriums erhoben wurden, lässt sich abschätzen, dass es zwischen Oktober 1986 und Dezember 1991 zu 1000 bis 3000 zusätzlichen Fehlbildungen gekommen sein dürfte [3, 33]. Auch diese Befunde wurden in mehreren Ländern für die gleichen Zeiträume erhoben. Selbstverständlich muss man hierbei berücksichtigen, dass nach einem so katastrophalen Ereignis die Aufmerksamkeit und Berichterstattung stark erhöht ist (sog. „recording bias“). In den hochbelasteten Gebieten kommt noch hinzu, dass häufigere und gründlichere ärztliche Untersuchungen stattfanden, aber auch Lebens- und Ernährungsbedingungen stark eingeschränkt waren. Umso wichtiger sind aus wissenschaftlicher Sicht die Ergebnisse aus Deutschland, da diese Faktoren hier praktisch keine Rolle spielten. Hier war insbesondere die Zunahme von Spaltbildungen auffällig, z. B. von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, in anderen Ländern von Neuralrohrdefekten [33–35]. Diese Fehlbildungen repräsentieren normale fetale Entwicklungsstadien. Aus pathogenetischer Sicht beruhen sie darauf, dass in einer kritischen Zeit der Embryogenese nicht genügend Zellen vorhanden sind, um diese embryonal angelegten Spalten zu schließen. Nach dem „Alles oder Nichts-Gesetz“ kann die Morphogenese gerade noch normal ablaufen oder so gestört sein, dass es zu einer Fehlbildung kommt. Derartige Spaltbildungen finden sich häufig bei Chromosomenanomalien, verbunden mit einer allgemeinen Hypoplasie. Die einfachste Erklärung ist, dass als Folge einer chromosomalen oder epigenetischen Störung die Zellteilungsrate und damit die Zahl der Zellen verringert ist. Ganz in diesem Sinne wurde auch die langsamere Entwicklung weiblicher Embryonen und deren größere Häufigkeit von Neuralrohrdefekten mit fehlerhafter X-Inaktivierung erklärt [36]. Damit gibt es hinsichtlich des Mechanismus eine direkte Verbindung zwischen niedrigen Dosen ionisierender Strahlen, der Zellproliferation und diesen angeborenen Fehlbildungen.

4. Krebs

Die traditionelle Erklärung für die Krebsentstehung besagt, dass in den meisten Fällen mehrere somatische Mutationen in Verbindung mit der klonalen Vermehrung derjenigen Zellen, die einen Selektionsvorteil aufweisen, hierfür verantwortlich sind. Bei Patienten mit DNA-Reparaturdefekten erklärt sich das höhere Tumorrisiko durch die wesentlich höhere „spontane“ Mutationsrate [37]. Ionisierende Strahlen können die Mutationsrate und damit auch das Tumorrisiko erhöhen, worauf einleitend hingewiesen wurde. Gestützt auf die alten Daten aus Japan hatte man den Nachweis zusätzlicher Krebse als Folge des Reaktorunfalls zunächst ausgeschlossen. Dies stellte sich jedoch als Irrtum heraus, wie der starke Anstieg kindlicher Schilddrüsentumore in den hochbelasteten Gegenden ab 1989 zeigte [38]. Zugleich ergab sich hier ein überzeugender Zusammenhang zwischen der ^{131}J -Aufnahme in die Schilddrüse und der Entstehung dieser Tumore. Die kurze Zeitspanne nach der Exposition und das andere morphologische Bild der Tumore gegenüber den strahleninduzierten Formen ließen jedoch Zweifel aufkommen, ob somatische Mutationen hierfür allein als Erklärung ausreichen.

