Universität Ulm
Klinik für Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Thomas Seufferlein
Leiter Sektion Nephrologie: PD Dr. Bernd Schröppel

Tumorrisiko und Nephrotoxizität bei Uranexposition

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Leonhard Stammler
Nürnberg
2015

Amtierender Dekan :		Prof. Dr. T. Wirth
1. Berichterstatter	:	Prof. Dr. F. Keller
2. Berichterstatter	:	apl. Prof. Dr. R. Muche
Tag der Promotion	:	18.05.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung
   1.1 Uran und Gefahren bei menschlicher Exposition.....1
   1.2 Grundwissen
      1.2.1 Uran und Strahlung.....2
      1.2.2 Niere.....17
      1.2.3 Krebs.....20
      1.2.4 Renale Biomarker und Schwermetalle.....26
   1.3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....28

2. Material und Methodik
   2.1 Methodik.....30
      2.1.1 Procedere der Metaanalyse.....31
      2.1.2 Verwendete Statistik.....34
      2.1.3 Forest plot.....35
      2.1.4 Auswahlkriterien.....37
   2.2 Material
      2.2.1 Verwendete Studien.....40
      2.2.2 ICD-Codes.....47

3. Ergebnisse
   3.1 Krebsbedingte Veränderungen
      3.1.1 Standardisierte Mortalitätsraten von Uranarbeiter.....49
      3.1.2 Standardisierte Mortalitätsraten im Umland.....60
      3.1.3 Standardisierte Tumorinzidenz bei Uranarbeiter.....68
   3.2 Renale Veränderungen
      3.2.1 Standartisierte Mortalitäts- und Inzidenzraten.....72
      3.2.2 Renale Biomarkerveränderungen.....76
   3.3 Verzerrungen.....79

4. Diskussion
4.1 Hauptbefunde.....82
4.2 Abgrenzung.....83
4.3 Einschätzung des Tumorrisikos.....89
4.4 Einschätzung des Nierenrisikos.....95
4.5 Aussagekraft der Analysen.....99
4.6 Grenzwerte.....104
4.7 Schlussfolgerung.....107

5. Zusammenfassung.....110

6. Literaturverzeichnis.....112

Danksagung.....127

Lebenslauf.....128

Veröffentlichung.....129

Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
Aa	Arteriae
ADH	Vasopressin, Adiuretin oder Antidiuretisches Hormon
BFS	Bundesamt für Strahlenschutz
BMG	Beta-2-mikroglobulin
Bq	Becquerel
CI	Konfidenzinterval
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
CO2	Kohlendioxid CO2
D	Energiedosis
Da	Dalton
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DU	Depleted Uranium
E	Energie
ECM	Extrazelluläre Matrix
ENaC	Epithelialer Natrium-Kanal
Epo	Erythropoetin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Gy	Gray
H	Äquivalentdosis oder Organdosis
Hrsg	Herausgeber
ICD	International Classification of Diseases
IL-6	Interleukin 6
INES	International Nuclear and Radiological Event Scale
IV	Inverse Varianz
LLRD	Long Lived Radio-Activ Dust
m	Körpergewicht
MH	Mantel-Haenszel
n	Anzahl der Proben / Probanden
NaCl	Natriumchlorid
NAG	N-acetyl-beta-D-glucosaminidase
NHL	Non-Hodgkin-Lymohome

NZK	Nierenzellkarzinome
RAS	Renin-Angiotensin-System
RBF	Renale Blutfluss
SIR	standardisierte Inzidenzrate
SMR	Standardisierte Mortalitätsrate
Sv	Sievert
TNF	Tumornekrosefaktor
U	Unit: Messeinheit der Enzymaktivität
u	Unified Atomic Mass Unit
V	Vena
WHO	World Health Organization
Wr	Strahlungs-Wichtungsfaktor
Wt	Gewebe-Wichtungsfaktor
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Uran und Gefahren bei menschlicher Exposition

Die Nutzung von Uran oder Uranisotopen spielt in den meisten Industrienationen und in vielen Schwellenländern nach wie vor eine wichtige Rolle. Sowohl zivil im Bereich der Kernenergiegewinnung, als auch militärisch wird das Element eingesetzt. Trotz alternativer Energien treibt der Energiehunger viele Schwellenländer eher zu einem Ausbau der Kernenergieanlagen als zu einer Reduktion.

Die Urannutzung wird in einigen Nationen und in vielen Bevölkerungsschichten sehr kritisch gesehen oder gar vollkommen abgelehnt. Zum Einen resultiert die Skepsis aus der militärischen Nutzbarkeit für Atomwaffen. Neben dem Zerstörungspotential nuklearer Explosionen bergen die dabei freiwerdenden radioaktiven Zerfallsprodukte langwährende Risiken durch Strahlenschäden. Zum Andern schüren Unfälle wie in Tschernobyl oder Fukushima und die damit verbundene Zerstörung des menschlichen Lebensraums für Jahrzehnte die Angst vieler Menschen. Selbst wenn das langanhaltende Gefahrenpotential bei diesen Beispielen auf Seiten der Masse an strahlenden Zerfallsprodukten liegt, so wird es hauptsächlich mit Uran assoziiert und hinterlässt einen schalen Beigeschmack. Auch sehen viele Kritiker die Endlagerung als völlig ungeklärt und mit hohen Risiken verbunden. Nicht zuletzt rührt die Skepsis vieler Menschen von der Tatsache her, dass Uran ein Schwermetall mit radioaktiven Eigenschaften und sehr langer Halbwertszeit ist. Dies macht Uran zu einer gefährlichen Substanz für organisches Leben. Die Vorsicht bzw. das Misstrauen vieler Menschen dem Element gegenüber sind also nachvollziehbar.

Uran und andere Schwermetalle bzw. radioaktive Materialien sind aber auch Teil unserer natürlichen Umwelt. Selbst dort, wo kein gezielter Abbau vorgenommen

wird, kommen sie auf der Erdoberfläche ebenso wie in der Atmosphäre vor. Sie sind natürliche Spurenelemente unseres Trinkwassers und der Nahrungsmittel. Der Mensch hat sich dieser Situation im Laufe der Evolution angepasst. Die Aufnahme von gewissen Konzentrationen ist unumgänglich und völlig natürlich.
Wie lässt sich die natürliche Uranaufnahme mit der schädigenden Wirkung des Stoffes in Einklang bringen? Besitzt der Stoff selbst in geringeren Mengen schädigendes Potential? Da der großflächige Umgang mit Uran in den letzten 70 Jahren erheblich angestiegen ist, muss man davon ausgehen, dass ein Teil der geförderten Uranmengen wieder in die Umwelt gelangen und im Nahrungskreislauf aufschlagen. Der Mensch muss demzufolge mit einer zusätzlichen Uranaufnahme neben der natürlichen rechnen. Dies unterstreicht nochmals die Wichtigkeit einer Recherche über die Toxizität von Uran.

Wenn man von Paracelsus‘ Aussage ausgeht, dass die Dosis entscheidend ist für die Giftigkeit eines Stoffes, könnte selbst Uran in geringen Dosen unschädlich sein. Die Pharmazeutik unterstreicht die Gültigkeit dieses Grundsatzes. Es gibt viele Medikamente auf dem Markt, die in geringen Dosen gesundheitsförderlich sind und erst bei Überdosierung toxisch oder lebensbedrohlich werden. Sollte das für Uran auch gelten? Oder ist die toxische Dosis schon bei Spuren des Elements erreicht?

1.2 Grundwissen

1.2.1 Uran und Strahlung

Entdeckung

Uran wurde erstmals 1789 vom Chemiker Martin Heinrich Klaproth entdeckt und Uranit genannt. Das später in Uranium umbenannte Element wurde hauptsächlich als Färbemittel für Glas und Keramik verwendet. Henri Becquerel beobachtete 1896, dass Uransalze Fotoplatten schwärzen können. Marie Curie benannte die dafür verantwortliche Strahlung Radioaktivität (Karlsch 2011).

Physikalische Eigenschaften, Zerfall und Strahlung

Uran gehört zu der Gruppe der Actinoide mit der Kernladungszahl 92 und einer relativen Atommasse von 238,03 Dalton (Da). Es hat eine Elektronegativität von 1,7 und besitzt kein stabiles Isotop (Riedel 2010). Isotope sind die verschiedenen Arten von Atomen eines Elements mit gleicher Anzahl von Protonen aber unterschiedlicher Anzahl von Neutronen und somit unterschiedlicher Masse (Binnewies 2011a).

Es kommen in der Natur hauptsächlich drei Uranisotope vor: U238, U235 und U234. U238 hat eine Halbwertszeit von 4,47 Milliarden Jahren. Es ist ein alpha-Strahler und besitzt einen Massenanteil im natürlichen Element von 99,27 %. U235 besitzt ein Massenanteil von 0,72 % und ist ein weiterer alpha-Strahler mit einer Halbwertszeit von 0,704 Milliarden Jahren (Mortimer 2010a). U234 kommt nur mit einem Massenanteil von 0,0055 % in der Natur vor, weist Dank seiner relativ kurzen Halbwertszeit von 247 000 Jahren aber eine ähnliche Strahlenaktivität auf wie U238 wenn es im natürlichen Verhältnis vorliegt. Es ist wie seine Geschwister, auch ein alpha-Strahler (Riedel 2010).

Radioaktivität beschreibt den natürlichen Zerfall von instabilen Atomkernen. Dabei können die Atome eines Elements ihre Massen- und Kernladungszahl verändern und sich dadurch in ein anderes Element umwandeln. Der radioaktive Zerfall ist beendet, sobald ein Atomkern einen stabilen Grundzustand erreicht (Binnewies 2011b). Während der Zerfallsreihe von Uran 238, 235 und 234 entstehen Isotope der Elemente Thorium, Protactinium, Thallium, Radium, Radon, Astat, Blei, Bismut, Polonium, Quecksilber, Actinium und Francium. Alle Uranisotope beenden ihre Zerfallsreihen in Bleiisotopen (Mortimer 2007a).

Tabelle 1: Zerfallsreihe von Uran 238 bis zu dem stabilen Isotop Blei 206 in chronologischer Reihenfolge. Angabe der jeweiligen Halbwertszeiten und Strahlungsarten. (Mortimer 2007a)

Nuklid	**Strahlung**	**Halbwertszeit**
Uran 238	Alpha	4,47 Mrd. Jahre
Thorium 234	Beta	24,1 Tage
Proactinium 234	Beta	1,18 Minuten
Uran 234	Alpha	248 000 Jahre
Thorium 230	Alpha	80 000 Jahre
Radium 226	Alpha	1 620 Jahre
Radon 222	Alpha	3,82 Tage
Polonium 218	Alpha	30,5 Minuten
Blei 214	Beta	26,8 Minuten
Wismut 214	Beta	19,7 Minuten
Polonium 214	Alpha	164 µ-Sekunden
Blei 210	Beta	21 Jahre
Wismut 210	Beta	5 Tage
Blei 206	Keine	Keine

Radioaktivität besteht aus energiereicher alpha-, beta- oder gamma-Strahlung. Ernest Rutherford hat diese drei Arten von Teilchenstrahlung entdeckt. Die alpha-Strahlen bestehen aus einem Atomkern mit zwei Protonen und zwei Neutronen aber keinen Elektronen. Es ist sozusagen ein umherfliegender zweifach positiv geladener Heliumatomkern ohne Elektronenhülle. Betastrahlen sind Elektronenstrahlen und Gammastrahlung ist höchstfrequente elektromagnetische Strahlung, d.h. es handelt sich um Photonen mit der höchsten Photonenenergie. Die zugehörige Wellenlänge liegt unter 5pm.

Ist die abgestrahlte Energie klein, wird sie von einem anderen Atom oder Molekül absorbiert und regt dieses dadurch an. Ist die Energie groß, kann die Strahlung andere Moleküle ionisieren indem sie Elektronen aus deren Verbund herausschlägt. Dadurch entstehen positiv geladene Ionen. Je nach Energiegehalt können diese abgetrennten Elektronen wiederum weitere Elektronen aus dem Verbund anderer Atome lösen oder von Atomen absorbiert werden. Durch die Absorption eines weiteren Elektrons entstehen negativ geladene Ionen.

Der Schmelzpunkt von Uran liegt bei 1130°C, der Siedepunkt bei 3930°C. Die Dichte ist mit circa 19,16 g/cm³ fast 70 % höher als die von Blei (11,3 g/cm³). Wegen dieser hohen Dichte fand Uran Anwendung in Munitionen, wo es auf große Masse bei geringem Querschnitt bzw. Volumen ankommt. Werden Actinoide fein zerpulvert, entzünden sie sich an der Luft von selbst. Diese Eigenschaft nennt sich pyrophor. Dadurch entstehen Uranoxide, die besonders leicht eingeatmet werden können [46].

Kernspaltung

Der radioaktive Zerfall wird auch spontane Kernspaltung genannt, da er sich zufällig und von selbst ereignet. Im Unterschied dazu wird bei der induzierten Kernspaltung die Spaltung durch eine gewisse Reaktion erzwungen. Entdeckt wurde dieses Phänomen von Otto Hahn 1938 bei U235.

U235 spaltet sich, sobald ein langsames Neutron einen Atomkern von U235 trifft. Dabei entstehen im Durchschnitt 2 bis 3 weitere Neutronen, Spaltprodukte und circa198 MeV Energie pro Zerfall in Form von Hitze. Die dabei freigesetzten Neutronen können wiederum andere U235 Atome spalten. Die Primärspaltprodukte, die im Falle von U235 hauptsächlich nicht stabile beta-Strahler sind, haben ein zu hohes Neutronenverhältnis in ihren Atomkernen. Stabile Elemente brauchen ein Neutronen-Protonen-Verhältnis von 1,25-1,45. Durch Spaltung eines Neutrons in ein Elektron und ein Proton können sie ihre Stabilität wieder erlangen. Durch die unterschiedlichen Spaltprodukte gibt es circa 90 verschiedene Zerfallsreihen mit unterschiedlichen Nukliden. Obwohl alle drei Uranisotope ähnlich sind, lässt sich eine induzierte Kernspaltung nur mit U235 provozieren.

U238 ist durch Neutronenbeschuss nicht spaltbar. Jedoch bewirkt ein schnelles Neutron die Umwandlung von U238 zu U239. U239 wandelt sich durch zwei Elektronenabspaltungen letztendlich zu Plutonium 239 um. Plutonium 239 wiederum lässt sich durch Aufnahme eines Neutrons spalten. Die Energie, welche bei jeder Kernspaltung entsteht, wird aus der Kernbindungsenergie freigesetzt.

Gemäß der Einstein'schen Energie-Massebeziehung entspricht die Kernbindungsenergie dem Massenunterschied, der aus den theoretisch hochgerechneten Einzelteilen eines Atoms im Vergleich zu seinem real gemessen Gewicht entsteht. Dieser Massenunterschied wird Massendefekt genannt. Wenn man z.B. von Chlor 35 die Massen aller Protonen, Neutronen und Elektronen addiert, wäre die berechnete Masse 35,28 u. Das tatsächlich gemessene Gewicht von Chlor 35 ist aber 34,96 u. Da Masse nach der Einsteingleichung Energie ist, wird der mit 0,32 u berechnete Massendefekt als Kernbindungsenergie in der Bindung von Neutronen, Protonen und Elektronen eines Atoms gespeichert und kann bei dessen Spaltung freigesetzt werden. Durch Spaltung eines Gramms U235 erhält man 81 Megajoule Energie, das entspricht einer Energiemenge von 2,4 Tonnen verbrannter Kohle (Mortimer 2010b).
Diese Energie wird heutzutage hauptsächlich in dreierlei Arten genutzt: In Atomkraftwerken, bei Atombomben oder durch atomare Antriebe.
Vor zwei Milliarden Jahren gab es in der Natur natürliche Kernreaktoren z.B. in Oklo, Gabun. Eine hohe U235 Konzentration startete die Kernspaltung, die den Reaktor für circa 1 Millionen Jahre lang mit Unterbrechungen aktiv hielt [55].

Vorkommen und Abbau

Deutschland hat eine weit zurück reichende Geschichte des Uranabbaus: Schon im 16. Jahrhundert wurde beim Abbau von anderen Mineralien besonders in Thüringen und Sachsen über eine schwarze Steinschicht berichtet mit schwerem nicht verwendbaren Gestein, der sogenannten Pechblende. Nach der Entdeckung des neuen Elements Uran und der Nutzung als Färbemittel wurde 1938 die Spaltbarkeit Urans und die dazugehörige Wärmeentwicklung entdeckt. Besonders im 2. Weltkrieg wurde nach Möglichkeiten geforscht, diese freiwerdende Energie in Form von Atomwaffen nutzen zu können. Im Herbst 1945 durchsuchten sowjetische Geologen deutsche Minen nach Uranerzvorkommen. Im Jahr 1947 wurde der Sowjetischen Aktiengesellschaft Wismut (SAG Wismut) die Leitung über den Uranabbau in der DDR anvertraut. Die zum Teil zwangsverpflichteten Arbeiter mussten beim Erzabbau meist ohne Schutzmaßnahmen zurechtkommen. Der dabei

anfallende Schutt und die beim Herauslösen des Urans entstandenen Schlämme wurde hauptsächlich oberirdisch ohne Sicherheitsvorkehrungen gelagert. Die Schlämme enthalten unter anderem Uranreste sowie deren Zerfallsprodukte, die weiterhin radioaktiv strahlen.

Die später in SDAG Wismut umbenannte Firma baute in ihrem 40 jährigen Bestehen bis zu 220 000 t Uran ab mit einem maximalen Jahresabbau von 7000 t in den 60er Jahren. Sie war dadurch weltweit unter den größten fünf Uranproduzenten. Nach der Wende wurde der Uranabbau wegen unzureichender Rentabilität gestoppt. Der Fokus der Wismut GmbH wurde fast vollständig hin auf die Sanierung der entstandenen Schäden gerichtet. Die Finanzierung erfolgte durch den deutschen Staat [80].

Bis 1990 starben bei der Wismut 7163 Bergarbeiter an Lungenkrebs. Bei 5237 wurde die Radioaktivität als Ursache anerkannt (TU Chemnitz). Die Berufskrankheit wird unter dem Punkt 2402 der Anlage 1 der Berufskrankheitenverordnung als „Erkrankungen durch ionisierende Strahlung“ anerkannt. Dabei wird neben den staubförmigen Radionukliden des Urans besonders die Radonexposition als Ursache angesehen [42]. Das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) hat sich dabei um die radiologische Erfassung der betroffenen Gebiete gekümmert (Bernhard-Ströl et al. 2009). Bis 2013 wurden über 95 % der erforderlichen Untertage-Sanierungungsarbeiten und circa 75 % der nötigen Übertage-Sanierungen durchgeführt [218]. Die Sanierungsarbeiten werden voraussichtlich bis 2040 dauern und insgesamt circa 7,1 Milliarden Euro kosten [217].

Im Jahr 2012 waren die drei größten Uran abbauenden Länder Kasachstan, Kanada und Australien. Kasachstan hat mit 36 % der Gesamtfördermenge mehr als doppelt so viel gefördert wie Kanada (15 %) oder Australien (12 %). Die vier größten Betriebe sind dabei in absteigender Reihenfolge KazAtomProm und AREVA, mit einer Fördermenge von jeweils circa 8 700 t Uran, gefolgt von Cameco und ARMZ-Uranium One. Der weltweite Uranabbau wurde 2012 auf 58 000 t geschätzt, während der weltweite Bedarf von natürlichem Uran auf 68 000 t /anno geschätzt

wird. Bis 2030 wird ein Jahresbedarf von über 100 000 t Uran für die primäre Nutzung in Atomkraftwerken prognostiziert [219].

Zivile Verwendung

Uran wird zivil und militärisch genutzt. Bei der zivilen Verwendung ist die Kernkraft, also die Stromgewinnung, an erster Stelle zu nennen. Durch kontrollierte Spaltungen von U235, U233 oder Plutonium 239, kann deren Abwärme genutzt werden, um Wasser verdampfen zu lassen und damit eine Turbine anzutreiben.

Um Uran nutzen zu können, brauchen die meisten Atomreaktoren Uran in der Form von UO2 und je nach Reaktortyp wird eine U235 Anreicherung von ca 3 % benötigt. Der erste Schritt der Uranverarbeitung ist das Aufspalten des Uranerzes und das Herauslösen von Uranoxiden in Uranmühlen. Die dadurch entstandenen Uranoxide, die zum Großteil aus U3O8 bestehen, werden wegen ihrer Farbe „yellowcake“ genannt. Yellowcake wird in trockener Form zur Weiterverarbeitung verschickt [201].

Um aus natürlichem Uran angereichertes U235 herzustellen, muss man die Uran-Isotope trennen. Dazu wird Uran in den gasförmigen Zustand gebracht. In dem Fall muss Uran chemisch so verändert werden, dass Uranhexafluorid entsteht. Dieser Stoff kann schon bei 56° Celsius in den gasförmigen Zustand übergehen. Uranhexafluoridgas- Moleküle mit U235 Isotopen sind leichter als Moleküle mit U238 Isotopen. Einmal im gasförmigen Zustand, gibt es verschiedene Möglichkeiten die Isotopen aufzutrennen. Eine Möglichkeit lässt sich über poröse Trennwände bewerkstelligen. In diesem Fall diffundiert das leichtere U235 Hexafluoridmolekül mit 1,004 facher Geschwindigkeit minimal schneller durch die Trennwand als das schwerere Molekül. Mittels sehr vielen Wiederholung kann U235 dann in nennenswerten Mengen angereichert werden (Mortimer 2007c). Eine andere Anreicherungsmethode wird durch Gaszentrifugen bewerkstelligt. Hierbei wird die Zentripetalkraft ausgenutzt, um die Isotopen zu trennen.

In Atomkraftwerken und bei atomaren Antrieben (z.B. von U-Booten) erfolgt die Kontrolle über den Spaltvorgang durch Einsatz von Brenn- und Kontrollstäben. Brennstäbe sind Metallstäbe aus Zirkaloy-Legierungen, die mit Uranoxid Pellets gefüllt sind. Diese Pellets enthalten Uran dessen Isotopenzusammensetzung auf mindestens 3 % U235 angereichert wurde [1]. Verbrauchte Brennstäbe bestehen aus circa 95 % Uran, 1 % Plutonium und 4 % Kernspaltungsprodukten. In Wiederaufarbeitungsanlagen können diese Stoffe getrennt werden und die spaltbaren Produkte in sogenannten „mixed oxides“ (MOX) Brennstäben weitergenutzt werden [5], [6].

Die Brennstäbe werden in stark abgeschotteten Räumen zur Spaltung gebracht, durch ihre Anzahl läßt sich die Leistung des Reaktors dimensionieren. Um die Kernspaltung zu kontrollieren, d.h. um die Brennstäbe mehr oder weniger 'abzuschirmen', werden Kontrollstäbe aus Cadmium- und Bor-haltigem Stahl ein- und ausgefahren. Die Kontrollstäbe fangen dabei die umherfliegenden Neutronen ein und beenden dadurch weitere Kernspaltungen.

Im Jahr 2012 wurde 21 % der Stromproduktion in Deutschland aus Kernenergie hergestellt, das entspricht 108 Terawatt Stunden [184]. Bis Anfang 2012 entstanden circa 14 500 t Atommüll, davon wurde knapp die Hälfte im Ausland wiederaufbereitet (Bernhard-Ströl et al. 2013a). Die Zwischenlagerung der abgebrannten Brennstäbe erfolgt bei den Atomkraftwerken, die Endlagerung ist in Deutschland bisher ungeklärt. Ende 2013 waren in Deutschland neun Kernreaktoren zur Stromgewinnung und sieben zu Forschungs- und Ausbildungszwecken in Betrieb [36]. Während in Deutschland der Ausstieg aus der Atomenergie beschlossen ist, treiben andere Länder, vor allem China, den Ausbau von Atomenergie massiv voran.

Bei der Wiederaufarbeitung und der Anreicherung von Uran wird hauptsächlich U235 aus dem Rohmaterial entnommen. Übrig bleiben größtenteils nicht spaltbare U238 Isotope, die abgereichertes Uran genannt werden. Abgereichertes Uran wird

im englischen auch „depleted uranium“ genannt, abgekürzt DU. Die Isotopenmassenanteile von DU bestehen aus 99,8 % U238, 0,2 % U235 und 0,0006 % U234. Damit besitzt DU nur 60 % der Strahlenaktivität von natürlichem Uran. DU kommt immer dann zur Anwendung, wenn Uran nicht wegen seiner spaltbaren Eigenschaften genutzt wird. Beispiele hierfür wäre die DU-Nutzung als Ballast oder Strahlenschutz, da es ähnlich wie Blei eine hohe Dichte besitzt. Es muss dabei auch kaum Strahlung befürchtet werden, da wie vorher erwähnt der alpha-Strahler schon mit einer dünnen Hülle abschirmbar ist [216].

Für die Erfassung der Unfälle bei der Nutzung der Kernenergie hat die Internationale Atomenergiebehörde IAEA eine Klassifzierung eingeführt. Sie unterteilt die größten nuklearen und radiologischen Unfälle anhand der INES-Skala (International Nuclear and Radiological Event Scale) in Stufen von 1 bis 7. Die größten bekannten Unfälle mit der Klassifikation 7 waren Chernobyl in Russland, wo 1986 durch eine Kernschmelze große Mengen an Reaktormaterial freigesetzt wurden und Fukushima in Japan, im Jahr 2011. Während in Deutschland bis heute in Wildschwein-Fleisch noch größere Mengen Radioaktivität aus Tschernobyl nachgewiesen werden kann, wurde aus Fukushima vernachlässigbar kleine radioaktive Strahlung in der Luft und gar keine in der Nord- und Ostsee nachgewiesen (Bernhard-Ströl et al. 2013a).

Einen schwerwiegenden Unfall der Kategorie 6 gab es im Jahr 1957 in Kyshtym, Russland, wo ein Aufbewahrungsbecken mit hoch aktiv strahlenden Abfällen explodierte und große Mengen radioaktives Material in die Umgebung gelangten. Als Unfälle mit lokalen Folgen wird in der INES-Kategorie 5 zum einen Windscale Pile in Großbritannien im Jahre 1957 angegeben. Dort kam durch ein Feuer an einem Reaktor radioaktives Material frei. Der Reaktorschaden 1979 in Three Mile Island, USA, ist das zweite Event der Kategorie 5. Der dritte Unfall ereignete sich 1987 in Goiania, Brasilien, als vier Leute wegen einer gestohlenen Caesium-137 Strahlenquelle starben und weiter 6 Personen Strahlenbelastungsdosen von ein paar Gray abbekamen.

Unter der INES-Kategorie 4 werden drei Fälle erwähnt, die als schwerwiegende Vorfälle deklariert sind. 1980 in Saint Laurent des Eaux in Frankreich gab es eine Reaktorschmelze ohne radioaktive Freisetzung. 1999 in Tokaimura, Japan, wurden mehrere Arbeiter bei einem Reaktorzwischenfall tödlichen Strahlendosen ausgesetzt. Zuletzt wurde 2006 ein Arbeiter in Fleurus, Belgien, bei einem radiopharmazeutischen Unternehmen einer kritischen Strahlendosis ausgesetzt [92].

Nutzung in der Waffentechnik

Militärisch wird Uran wegen seinem hohen spezifischen Gewicht als Panzerung von Militärfahrzeugen benutzt. Dabei wird es von zwei Stahlplatten ummantelt. Uranmunition oder DU-Munition wird als kinetische Munition verwendet. Der Name rührt daher, dass sie ihr Zerstörungspotential aus der kinetischen Energie gewinnt und nicht aus einem explosiven Kern. Die hohe Durchschlagskraft und Wärmeentfaltung beim Aufprall erreicht die Munition durch das hohe Eigengewicht und eine hohe Mündungsgeschwindigkeit [46]. Um die Durchschlagskraft des Geschosses zu erhöhen werden Uranlegierungen mit Titan oder Molybdän benutzt [143].

Ein 30 mm Kaliber Geschoss wie es z.B. vom amerikanischen Kampfhubschrauber AH-64 Apache benutzt wird, besitzt einen Kern von circa 300 g Uran. Es wird durch die Bordkanonen Gau-8 Avenger auf circa 1067 Meter pro Sekunde beschleunigt. Das ergibt eine kinetische Energie von 160 KJ [75].

Beim Aufprall schmilzt und zerstäubt ein Teil der Munition und wird durch den pyrophoren Effekt zu Uranoxid verbrannt. Uranoxide sind Verbindungen aus Uran und Sauerstoff. Uranoxide sind genauso alpha-Strahler, die sich während der Zerfallsreihe in weitere radioaktive Isotope umwandeln. Die Aerosole sind klein genug, um lange in der Luft zu schweben und eingeatmet zu werden. Je nach Partikelgröße werden sie über die Lungen resorbiert oder lagern sich in den Alveolarsepten an [214]. Während man sich vor den Strahlungen solider U238 Materialien relativ einfach schützen kann, ist es um so schwerer, sich gegenüber den unsichtbaren Uranoxid-Aerosolen abzuschirmen.

Wenn man bedenkt, dass im Golfkrieg 1990-91 circa 330 t [46] Uran verschossen wurden, ist es verständlich, dass schädigende biologische Folgen durch die beim Aufprall entstehenden Uranoxidaerosole zu befürchten sind. Der Bundesregierung lagen allerdings laut Bundeswehr Monitoring aus dem Jahr 2010 „keine Erkenntnisse vor, die einen wissenschaftlich nachweisbaren Zusammenhang zwischen der Verwendung abgereicherten Urans in Munition und Krankheiten bestätigen“ [44].

Die Verwendung von Uranisotopen in Atombomben und Wasserstoffbomben ist eine weitere militärische Nutzung. Bei derartigen Explosionen werden allein durch die schlagartige Hitzeentfaltung Druckwellen freigesetzt von mehreren zehntausend Tonnen TNT Explosionskraft. Man braucht dazu hohe Konzentrationen spaltbaren Materials, also U235 oder Plutonium 239. Die Anreicherungen für Uran 235 muß über 80 % liegen.

Bei der Kernspaltung müssen die abgestrahlten Neutronen einen weiteren spaltbaren Atomkern treffen und dürfen nicht in der Umgebung absorbiert werden. Nur dann entsteht eine Kettenreaktion. Dies wird ab der sogenannten kritische Masse spaltbaren Materials erreicht, d.h. einer Kugel mit einem Radius von mindestens 8,4 cm, entsprechend einem Gewicht von mindestens 46 kg. Für eine zeitgesteuerte Zündung wird diese Kugel geteilt aufbewahrt. Im Ernstfall werden die beiden Teile mittels Zündsprengsatz mit hoher Geschwindigkeit aufeinandergeschossen. Sobald die Kugelteile beisammen sind, reichen die Neutronen des natürlichen Zerfalls aus, um die atomare Kettenreaktion auszulösen. Die Atom-Explosion tritt unmittelbar daraufhin ein. Neben der Hitze- und Druckwelle wird sehr viel Neutronen- und Gammastrahlung freigesetzt [179].

Die Wasserstoffbombe nutzt zusätzliche Energie aus der Kernfusion von Deuterium, Tritium und Lithium zu Helium, ähnlich der Kernfusion in der Sonne. Um die hohen Drücke und Temperaturen zu erzeugen, welche zur Auslösung der Kernfusion benötigt werden, wird die nukleare Kettenreaktion benutzt. Beide

Bomben besitzen heutzutage verschiedene Designs, um die Explosionskräfte und Falloutgrade zu verändern [180].

Wirkung der Strahlung auf den Menschen

Bei der Ionisation von Wasser durch Radioaktivität entstehen sowohl positiv als auch negativ geladene Wasserionen. Beide sind instabil und zerfallen zu Hydrid (H°) und Hydroxyl (HO°) Ionen. Diese freien Sauerstoffradikale sind sehr reaktiv und können sogar andere chemische Bindungen aufspalten oder deren Moleküle verändern. Da der Mensch zu 54 % aus Wasser besteht (Männer 58 %, Frauen 49 % (Watson et al. 1980)), entstehen diese Reaktion auch im menschlichen Organismus. Körperenzyme und Zellmembranen werden so verändert, dass deren Funktion nicht mehr gewährleistet ist. Stark geschädigt wird auch die DNA durch Strangbrüche und Basenschäden**.** Diese genetischen Schäden können zu Krebserkrankungen oder Erbkrankheiten führen (Mortimer 2010c).

Alpha-Strahlen haben das stärkste Schädigungspotenzial, da sie sehr viele Ionen und Radikale herstellen. Alpha Strahlen haben aber auch nur sehr geringe Eindringtiefen. In der Luft gelangen sie nur circa 9 cm weit. Es reicht schon ein Blatt Papier oder die Hornhaut, um die Strahlung abzuschirmen. Insofern sind alpha-Strahler, wie Uran es einer ist, kaum schädlich, wenn sich die Strahlung außerhalb des Körpers befindet. Innerhalb des Körpers erreichen alpha Strahler ein sehr hohes Schädigungspotenzial, da die ganze Strahlungsenergie von lebenden Körperzellen absorbiert wird.

Beta-Strahlen bestehen aus Elektronen. Sie werden in der Luft spätestens nach circa 8,5 m absorbiert und können in der Haut kaum mehr als ein 1cm tief eindringen. Gamma-Strahlen dringen am tiefsten ein und werden fast gar nicht von der Luft absorbiert. Gamma-Strahlen haben ein niedriges Schädigungspotenzial können aber tief im Körper Schäden verursachen.

Wenn ein Atom zerfällt, emittiert es Strahlung. Die Anzahl der Zerfälle pro Sekunde ist die Aktivität. Sie wird in Becquerel (Bq) angegeben (Mortimer 2010d). Um die Strahlenschäden berechnen zu können, ist die Energiedosis (D) wichtig. Sie setzt sich aus der absorbierten Energie (E) pro kg Körpergewicht (m) zusammen (D=E/m). Dabei ist 1 Gray (Gy) gleich 1 Joule absorbierter Energie pro 1 kg Masse. Für die biologischen Strahlenschäden muss man aber noch die unterschiedlichen Schädigungspotenziale der jeweiligen Strahlung mit gewichten. Dafür hat man den Strahlungs-Wichtungsfaktor (Wr) eingeführt. Dieser Faktor vergleicht die verschiedenen Schädigungspotenziale der einzelnen Strahlenarten in Bezug auf das Schädigungspotenzial von Photonen jeglicher Energie.

Tabelle 2: Wichtungsfaktor der verschiedenen Strahlungen und ihrer Schädigungspotentiale (TU Darmstadt) (KeV: Kiloelektronenvolt; MeV: MegaelektronenVolt)

Strahlenarten und Energiebereiche	**Wichtungsfaktor**
Photonen (Röntgen-, Gammastrahlen)	1
Elektronen	1
Protonen > 2 MeV	5
Neutronen < 10 KeV oder > 20 MeV	5
Neutronen 10-100 KeV oder 2-20 MeV	10
Neutronen 100 KeV bis 2 MeV	20
Alpha Strahlung	20

Da die unterschiedlichen Organe im Körper verschieden sensibel gegenüber einer gleichbleibenden Organdosis reagieren, braucht man einen Gewebe-Wichtungsfaktor (Wt) um das Schadenspotenzial in den einzelnen Organen miteinander vergleichen zu können. So ist die effektive Dosis (E) eine Multiplikation aus dem Gewebe-Wichtungsfaktor (Wt) und der Organdosis (H) (E=Wt*H). Besonders empfindlich sind die Gonaden.

Tabelle 3: Gewebe-Wichtungsfaktoren bestimmter Organe [37]

Gewebe-Wichtungsfaktor	**Wert**
Gonaden	0.2
Dickdarm, Knochenmark, Lunge, Magen	0.12
Blase, Brust, Leber, Schilddrüse, Speiseröhre	0.05
Haut, Knochenoberfläche	0.01

Mit dem Wichtungsfaktor (Wr) wird die Energiedosis multipliziert, um die Äquivalentdosis (H), die auch Organdosis genannt wird, zu berechnen (H=D* Wr). Die Äquivalentdosis wird in Sievert (Sv) angegeben. Ein Beispiel zum besseren Verständnis: Falls ein 1 kg schwerer Hase eine Energiemenge von 1 Joul gamma-Strahlung absorbiert, hätte er eine Energiedosis von 1 Gy erhalten, was in diesem Fall auch eine 1 Sv Äquivalentdosis entspricht. Absorbiert dieser Hase aber 1 Joul an alpha-Strahlung, die innerhalb des Körpers wirkt, so hat er zwar eine 1 Gy Energiedosis erhalten, aber dies entspricht einer Organdosis von 20 Sv. Das heißt, dass alpha-Strahlung bei gleich großer Energiedosis einen 20 fach größeren Strahlenschaden im Körper verursacht.

Die natürliche Strahlenbelastung in Deutschland wird mit 2,1 mSv pro Jahr angegeben. Hinzu kommen noch Strahlenexpositionen, die durch zivilisatorische Einflüsse verursacht werden.

Tabelle 4: Strahlenbelastung durch natürliche und zivilisatorische Strahlenexpositionen (Bernhard-Ströl et al. 2013a)

Natürliche Strahlenexposition	**Wert in mSv**
Kosmische Strahlung (Auf Meereshöhe)	0.3
Terrestrische Strahlung	0.4
Inhalation von Radonprodukten (Hauptsächlich in Wohnräumen)	1.1
Ingestion natürlicher radioaktiver Stoffe (besonders C14 und K40; auch Uran)	0.3
Gesamt	2.1
Zivilisatorische Strahlenexposition	**Wert in mSv**
Fallout von Kernwaffenversuchen	0.01
Reststrahlung vom Tschernobyl Unfall	0,011
Von kerntechnischen Anlagen	0,01
Medizinisch diagnostische Anwendungen	1,9
Gesamt	circa 1,9

Die mit 1,9 mSv angegebene Strahlenbelastung der medizinisch diagnostischen Anwendungen ist auf alle Bürger gemittelt berechnet und setzt sich aus Röntgen-Diagnostiken, wie Computertomographien und Röntgenbildern zusammen. Hinzu kommen die nuklearmedizinische Diagnostiken, wie die

Positronenemissionstomographie und die Szintigraphie. Eine Standard -Röntgen Thorax Untersuchung in 2 Ebenen verursacht eine Strahlenbelastung von 0,1 mSv und eine Computertomographie-Aufnahme des Thorax 8 mSv [126]. Nach der deutschen Strahlenschutzverordnung darf ein normaler Bürger nicht mehr als 1 mSv Strahlung pro Jahr pro kg Körpergewicht zusätzlich zu der natürlichen Strahlenbelastung abbekommen. Bei Berufstätigen, die mit Radioaktivität umgehen, liegt der Maximalbereich bei 20 mSv (Mortimer 2010e).

Die Schwellendosis für erste klinische Symptome liegt bei einer Strahlenbelastung von circa 250 mSv. Außerdem ist ab dieser Schwelle mit einem erhöhten malignen Entartungsrisiko zu rechnen. Ab 750 mSv treten vorübergehende Schäden an schnell wachsenden Zellen auf, die sich nach einer Latenzzeit durch Haarausfall, Schleimhautläsionen oder Magen-Darmerkrankungen bemerkbar machen. Ab 5 Sv sterben innerhalb von einigen Wochen 50 % der betroffenen Personen. Ohne medizinische Behandlung sind Strahlendosen ab 7 Sv immer letal. Die auftretenden Symptome fangen mit Übelkeit und Erbrechen an und später kommen Schleimhautläsion und Hämorrhagien im Gastrointestinaltrakt hinzu. Zusätzlich werden besonders Stammzellen geschädigt, was eine Panzytopenie verursachen kann (Feindegen 2006).

Urankonzentrationen im Körper und in Lebensmitteln

Da Uran in der Natur frei vorkommt, nehmen wir Uran über die Nahrung auf, über das Trinkwasser und die Atemluft. Uran wird hauptsächlich über die Niere ausgeschieden und hat auf den ganzen Körper gesehen eine biologische Halbwertszeit von circa 100 Tagen. Dabei variiert sie stark in den einzelnen Organen. Der Knochen hat mit 300 Tagen die längste Halbwertszeit (De Gruyter 2007). Er speichert ungefähr 70 % der Urankonzentration im Körper. Die jährliche Strahlenbelastung durch Ingestion von Radionukliden beträgt genau 0,29 mSv. Aufgeteilt wird die Belastung hauptsächlich durch Kalium 40 mit 0,17 mSv und den Radionukliden der Uran- und Thoriumzerfallsreihen, die mit 0,12 mSv zu Buche schlagen [202]. Von den 0,12 mSv gehen nur 0,007 mSv auf das Konto von U238

und U234. Der Rest entsteht hauptsächlich durch Blei 210 und Polonium. Die Aktivität von U238 ist in den Knochen mit 100 mBq/kg am höchsten. Die Nieren besitzen den zweithöchsten Wert mit 30 mBq/kg, danach folgt die Lunge mit 20 mBq/kg, die Leber mit 3 und das Muskelgewebe mit 5 mBq/kg [203].

U238 hat in Deutschland eine Aktivität von 11 bis 330 Bq/kg im Boden und 0,3 bis 1,7 µBq/m³ in der Luft. Den Hauptteil der durch Atmung verursachten Strahlenbelastung von 1,26 mSv macht Radon mit 1,15 mSv aus. Mit nur 0,000047 mSv Strahlenbelastung durch eingeatmetes U238 und U234 ist die natürliche Uranbelastung durch die Luft zu vernachlässigen [204].
Im Trinkwasser werden vom Bundesamt für Strahlenschutz eine mediane Radioaktivität von circa 5,9 Bq/L angegeben. Davon werden im Schnitt 8,7 mBq/l durch Uranisotope verursacht. Die Aktivität von Uran im Meerwasser wird im Vergleich dazu mit 84 mBq pro Liter angegeben (Bernhard-Ströl et al. 2013b).
In Lebensmitteln liegt die Gesamtaktivität der radioaktiven Zerfälle bei 50 bis 380 Bq/kg [38]. Uran macht davon 0,020 Bq/kg aus.
Die Uranaktivität schwankt dabei je nach Lebensmittel von circa 0,002 Bq/kg bei Rindfleisch bis 0,022 Bq/kg bei Getreide und Blattgemüse (Bernhard-Ströl et al. 2013c). Paranüsse sind als Ausnahme zu werten, da sie schon allein eine mittlere Aktivität von 1,4 Bq/kg für U238 aufweisen und eine Gesamtaktivität von fast 150 Bq/kg haben [39]. Ein Verzehr von zwei Paranüssen pro Tag würden eine Äquivalentdosis von 0,16mSv pro Jahr ausmachen. Im Vergleich dazu ist der Fallout von Kernwaffen mit circa 0,01mSv sehr klein.

