

Geduld eines Bruderherzens: Das ikonische Bild hängt im Nagasaki Atomic Bomb Museum: Ein Junge wartet geduldig am Krematorium, bis man ihm die Leiche seines Bruders abnimmt. Ohne die übermenschliche Disziplin der Bevölkerung wären Nagasaki und Hiroshima in weit größerem Chaos versunken, sagen Zeitzeugen rückblickend.



Foto: picture alliance/CPA Media Co., Ltd./Joe O'Donnell

Thema **Nach Hiroshima und Nagasaki**

Für ein Leben gezeichnet und geächtet

Menschen können Atombombenabwürfe überleben, aber was dies für ein Leben ist, kann sich kaum jemand vorstellen. Selbst Hibakusha können nicht allen alles sagen. Dank ihnen werden die Folgen ionisierender Strahlung nun besser verstanden.

Die Angst vor atomarer Bedrohung nimmt hierzulande zu. Die Gefahr, dass Saporschja – Europas größtes Atomkraftwerk – gesprengt werden könnte, ist real. Als Antwort auf die Lieferung international geächteter Streubomben an die Ukraine droht Russland zudem erneut mit einem atomaren Angriff (1, 2). Daher beschwören die Jahrestage der Atombombenabwürfe auf Hiroshima und

Nagasaki am 6. und 9. August 1945 aktuell Szenarien herauf, die im kollektiven Gedächtnis so gut wie verschwunden waren. Fahren heutzutage Touristen nach Hiroshima, ist das Ziel eher der Itsukushima-Schrein oder ein gemütlicher Bummel auf der Insel Miyajima vor den Toren der Stadt, Austernessen inklusive. Das Friedensmuseum Heiwa Kinen Shiryōkan, wie das Atomic Bomb Museum in Nagasaki

eine herausragende Dokumentation zur Atombombe, zählt meistens nicht mehr zum Programm.

In Hiroshima könnte man aktuell eine Sonderausstellung über das in so vieler Hinsicht bittere Schicksal der Kriegswaisen besuchen (3). Am 23. Dezember 1945 eröffnete Gishin Yamashita (1894–1989), Nachfahre einer reichen Familie, in einem kleinen Raum am Stadtrand von Hiroshima ein Kriegswaisenhaus. Er setzte sich später unermüdlich für ein Gesetz ein, das den Überlebenden die kostenlose medizinische Behandlung sicherte – eine Forderung, die erst Jahrzehnte nach dem Krieg verwirklicht wurde.

Nicht nur solch emotional bewegende Dokumentationen, auch wissenschaftliche Literatur führt vor Augen, was eine atomare Verwüstung in der heutigen Zeit anrichten würde. Hierfür wurden Simulationsstudien ausgearbeitet. Eine davon ist die „Research Study on Various Impacts of the Use of Nuclear Weapons“, entstanden unter der Leitung von Prof. Dr. med. Masao Tomonaga (4).

Chronist der Kranken

Dass dieser Mediziner federführend eingebunden war, kommt nicht von ungefähr. Tomonaga hat als Hämatonkologe jahrzehntelang die gesundheitlichen Folgen von Strahlenschäden erforscht und die in Japan als Hibakusha bezeichneten Überlebenden behandelt. Er hat außerdem als Kind selbst die Detonation über Nagasaki in einer Entfernung von 2,5 km miterlebt. Von seiner Mutter weiß er nicht nur um die entsetzlichen Details der damaligen Geschehnisse, sondern vor allem um die emotionalen und psychologischen Abgründe, in die die Überlebenden danach geraten sind.

Der langjährige Direktor des Rotkreuz-Hospitals Genbaku in Nagasaki ist nun über 80 Jahre alt, widmet sich als Chairman der Hibakusha Association der Präfektur Nagasaki noch immer der Aufklärungsarbeit und nimmt sich viel Zeit für ein Gespräch mit dem *Deutschen Ärzteblatt*. In Nagasaki braucht man keine aktuellen Bedrohungen, um das Gedächtnis aufzu-

frischen. „Im Sommer nehmen die Depressionen zu, im September wird es schon wieder besser“, erklärt Tomonaga den Effekt der wiederkehrenden Erinnerungsstimuli auf die Überlebenden. Das weiß hier jeder, das bestätigen zudem Publikationen aufgrund von umfangreichen Befragungen und Untersuchungen zur medizinischen Gesundheit von Überlebenden (5).

Zunächst dominierten die unmittelbaren und mittelbaren körperlichen Verheerungen. Am 6. August wurde über Hiroshima die 16-Kilotonnen-Bombe „Little Boy“ (Uran 235) über einer Bevölkerung von etwa 350 000 Menschen abgeworfen, drei Tage später detonierte die 21-Kilotonnen-Bombe „Fat Man“ (Plutonium 239) über den rund 240 000 Bewohnern Nagasakis – in je 500 m und 600 m Höhe. 90 % der Stadt Hiroshima wurden im Umkreis um das Hypozentrum dem Erdboden gleichgemacht, in Nagasaki waren es aufgrund anderer geologischer Gegebenheiten 70 %.