Tatsächlich wird heute epigenetischen Veränderungen als einem frühen Schritt in der Cancerogenese eine große Bedeutung beigemessen. Diese Veränderungen treten wesentlich häufiger als Mutationen auf, sie können z. B. durch Beeinträchtigung der DNA-Reparatur eine allgemeine Chromosomeninstabilität bedingen und dadurch auch das Krebsrisiko bei den Nachkommen erhöhen [39–41]. Solche epigenetischen Veränderungen lassen sich *in vitro* und *in vivo* nach Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen nachweisen. Es ist daher folgerichtig, dass sie während der erwähnten epigenetischen Reprogrammierungsprozesse induziert werden können.

Wir wollen hier eine Beobachtung aus Deutschland anführen, die in diesem Sinne gedeutet werden könnte. Es gibt bei uns praktisch kein Krebsregister, das wissenschaftlichen Ansprüchen genügt – mit einer Ausnahme: Das auf freiwilli-

ger Basis geführte, vorbildliche zentrale Kinderkrebsregister in Mainz. Die Erfassung der Krebse dürfte nahezu vollständig sein (~ 95%). Hier zeigte sich im Jahr 1988 eine signifikante Zunahme von Neuroblastomen bei Säuglingen [42]. Neuroblastome stellen die häufigsten Malignome bei Kleinkindern dar und zeichnen sich durch die höchste Rate spontaner Regression aller Tumore aus [43]. Bei den 1988er Fällen ergab sich ein deutlicher Dosis-Effekt-Bezug mit der höchsten Zunahme in den am stärksten durch den Tschernobyl-Fallout belasteten Gegenden (Abb. 7). In einer Fall-Kontroll-Studie, bei der die Eltern dieser Kinder und entsprechend ausgewählte Kontrollpersonen hinsichtlich ihrer Ernährungsgewohnheiten befragt wurden, konnte kein Zusammenhang zwischen der ^{137}Cs -Inkorporation gefunden werden. Damit war nach Ansicht der Autoren ein Zusammenhang mit dem Fallout von Tschernobyl „widerlegt“ [42]. Bemerkenswerterweise fand sich eine deutliche Zunahme kindlicher Neuroblastome 1988 auch in Berlin, statt drei Fälle im Jahresdurchschnitt waren es sieben (Abb. 7). Wie die Nachfrage bei den Eltern ergab, wurden alle Kinder erst nach dem Reaktorunfall gezeugt (G. Henze, pers. Mitteilung). In Berlin spielte aber die ^{137}Cs -Belastung praktisch keine Rolle, von Relevanz war hier die Inhalation von ^{131}I . Geht man davon aus, dass die Berliner und die westdeutschen Fälle ätiologisch zusammenhängen, kann die Ursache nicht ^{137}Cs -belastete Nahrung sein. Alternativ könnte dann eine epigenetische Ursache als Folge der Inkorporation des kurzlebigen Jod-Isotops diskutiert werden. Bislang sind die Kenntnisse zu den genetischen Veränderungen bei kindlichen Neuroblastomen sehr gering; das frühe Auftreten und die spontane Heilung sprechen für eine Mitbeteiligung epigenetischer Veränderungen. Selbstverständlich ist das, anders

als im Falle der Schilddrüsentumore, kein Beweis, aber ein Hinweis. Die weitere Lehre aus dem Reaktorunfall von Tschernobyl lautet daher: Man kann nicht mehr ausschließen, dass geringe Dosen ionisierender Strahlen in kritischen Entwicklungsphasen auch das Tumorrisiko der Nachkommen erhöhen können.

Schlussfolgerung und medizinische Konsequenzen

Es liegt in der Natur des Menschen, dass man oftmals mehr zu wissen glaubt, als man tatsächlich weiß. Dies darf jedoch nicht dazu verleiten, neue Erkenntnisse von vornherein auszuschließen, wie es S. Abrahamson 1988 im Hinblick auf die Folgen von Tschernobyl forderte: „*In my opinion it would be fruitless and an incredible waste of resources to undertake major epidemiological studies for the rest of Europe and Russia... Their exposure was so low on average (well under 1 rem = 10 mSv) that one has to conclude the study would be meaningless.*“ [44].