1.2.2 Niere

Nierenphysiologie

Die Informationen der Nierenphysiologie wurden sofern nicht anders zitiert aus dem Physiologiebuch (Klinke 2010a) entnommen.

Durchblutung:
Die Nierendurchblutung wird mit 20 % des gesamten Herzzeitvolumens angegeben.

Das ergibt einen renalen Blutfluss von 1200 ml/min. Bei einem zusammengefassten Gewicht beider Nieren von circa 300 g bedeutet dies eine Durchblutung von 400 ml/min/100 g. Das ist ein sehr hoher Wert in unserem Körper. Der Sauerstoffverbrauch ist mit 18 ml/min eher gering. Das heißt, dass trotz starker Durchblutung nur 7 % des antransportierten Sauerstoffs verbraucht wird. Bei einer normalen arteriellen Sauerstoffsättigung von 211 ml Sauerstoff pro Liter Blut macht das eine arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AVDO2) von 15 ml/l. Dieser niedrige Wert lässt darauf schließen, dass die Niere nicht wegen ihres Metabolismus so stark durchblutet wird. Der renale Blutfluss verteilt sich zu 93 % auf den Cortex und zu 7 % auf die Medulla, wobei in der innere Medulla nur 1 % des Blutflusses ankommt. Deswegen ist die innere Medulla der Niere auch sehr empfindlich im Hinblick auf Hypoxien.

Glomeruläre Filtration:

Die Niere produziert circa 180 l Primärharn pro Tag, der auch Ultrafiltrat genannt wird. Das ist die Menge, die von den glomerulären Kapillaren aller Nephrone filtriert wird. Diese Menge wird Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) genannt und wird mit 85-135 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche angegeben. Rechnet man dies für einen Tag hoch erhält man ungefähr die genannten 180 Liter. Mehr als 99 % davon werden wieder resorbiert, so dass letztendlich nur 1,5 Liter Urin die Blase erreichen. Die Nierenfunktion kann man sich grob so vorstellen, dass sie das gesamte proteinfreie Blutplasma 50 mal pro Tag abscheidet und alle Stoffe, die der Körper braucht, wieder resorbiert.

Die Niere kann Stoffe frei filtrieren oder aktiv resorbieren und sezernieren. Die Filtration erfolgt über eine Basalmembran im Glomerulum. Freie Filtration bedeutet, dass Stoffe ungehindert die Filtrationsmembran passieren können. Außerdem dürfen sie im Tubulussystem weder sezerniert noch resorbiert werden. Der Aufbau dieses Filters besteht aus den Endothelzellen der Blutgefäßkapillaren, einer Basalmembran, die sich darüber befindet und den darauf sitzenden Podozyten. Die Podozyten sind Epithelzellen der Bowman-Kapsel. Die Basalmembran ist die

eigentliche Barriere. Sie besteht aus Kollagen und Glykoproteinen und besitzt 3-8 nm große Poren, die negativ geladen sind. Stoffe mit weniger als 4 nm Durchmesser, wie Wasser und Glucose, werden frei filtriert. Stoffe mit einem Durchmesser von 4-8 nm werden ladungsabhängig filtriert. In diese Kategorie fällt z.B. Myoglobin, das zu 75 % filtriert wird und Albumin, das nur zu 0,03% filtriert und danach vollständig resorbiert wird. Größere Stoffe und kleinere Stoffe, die an größere gebunden sind, passieren normalerweise nicht den Filter. Durch eine Entzündung kann die negative Ladung verloren gehen, woraufhin ladungsabhängige Stoffe wie Albumin stärker filtriert und dadurch ausgeschieden werden.

Durch exogene Stoffe, die wie Inulin frei filtriert werden, kann über das Fick-Prinzip die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) berechnet werden. Dabei wird die pro Zeiteinheit glomerulär filtrierte Inulinmenge der pro Zeiteinheit ausgeschiedenen Inulinmenge gleichgestellt. Die filtrierte Menge von Inulin wird berechnet aus der GFR multipliziert mit der Inulinkonzentration im Plasma (PIn). Die ausgeschiedene Inulinmenge entspricht der Inulinkonzentration im Urin (UIn) multipliziert mit dem Urinzeitvolumen (V°In):
GFR * PIn=UIn * V°In.
Löst man diese Gleichung nach GFR auf, so erhält man:
GFR= UIn * V°In / Pin.
Dabei wird die rechte Seite der Gleichung Clearance genannt und in ml/min angegeben. Die Clearance kann als das Volumen an arteriellem Blutplasma verstanden werden, welches in der Zeiteinheit von einem gewissen Stoff gereinigt wird.
In der Medizin wird die GFR aus der endogenen Kreatininkonzentration im Serum abgeschätzt. Kreatinin ist das Abbauprodukt von Kreatin, das zur kurzfristigen Speicherung von Adenosintriphosphat (ATP) gebraucht wird. Es weist die oben beschriebenen Eigenschaften eines Filtrationsmarkers annähernd auf. Da es bei körperlicher Ruhe in konstanter Menge produziert wird, herrscht ein Gleichgewicht zwischen der Herstellung und der Ausscheidung. Wird die Ausscheidung gehemmt, indem die GFR sinkt, bildet sich ein neues Gleichgewicht mit einer erhöhten

Serumkreatininkonzentration [198].
Es existieren eine Reihe von Formeln, um die GFR möglichst exakt unter Berücksichtigung der Rasse, des Geschlechts und des Alters aus der Serumkreatininkonzentration zu berechnen oder abschätzen. An der Uniklinik Ulm wird zur Zeit die CKD-EPI Formel benutzt zur Abschätzung der GFR.

1.2.3 Krebs

Namensgebung und Definition

Der Name Krebs ist die griechische Übersetzung für karkinos (καρκίνος). Er wurde erstmals in Hippokrates Schriften erwähnt und auch von Galen genutzt. Dabei soll die betrachtete Wucherung mit ihren umgebenden Blutgefäßen ähnlich dem Meerestier Krebs ausgesehen haben [61].
Ins Lateinische übersetzt wurde aus cancer der Ursprung von Carcinoma, was Krebsgeschwür oder Taugenichts bedeutet [157].
Die Fremdwörter Tumor und Onkos beziehen sich auf eine Zunahme der Masse. Tumor kommt aus dem Lateinischen: tumor, tumoris, maskulin und wird mit Schwellung oder Geschwulst übersetzt [159]. Das griechische Wort onkos hat die wörtliche Bedeutung Volumen, Umfang und Tumor [158].

Im medizinischen Sprachgebrauch steht der Tumor für eine makroskopische Massenzunahme eines Gewebes. Diese kann hypertroph, hyperplastisch oder ödematösen Ursprungs sein (Riede et al. 2004). Die Neoplasie wird definiert als Hyperplasie mit Reaktionsverlust auf wachstumsregulierende Signale. Neoplasien können sowohl benigne als auch maligne sein.
Die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Neoplasien wird auf Basis unterschiedlicher Merkmale getroffen. Kriterien für die Benignität sind gut differenzierbare, abgekapselte Zellen ohne invasives Wachstum oder Metastasierung mit langsamer Wachstumskinetik. Kriterien für Malignität sind invasives Wachstum und Ausbreitung bei meist schnelleren Wachstumsraten mit atypischen Mitosen (Aneuploidie), Metastasierungen und Verlust der Enddifferenzierung bis hin zur Anaplasie.

Pathologie

Die Proliferation der Zelle wird durch viele verschiedene Mechanismen reguliert. Geraten nur wenige Zellen aus den Fugen kann sich der Organismus oder die Zelle selbst im Zellzyklusarrest halten oder die Apoptose einleiten. Entartet die Zelle jedoch stärker, kann eine nicht regulierbare Zellvermehrung entstehen.

Eine Zelle braucht mehrere verschiedene Mechanismen, um zu einer malignen Tumorzelle zu werden. Hauptsächlich greift sie dabei auf folgende Mechanismen der Entartung zurück:

- Missachtung proliferationsregulierender Signale
- Verlust der Zellzykluskontrolle
- Vermeidung der Apoptose
- Flucht aus der replikativen Seneszenz
- Genetische Instabilität
- Differenzierungsverlust
- Induktion der Angiogenese
- Invasions- und Metastasierungspotenzial
- die Immune Evasion.

Diese Mechanismen werden im Einzelnen weiter unten ausgeführt. Sie entspringen einer Veränderung der Zell-DNA. Diese Veränderung kann vererbt worden sein oder während des Lebens erworben. Man spricht von Mutation. Dabei spielen Kanzerogene eine Rolle. Dies sind Stoffe, die direkt oder indirekt einen Zellschaden verursachen. Beispiele hierfür sind Asbeste, Aflatoxine, Benzole, bestimmte Viren wie HPV 16 oder 18, EBV, Hepatitis B und C Viren, ultraviolette und ionisierende Strahlung, Schwermetalle wie Arsen, Chrom, Nickel, Kadmium oder Uran, Hormone wie Östrogene oder Androgene und auch Alkohol und Nikotin (Stricker 2007a).

Bei der *Missachtung proliferationsregulierender Signale* sind hauptsächlich Protoonkogene beteiligt. Diese steuern das Zellwachstum und die Differenzierung der Zelle. Beim Regulationsverlust der Protoonkogene, werden proliferative Signale überexprimiert. Die Protoonkogene werden ab da Onkogene genannt. Der Umwandlung zu Onkogenen gehen DNA -Änderungen voraus. Diese sind hauptsächlich strukturelle Chromosomenaberrationen oder Punktmutationen. Zu den strukturellen Chromosomenaberrationen zählen Gen-Amplifikationen, Deletionen oder chromosomale Umlagerungen, die Translokationen genannt werden.
Zu den Protoonkogenen gehören Wachstumsfaktoren, sowie deren Rezeptoren und weiterleitende Signalproteine, wie zum Beispiel das Ras-Protein oder die Tyrosinkinase. Des weiteren gehören Cycline und Cyclin-abhängige Kinasen dazu, die den Zellzyklus regulieren. Zuletzt zählen noch Transkriptionsfaktoren, wie zum Beispiel das c-myc-Gen zu den Protoonkogenen, welches intranukleäre Gene aktiviert, um den Zellzyklus in die Synthesephase zu bringen (Schlosser 2004).

Der *Verlust der Zellzykluskontrolle* entsteht hauptsächlich durch Fehlfunktionen der Tumorsuppressorgene. Das sind Gene, die den Zellzyklus an speziellen Stellen stoppen und ihn nur auf gewisse Reize hin weiter laufen lassen. Bei Hypoxien oder DNA-Schäden wird z.B. p53 aktiviert. Es kann über den CDK-Inhibitor p21 den Zellzyklus vor der Synthesephase arretieren und DNA-Reparaturen ermöglichen. Bei zu großen oder irreparablen Schäden kann p53 weiterhin die Apoptose einleiten durch Induktion des Apoptose-fördernden BAX-Proteins (Stricker 2007b).

Die *Vermeidung der Apoptose* gelingt durch Hemmung proapoptotischer Signale oder Induzierung von antiapoptotischen Proteinen. Die Apoptose kann extrazellulär über Tumornekrosefaktor- (TNF) Rezeptoren, wie dem CD95 Fas-Rezeptor, aktiviert werden. Dieser initiiert über Zwischenschritte die Initiatorcaspase 8, die wiederum die Executorcaspase 3 aktiviert, die die Apoptose durchführt. Intrazellulär kann das durch p53 aktivierte BAX-Protein mitochondrielles Cytochrom-c ausströmen lassen, das sich daraufhin mit cytosolischem APAF-1 verbindet. Diese

Verbindung regt die die Initiatorcaspase 9 an, welche wiederum die Executorcaspase 3 aktiviert.

Zellen können sich normalerweise nur ungefähr 65 mal teilen. Danach kommt die Zelle in einen dauerhaften Zellzyklusarrest mit normalen Stoffwechselfunktion. Das heißt, die Zelle lebt normal weiter, kann sich aber nicht mehr teilen. Dieser Zustand wird replikative Seneszenz genannt. Verantwortlich dafür sind die Telomere. Telomere sind repetitive DNA-Sequenzen am Ende der Chromosomen. Bei jeder DNA-Verdopplung verliert das Chromosom dabei ein Stück dieser Sequenz. Nur Stammzellen besitzen stark aktive Telomerasen, die die Telomere wieder verlängern. Wenn die Telomere zu kurz werden, wird dies durch DNA-Reparaturproteine erkannt, und der Zellzyklus wird durch p53 oder RB arretiert. Neoplastische Zellen haben zu über 85 % die Telomeraseaktivität wieder aufgenommen und ermöglichen dadurch die *Flucht aus der replikativen Seneszenz.* Ohne Telomerasen können DNA-Reparaturproteine die Enden zweier Chromosomen verbinden, um weitere DNA-Verluste bei zu kurzen Telomeren zu minimieren. Dadurch entstehen in den Anaphasen Strangbrüche, die die genetische Instabilität neoplastischer Zellen erhöhen. (Stricker 2007a)

Krebszellen besitzen eine hohe *genetische Instabilität*. Diese entsteht aus einer hohen DNA-Veränderungsrate im Vergleich zu normalen Zellen. Strukturelle oder numerische Chromosomenaberrationen sowie Punktmutationen gehören dabei zum Standardrepertoire. Ursachen sind meist nicht funktionsfähige Zellzykluskontrollpunkte oder defekte DNA-Reparaturmechanismen (Stricker 2013), [64].

Zellen mit terminaler Differenzierung haben meist sehr kleine oder gar keine Mitoseraten. Wenn eine differenzierte Zelle entartet, ist das ein Zeichen für den Verlust ihrer ursprünglicher Funktionen. Je stärker differenzierte Zelle entarten, desto stärker sind auch deren zelluläre Mechanismen verändert. Mechanismen der Apoptose und der eigentlichen Funktionen der Zellen gehen verloren, und es

werden schnellere Teilungsraten und Vermeidungsmechanismen gegen die Zellzerstörung dazugewonnen. Die Tumorzellen verlieren ihr vorheriges mikroskopisches Erscheinungsbild und werden zur anaplastischen Zellen, die den größten Differenzierungsverlust besitzen. Die Aggressivität von Tumorzellen nimmt also zu, je stärker der *Differenzierungsverlust* ist.

Ab einer Größe von 1-2 mm Durchmesser kann die Tumormasse den Nährstoff- und Metabolitentransport nicht mehr allein durch Diffusion bewältigen. Ohne neue Blutgefäße nekrotisieren die inneren Zellen der Tumormasse. Normalerweise gibt es ein Gleichgewicht zwischen Pro- und Contraangiogenetischen Faktoren im Gewebe. Der wichtigste proangiogenetische Faktor ist VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Es wird exprimiert durch cytosolische HIF-1-alpha (Hypoxia Inducible Factor) Proteine, die bei hypoxischen Zuständen die nukleäre Genexpression einleiten und die Gefäßzellen proliferieren lassen.

Häufigste Nierentumore

Im Jahr 2010 gab es in Deutschland circa 150 000 neu diagnostizierte Nierentumore und 5 000 Sterbefälle.
Die Nierenzellkarzinome (NZK) machen 90 % der bösartigen Nierentumore des Erwachsenen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen dem 68. und dem 71. Lebensjahr. Männer sind fast doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 76 % (Robert Koch Institut 2013a). Bewiesene Risikofaktoren sind das männliche Geschlecht, Adipositas, Östrogene, Petroleumexpositionen, Cadmium- oder Asbestexposition, Zystennieren und das von-Hippel-Lindau-Syndrom. Die häufigsten klinischen Symptome sind Hämaturie, Flankenschmerzen oder eine tastbar vergrößerte Niere. Diese Symptome tauchen jedoch relativ spät auf (Bühling 2008a).
Die Nierenzellkarzinome entstammen den Epithelien des Nierentubulussystems. Sie werden hauptsächlich in drei Klassen eingeteilt. Das klarzellige NZK tritt mit circa 75 % am häufigsten auf. Es entstammt dem proximalen Tubulus und hat den Namen wegen des hellen mikroskopischen Aussehens. Es wächst sogar entlang der Vena

renalis. Das papilläre NZK kommt ungefähr zu 15 % vor, das chromophobe NZK zu 5 %.

Der Wilmstumor, der auch Nephroblastom genannt wird, tritt besonders oft bei Kindern unter 10 Jahren auf. Er besteht aus verschiedenen Zell- und Gewebskomponenten, die alle von mesodermalen Zellen abstammen (Alpers 2013).

Zu den gutartigen Nierentumoren zählt hauptsächlich das Nierenadenom. Es besteht aus scharf abgrenzbaren Knoten epithelialen Ursprungs und befindet sich meist am Nierencortex. Der Unterschied zum bösartigen Nierenkarzinom ist die langsame Wachstumsrate. Ab einer Größe von circa 2 cm kann das Nierenadenom jedoch metastasieren. Bei Obduktionen werden bei jeder 10-ten Person Nierenadenome gefunden (Bühling 2008a).

Ein weiterer gutartiger Tumor ist das Nierenonkozytom. Es handelt sich um einen langsam wachsenden, braunfarbenen Tumor epithelialen Ursprungs. Die Braunfärbung entsteht durch die stark vergrößerten Mitochondrien. Das Nierenonkozytom macht circa 5 % aller Nierentumore aus.

Nomenklatur und Statistiken

Für die Nomenklatur der Neoplasien werden meist die lateinischen oder griechische Namen des Ursprungsorgans genommen und mit dem Suffix -om bzw. -karzinom verbunden. Benigne Tumore enden hauptsächlich mit -om, wie z.B. Leiomyom, Lipom, Pappilom, Fibrom, Adenom, während maligne Neoplasien epithelialen Ursprungs das Suffix -karzinom tragen. Tumore mesenchymalen Ursprungs bekommen das Suffix -sarkom (Bühling 2008b).

Die 3 häufigsten Krebsneuerkrankungen in Deutschland sind Prostatakrebs bei Männern sowie Brustkrebs bei Frauen an erster Stelle, danach folgt der Lungen- und Darmkrebs [169].

Das Lebenszeitrisiko für eine Krebserkrankungen beträgt in Deutschland für Männer 51 % und für Frauen 43 %. Das Lebenszeit-Sterberisiko liegt männlicherseits bei 26 % und weiblicherseits bei 20 %.
Insgesamt sind in Deutschland im Jahr 2010 gerundet 218 000 Menschen an Krebs gestorben. Von insgesamt knapp 859 000 Sterbefällen sind das ungefähr 25 % auf Kosten der Neoplasien. Damit lag im Jahr 2010 die Todesursache „Krebs“ auf Rang zwei. Auf Rang eins war mit 41 % aller Todesfälle die Ursache Herz-Kreislauferkrankungen [183].

Während Hoden-, Schilddrüsen- oder Brustkrebs eine gute 5-Jahres-Überlebensrate von über 70% besitzen, sind Bauchspeicheldrüsen-, Leber-, oder Lungenkrebserkrankungen mit 5-Jahres-Überlebensrate von unter 20% deutlich gefährlicher [170]. Die individuellen Tumorstadien und -histologien spielen bei den Heilungschancen eine wichtige Rolle.

Die drei häufigsten Tumore, an denen Männer im Jahr 2010 gestorben sind, sind in absteigender Reihenfolge Lungen-, Darm-, und Prostatakrebs. Bei Frauen waren es Brust-, Lungen- und Darmkrebs [171].

1.2.4 Renale Biomarker und Schwermetalle

Im folgenden sollen Informationen über die verwendeten renalen Biomarker und Basiswissen über Schwermetalle vermittelt werden.
Beta-2-mikroglobulin (BMG) ist ein 11800 Da großes Protein, das zu den Mittelmolekülen gezählt wird. Es ist der nicht kovalent gebundene Teil des Klasse I Major-Histocompatibility- Komplexes (MHC). BMG wird glomerulär frei filtriert und tubulär zu über 99 % resorbiert und abgebaut. Erhöhte BMG-Werte im Urin können deshalb als Marker genommen werden für tubuläre Nierenschäden. Ein erhöhter BMG-Wert kann aber auch bei erhöhtem Zellzerfall im Körper entstehen. Das Schwermetall Cadmium erzeugt neben der Glukosurie, Polyurie und Osteoporose auch eine starke BMG-Proteinurie (Kuhlmann u. Mettang 2008). Erhöhte Proteine im Urin sind Leitsymptome vieler renaler Erkrankungen. Jedoch

gibt eine Proteinurie im Gegensatz zu BMG keinen Hinweis auf den Ort des Nierenschadens, da sowohl glomeruläre als auch tubuläre Proteinurien existieren. Auch ist bei einer Proteinurie nicht gesagt, dass überhaupt ein renaler Schaden vorliegt, da auch Überlaufs- oder postrenale Proteinurien vorkommen. Eine Proteinurie ist insofern ein hinweisendes, aber nicht ausreichendes Symptom renaler Schädigung.
Glukose im Urin ist zu allererst ein Zeichen für Diabetes. In diesem Fall kann die hohe glomerulär filtrierte Menge an Zucker nicht im proximalen Teil des Tubulussystems resorbiert werden. Wenn der proximale Teil des Tubulussystems geschädigt ist, kann aber die Glukosurie ein Zeichen von tubulären Nierenschäden sein.
N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (NAG) ist ein lysosomales Enzym, das wegen seiner Größe von 140 kDa nicht glomerulär filtriert wird. Tubuluszellen besitzen das Enzym NAG. Bei tubulärem Schaden kann das Enzym in den Harn fliesen und dort nachgewiesen werden (Bosch 1989). NAG kann dadurch als tubulärer Marker der Nephrotoxizität genutzt werden.

Schwermetallvergiftungen des Körpers entstehen durch Metalle mit einer Dichte von mindestens 4,5 g/cm³. Schwermetalle können durch verschiedene Ionenkanäle in die Zelle gelangen, sind reaktiv und haben die Tendenz, negative Anteile von Molekülen oder Proteinen zu binden (Mortimer 2007b). Die Symptome verschiedener Schwermetallvergiftungen sind nicht einheitlich und von der aufgenommenen Konzentration sowie dem Typ des Schwermetalls abhängig. Eine Bleivergiftung geht einher mit Müdigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen, Verdauungsproblemen, Blutarmut, Nephrosklerose, ZNS-Schäden, Bluthochdruck und einen schieferblaugrauen Saum am Zahnfleisch. Hingegen kann eine Kupfervergiftung eine Leberzirrhose, Parkinson ähnliche Symptome, Persönlichkeitsveränderungen wie z.B. Depressionen und einen gelb- oder grünbraunen Kayser-Fleischer-Kornealring verursachen (Kroll et al. 2003). Typische Uranvergiftungssymptome am Menschen sind nicht bekannt.

1.3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Diese Fragestellungen waren und sind der Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit. Hierauf Antworten zu finden ist das Ziel meiner Analysen. Durch den längeren Zeitraum industrieller Urannutzung ist es heute möglich, Langzeitschäden von Menschen mit erhöhter Uranexposition auszuwerten: Ideale Bedingungen, um sich mit dem Thema der erhöhten menschlichen Uranexposition wissenschaftlich auseinanderzusetzen.

Wenn in dieser Arbeit von Uranexposition gesprochen wird, so ist primär eine Exposition mit elementaren oder molekularen Uranisotopen gemeint. Natürlich vorkommende Uranisotope haben Halbwertszeiten von mindestens 248 000 Jahren, deshalb spielen bei Uranaufnahme im Körper die Zerfallsprodukte eine vernachlässigbare Rolle. Auch wenn ein Exposition durch Uran immer auch eine Exposition durch dessen Zerfallsprodukte bedeutet, wird in dieser Arbeit genau differenziert werden zwischen Hauptexposition durch Uran oder durch dessen Zerfallsprodukte. Der Fokus dieser Arbeit liegt bei den Auswirkungen der Exposition mit Uran, nicht aber den Konsequenzen der Exposition bei zu hohen Zerfallsproduktkonzentrationen. Am Beispiel untertage fördernder Uranminen sollen die Konsequenzen dieser Fokussierung kurz adressiert werden: Aus Studien über deutsche Wismut-Uranminenarbeiter ist bekannt, dass Lungenkrebs mit der Radonbelastung und der Quarzstaubbelastung signifikant ansteigt (Walsh et al. 2015). In diesem Fall ist die karzinogene Hauptnoxe Radon (ein Zerfallsprodukt von Radium, das auch in der Zerfallsreihen von Uran und Thorium vorkommt) und Quarzstaub und nicht das Element Uran. Deshalb fliessen in diese Metaanalyse keine Studien von Arbeitern aus Uranminen ein. Studien von Arbeitern in Atomkraftwerken und Wiederaufbereitungsanlagen werden ebenso ausgeschlossen, da in aktiven oder verbrauchten Brennelementen die Aktivität der Zerfallsprodukte um mehrere Größenordnungen höher ist als das verbliebene Uran. Folglich werden in dieser Arbeit bei der Analyse des Tumorrisikos nur Studien von Arbeitern genommen, deren Hauptexposition sich auf Uran konzentriert. Die entsprechenden Arbeitsbereiche der Arbeiter reichen von der Uranerzverarbeitung bis zu der

Herstellung verschiedener Uranendprodukte. Bei der Analyse der Nephrotoxizität werden neben Studien uranexponierter Arbeiter noch Studien von über das Trinkwasser uranexponierten Personen und von Soldaten mit gesichertem Uranmunitionsbeschuss verwendet. Näheres zur Abgrenzung im Kapitel 2 sowie 4.2.

Zusammengefasst soll die vorliegende Dissertation „Tumorrisiko und Nephrotoxizität bei Uranexposition“ durch eine Metaanalyse veröffentlichter epidemiologischer Studien einen Beitrag zur wissenschaftlichen Untersuchung und Bewertung der Gefahren der Uranexposition für den Menschen liefern. Dabei gilt das Hauptaugenmerk den Tumorerkrankungen und renalen Schäden. Vereinfacht ausgedrückt geht es in der vorliegenden Arbeit um die Beantwortung der beiden folgenden Fragestellungen:

1. Ist eine erhöhte chronische Uranbelastung kanzerogen für den Menschen?
2. In wie fern und wie stark wird dadurch die Niere geschädigt?

2. Material und Methodik

2.1 Methodik

Die Frage des Tumorrisikos und der Nephrotoxizität bei Uranexposition kann durch Tierexperimente untermauert werden. Tierstudien sind gedacht als Annäherungsmodell für Reaktionen des menschlichen Körpers. Sie lassen aber keine endgültigen Rückschlüsse zu bzgl. der Reaktion des menschlichen Organismus. Deshalb bleiben Tierexperimente unberücksichtigt. Ausschließlich Untersuchungen der Uranexposition auf den Menschen werden für diese Arbeit herangezogen.

Mit epidemiologischen Studien lassen sich Zusammenhänge zwischen Exposition und Erkrankung erkennen. Um Wechselwirkungen zwischen Uranexposition und Krebserkrankungen ermitteln zu können, werden entsprechende Studien über Personen gesucht, die hauptsächlich durch ihre Arbeit mit Uran in Kontakt gekommen sind. Dies erlaubt jedoch keine genaue Dosisbestimmung, ab welcher mit Erkrankungen zu rechnen wäre, da bei epidemiologischen Studien die Menge des absorbierten Urans der einzelnen Person nicht ermittelt wird und nach der Exposition nur sehr ungenau bestimmbar ist. Solche Studien lassen aber eine wissenschaftlichen Einschätzung zu, ob Personen, die nach heutigem Verständnis einer erhöhten chronischen Uranbelastung ausgesetzt wurden, gesundheitlich gefährdeter sind als Kontrollgruppen.

Uran wird durch Haut, Darm und Lunge absorbiert. Es lagert sich an verschiedenen Stellen des Körpers ab und wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Die Niere ist daher besonders belastet. Ihre Gefährdung bildet einen der beiden Schwerpunkte dieser Arbeit. Diese renale Belastung müsste zu identifizieren sein über Veränderungen von renalen Biomarkern, über vermehrte renale Tumorerkrankungen und über Nierenschäden, die zur Dialyse führen. Der andere Fokus ist auf weitere körperliche und hämatologische Krebserkrankungen gerichtet.

Hierbei soll ermittelt werden, ob und welche Tumore bei uranexponierten Personen vermehrt auftreten.

2.1.1 Procedere der Metaanalyse

Für beide Schwerpunktthemen dieser Arbeit erhalten wir unsere Ergebnisse durch Metaanalysen von Studien, die mit PubMed gefunden wurden. PubMed ist eine Suchmaschine für verschiedenste medizinische Veröffentlichungen der National Library of Medicine, die zum amerikanischen National Institue of Health gehört. Die Suchmaschine gibt die Quelle, die Überschrift und eine kurze Zusammenfassung von veröffentlichten internationalen Studien zu dem gesuchten Thema an (Miles 2011).

Die Metaanalyse basiert auf dem Programm RevMan 5.3 der Cochrane Collaboration. Die Cochrane Collaboration ist ein Netzwerk verschiedenster Akademiker, die sich der evidenzbasierten Medizin verschrieben haben. Sie erstellen systematische Übersichtsarbeiten wie diese Metaanalyse. Das Programm RevMan 5.3 ist eine frei zugängliche Software aus dem Jahr 2014 zum Erstellen und Berechnen der Metaanalysen [52].

Der erste Schwerpunkt, die krebsbedingten Veränderungen durch Uran, wird in drei Abschnitte unterteilt. Die ersten zwei Abschnitte beinhalten eine Metaanalyse standardisierter Mortalitätsraten (SMR). Sie wird im ersten Abschnitt von verschiedenen malignen Tumorsorten uranexponierter Personengruppen gemacht, im zweiten Abschnitt von Menschen, die im Umland von Uranverarbeitungsanlagen leben. Im dritten Abschnitt ist zum Vergleich eine Metaanalyse standardisierter Krebsinzidenzen uranexponierter Personen beigefügt.

Während die Mortalität die Gesamtzahl der Todesfälle in einem Zeitabschnitt angibt, dividiert durch die Personenzahl, die zu Beginn des Zeitabschnittes unter Risiko steht, lässt die SMR einen Vergleich der Mortalität einer uranexponierten Kohorte mit einer Kontrollgruppe zu. Die Mortalitätsrate gibt die beobachten Todesfälle der Kohorte dividiert durch die erwarteten Todesfälle wieder. Die erwarteten Todesfälle werden berechnet aus der Mortalität einer Kontrollgruppe,

z.B. aus der Landesmortalität für bestimmte Krebsarten, unter der Beachtung der Altersverteilung der exponierten Kohorte (Ressing et al 2010). In das Programm RevMan werden dabei die beobachteten Todesfälle, die erwarteten Todesfälle und die Gesamtzahl der exponierten Personen aus den einzelnen Studien übertragen. Die Ergebnisse des Programms veranschaulichen, inwieweit uranexponierte Personen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe vermehrt oder vermindert durch eine der oben genannten Krebsarten gestorben sind und ob dies statistisch signifikant ist.

Für die standardisierte Krebsinzidenz zählt dasselbe Procedere wie für die SMR. Die Inzidenz gibt die Zahl der Neuerkrankungen dividiert durch die Personenanzahl, die unter diesem Risiko steht, innerhalb eines Zeitabschnittes wieder.

Der krebsbedingte Schwerpunkt wird durch Kohortenstudien abgedeckt. Für das Programm RevMan werden Dichotome Datentypen ausgewählt. Sie werden mittels Mantel-Haenszel Schätzer errechnet und als Risk Ratio ausgegeben.

Den zweiten Schwerpunkt dieser Arbeit bilden die renalen Veränderungen durch Uran. Nierenschäden, die nach langer Zeit auftreten, sollen erfasst werden durch Metaanalyse standardisierter Mortalitätsraten in Folge von Nierenkrebs und von chronischem und akutem Nierenversagen.
Im zweiten Abschnitt dieses Schwerpunktes werden Metaanalysen nephrologischer Biomarkerveränderungen behandelt. Während für die Metaanalyse der SMR die wie oben beschriebene Vorgehensweise gilt, werden die Biomarker anders berechnet. Die dabei verwendeten Studien sind Querschnittsstudien. Für die Metaanalyse müssen die Biomarker-Durchschnittswerte der hoch- und niedrig- exponierten Gruppen in das RevMan-Programm eingegeben werden ebenso wie die Standardabweichungen und die Anzahl der untersuchten Personen beider Gruppen. Als Durchschnittswert wird in den verwendeten Studien üblicherweise das arithmetische Mittel gewählt. Eine Studie (Seldén et al. 2009) gibt als einzige die

geometrischen Mittelwerte anstatt der arithmetischen Mittelwerte aus. In der vorliegenden Arbeit sind beide Mittelwerte mit eingeflossen. Die Ergebnisse des Programms veranschaulichen, inwieweit sich die Biomarker uranexponierter Personen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe unterscheiden und ob dies statistisch signifikant ist.

Von zwei Studien (Zamora et al. 2009) und (Zamora et al. 1998) wurden die Biomarker- Rohdaten der einzelnen Personen im Programm OpenOffice Calc übertragen, um die Mittelwerte und Standardabweichungen zu berechnen. Während bei der einen (Zamora et al. 1998) die Einteilung in Hoch- und Niedrigexpositionsgruppe vorgegeben war, wurde bei der anderen(Zamora et al. 2009) die Einteilung mit einem Grenzwert von 0,1 µg Uranauscheidung im Urin pro Tag durchgeführt.

Die Studien von McDiarmid et al. 2000-2013 handeln von dem selben Pool von Golfkriegveteranen, die durch Eigenbeschuss mit abgereicherten Urangeschossen verletzt wurden. Aus dem Pool von 80 Personen kamen zu jeder Kontrollstudie ungefähr 35 Personen in unterschiedlicher Zusammensetzung. Um die Werte für die Metaanalyse nutzen zu können, ohne dass diese Personen mehrmals gewertet werden, wurden die arithmetischen Mittelwerte der zu jedem Biomarker vorhandenen McDiarmid et al. Studien gebildet und als „McDiarmid pooled“ in die Metaanalyse eingebunden.

Für das Programm RevMan wurde bei den Biomarkern der kontinuierliche Datentyp ausgewählt. Die Daten wurden durch die Statistische Methode der inversen Varianz verarbeitet. Auch hier wird ab einem Heterogenitätswert über 50 % das Analysemodell von „fixed effect“ zu „random effects“ verändert.

Wo immer bei den Eingaben erforderlich, wurde 1,0 g Kreatinin in 8,84 mmol umgerechnet [199]. Die Daten der Biomarker waren überwiegend mit zwei oder mehr Nachkommastellen angegeben und wurden einheitlich auf die zweiten Dezimale nach dem Komma gerundet. Die Daten der standardisierten Mortalitäts-

und Inzidenzraten besitzen bei den erwarteten Mortalitätsfällen meist eine Nachkommastelle. Da das Programm RevMan für die Dichotomen-Daten keine Kommastellen erlaubt, wurde hierbei einheitlich auf ganze Zahlen gerundet.

Das Konfidenzintervall wird, wie in der Medizin üblich, mit einem Konfidenzniveau von 95 % berechnet. Das bedeutet, dass der wahre Wert zu 95 % in dem berechneten Konfidenzintervall (CI) liegt. Die statistische Signifikanz wird nach dem 95 % CI bewertet.

In manchen Studien werden die Daten der SMR so umgerechnet, dass sie in die hier benutzten Kategorien der Krebsarten passen. So wurden beispielsweise in den Studien von McGeoghegan und Binks (2000) die Daten für die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) durch Subtraktion aus den Gesamtdaten der Leukämie und der Leukämie ohne CLL berechnet. Außerdem wurden bei der Studie NIOSH (2001) die beobachteten und erwarteten Uterus-Tumortodesfälle durch Addition der Todesfälle für Cervix uteri und für die anderen Teile des Uterus ermittelt; gleiches Vorgehen wurde bei den akuten und chronischen Nierenschäden angewandt.

2.1.2 Verwendete Statistik

Im Programm RevMan 5.3 der Cochran Collaboration sind die benötigten Werkzeuge zur Berechnung der Metaanalyse integriert. Nachdem im vorherigen Kapitel die Benutzung des Programms erläutert wurde, soll hier kurz auf die verwendeten statistischen Methoden eingegangen werden.
Die Inverse Varianz (IV) ist eine Methode um die unterschiedlichen Fallzahlengrößen der einzelnen Studien im Endergebnis der Metaanalyse zu berücksichtigen. Dabei wird ein Gewichtungsfaktor eingeführt eingeführt, der bei RevMan 5.3 die Inverse der Varianz ist (Hedges 1994).
Der Mantel-Haenszel (MH) Test ist eine Möglichkeit um Daten mehrerer 2 x 2

Kontingenztafeln zu analysieren. Diese Tafeln entstehen z.B. durch die Anzahl der Personen mit oder ohne Krebstod und der Anzahl der Personen mit und ohne Uranexposition. Die MH Analyse erlaubt dabei eine Schätzung der wahren Odds Ratio und dessen Konfidenzintervall. Zudem prüft die MH Analyse durch den Chi Quadrat Test, ob die jeweiligen, stratifizierten Odds Ratios gleich eins sind (Mantel 1963).

Im Vergleich dazu wird der mit I^2 vermerkte Heterogenitätstests dazu benutzt festzustellen, inwieweit die Ergebnisse durch eine einheitliche Effektgröße zufallsbedingt unterschiedlich ausfallen oder nicht. Dabei rangiert der I^2 Wert von 0 bis 100% [53]. Ab einem Heterogenitätswert von mehr als 50 % wird das Analysemodell von „fixed effects“ zu „random effects“ geändert. Diese Vorgehensweise wird allgemein empfohlen (Mayer B.). Die beiden Analysemodelle beeinflussen im Ergebnis die Weite des Konfidenzintervalls.

2.1.3 Forest Plot

Die Ergebnisse von Metaanalysen lassen sich unter anderem mit Forest plots grafisch darstellen. Forest plots bieten die Möglichkeit, die Effektschätzer und Konfidenzintervalle der einzelnen Studien sowie das Gesamtergebnis auf einen Blick zu erfassen. Im folgenden Beispiel (Abb. 1) gibt der Effektschätzer die durch die Uranexposition verursachte Änderung der Krebsmortalität an.

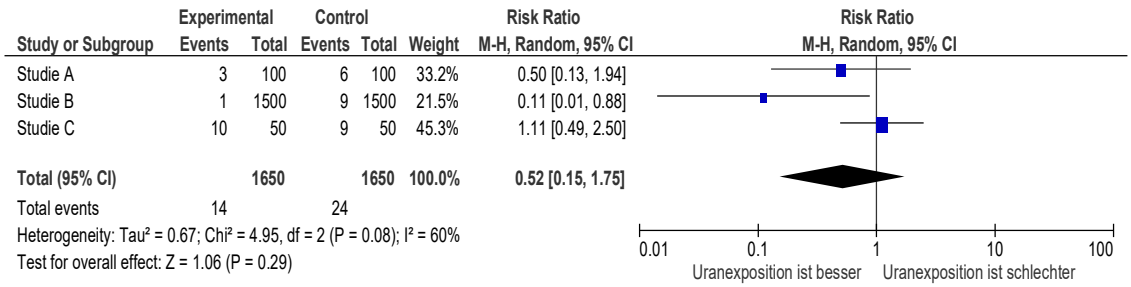

Abb 1: Forest plot zu Übungszwecken

Auf der linken Seite der Abb. 1 sind die einzelnen Studien mit den beobachteten Fällen und Personenzahlen der „Experimentellen“- und der „Kontroll“ -Gruppe

aufgelistet. Da in dieser Metaanalyse die Kontrollgruppe z.B. aus den Krebsmortalitätsraten des Landes berechnet wird, gibt sie die erwarteten Fälle an für eine Personengruppe, die der Experimentalgruppe in Alter und Größe gleicht. In der Mitte der Abb. 1 sind in der Spalte 'Risk Ratio' die Effektschätzer der einzelnen Studien und des Metaanalysen-Ergebnis aufgelistet. Auf der rechten Seite der Abb. 1 werden die Effektschätzer und deren Konfidenzintervalle grafisch abgebildet. Die blauen Rechtecke bilden dabei die Effektschätzer und zeigen je nach Größe des Rechtecks die Gewichtung der einzelnen Studien an. Die schwarzen Linien zeigen die Größe des Konfidenzintervalls auf. Der schwarze Rhombus illustriert das Ergebnis der Metaanalyse und des zugehörigen Konfidenzintervalls.

Die senkrechte Linie über der 1 ist eine grafische Hilfe zur Erkennung der Risikoeinschätzung und statistisch signifikanter Ergebnisse. Ein Effektschätzer von 1 bedeutet, dass sich die Experimentalgruppe nicht von der Kontrollgruppe unterscheidet. Falls sich der Schwerpunkt des Rhombus oder des Rechtecks links von der 1 befinden, hat die Expositionsgruppe ein kleineres Risiko als die Kontrollgruppe. Die urenexponierte Gruppe hätte demnach weniger Todesfälle durch Krebs. Falls sich die Schwerpunkte von Rhombus oder Rechteck rechts der 1 befinden, weist die Expositionsgruppe ein größeres Risiko auf. Um statistisch signifikante Ergebnisse zu erkennen, muss man darauf achten, ob die schwarze waagrechte Linie des Konfidenzintervalls komplett auf der linken bzw. rechten Seite der 1 liegt. Beispielsweise ist in der Studie B mit 95 %-iger Sicherheit das geringere Mortalitätsrisiko der Expositionsgruppe nachgewiesen. In diesem Fall wäre dies eine statistisch signifikante Risikoreduktion der Expositionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Entscheidend für die Beurteilung ist allerdings nicht das Ergebnis der einzelnen Studie, sondern das Gesamtbild und insbesondere, ob der Rhombus vollständig links oder rechts der 1 liegt.