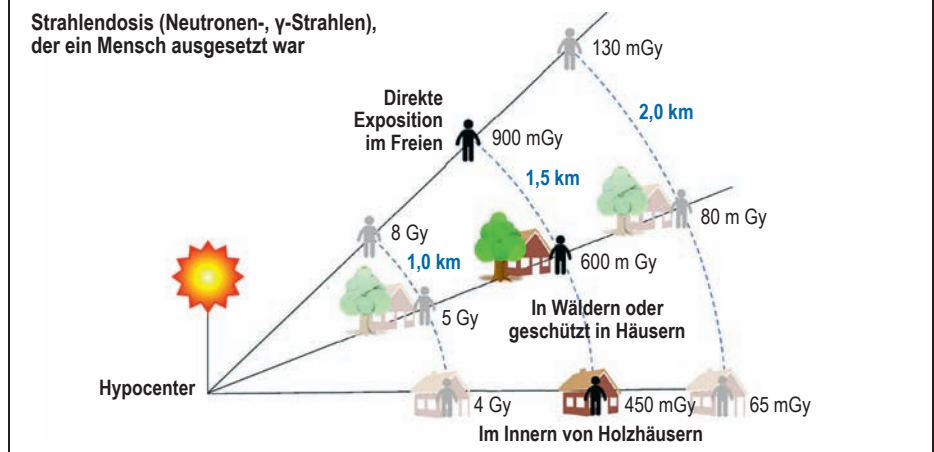
Abgerissene Babyköpfe

140 000 Menschen in Hiroshima und 74 000 in Nagasaki waren sofort tot oder starben in den nächsten drei Monaten an den unmittelbaren Folgen der Explosion (6). Die Sterbequote hing von der Entfernung zum Hypozentrum und davon ab, ob es Schutzräume gab: In 500 m Entfernung von Ground Zero waren alle sofort tot, bis in 1 km Entfernung waren es 90 %. Innerhalb von 1,5 km Distanz starben 50 %, jeder Zehnte schließlich in einem Ring von 2 km (Grafik 1) (2). „Rund die Hälfte der Opfer wurde vom Detonationsdruck getötet, etwas mehr als ein Drittel durch Hitze und die übrigen durch ionisierende Strahlung“, fasst Tomonaga zusammen.

„Die Druckwelle war so stark, dass den Babys, die von ihren Müttern auf traditionell japanische Weise am Körper getragen wurden, die Köpfe abgerissen wurden“, schildert er eine der grauenvollsten Erinnerungen der Überlebenden. Sie verbrachten die ersten Tage und Nächte im Freien auf dem Boden; darunter rund 74 000 Verletzte in Nagasaki, für Hiroshima wird ihre

GRAFIK 1

Strahlendosis (Neutronen-, γ -Strahlen), der ein Mensch ausgesetzt war



Schätzwerte, errechnet aus den Daten des ABDI: Die gesundheitlichen Folgen ionisierender Strahlung für den menschlichen Körper hängen nicht nur von der Entfernung zum Hypozentrum ab, über dem die Bombe explodierte, erklärt Professor Ken-ichi Yokota, Leiter der A-Bomb Survivors Database am ABDI. Sie werden wesentlich davon beeinflusst, ob jemand im Freien von der Strahlung getroffen wurde oder irgendeinen Schutz hatte, seien es Steinhäuser, die am besten geschützt, oder natürliche Formationen wie Felsen und Wälder. (Quelle: ABS930-Nagasaki dose estimation)

Zahl auf knapp 80 000 geschätzt (6). An angemessene medizinische Versorgung war nicht zu denken, jegliches Equipment war zerstört, es konnten weder Schmerzen gelindert noch Plasma- oder Blutpräparate verabreicht werden, was zwischen Leben und Tod entscheiden konnte.

Nicht nur materielle Ressourcen zur Behandlung fehlten. In Hiroshima starben 90 % der Ärztinnen und Ärzte und der Pflegekräfte. Solchen Berufsangehörigen war es wegen ihrer Bedeutung für die medizinische Versorgung verboten, die Städte zu verlassen. In Nagasaki lag das Universitätshospital nur 600 m von Ground Zero entfernt, etwa 900 Mitarbeiter wurden getötet. Jedoch überlebten dort glücklicherweise gegen alle Wahrscheinlichkeit mehr als die Hälfte des ärztlichen und pflegerischen Personals (7). Das war hauptsächlich dem Umstand zu verdanken, dass die Klinikgebäude zu den größten und stabilsten der Stadt zählten (siehe Foto).

Arzt, Opfer und Zeuge in einem

Wie es darin zugeht, wissen wir von dem Augenzeugenbericht des Radiologen Takashi Nagai, der als 37-Jähriger in einem der Gebäude den Bombenabwurf überlebte. Er kümmerte sich zwei Tage hingebungsvoll um die Opfer, bis er

selbst zusammenbrach. Nagai schildert die Tage und Wochen nach der Katastrophe so emotional empathisch wie medizinisch minutiös in dem berühmten Buch „Die Glocken von Nagasaki“, das Tomonaga zuletzt im Jahr 2022 mit einigen Kollegen neu herausgegeben hat: eine Pflichtlektüre nicht nur für Ärzte, die sich mit den Folgen eines Atombombenabwurfs auseinandersetzen (8). „Es handelt sich um ein einzigartiges Dokument“, betont Tomonaga, „denn Nagai hat diese Apokalypse zugleich als Mensch und Mediziner in Worte fassen können.“

Nach ihm ist der Takashi-Nagai-Friedenspreis benannt, der seit 1991 jährlich von der Stadt Nagasaki Personen verliehen wird, die sich um Strahlenopfer verdient machen. In Deutschland ziert Nagais Name das Denkmal für die Opfer von Röntgenstrahlung im Garten des Krankenhauses St. Georg in Hamburg. Tomonaga selbst erinnert sich daran, dass er als Kind regelmäßig an der bescheidenen Hütte des legendären Arztes vorbeikam. Sie stand in der Nähe der Ruine der katholischen Urakami-Kirche, deren Silhouette ihm stets Angst machte.