Ebenso hatte die einleitend zitierte Strahlenschutzkommission festgestellt, dass sich die zusätzliche Strahlendosis in Deutschland im Rahmen der natürlichen Schwankungsbreite bewegte. Dies trifft jedoch nur dann zu, wenn man das gesamte nachfolgende Jahr zusammenfasst. Die distinkte Erhöhung der Strahlenbelastung, z. B. durch Inhalation von ^{131}I Ende April/Anfang Mai 1986, dürfte ein Mehrfaches der natürlichen Dosis betragen haben. Allerdings hat sich die Strahlenkommission deutlich differenzierter als Abrahamson geäußert, indem sie auf der unabhängigen Bestätigung der auffälligen Befunde in Deutschland und einer ätiologisch plausiblen Erklärung besteht. Die Bestätigung epidemiologischer Befunde in der Medizin stellt hinsichtlich der Vollständigkeit der Erfassung, des zahlenmäßigen Umfanges, der Zuverlässigkeit der Diagnostik

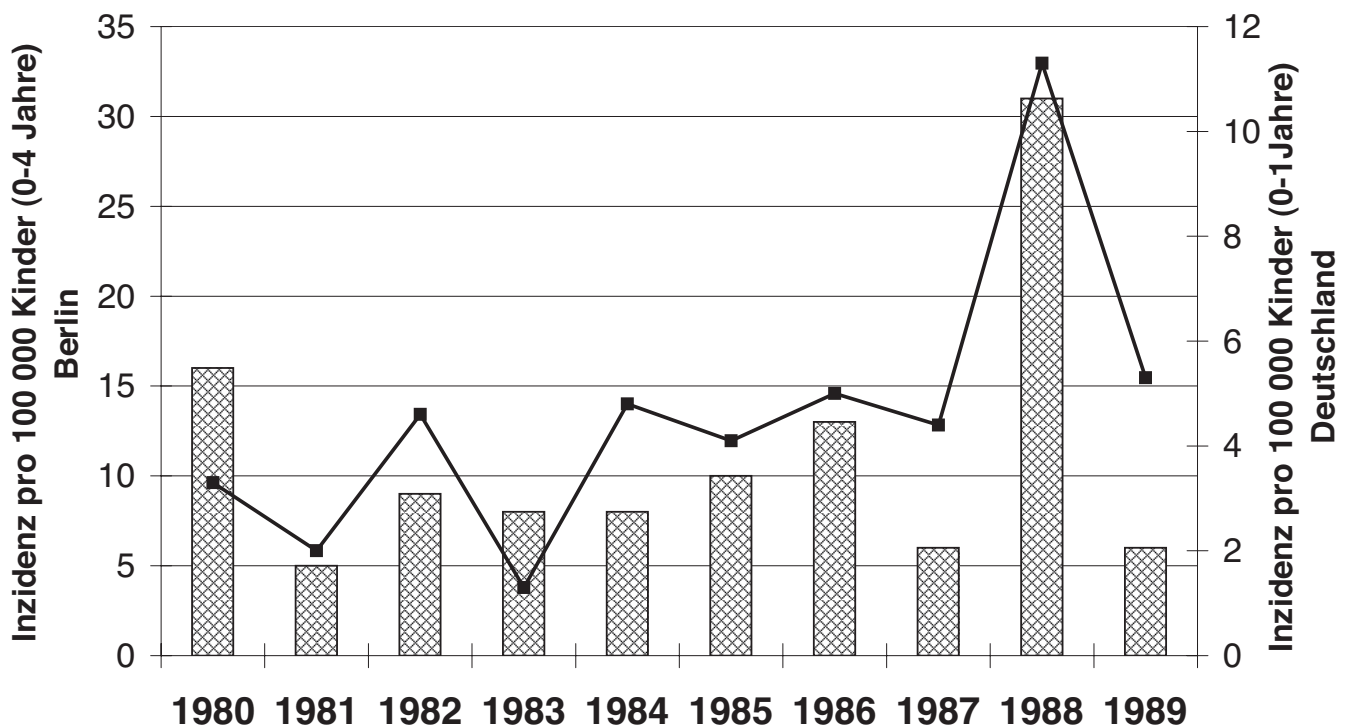


Abb. 7. Häufigkeit von Säuglingen mit Neuroblastomen in den durch den Tschernobyl Fallout besonders hoch belasteten Gegenden Deutschlands (durchgezogene Linie, nach [42]) und Häufigkeit aller solider Tumoren bei 0-4 Jahre alten Kindern in West-Berlin (Balken). Hier fanden sich bei einjährigen Kindern 7 Fälle mit einem Neuroblastom und 7 mit einem Nephroblastom (G. Henze, pers. Mitteilung).

Übersicht

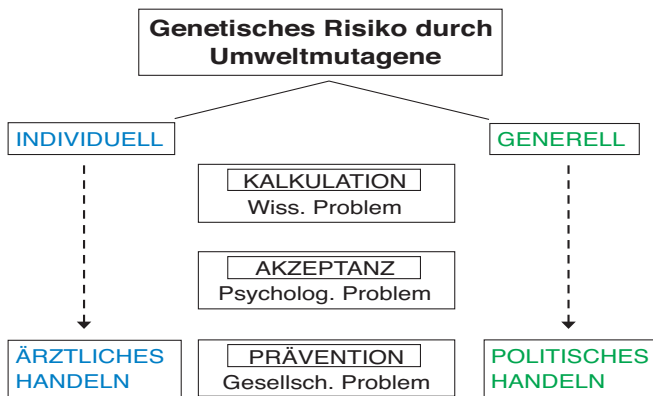