2.1.4 Auswahlkriterien

Für diese Metaanalysen werden Studien benötigt, bei denen als unabhängige Variable die Exposition mit Uran über mehrere Jahre angegeben ist. Für die Suche wurde allein die Datenbank PubMed genutzt. Eingesetzt wurden dabei die in Tabelle 5 stehenden Suchwörter. PubMed lieferte hierfür insgesamt 2890 Veröffentlichungen. Der letzte Zeitpunkt der Suche ist der Dezember 2014. Es wurden keine Jahrgangsbeschränkungen gemacht.

Tabelle 5: Suchwörter für PubMeds Suchfunktion.

Angabe der gesamten Studientrefferanzahl und der Anzahl der im Endeffekt bearbeiteten Studien.

Suchwörter	**Treffer gesamt**	**In die engere Auswahl aufgenommen**
Uranium kidney	486	66
Uranium renal	227	13
Depleted uranium	521	61
Uranium carcinoma	117	10
Cancer uranium miner	303	18
Uranium drinking water	292	10
Uranium SMR	30	17
Uranium milling	105	10
Uranium processing	248	13
Uranium exposure mortality	230	20
Uranium water cancer	62	2
Uranium water risk	171	1
Nuclear fuel cancer	98	10
Durch Quellenangaben gefundene Studien		25
Gesamt	2890	276

Von den 2890 Publikationen kamen 276 in die engere Auswahl. Studien, die bereits bei einem vorangehenden Suchwort gefunden und in die engere Auswahl aufgenommen waren, werden nicht mehrmals in der engeren Auswahl mitgezählt. Für die engere Auswahl gelten folgende Kriterien:

- Es werden nur Studien in deutscher oder englischer Sprache verwertet.
- Es werden sowohl Studien bzgl. elementarer als auch solcher bzgl. molekularer Uranexpositionen einbezogen.
- Studien mit Expositionen aus der Zerfallsreihe des Urans werden so weit wie

möglich ausgeschlossen. Darunter fallen Studien über Arbeiter von Atomkraftwerken oder Uranwiederaufbearbeitungsanlagen und Studien über untertage arbeitende Uranbergarbeiter. Letzteres wird im Kapitel 4.2 näher erläutert.

Zuletzt wurde unter den Quellenangaben der in die engere Auswahl genommenen Studien nach weiterem Material gesucht. Dabei fanden sich zusätzliche 25 relevante Studien (Letzte Zeile in Tabelle 5).

Aus dem gewonnenen Pool von 276 Studien wurde die Eingabedaten für die Metaanalyse nach folgenden Regeln ausgewählt:

- Eine Personenkohorte darf nur einmal in der Metaanalyse repräsentiert sein.
- Falls es mehrere Studien über dieselbe exponierte Personenkohorte gibt, wird diejenige übernommen, die die längste Nachsorge hat. Ist der Personenumfang der Studie mit der kürzeren Nachsorge erheblich größer, wird die Studie mit dem größeren Personenumfang bevorzugt.
- Soweit möglich wurden Statistiken von Männern und Frauen gemeinsam benutzt. Auf Grund der Überrepräsentation von Männern in verschiedenen uranexponierten Arbeitsplätzen, bestehen mehrere Veröffentlichungen nur aus männlichen Daten. In diesen Fällen sind die Daten zum Wohl des Umfangs mitgewertet worden.
- Studien, die isoliert Kindermortalitäten oder -inzidenzen betrachten, gehen nicht in die Wertung mit ein.
- Falls in den einzelnen Studien Statistiken von verschieden exponierten Subgruppen angeboten werden, werden die Subgruppe mit der stärksten Exposition und der längsten Expositionszeit genommen.
- Die innere Uranbelastung wird der äußeren Uranbelastung vorgezogen. Während eine äußere Uranexposition durch Dosimeter bestimmt wird, wird bei Kohorten mit möglicher inneren Exposition meist die Uran-Urin-Exkretion gemessen, um die absorbierte Uranmenge abschätzen zu können. Die Dosimeterbestimmung der äußeren Uranbelastung ist mit hohen Unsicherheiten belastet, weil das Dosimeter alle möglichen Strahlquellen

(nicht nur Uran) erfasst. Da Uran ausschließlich Alpha-Strahlung mit geringer Reichweite emittiert, ist eine radioaktive Schädigung nur gegeben, wenn das Uran in den Körper gelangt.

- Die Sterblichkeitsraten einzelner Krebsarten werden bevorzugt mit Raten der näheren Umgebung verglichen. Oft werden uranexponierte Gruppen einer Studie mit Mortalitätsraten des ganzen Landes und des bewohnten Bundesstaates verglichen. In diesem Fall wird der Vergleich mit dem Bundesstaat präferiert. Die meisten Statistiken bieten dabei aber eine kleinere Auswahl an Krebsarten. Fehlende Krebsarten werden in diesen Fällen aus dem Mortalitätsratenvergleich des ganzen Landes entnommen.
- Studien, die nur die observierten Krebstodesfälle und die SMR angeben, können bei null observierten Todesfällen der einzelnen Krebsarten mathematisch keine Rate angeben, da die Null im Nenner steht. In diesen Fällen sind keine erwarteten Todesfälle ausrechenbar und die Krebsart wird aus der Metaanalyse genommen.
- Wegen unklarer Uranexposition über einen zu kurzem Zeitraum werden Studien von Soldaten, die im Golf- oder Balkankrieg uranhaltige Munition benutzten, ausgeschlossen, wenn sie keine laborbestätigte Uranexposition erfahren haben. Näheres steht im Kapitel 4.2. Allein die Metaanalyse der renalen Biomarker enthält Studien über Golf- und Balkankriegsveteranen. Bei diesen Soldaten wurden Fragmente von Urangeschossen im Körper durch Röntgenbilder und durch erhöhte Uran-Ausscheidung im Urin nachgewiesen.
- Einige wenige (sehr alte) Studien aus der rechten Spalte von Tabelle 5 waren weder über die Bibliothek der Uni Ulm noch über die Elektronische Zeitschriftenbibliothek oder die Fernleihe der Uni Ulm beschaffbar und konnten somit nicht eingesehen werden.

2.2 Material

2.2.1 Verwendete Studien

Standardisierte Mortalitätsrate uranexponierter Personen

Für die SMR von uranexponierten Personen fließen von den 276 Studien 19 in die Metaanalyse ein. Sie werden in Tabelle 6 aufgezählt. Nicht einbezogen werden die Studien von (Checkoway et al. 1988), (Ritz 1999), (Ritz et al. 2000), (Boice, Cohen et al. 2007), (Wagoner et al. 1964), (Archer et al. 1973), (Scott et al. 1972), (Brown u. Bloom 1987), (Frome et al. 1990), (Dupree et al. 1995), (Figgs 2013), (Metz-Flamant et al. 2009) und (Waxweiler et al. 1983). Sie werden gemäß den in 2.1.3 genannten Auswahlkriterien aus der Analyse entfernt, da ihre Expositionskohorten durch die einbezogenen Studien bereits abgedeckt sind. Obwohl (Boice et al. 2008) seine Daten im selben Bundesstaat wie (Pinkerton et al. 2004) erfasst, kann man davon ausgehen, dass zwei unterschiedliche Personenkohorten benutzt werden. Zur Begründung sei darauf verwiesen, dass in (Boice et al. 2008) alle die Personenkohorten, die in Pinkerton et al. enthalten sind, wie (Boice, Cohen et al. 2007), explizit erwähnt sind. Für die eigene Personenkohorte werden jedoch keine Überschneidungen mit Pinkerton et al. genannt.

Die SMR von Prostatakrebs aus der Studie (Beral et al. 1988) kann nicht verwendet werden, da für diese Subgruppe nicht angegeben ist, wie viele Personen männlich sind.

Tabelle 6: Verwendete Studien von krebsbedingten standardisierten Mortalitätsraten (SMR) uranexponierter Arbeiter.

Auflistung der Studien mit Kurzbeschreibung und verwendete Subgruppe.

Studie	Name der Studie	Kurzbeschreibung	Sonstiges
Baysson et al. 2000	Epidemiological response to a suspected excess of cancer among a group of workers exposed to multiple radiological and chemical hazards.	Arbeitnehmer der metallurgischen Abteilung des Commissariat à l'énergie atomique in Frankreich, die von 1950-68 dort beschäftigt waren. Mortalitäten wurden von 1968-90 verfolgt und mit den Todesraten von Frankreich verglichen. Es wurde an metallurgischen Verfahren für Uran geforscht.	
Beral et al. 1988	Mortality of employees of the Atomic Weapons Establishment, 1951-82.	Untersucht wurden Arbeitnehmer des Atomic Weapons Establishment in Großbritannien, die im Zeitraum von 1951-82 dort angestellt waren. Die Mortalität wurde im selben Zeitraum mit Todesraten von Wales und England verglichen. Es geht um die Atomwaffenforschung in Aldermaston, Fort Halstead, Orfordness, Foulness und Woolwich Commen.	Die Subgruppe, die auf Uran Exposition überwacht wurde, wird verwendet.
Boice et al. 2008	A cohort study of uranium millers and miners of Grants, New Mexico, 1979-2005.	Untersucht wurden Arbeitnehmer der Uranproduktionstätte in Grants, New Mexico, die von 1979-2001 dort arbeiteten. Die Mortalität wurde von 1979-2005 mit den Todesraten der USA verglichen. Die Aufgaben reichten von der Uranerzverarbeitung bis zur Verpackung von Yellowcake	Die Subgruppe, die fast ausschließlich mit der Uranerz-weiterverarbeitung beschäftigt war, wird verwendet.
Boice et al. 2011	Updated mortality analysis of radiation workers at Rocketdyne (Atomics International), 1948-2008.	Untersucht wurden Arbeitnehmer der Firma Rocketdyne in USA, die von 1948-99 dort beschäftigt waren. Die Mortalitäten wurde von 1948-2008 mit den Todesraten von Californien, USA, verglichen. Gearbeitet wurde an Projekten mit angereichertem radioaktivem Treibstoff, an Forschungskernkraftwerken und an nuklearen Raketenantrieben. Die Radionuklidbelastung erfolgt hauptsächlich durch Uran und Plutonium, wobei die höchste Exposition durch Uran war.	Die Subgruppe, die auf absorbierte Radionuklide überwacht wurde, wurde verwendet.
Chan et al. 2010	Mortality patterns among Paducah Gaseous Diffusion Plant workers.	Untersucht wurden Arbeitnehmer der Paducah Gasdiffusionsanlage in Kentucky, USA, die von 1952-2003 dort arbeiteten. Die Mortalität wurde in diesem Zeitraum mit den Todesraten der USA verglichen. Die Aufgabe der Anlage bestand in der Anreicherung von Uran 235 bis 5,5 %.	
Dupree et al. 1987	Mortality among workers at a uranium processing facility, the Linde Air Products Company Ceramics Plant, 1943-1949.	Untersucht wurden männliche Arbeitnehmer der Linde Air Company in New York, USA, die von 1943-49 dort arbeiteten. Die Mortalität wurde von 1943-79 mit den Todesraten der anliegenden Bezirken Erie und Niagara von New York, USA, und den USA verglichen. Die Aufgabe der Anlage bestand in der Verarbeitung von Uranerz zu Urantetraflourid und in der Forschung.	Es wurden 2 Subgruppen verwendet: Wenn möglich wurde mit den Todesraten der anliegenden Bezirke verglichen. Dabei nicht erwähnte Tumorsorten, wurden mit den Todesraten der USA verglichen.
Dupree-Ellis et al. 2000	External radiation exposure and mortality in a cohort of uranium processing workers.	Untersucht wurden männliche Arbeitnehmer der Firma Mallinckrodt Chemical Works, Missouri, USA, die von 1942-66 dort arbeiteten. Die Mortalität wurde von 1942-93 mit den Todesraten der USA verglichen. Die Aufgabe der Anlage bestand in der Uranerzverarbeitung zu Urantetraflourid und Uranmetall. Es gab sehr hohe Uranstaub-Konzentrationen am Arbeitsplatz (5-10 mg/m³).	

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 6:

Studie	Name der Studie	Kurzbeschreibung	Sonstiges
Guseva Canu et al. 2010	French cohort of the uranium processing workers: mortality pattern after 30-year follow-up.	Untersucht wurden männliche Arbeitnehmer des AREVA NC Betriebs in Pierrelatte, Frankreich, die von 1960-2005 dort arbeiteten. Die Mortalität wurde von 1968-2005 mit den Todesraten der anliegenden Regionen Gard, Drome, Ardeche, Vacluse, in Frankreich verglichen. Die Aufgabe der Anlage bestand in der Urananreicherung und der chemischen Umformung von Uran.	
Hadjimichael et al. 1983	Mortality and cancer incidence experience of employees in a nuclear fuels fabrication plant.	Untersucht wurden männliche Arbeitnehmer der nuklearen Marine-Treibstoffsparte der Firma United Nuclear Corporation, USA, die von 1956-78 dort arbeiteten. Die Mortalität wurde von 1956-79 mit den Todesraten von Connecticut, USA, verglichen. Die Aufgabe bestand in der Umformung angereicherten Urans in spezielle Passformen und deren Verkapselung mit Metallhüllen.	Die Subgruppe der Industriearbeiter wurde benutzt.
Kreuzer et al. 2014	Mortality from internal and external radiation exposure in a cohort of male German uranium millers, 1946-2008.	Untersucht wurden männliche Arbeitnehmer der Firma Wismut in der DDR, die von 1946-89 dort ausschließlich in der Erzverarbeitung, nicht aber im Erzabbau beschäftigt waren. Die Mortalität wurde von 1970-2008 mit den Todesraten von Ostdeutschland verglichen. Die Aufgabe bestand in der Verarbeitung von Uranerz. Durch hohe Staubkonzentration und hohe Strahlenbelastungen gab es sehr schlechte Arbeitsbedingungen bis in die 50er Jahre.	
Loomis u. Wolf 1996	Mortality of workers at a nuclear materials production plant at Oak Ridge, Tennessee, 1947-1990.	Untersucht wurden Arbeitnehmer der Y-12 Anlage der Union Carbide Corporation, USA, die von 1947-74 dort arbeiteten. Die Mortalität wurde von 1947-90 mit den Todesraten der USA verglichen. Die Aufgabe bestand in der Anreicherung von Uran, dem Recyceln von Uran und der Verarbeitung von Uranmetallen.	Arbeitnehmer, die vor 1947 dort gearbeitet hatten, werden durch (Polednak u. Frome 1981) repräsentiert und sind in dieser Studie ausgeschlossen worden.
McGeoghegan u. Binks 2000a	The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Capenhurst uranium enrichment facility 1946-95.	Untersucht wurden Arbeitnehmer der Capenhurst Urananreicherungsanlage, Großbritannien, die von 1946-95 dort arbeiteten. Die Mortalität wurde im selben Zeitraum mit den Todesraten der Umgebung (Cheshire, Clwyd und Merseyside) verglichen. Die Aufgabe bestand in der Anreicherung von Uran 235.	Die Subgruppe der strahlenexponierten Arbeiter wurde benutzt.
McGeoghegan u. Binks 2000b	The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946-95.	Untersucht wurden Arbeitnehmer der Springfield Uranproduktionsanlage der British Nuklear Fuels, die von 1946-95 dort arbeiteten. Die Mortalität wurde im selben Zeitraum mit den Todesraten von Lancashire, in England verglichen. Die Aufgabe bestand in der Herstellung von Uranbrennstoff und Uranhexaflourid.	Die Subgruppe der strahlenexponierten Arbeiter wurde benutzt.
NIOSH 2001	Mortality patterns among uranium enrichment workers at the Portsmouth gaseous diffusion plant, Piketon, Ohio.	Untersucht wurden Arbeitnehmer der Portsmouth Gasdiffusionsanlage in Piketon, Ohio, USA, die von 1955-91 dort arbeiteten. Die Mortalität wurde im selben Zeitraum mit den Todesraten der USA verglichen. Die Aufgabe bestand in der Anreicherung von Uran 235 bis 98 % aus Uranhexaflourid. Hauptexposition durch stark wasserlösliche Uranverbindungen über Inhalation oder Ingestion.	Es wurden 2 Subgruppen verwendet: Wenn möglich wurde die Subgruppe mit potentieller Absorption von Radionukliden benutzt. Dabei nicht erwähnte Tumorsorten, wurden durch die Subgruppe aller Arbeiter abgedeckt.

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 6:

Studie	Name der Studie	Kurzbeschreibung	Sonstiges
Pinkerton et al. 2004	Mortality among a cohort of uranium mill workers: an update.	Untersucht wurden männliche Arbeitnehmer von 5 Uranerzmühlen und 2 Urananreicherungsanlagen des Colorado Plateau, USA, die von 1940-98 bzw. 1960-98 dort arbeiteten. Die Mortalität wurde im selben Zeitraum mit den Todesraten der USA und Colorado, Arizona, Utah, New Mexico in den USA verglichen. Die Aufgabe bestand in der Zerkleinerung von Uranerz, der Extraktion und Konzentration durch Yellowcake. Zusätzliche Exposition durch Quarz- und Vanadiumstaub.	Es wurden 2 Subgruppen verwendet: Wenn möglich wurde ab 1960 mit den Todesraten der anliegenden Bezirke verglichen. Dabei nicht erwähnte Tumorsorten, wurden mit den Todesraten der USA ab 1940 verglichen.
Polednak u. Frome 1981	Mortality among men employed between 1943 and 1947 at a uranium-processing plant.	Untersucht wurden männliche Arbeitnehmer der Tennessee Eastman Corporation der Oak Ridge Anlage Y-12, USA, die von 1943-47 dort arbeiteten. Die Mortalität wurde von 1943-73 mit den Todesraten der USA verglichen. Die Aufgabe bestand in der Anreicherung und Umformung von Uran. Es gab hohe Uranstaubkonzentrationen von durchschnittlich 150 µg/m³, die aber im Extremfall bis 20 mg/m³ reichten. Bis 1945 gab es hauptsächlich wasserunlösliche Uranstaubpartikel in der Luft, danach wasserlösliche. Zweifelhafter Gebrauch von Atemmasken.	Die Subgruppe der Arbeiter mit der höchsten Uranbelastung in der Luft am Arbeitsplatz wurde benutzt. Nicht verwendet wurde die Subgruppe aller Arbeiter, da sie zu viele nicht uranexponierte Personen enthält.
Silver et al. 2013	Mortality and ionising radiation exposures among workers employed at the Fernald Feed Materials Production Center (1951-1985).	Untersucht wurden männliche Arbeitnehmer des Fernald Feed Materials Production Center in Ohio, USA, die von 1951-85 dort arbeiteten. Die Mortalität wurde von 1951-2004 mit den Todesraten der USA verglichen. Die Aufgabe bestand in der Herstellung und Lagerung angereicherter Uranmetalle.	Die Subgruppe der Stundenweise bezahlten Arbeiter wurde benutzt, da sie 10 % länger angestellt waren und eine 4-fach höhere Strahlenbelastung abbekommen haben als die Subgruppe der Arbeiter mit Monatslohn.
Stayner et al. 1985	A retrospective cohort mortality study of a phosphate fertilizer production facility.	Untersucht wurden Arbeitnehmer eines Phosphatdüngerherstellers in Florida, USA, die von 1953-76 dort arbeiteten. Die Mortalität wurde in demselben Zeitraum mit den Todesraten der USA verglichen. Die Aufgabe bestand in der Auflösung des Erzes mit Schwefelsäure um Dicalciumphosphat zu erhalten. Phosphaterz enthält natürliches Uran. Von 1953-58 wurde in demselben Betrieb Uran aus dem Erz hergestellt. Uranstaubkonzentration der Luft am Arbeitsplatz: 5-14 µg/m³.	
Zablotska et al. 2013	Mortality (1950-1999) and cancer incidence (1969-1999) of workers in the Port Hope cohort study exposed to a unique combination of radium, uranium and γ-ray doses.	Untersucht wurden männliche Arbeitnehmer der Port Hope Radium und Uran Raffinerie in Ontario, Kanada, die von 1932-80 dort arbeiteten. Die Mortalität wurde von 1950-99 mit den kanadischen Todesraten verglichen. Von 1932-54 wurde Radium durch 528 Arbeiter aus der Pechblende gewonnen. Ab 1942 wurde jedoch von 2472 Arbeitern hauptsächlich Uran daraus gewonnen. Die Aufgabe bestand hauptsächlich in der Verarbeitung, Umwandlung und Anreicherung des Uranerzes.	

Standardisierte Mortalitätsrate der Umgebungen

In Tabelle 7 werden die Studien beschrieben, die für die Metaanalyse der Krebsmortalitäten von Bevölkerungen, die in der Umgebung von Uranverarbeitungsanlagen leben, verwendet werden. Es ließen sich 8 Studien zu diesem Thema finden. Die Studie von (Boice, Cohen et al. 2007) kann nicht genutzt

werden, da deren Kohorte durch (Boice, Mumma et al. 2007) abgedeckt ist und sich über einen kürzeren Untersuchungszeitraum erstreckt. Die Studie von (Boice et al. 2009) überschneidet sich ebenfalls mit der Studie (Boice, Bigbee et al. 2003). (Boice et al. 2009) beobachtet die SMR über 8 Jahre, während (Boice, Bigbee et al. 2003) die Rate über 45 Jahre beobachtet und deshalb gewertet wird.

Tabelle 7: Verwendete Studien standardisierter Mortalitätsraten (SMR) von Personen, die im Umkreis von Uranverarbeitungsanlagen leben.

Auflistung der Studien mit Kurzbeschreibung und verwendete Subgruppe oder weitere Informationen.

Studie	**Name der Studie**	**Kurzbeschreibung**	**Sonstiges**
Boice et al. 2010	Cancer incidence and mortality in populations living near uranium milling and mining operations in Grants, New Mexico, 1950-2004.	Untersucht wurde die Bevölkerung der Bezirke Cibola und Valencia, New Mexico. USA, die von 1936-84 dort lebte. Dort gab es eine Uranerzmühle, die von 1958-90 in Betrieb war und über 80 Hektar Abraumhalden. Die Mortalität wurde von 1950-2004 mit den Todesraten von New Mexico, USA verglichen.	
Boice, Bigbee et al. 2003	Cancer mortality in counties near two former nuclear materials processing facilities in Pennsylvania, 1950-1995.	Untersucht wurde die Bevölkerung der Bezirke Westmoreland und Armstrong, Pennsylvania, die in der Nähe einer Uran- und Uran-Plutonium Brennstoffherstellungsanlage lebten. Die Urananlage war von 1957-83 in Betrieb, die Uran-Plutoniumanlage von 1960-80. Die Mortalität wurde von 1950-95 mit den Todesraten von sechs in der Nähe liegenden Bezirken verglichen.	
Boice, Mumma et al. 2003	Cancer mortality in a Texas county with prior uranium mining and milling activities, 1950-2001.	Untersucht wurde die Bevölkerung des Bezirks Karnes, Texas. In diesem Bezirk waren drei Uranerzmühlen und über 40 in situ und Tagebau-Uranminen in Betrieb. Die Mortalität wurde von 1950-2001 mit den Todesraten von den in der Nähe liegenden Bezirken DeWitt, Frio, Goliad und La Salle, Texas, USA, verglichen.	
Boice, Mumma et al. 2007	Cancer and noncancer mortality in populations living near uranium and vanadium mining and milling operations in Montrose County, Colorado, 1950-2000.	Untersucht wurde die Bevölkerung des Bezirks Montrose, Colorado. In diesem Bezirk gab es Uranerzmühlen und über 223 Uranminen mit entsprechenden Abraumhalden. Die Mortalität wurde von 1950-2000 mit den Todesraten von Colorado, USA, verglichen.	Die Mortalität durch chronisches Nierenversagen wurde nur für den Zeitraum 1960-1999 mit den Todesraten von Colorado, USA verglichen.
Lopez-Abente et al. 1999	Leukemia, lymphomas, and myeloma mortality in the vicinity of nuclear power plants and nuclear fuel facilities in Spain.	Untersucht wurde die spanische Bevölkerung der Gemeinden Andujar, La Haba, Ciudad Rodrigo, Juzbado und El Cabril. Dort gab es jeweils eine Urananreicherungsanlage oder einen Atommüllspeicher in der Nähe von Uranminen. Von 1975-1993 wurde die Mortalität der Bevölkerung, die in einem Radius von 30km um die Anlagen wohnte, mit der verglichen, die in einem Radius von 50-100km um die Anlagen wohnte.	Lopez-Abente et al. 1999 und 2001 beschreiben dieselbe Personenkohorte. In den zwei Studien werden aber jeweils unterschiedliche Krebsarten behandelt. Es wurde die Subgruppe der Uranverarbeitungs-anlagen benutzt.
Lopez-Abente et al. 2001	Solid-tumor mortality in the vicinity of uranium cycle facilities and nuclear power plants in Spain.	Untersucht wurde die spanische Bevölkerung der Gemeinden Andujar, La Haba, Ciudad Rodrigo und El Cabril. Dort gab es jeweils eine Urananreicherungsanlage oder einen Atommüllspeicher in der Nähe von Uranminen. Von 1975-1993 wurde die Mortalität der Bevölkerung, die in einem Radius von 30km um die Anlagen wohnte mit der verglichen, die in einem Radius von 50-100km um die Anlagen wohnte.	Lopez-Abente et al. 1999 und 2001 beschreiben dieselbe Personenkohorte. In den zwei Studien werden aber jeweils unterschiedliche Krebsarten behandelt. Es wurde die Subgruppe der Uranverarbeitungs-anlagen benutzt.

Standardisierte Krebsinzidenzrate

Die standardisierten Krebsinzidenzraten für uranexponierte Personen werden aus den drei Studien gebildet, die in Tabelle 8 aufgelistet sind. Die Studie von Radespiel-Tröger und Meyer (2013) kann nicht in die Wertung eingehen, da für die Metaanalyse erforderliche Daten nicht in der Veröffentlichung ersichtlich sind und die Kontaktaufnahme zu keinem Ergebnis führte. Auch die Studie von Wagner et al. (2011) kann nicht benutzt werden, da Daten für die Eingabe bei RevMan fehlen. Mehrere Studien von Soldaten im Golf- und Balkankrieg, bei denen Urangeschosse zum Einsatz kamen, werden wegen nicht laborchemisch erwiesener Uranexposition ausgeschlossen. Näheres dazu im Kapitel 4.2.

Tabelle 8: Verwendete Studien über standardisierte Krebsinzidenzraten uranexponierter Personen.

Auflistung der Studien mit Kurzbeschreibung und verwendeter Subgruppe.

Studie	Name der Studie	Kurzbeschreibung	Sonstiges
Hadjimichael et al. 1983	Mortality and cancer incidence experience of employees in a nuclear fuels fabrication plant.	Untersucht wurden männliche Arbeitnehmer der nuklearen Marine-Treibstoffsparte der Firma United Nuclear Corporation in Connecticut, USA, die von 1956-78 dort arbeiteten. Die Krebsinzidenz wurde von 1956-79 mit den Raten von Connecticut, USA, verglichen. Die Aufgabe bestand in der Umformung angereicherten Urans in spezielle Passformen und deren Verkapselung mit Metallhüllen.	Die Subgruppe der Industriearbeiter wurde benutzt.
McGeoghegan u. Binks 2000a	The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Capenhurst uranium enrichment facility 1946-95.	Untersucht wurden Arbeitnehmer der Capenhurst Urananreicherungsanlage in Großbritannien, die von 1946-95 dort arbeiteten. Die Krebsinzidenz wurde von 1971-91 mit den Raten von England und Wales verglichen. Die Aufgabe bestand in der Anreicherung von Uran 235.	Die Subgruppe der Strahlenexponierten Arbeiter wurde benutzt.
Zablotska et al. 2013	Mortality (1950-1999) and cancer incidence (1969-1999) of workers in the Port Hope cohort study exposed to a unique combination of radium, uranium and γ-ray doses.	Untersucht wurden männliche Arbeitnehmer der Port Hope Radium und Uran Raffinerie in Ontario, Kanada, die von 1932-80 dort arbeiteten. Die Krebsinzidenz wurde von 1969-99 mit den kanadischen Krebsraten verglichen. Von 1932-54 wurde Radium durch 528 Arbeiter aus der Pechblende gewonnen. Ab 1942 wurde von 2427 Arbeitern jedoch hauptsächlich Uran daraus gewonnen. Die Aufgabe bestand hauptsächlich in der Verarbeitung, Umwandlung und Anreicherung des Uranerzes.	

Biomarker

Für die Biomarker Metaanalyse wurden 11 Studien gefunden und in Tabelle 9 aufgelistet. Sieben davon beziehen sich auf abgereichertes Uran. Diese sieben Studien von McDiarmid et al. handeln von Golfkriegsveteranen (1990-91), die durch Eigenbeschuss mit Urangeschossen verletzt wurden. Es wird immer dieselbe Patientenkohorte von circa 70-80 Mann beschrieben. Jedoch erscheinen davon nur circa 33 unterschiedliche Veteranen in den einzelnen Studien.

Tabelle 9: Verwendete Studien über Biomarkerveränderungen.

Auflistung der Studien mit Kurzbeschreibung und weiteren Informationen

Studie	Name der Studie	Kurzbeschreibung	Sonstiges
McDiarmid et al. 2000	Health effects of depleted uranium on exposed Gulf War veterans.	29 uranexponierte Golfkriegsveteranen mit Urinurankonzentrationen von 0,01-30,7 µg/g Kreatinin wurden 1997 mit 38 nichtexponierten Golfkriegsveteranen verglichen, die Urinurankonzentrationen von 0,01-0,05 µg/g Kreatinin hatten. Die stärker exponierte Gruppe war ab 0,1 µg/g Kreatinin definiert.	
McDiarmid, Engelhardt et al. 2004	Health effects of depleted uranium on exposed Gulf War veterans: a 10-year follow-up.	39 uranexponierte Golfkriegsveteranen mit Urinurankonzentrationen von 0,001-78,125 µg/g Kreatinin wurden 2001 untersucht. Die stärker exponierte Gruppe war ab 0,1 µg/g Kreatinin definiert und enthält nur Veteranen mit nachgewiesenen Urangeschossschrapnellen im Körper.	
McDiarmid et al. 2006	Biological monitoring and surveillance results of Gulf War I veterans exposed to depleted uranium.	32 uranexponierte Golfkriegveteranen mit Urinurankonzentrationen von 0,001-41,8 µg/g Kreatinin wurden 2003 untersucht. Die stärker exponierte Gruppe war ab 0,1 µg/g Kreatinin definiert und enthält nur Veteranen mit nachgewiesenen Urangeschossschrapnellen im Körper.	Nicht standardisiert.
McDiarmid et al. 2007	Health surveillance of Gulf War I veterans exposed to depleted uranium: updating the cohort.	34 uranexponierte Golfkriegsveteranen mit Urinurankonzentrationen von 0,002-44,1 µg/g Kreatinin wurden 2005 untersucht. Die stärker exponierte Gruppe war ab 0,1 µg/g Kreatinin definiert und enthält nur Veteranen mit nachgewiesenen Urangeschossschrapnellen im Körper.	Nicht standardisiert.
McDiarmid et al. 2009	Surveillance results of depleted uranium-exposed Gulf War I veterans: sixteen years of follow-up.	35 uranexponierte Golfkriegsveteranen mit Urinurankonzentrationen von 0,001-60 µg/g Kreatinin wurden 2007 untersucht. Die stärker exponierte Gruppe war ab 0,1 µg/g Kreatinin definiert.	
McDiarmid et al. 2011	Longitudinal health surveillance in a cohort of Gulf War veterans 18 years after first exposure to depleted uranium.	35 uranexponierte Golfkriegsveteranen mit Urinurankonzentrationen von 0,006-1,88 µg/g Kreatinin wurden 2009 untersucht. Die stärker exponierte Gruppe war ab 0,1 µg/g Kreatinin definiert.	
McDiarmid et al. 2013	The Gulf War depleted uranium cohort at 20 years: bioassay results and novel approaches to fragment surveillance.	37 uranexponierte Golfkriegsveteranen mit Urinurankonzentrationen von 0,001-39,6 µg/g Kreatinin wurden 2011 untersucht. Die stärker exponierte Gruppe war ab 0,1 µg/g Kreatinin definiert.	Nicht standardisiert.

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 9:

Studie	Name der Studie	Kurzbeschreibung	Sonstiges
Seldén et al. 2009	Nephrotoxicity of uranium in drinking water from private drilled wells.	Untersucht wurden freiwillige Personengruppen aus Schweden, die ihr Trinkwasser aus privaten Brunnen auf Uranhaltigen Untergründen mit Uranlevel von 0,2-470 µg/l, median 6,7 µg/l, beziehen. Beta-2-microglobulin (µg/l) wurde verglichen mit in der Nähe lebenden Personen, die das öffentliche Trinkwasser erhalten mit einem Urangehalt bis 0,2 µg/l. Für alle anderen Marker lag der Grenzwert bei 15 µg/l.	Nicht standardisiert
Thun et al. 1985	Renal toxicity in uranium mill workers.	Untersucht wurden männliche Arbeiter einer Uranerzverabeitungsanlage in Colorado,USA, mit einer durchschnittlichen Arbeitszeit von 10,3 Jahren. Diese wurde verglichen mit passenden Personen des örtlichen Zementwerkes.	Standardisiert
Zamora et al. 1998	Chronic ingestion of uranium in drinking water: a study of kidney bioeffects in humans.	Untersucht wurde eine Bevölkerungsgruppe aus Nova Scotia, Kanada, die ihr Trinkwasser aus privaten Brunnen mit Uranlevel von 2-781 µg/l, median circa 100 µg/l, beziehen. Diese wurde verglichen mit Freiwilligen aus Ottawa, Ontario, die das öffentliche Trinkwasser erhalten mit einem Urangehalt von unter 1 µg/l. Personen mit Erkrankungen des Herzens, Niere, Leber, Blutdruck und Diabetes wurden ausgeschlossen.	Die für die Metaanalyse benutzbaren Werte mussten aus den Rohdaten berechnet werden. Nicht standardisiert.
Zamora et al. 2009	Uranium in drinking water: renal effects of long-term ingestion by an aboriginal community.	Untersucht wurde eine native Bevölkerungsgruppe aus Kitigan Zibi, Kanada, die Urankonzentrationen im Trinkwasser von 0-845 µg/l hatten. Die Grenze zwischen Kontrollgruppe und stärker exponierter Gruppe wurde bei 0,1 µg Uran im Urin/Tag gezogen. Personen mit aktuellen Erkrankungen wurden ausgeschlossen.	Die für die Metaanalyse benutzbaren Werte mussten aus den Rohdaten berechnet werden. Nicht standardisiert.

2.2.2 ICD Codes

Die von der World Health Organization (WHO) herausgegebenen International Classification of Diseases (ICD) Codes werden zur internationalen Spezifikation von Krankheiten genutzt. Die meisten Studien geben Oberbegriffe, wie Lungenkrebs, an und zusätzlich die ICD-Codes. Mit den ICD-Codes können die verwendeten Tumorsorten genau angegeben werden. Da der Oberbegriff der einzelnen Krebsarten nicht auf alle beinhalteten Krebsarten schließen lässt, werden in Tabelle 10 alle ICD- Codes angegeben, die unter den verschiedenen Oberbegriffen von den Studien der Metanaalyse verwendet werden. Wenngleich die Liste alle ICD-Codes angibt, die unter dem Oberbegriff zu finden sind, so bedeutet das nicht, dass jede einzelne Studie alle diese Codes abdeckt.

Tabelle 10: In den Studien abgedeckte International Classification of Diseases (ICD) Codes für die einzelnen Oberbegriffe bei der Analyse der standardisierter Mortalitätsraten (SMR) uranexponierter Personen.

Die Oberbegriffe beinhalten Studien mit folgenden ICD-Codes:

Oberbegriff	**ICD 8 Code**	**ICD 9 Code**	**ICD 10 Code**
Alle malignen Krebsarten	140-209	140-208	C00-C97
Lungenkrebs	162-163	162	C33, C34
Nierenkrebs	189	189.0-189.2	C64-C66, C68
Blasenkrebs	188-189	188,189.1-189.9	C67
Akuter und chronischer Nierenschaden	582	580-589	
Akuter Nierenschaden		580-581, 584	
Chronischer Nierenschaden	582	582,583,585-587	
Alle malignen lymphatischen und hämatopoetischen Neoplasien	200-209	200-208	
Alle Leukämien	204-207	204-208	
CLL		204.1	
Non-Hodgkin-Lymphom	200, 202	200,202	C82-85, C91.4 C96
Hodgkin Lymphom	201	201	
Multiples Myelom	203	203	C90
Uteruskrebs		179-182	
Ovarialkrebs		183-184	
Brustkrebs	174	174,175	
Prostatakrebs	185	185	C61
Leberkrebs	155-156	155-156	
ZNS-Krebs	191-192, 198.3, 225, 238	191-192	C70-72
Knochenkrebs	170,171	170	
Mesotheliom		158.8, 158.9,163	C45
Magenkrebs	151	151	C16
Bauchspeicheldrüsenkrebs	157	157	C25
Speiseröhrenkrebs	150	150	C15
Dickdarmkrebs	153	153	C18
Enddarmkrebs	154	154	C19-21
Bindegewebe-Weichteilkrebs		171	

3.Ergebnisse

3.1 Krebsbedingte Veränderungen

3.1.1 Standardisierte Mortalitätsraten von Uranarbeitern

In der zugrunde liegenden Literatur zur SMR von Uranarbeitern sind ausschließlich Personen aufgeführt, die am Arbeitsplatz dem Uran ausgesetzt waren. In die Metaanalyse gehen dabei 19 Studien von staatlichen und privaten Unternehmen ein, die mit der Uranherstellung, -anreicherung und -verarbeitung befasst waren. Eine Studie über Phosphatdüngerhersteller mit hohen Uranstaubexpositionen am Arbeitsplatz wurde ebenfalls gewertet. Die Studien stammen aus fünf verschiedenen Ländern. Mit 12 Studien ist die USA am stärksten vertreten, gefolgt von Großbritannien mit 3 Studien. Aus Frankreich stammen 2, aus Deutschland und Kanada jeweils eine Studie.

Die gesamte Metaanalysen-Population beträgt 71.114 Personen. Im Folgenden wird die Mortalität von insgesamt 23 verschiedenen Krebsarten untersucht (Tabelle 11). Die SMR ergibt sich als Quotient von beobachteten und erwarteten Krebs-Todesfällen. Alle Studien haben die erwarteten Mortalitätsraten entsprechend der Altersverteilung ihrer exponierten Kohorte standardisiert.

Tabelle 11: Standardisierte Mortalitätsrate (SMR) uranexponierter Arbeiter

Aufzählung der Tumorart, der Anzahl der verwendeten Studien, der Anzahl der Teilnehmer, der statistischen Methode der SMR mit Konfidenzintervall (CI) in Klammern und des Signifikanzwerts (p-Wert). Die statistische Methode gibt zuerst den Mantel-Haenszel Schätzer (M-H) an, dann das Analysemodell: Fixed oder Random Effects. Erstveröffentlicht in Stammler et al. (2016)

Krebsart	**Anzahl der Studien**	**Teilnehmer-anzahl**	**Statistische Methode**	**SMR und (95 % CI)**	**p-Wert**
Alle malignen Krebsarten	19	71.114	M-H, Random Effects	0,90 (0,84 bis 0,96)	0,0009
Lungenkrebs	17	68.056	M-H, Random Effects	0,95 (0,85 bis 1,06)	0,35
Blasenkrebs	13	58.359	M-H, Fixed Effect	0,87 (0,69 bis 1,10)	0,24
Alle malignen lymphatischen und hämatopoetischen Neoplasien	10	48.321	M-H, Fixed Effect	0,89 (0,74 bis 1,07)	0,22
Alle Leukämien	14	59.416	M-H, Fixed Effect	0,85 (0,68 bis 1,06)	0,16
CLL	4	20.154	M-H, Random Effects	1,00 (0,48 bis 2,06)	0,99
Non-Hodgkin-Lymphome	15	65.951	M-H, Fixed Effect	0,92 (0,73 bis 1,15)	0,45
Hodgkin Lymphom	11	51.449	M-H, Fixed Effect	1,22 (0,74 bis 2,03)	0,44
Multipes Myelom	11	41.574	M-H, Fixed Effect	1,11 (0,77 bis 1,60)	0,58
Uteruskrebs	5	2.427	M-H, Fixed Effect	2,00 (0,50 bis 7,99)	0,33
Ovarialkrebs	5	2.427	M-H, Fixed Effect	0,82 (0,24 bis 2,84)	1
Brustkrebs	7	14.631	M-H, Fixed Effect	1,04 (0,59 bis 1,86)	0,88
Prostatakrebs	10	45.610	M-H, Fixed Effect	0,88 (0,74 bis 1,05)	0,14
Leberkrebs	9	43.854	M-H, Fixed Effect	0,59 (0,42 bis 0,81)	0,001
ZNS-Krebs	13	61.485	M-H, Fixed Effect	1,06 (0,82 bis 1,36)	0,65
Knochenkrebs	10	49.034	M-H, Fixed Effect	0,77 (0,34 bis 1,75)	0,51
Mesotheliom	5	22.863	M-H, Fixed Effect	1,60 (0,73 bis 3,52)	0,24
Magenkrebs	14	61.450	M-H, Fixed Effect	0,85 (0,72 bis 1,01)	0,07
Bauchspeicheldrüsenkrebs	13	60.356	M-H, Fixed Effect	0,96 (0,80 bis 1,16)	0,7
Speiseröhrenkrebs	12	53.597	M-H, Fixed Effect	0,67 (0,51 bis 0,88)	0,004
Dickdarmkrebs	12	63.100	M-H, Random Effects	0,77 (0,65 bis 0,92)	0,003
Enddarmkrebs	12	53.597	M-H, Fixed Effect	0,94 (0,74 bis 1,19)	0,59
Bindegewebe- Weichteilkrebs	5	33.022	M-H, Fixed Effect	0,83 (0,36 bis 1,93)	0,67

Die aussagekräftigste Metaanalyse ist die SMR aller malignen Krebsarten, da darin jeweils die Subgruppen mit den höchsten Uranexpositionen vertreten sind (siehe Abb. 2). Von den dort betrachteten 71.114 Personen sind 93,7 % Männer. Wenn alle Krebsarten gewertet werden, so ergibt die Metaanalyse, dass uranexponierte Arbeiter signifikant weniger Todesfälle durch Krebs aufweisen als erwartet (SMR 0,90; 95 % Konfidenzinterval (CI:) 0,84 bis 0,96).