Was Nagai in seinem Buch und später etliche Studien als unmittelbare medizinische Folgen dokumentierten, war seinerzeit völlig unbekannt und wurde zunächst als

modifiziert nach: Professor Yokota

genbanku-shou (atomic bomb sickness), später mit dem Begriff „acute radiation sickness“ (ARS) bezeichnet. Später wurden mit den ARS-Kriterien rund 150 hoch exponierte Opfer des Tschernobyl-Atomreaktorunfalls diagnostiziert – darunter die 134 Arbeiter, die zum Zeitpunkt des Unfalls in der Anlage waren.

Vor allem die sich rasch erneuernden Organsysteme waren betrof-

abnormen Keloide bei, wie man sie zuvor selbst nach tiefen Verbrennungen noch nie gesehen hatte. Sie verflachten oft erst nach etlichen Jahren und erinnerten zunächst an Tumorwucherungen oder Lepra. Dies ließ die Mitmenschen schon früh von den Hibakusha zurückschrecken. So begann eine lange Geschichte von Ausgrenzung und Ächtung: Als hätte der Verlust von

Seither entwickelten die Überlebenden fast in allen Organen häufiger Malignome als ihre nicht exponierten Mitmenschen. Tomonaga berichtet von Patienten, die vier Tumore überstanden haben und dann am fünften verstarben. Wer einer Dosis zwischen 100 mGy (der niedrigste Wert, der mit einem signifikant erhöhten Tumorrisiko assoziiert ist) bis 3 Gy ausgesetzt gewesen war, hat immer noch ein – wenn auch nur gering – erhöhtes Risiko.

Die Angst davor wirkt wie ein psychisches Damoklesschwert, das seit Jahrzehnten über den Hibakusha droht, denn deren Durchschnittsalter liegt inzwischen bei deutlich über 80 Jahren. „Hibakusha erhielten leider keine guten Erklärungen“, bedauert der alte Arzt, „auch, weil die meisten von uns, sogar Spezialisten, nur rudimentäres Wissen über die gesundheitlichen Folgen der Atombombe hatten.“ Die Betroffenen hörten zunächst nur, sie sollten sich nicht zu viele Sorgen machen.

Epidemiologie trifft Pathologie

Für eine bessere Aufklärung der Überlebenden, aber auch für künftige Therapiekonzepte kam der Forschung über die gesundheitlichen Folgen ionisierender Strahlung daher zentrale Bedeutung zu. Eine eigens hierfür konzipierte Einrichtung ist das Atomic Bomb Disease Institut (ABDI) der Universität Nagasaki. Die Atomic Bomb Casualty Commission (später Radiation Effect Research Foundation, RERF) begann 1947, die Langzeiteffekte zu monitoren. Daraus ging 1958 die bedeutende Life Span Study (LSS) mit 120 321 Teilnehmenden hervor; 26 580 Bewohner von Hiroshima und Nagasaki, die beim Abwurf nicht in ihrer Heimatstadt waren, bildeten die Kontrollgruppe (12).

Diese Datenbanken stellen somit die ersten ihrer Art dar, um Folgen ionisierender Strahlung systematisch zu beschreiben (13). Den Analysen zufolge haben Hibakusha nicht nur ein erhöhtes Krebsrisiko, sondern leiden auch überdurchschnittlich häufig an anderen Krankheiten, etwa ophthalmologi-



Foto: mauritius images/Keystone Press/Alamy/Alamy Stock Photos

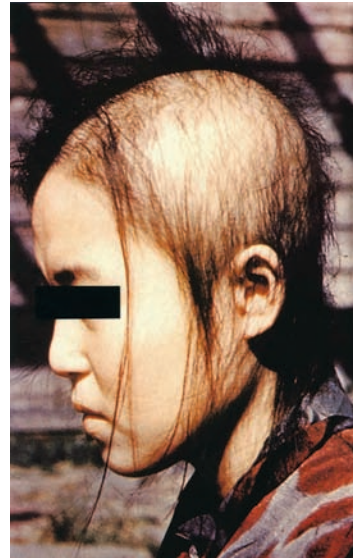


Foto: https://www.genken-nagasaki-u.ac.jp/abomb/daa/psmf.pdf

fen: Darmschleimhaut und Knochenmark. Statt Hämatopoese sieht man nur Fettzellen, die Plicae des Darms verflachten völlig. Die Schädigung von enteraler Mukosa und Gingiva geht mit blutiger Diarrhoe und blutigem Speichel einher. Purpura, sehr hohes Fieber und Infektionen folgen auf den Verlust der Knochenmarkszellen.

Rituale der Todgeweihten

Was die Hibakusha selbst und die sie Pflegenden innerhalb kürzester Zeit als erstes Anzeichen des nahenden Todes identifizierten und fürchteten, war der Haarausfall. „Daher zog jeder nach dem Aufwachen als Erstes an seinen Haaren, um zu prüfen, ob sie noch fest waren“, schildert Tomonaga das angst-erfüllte morgendliche Ritual.