Abb. 8. Unterscheidung zwischen individuellem und generellem Risiko bei der Bewertung von Umweltmutagenen (z. B. ionisierender Strahlen) und die sich daraus ergebenden Probleme auf verschiedenen Ebenen.

sowie der Berücksichtigung aller Confounder höchste Ansprüche. Im vorliegenden Fall gibt es ein Beispiel, das all diesen Kriterien genügt: Die Angabe des Geschlechts bei Neugeborenen. Die vorgelegten Zahlen und der beobachtete Dosis-Effekt-Bezug hinsichtlich einer Verschiebung des Geschlechtsverhältnisses sprechen für sich. Die extrem hohe natürliche Fehleranfälligkeit der meiotischen und mitotischen Zellteilungen um den Konzeptionszeitpunkt herum, zusammen mit den massiven epigenetischen Veränderungen zu diesem Zeitpunkt, die speziell das väterliche X-Chromosom betreffen, erklären, dass schon normalerweise etwa 60% aller frühen Embryonen – unbemerkt – zugrunde gehen. Es ist daher naheliegend, dass diese Prozesse in dieser empfindlichen Phase auch besonders anfällig gegenüber exogenen Noxen, wie ionisierenden Strahlen, sind. Da das väterliche X-Chromosom ausschließlich bei weiblichen Embryonen vorliegt, sollte sich eine fehlerhafte Programmierung oder sein Verlust in einer Zunahme des Geschlechtsverhältnisses manifestieren. Dass der beobachtete Trend, im Januar 1987 beginnend, sich zufällig einstellte, ist auszuschließen; dass er durch eine andere Noxe oder Determinante als die zusätzliche Strahlenexposition bedingt ist, ebenfalls.