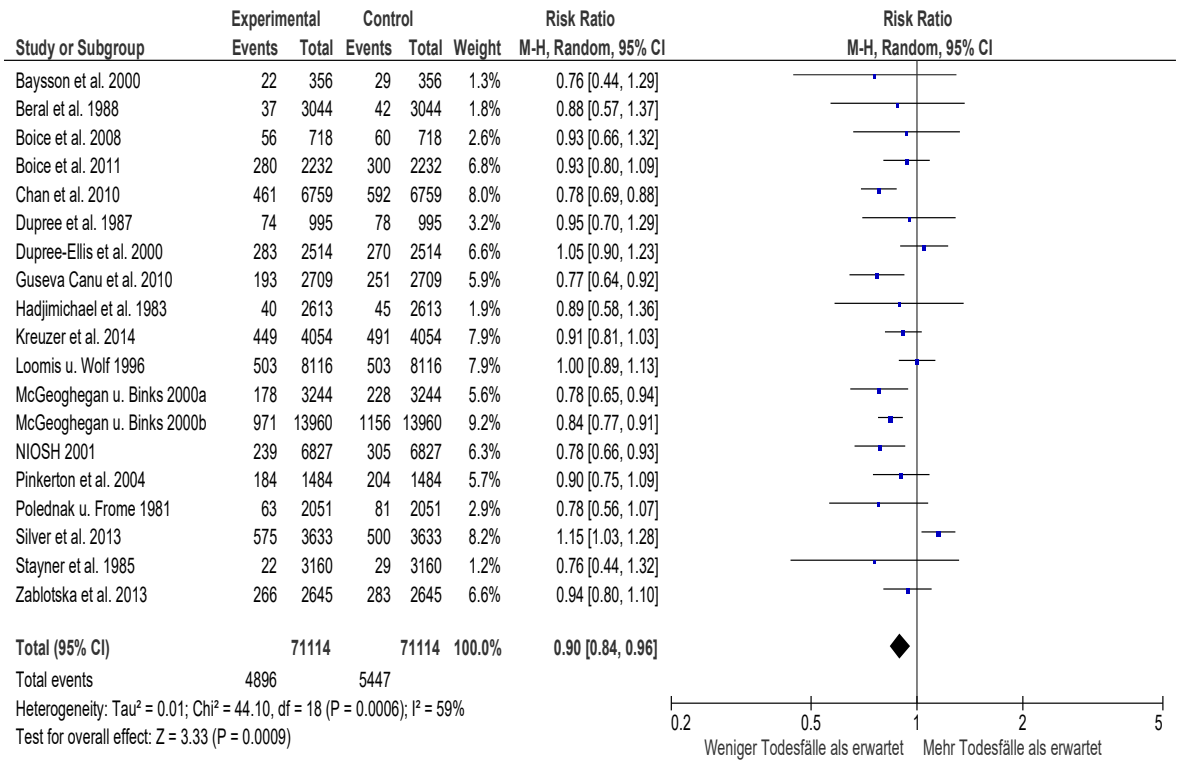

Abb 2: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate (SMR) aller malignen Krebsarten bei uranexponierten Arbeitern. Erstveröffentlicht in Stammler et al. (2016)

Auflistung der einzelnen Studien. Unter „Experimental“ steht die Anzahl der aufgetretenen Tumore und der Personen der uranexponierten Gruppe. Unter „Control“ ist die Anzahl der erwarteten Krebsfälle bei gleicher Personenzahl aufgeführt. Die Gewichtung übernimmt das Programm RevMan. Rechts der Forest Plot, d.h. Die logarithmische Darstellung der Konfidenzintervalle

Weitere signifikante Ergebnisse findet man beim Leberkrebs, wobei der Gallengang- und Gallenblasenkrebs mit einbezogen ist. Das Ergebnis zeigt, dass in der uranexponierten Kohorte nur 59 % so viele Todesfälle durch Leberkrebs auftreten, wie in einer gleichaltrigen Gruppe erwartet (SMR 0,59; 95 % CI: 0,42 bis 0,81). Bei uranexponierten Arbeitern beobachtet man auch signifikant weniger Todesfälle durch Speiseröhrenkrebs (SMR 0,67; 95 % CI: 0,51 bis 0,88) und Dickdarmkrebs (SMR 0,77; 95 % CI: 0,65 bis 0,92) (siehe Abb. 3-5).

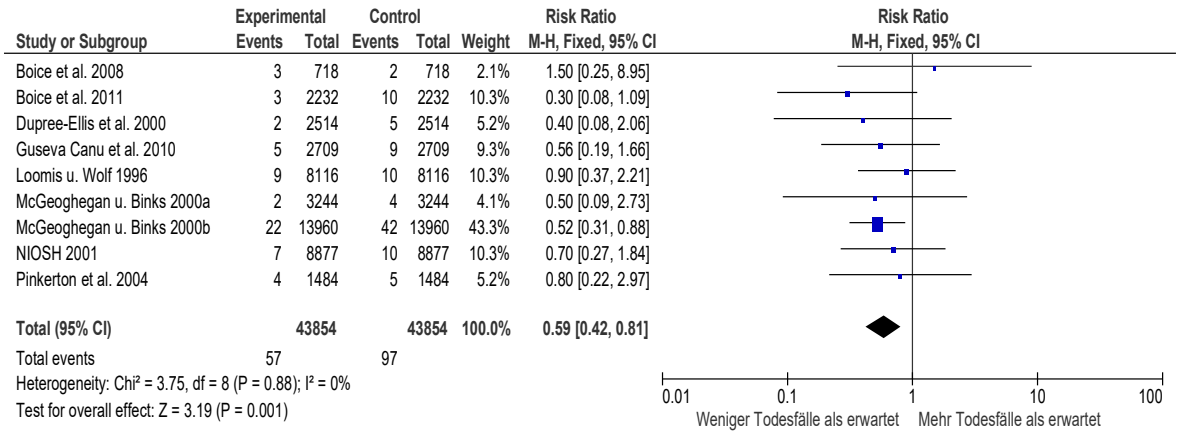

Abb 3: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Leber-, Gallengang- und Gallenblasenkrebs bei uranexponierten Arbeitern

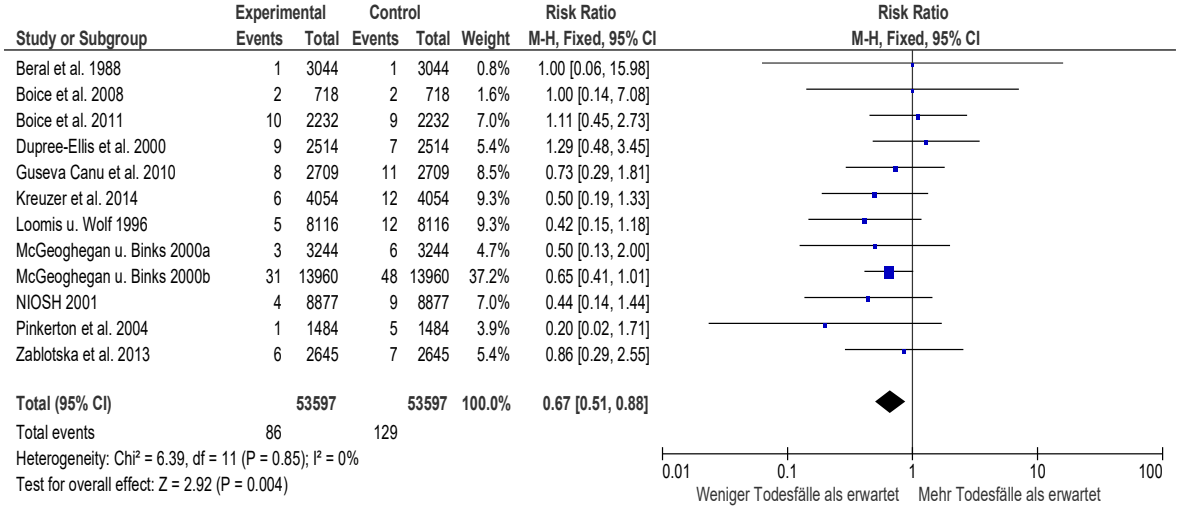

Abb 4: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Speiseröhrenkrebs bei uranexponierten Arbeitern

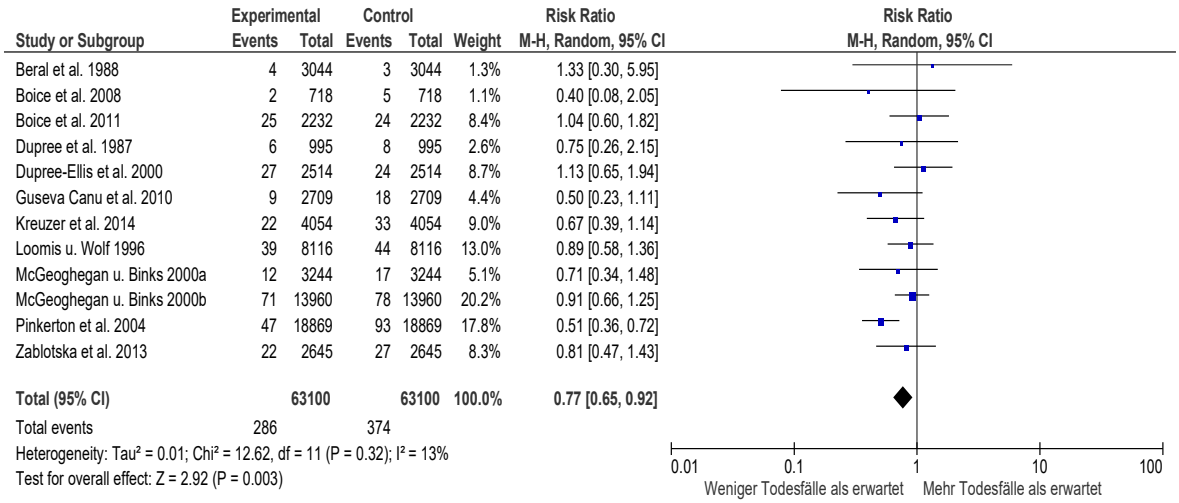

Abb 5: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Dickdarmkrebs bei uranexponierten Arbeitern

Eine statistisch signifikant erhöhte Krebsmortalität ist nicht zu beobachten. Sechs Krebsarten zeigen jedoch einen erhöhten Mortalitätstrend auf (siehe Abb. 6-11). In aufsteigender Rate sind das Tumore der Brust und des Zentralen Nervensystems (ZNS), das Multiple Myelom, das Hodgkin Lymphom, das Mesotheliom und der Uteruskrebs. Von den sieben Brustkrebsstudien, die in der Metaanalyse ausgewertet wurden, behandeln drei nur den weiblichen Brustkrebs. Die anderen vier Studien beinhalten männliche und weibliche Brustkrebstodesfälle.

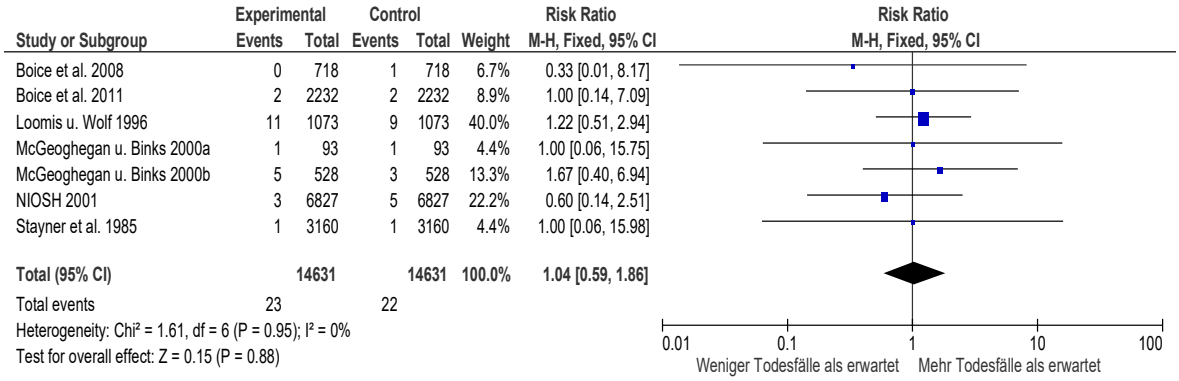

Abb 6: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Brustkrebs bei uranexponierten Arbeitern

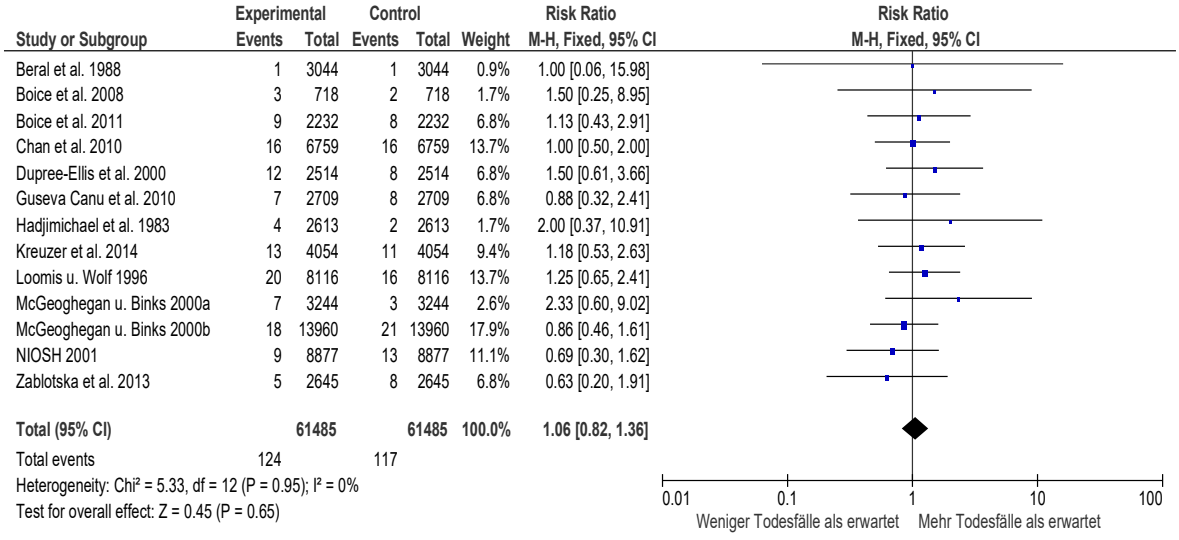

Abb 7: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Zentralnervensystem (ZNS) Krebs bei uranexponierten Arbeitern

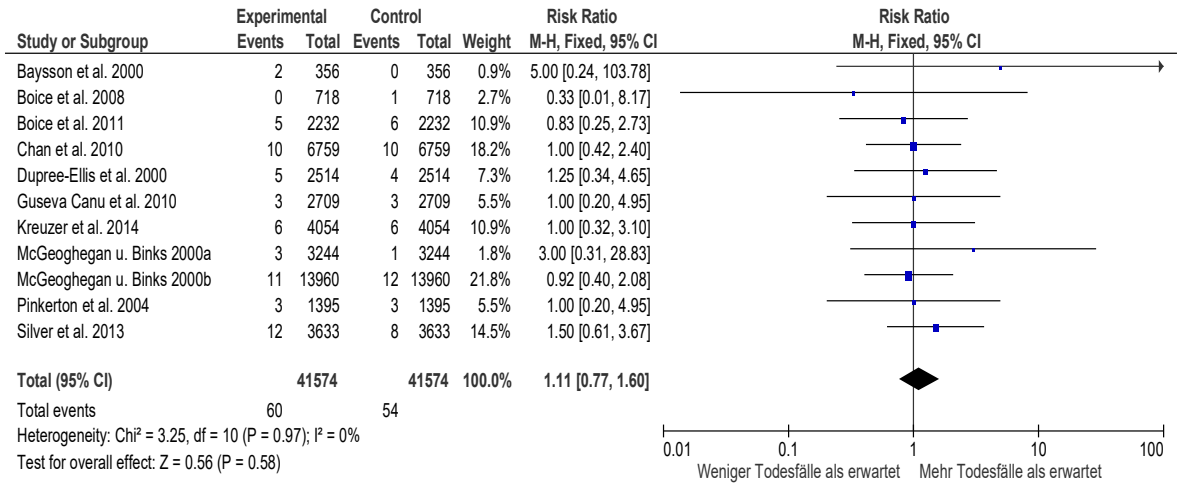

Abb 8: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Multiple Myelome bei uranexponierten Arbeitern

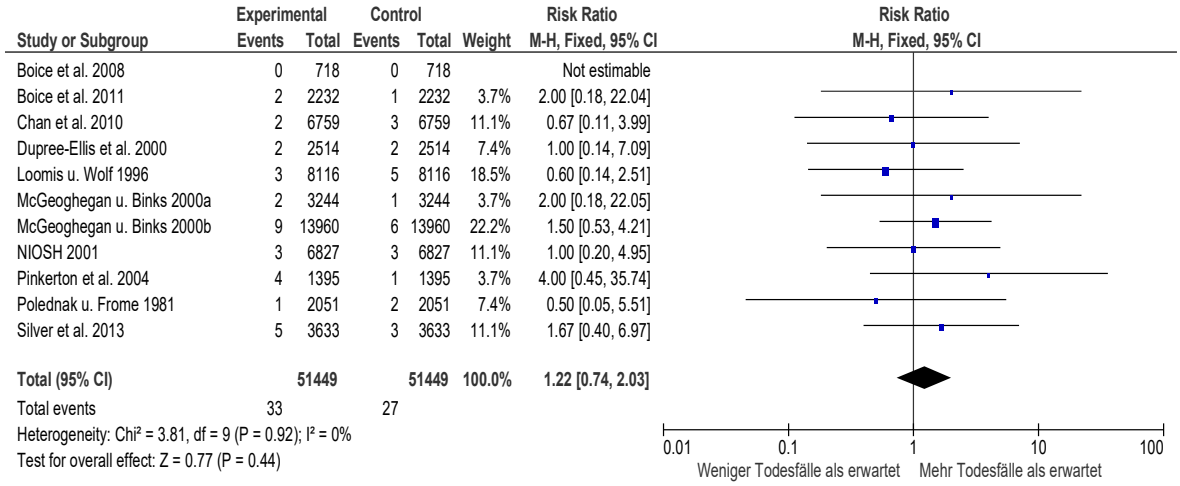

Abb 9: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Hodgkin Lymphoms bei uranexponierten Arbeitern

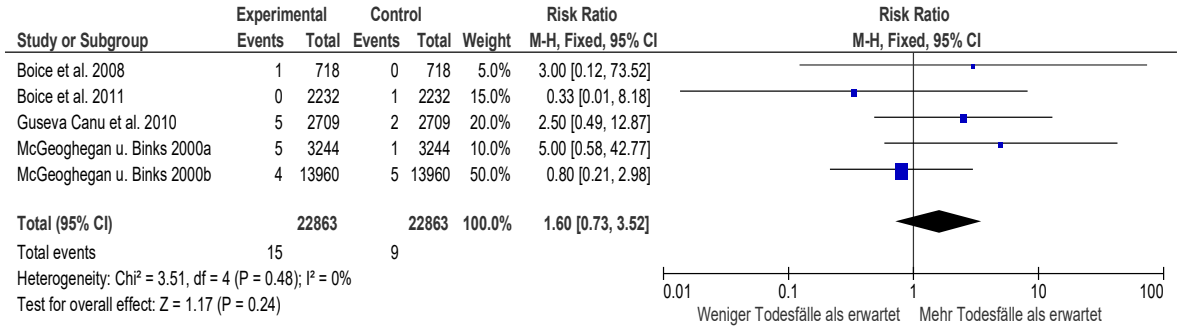

Abb 10: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Mesotheliome bei uranexponierten Arbeitern

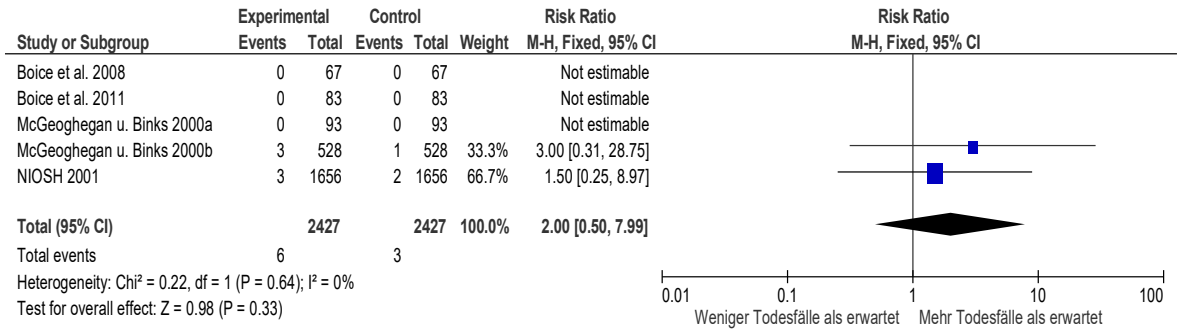

Abb 11: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Uteruskrebs bei uranexponierten Arbeitern

Die SMR aller malignen Neoplasien des lymphatischen und hämatopoetischen Gewebes zeigt einen erniedrigten Mortalitätstrend (SMR 0,87; 95 % CI: 0,72 bis 1,06). In der Hauptgruppe hämatologischer Neoplasien sind die im folgenden gelisteten Untergruppen enthalten, für die separate SMR berechnet sind. Das bereits erwähnte Multiple Myelom und Hodgkin Lymphom zeigt als einziges einen erhöhten Trend. Alle Leukämien zusammen gewertet zeigen einen erniedrigten Mortalitätstrend (SMR 0,85; 95 % CI: 0,68 bis 1,06). Dazu gehören Lymphatische, Myeloische, Monozytäre und sonstige näher bezeichnete Formen der Leukämien. Auch die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) zeigen eine erniedrigte SMR von 0,92 (95 % CI: 0,73 bis 1,15). Die Mortalitätsrate der Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL) läßt keinen Unterschied zwischen der Anzahl der durch CLL aufgetretenen Todesfälle und der durch CLL erwarteten Todesfälle (SMR 1,0; 95 % CI: 0,49 bis 2,02) erkennen (siehe Abb 12-15).

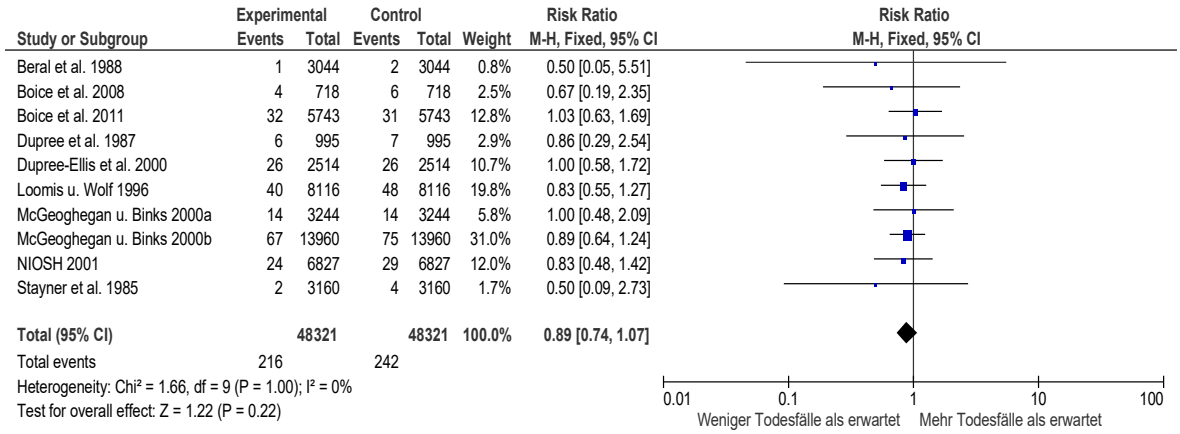

Abb 12: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate aller malignen Neoplasien des lymphatischen und hämatopoetischen Gewebes bei uranexponierten Arbeitern

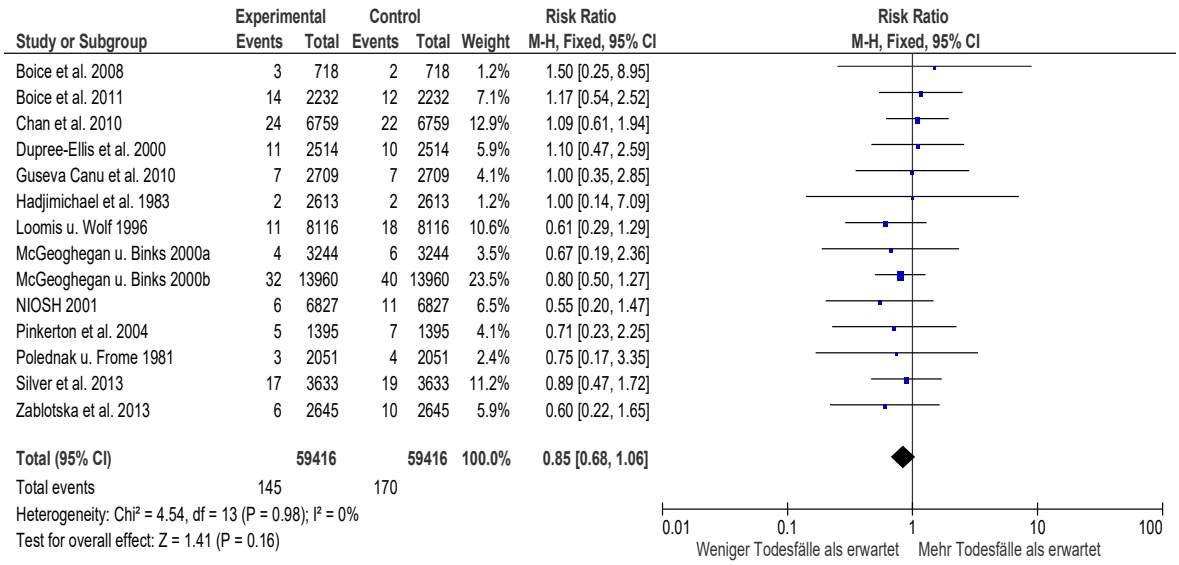

Abb 13: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate aller Leukämien bei uranexponierten Arbeitern

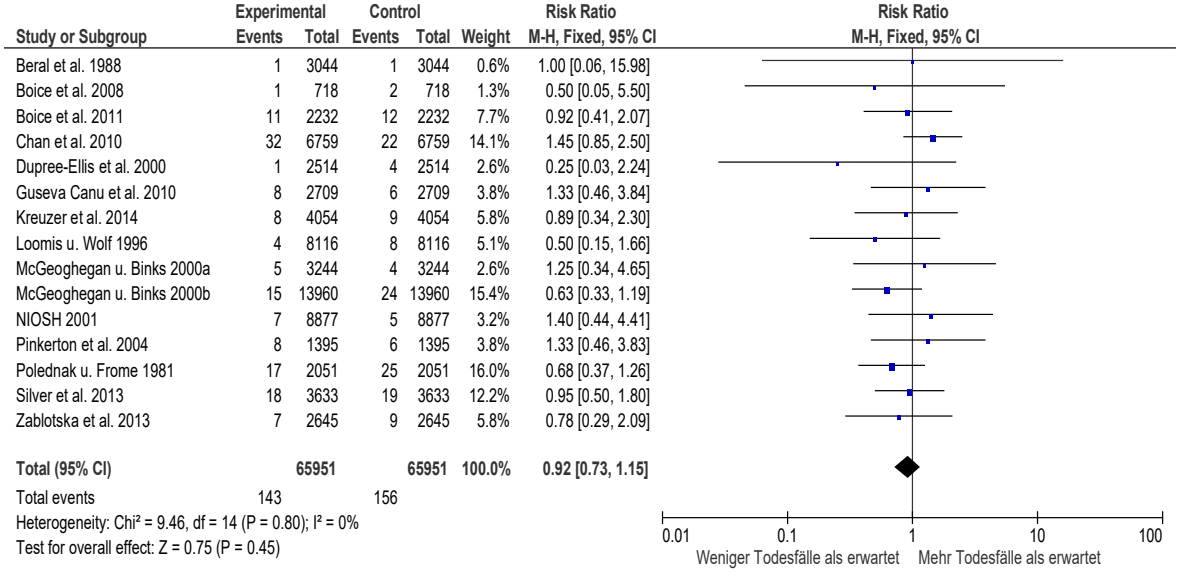

Abb 14: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate der Non-Hodgkin-Lymphome bei uranexponierten Arbeitern

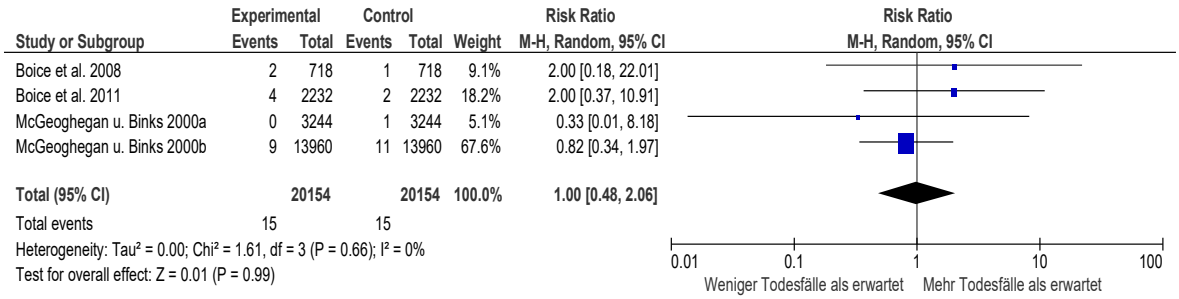

Abb 15: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL) bei uranexponierten Arbeitern

Neben der CLL zeigt auch das Ovarialkarzinom mit einer SMR von 1,00 (95 % CI: 0,25 bis 3,99) keinen Unterschied zwischen der Anzahl der nach Uranexposition aufgetretenen Todesfälle und der dadurch erwarteten Todesfälle (siehe Abb. 16).

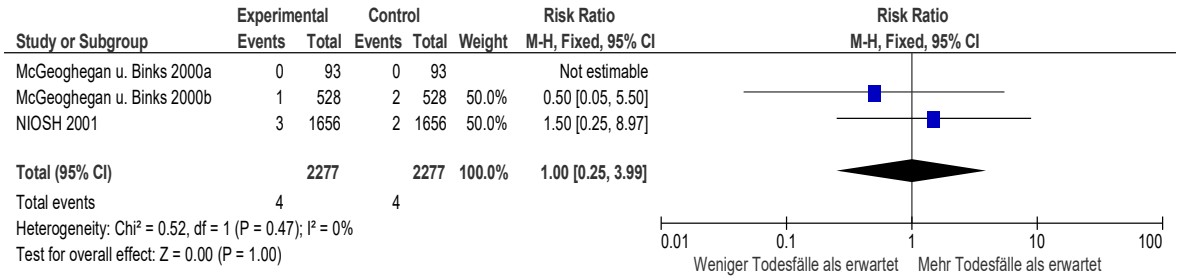

Abb 16: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Ovarialkrebs bei uranexponierten Arbeitern

Eine weitere Krebsart mit nicht signifikant veränderte SMR ist der Lungenkrebs (siehe Abb. 17). In den einzelnen Studien werden die Todesfälle durch Lungenkrebs unter dem Oberbegriff „Lunge“ angegeben. Die ICD Codes zeigen aber, dass Todesfälle durch Luftröhren-, Bronchien- und andere nicht näher bezeichnete Krebsarten des Atmungsorgans mitgezählt sind. Die Studien von Hadjimichael et al. (1983) und Baysson et al. (2000) werden in der Metaanalyse nicht gewertet, da sie unter dem Oberbegriff „Lunge“ auch Todesfälle durch Pleura-, Kehlkopfkrebs oder Krebsarten im Bereich des Nasopharinx und Mediastinums mit einbeziehen.

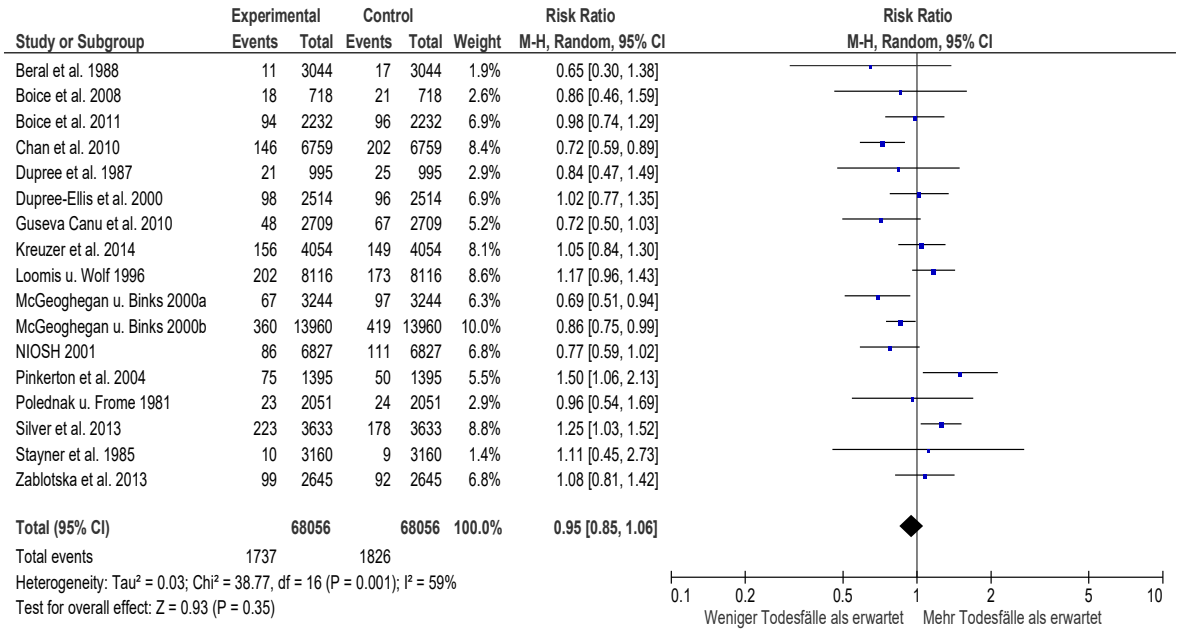

Abb 17: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Lungenkrebs bei uranexponierten Arbeitern

Die restlichen Krebsarten zeigen alle eine nicht signifikant erniedrigte SMR. Die dazu gehörenden Resultate sind den folgende Abbildungen 18-24 zu entnehmen.

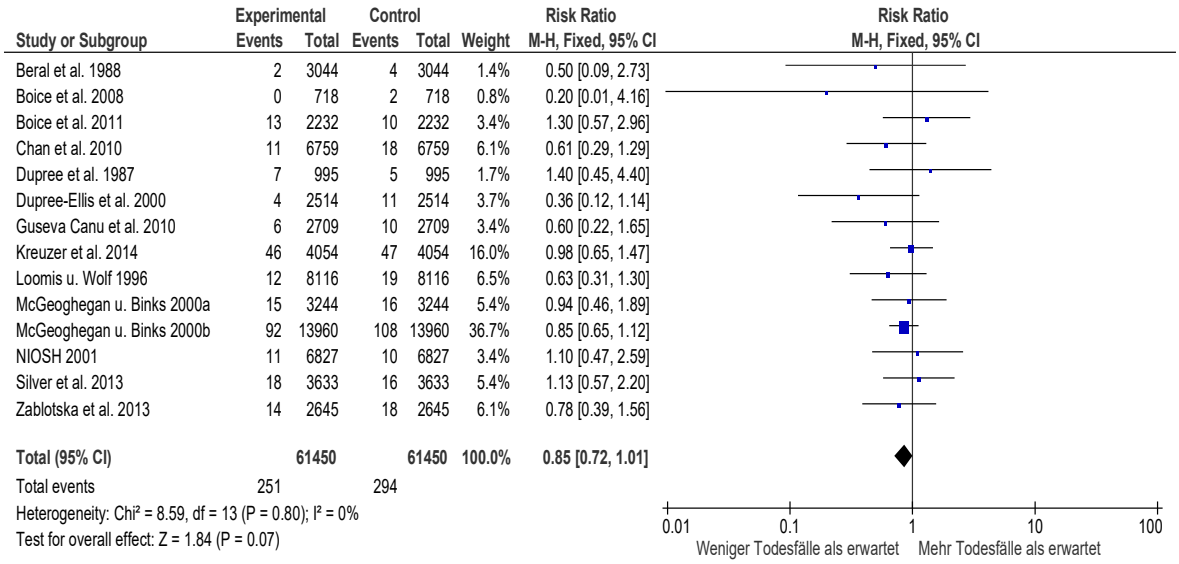

Abb 18: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Magenkrebs bei uranexponierten Arbeitern

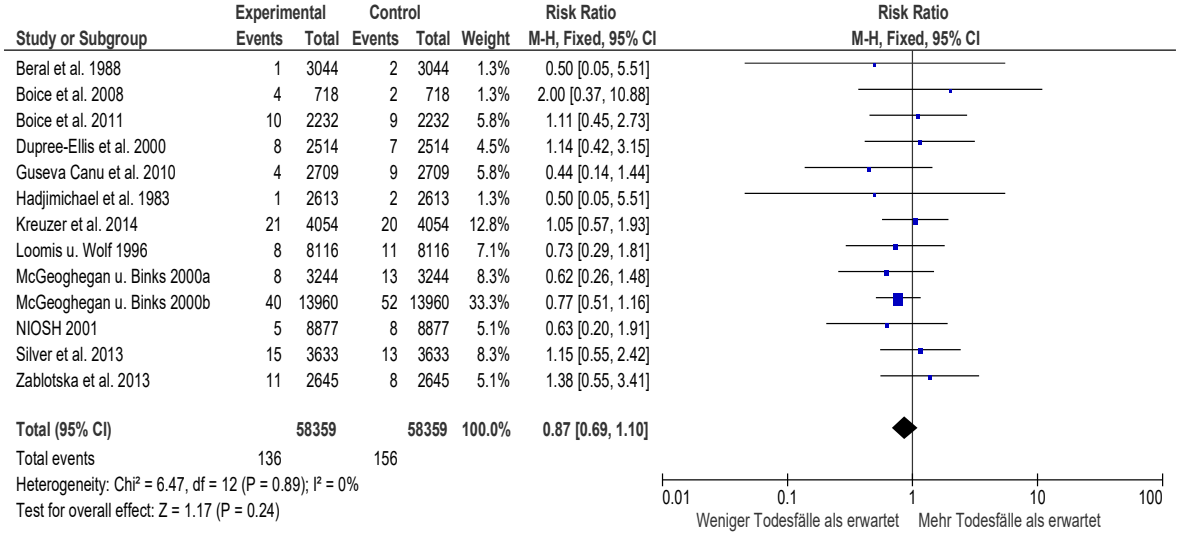

Abb 19: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Blasenkrebs bei uranexponierten Arbeitern

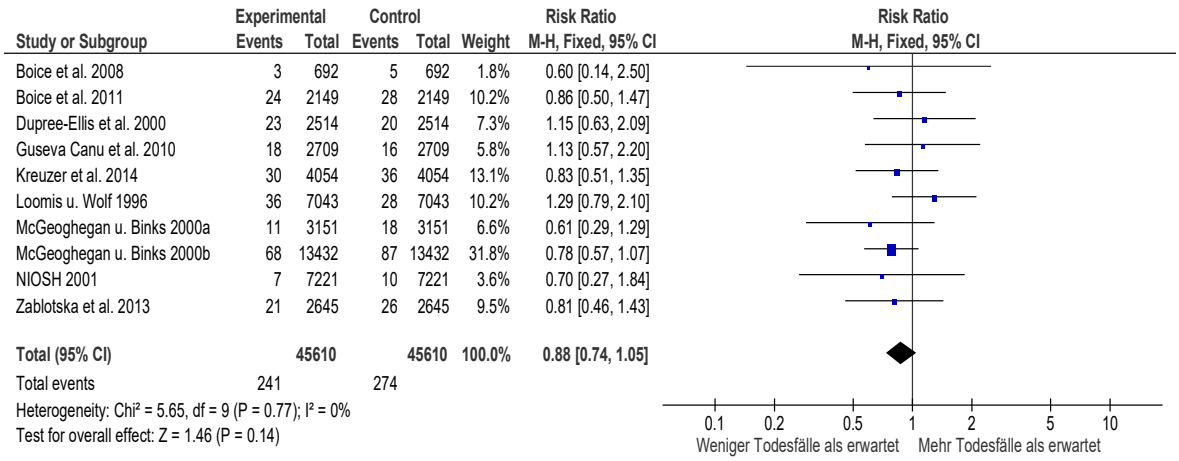

Abb 20: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Prostatakrebs bei uranexponierten Arbeitern