Wer den ersten Monat überlebte und sich dank besser werdender medizinischer Versorgung erholte, war längst nicht gesund oder geheilt – und oft von Anfang an stigmatisiert. Dazu trugen nicht zuletzt die

Vernarbt und verstrahlt: Ungewöhnlich starke Keloidbildung (links) nach dem Abheilen von Brandwunden machte die Überlebenden früh zu Aussätzigen. Haarausfall (rechts) war eines der frühesten Anzeichen der schwerwiegenden akuten Strahlenkrankheit (ARS) und stets ein Alarmsignal.

Heim und Familie, die körperliche und psychische Traumatisierung nicht genug Leid bedeutet, schlug Hibakusha Misstrauen statt Mitleid entgegen. Sie lebten außerdem in steter Furcht vor dem, was ihnen die Hinterlassenschaft der Bombe noch alles an Leid abfordern würde.

Bereits ab 1949 fiel Ärzten auf, dass Überlebende – darunter auch Kinder – vermehrt unter Leukämien litten. Die Exzessrate stieg bis etwa 1955 an, ab etwa 1970 sanken die Zahlen wieder (Grafik 2). Noch nach 2000 war die Leukämierate derer, die sich innerhalb von 2 km vom Hypocenter aufgehalten hatten, höher als die von denen, die weiter weg gewesen waren. Wer länger als 7 Jahrzehnte überlebt hat, muss mit höherem Risiko für myelodysplastische Syndrome (MDS) rechnen, die wenige Jahre nach der Diagnose zu einer letalen akuten Leukämie entarten können (9–11). „Die Bombe tötet also noch immer“, lautet die zugespitzte Anklage des Hibakusha-Vertreters.

Überlebende erinnern sich



Foto: M. Lenz-Schulte

Michiki Ikeda hat als 6-Jähriger den Abwurf der Atombombe über Nagasaki überlebt. Ein Spielkamerad hat ihn gerettet.

Überleben in Zeiten des Krieges – das lehren Gespräche mit den Hibakusha – hat mit dem Zufall zu tun. Der 6-jährige Michiki Ikeda war am Morgen des 9. August 1945 mit Chi, einem anderen Jungen, auf dem Dach eines der Universitätsklinikgebäude. Michiki war auf dem Gelände wie 100 weitere Mitarbeiter und deren Angehörige mit seiner Mutter in einem Keller untergebracht, da sie in der Chirurgie arbeitete und der Weg zur Arbeit riskant war. Denn Nagasaki wurde als Hafenstadt mit Sitz von Werften schon seit Langem ständig bombardiert. Chi besuchte in Begleitung seiner Großmutter regelmäßig die kranke Mutter, die beiden Jungen vertrieben sich oft die Zeit miteinander.

An jenem Vormittag suchten sie auf dem Dach des vierstöckigen Hauses nach Bombenfragmenten, ein beliebtes Spiel unter Kindern. Diese waren etwa so groß wie Nüsse, wer das größte Stück fand, war Sieger. Michiki wollte ehrgeizig weitersuchen, denn Chi hatte bereits ein großes Objekt gefunden. „Ich gebe es dir, aber lass uns zurückgehen“ – sein Spielkamerad wollte partout wieder nach unten. Das rettete ihn. Denn so war er um 11.02 Uhr statt auf dem Dach im Inneren eines stabilen Gebäudes, das nur 700 m vom Hypozentrum der Bombe entfernt lag.

Er wurde ohnmächtig und kann sich nur an einen Blitz erinnern, zeitweise war er blind. Was aus Chi geworden ist, hat er trotz aller Nachforschungen nie erfahren. Mehr noch als seine Rettung beschäftigt den alten Mann die Frage: „Was macht der Krieg aus uns?“ Er erzählt nämlich als Erstes nicht von sich, sondern von Müttern mit Kindern, die es bei Bombenalarm besonders schwer hatten. Dann suchten die Bewohner der Holzhäuser Schutz bei natürlichen Felsvorsprüngen und versteckten sich in Büschen. Mütter mit Kindern kamen meist zu spät, insbesondere solche mit Babys, die zudem oftmals weinten. Man jagte Mütter mit schreienden Kindern fort, in der völlig irrigen Furcht, das Schreien könnte sie alle verraten. „Damals“, sagt Michiki, „damals als Kind wusste ich nicht, dass kein Bomber die Schreie hätte hören können“. Aber er hatte gelernt, was der Krieg aus Menschen macht. „Die Angst um ihr Leben verändert sie, sonst gute Leute sprechen böse Worte.“ Das vor allem anderen sei seine Botschaft als Hibakusha.



Foto: M. Lenz-Schulte

Reiko Hada hat im Fernsehen, aber nicht mit ihrer Familie darüber gesprochen, was ihr als Hibakusha im Krieg widerfahren ist.