Auch die distinkte Zunahme der Trisomie 21-Fälle im Januar 1987 in Berlin und Belarus erfüllt die Kriterien der Strahlenschutzkommission. Der zeitliche Bezug zwischen dem Eintritt des Mutationsereignisses und der Exposition gegenüber dem kurzlebigen Jod-Isotop macht deutlich, dass der Peak vom Januar 1987 kein Zufall ist. Beide Bevölkerungen zeichnet zudem ein Jodmangel aus, was die Reproduzierbarkeit der Befunde anderenorts erschweren dürfte. Unverständlicherweise wurde in einer Überprüfung dieser Beobachtung im Rahmen des EUROCAT-Registers nicht der Januar 87, sondern der Februar ausgewertet [45], um nur eine von mehreren irritierenden Publikationen in diesem Zusammenhang anzuführen. Die hohe spontane Fehleranfälligkeit der mütterlichen Meiose legt nahe, dass sie auch durch ionisierende Strahlen empfindlich gestört werden kann, und liefert damit die biologische Erklärung für dieses Phänomen. In entsprechender Weise lassen sich auch die Zunahme der Totgeburten und der Spaltbildungen, vermutlich auch der kindlichen Krebsfälle, (mit) erklären. Es handelt sich hierbei gemäß der einleitend vorgenommenen Unterscheidung

nicht um stochastische, sondern um deterministische Effekte, allerdings mit einem wesentlichen Unterschied: Angesichts der großen natürlichen Fehleranfälligkeit dieser Prozesse zum Zeitpunkt der Konzeption sind sie auch besonders störanfällig gegenüber exogenen Noxen wie z. B. ionisierenden Strahlen.

Aus strahlenbiologischer Sicht war die Situation in West-Berlin fast einmalig, da die gesamte Bevölkerung für einen diskreten Zeitraum der zusätzlichen Strahlendosis ausgesetzt war. Nur dadurch konnte die Zunahme der Trisomie 21 so eindeutig belegt werden. Zugleich folgt daraus, dass sicherlich auch andere endogene und exogene Noxen zum Zeitpunkt der Konzeption einen vergleichbaren Effekt hervorrufen können. Belege hierfür, wie die Zunahme von Kindern mit Trisomie 21 neun Monate nach einer Grippeepidemie oder nach versehentlichem Verzehr von Fischen, die hohe Mengen eines Antiparasitenmittels aufwiesen, gibt es in großer Zahl. Es sind retrospektive, z.T. isolierte Beobachtungen, deren Beweiskraft eingeschränkt ist [46]. Aus medizinischer Sicht gibt es einen dringenden Bedarf an sorgfältigen Fall-Kontroll-Studien, in denen dem Zeitpunkt der Konzeption besondere Aufmerksamkeit gewidmet wird. Hiermit eröffnet sich eine realistische Möglichkeit, Risikofaktoren für Chromosomenanomalien zu ermitteln. Ihre Vermeidung würde eine echte präventive Maßnahme darstellen, die jeder sekundären Prävention im Rahmen der vorgeburtlichen Diagnostik vorzuziehen ist. In einer Pilotstudie in Berlin wurden 50 Mütter von Kindern mit Trisomie 21 befragt und 272 sorgfältig ausgewählte Kontrollmütter. Auch hierbei ergaben sich die höchsten „odds ratios“ bei einer Strahlenexposition von Thorax und Abdomen [47].

Es ist verständlich, dass festgefügtes Lehrbuchwissen nur langsam unter dem Eindruck neuer Fakten modifiziert wird. Ein eindrucksvolles Beispiel hierfür ist die Anerkennung, dass Passivrauchen das Krebsrisiko erhöht. Das Umweltbundesamt und die U.S. Environmental Protection Agency haben dies noch in den 1980er Jahren negiert. Auch hier wurden die positiven Befunde abgewertet, weil die Exposition nicht genau angegeben werden konnte, die tatsächliche Menge als zu gering eingeschätzt wurde, um überhaupt einen Effekt auszuüben, und der typische Raucherkrebs, das Plattenepithelkarzinom, bei Passivrauchern viel seltener vorkam (hier sind es Lungenadenome). Nicht zu unterschätzen ist zudem der Einfluss finanzstarker Lobbyisten auf den wissenschaftlichen Erkenntnisfortschritt. Heute ist der Zusammenhang zwischen Passivrauchen und Krebs anerkannt und der biologische Mechanismus, zumindest in Grundzügen, aufgeklärt [48].