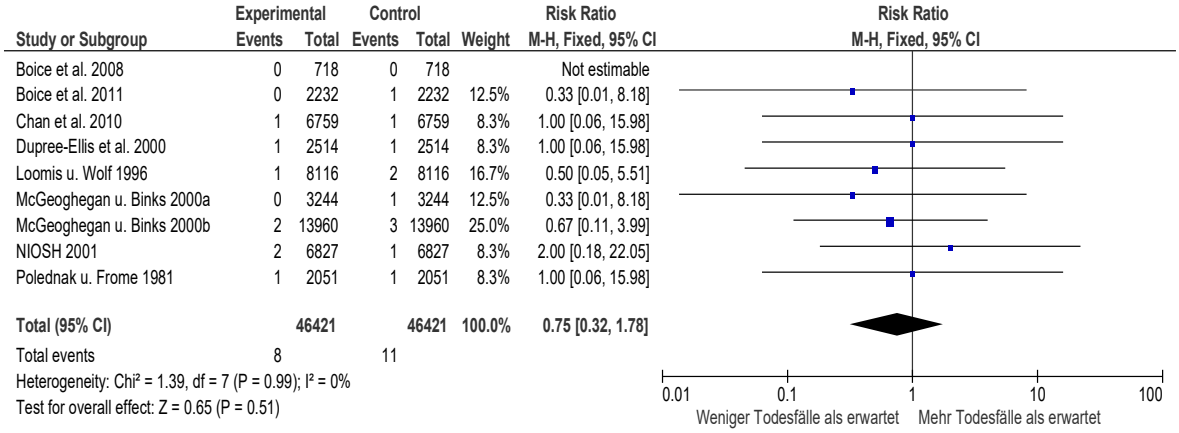

Abb 21: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Knochenkrebs bei uranexponierten Arbeitern

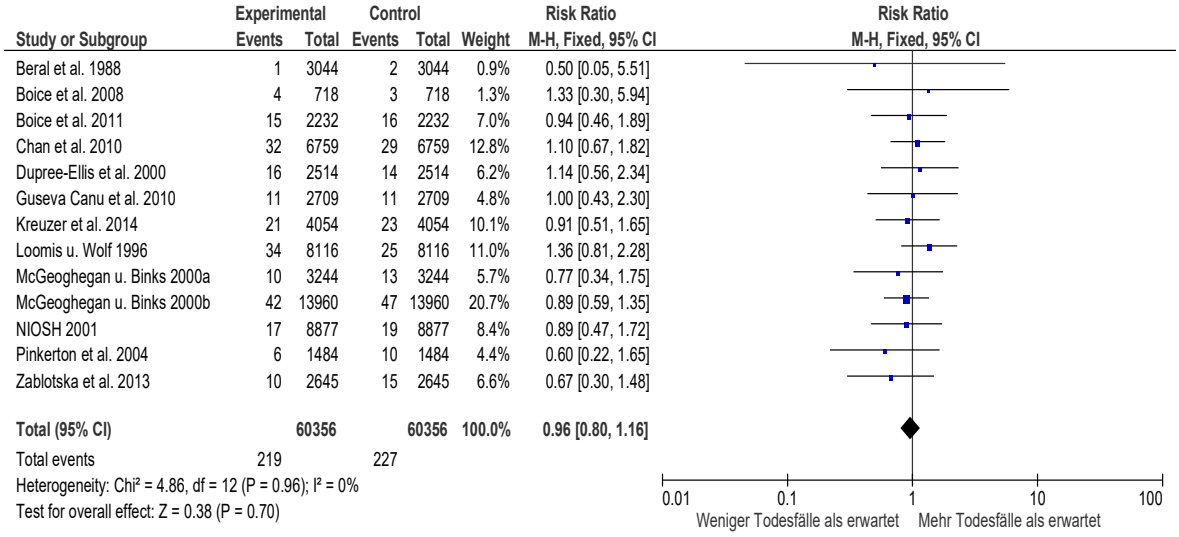

Abb 22: Forest plot standardisierten Mortalitätsrate durch Pankreaskrebs bei uranexponierten Arbeitern

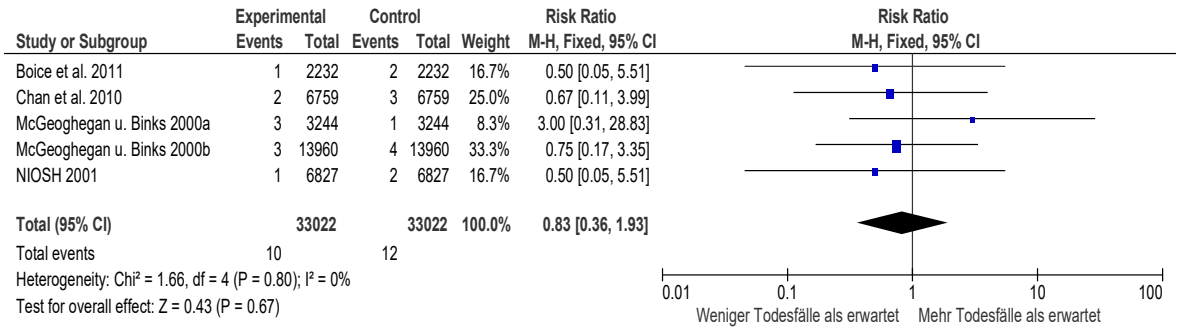

Abb 23: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate bösartiger Neoplasien des Bindegewebes und sonstiger Weichteile bei uranexponierten Arbeitern

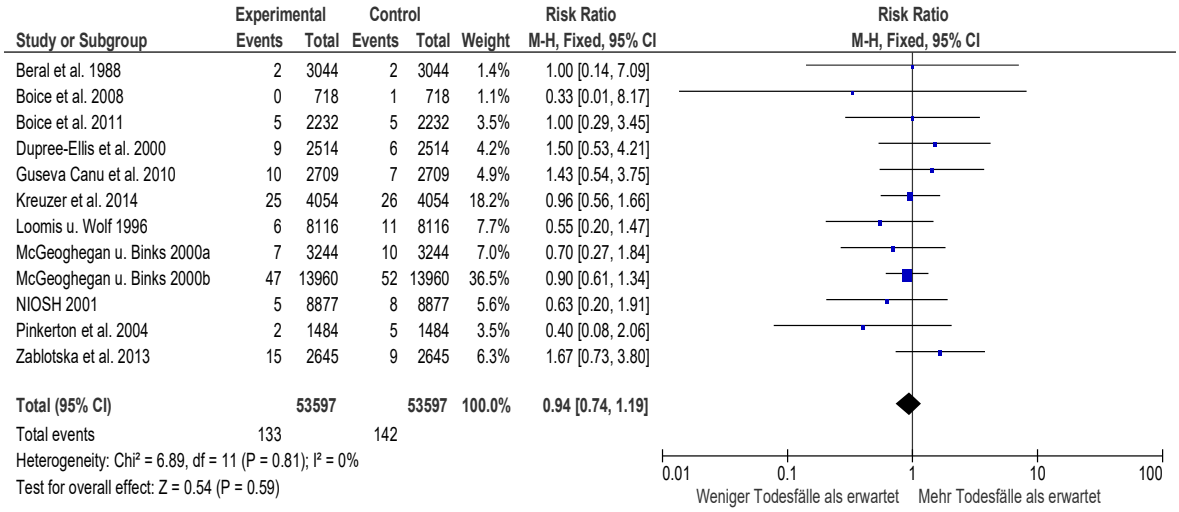

Abb 24: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Enddarmkrebs bei uranexponierten Arbeitern

3.1.2 Standardisierte Mortalitätsraten im Umland

Die Ergebnisse der SMR-Metaanalyse im Umland sind ermittelt von Personen, die in der Umgebung von Uranverarbeitungsanlagen, -minen und -mühlen leben. Die Metaanalysen bestehen aus höchstens fünf Studien mit maximal 890.909 Personen (siehe Tabelle 12). Drei Studien stammen aus den USA, zwei aus Spanien. Aus den Studien konnten die SMR-Werte für 22 verschiedene Krebsarten gewonnen werden.

Tabelle 12: Standardisierte Mortalitätsrate (SMR) von Personen im Umland von Uranverarbeitungsanlagen

Aufzählung der Tumorart, der Anzahl der verwendeten Studien, der Anzahl der Teilnehmer, der statistischen Methode, der SMR mit Konfidenzintervall (CI) in Klammern und des Signifikanzwerts (p-Wert). Die statistische Methode gibt zuerst den Mantel-Haenszel Schätzer (M-H) an, dann das Analysemodell: Fixed oder Random Effects.

Krebsart	**Anzahl der Studien**	**Teilnehmer-anzahl**	**Statistische Methode**	**SMR und (95 % CI)**	**p-Wert**
Alle malignen Krebsarten	5	858.282	M-H, Random Effects	1,01 (0,97 bis 1,06)	0,65
Lungenkrebs	5	858.282	M-H, Random Effects	1,06 (0,94 bis 1,20)	0,32
Blasenkrebs	5	858.282	M-H, Fixed Effect	0,94 (0,87 bis 1,01)	0,07
Alle Leukämien	5	890.909	M-H, Random Effects	0,98 (0,86 bis 1,12)	0,77
CLL	2	93.452	M-H, Fixed Effect	0,97 (0,60 bis 1,57)	0,9
Non-Hodgkin-Lymphome	5	890.909	M-H, Fixed Effect	1,05 (0,98 bis 1,12)	0,21
Hodgkin Lymphom	5	890.909	M-H, Fixed Effect	0,98 (0,85 bis 1,13)	0,77
Multipes Myelom	5	890.909	M-H, Fixed Effect	1,01 (0,91 bis 1,11)	0,92
Uteruskrebs	4	284.803	M-H, Fixed Effect	0,86 (0,79 bis 0,94)	0,001
Ovarialkrebs	5	439.091	M-H, Random Effects	1,01 (0,84 bis 1,22)	0,9
Brustkrebs	5	473.368	M-H, Fixed Effect	0,97 (0,93 bis 1,01)	0,14
Prostatakrebs	4	264.902	M-H, Fixed Effect	0,95 (0,90 bis 1,01)	0,08
Leberkrebs	4	549.706	M-H, Fixed Effect	1,01 (0,94 bis 1,09)	0,73
ZNS-Krebs	5	858.282	M-H, Fixed Effect	0,96 (0,88 bis 1,04)	0,33
Knochenkrebs	5	858.282	M-H, Fixed Effect	1,13 (0,95 bis 1,35)	0,16
Magenkrebs	5	858.282	M-H, Fixed Effect	1,01 (0,96 bis 1,06)	0,82
Bauchspeicheldrüsenkrebs	4	549.706	M-H, Fixed Effect	1,01 (0,95 bis 1,07)	0,82
Speiseröhrenkrebs	4	549.706	M-H, Fixed Effect	0,90 (0,82 bis 1,00)	0,04
Dick- Enddarmkrebs	5	858.282	M-H, Random Effects	1,02 (0,91 bis 1,13)	0,76
Bindegewebe-Weichteilkrebs	5	858.282	M-H, Fixed Effect	0,96 (0,81 bis 1,14)	0,66

Die Metaanalyse aller malignen Krebsarten zusammen liefert eine SMR, die sich kaum von den erwarteten Mortalitätsraten unterscheidet (SMR 1,01; 95 % CI: 0,97 bis 1,06). Das einzige statistisch signifikante Ergebnis der Metaanalyse der Personen aus dem Umland liefert - wie noch zu diskutieren - die SMR von Uteruskrebs. Diese SMR ist signifikant erniedrigt. (SMR 0,86; 95 % CI: 0,79 bis 0,94) (siehe Abb. 25-26).

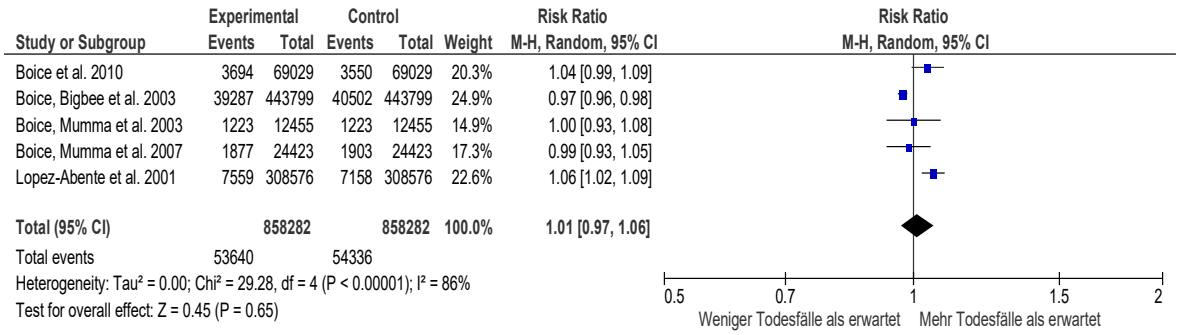

Abb 25: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate aller malignen Krebsarten im Umland

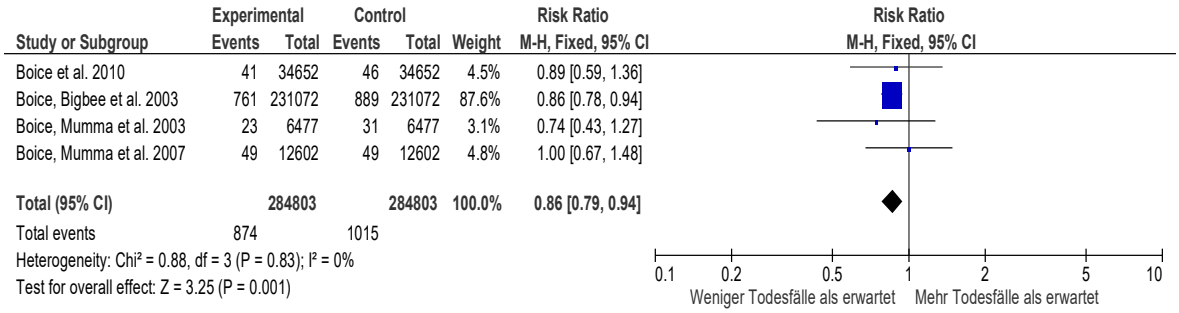

Abb 26: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Uteruskrebs im Umland

Vergleichbar mit der SMR aller malignen Krebsarten der Personen aus dem Umlant zeigt noch der Leberkrebs, das Multiple Myelom, der Magen- Pankreas- und der Ovarialkrebs eine ein SMR-Ergebnis von 1,01 (siehe Abb. 27-31).

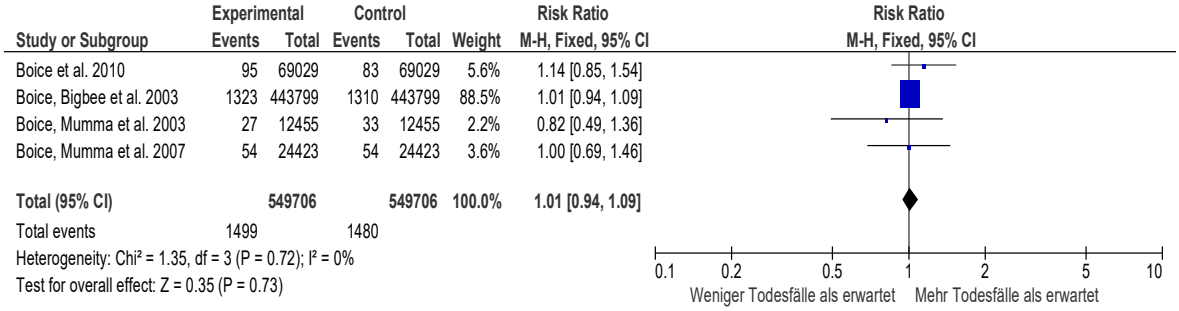

Abb 27: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Leberkrebs im Umland

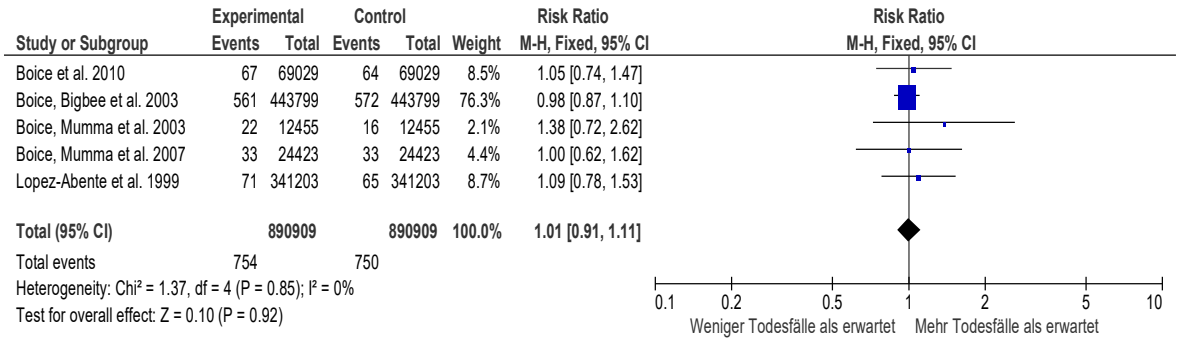

Abb 28: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Multiple Myelome im Umland

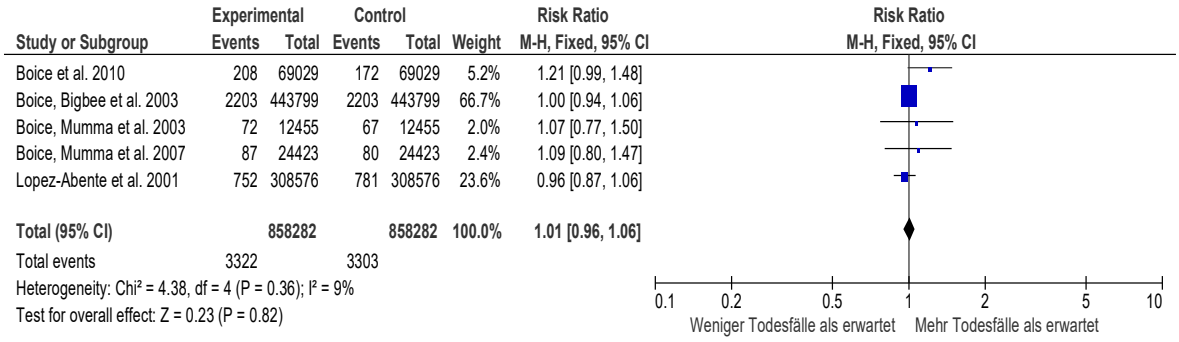

Abb 29: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Magenkrebs im Umland

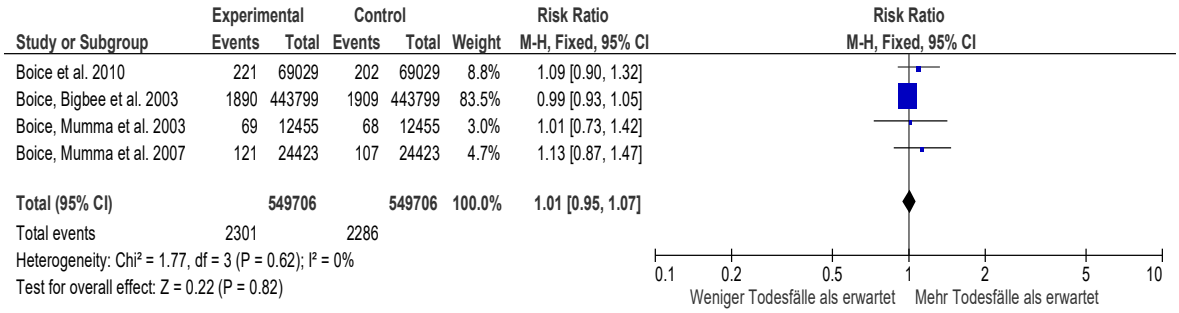

Abb 30: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Pankreaskrebs im Umland

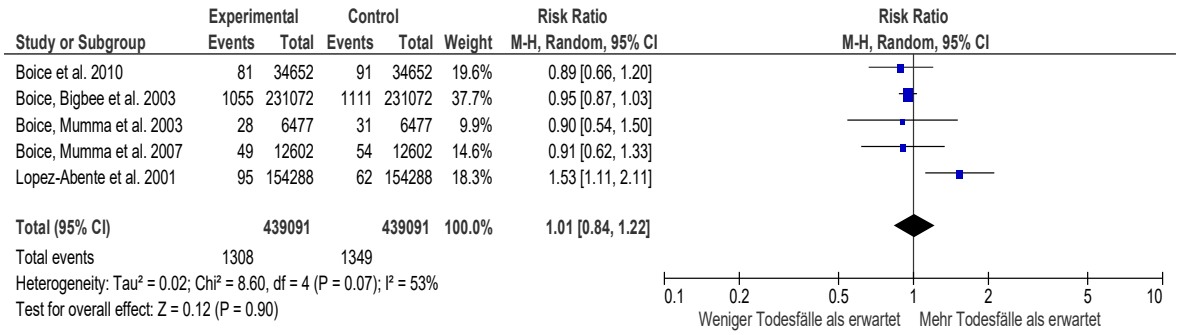

Abb 31: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Ovarialkrebs im Umland

Von den malignen Neoplasien des lymphatischen und hämatopoetischen Gewebes zeigt das NHL einen leicht erhöhten aber nicht signifikanten Mortalitätstrend (SMR 1,05; 95 % CI: 0.98 bis 1,12). Das Hodgkin Lymphom, alle Leukämien und die CLL zeigen einen erniedrigten Mortalitätstrend (siehe Abb. 32-35). Unter allen Leukämien werden Lymphatische, Myeloische, Monozytäre und als 'sonstige' bezeichnete Leukämien subsumiert.

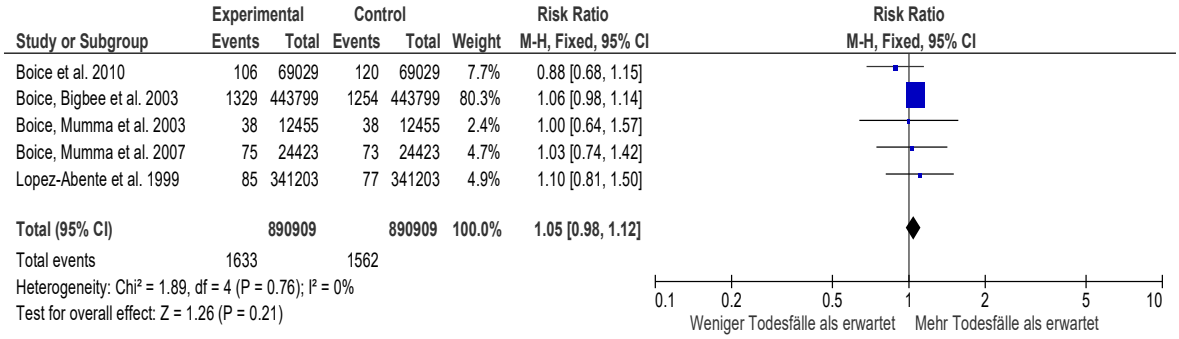

Abb 32: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Non-Hodgkin-Lymphome im Umland

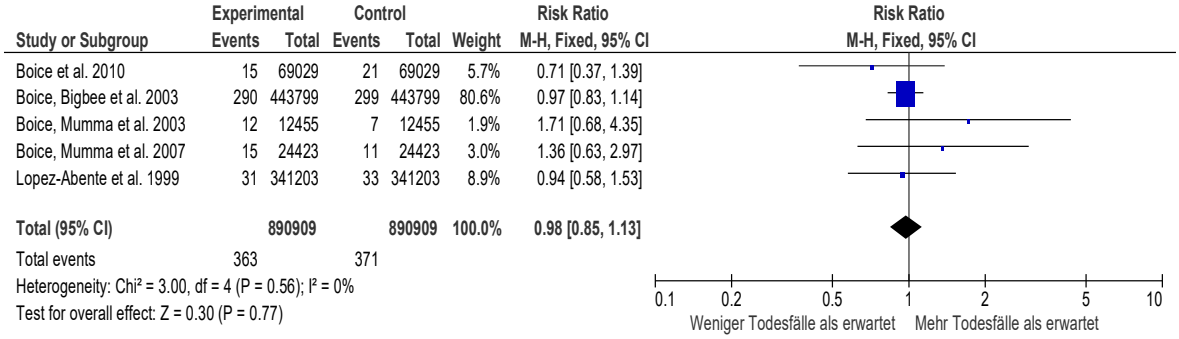

Abb 33: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Hodgkin Lymphome im Umland

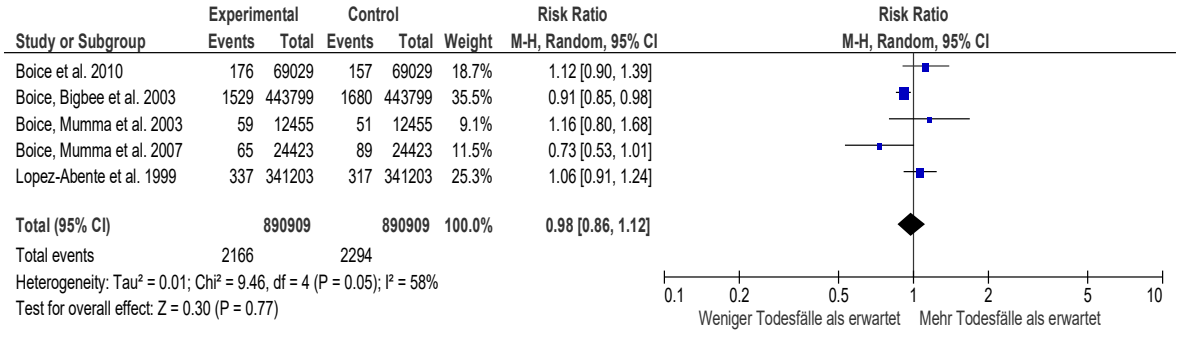

Abb 34: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate aller Leukämien zusammen im Umland

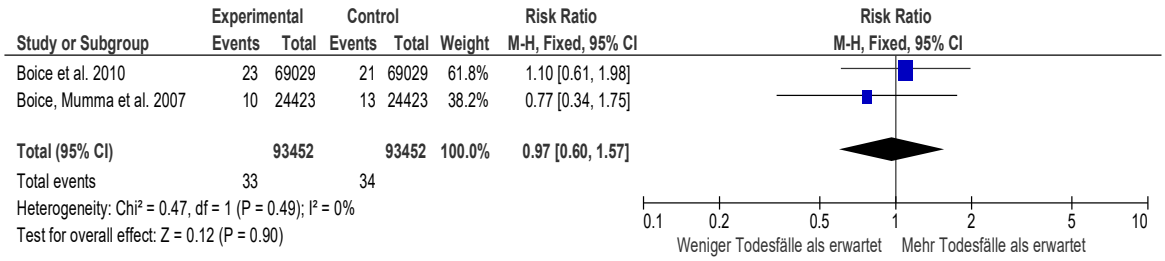

Abb 35: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL) im Umland

Eine statistisch signifikant erhöhte Krebsmortalität der Personen aus dem Umland gibt es nicht. Ohne die bereits genannten Krebsarten, zeigen drei weitere Krebsarten erhöhte Mortalitätstrends auf. In aufsteigender Reihenfolge der Raten sind das die Tumore des Dick- und Enddarms, der Lunge und des Knochens (siehe Abb. 36-38). Beim Lungenkrebs konnte die Studie von Boice et al. (2010) nicht gewertet werden, da unter dieser auch Mesotheliome in der Kategorie Lungenkrebs gezählt werden.

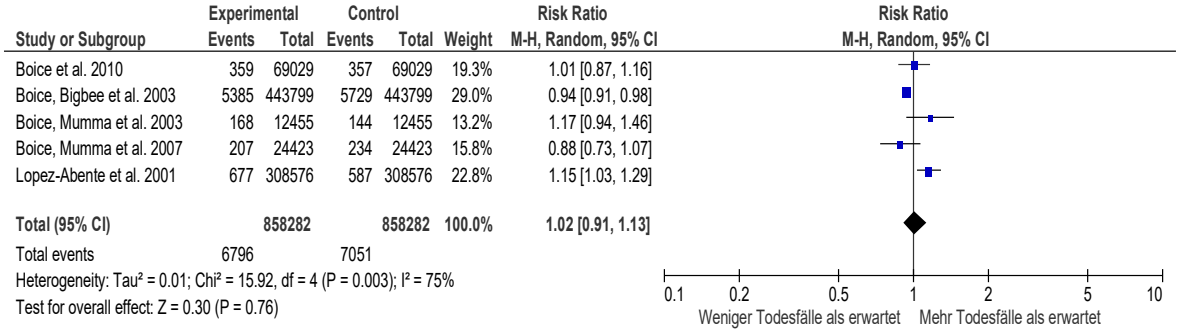

Abb 36: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Dick- und Enddarmkrebs im Umland

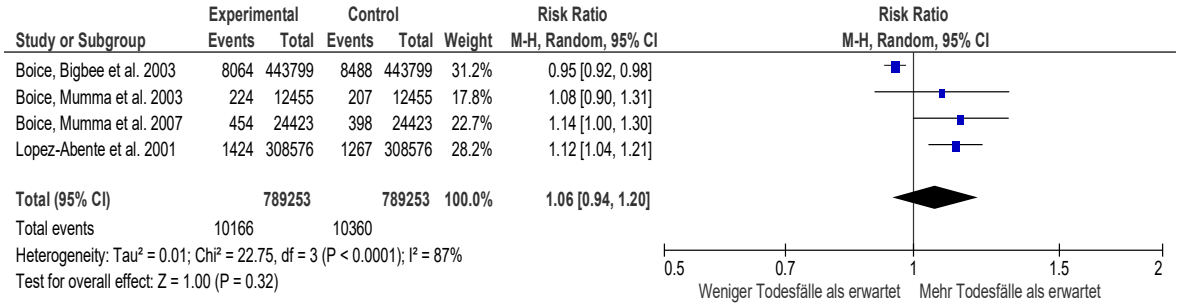

Abb 37: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Lungenkrebs im Umland

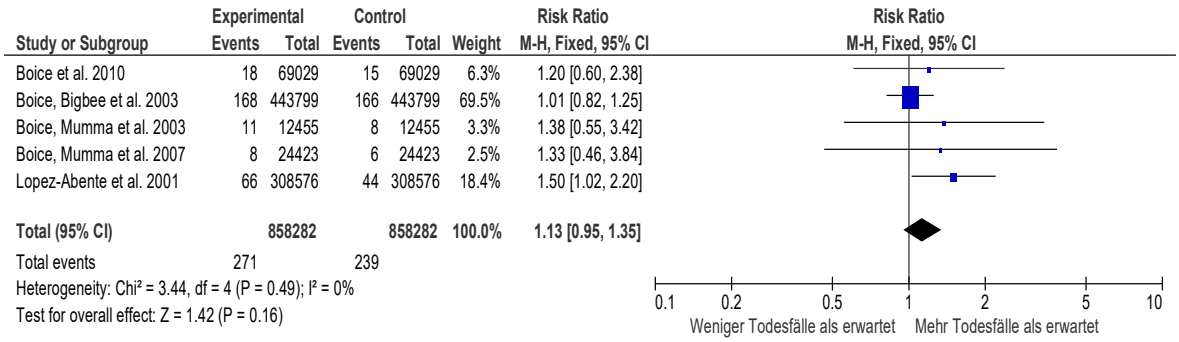

Abb 38: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Knochenkrebs im Umland

Die nachfolgenden Krebsarten zeigen alle leicht, aber nicht signifikant erniedrigte SMR. Die einzelnen Krebsarten werden in absteigender Reihenfolge der SMR aufgezählt (siehe Abb. 39-44).

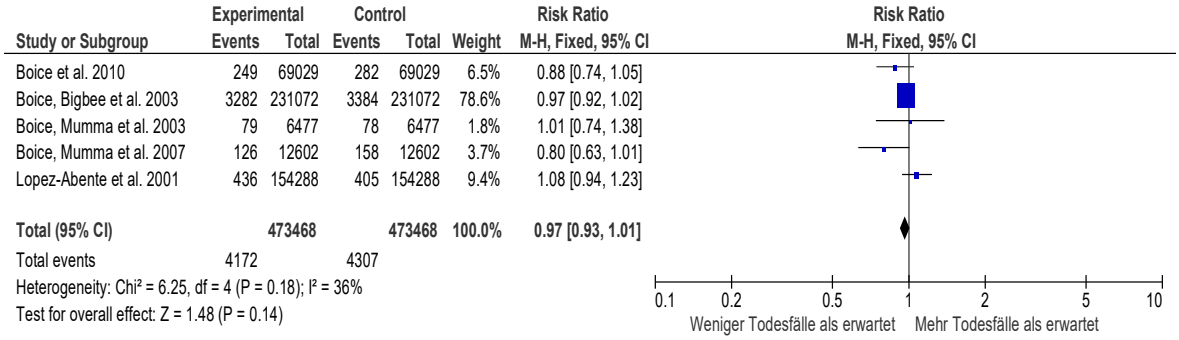

Abb 39: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Brustkrebs im Umland

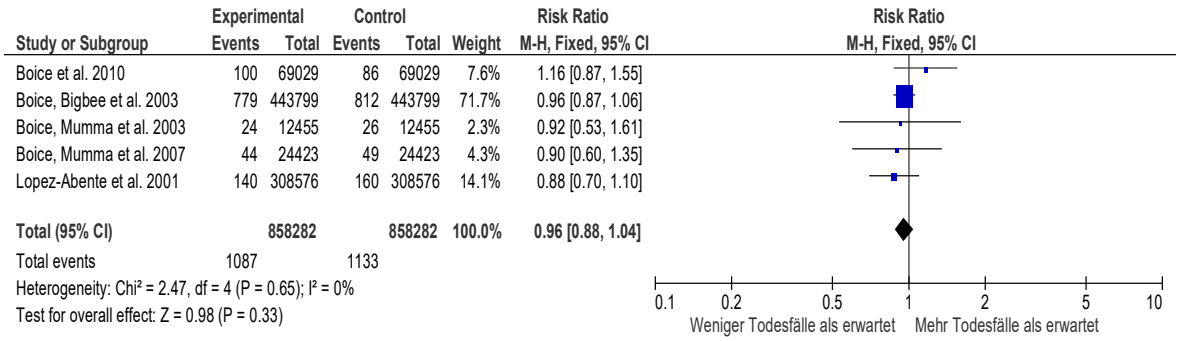

Abb 40: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Zentralnervensystem (ZNS) Krebs im Umland

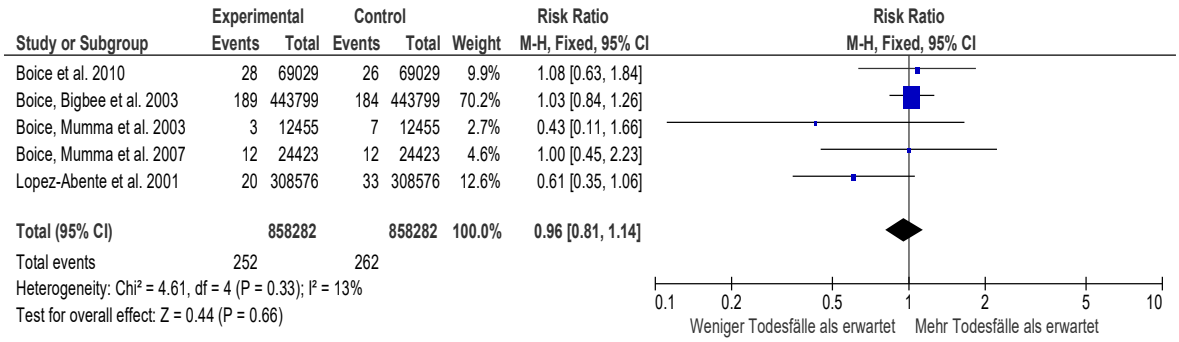

Abb 41: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate von bösartigen Neoplasien des Bindegewebes und sonstiger Weichteile im Umland

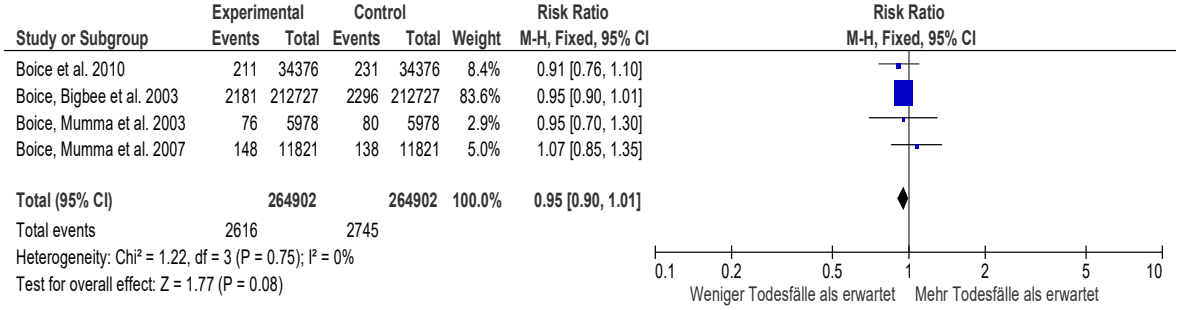

Abb 42: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Prostatakrebs im Umland

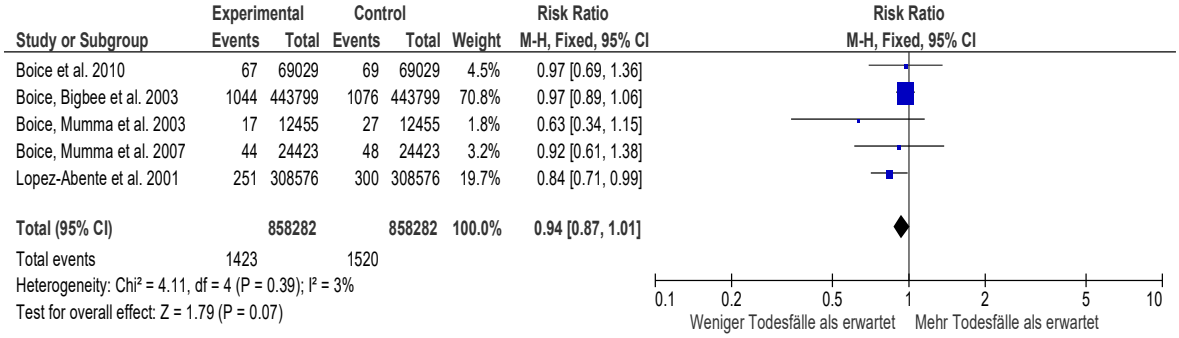

Abb 43: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Blasenkrebs im Umland

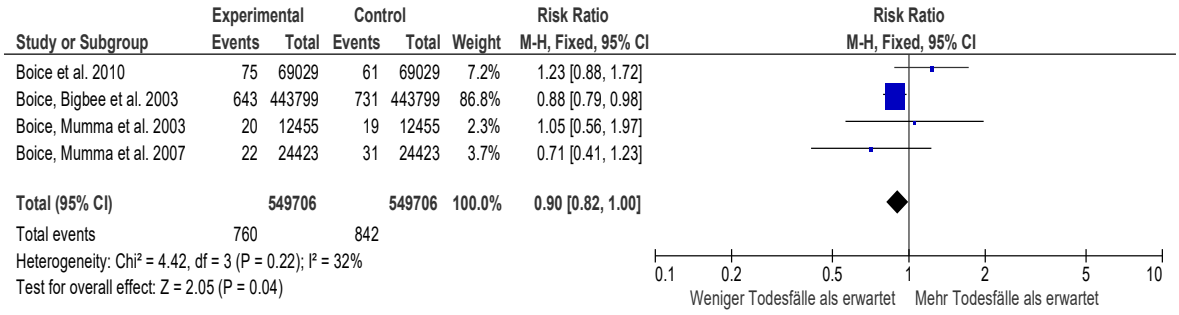

Abb 44: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Speiseröhrenkrebs im Umland

3.1.3 Standardisierte Tumorinzidenz bei Uranarbeitern

Die standardisierten Inzidenzraten (SIR) uranexponierter Personen basieren ausschließlich auf Studien zu Arbeitern, die am Arbeitsplatz Uran ausgesetzt waren. Dabei wurden die beobachteten und die erwarteten Krebsinzidenzen dieser Kohorten miteinander verglichen.

In die Metaanalyse fließen drei verschiedene Studien ein. Die Studien sind aus den drei Ländern USA, Kanada und Großbritannien. Die Daten der Studien liefern standardisierte Tumorinzidenzraten von insgesamt 14 verschiedenen Krebsarten (siehe Tabelle 13). Weitere Studien, die den eingangs genannten Rahmenbedingungen genügen, waren nicht auffindbar. Damit ist die statistische Basis für die Analysen in diesem Abschnitt eher dünn.

Tabelle 13: Standardisierte Inzidenzrate (SIR) von Tumoren uranexponierter Arbeiter

Aufzählung der Tumorart, der Anzahl der verwendeten Studien, der Anzahl der Teilnehmer, der statistischen Methode, der SIR mit Konfidenzintervall (CI) in Klammern und des Signifikanzwerts (p-Wert). Die statistische Methode gibt zuerst den Mantel-Haenszel Schätzer (M-H) an, dann das Analysemodell: Fixed oder Random Effects. Erstveröffentlicht in Stammler et al. (2016)

Krebsart	**Anzahl der Studien**	**Teilnehmer-anzahl**	**Statistische Methode**	**SIR und (95 % CI)**	**p-Wert**
Alle malignen Krebsarten	3	8.858	M-H, Fixed Effect	0,89 (0,80 bis 0,98)	0,01
Lungenkrebs	3	8.858	M-H, Fixed Effect	1,00 (0,81 bis 1,23)	1
Blasenkrebs	3	8.858	M-H, Fixed Effect	0,88 (0,59 bis 1,32)	0,53
Alle Leukämien	2	6.244	M-H, Fixed Effect	0,82 (0,41 bis 1,67)	0,59
Non-Hodgkin-Lymphome	3	8.858	M-H, Fixed Effect	0,95 (0,52 bis 1,75)	0,88
Prostatakrebs	2	6.151	M-H, Fixed Effect	0,88 (0,68 bis 1,15)	0,36
ZNS-Krebs	3	8.858	M-H, Fixed Effect	1,46 (0,72 bis 2,96)	0,29
Knochenkrebs	2	5.858	M-H, Random Effects	1,00 (0,06 bis 15,98)	1
Magenkrebs	2	6.244	M-H, Fixed Effect	0,84 (0,50 bis 1,41)	0,51
Bauchspeicheldrüsenkrebs	2	6.244	M-H, Fixed Effect	0,72 (0,35 bis 1,47)	0,37
Speiseröhrenkrebs	2	6.244	M-H, Fixed Effect	0,73 (0,29 bis 1,81)	0,49
Dickdarmkrebs	3	8.858	M-H, Fixed Effect	0,90 (0,63 bis 1,29)	0,58
Enddarmkrebs	2	6.244	M-H, Fixed Effect	0,83 (0,51 bis 1,35)	0,45

Die Metaanalyse aller malignen Krebsarten zusammen zeigt eine signifikant erniedrigte Inzidenzrate der uranexponierten Gruppe (SIR 0,89 95 % CI: 0,80 bis 0,98). Ihre Kohortengröße gehört mit 8.858 Personen zu den Größten (siehe Abb. 45).