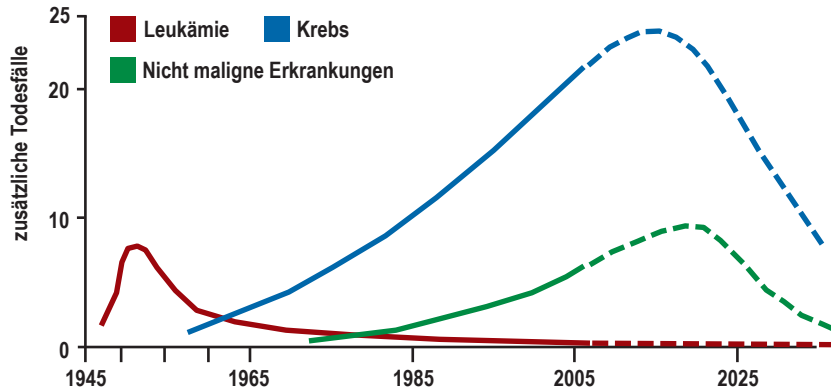
Die 9-jährige Reiko Hada war zum Zeitpunkt des Bombenabwurfes über Nagasaki zu Hause, 1,6 km vom Hypozentrum entfernt. Dort waren auch ihre Mutter, ein kleiner Bruder und ein älterer Bruder, den ebenfalls der Zufall rettete. Der 14-Jährige hatte am Tag zuvor mit seinen Klassenkameraden bei Räumarbeiten geholfen. „Er hatte so schwer gearbeitet, dass er am nächsten Tag frei machen durfte“, betont die alte Dame, immer noch voll Stolz. Seine Klasse war am 9. August nicht weit von Ground Zero. Später habe er sich auf die Suche nach ihnen gemacht, erzählt Reiko. Er habe zahlreiche Krebsgeschwülste entwickelt, unter anderem in der Leber, der Lunge, der Milz, der Schilddrüse und dem Pankreas – und sei schließlich im Alter von 80 Jahren gestorben. Ihre Mutter verstarb an Darmkrebs, ebenso ihre Schwester. Die Frage, woher diese Krankheiten rührten, sei in ihrer Familie stets präsent.

Aber die Frage, was im Krieg genau geschehen ist, wird selbst unter den engsten Angehörigen nicht gestellt. Reiko hat drei Töchter. Sie haben erstmals von den Erlebnissen der eigenen Mutter erfahren, als diese als Hibakusha im japanischen Fernsehen öffentlich darüber berichtete. „Sie fragen mich nie danach“, sagt sie, „sie lesen aber das, was ich an Texten für meine Vorträge aufgeschrieben habe.“

Das ist in den meisten Familien so. Ehepartner erzählen einander nicht davon, Geschwister reden nicht darüber, Eltern schweigen gegenüber ihren Kindern selbst dann, wenn Schuldgefühle sie umtreiben. Oft erfolgt ein Bekenntnis erst auf dem Totenbett. Ein Nachkomme berichtet, dass seine Mutter Tag und Nacht an seinem Bett saß, als er als junger Mann einige Wochen im Krankenhaus lag, eine Erschöpfung unklarer Genese. Die Mutter hatte ständig auf den Lippen, ihm von ihrer Vergangenheit als Hibakusha zu erzählen, brachte es jedoch nicht über sich. Erst kurz bevor sie 2015 an einem Pankreaskarzinom verstarb, erzählte sie ihm von diesen Wochen. „Es liegt in der Luft, aber man spricht es nicht aus. In Japan zeigt man sich so die gegenseitige tiefe Zuneigung. Das Schweigen ist eine Art, sich umeinander zu kümmern“, erklärt die Psychologin und Dolmetscherin Yuko Kusumoto von der Abteilung für Neuropsychiatrie der Universität Nagasaki dieses Phänomen.

GRAFIK 2

Strahlungsassoziierte Todesfälle im Zeitverlauf: beobachtete und vermutete Fälle (Quelle LSS)



modifiziert nach: Lit. Weiz, Nr. 12

Schleichend einsetzende Spätfolgen: Die Zeitverläufe zeigen, dass Hibakusha sowie die sie betreuenden Ärzte und Ärztinnen die Erfahrung machten, dass sie im Laufe der Zeit mit immer neuen Krankheiten konfrontiert wurden.

sehen (Katarakt) und kardiovaskulären (Myokardinfarkt) (14-16).

Dank der LSS kann man von einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung ausgehen, und ein strahlenbedingtes Mortalitätsrisiko für Krebs und Leukämie mit schätzungsweise 5 %/Gy Ganzkörperdosis beziffern. Das bedeutet, dass es im Abstand von 1,5 km in etwa dieser Größenordnung lag (Grafik 1). Außerhalb der 2-km-Zone mit Dosen meist < 100 mGy war damit kaum noch ein erhöhtes Risiko gegeben. So betrug laut LSS-Daten von 86.000 Überlebenden die Zahl derjenigen Krebs- und Leukämiefälle, die aufgrund der Atombombenabwürfe zu den erwartbar spontan auftretenden hinzugekommen waren, absolut 515 (17).

Der Nutzen der Hibakusha-Daten

Diese Erkenntnisse sind nicht nur das Verdienst der Forschung, sondern wesentlich der Hibakusha, die diese bereitwillig unterstützt haben. Prof. Dr. med. Masahiro Nakashima, der Direktor des ABDI, erläutert im Gespräch, warum er vor allem in den Gewebedatenbanken eine große Chance für die Forschung sieht: „Wir verfügen hier am ABDI über die Möglichkeit, molekulargenetische Analysen anhand von Proben vorzunehmen, die von 11 802 Überlebenden von 1961 bis 1999 pathologisch diagnostiziert worden waren“, so Nakashima. So konnten sie zum Beispiel die Relevanz einer in-

ternen Exposition gegenüber Plutonium bei den Hibakusha nachweisen (18). Denn ob damals durch Radionuklide am Boden der bombardierten Städte und Ingestion von kontaminiertem Material Menschen zusätzlich ionisierender Strahlung im Körperinnern ausgesetzt waren, konnte lange nicht geklärt werden.