Abschließend soll noch auf die Unterscheidung zwischen dem individuellen und dem generellen Risiko als Folge einer Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen eingegangen werden (Abb. 8). Aufgabe der Wissenschaft ist es, hierzu möglichst genaue Risikozahlen zu ermitteln. Aufgabe des Humangenetiklers ist es, einzelnen Ratsuchenden auf dieser Grundlage zu einer eigenen Entscheidungsfindung zu helfen. Es handelt sich dabei um eine ärztliche Leistung, die heute allen Betroffenen angeboten werden kann. In den meisten Fällen ist das zusätzliche Risiko für eine zukünftige oder bestehende Schwangerschaft zum Glück nur gering. Anders ist es hingegen, wenn es

um das generelle Risiko geht. Welches Risiko akzeptiert wird, ist von vielfältigen Faktoren abhängig und kann sich auch kurzfristig ändern, wie der Unfall in Fukushima zeigt. Welche präventiven Maßnahmen zu treffen sind, liegt letztendlich in der Verantwortung des Gesetzgebers, das Standesrecht eingeschlossen. Es erfordert eine überaus komplexe Nutzen-Risiko-Abwägung, von der z. B. arbeitsrechtliche Schutzvorschriften, die Festlegung bestimmter Grenzwerte oder die Indikation für strahlenbasierte, diagnostische Leistungen abhängen. Die Grundlage jedoch, auf der diese Abwägung erfolgen muss, sind möglichst zuverlässige Ausgangsdaten. Diese zu liefern, ist die Bringschuld der Wissenschaft. Die Interpretation der Daten kann jedoch, wie im vorliegenden Fall, einer Detektivgeschichte gleichen, ganz im Sinne des berühmten Aphorismus von Sherlock Holmes: *“When you have eliminated the impossible, whatever remains, however improbable, must be the truth.”*