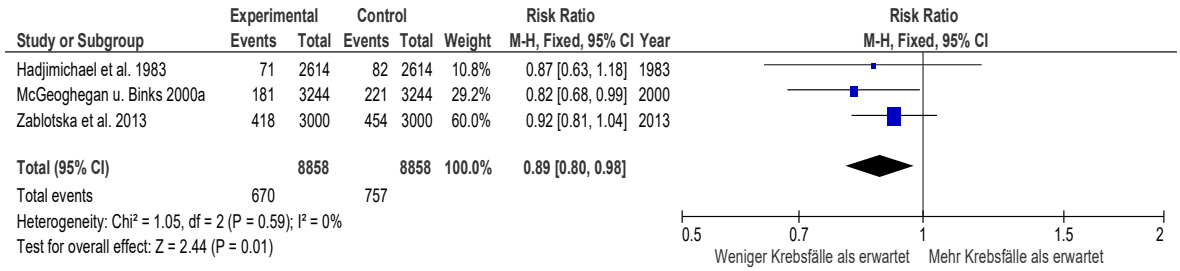

Abb 45: Forest plot der standardisierten Inzidenzrate aller Krebsarten bei uranexponierten Arbeitern

Es gibt keine weitere signifikante Inzidenzerhöhung oder -erniedrigung. Die Krebsinzindenzraten von Knochenkrebs und Lungenkrebs zeigen einen SIR-Wert von 1,00 (siehe Abb. 46-47). Es traten damit genauso viele Krebsfälle bei den uranexponierten Arbeitern wie bei den Kontrollen auf.

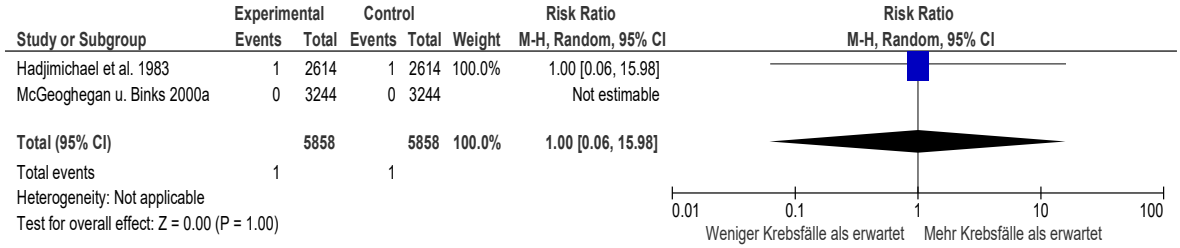

Abb 46: Forest plot der standardisierten Inzidenzrate des Knochenkrebs uranexponierter Arbeiter

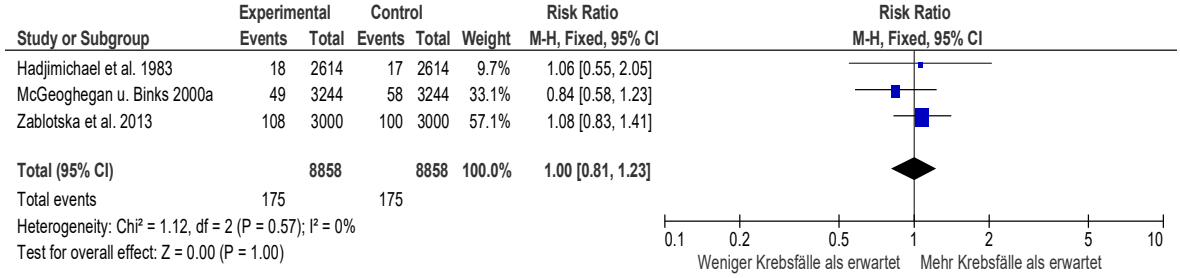

Abb 47: Forest plot der standardisierten Inzidenzrate durch Lungenkrebs bei uranexponierten Arbeitern

Die einzig erhöhte Krebsinzidenzrate besitzen die ZNS-Krebsarten mit einer SIR von 1.43 (95 % CI: 0,7 bis 2,92) (siehe Abb 48).

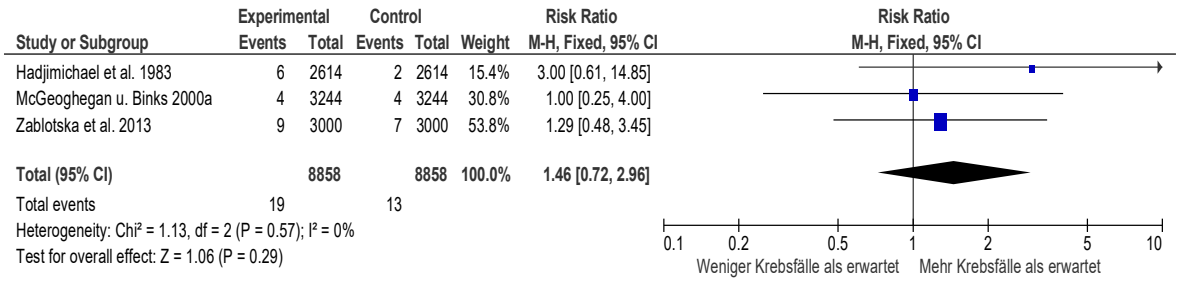

Abb 48: Forest plot der standardisierten Inzidenzrate durch Zentralnervensystem (ZNS) Krebs bei uranexponierten Arbeitern

Die Metaanalysen aller anderen Krebsinzidenzen zeigen eine erniedrigte SIR. Das bedeutet, die exponierten Kohorten haben weniger beobachtete Krebsfälle als erwartet wurde. Diese Krebsarten werden nun folgend mit absteigender SIR aufgelistet (siehe Abb 49-57).

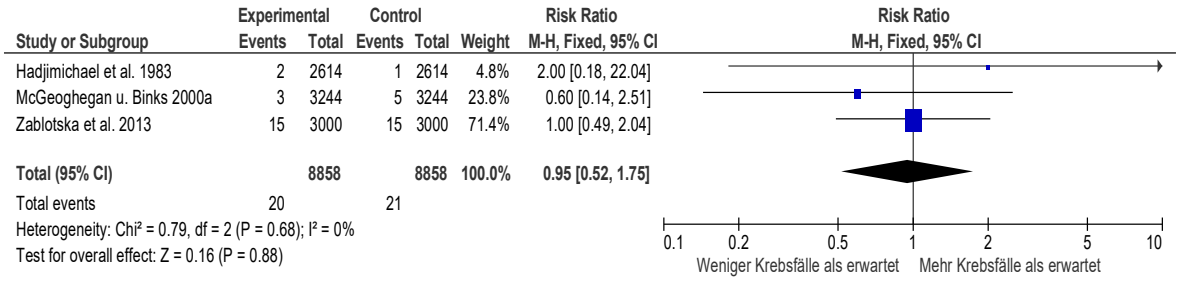

Abb 49: Forest plot der standardisierten Inzidenzrate durch Non-Hodgkin-Lymphome bei uranexponierten Arbeitern

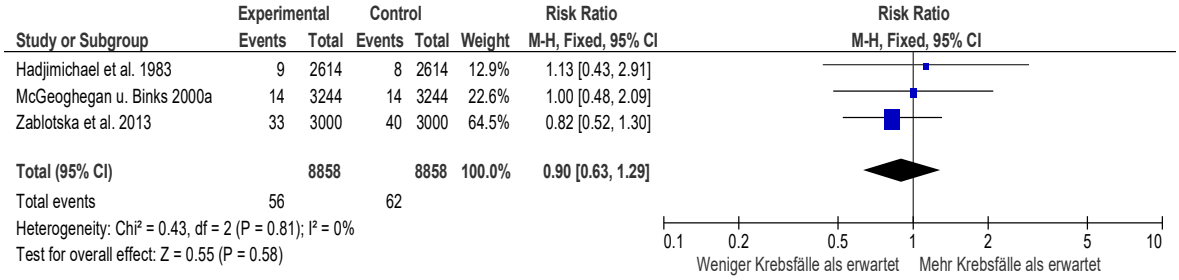

Abb 50: Forest plot der standardisierten Inzidenzrate durch Dickdarmkrebs bei uranexponierten Arbeitern

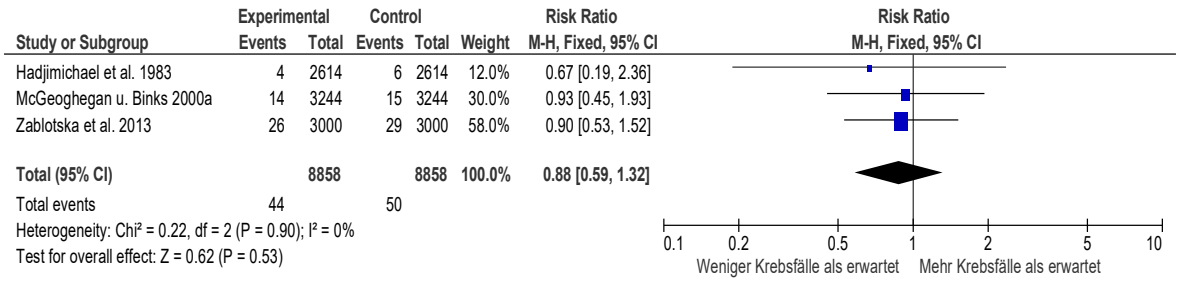

Abb 51: Forest plot der standardisierten Inzidenzrate durch Blasenkrebs bei uranexponierten Arbeitern

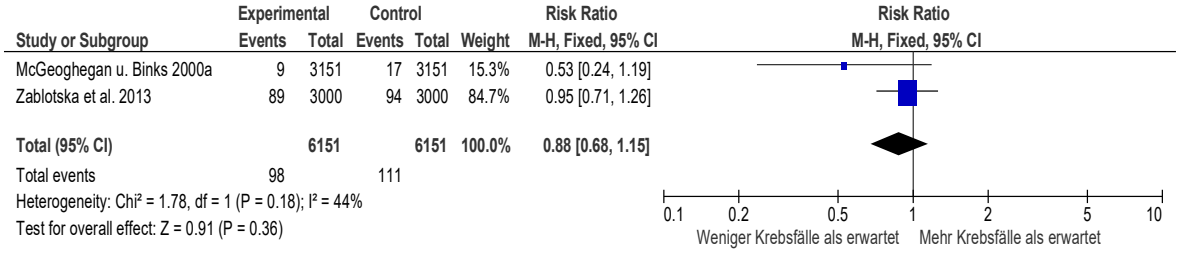

Abb 52: Forest plot der standardisierten Inzidenzrate durch Prostatakrebs bei uranexponierten Arbeitern

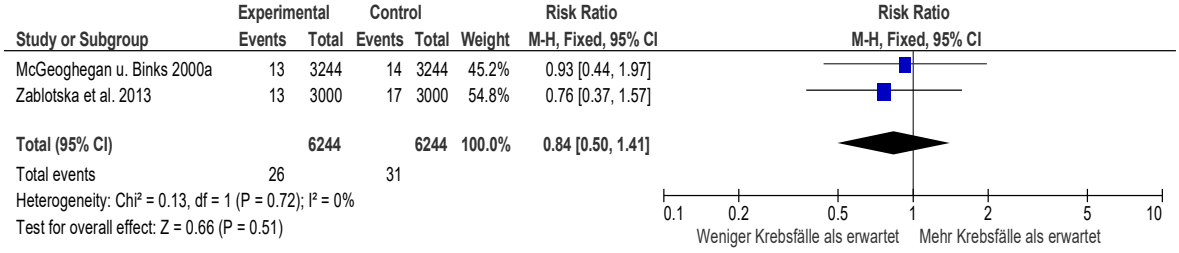

Abb 53: Forest plot der standardisierten Inzidenzrate durch Magenkrebs bei uranexponierten Arbeitern

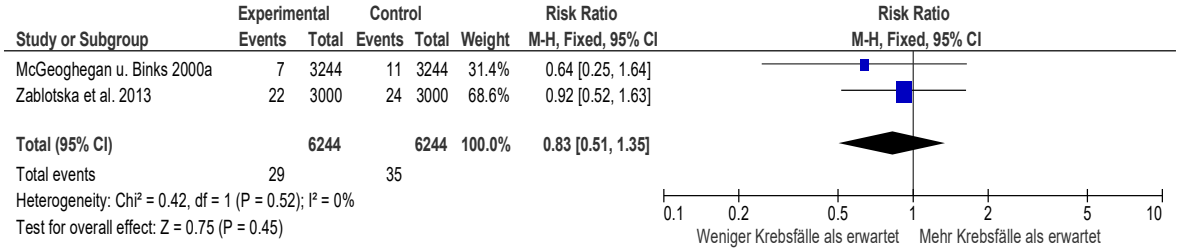

Abb 54: Forest plot der standardisierten Inzidenzrate durch Enddarmkrebs bei uranexponierten Arbeitern

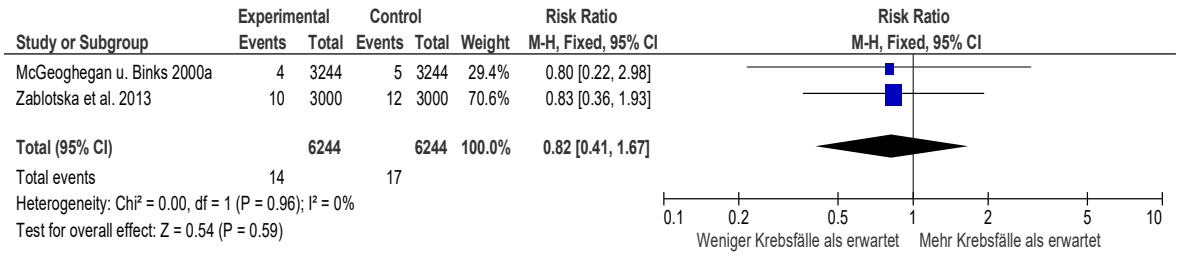

Abb 55: Forest plot der standardisierten Inzidenzrate aller Leukämien uranexponierter Arbeiter

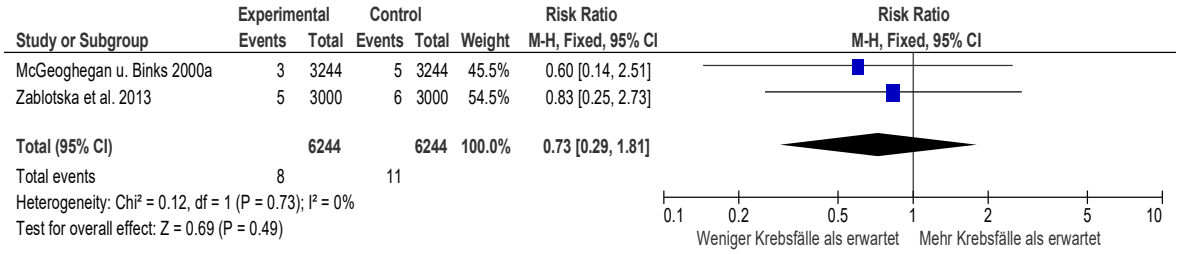

Abb 56: Forest plot der standardisierten Inzidenzrate durch Speiseröhrenkrebs bei uranexponierten Arbeitern

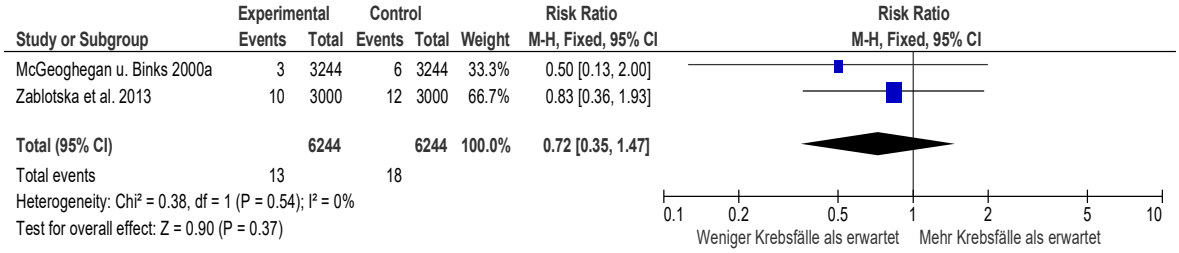

Abb 57: Forest plot der standardisierten Inzidenzrate durch Bauchspeicheldrüßenkrebs bei uranexponierten Arbeitern

3.2 Renale Veränderungen

3.2.1 Standardisierte Mortalitäts- und Inzidenzraten

Die von der Niere ausgehende SMR von uranexponierten Arbeitern basiert ausschließlich auf Personen, die am Arbeitsplatz dem Uran ausgesetzt waren. Die Studien stammen aus dem im Abschnitt 3.1.1. bereits benutzten Pool aus 19 Publikationen, erstellt in staatlichen und privaten Unternehmen der Uranherstellung, -anreicherung und -verarbeitung. Die Studie über den Phosphatdüngerhersteller wurde hier nicht gewertet, da sie keine brauchbaren Informationen über renale Schäden beinhaltet. Der erwähnte Pool von 19 Studien beinhaltet 14 Studien mit SMR-Daten zu Nierenkrebs oder Nierenschäden. Die 14 Studien stammen aus fünf verschiedenen Länder. Acht Studien kommen aus den USA, drei aus Großbritannien und jeweils eine kommt aus Frankreich, Deutschland und Kanada.
Die größte Population umfasst die SMR-Untersuchung zum Nierenkrebs mit 63.989 Personen aus den 14 Studien. Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der SMR-Metaanalyse.

Tabelle 14: Standardisierte Mortalitäts- (SMR) und Inzidenzrate (SIR) uranexponierter Arbeiter

Aufzählung der Tumorart, der untersuchten Größe, der Anzahl der verwendeten Studien, der Anzahl der Teilnehmer, der statistischen Methode, des Effektschätzers mit Konfidenzintervall (CI) in Klammern und des Signifikanzwerts (p-Wert). Die statistische Methode gibt zuerst den Mantel-Haenszel Schätzer (M-H) an, dann das Analysemodell: Fixed oder Random Effects.

Todesfälle durch	**Untersuchte Größe**	**Anzahl der Studien**	**Teilnehmer-anzahl**	**Statistische Methode**	**Effekt und (95 % CI)**	**p-Wert**
Nierenkrebs	SMR uranexponierte Arbeiter	14	63.989	M-H, Fixed Effect	0,85 (0,66 bis 1,10)	0,22
Nierenkrebs	SIR uranexponierter Arbeiter	3	8.858	M-H, Random Effects	0,48 (0,22 bis 1,01)	0,05
Nierenkrebs	SMR im Umland	5	858.282	M-H, Random Effects	1,02 (0,83 bis 1,24)	0,87
Akuter und chronischer Nierenschaden	SMR uranexponierter Arbeiter	11	50.043	M-H, Fixed Effect	0,87 (0,63 bis 1,19)	0,37
Akuter Nierenschaden	SMR uranexponierter Arbeiter	2	10.272	M-H, Fixed Effect	0,67 (0,11 bis 3,99)	0,66
Chronischer Nierenschaden	SMR uranexponierter Arbeiter	7	41.739	M-H, Fixed Effect	0,84 (0,57 bis 1,24)	0,38

Statistisch signifikant ist keines der Ergebnisse. Alle Metaanalysen zeigen hingegen einen Trend zu einer erniedrigten Mortalitätsrate in der uranexponierten Gruppe; dies gilt sowohl für Nierenkrebs als auch für akute oder chronische Nierenschäden. Die SMR von Nierenkrebs berücksichtigt die Todesfälle durch Nieren-, Nierenbecken- und Harnleiterkrebs (siehe Abb. 58).

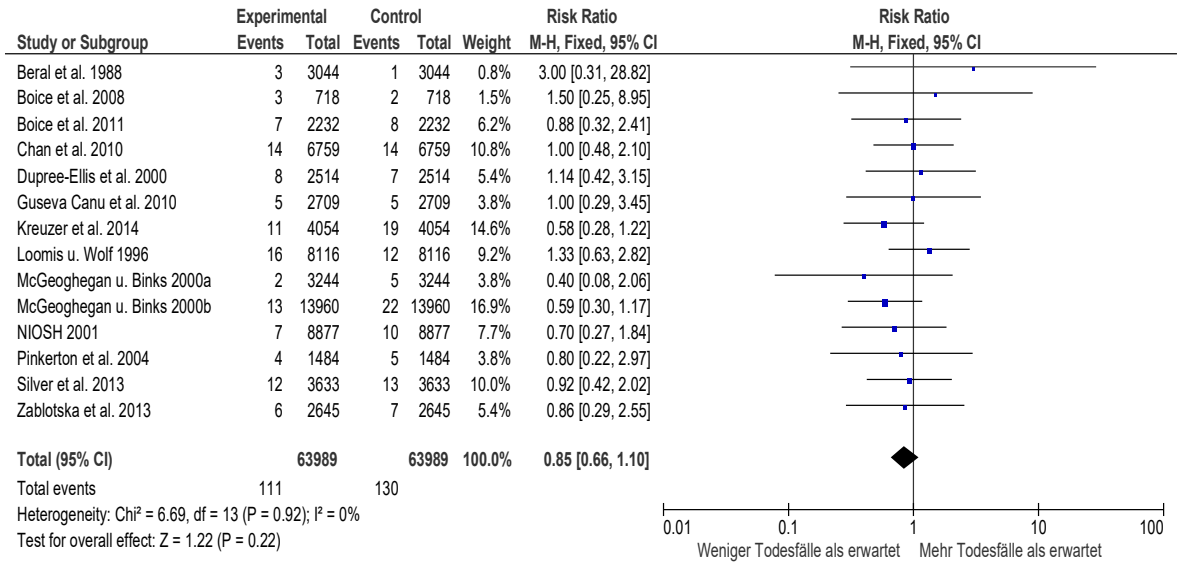

Abb 58: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Nierenkrebs bei uranexponierten Arbeitern. Erstveröffentlicht in Stammler et al. (2016)

Die SMR der akuten Nierenschäden beinhaltet Todesfälle durch akute Glomerulonephritiden, durch Nephrotisches Syndrom und durch akutes

Nierenversagen. Die SMR der chronischen Nierenschäden umfasst Todesfälle durch chronische Glomerulonephritiden, durch chronische oder nicht näher spezifizierte Nephritis oder Nephropathie, durch chronisches Nierenversagen und durch nicht näher bezeichnete Nierenversagen oder Schrumpfnieren. In der Regel wird die Notwendigkeit der chronischen Nierenersatztherapie (Dialyse) mit dem (renalen) Tod Gleichgesetzt.

Die Metaanalyse der akuten und chronischen Nierenschäden soll aufzeigen, ob Todesfälle auf Grund renaler Schäden abseits von malignen Neoplasien bei uranexponierten Personen vermehrt auftreten oder nicht. Bei der Studie NIOSH (2001) wurden die chronischen und die akuten Nierenschäden zusammen gerechnet für die Metaanalyse der gemeinsamen (chronischen plus akuten) Nierenschäden (siehe Abb 59-61).

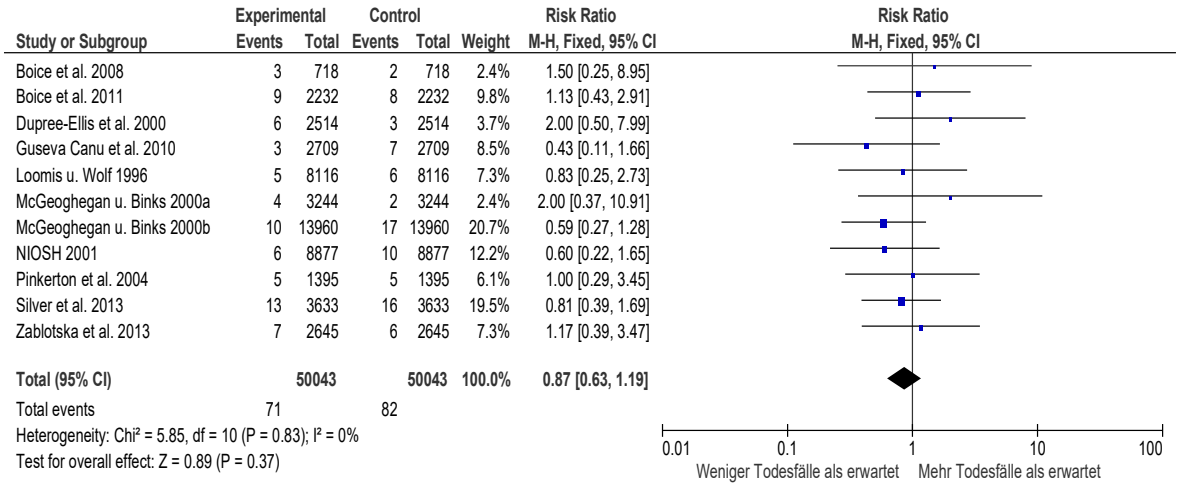

Abb 59: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch akute und chronische Nierenschäden bei uranexponierten Arbeitern

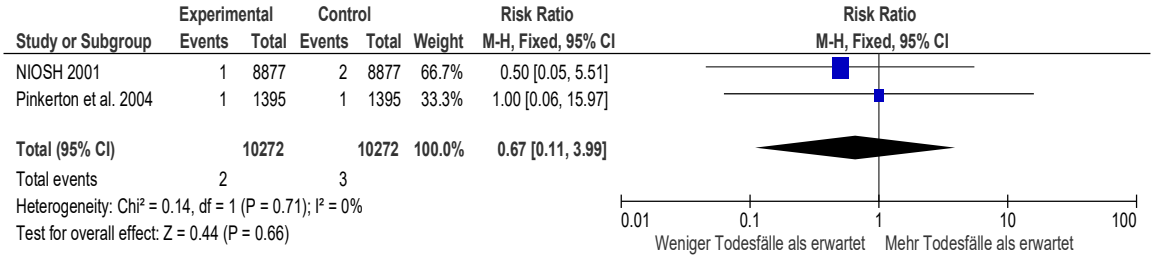

Abb 60: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch akute Nierenschäden bei uranexponierten Arbeitern

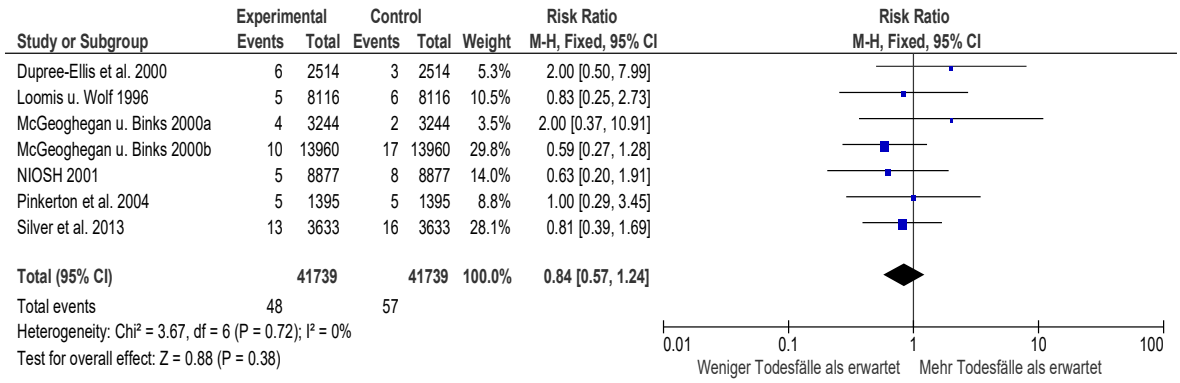

Abb 61: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch chronische Nierenschäden bei uranexponierten Arbeitern

Das Ergebnisse der Metaanalyse im Umland von Uranverarbeitungsanlagen, -minen und -mühlen zeigen, dass die dortige SMR durch Nierenkrebs mit 1,02 (95 % CI: 0,83 bis 1,24) geringfügig, aber nicht signifikant erhöht ist (siehe Abb. 62). Die Metaanalyse basiert auf fünf Studien mit 858.282 Personen.

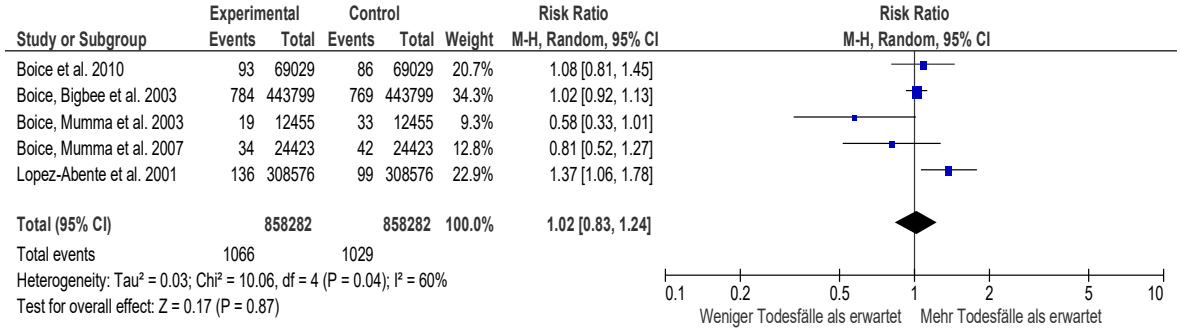

Abb 62: Forest plot der standardisierten Mortalitätsrate durch Nierenkrebs im Umland

Die standardisierten Inzidenzraten (SIR) bei uranexponierten Arbeitern zeigen eine zwar nicht signifikante, aber doch deutlich erniedrigte Nierenkrebsinzidenz von 0,48 (95 % CI: 0,22 bis 1,01). Diese Metaanalyse umfaßt drei verschiedene Studien mit insgesamt 8.858 uranexponierten Personen (siehe Abb. 63).

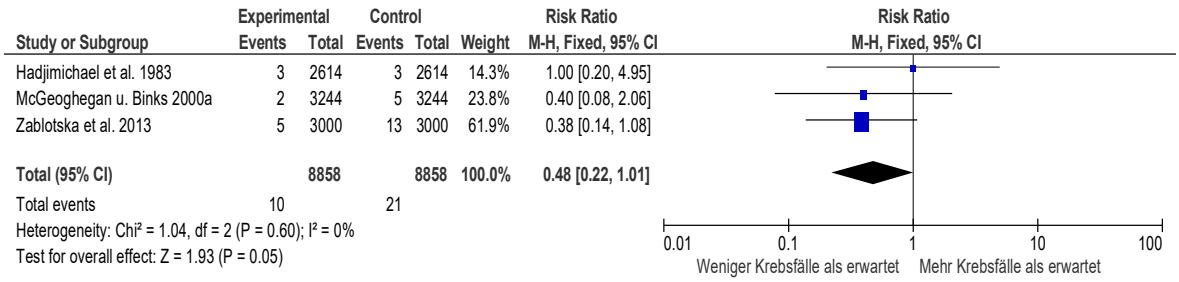

Abb 63: Forest plot der standardisierten Inzidenzrate durch Nierenkrebs bei uranexponierten Arbeitern

3.2.2 Renale Biomarkerveränderungen

In dieser Metaanalyse werden die Durchschnittswerte renaler Biomarker einer uranbelasteten Personengruppe mit den Durchschnittswerten einer Kontrollgruppe verglichen (siehe Tabelle 15). Alle Biomarker beziehen sich auf Messungen im Urin. Die Studien sind bis auf Thun et al. (1985) nicht standardisiert. Für die Studien von McDiarmid et al. 2000-2013 wurden gepoolte Werte erstellt. Näheres siehe im Abschnitt 2.2.1.

Tabelle 15: Renale Biomarker uranexponierter Arbeiter im Urin

Aufzählung der Biomarker, der Anzahl der verwendeten Studien, der Anzahl der Teilnehmer, der statistischen Methode, der mittleren Differenz mit Konfidenzinterval (CI) in Klammern und des Signifikanzwerts (p-Wert). Die statistische Methode der Berechnung ist die Inverse Varianz (IV), dahinter steht das Analysemodell: Fixed oder Random Effects. Erstveröffentlicht in Stammler et al. (2016)

Biomarker	**Anzahl der Studien**	**Teilnehmer-anzahl**	**Statistische Methode**	**Mittlere Differenz und (95 % CI)**	**p-Wert**
NAG U/g Kreatinin	4	439	IV, Fixed Effect	0,06 (-0,12 bis 0,24)	0,52
BMG µg/l Urin	3	563	IV, Fixed Effect	11,38 (1,09 bis 21,68)	0,03
BMG µg/g Kreatinin	5	523	IV, Random Effects	8,76 (-12,32 bis 29,84)	0,42
Glukose im Urin in g/Tag	3	139	IV, Random Effects	0,03 (-0,02 bis 0,08)	0,20
Kreatinin Clearance in ml/min	2	110	IV, Fixed Effect	7,66 (0,12 bis 15,20)	0,05
Gesamtprotein im Urin in mg/Tag	2	83	IV, Fixed Effect	6,70 (-4,61 bis 18,02)	0,25
Gesamtprotein im Urin in mg/g Kreatinin	3	393	IV, Fixed Effect	0,00 (-0,26 bis 0,26)	0,98

Statistische signifikante Werte liefert die Kreatinin Clearance, die in ml/min gemessen wurde. Die mittlere Differenz der Kreatinin Clearance zeigt eine mit 7,66 ml/min signifikant bessere Kreatinin Clearance bei der stärker exponierten Gruppe (95 % CI: 0,12 bis 15,20) (siehe Abb. 64). Die stärker uranexponierte Gruppe hat

also eine unerwartet bessere Kreatinin Clearance als die Kontrollen.

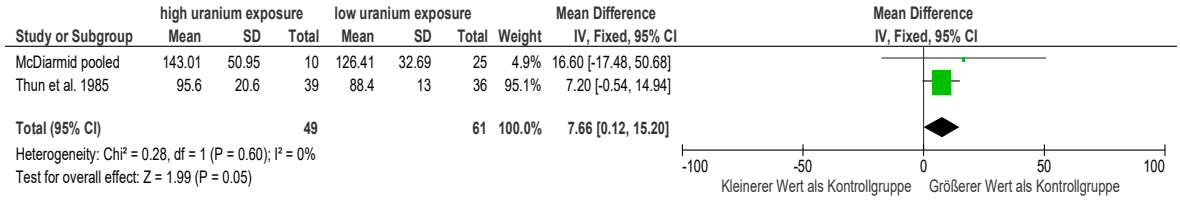

Abb 64: Forest plot der mittleren Differenz der Kreatinin Clearance in ml/min.

Auch das Beta-2-Microglobulin (BMG) in µg/l Urin gemessen zeigt signifikante Ergebnisse. Die stärker uranexponierten Gruppen haben im Durchschnitt 11,38 µg mehr Beta-2-Mikroglobulin pro Liter Urin ausgeschieden als die Kontrollgruppen (95 % CI: 1,09 bis 21,68) (siehe Abb. 65). Dies könnte für eine renale Tubulotoxizität stehen. Jedoch ist dieses Ergebnis mit Vorsicht zu genießen, da die BMG gemessen in µg/g Kreatinin nur noch ein erhöhtes, aber nicht signifikantes Ergebnis zeigt. (Siehe Abb. 66)

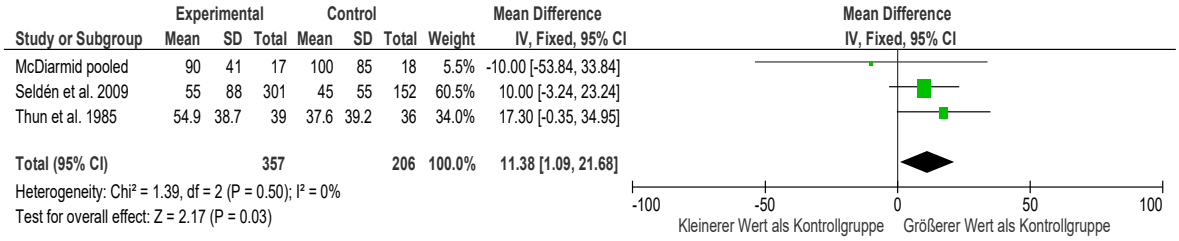

Abb 65: Forest plot der mittleren Differenz von Beta-2-Microglobulin in µg/l Urin.

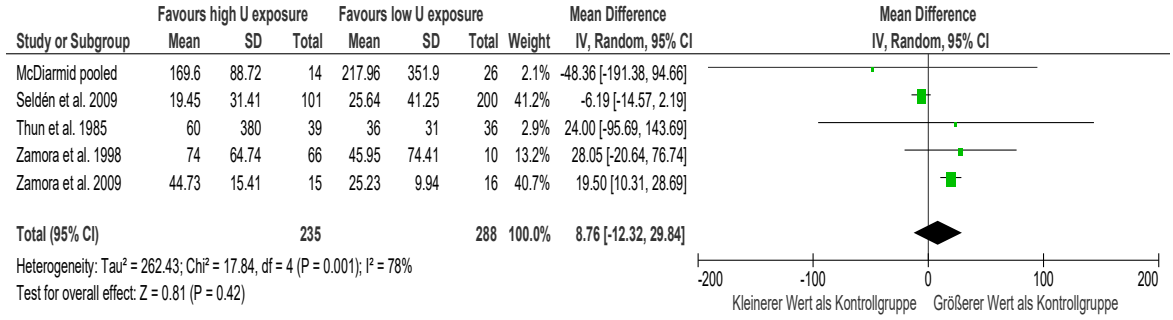

Abb 66: Forest plot der mittleren Differenz von Beta-2-Microglobulin in µg/g Kreatinin.

Die in Unit (U) pro Gramm Kreatinin gemessenen mittleren Differenzen der N-acetyl-beta-D-Glucosaminidase (NAG), die Glukose im Urin (gemessen in g/Tag)

und das Gesamtprotein im Urin (gemessen in mg/Tag), zeigen alle erhöhte aber nicht signifikante Durchschnittswerte bei den stärker uranexponierten Gruppen (siehe Abb. 67-69).

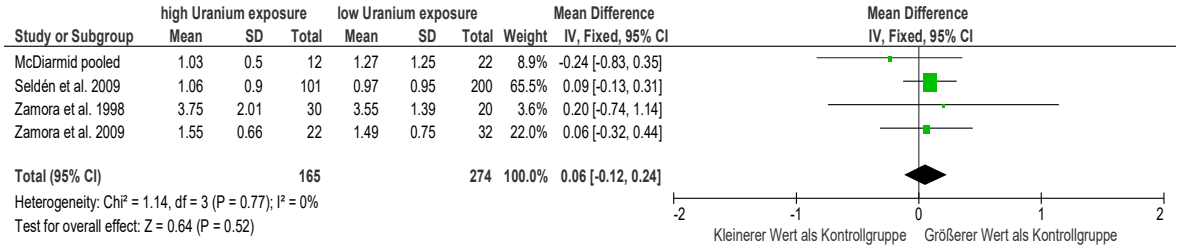

Abb 67: Forest plot der mittleren Differenz von N-acetyl-beta-D- Glucosaminidase (NAG) in U/g Kreatinin.

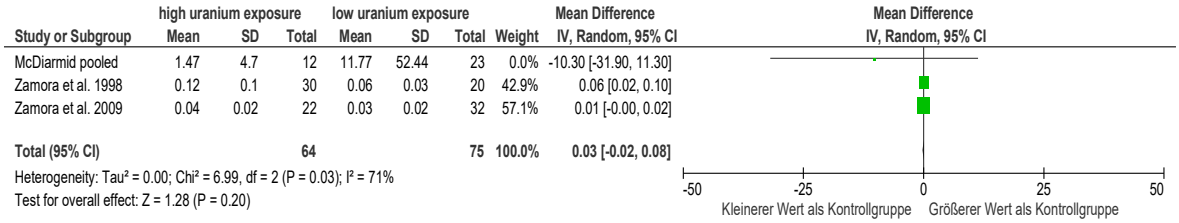

Abb 68: Forest plot der mittleren Differenz von Glukose im Urin in g/Tag.

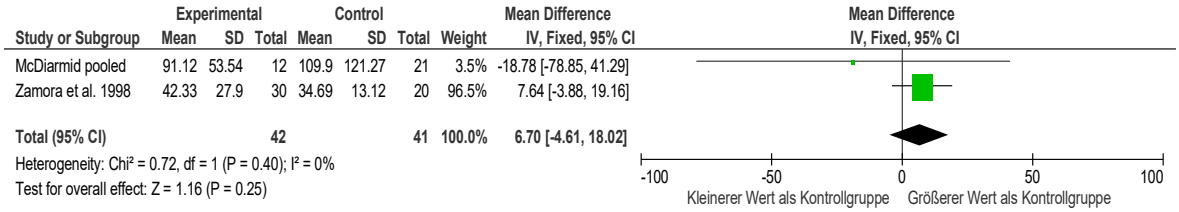

Abb 69: Forest plot der mittleren Differenz von Protein im Urin in mg/Tag.

Im Gegensatz zum höheren Trend in der Gesamtmenge an Proteinen im Urin gemessen in mg/Tag, zeigt die Gesamtmenge an Proteinen im Urin bezogen auf Kreatinin keinen Unterschied (siehe Abb. 70).