Ein anderer Forschungsstrang des Institutes benutzt die Datenbanken, um zu erklären, warum eigentlich gerade jene, die als Kinder (< 10 Jahre) exponiert waren, heute im hohen Alter als Überlebende immer noch ein deutlich höheres Krebsrisiko haben als gleich stark exponierte Erwachsene (19). Es könnte sein, dass hier kanzerogene Stammzellen, sogenannte cancer stem-like cells (CSC), eine Rolle spielen. Sie wurden zuerst bei akuten myeloischen Leukämien entdeckt und gelten als Tumorquelle.

Wie es gelingen könnte, das individuelle Risiko für eine Tumorentstehung vorherzusagen, ist ebenfalls ein Problem, das man am ABDI zu lösen versucht. Die Gruppe um Nakashima hat hierfür 12 Kandidatengene ausgemacht. Aktuell hält er CDKN1A für einen der aussichtsreichsten Anwärter. Dieses Gen liegt auf Chromosom 6 und kodiert für p21, ein Protein, das nicht nur beim Menschen mit dem Ziel einer Reparatur von DNA-Schäden den Zellzyklus anzuhalten vermag. Sein Team hat im Rattenexperiment untersucht,

wie sich das Genexpressionsprofil von CDKN1A in der Thyroidea im Verlauf einer Radiatio verändert. Sie konnten zeigen, dass der Marker mit einer positiven Vorhersagewahrscheinlichkeit von 100 % (und einer negativen von 69 %) strahleninduzierte Thyroideatumore prognostizieren konnte (20).

Moderne Krebssignaturenlehre

Eine der wohl spannendsten Forschungsfragen für die Klinik ist der Versuch, molekulare Signaturen zu finden, die für einen Tumor im Nachhinein eindeutig ionisierende Strahlung als Ursache identifizieren könnten. Hierfür sind Schilddrüsenkarzinome ein bewährtes Studienmaterial, wie Prof. Dr. rer. nat. Vladimir Saenko vom Departement of Radiation Molecular Epidemiology am ABDI erläutert. Ein dosisabhängig erhöhtes Risiko für Schilddrüsenkarzinome als Folge ionisierender Strahlung wurde in vielen Studien belegt, vor allem nach dem Reaktorunfall in Tschernobyl am 26. April 1986. Denn die hohe Zahl an Schilddrüsenkarzinomen bei Kindern hatte sich rasch als die quantitativ bedeutsamste gesundheitliche Folge dieses Desasters erwiesen.

Der Fallout des radioaktiven Isotops Iod¹³¹ führte über kontaminierte Milchprodukte zu einer erheblichen internen Belastung der Kinder. Wäre darüber aufgeklärt worden, hätte die Ingestion vermieden werden können. Seit Beginn der 1990er-Jahre registrierte man einen dramatischen Anstieg von Thyroideakarzinomen in der Ukraine, in Belarus und in Weißrussland. „Es betraf insbesondere die Jüngsten im Alter bis zu fünf Jahren“, erläutert Saenko eine der Beobachtungen aus seinem Forschungsbereich. Laut einer Bestandsaufnahme von 2017 wurden von 1991–2015 rund 19 000 Schilddrüsenkarzinome bei denen diagnostiziert, die zur Zeit des Reaktorunfalls 18 Jahre oder jünger waren; längst nicht alle waren radiogen bedingt, sondern auch dem intensiven Screening geschuldet (21).

Die meist papillären Schilddrüsenkarzinome (PTC) treten bei den Jüngsten ohne jede Strahlenvorgeschichte äußerst selten sporadisch auf. Daher bietet die große Zahl an

Malignomen dieser Drüse, die wenige Jahre nach dem Reaktorunfall auftraten, die Chance, molekulare Signaturen ausfindig zu machen. So wurden bei Schilddrüsenkarzinomen Fusionsgene als Treibermutationen identifiziert, die vor allem für kindliche Tumore charakteristisch sind. Ein Teil des RET-Protoonkogens (es kodiert für die Rezeptor-Tyrosinkinase) kann zum Beispiel mit Regionen verschiedener Partnergene fusionieren und so die Familie der RET/PTC-Onkogene bilden. Zusätzlich zu Fusionsgenen findet man häufig in Schilddrüsenkarzinomen von Erwachsenen mutierte BRAF-Gene, meist das BRAF^{V600E}-Protein (22).

Forschungsobjekt Schilddrüse

„Wir wissen zwar nun, dass beim Schilddrüsenkrebs RET/PTC und andere Fusionsgene mit höheren Strahlendosen – und umgekehrt BRAF^{V600E} mit niedrigeren – assoziiert sind. Leider können sie nicht als Signatur dienen, um strahleninduzierte Karzinome von sporadischen zu unterscheiden“, räumt Saenko ein. Denn man finde sie eben auch in Karzinomen von nicht exponierten Personen. „Daher sollten wir uns fragen, ob ionisierende Strahlung eine Rolle bei der Induktion oder als Progressor bei der Karzinogenese von Schilddrüsentumoren hat“, so sein Fazit aktueller Forschung aus Nagasaki.

Die Verbindung zwischen solchen Beobachtungen und therapeutischen Erfolgen stellt Prof. Dr. Dr. med. h. c. Christoph Reiners her. Er repräsentiert wie kein anderer den deutschen Part der Forschung zu gesundheitlichen Folgen ionisierender Strahlung. Er war Direktor der Universitätsklinik Würzburg und seit 2004 Koordinator des nationalen WHO-Kollaborationszentrums für das Management von Strahlenfolgen (REMPAN). Reiners betont nicht zuletzt die entlastende Funktion dieser jahrzehntelangen Bemühungen: „Kranke, die radiologisch oder nuklearmedizinisch untersucht werden, machen sich oft Sorgen über die damit verbundene Strahlenbelastung“, sagt der Nuklearmediziner. Die überzeugend aus der LSS ableitbare Erfahrung sei

aber, dass Strahlenschäden bei geringeren Dosen als 100 mGy allenfalls hypothetisch sind. Dies treffe auf radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen zu.