Literatur

- [1] UNSCEAR 2001 Report: Hereditary effects of radiation. United Nations. New York 2001, S. 12. – [2] Strahlenschutzkommission Stellungnahme 2006: 20 Jahre nach Tschernobyl (<http://ssk.de>). – [3] E. Lengfelder, Ch. Frenzel, S. P. Kundas (Hrsg.): 20 Jahre Leben mit Tschernobyl – Erfahrungen und Lehren für die Zukunft. O. Hug Strahleninstitut. 2007. – [4] L. Mez, L. Gerholf, G. De Haan (Hrsg.): Atomkraft als Risiko. Analysen und Konsequenzen nach Tschernobyl. Peter Lang Verlag. Frankfurt a. M. 2010. – [5] H. Maier-Leibnitz, Naturw. Rdsch. **39**, 302 (1986). – [6] D. Aeverbeck, Mut. Res. **687**, 7 (2010). – [7] K. Baverstock, A. V. Karotki, Mut. Res. **718**, 1 (2011). – [8] W. Reik, W. Dean, J. Walter, Science **293**, 1089 (2001). – [9] P. Clerc, P. Avner, J. Mol. Biol. doi:10.1016 (2011). – [10] R. L. Jirtle, M. S. Skinner, Nat. Rev. Genet. **8**, 253 (2007). – [11] B. Horsthemke, Am. J. Med. Genet. **154C**, 321 (2010). – [12] A. Dubrovnic, L. S. Kristensen, Int. J. Biochem. & Cell Biol. **41**, 34 (2009). – [13] E. G. Wright, Mut. Res. **687**, 28 (2010). – [14] S. Ma et al., Int. J. Radiat. Biol. **86**, 517 (2010). – [15] U. Aypar et al., Mut. Res. **707**, 24 (2011). – [16] K. Sperling et al., BMJ **309**, 158 (1994). – [17] K. Sperling et al., Biomed. and Pharmacother. **45**, 255 (1991). – [18] I. Zatsepin et al., Int. J. Rad. Med. (Special Issue) **6**, 57 (2004). – [19] K. Sperling, H. Neitzel: Chromosomopathien. In D. Ganten, K. Ruckpaul (Hrsg.): Handbuch der Molekularen Medizin: Monogen bedingte Erbkrankheiten, Band 7. Springer Verlag. Heidelberg, Berlin 2000. – [20] M. A. Santos, E. W. Kuijk, N.S. Macklon, Reproduction **139**, 23 (2010). – [21] F. Vogel, A. G. Motulsky, Human Genetics. Springer Verlag. Heidelberg, Berlin 1986. – [22] H. Scherb, K. Voigt, Reprod. Toxicol. **23**, 593 (2007). – [23] H. Scherb, K. Voigt, Environ. Sci. Pollu. Res. DOI: 10.1007/s11356-011-0462-z (2011). – [24] A. Körblein, Strahlentelex. **24/556**, 7 (2010). – [25] C. E. Boklage, Hum. Reprod. **20**, 583 (2005). – [26] I. M. van den Berg et al., Am. J. Hum. Genet. **84**, 771 (2009). – [27] L. B. Russel, C. L. Saylor, Genetics **47**, 7 (1962). – [28] W. H. James, J. Epidemiol. Community Health **51**, 340 (1997). – [29] H. Scherb, E. Weigelt, I. Brüske-Hohlfeld, Int. J. Epidemiol. **28**, 932 (1999). – [30] H. Scherb, E. Weigelt, Env. Sci. Pollut. Res. (Special Issue) **1**, 117 (2003). – [31] A. Körblein, H. Küchenhoff, Radiat. Environ. Biophys. **36**, 3 (1997). – [32] H. Scherb, E. Weigelt, I. Brüske-Hohlfeld, Environ. Health Persp. **108**, 159 (2000). – [33] V. Ziegłowski, A. Hemprich, Mund Kiefer Gesichtschir. **3**, 195 (1999). – [34] H. Scherb, E. Weigelt, Mund Kiefer Gesichtschir. **8**, 106 (2004). – [35] C. Busby et al., Medicine, Conflict and Survival **25**, 20 (2009). – [36] J. G. Hall, Lancet **328**, 1334 (1986). – [37] M. Digweed, K. Sperling: Chromosomeninstabilitätssyndrome. In: D. Ganten, K. Ruckpaul (Hrsg.): Molekularmedizinische Grundlagen von hämatologischen Neoplasien. Springer Verlag. Heidelberg, Berlin 2003. – [38] D. Williams, Oncogene **27**, 9 (2009). – [39] R. C. Barber, Y. E. Dubrova, Mut. Res. **598**, 50 (2006). – [40] A. Aghajanyan, I. Suskov, Mut. Res. **571**, 52 (2009). – [41] J. N. Filkowski et al., Carcinogenesis **31**, 1110 (2010). – [42] J. Michaelis et al., Klin. Pädiatr. **208**, 172 (1996). – [43] J. E. Heck et al., Paediatric & Perinatal Epidemiology **23**, 125 (2008). – [44] S. Abrahamson: Part B, S. 1. In: B. K. Vig, A. A. Sandberg (Hrsg.): Aneuploidy. Alan R. Liss. New York 1988. – [45] H. Dolk et al., Int. J. Epidemiol. **28**, 941 (1999). – [46] K. Sperling: Epidemiologie des Down Syndrom. In: E. Schwinger, J. W. Dudenhausen (Hrsg.): Menschen mit Down Syndrom. Urban und Vogel. München 2007. – [47] J. Pelz, K. Sperling: Trisomy 21 case-control surveillance. In: M. Macek et al. (Hrsg.): Early Prenatal Diagnosis, Fetal Cells and DNA in the Mother. The Karolinum Press. Prag 2002. – [48] H. Remmer, Dtsch. med. Wschr. **112**, 1054 (1987).