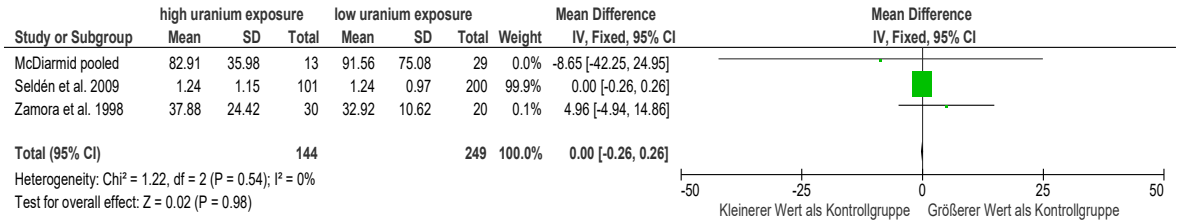

Abb 70: Forest plot der mittleren Differenz von Protein im Urin in mg/g Kreatinin.

3.3 Verzerrungen

Um im Disskusionsteil 4.5 „Aussagekraft der Analysen“ eingehend auf mögliche Verzerrungen des Schätzwerts eingehen zu können werden hier die nötigen Ergebnisse gezeigt, die zur deren Betrachtung berechnet worden sind.
Die Ergebnisse lassen Rückschlüsse zu, ob die berechneten Schätzer erwartungstreu oder verzerrt sind. Als erwartungstreu werden Schätzer bezeichnet, die dem wahren Wert entsprechen. Eine Verzerrung oder Bias drückt eine Verschiebung des Schätzers vom wahren Wert aus.
Um die Frage der Publikations-Verzerrung zu erörtern sind in Abb. 71 und 72 die Funnel plots der SMR aller malignen Krebsarten und des Nierenkrebs dargestellt und zeigen annähernd symmetrische Verteilungen.

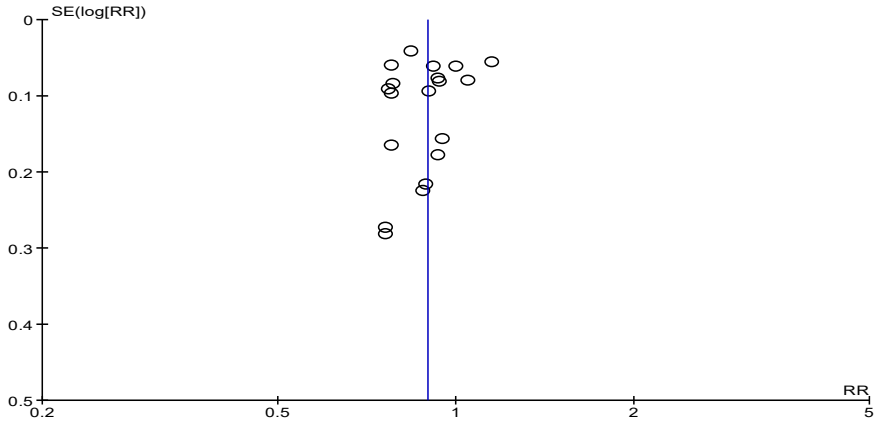

Abb 71: Funnel plot der standardisierten Mortalitätsrate aller malignen Krebsarten bei uranexponierten Arbeitern. Die Ordinate stellt den Standardfehler (SE) dar. Auf der Abszisse wird die standardisierte Mortalitätsrate mit RR dargestellt. Erstveröffentlicht in Stammler et al. (2016).

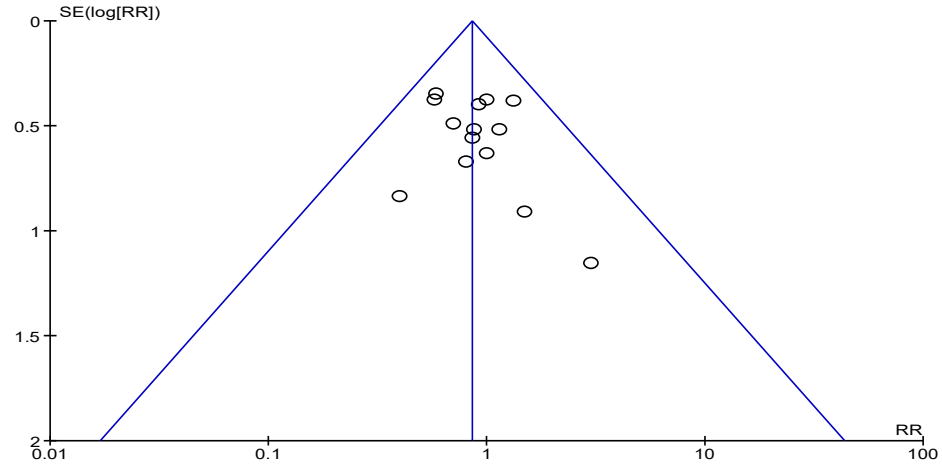

Abb 72: Funnel plot der standardisierten Mortalitätsrate für Nierenkrebs bei uranexponierten Arbeitern
Die Ordinate gibt den Standardfehler (SE) an. Auf der Abszisse ist die standardisierte Mortalitätsrate mit RR dargestellt.

Um die Verzerrung durch den Healthy Worker Effekt abzuschätzen, sind alle 19 Studien der SMR uranexponierter Arbeiter auf Studien durchsucht worden, in denen ein Subgruppenvergleich von uranexponierten Arbeitern zu nicht uranexponierten Arbeitern derselben Firma möglich ist. Die sieben gefundenen Studien werden in Tabelle 16 aufgelistet und vergleichen die SMR aller malignen Krebsarten von uranexponierten Arbeitern mit Arbeiter der selben Firma, die kein Kontakt zu Radionuklide hatten und z.B. Büroarbeiter sind. Die gemittelte SMR dieser Arbeiter, die nicht mit strahlenden Materialien hantieren liegt bei 0,99 und unterscheidet sich daher nicht von der Normalbevölkerung. Uranexponierte Arbeiter hingegen zeigen mit 0,84 auch in dieser Auswahl eine bessere Mortalitätsrate als die Allgemeinbevölkerung.

Tabelle 16: Vergleich der Standardisierte Mortalitätsrate (SMR) uranexponierter Arbeiter zu der SMR von Arbeiter derselben Firma, die keinen Kontakt zu Uran oder radioaktiven Materialien hatten.

Standardisierte Mortalitätsrate aller malignen Krebsarten mit Bezeichnung der jeweiligen Gruppen und Relatives Risiko (RR), berechnet aus der SMR uranexponierter Arbeiter dividiert durch die SMR der Vergleichsgruppe. Die unterste Zeile gibt die Mittelwerte der einzelnen Spalten wieder.

Studie	**SMR uran-exponierter Arbeiter**	**Bezeichnung der Expositiongruppe**	**SMR der Vergleichs-personen**	**Bezeichnung der Vergleichsgruppe**	**RR**
Beral et al. 1988	0,88	Monitored for uranium	0,79	Not monitored for radionuclids	1,11
Boice et al. 2011	0,93	Internal radiation	0,93	Not monitored for radiation	1,00
Chan et al. 2010	0,96	Chemical operator	1,34	Office worker	0,72
Guseva Canu et al. 2010	0,58	Technician	1,11	Clerical worker	0,52
McGeoghegan u. Binks 2000a	0,88	Radiation worker	0,97	Non-radiation worker	0,91
McGeoghegan u. Binks 2000b	0,86	Radiation worker	0,96	Non-radiation worker	0,90
Polednak u. Frome 1981	0,78	Alpha and Beta chemistry worker	0,85	Neither Alpha nor Beta or electrical worker	0,92
Mittelwert	**0,84**		**0,99**		**0,87**

4. Diskussion

4.1 Hauptbefunde

Einer der Hauptschwerpunkte der vorliegenden Arbeit ist die Metaanalyse der standardisierten Mortalitätsraten (SMR) uranexponierter Arbeiter. Die Ergebnisse der Metaanalyse umfassen vier signifikant erniedrigte Krebsmortalitäten von uranexponierten Arbeitern. In absteigender Rate aufgezählt sind das die Mortalitätsraten aller malignen Krebsarten (SMR 0,90; 95 % CI: 0,84 bis 0,96), von Dickdarmkrebs (SMR 0,77; 95 % CI: 0,65 bis 0,92), von Speiseröhrenkrebs (SMR 0,67; 95 % CI: 0,51 bis 0,88) und Leberkrebs (SMR 0,59; 95 % CI: 0,42 bis 0,81). Generell werden die Ergebnisse signifikant bei hoher Personenzahl, besitzen dann aber meist eine geringe Ratenänderung. In dieser Arbeit sind die oben genannten Ergebnisse nicht nur signifikant, sondern besitzen auch Mortalitätsratenänderungen über 20 % beim Dickdarmkrebs, über 30 % beim Speiseröhrenkrebs und über 40 % beim Leberkrebs. Es gibt in der gesamten Arbeit keine einzige signifikant *erhöhte* Krebsmortalitätsrate. Befürchtete Mortalitäten durch maligne Neoplasien des lymphatischen und hämatopoetischen Gewebes zeigen erniedrigte Mortalitätsraten (SMR: 0,89; 95 % CI: 0,72 bis 1,06). Weiterhin erstaunt es, dass alle getesteten Verdauungsorgane durch die Bank erniedrigte SMR aufzeigen.

Diese Ergebnisse sind nicht das, was man erwartet hätte. Sie passen nicht zu dem Bild vom gefährlichen Uran, von dem man meist ausgeht. Mit Uran wird Strahlung, Krebs und Tod assoziiert. Schuld sind wahrscheinlich die von Atombomben herrührenden immensen Zerstörungen und atomar verseuchte Gebiete wie Tschernobyl, die für Jahrzehnte nicht mehr bewohnbar sind. Die Ergebnisse der Metaanalyse geben ein anderes Bild wider. Können diese Ergebnisse wirklich stimmen? Gibt es noch unbeachtete Verzerrungen oder Störfaktoren? Wie glaubhaft sind die zugrunde liegenden Studien? Wo wurden in dieser Studie möglicherweise Fehler gemacht? In dieser Diskussion sollen diese Fragen Stück für Stück beleuchtet werden.

4.2 Abgrenzung

Zuerst soll darauf eingegangen werden, für wen diese Ergebnisse gelten. Die niedrigen Personenzahlen der Ovarial- und Uteruskrebsmortalitätsraten und der erwähnte 93,7 % -ige Männeranteil bei den Mortalitäten aller malignen Krebsarten zeigen, dass diese Ergebnisse hauptsächlich von einer männlichen Geschlechtsverteilung ausgehen. Diese Analyse wurde an Personen gemacht, die zu dem damaligen Zeitpunkt Arbeiter waren.
Die Arbeitszeiträume der betrachteten Personen in den einzelnen Firmen sind unterschiedlich. Der minimale Arbeitszeitraum und damit die minimale Expositionsdauer ist in den einzelnen Studien von ein bis 12 Monaten definiert worden. Die Tätigkeitsspektren der verschiedenen Unternehmen reichen von der Uran- und Phosphaterzverarbeitung bis zur Herstellung verschiedener Uranendprodukte. Sowohl die Erzgewinnung als auch der Uraneinsatz als Brennstoff oder Munition und die Wiederaufarbeitung werden in dieser Arbeit nicht oder nur unter bestimmten Voraussetzungen berücksichtigt. Die Gründe werden nachfolgend besprochen.

Wiederaufbereitungsanlagen werden wegen der stark veränderten Strahlungseigenschaften der verbrauchten Brennelemente nicht berücksichtigt. Die Radioaktivität von natürlichem Uran entspricht circa 25 000 Bq/g. Verbrauchte Brennelemente enthalten noch bis zu 96 % leicht angereichertes Uran mit einer Aktivität von unter 50 000 Bq/g. Dazu kommen aber um viele Größenordnungen höhere Strahlungsaktivitäten der Spaltprodukte und Transurane, die während der Verbrennung entstanden sind. Sie besitzen zwar nur einen Massenanteil von 3,4 % in verbrauchten Brennelementen, weisen jedoch Aktivitäten von circa 340 Giga Bq/g nach einer Abklingzeit von 10 Jahren auf (Pelte 2014). Diese uranfremde, enorm hohe Radioaktivität erzeugt eine zu hohe Verzerrung für die Kanzerogenese und bleibt deshalb außen vor.

Die Entscheidung, keine Studien über Bergarbeiter in Uranminen in die Metaanalyse aufzunehmen, ist hingegen nicht so einfach zu fällen. Man kann sich

leicht vorstellen, dass in Uranminen auch Uranstaub in der Luft liegt. Die meisten Studien sehen jedoch nur Radon 222 und dessen Abbauprodukte als mögliche Schadensquellen innerhalb der Uranminen. Radon ist das sechste Zerfallsprodukt der Uran 238 Zerfallsreihe. Es ist das Zerfallsprodukt von Radium 226, das eine Halbwertszeit von 1 620 Jahren hat. Radon 222 besitzt mit 3,8 Tagen die längste Halbwertszeit der Radonisotope (Mortimer 2007a). Mag sein, dass Uranstaubprodukte einen unwesentlichen Anteil in der Gefährdung von Uranminenbergarbeitern spielen, die Gefährdung sieht aber komplexer aus, als in diesen Studien dargestellt.

Nachfolgend ein paar Informationen über den Uranerzabbau: Uranerze beinhalten nur einen kleinen Teil an Uran. 75 % der weltweit abgebauten Uranerze beinhalten 0,03 % - 0,5 % Uran. Das bedeutet, dass pro Tonne Uranerz nur 0,3 – 5 kg natürliches Uran gewonnen werden können [93].

In Deutschland wurde bis in die 1950er Jahre Uranerze aus der Wismut durch Bohrarbeiten mit Trockenluftspülung gewonnen. Das waren die sogenannten „wilden Zeiten“, in denen nicht an Gesundheitsschutz gedacht wurde. Erste Schutzmaßnahmen wurden nach 1950 eingeführt, indem man die Windgeschwindigkeiten in den Stollen erhöhte, die Bohrmaßnahmen abends vor Schichtende tätigte und die Bohrköpfe mit Wasser umspülte. Dadurch konnten die Staubpartikelkonzentrationen um 97 % verringert werden (Dahmann et al. 2008).

Die radioaktive Strahlung in der Luft besteht hauptsächlich aus den Alphastrahlern Radon 222 und 220 sowie deren kurzlebigen Zerfallsprodukten. Zusätzlich tritt noch Gammastrahlung und einatembarer Long Lived Radio-Active Dust (LLRD) auf. Definitionsgemäß besteht dieser aus strahlenden Partikeln mit einer Halbwertszeit von mehr als 100 Tagen. Darunter fällt hauptsächlich Uran 238, Thorium 232 und 228 sowie Radium 226 und 224 (Bigu 1990).

Bei angehobenen Luftgeschwindigkeiten in den Minen rühren 54 % der effektiven Dosis für die Lunge von Radon 222 und dessen Abbauprodukten her, 10 % von Radon 220 und dessen Abbauprodukten, weitere 10 % von LLRD sowie 25 % von Gammastrahlung. Ohne forcierte Lüftung verschiebt sich die Aufteilung bei gleicher Reihenfolge auf 45 %, 10 %, 20 %, 25 %. Elementares Uran findet sich nur

in der Kategorie des LLRD. Diese stellt aber selbst bei mangelhafter Lüftung nur 20% der effektiven Lungendosis dar, während Radon 55 - 65 % zur effektiven Lungendosis beiträgt (Duport 2002).
Eine Metaanalyse, die das Verhältnis von Radonexpositionen und Lungenkrebs erörtert, kann für Uranminenbergarbeiter eine signifikante Erhöhung des Relativen Risikos von 2.23 (95% CI=1.86-2.68) feststellen (Duan et al. 2015). Man sieht also, dass Radon in Uranminen einen starken kanzerogenen Faktor darstellt.
Es gibt aber auch Studien, die einen statistisch signifikanten, positiven Zusammenhang zwischen Gamma-Strahlen sowie LLRD und Lungenkrebs zeigen (Vacquier et al. 2011). Jedoch geben sie an, dass die starke parallele Wirkung von Radon, Gammastrahlen und LLRD ein korrekte Ursache-Wirkungsanalyse enorm erschwert.
Eine weitere Krebsquelle ist in den zitierten Studien noch nicht genannt. Quarzfeinstaubdosen wurden bei schwedischen Eisenerzminenarbeitern als Ursache von Lungenkrebs statistisch signifikant nachgewiesen. Bei Quarzfeinstaubdosen von bis zu 2 mg / m³ x Jahre wurde ein relatives Risiko von 1.45 (95 % CI: 1.10 bis 1.87) errechnet und ein Risiko von 1.99 (95 % CI: 1.31 bis 2.90) bei Staubdosen von 2-5 mg / m³ x Jahre (Bergdahl et al. 2010). Wenn man bedenkt, dass die Quarzfeinstaubdosen der Wismuturanminen in den Jahren 1946-1954 bei 33,7 mg / m³ x Jahre lagen (Bauer 1997), muss man davon ausgehen, dass Quarzfeinstaub eine sichere Krebsursache ist, die so nicht in den Statistiken für Uranbergarbeiter berücksichtigt ist. In Deutschland ist der Lungenkrebs durch ionisierende Strahlung bzw. Quarzstaubbelastung bei nachgewiesener vorheriger Quarzstaublungenerkrankung eine anerkannte Berufskrankheit [40]. Unter der Kategorie ionisierende Strahlung wird vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales in einer wissenschaftlichen Stellungnahme Radon als radioaktive Hauptnoxe für Lungenkrebs in der Pechblende-Erzförderung hervorgehoben [41].

Inhalierte Uranstaubpartikel bilden in der Lunge wasserlösliche UO3, U3O8, UO2 Partikel, die anschließend vom Organismus aufgenommen und aus der Lunge mobilisiert werden. Durch pathologische Schnitte der Lungen von

Uranbergarbeitern aus der Wismut konnte festgestellt werden, dass 0,45 - 1,3 % der Unrankonzentration in der Lunge pro Tag abtransportiert wurde. Zum Teil wurde Uran über die Zilien in den Magen, aber auch über die Lymphe oder durch makrophagozytäre Endozytose abtransportiert. Das entspricht einem Wert von 4,5 – 13 µg Uran pro Tag. Chemotoxische Grenzwerte von 70-100 µg werden dadurch nicht erreicht (Feuerborn 2006). Die Langzeitbelastung der Lunge durch LLRD wird dadurch also verringert, jedoch steigt durch die wasserlöslichen Uranpartikel die Belastung anderer Organe, vor allem der Niere.
Neueste Studien über deutsche und französische Uranminenbergarbeiter aus den Jahren 1946-2007 lassen keinen Zusammenhang erkennen zwischen Mortalitäten an Nierenkrebs und kumulativen Dosen von Radon, LLRD oder Gammastrahlung (Dubray et al. 2014).

Zusammengefasst findet man von den vielen Stoffen, die in Uranminen Krebs auslösen können, nur bei LLRD zu einem gewissen Anteil Uran. Die LLRD machen jedoch nur einen kleinen Teil der Strahlenbelastung aus. Das signifikante Ergebnis der Studie, die LLRD als Kanzerogen darstellt (Vaquier 2011), kann angezweifelt werden. Die Studie selbst gibt zu bedenken, dass es schwer ist, die verschiedenen Expositionen sauber zu trennen. Weiterhin wurden Quarzfeinstäube in dieser Studie ungerechtfertigter Weise nicht als kanzerogene Faktoren erwogen. Dennoch lagert sich mit der Zeit Uran in den Minen über die Luft in den Lungen ab und verteilt sich von dort im ganzen Körper. Wegen zu vieler starker Kanzerogene in den Minen wurden Uranbergarbeiter somit aus der Metaanalyse ausgeschlossen.

Aus den nachfolgend ausgeführten Gründen werden Soldaten nur bei laborchemisch bewiesener Uranexposition in dieser Arbeit berücksichtigt: Abgereichertes Uran wurde schon im zweiten Weltkrieg von der Wehrmacht wegen seiner panzerbrechenden Wirkung getestet. Großflächig eingesetzt wurden Urangeschosse erstmals im Golfkrieg 1990. Um die 300 Tonnen Uranmunition wurden in den neun Monaten abgeschossen [200]. Urangeschosse wurden weiterhin in Bosnien, Serbien, Kosovo und 2003 im Irakkrieg eingesetzt. Zuletzt wurden in dem sechs Wochen

dauernden Irakkrieg im Jahr 2003, 170-1700 Tonnen Uranmunition verwendet [200]. Mehrere Studien zeigen eine erhöhte Krebsinzindenz in Grenzgebieten oder an Orten, an denen Uranmunition verwendet wurde. Die Studie von Sudarević et al. (2014) zeigt zum Beispiel, dass von 216 Keimzelltumor-Patienten in Ostkroatien die meisten Tumore in der Nachkriegsperiode entstanden. Die Studie von Fathi et al. (2013) gibt eine nach dem Irakkrieg angestiegene Krebsinzidenz in Basra und Bagdad an. Auch die Studien von Obralić et al. (2004) und Papathanasiou et al. (2005) setzen sich mit dem dem Thema in Sarajevo bzw. im griechisch-jugoslawischen Grenzgebiet auseinander. Sie zeigen zum Teil statistisch signifikante Erhöhungen verschiedener Krebsinzidenzen nach dem Krieg.
Alle diese Studien stellen eine mögliche krebserregende Verbindung zu Uran her und verweisen auf weiteren Forschungsbedarf. Diese Studien können nicht in die hier benutzte Metaanalyse der SMR umliegender Bezirke aufgenommen werden. Sie vergleichen nämlich nicht eine exponierte Bevölkerungsgruppe mit einer Kontrollgruppe zum gleichen Zeitpunkt, sondern eine Bevölkerungsgruppe vor und nach dem Krieg. Weiterhin gibt es während eines Krieges zu viele mögliche Störfaktoren, wie Rauchgase und fehlende medizinische Betreuung. Die in dieser Metaanalyse verwendeten Studien für Mortalitätsrisiken im Umland gehen von Bevölkerungen mit gewöhnlichen, stabilen Lebensverhältnisse aus, die sich hauptsächlich durch die Nähe uranverarbeitender Industrie unterscheiden.
Viel geforscht wurde auch zu möglichen Uranschäden, die bei Soldaten entstanden sein können. Das Golfkriegssyndrom war die erste mit depleted uranium (DU) assoziierte Erkrankung der dort eingesetzten Soldaten. Es beinhaltet Erschöpfungserscheinungen, emotionale und kognitive Funktionsstörungen sowie muskuloskeletale Beschwerden (Smith et al. 2013). Weiterhin folgten Forschungen, die die Krebsinzidenzen und die Uranbelastung der Soldaten und der Bevölkerung von Einsatzgebieten mit Uranmunition ermitteln.

Es gibt sehr viele Studien, die die Urankonzentrationen im Urin bei Soldaten aufzeigen, die in Gebieten stationiert waren, in denen Urangeschosse benutzt wurden. Folgende Studien stammen aus den beiden Golfeinsätzen 1990 und 2003

oder den Balkankriegen (Bland et al. 2007), (Miller et al. 2008), (Dorsey et al. 2009), (McDiarmid, Squibbt et al. 2004), (Hooper et al. 1999), (Toohey 2003), (Oeh, Li et al. 2007), (Oeh, Priest et al. 2007), (Meddings u. Haldimann 2002), (Cazoulat et al. 2008), (Ough et al. 2002), (Horan et al. 2002). Die Ergebnisse zeigen keine erhöhte Urankonzentration im Urin im Vergleich zu Kontrollgruppen. Falls erhöhte Urankonzentrationen gefunden wurden, entsprechen die Isotopenverhältnisse natürlichem Uran, was gegen eine Kontamination mit abgereichertem Uran spricht. Erhöhte Uranwerte im Urin mit Isotopenverhältnissen von abgereichertem Uran wurden nur bei Personen detektiert, die in Unfällen verwickelt waren, bei denen sie von den eigenen Truppen mit Uranmunition beschossen wurden. Insofern zeigen die Studien, dass messbare Uranexpositionen nur durch Eigenbeschuss entstanden sind. Patienten mit Uranmunitionssplittern im Körper zeigen selbst 20 Jahre nach dem Ereignis erhöhte Urankonzentrationen im Urin (Mc Diarmid 2013).

Nach Meldungen über einzelne Krebsfälle von im Kosovo stationierten Nato-Soldaten (CNN 2001) und erhöhten Inzidenzraten von Hodgkin Lymphomen bei im Balkan stationierten italienischen Soldaten, wurden zahlreiche weitere Studien zu Krebsinzidenzen gemacht. Die Studien handeln von Soldaten nach Einsätzen, in denen Uranmunition verwendet wurde. Auch wenn im Jahr 2011 aufgezeigt werden konnte, dass die erhöhte italienische Hodgkin- Lymphomrate vom Jahr 2001 im gesamten italienischen Militär beobachtet wurde und damit keine Verbindung zum Balkan hatte (Peragallo et al. 2011), sind die Ergebnisse anderer Inzidenzstudien unterschiedlich. Während die Studie von Strand et al. (2014) eine signifikant erhöhte Blasenkrebsinzidenz für norwegische Soldaten zeigt, die mehr als ein Jahr im Kosovo stationiert waren, kann die Studie von Bogers et al. (2013) eine statistisch signifikant erniedrigte Gesamtkrebsrate von Holländischen Kosovosoldaten aufzeigen. Die Studien von Macfarlane et al. (2003) und (2005), durchgeführt an U.S. Golfkriegsveteranen sowie die von Gustavsson et al. (2004) und Storm et al. (2006),durchgeführt an schwedischen bzw. dänischen Balkanveteranen, zeigen weder statistisch signifikante Ergebnisse noch einheitliche Krebsinzidenz-Trends.

Wenn man bedenkt, dass Uranmunition durch andere Metalle ummantelt ist, ist ein Hantieren damit ungefährlich, da keine Berührung mit Uran und somit auch keine Absorption stattfindet. Weiterhin kann die Alpha-Strahlung den Mantel nicht durchdringen und ist deshalb auch vernachlässigbar. Gamma-Strahlen-Expositionen durch Zerfallsprodukte sind hingegen wahrscheinlich, gehören aber nicht zu dem Thema dieser Arbeit. Logisch betrachtet kann eine Exposition mit Uran nur stattgefunden haben durch Beschuss mit Uranmunition oder durch Erkundungen von Gebieten, die mit Uranmunition beschossen wurden. Möglich ist dabei eine Uranexposition über die Luft oder durch Berührung. Da die Studien der Urankonzentrationen im Urin nur erhöhte Werte bei Soldaten zeigen, die in Eigenbeschuss-Unfälle verwickelt waren, kann man die Gefahr der Gebietserkundung vernachlässigen. Die unterschiedlichen Ergebnisse der Krebsinzidenzstudien sind ein weiteres Indiz dafür, dass die Ursache der gemeldeten Krebsfälle wohl vielschichtig und nicht zurückführbar sind auf einzelne Noxen. Aus den genannten Gründen werden in dieser Metaanalyse nur Studien von Soldaten mit laborchemisch bewiesenen Uranbelastungen im Urin zugelassen.

4.3 Einschätzung des Tumorrisikos

Betrachtet man anhand pathologischer Ergebnisse die Verteilungen von Uran im Körper uranexponierter Menschen, so findet man die höchsten Urankonzentrationen – wenn Uran hauptsächlich eingeatmet wurde- in der Lunge, danach im Skelett, in der Leber und der Niere (Russell u. Kathren 2004). Ohne Beachtung der Lunge befindet sich über 60 % der Uranmenge im Körperskelett, circa 2,5 % in der Leber und 1 % in der Niere (Kathren et al. 1989; Li et al. 2005). Daraus könnte man rückschließen, dass wegen der erhöhten Urankonzentration eine erhöhte Strahlung in diesen Organen herrscht und deshalb neben der Lunge, das Skelett, die Leber und die Niere das größte Entartungsrisiko besitzen. Die Ergebnisse der SMR dieser vier Organe zeigen jedoch durchwegs verringerte Mortalitätsraten. Die Mortalitätsrate von Leberkrebs weist mit 0,59 (95 % CI: 0,42 bis 0,81) sogar den niedrigsten Wert auf, der zudem statistisch signifikant ist. Tierexperimente an Rattenleberzellen zeigen dosisabhängige mitochondriale Membranpotenitalverluste, die zu

mitochondrialen Funktionsstörungen führen. Zusätzlich werden lysosomale Membranrupturen beobachtet, die zu Zelllysen führen können. Diese Mechanismen führen wahrscheinlich auch zur Anreicherung der Reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), die man erhöht bei den exponierten Leberzellen findet. Des Weiteren wird eine erhöhte Aktivierung der intrinsischen Apoptose in diesen Zellen nachgewiesen (Pourahmad et al. 2006; Liu et al. 2015). Diese Zellschäden lassen eher auf zytotoxische Effekte schließen. Insofern deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass Uran weniger genetische Schäden verursacht als vermutet und eher als Zellgift agiert. Aber auch unter dieser Annahme muss man vorsichtig sein. Denn Leberzellgifte wie z.B. Alkohol führen bei chronisch erhöhten Expositionen zu Leberzirrhose, einer Präkanzerose für das Hepatozelluläres Karzinom. Die Metaanalyse liefert jedoch keine Anzeichen für vermehrte Hepatozelluläre Karzinome. Die Ergebnisse der Tierversuche und dieser Metaanalyse lassen sich dahingehend zusammenfassen, dass eine chronisch erhöhte Uranexposition nicht kanzerogen ist, eine Hepatotoxizität aber nicht ausgeschlossen werden kann.
Die SMR von Knochenkrebs zeigt in dieser Metaanalysen einen deutlich erniedrigten Wert von 0,77 (95 % CI: 0,34 bis 1,75). In vitro Studien an menschlichen Osteoblasten zeigen hingegen genetische Instabilität bei Exposition mit abgereichertem Uran (Miller et al. 2003). Da in der SMR-Metaanalyse nur Studien mit natürlichem oder angereichertem Uran verwendet wurden, muss man dort von einer verstärkten Strahlenbelastung pro Gramm Uran ausgehen. Eine verstärkte Strahlenbelastung sollte aber mit mehr genetischer Instabilität und damit mit stärkerem kanzerogenem Potential einhergehen. Die Metaanalyse in vivo jedoch zeigt Ergebnisse auf, die gegen eine Mortalitätsbelastung bei chronisch erhöhter Uranexposition sprechen.
Die Mortalitäten durch maligne Neoplasien des lymphatischen und hämatopoetischen Gewebes zeigen, wie oben beschrieben, erniedrigte Mortalitätsraten. Wenn man die Untergruppen betrachtet, sieht man tendenziell erniedrigte SMR bei allen Leukämien zusammen (SMR: 0,85; 95 % CI: 0,68 bis 1,06) und den Non-Hodgkin-Lymphomen (SMR: 0,92; 95 % CI: 0,73 bis 1,15). Allein das Hodgkin Lymphom (SMR: 1,33; 95 % CI: 0,74 bis 2,03) und das

Multiple Myelom (SMR: 1,11; 95 % CI: 0,77 bis 1,60) weisen eine erhöhte SMR auf. Bei Mäusen konnte erwiesen werden, dass implantiertes abgereichertes Uran myeloische Leukämien induzieren kann (Miller et al. 2005). Myeloische Leukämien fallen in dieser Metaanalyse in die Rubrik 'aller Leukämien', die wie bereits erwähnt, eine erniedrigte SMR aufzeigen. Wenn selbst abgereichertes Uran mit wenig Strahlung Neoplasien induzieren kann, verwundert es, dass maligne Neoplasien des lymphatischen und hämatopoetischen Gewebe erniedrigte SMR aufzeigen. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die hier beschriebene chronisch erhöhte Uranexposition noch keine ausreichend kanzerogene Dosis erreicht hat. In der Literatur wurden weiterhin keine Erklärungen gefunden, weshalb speziell die Hodgkin Lymphom- und die Multiple Myelom-SMR bei uranexponierten Personen erhöht sei. Obwohl die absoluten Todesfallzahlen beim Multiplen Myelom und Hodgkin Lymphom (siehe entsprechende Forrest plots) niedrig sind, sind die relativen Mortalitätsratenerhöhungen nicht zu vernachlässigen und sollten weiter untersucht werden.

Zu den erhöhten Mortalitätsraten, die weiter untersucht werden sollten zählt auch die Mesotheliom- SMR mit einem Wert von 1,6 (95 % CI: 0,73 bis 3,52). Es scheint so, als ob die serösen Häute der Pleura, des Peritoneums oder des Perikards sensitiv auf Uran reagieren könnten.

Der Uteruskrebs hat die höchste SMR von 2,00 (95 % CI: 0,50 bis 7,99). Jedoch muss hier beachtet werden, dass das Rechenprogramm RevMan null beobachtete Todesfälle und null erwartete Todesfälle nicht mit bewerten kann. Von den fünf Studien, die in die Metaanalyse des Uteruskrebs einfließen, haben drei Studien null beobachtete und null erwartete Todesfälle zu verzeichnen. Logisch betrachtet müsste das eine SMR von 1 geben. Mathematisch betrachtet, kann man mit einer Null im Zähler und Nenner nichts anfangen. Die SMR wird deshalb nur aus den zwei Studien berechnet, die beide eine erhöhte SMR aufweisen. Wenn man in den drei nicht gewerteten Studien jeweils einen beobachteten und erwarteten Todesfall einträgt, um eine SMR von 1 künstlich zu generieren, ist das Metaanalysen-Ergebnis 1,5 (95 % CI: 0,54 bis 4,2). Das Ergebnis bleibt erhöht mit einem schmäleren Konfindezintervall.

In Tierexperimenten wurde herausgefunden, dass Östrogenrezeptoren in weiblichen Mäusen vermehrt durch Uran aktiviert werden. In Folge dessen haben uranexponierte Mäuse dosisabhängige, höhere uterine Gewichte und größere endometriale Zellen (Raymond-Whish et al. 2007). Da erhöhte Östrogenaktivitäten bekannte Auslöser von Endometriumkarzinomen sind, könnte dadurch der Zusammenhang zwischen Uran und den bereits erwähnten erhöhten Uteruskrebs-SMR Tendenzen erklärt werden. Dabei sieht es jedoch so aus, dass nicht die Strahlung den kanzerogenen Effekt bewirkt, sondern das Element selbst die Genexpression bestimmter Zellen über eine Interaktion mit dem Östrogenrezeptor verändert.

Diese Dissertation liefert auch eine Metaanalyse standardisierter Krebsinzidenzraten (SIR). Da der Umfang dieser Analyse auf der Basis von maximal drei Studien deutlich kleiner ist, ist die Aussagekraft im Gegensatz zur SMR erheblich geringer. Selbstverständlich lässt sich diskutieren, ob es sinnvoll ist, Metaanalysen zu zeigen, die nur auf zwei Studien beruhen. Es gibt Gründe, sie trotzdem zu zeigen. Der erste Grund liegt darin, dass zu Beginn der Arbeit im Teil Methodik keine Mindestanzahl an Studien für die Metaanalyse festgelegt wurde. Eine Mindestanzahl nach Einsicht der Ergebnisse zu bilden, ist kritisch, da dadurch gezielt Informationen weggelassen werden und man das Gesamtbild gewollt verändern könnte. Der zweite Grund liegt darin, dass das Hauptziel der SIR-Metaanalyse nicht eine möglichst aussagekräftige Einschätzung der SIR sein muss. Viel interessanter in diesem Fall ist der Konsens zu den SMR-Ergebnissen. Wenn man sich die Frage stellt, ob die vorliegenden Ergebnisse der SIR die Ergebnisse der SMR widerspiegeln, muss dies ganz klar bejaht werden. Keines der SIR-Ergebnisse weist im Trend in die gegensätzliche Richtung. Hinzu kommt, dass die SIR ebenso wie der SMR aller malignen Krebsarten eine statistisch signifikant erniedrigte Rate bei uranexponierten Arbeitern zeigt. Insofern dienen die Ergebnisse der SIR dazu, die Ergebnisse der SMR besser beurteilen zu können und deren Aussagekraft zu stärken. Das einzige Ergebnis mit erhöhter SIR hat der ZNS-Krebs mit einem Wert von 1,46 (95 %; CI: 0,72 bis 2,96). Hier bedarf es weitere Forschung, um das Gefährdungspotential

besser einschätzen zu können.

Erwähnt werden sollen noch die Ansätze, die Radespiel-Tröger und Meyer (2013) und Wagner et al. (2011) in ihren Studien zur Inzidenzrate verschiedener Krebsarten benutzt haben. Beide Studien konnten nicht in die Metaanalyse der SIR einfließen, da unter anderem die Populationsgrößen der einzelnen Kohorten fehlen. Diese sind essentiell für das Programm RevMan. Beide Studien untersuchen die Krebsinzidenzraten von Gruppen mit höheren Urankonzentrationen im Trinkwasser im Vergleich zu Gruppen mit niedrigeren Urankonzentrationen. Beide Studien lieferten vier signifikant erhöhte Krebsinzidenzen bei den Gruppen mit erhöhten Urankonzentrationen im Trinkwasser. Interessant ist auch, dass die Nierenkrebsinzidenz beidemal statistisch signifikant erhöht war. Unklar bleibt jedoch die tatsächliche Aufnahmemenge an Trinkwasser und somit die resultierende Uranaufnahmemenge. Im Gegensatz zu Wagner's Studie ist nicht ersichtlich, ob Radespiel-Tröger Verfahren zur Altersstratifizierung benutzt hat. Die Urankonzentrationen im Trinkwasser der stärker exponierten Gruppe lagen bei Wagner bei 0,39 - 64,03 µg/l (median 0,84 µg/l), bei Radespiel-Tröger bei 5 – 39 µg/l Trinkwasser. Zum Vergleich dazu soll erwähnt sein, dass in Deutschland 10 µg Uran pro Liter Trinkwasser seit 2011 erlaubt sind [43]. Die Studien von Wagner und Radespiel-Tröger zeigen Ergebnisse, die von den Ergebnissen dieser Arbeit abweichen. Daher ist es wichtig, auf die genannten Differenzen aufmerksam zu machen.

Die Metaanalyse der SMR durch Krebs an Personen, die im Umland von Uranverarbeitungsanlagen und -minen leben, hat nicht unbedingt nur Uran als kanzerogene Noxe. Uranminen und -verarbeitungsanlagen hinterlassen neben den Stollen noch riesige Mengen an Schutt und Abraum, die oft in offenen Gruben deponiert werden. Mit dem Wind gelangen neben Uran eine Vielzahl anderer radioaktiver Isotope in die Umwelt. Zu diesen gehören ebenfalls der Long Lived Radio-Active Dust (LLRD). Die Elemente des LLRD sind hauptsächlich Uran, Radium und Thorium. Es finden sich aber auch Polonium und verschiedene Blei-isotope darunter. An offenen Abraumhalden in Indien wurde gezeigt, dass am Rande

der Halden normale Radioaktivitätswerte auftreten. Auch wurden im Grundwasser in der Nähe der Halde keine erhöhten Uran- oder Radiumwerte gemessen (Tripathi et al. 2008). Erhöhte U238 Werte lassen sich jedoch auf der Bodenoberfläche in der Umgebungen von Uranminen und -mühlen feststellen. Diese erhöhten U238 Werte werden nur an der Erdoberfläche gemessen und lassen darauf schließen, dass der Wind das Uran angeweht hat (Au et al. 1998).

Erwiesen wurde diese Theorie von (Pettersson u. Koperski 1991). Die Studie konnte aufzeigen, dass nicht nur Uran, sondern alle LLRDs aus offenen Uranerz-Schutthalden sich in einem Radius von mehreren Kilometern über die Luft ausbreiten. Die erhöhten Radionuklidkonzentrationen werden von Pflanzen und Tieren aufgenommen. Grund zu der Annahme sind erhöhte, aber für den Verzehr nicht gefährliche Werte an Thorium, Radium, Blei, Polonium, Uran 238 und Uran 234, gemessen im Körper von Kühen, die in der Nähe von Uranminen und -mühlen gegrast hatten (Lapham et al. 1989).

Stark erhöhte Uranwerte wurden im Drainagewasser von Uranerzschutthalden gemessen und in umliegenden Oberflächengewässern. In Flüssen normalisierte sich der Uranwert nach 7 km wieder (Carvalho et al. 2009; Corcho Alvarado et al. 2014). Zusammengefasst zeigen diese Studien Konzentrationserhöhungen von Uran, Radium Thorium, Polonium und Blei in der Umgebung von uranerzverarbeitenden Anlagen.

Schaut man sich die SMR-Ergebnisse von Personen im Umland von Uranverarbeitungsanlagen, Uranminen und Uranerzschutthalden an, so fällt auf, dass es kaum einen Unterschied gibt zwischen diesen Personen und den Kontrollgruppen. Dies zeigt besonders gut die SMR aller malignen Krebsarten mit dem Wert von 1,01 (95 % CI: 0,97 bis 1,06). Auch die meisten anderen Werte zeigen Raten, die sich um die 1 bewegen. Raten, die sich mit 10 % oder mehr von der 1 abheben, sind die von Speiseröhrenkrebs (SMR: 0,90; 95 % CI: 0,82 bis 1,00), von Knochenkrebs (SMR: 1,13; 95 % CI: 0,95 bis 1,35) und des statistisch signifikant erniedrigten Uteruskrebs (SMR: 0,86; 95 % CI: 0,79 bis 0,94). Es verwundert, dass im Vergleich dazu der Uteruskrebs bei uranexponierten Arbeiterinnen die höchste SMR mit einem Wert von 2,0 hat (95 % CI: 0,5 bis 7,99).

Auch die Knochkrebsmortalitätsrate, die im Umland erhöht ist, ist bei uranexponierten Arbeitern deutlich erniedrigt 0,77 (95 % CI: 0,34 bis 1,75). Mögliche Gründe hierfür könnten unterschiedliche Noxen sein. Während in den Metaanalysen uranexponierter Arbeiter Uran mit Abstand die Hauptnoxe ist, gibt es in der Metaanalyse von Personen im Umland verschiedene radioaktive Schwermetalle. Auch muss man mit einem deutlichen Unterschied bezüglich Expositionszeit und -dosis rechnen. Die Metaanalyse der Personen im Umland von uranerzverarbeitenden Anlagen wurde erstellt, um mögliche krebsbedingte Risiken für die umliegende Bevölkerung auszuloten. Insgesamt gesehen, sind im Umland keine erhöhten Mortalitätsraten durch Krebs zu erwarten. Einzelne erhöhte Mortalitätsraten, wie die von Knochenkrebs, sollten jedoch weiter beobachtet werden.