Bis heute gibt es keine verlässlichen Kriterien oder Marker, um zu entscheiden, ob ein individueller bösartiger Tumor strahleninduziert oder etwa spontan aufgetreten ist. Dies ist so, obwohl epidemiologisch klar ist, dass ein Zusammenhang besteht – wie nicht zuletzt die Hibakusha bezeugen. Für eine Vielzahl von Menschen, zum Beispiel jene, die in strahlensensiblen Bereichen arbeiten, könnten solche Marker klären helfen, ob ihr Tumor mit ihrer Arbeit zu tun hat oder nicht. Dazu



Foto: M. Lenzen-Schulte

zählen Mitarbeitende in Kliniken und Forschungsinstituten, Piloten und Flugbegleitpersonal, aber auch Wasserwerker oder Menschen, die im Bergbau in Regionen mit erhöhter Radonbelastung arbeiten.

Nicht zuletzt war die Therapie der strahleninduzierten Schilddrüsenkarzinome bei Kindern erstaunlich erfolgreich und hat so ebenfalls zu einer Entlastung beigetragen. Seit Anfang der 1990er-Jahre hat Reiners sich dafür engagiert, dass die an fortgeschrittenem Schilddrüsenkrebs erkrankten Kinder eine Spezialtherapie erhielten, die seinerzeit in Weißrussland nicht möglich war – 250 wurden allein in Würzburg mit Radiojod behandelt.

Dieses Engagement hat ihn mit japanischen Forschern und dem ABDI in Nagasaki in Kontakt gebracht. Die Karzinome dieser jungen Patienten führten zu Beginn zu falschen Schlussfolgerungen: Man hielt sie für weit aggressiver, als sie waren. „Wir sahen, dass viele der

Klinikmahnmal: Nicht weit vom ABDI hat man dieses Gebäude bewusst stehen lassen und als Unterkunft für Gastforscher- und -forscherinnen genutzt. Es trägt noch Spuren der Verwüstung und erinnert unter anderem daran, dass überdurchschnittlich viele Menschen auf dem Klinikgelände in solchen Gebäuden überlebt hatten.

Kinder schon Metastasen in der Lunge hatten. Dies war bei Erwachsenen stets ein Hinweis auf hohe Malignität“, erläutert der Nuklearmediziner. Allerdings handelte es sich nicht um eine hämatogene Streuung, sondern um lymphogene Metastasen – die therapeutisch besonders gut beherrschbar waren.

Es war nicht so, wie man dachte

„Auch die erbsengroßen Primärtumore führten zunächst in die Irre“, fügt er hinzu. Denn in dem bohnen großen Organ – das ist das Ausmaß der Drüse bei kleinen Kindern – mutet eine Erbse größer und bedrohlicher an als im Organ eines Erwachsenen. Von den 250 Kindern, 110 von ihnen hatten bereits Lungenmetastasen, wurden alle bis auf zwei geheilt – eines der Kinder starb nicht am Tumor, sondern aufgrund der nicht adäquaten Vorbehandlung in Weißrussland (23). „Es war also richtig, die Aggressivität dieser Tumore bei Kindern zu bezweifeln“, resümiert Reiners.

Diese Therapieerfolge wurden durch Publikationen aus dem ABDI untermauert (24–28). „Obwohl wir Hinweise auf höhere Aggressivität bei strahleninduzierten Schilddrüsenkarzinomen sehen, sind die Therapieerfolge exzellent. Rückfälle sind ebenso selten wie bei sporadisch vorkommenden Formen“, bekräftigt Saenko, „und außerdem sahen wir, dass die Prognose und das Verhalten von Mikrokarzinomen nicht mit der Strahlenexposition per se zusammenhängen. Die sind ähnlich in exponierten und in nicht exponierten Patienten.“

Als Reiners 2010 als erster Deutscher den Nagai Peace Memorial Price erhielt, schloss sich der Kreis japanischer, belarussischer und deutscher Forschung. „Dass all diese Erkenntnisse nur dank der Unterstützung der Hibakusha zustande kamen, dies jedoch erst spät für eine Verbesserung ihrer Lebensverhältnisse umgesetzt wurde, macht die besondere Tragik dieser Überlebenden aus“, hält Reiners fest.

Dr. med. Martina Lenzen-Schulte

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit3123
 oder über QR-Code.



Zusatzmaterial Heft 31–32/2023, zu:

Für ein Leben gezeichnet und geächtet

Für ein Leben gezeichnet und geächtet

Menschen können Atombombenabwürfe überleben, aber was dies für ein Leben ist, kann sich kaum jemand vorstellen. Selbst Hibakusha können nicht allen alles sagen. Dank ihnen werden die Folgen ionisierender Strahlung nun besser verstanden.