Anmerkungen I – IV

- [I] Hinsichtlich der Begriffe zur Bestimmung von Radioaktivität und Strahlendosis sei auf den Bericht in dieser Zeitschrift verwiesen [5]. Im Text wird als Maß für die absorbierte Strahlenenergie die Energiedosis angegeben, deren Einheit ist das Gray (Gy, mGy) bzw. als Maß für die Schädlichkeit einer Strahlung die Äquivalentdosis in Sievert (Sv, mSv). Für Gamma- und Beta-Strahlen ist 1 Gy = 1 Sv. Die durchschnittliche natürliche Strahlenbelastung/Jahr beträgt in Deutschland 2,1 mSv, die zivilisatorisch bedingte etwa 2,0 mSv. Im Jahr nach Tschernobyl betrug die zusätzliche Dosis als Folge des Reaktorunfalls in Deutschland weniger als 1mSv, allerdings mit erheblichen regionalen Unterschieden.
- [II] Das European Committee on Radiation Risk (ECRR) kommt hinsichtlich der medizinischen Konsequenzen geringer Strahlendosen zu vollkommen anderen, realistischeren Einschätzungen des Krebsrisikos [C. Busby (Hrsg.): Recommendations of the European Committee on Radiation Risk. Green Audit Press. Aberystwyth 2010].
- [III] Aus evolutionsbiologischer Sicht wird das massive Absterben menschlicher Embryonen damit erklärt, dass hierdurch der Geburtsabstand vergrößert wird. Da anders als bei den meisten Säugern die menschliche Fortpflanzung nicht auf bestimmte Jahreszeiten begrenzt und das menschliche Neugeborene besonders hilfsbedürftig ist, würde eine Geburtenfolge von 9 Monaten ein entscheidender Selektionsnachteil sein.
- [IV] Einen elternspezifischen Effekt kann man nur dann analysieren, wenn ausschließlich ein Elternteil betroffen ist. Dies war in Japan der Fall, da die Kinder zum Teil erst viele Jahre nach dem Abwurf der Atombomben gezeugt wurden. Nach Tschernobyl waren hingegen generell beide Eltern exponiert. Auch unabhängig davon wäre ein Nachweis X-chromosomaler Letalmutationen praktisch ausgeschlossen, da das X-Chromosom nur etwa 5% des Genoms ausmacht und Letalmutationen genomweit auftreten können.

Dr. **Hagen Scherb** (Jahrgang 1951), Studium der Mathematik in Saarbrücken. 1977–1978 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Physiologie der Universität des Saarlandes in Homburg. Seit 1978 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im MEDIS-Institut des Forschungszentrums für Umwelt und Gesundheit in Neuherberg bei München. 1984 Promotion auf dem Gebiet der Mathematischen Statistik in Saarbrücken. Seit 1997 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Biomathematik und Biometrie am Helmholtz Zentrum München. 2003–2007 Mitglied des Expertengremiums der Epidemiologischen Studie zu Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken: KiKK-Studie. Mitglied der Internationalen Biometrischen Gesellschaft.

Institut für Biomathematik und Biometrie, Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg, E-Mail: scherb@helmholtz-muenchen.de

Prof. Dr. **Karl Sperling** (Jahrgang 1941), Studium in Hamburg, Freiburg und Berlin. 1969 Promotion, 1971 Habilitation am Fachbereich Biologie der FU Berlin. 1976 o. Professor und Leiter des Instituts für Humangenetik an der medizinischen Fakultät, jetzt Charité – Universitätsmedizin Berlin. Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften und der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften.

Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, E-Mail: karl.sperling@charite.de (korrespondierender Autor)