Literatur

1. <https://www.handelsblatt.com/politik/international/ukraine-krieg-ukrainer-bereiten-sich-auf-ernstfall-am-akw-saporischschjavor/29243918.htm> (last accessed on 28 July 2023).
2. <https://www.nzz.ch/international/ukraine-krieg-debatte-in-russland-ueber-praeventiven-atomschlag-ld.1745661?reduced=true> (last accessed on 28 July 2023).
3. Hiroshima War Orphans Foster Home Children and Gishin Yamashita: https://hpmuseum.jp/modules/xelfinder/index.php/view/2502/kikaku202303leaf_en.pdf (last accessed on 28 July 2023).
4. Tomonaga M, et al.: Simulation Atombombenabwürfe / Bericht <https://www.mofa.go.jp/files/000051562.pdf> (last accessed on 28 July 2023).
5. Honda S, Shibata Y, Mine M, Imamura Y, Tagawa M, Nakane Y, Tomonaga M: Mental health conditions among atomic bomb survivors in Nagasaki. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2002; 56 (5): 575–83.
6. https://nagasakipeace.jp/content/files/mini/mini/german/g_gaiyou.pdf (last accessed on 28 July 2023).
7. Tomonaga M: The Atomic Bombings of Hiroshima and Nagasaki: A Summary of the Human Consequences, 1945–2018, and Lessons for Homo sapiens to End the Nuclear Weapon Age, *Journal for Peace and Nuclear Disarmament.* 2019; 2: 2: 491–517.
8. Nagai T: The Bells of Nagasaki. Translated by William Johnston. 2022.
9. Hsu WL, Preston DL, Soda M, et al.: The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001. *Radiat Res.* 2013; 179 (3): 361–82.
10. Iwanaga M, Hsu WL, Soda M, et al.: Risk of myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: a retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (4): 428–34.
11. Preston DL, Ron E, Tokuku S, et al.: Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat Res.* 2007; 168 (1): 1–64.
12. Ozasa K, Grant EJ, Kodama K: Japanese Legacy Cohorts: The Life Span Study Atomic Bomb Survivor Cohort and Survivors' Offspring. *J Epidemiol.* 2018; 28 (4): 162–9.
13. Zander A, Paunesku T, Woloschak G: Radiation databases and archives – examples and comparisons, *International Journal of Radiation Biology.* 2019; 95: 10, 1378–89.
14. Little MP: A review of non-cancer effects, especially circulatory and ocular diseases. *Radiat Environ Biophys.* 2013; 52 (4): 435–49.
15. Little MP, Lipshultz SE: Low dose radiation and circulatory diseases: a brief narrative review. *Cardiooncology.* 2015; 1 (1): 4.
16. Little MP, Azizova TV, Hamada N: Low- and moderate-dose non-cancer effects of ionizing radiation in directly exposed individuals, especially circulatory and ocular diseases: a review of the epidemiology. *Int J Radiat Biol.* 2021; 97 (6): 782–803.
17. RERF Research 1950–2020: Solid Cancer Risks among Atomic Bomb Survivors. https://www.rerf.or.jp/en/programs/roadmap_e/health_effects-en/late-en/cancrisk/ (last accessed on 28 July 2023).
18. Shichijo K, Takatsui T, Fukumoto M, et al.: Autoradiographic analysis of internal plutonium radiation exposure in Nagasaki atomic bomb victims. *Heliyon.* 2018; 4 (6): e00666.
19. Furukawa K, Preston D, Funamoto S, et al.: Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *Int J Cancer.* 2013; 132 (5): 1222–6.
20. Kurohama H, Matsuda K, Kishino M, et al.: Comprehensive analysis for detecting radiation-specific molecules expressed during radiation-induced rat thyroid carcinogenesis. *J Radiat Res.* 2021; 62 (Supplement_1): i78-i87.
21. UNSCEAR: Evaluation of data on Thyroid cancer in regions affected by the Chernobyl accident. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 2017. https://www.unscear.org/docs/publications/2017/Chernobyl-WP_2017.pdf. (Table 2 /page 9) (last accessed on 28 July 2023).
22. Suzuki K, Saenko V, Yamashita S, et al.: Radiation-Induced Thyroid Cancers: Overview of Molecular Signatures. *Cancers (Basel).* 2019; 11 (9): 1290.
23. Reiners C, Biko J, Haenscheid H, et al.: Twenty-five years after Chernobyl: outcome of radioiodine treatment in children and adolescents with very high-risk radiation-induced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (7): 3039–48.
24. Mitsutake N, Saenko V: Molecular pathogenesis of pediatric thyroid carcinoma. *J Radiat Res* 2021; 62 (Supplement_1): i71-i77.
25. Zurnadzhly L, Bogdanova T, Rogounovitch TI, et al.: The BRAFV600E Mutation Is Not a Risk Factor for More Aggressive Tumor Behavior in Radiogenic and Sporadic Papillary Thyroid Carcinoma at a Young Age. *Cancers (Basel).* 2021; 13 (23): 6038.
26. Drozd V, Saenko V, Branovan DI, et al.: A Search for Causes of Rising Incidence of Differentiated Thyroid Cancer in Children and Adolescents after Chernobyl and Fukushima: Comparison of the Clinical Features and Their Relevance for Treatment and Prognosis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18 (7): 3444.
27. Bogdanova T, Chernyshov S, Zurnadzhly L, et al.: The relationship of the clinicopathological characteristics and treatment results of post-Chernobyl papillary thyroid microcarcinomas with the latency period and radiation exposure. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 1078258.
28. Bogdanova T, Chernyshov S, Zurnadzhly L, et al.: The high degree of similarity in histopathological and clinical characteristics between radiogenic and sporadic papillary thyroid microcarcinomas in young patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 970682.
29. ABDI: <https://www.genken.nagasaki-u.ac.jp/abomb/data/panf.pdf> (last accessed on 28 July 2023).