4.4 Einschätzung des Nierenrisikos

Die SMR uranexponierter Abeiter zeigt, dass sowohl der Nierenkrebs (SMR 0,85; 95 % CI: 0,66 bis 1,10) als auch akute und chronische Nierenschäden (SMR 0,87; 95 % CI: 0,63 bis 1,19) eine erniedrigte Mortalitätsrate haben, ohne jedoch signifikant zu sein. Um die Gruppe der Nierenschäden näher zu spezifizieren, wurde die SMR chronischer (SMR 0,84; 95 % CI: 0,57 bis 1,24) und akuter Nierenschäden (SMR 0,67; 95 % CI: 0,11 bis 3,99) allein betrachtet. Auch wenn hier die Aussagekraft sinkt, da diese zwei Kategorien nur noch aus sieben beziehungsweise zwei Studien bestehen, zeigt der Trend doch in die gleiche Richtung. Auch die SIR uranexponierter Arbeiter zeigt mit 0,48 (95 % CI: 0,22 bis 1,01) einen deutlich erniedrigten Wert. Die Ergebnisse liefern keine Anzeichen dafür, dass Uran die Mortalität durch Nierenschäden oder -tumore erhöht.

Die WHO hat die Niere als als Zielorgan von Uranschäden definiert [215]. Dies ist logisch, da in den Nephronen Salze und andere Fremdstoffe stark konzentriert werden. Dadurch sind die Nierenepithelien dauerhaft höheren Urankonzentration ausgesetzt, als der Rest des Körpers. Tierstudien an Ratten zeigen, dass im Nierengewebe hohe Urankonzentrationen gespeichert sind (Zhu et al. 2009). Selbst Autopsien an normalen Menschen bestätigen, dass die Uranmenge pro Gramm

Gewebe in den Nieren und den Lungen hoch ist (Igarashi et al. 1985; Wang et al. 2004).

Vereinfacht könnte man die Schäden von Uran in zwei Schubladen stecken: Die Radioaktivität verursacht Krebs und das Element selbst erzeugt zytotoxische Schäden auf Grund der Schwermetalleigenschaften. Dass diese Einteilung so keinen Bestand hat, kann man an den bisherigen Ergebnissen sehen. Die Radioaktivität von Uran reicht allem Anschein nach nicht aus, um vermehrt Krebs zu erzeugen. Statt dessen liefert der Uteruskrebs ein Beispiel dafür, dass das Element Uran als Schwermetall kanzerogene Eigenschaften aufweist. In vitro Versuche an menschlichen, veränderten Zellen der Leberkarzinomzellreihe zeigen, dass abgereichertes Uran das Potential hat, verschiedene Genpromotoren durch unterschiedliche Signalwege zu aktivieren und so eine Kanzerogenese zu beeinflussen (Miller et al. 2004). Untersuchungen an Mäusen zeigen auch, dass die genetischen Schäden auf den chemischen und radioaktiven Eigenschaften von Uran beruhen und Korrelationen bestehen zwischen genetischen Schäden und der Anreicherung von Uran (Darolles et al. 2010). Beim Nierenkrebs sieht man, dass die kanzerogene Wirkung von Uran nicht stark genug ist, um klinische Effekte zu erzeugen. Wieso reichen aber die zellschädigenden Schwermetalleigenschaften nicht aus, um die Mortalität durch akute oder chronische Nierenschäden zu steigern?

Um Nierenschäden näher zu analysieren, werden in dieser Metaanalyse auch die renalen Biomarker betrachtet. Festzustellen ist in der stärker exponierten Gruppe eine signifikant erhöhte Beta-2-Mikroglobulin (BMG) Ausscheidung pro Liter Urin mit einer mittleren Differenz von 11,38 µg/l Urin (95 % CI: 1,09 bis 21,68) aber eine signifikant bessere Kreatinin Clearance von 7,66 ml/min (95 % CI: 0,12 bis 15,20). Das standardisierte BMG pro Gramm Kreatinin weist im Urin eine erhöhte, aber nicht signifikante mittlere Differenz von 8,76 (95 % CI: -12,32 bis 29,84) in der stärker uranexponierten Gruppe aus. Eine erhöhte BMG Ausscheidung kann für einen tubulären Schaden sprechen und somit eine mögliche Nephrotoxizität durch Uran aufzeigen. Der kaum veränderte Wert von NAG und Glucose im Urin stützt

diese These aber nicht. Eine erhöhte BMG Ausscheidung lässt sich auch durch einen vermehrten Zellzerfall im Körper und damit eine erhöhte Filtration von BMG erklären.
Ein Blick in Tierversuchsstudien hilft, Klarheit zu bekommen. Bei Ratten konnte nach Uranylnitrat-Gabe eine starke Urananreicherung in proximalen Tubulusepithelzellen nachgewiesen werden, die bei hohen Dosen mit Nekrosen und reversiblem Verlust der Epithelzellen einhergehen (Haley 1982; Homma-Takeda et al. 2015). In der Niere aktiviert Uran ebenso wie in der Leber die Apoptose durch intrinsische Kaspasen (Thiébault et al. 2007). Uran schadet auch der Niere von Ratten durch erhöhte Reaktive Sauerstoffspezies in den Tubuluszellen (Linares et al. 2006). Die Reaktiven Sauerstoffspezies entstehen dabei durch die von Uran verursachte Hemmung der Elektronentransportkette im Mitochondrium (Shaki et al. 2012). Zusätzlich wurde an Hasen eine Verdickung der Basalmembran und ein Verlust des Bürstensaums von proximalen Tubuluszellen nachgewiesen (McDonald-Taylor et al. 1997). Auch an Ratten wurde der Verlust von Bürstenmembranenzymen nachgewiesen (Banday et al. 2008). Ein weiteres Zeichen dafür, dass Uran den Nierenmetabolismus stört ist, dass die Erythropoetinbildung in der Niere durch abgereichertes Uran gehemmt wird (Berradi 2008).
Zusammengefasst kann man aus den Tierstudien herauslesen, dass Uran sich hauptsächlich in den Proximalen Tubuluszellen anreichert. Dort entstehen Zellschäden durch Störung der Mitochondrien und des Metabolismus. Es werden Apoptosen intrinsisch induziert, aber je nach Dosis sind die Schäden zum Großteil reversibel.
Auf die menschliche Tubuluszelle übertragen, könnte man von einem erhöhten BMG-Wert im Urin auf Grund tubulärer Metabolismusstörungen ausgehen. Die proximalen Tubuluszellen, die für den BMG-Abbau in der Niere verantwortlich sind, können dementsprechend nicht genügend BMG aus dem Primärharn reabsorbieren beziehungsweise abbauen. Infolgedessen akkumuliert BMG im Sekundärharn. Bei dieser chronischen Uranexposition, die unterhalb der Tierversuchsdosis liegt, hat die Tubuluszelle genügend Zeit, um die Apoptose einzuleiten, ohne nekrotisch zu werden. Daraus erklärt sich der nicht angestiegene

NAG-Wert im Urin, der ein Marker für Tubuluszellnekrosen ist. Obwohl erwiesen ist, dass Uranylacetat in Rattennierenzellen den Glukose-Transport verringert (Goldman 2006), zeigt die Metaanalyse einen gleichbleibenden Glukosewert im Urin. Dies kann als weiteres Indiz dafür angesehen werden, dass der Zellschaden im proximalen Nierentubulus nicht hoch sein kann, da die Absorption von Glukose aus dem Urin noch nicht klinisch beeinträchtigt ist. Die eben getroffenen Aussagen sind hauptsächlich Interpretationen. Sicher ist, dass das signifikant erhöhte BMG nur ein Hinweis für die Nephrotoxizität von Uran ist. Da die Studien zum Großteil nicht altersstandardisiert sind, stellt das BMG im Verhältnis zum Kreatinin die Standardisierung dar und ist somit der aussagekräftigere Wert. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht signifikant, weshalb man die BMG Erhöhung in Zweifel ziehen und darauf verweisen muss, dass weitere Forschung von Nöten ist.
Die signifikant bessere Kreatinin Clearance ist ein weiterer Hinweis dafür, dass Uran in dieser Konzentration nicht nephrotoxisch ist und bei exponierten Personen nicht vermehrt zur Dialyse führt.
Ein unspezifischer Marker für renale Schäden ist die Proteinkonzentration im Urin. Die Gesamtproteinmenge im Urin, gemessen in mg/ Tag, zeigt eine erhöhte mittlere Differenz von 6,7 (95 % CI: -4,61 bis 18,02). Da dieser Teil der Metaanalyse, wie bereits erwähnt, nicht Alterstratifiziert ist, bildet das Verhältnis zum Kreatinin den aussagekräftigen Wert. Hinzu kommt, dass diese Analyse auf mehr Studien und Teilnehmern basiert. Das Gesamtprotein gemessen in mg/g Kreatinin, lässt aber keinen Unterschied der mittleren Differenz erkennen. Deshalb kann kein weiterer renaler Schaden durch Uran ermittelt werden.

Zusammenfassend liefert die Metaanalyse der renalen Biomarker bei der stärker uranexponierten Gruppe eine signifikant bessere Kreatinin-Clearance. Unklar ist die erhöhte BMG Ausscheidung. Dabei ist die BMG Ausscheidung höchstwahrscheinlich ein Zeichen von reversiblen proximalen Tubuluszellschäden. Die SMR-Ergebnisse von uranexponierten Arbeitern, die höheren Dosen ausgesetzt waren liefern auch keine Anzeichen für nephrotoxische oder kanzerogene Nierenschäden. Damit muss die Hypothese der erhöhten Nierengefährdung durch

Uran als falsifiziert bewertet werden.

4.5 Aussagekraft der Analysen

Die Metaanalyse der SMR uranexponierter Arbeiter hat die stärkste Aussagekraft aller hier durchgeführten Analysen. Die besondere Aussagekraft rührt daher, dass die Metaanalyse auf der größten Anzahl an Studien und vielen Personen basiert. Außerdem wurde darauf geachtet, dass von jeder Studie nur die Subgruppe mit der höchsten inneren Uranbelastung genommen wurde.
Als erstes soll die Aussagekraft epidemiologischer Studien geprüft werden. Für diese Metaanalyse werden epidemiologische Beobachtungsstudien genutzt. Genauer gesagt, wurden Kohortenstudien und historische Kohortenstudien betrachtet. Historische Kohortenstudien zeichnen sich dadurch aus, dass zu Studienbeginn die Daten über Exposition und Krebstodesfälle schon vorhanden sind. Generell werden Kohortenstudien als gut geeignet angesehen, um Zusammenhänge zwischen Exposition und Krankheitsfällen zu erkennen. Natürlich lässt sich der Effekt von Uran mit epidemiologischen Studien nicht so genau messen wie bei randomisierten, verblindeten interventionellen Studien. Eine interventionelle Studie wäre aber ethisch nicht vertretbar. Ergebnisse epidemiologischer Studien sind leider schwer reproduzierbar. Auch liefern unterschiedliche epidemiologische Studien häufig unterschiedliche Ergebnisse für dieselbe Fragestellung. Beispiele hierfür lassen sich auch in den hier benutzten Studien finden. Wenn man sich den erstellten Forest plot der SMR uranexponierter Arbeiter aller malignen Krebsarten anschaut (siehe Kapitel 3.1.1) so sieht man, dass Silver et al. 2013 eine statistisch signifikant erhöhte SMR aufzeigt, während Chan et al. 2010 eine signifikant erniedrigte SMR liefert. Erst ein gepooltes Ergebnis aller Studien durch eine Metaanalyse ergibt ein Ergebnis mit starker Aussagekraft.

Nachfolgend sollen Störgrößen und Verzerrungen besprochen werden. Eine mögliche Verzerrung resultiert aus falsch beschriebenen Todesursachen auf den Todesscheinen. Dabei ist es wichtig, einschätzen zu können, ob erniedrigte Mortalitätsraten nur deswegen so niedrig sind, weil in den Todesscheinen die

Todesursache fehlinterpretiert wurde oder weil kein Bezug auf die neoplastische Grunderkrankung genommen wurde. Die Studien haben die Todesursachen uranexponierter Arbeiter hauptsächlich aus Angaben öffentlicher Ämter erhalten. Die Grunderkrankung, die zum Tod führte, wird dabei aus der Beschreibung des Todesscheins als Todesursache übernommen. Die Angaben auf den Todesscheinen müssen jedoch nicht unbedingt stimmen. Fehlinterpretationen zum Beispiel durch mangelnde Patientenkenntnis kommen vor und werden nicht immer durch Autopsien korrigiert.
Um diese Verzerrung beurteilen zu können, ist die Metaanalyse der standardisierten Krebsinzidenzen (SIR) aufschlussreich. Ein Vergleich der Ergebnisse der SIR- und SMR-Metaanalyse macht deutlich, dass sich die Trends der einzelnen Krebsarten wie oben beschrieben sehr stark ähneln und keiner der Trends in eine gegensätzliche Richtung abweicht. Wenn die Krebsinzidenzen und -mortalitäten ein gleiches Bild zeigen, kann die Verzerrung der SMR-Ergebnisse durch mögliche Fehlinterpretationen auf Todesscheinen vernachlässigt werden.

Eine andere Verzerrung kann durch Interessenskonflikte entstehen. Auch wenn fast alle Studien explizit keine Interessenskonflikte angeben, haben von den 19 Studien nur fünf keine Verbindung zu staatlichen Ämtern oder involvierten Firmen. Drei Studien haben Verbindungen zu Gesundheitsämtern, fünf Studien werden von Verteidigungsministerien des jeweiligen Landes oder der eigenen Firma mitfinanziert. Die restlichen sechs Studien werden aus Geldern des United States Department of Energy mitfinanziert. Das heißt, von den 19 Studien haben 11 Studien Verbindungen zu den beteiligten Firmen, zum Militär oder der amerikanischen Energiebehörde und bieten somit Möglichkeiten für Verzerrungen. Wenn man diese 11 Studien aus der Metaanalyse herausnimmt, ändert sich das Ergebnis für die SMR aller malignen Krebsarten von 0,90 (95 % CI: 0,84 bis 0,96) auf 0,88 (95 % CI: 0,81 bis 0,96). Das Ergebnis bleibt statistisch signifikant erniedrigt und widerlegt die Erwartungen, dass die beteiligten Parteien das Ergebnis vorsätzlich erniedrigen. Daher kann man eine Verzerrungen durch Interessenskonflikte vernachlässigen.

Veröffentlichungs-Verzerrungen könnten entstehen, wenn auf PubMed der Umfang der gefundenen Studien nicht repräsentativ ist. In der Tat sind zu diesem Thema keine Studien von Ländern gefunden worden, die sich möglicherweise auf Grund staatlicher Interessenskonflikte gegen die amerikanische PubMed Plattform entschieden haben, wie z.B. China oder Russland. Um herauszufinden, ob im Gegensatz zu PubMed andere Suchmaschinen ein breiteres Spektrum an Studien zur Verfügung stellen, wurde das Suchwort „Uranium SMR“ bei MEDPILOT eingegeben. Es wurde jedoch keine zusätzliche Studie auf MEDPILOT gefunden. Um die Frage der Publikations-Verzerrung weiter zu erörtern, sind im Kapitel 3.3 auf Abbildung 76 und 77 die Funnel Plots der SMR-Metaanalyse aller malignen Krebsarten und von Nierenkrebs aufgeführt. Sie zeigen eine annähernd symmetrische Verteilung bezüglich der Mittellinie. Diese Funnel Plots sprechen also eher gegen eine mögliche Publikations-Verzerrung.
Zusammenfassend kann man von einer unwahrscheinlichen, aber trotzdem möglichen Publikations-Verzerrung ausgehen.

Weitere Verzerrungen treten durch das Rechenprogramm RevMan auf. Das Rechenprogramm kann null beobachtete Todesfälle und null erwartete Todesfälle nicht mit bewerten. Ein bereits erwähntes Beispiel dafür ist der Uteruskrebs. Falls die beobachteten Todesfälle null sind und die erwarteten eins, berechnet das Programm die Rate mit 0,33. In umgekehrter Reihenfolge ergibt die Rate den Wert 3. Dies sind Eigenheiten, die das Ergebnis verzerren. Sie sollten zumindest erwähnt werden. Eine weitere Verzerrung entsteht durch die Tatsache, dass das Programm von dichotomen ganzen Zahlen ausgeht: Beobachtete „Events“, die in dieser Analyse Todes- oder Krebsfälle darstellen, sind ganzzahlig; halbe Tode gibt es nicht. Wenn man jedoch die Kontrollgruppe durch erwartete Todesfälle ersetzt, erhält man Bruchzahlen, die für das Programm auf ganze Zahlen gerundet werden müssen. Bei hohen Todesfallzahlen wie bei allen malignen Krebsarten, mögen Kommazahlen keinen Unterschied machen, bei niedrigen Fallzahlen, wie beim Hodgkin Lymphom, würde sich das Ergebnis jedoch leicht verändern.

Der Healthy Worker Effect wurde zunächst als größte Verzerrung vermutet. Bei diesem geht man davon aus, dass Personengruppen, die Arbeit haben, gesünder sind als Personen ohne Arbeit. Die Gründe sind vielschichtig: Ernährung, medizinische Betreuung, psychische Komponenten und das Aussortieren von chronisch Kranken sind wahrscheinlich die Hauptfaktoren. Ein Beispiel dafür sind Beschäftigte aus der finnische Industrie- und Administration, die in den 60er Jahren eine Gesamt-SMR von 0,8 im Vergleich zur Gesamtbevölkerung hatten (Vinni u. Hakama 1980). Der Healthy worker effect wurde auch bei amerikanischen Chemieindustriearbeitern (Burns et al. 2011) und Industriearbeitern aus Hanford Site nachgewiesen, die mit radioaktiven Materialien arbeiteten (Baillargeon u. Wilkinson 1999). Deshalb kann man auch mit einer Healthy-Worker Verzerrung in der vorliegenden Arbeit rechnen. Um den Effekt in dieser Arbeit genauer abzuschätzen zu können, wurde die Tabelle 16 im Ergebnisteil 3.3 erstellt. Dabei wurden die 19 SMR Studien durchsucht auf Studien, in denen ein direkter Subgruppenvergleich von uranexponierten Arbeitern zu nicht uranexponierten Arbeitern derselben Firma möglich ist. Auffallend ist, dass die gemittelte SMR der Arbeiter, die nicht mit strahlenden Materialien hantieren, bei 0,99 liegt – sich also nicht von der Normalbevölkerung unterscheidet. Bei dieser Gruppe ist kein Healthy Worker Effect zu beobachten. Deswegen kann man davon ausgehen, dass auch bei den uranexponierten Arbeitern derselben Firma der Healthy Worker Effect vernachlässigbar ist. Das relative Risiko, dass die SMR beider Gruppen vergleicht, zeigt auch hier mit 0,87 einen klaren Vorteil für uranexponierte Arbeiter. Gibt es eine Erklärung?

Ohne den Healthy Worker Effekt, ist eine systematische Besserstellung der Uranarbeiter nur damit zu erklären, dass strahlenbelastete Arbeiter viel intensiver medizinisch betreut werden als der Rest der Firma. In den Studien findet man Angaben über Gammastrahlendetektoren und Urankonzentrationsbestimmungen im Urin. Deshalb ist es sehr wahrscheinlich, dass bei den Arbeitern auch eine weitergehende medizinische Betreuung stattgefunden hat. Dies bildet in der Tat eine systematische positive Verzerrung für uranexponierte Arbeiter. Es bleibt jedoch ungeklärt, wie groß dieser Effekt sein mag.

Im Folgenden werden mögliche Störgrößen aufgelistet, die eine Abschätzung der Uran-bedingten Risiken verzerren könnten. Mögliche Störgrößen sind beispielsweise aus Uranerzen freigesetzte Schadstoffe sowie radioaktive Isotope der Zerfallsprodukte von Uran. Des weiteren zählen Schwermetalle wie Vanadium oder Blei und alle chemischen Lösungsmittel von Uran, wie Säuren und Fluor, zu den möglichen Störgrößen. Auch Lebensangewohnheiten wie Rauchen oder Alkohol könnten mögliche Störgrößen sein. Die genannten Störgrößen lassen aber eine höhere SMR erwarten, erklären also keinesfalls die Verringerung der SMR gegenüber der Kontrollgruppe.

Zuletzt soll nochmals erwähnt werden, dass die einzelnen Studien die Oberbegriffe wie z.B. Blasenkrebs, nicht einheitlich nach ICD-Standards verwenden. Die Liste der ICD genormten Krebsarten, die in der Metaanalyse uranexponierter Arbeiter unter den einzelnen Oberbegriffe beinhaltet sind, stehen im Abschnitt 2.2.2.

Wenn man sich die Diskussion bis hierher anschaut, gibt es zwei mögliche Erklärungen für eine signifikant erniedrigte Mortalität bei uranexponierten Arbeitern. Die erste Möglichkeit ist die bereits genannte bessere medizinische Versorgung für strahlenexponierte Arbeiter. Die zweite Möglichkeit wäre eine protektive Wirkung von Uran. Bei Rheumatischen Erkrankungen werden selbst heute noch Radonbäder erfolgreich angewendet (Annegret u. Thomas 2013). Nach Anwendung von Radonbädern wurden unter anderem signifikante Erhöhungen der immunmodulatorischen Zytokine IL-6 und TNF-alpha nachgewiesen (Moder et al. 2010). Während TNF-alpha bei örtlichen Krebstherapien eine Rolle spielt [63], hat IL-6 unter anderem den Effekt einer Mobilisation von Antitumor T-Zell Antworten (Fisher et al. 2014). Vielleicht gibt es da einen Ansatzpunkt. Diese Arbeit stellt bei mehreren Krebsarten kontinuierlich eine Besserstellung durch Uran dar. Signifikant erhöhte SMR oder SIR lassen sich nicht feststellen, die einzige Verzerrung mit Gewicht ist die bessere medizinische Betreuung. Es bleibt die Frage, ob diese allein verantwortlich sein kann, um dieses Ausmaß an Mortalitätsänderungen zu erklären.

Zur Klarstellung muss gesagt werden, dass diese Arbeit nur dafür ausgelegt ist, eine schädigende Wirkung durch Uran zu erörtern. Diese schädigende Wirkung kann die vorliegende Metaanalyse klar widerlegen. Sowohl die SMR, als auch die SIR und die renalen Biomarker zeigen keine aussagekräftige, statistisch signifikante gesundheitliche Benachteiligung uranexponierter Arbeiter. Statistisch signifikant verbesserte Raten oder Mittelwertdifferenzen unterstreichen diesen Aussage. Weitere Aussagen wie mögliche protektive Effekte von Uran sind rein spekulativ und können durch diese Metaanalyse nicht verifiziert werden.

4.6 Grenzwerte

Uran wird hauptsächlich über den Magendarmtrakt und die Lunge in den Körper aufgenommen. Daneben gibt die Deutsche Forschungsgemeinschaft in der Biologischen Arbeitsstofftoleranzwert-Liste auch den Hinweis auf nennenswerte Resorptionsraten über die Haut. Zusätzlich wird darauf verwiesen, dass die geeignetste Form der Uranexpositionsmessung über den Urin erfolgen sollte (Deutsche Forschungsgemeinschaft 2014a).
Das Review über die Nephrotoxizität von Uran (Morris u. Meinhold 1995) zeigt für natürliches Uran, dass die menschlichen Absorptionsraten über den Darm von 0,34 % bis 1,69 % variieren und gemittelt 1,22 % ergeben. Tierstudien liefern ähnliche mittlere Absorptionsraten. Es fällt jedoch auf, dass Uran über die Nahrung mit Absorptionsraten von 0,044 % bis 0,35 % nur in geringem Maße aufgenommen wird. Mit Absorptionsraten von 0,64 % bis 2,82 % erfolgt die Aufnahme hauptsächlich über das Trinkwasser (Morris u. Meinhold 1995). Eine mögliche Erklärung könnten erhöhte Konzentrationen von wasserlöslichen Uranmolekülen im Trinkwasser sein und daraus resultierend die höhere Aufnahme über den Darm.

Dosis-Grenzwerte für Nierentoxizität sind umstritten. Nach dem Review von Wrenn et al. (1985) hat Uran eine deterministische - also Dosisabhängige - Schadenswirkung. Der Grenzwert für irreversible Schäden am Menschen soll dabei 3µg Uran/g Nierengewebe sein. Jedoch wird zugestanden, dass in Tierstudien nephrotoxische Schäden schon unterhalb 1 µg/g beobachtet wurden. Wrenn's

Ergebnisse geben an, dass mit einem 50 bis 150-fachen Sicherheitsfaktor für nephrotoxische Schäden die Urankonzentration im Trinkwasser auf 100 µg/l limitiert werden sollte.
Kathren und Burklin (2008) kommt zu dem Schluss, dass Menschen viel höhere Urandosen als andere getestete Säugetiere verkraften, bevor sie akute oder chronische Nierenschäden erlangen. Außerdem soll die letale Dosis, bei der die Hälfte der exponierten Population ohne medizinische Hilfe stirbt (LD50), bei oraler Uraneinnahme bei 5 g liegen und 1 g bei Inhalation betragen. Dabei sind wasserlösliche Uranverbindungen gefährlicher als wasserunlösliche, weil sie stärker absorbiert werden.
Ein Einzelfall mit einer Vergiftung durch 15 g Uranacetat führte bei der betroffenen Person zum akutem Nierenversagen, das zwei Wochen mittels Dialyse behandelt werden musste. Zudem wurden eine refraktäre Anämie, Rhabdomyolyse, Myokarditis, Leberfunktionsstörungen und ein paralytischer Ileus diagnostiziert. Nach sechs Monaten blieb ein persistierendes inkomplettes Fanconi Syndrom (Pavlakis et al. 1996), was eine renale Resorptionsstörung des proximalen Tubulus darstellt.

Die WHO hat 1998 einen Urangrenzwert im Trinkwasser von 2 µg/l proklamiert. Dieser leitet sich ab aus der tolerablen Urantageszufuhr bei Ratten von 60 µg Uran/kg Körpergewicht. Er wurde auf Menschen mit einem 100 fachen Sicherheitsfaktor übertragen, so dass die noch tolerable Tageszufuhr beim Menschen 0,6 µg/ kg beträgt. Unter der Annahme, dass ein Mensch 2 Liter Trinkwasser pro Tag zu sich nimmt und 90 % der Tageszufuhr von Uran nicht über das Trinkwasser erfolgt, wurde der Wert von 2 µg/ l Trinkwasser berechnet. 2004 wurde die Empfehlung auf 15 µg/l angehoben. Hintergrund waren einerseits die schwierige technische Umsetzbarkeit der 2 µg/l Grenze und andrerseits die Erkenntnis, dass das Trinkwasser nicht nur (wie früher angenommen) 10 % der Uranaufnahme sondern 80 % der Tageszufuhr von Uran erbringt. 2011 wurde die Grenzwertempfehlung abermals erhöht auf 30 µg/l (Frisbie et al. 2013). Als Grund wurden unter anderem Studienergebnisse angeführt, die keine Korrelation zwischen

Uran im Trinkwasser (median 25 µg/l) und nephrologischen Biomarkern aufzeigen konnten (Kurttio et al. 2006). Einzelfälle einer Familie, deren Brunnentrinkwasser Urankonzentrationen von bis zu 1.160 µg/l aufwies, zeigten nach 5 Jahren Trinkwasserbenutzung keinerlei körperliche Symptome. Der hohe Urangehalt im Wasser war ein Zufallsfund. Diagnostiziert werden konnten nur erhöhte Uranwerte im Urin bei sechs der sieben Familienmitglieder und ein reversibel erhöhter Beta-2-Microglobulin Wert im Urin des dreijährigen Sohnes (Magdo et al. 2007).

Deutschland hat seit dem 1.11.2011 einen Grenzwert von 10 µg Uran pro Liter Trinkwasser eingeführt. Abgepacktes Wasser darf bis zu einer Urankonzentration von 2 µg/l den Aufdruck „geeignet für die Zubereitung von Säuglingsnahrung“ aufweisen (Dienemann u. Utermann 2012). Für Mineralwasser ist hingegen kein Uran-Grenzwert festgelegt – die Zuständigkeit hierfür liegt bei den europäischen Behörden [62].

Die Uranbelastungen der Personen, die in der hier erstellten SMR-Metaanalyse repräsentiert sind, werden in den Studien nicht durchweg exakt ermittelt und sind im Nachhinein nur sehr schwer zu bestimmen. Von den 19 Studien der SMR uranexponierter Arbeiter wurde bei fast allen die Gamma Strahlung durch Dosimeter aufgezeichnet. Durchschnittliche Urankonzentrationen in der Luft werden von vier Studien beziffert und rangieren zwischen 10 µg/m³ und 163 mg/m³. Die maximale Uranstaubkonzentration am Arbeitsplatz wird in Deutschland mit 25 µg/m³ für schwerlösliche und mit 250 µg/m³ für lösliche Uranmoleküle angegeben (Deutsche Forschungsgemeinschaft 2014b).

In sechs Studien werden Durchführungen von Urankonzentrationsmessungen im Urin der Arbeiter erwähnt. Nur Polednak und Frome (1981) beziffert seine Ergebnisse der Urinanalysen. Demnach haben 28 % der 226 Arbeiter Urankonzentrationen im Urin unterhalb von 10 µg/l, 38 % haben Konzentrationen von 10-50 µg/l, 19 % haben Urankonzentrationen im Urin von 50-150 µg/l und 15 % der Arbeiter weisen Konzentrationen über 150 µg/l auf. Wenn man bedenkt, dass das 95. Percentil der Uranwerte im Urin von nordamerikanischen Bürgern in den Jahren 1999-2000 bei 0,046 µg/l (n=2464) beginnt (NHANES 2015), kann man von

einer stark erhöhten Uranexposition in der Studie von Polednak und Frome (1981) ausgehen. Hinweise dafür, dass auch die Kohorten weiterer Studien erhöhte Uranwerte im Körper hatten, gibt die Studie von (Spitz et al. 1984), in der Urananalysen im Urin von 1369 Arbeiter aus 11 verschiedenen nordamerikanischer Uranmühlen ausgewertet wurden: 25,5 % der Personen hatten Urankonzentrationen über 15 µg/l Urin und 12,5 % hatten Urankonzentrationen von über 30 µg/l. Genauere Werte wurden nicht angegeben.
Eine Sicherheit dafür, dass alle Studien der Metaanalyse auch wirklich stark erhöhte chronische Uranexpositionen hatten, gibt es nicht. Die gefundenen Studien über Urankonzentrationen im Urin von Abeitern in Urananreicherungsanlangen und Uranmühlen zeigen jedoch eine starke Uranbelastung im Urin. Daher kann man auch von einer generell erhöhten Uranbelastung in allen Studien der Metaanalyse ausgehen.

4.7 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der Metaanalyse sind überraschend, da sie weder signifikant erhöhte SMR noch SIR aufzeigen. Sowohl bei Tierversuchen als auch bei in vitro Studien an menschlichen Zellkulturen ist ein kanzerogenes Potential aus der radioaktiven Komponente von Uran und der stoffliche Interaktion mit Protoonkogene nachgewiesen. Diese Metaanalyse muss jedoch die Hypothese der kanzerogenen Gefährdung mittels Uran für den Menschen ablehnen, da die Ergebnisse diese Aussage nicht unterstützen. Es gibt keine einzige Tumorart, die in dieser Metaanalyse signifikant erhöhte Raten liefert. Signifikant erniedrigte SMR hingegen zeigt die Zusammenfassung aller malignen Krebsarten (SMR 0,90; 95 % CI: 0,84 bis 0,96), der Leberkrebs (SMR 0,59; 95 % CI: 0,42 bis 0,81), der Speiseröhrenkrebs (SMR 0,67; 95 % CI 0,51 bis 0,88) und der Dickdarmkrebs (SMR 0,77; 95 % CI 0,65 bis 0,92). Signifikant erniedrigte SIR weist weiterhin die Zusammenschau aller malignen Krebsarten auf (SIR 0,89; 95 % CI: 0,80 bis 0,98). Gefährdungspotential durch nicht signifikant erhöhte Raten einzelnen Krebsarten findet man beim ZNS-Krebs (SIR erhöht) und beim Uteruskrebs, dem Hodgkin Lymphom, dem Multiplen Myelom und dem Mesotheliom (SMR erhöht). Sie

sollten weiter untersucht werden.
Die SMR uranexponierter Arbeiter bildet die aussagekräftigste Metaanalyse dieser Arbeit, begründet durch die hohe Anzahl an verwendeten Studien und exponierten Personen. Die tatsächliche Uranexposition kann abgeschätzt werden durch die, in einzelnen Studien beschriebene Urankonzentration in der Luft und im Urin der Arbeiter. Die Urankonzentrationen im Urin werden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft als bester Expositionsmarker für Uran angesehen. Sie liegen in dieser Arbeit weit über dem 95. Perzentil nordamerikanischer Bürger. Zudem wurde für die SMR uranexponierter Personen jeweils die Subgruppe mit der höchsten Uranbelastung herangezogen.
Verzerrungen durch Interessenskonflikte können vernachlässigt werden, da sich beim Weglassen entsprechender Studien die SMR aller malignen Krebsarten entgegen den Erwartungen weiter verringert. Auch Verzerrungen durch mögliche fehlinterpretierte Todesursachen auf den Todesscheinen uranexponierter Arbeiter sind zu vernachlässigen auf Grund vergleichbarer Aussagen von SIR und SMR. Der Vergleich von SIR und SMR zeigt nämlich, dass keines der SIR-Ergebnisse im Trend in die gegensätzliche Richtung abweicht. Somit werden fälschlicherweise erniedrigte Mortalitätsraten sehr unwahrscheinlich.
Der Healthy-Worker-Effekt darf vernachlässigt werden, da in denselben Studien die gemittelten SMR von nicht strahlenbelastetem Personal den Wert 0,99 ergibt und somit keinen Vorteil gegenüber der Normalbevölkerung erkennen lässt. Die größte einseitige Verzerrung bildet höchstwahrscheinlich die verbesserte medizinische Vorsorge strahlenexponierter Arbeiter.

Weiterhin gilt für alle Metaanalysen dieser Arbeit, dass Publikations-Verzerrungen möglich, aber unwahrscheinlichen sind auf Grund symmetrisch verteilter Funnel plots und aufgrund des Vergleichs einer Studiensuche auf dem Portal MEDPILOT. Ebenfalls möglich sind Verzerrungen auf Grund der beschriebenen Eigenheiten des Programms Revman 5.3.
Ergänzend soll nochmals erwähnt werden, dass die Oberbegriffe wie Blasenkrebs nicht konsistent sind und im Kapitel 2.2.2. erläutert werden. Epidemiologische

Studien sind geeignet, um Zusammenhänge zwischen Exposition und Krankheit zu erkennen, werden bei unklarem Risiko jedoch erst durch Metaanalysen mehrerer Studien aussagekräftig.

Geprüft wurde auch die Hypothese einer generellen Gefährdung der umliegenden Bevölkerung durch uranerzverarbeitende Anlagen. Im Umland lassen sich erhöhte Konzentrationen von Uran, Radium, Thorium, Polonium und Blei finden. Diese Arbeit kann aber eine erhöhte Gefährdung nicht unterstützen. Die einzige signifikante Rate, die für die umliegende Bevölkerung ermittelt werden konnte, ist die signifikant erniedrigte SMR von Uteruskrebs. Dafür liegt aber eine Erklärung nicht auf der Hand – einen protektiven Effekt von Uran möchte man eher nicht so recht trauen.

Den letzten Schwerpunkt dieser Arbeit bildet die Frage der Nephrotoxizität von Uran. Die SIR- und SMR-Ergebnisse akuter und chronischer Nierenschäden sowie von Nierentumoren sind nicht signifikant. Jedoch zeigen alle Trends deutlich erniedrigte Raten bei uranexponierten Arbeitern auf. Die Metaanalyse renaler Biomarker weisen eine signifikant bessere Kreatinin-Clearance bei stärker uranexponierten Personen auf. Dies spricht gegen eine erhöhte Gefahr für Nierenschäden, die zu einer Dialyse führen könnten. Trotz statistisch signifikant erhöhtem Beta-2-Microglobulin Wert im Urin, bleibt diese Aussage unbedeutend. Gründe dafür sind die fehlende Alterstratifizierung und die fehlende Signifikanz, wenn der Wert im Verhältnis zu Kreatinin gemessen wird.
Tierversuche zeigen im proximalen Tubulusepithel der Niere eine Hemmung der Elektronentransportkette, eine Anreicherung von reaktiven Sauerstoffspezies, Verlust des Bürstensaums und Aktivierung der intrinsischen Apoptose. Dies würde die Aussage eines möglichen Tubulusschadens unterstützen. Der Wert von N-acetyl-beta-D-Glucosaminidase (NAG) und Glukose im Urin sowie das Gesamtprotein im Verhältnis zu Kreatinin bleiben jedoch unverändert. Insofern ist der unklare proximale Tubuluszellschaden durch BMG-Erhöhung der einzig signifikante Schaden durch Uran, den die Metaanalyse aufzeigen kann.

5. Zusammenfassung

Fragestellung:
Nach den Katastrophen von Tschernobyl und Fukushima und der globalen Bedrohung durch Nuklearwaffen sitzt die Angst tief gegenüber einer möglichen Bedrohung durch Uran. Die großflächige militärische Nutzung von Urangeschossen und die ungeklärte Endlagerung von verbrauchtem nuklearem Brennmaterial geben zusätzlichen Anlass zur Sorge. Uran ist ein Schwermetall mit radioaktiven Eigenschaften, dessen Toxizität in verschiedensten Tierversuchen erwiesen wurde. Diese Arbeit prüft die Hypothese, dass eine chronisch erhöhte Uranexposition am Menschen vermehrt Krebs und Nierenschäden auslöst.

Material und Methoden:
Die Studien für die zugrunde liegenden Metaanalysen werden mit PubMed ermittelt und die Ergebnisse mit dem Programm RevMan 5.3 der Cochrane Collaboration berechnet. Den ersten Analyseschwerpunkt bilden die standardisierten Mortalitätsraten (SMR) und standardisierten Inzidenraten (SIR) verschiedener Krebsarten für uranexponierte Arbeiter. Dabei werden nur Studien betrachtet, in denen Uran die Hauptnoxe ist. Dies gilt für Arbeiter, die von der Uranerz-Verarbeitung bis zu der Herstellung verschiedener Uranendprodukte tätig sind. Studien mit zu starker Exposition durch Zerfallsprodukte oder weiteren kanzerogenen Noxen, wie es bei Uranbergwerken oder Atomkraftwerken der Fall ist, werden ausgeschlossen. Für die Metaanalyse der SMR uranexponierter Arbeiter werden 19 Studien ausgewertet und 24 verschiedene Krebsarten untersucht. Der zweite Schwerpunkt liegt bei der SMR von Personen, die im Umland uranerz-verarbeitender Anlagen leben. Im dritten Schwerpunkt wird die Nephrotoxizität von Uran abgeschätzt durch Metaanalysen der SMR von chronischen und akuten Nierenschäden und durch den Vergleich von fünf verschiedenen renalen Biomarkern. Für die Metaanalyse der renalen Biomarker werden neben Studien uranexponierter Arbeiter noch Studien herangezogen von Personen, die uranhaltigem Trinkwasser ausgesetzt waren, und von Soldaten, die nachweislich mit

Uranmunition beschossen wurden.

Ergebnis:
Die SMR-Metaanalyse uranexponierte Arbeiter zeigt wider Erwarten signifikant erniedrigte Raten bei allen malignen Krebsarten (SMR 0,90; 95 % Konfidenz-intervall (CI): 0,84 bis 0,96), bei Leberkrebs (SMR 0,59; 95 % CI: 0,42 bis 0,81), bei Speiseröhrenkrebs (SMR 0,67; 95 % CI 0,51 bis 0,88) und Dickdarmkrebs (SMR 0,77; 95 % CI 0,65 bis 0,92). Signifikant erniedrigte Raten aller malignen Krebsarten liefert auch die SIR uranexponierter Arbeiter (SIR 0,89; 95 % CI: 0,80 bis 0,98) und die SMR von Uteruskrebs (SMR 0,86; 95 % CI0,79 bis 0,94) bei der im Umland lebenden Bevölkerung. Die renalen Biomarker zeigen signifikant erhöhte Beta-2-Microglobulin (BMG) Werte im Urin (Mittlere Differenz (MD) 11,38; 95 % CI: 1,09 bis 21,68), die im Verhältnis zu Kreatinin gemessen nicht mehr signifikant sind. Außerdem liefern sie eine signifikant bessere Kreatinin-Clearance (MD 7,66; 95 % CI: 0,12 bis 15,20) für stärker uranexponierte Personen.

Diskussion:
Die Ergebnisse der Metaanalyse sind überraschend, da sie keine signifikant erhöhte SMR noch SIR aufzeigen. Mögliche Verzerrungen durch Fehler in den Todesscheinen oder Interessenskonflikte werden diskutiert und können widerlegt werden. Die größte positive Verzerrung rührt voraussichtlich von der besseren medizinischen Versorgung strahlenexponierter Arbeiter her.

Schlussfolgend zeigen die Ergebnisse, dass die Hypothese der kanzerogenen Gefährdung durch Uran für den Menschen durch diese Arbeit nicht unterstützt werden kann und abgelehnt wird. Auch eine mögliche Gefährdung der umliegenden Bevölkerung durch uranerzverarbeitende Anlagen kann diese Arbeit nicht bestätigen. Unklar bleiben mögliche proximale Tubulusschäden durch erhöhte BMG-Werte. Ansonsten sprechen alle Ergebnisse der Metaanalysen verschiedener Untersuchungen zur Nephrotoxizität gegen ein renales Gefährdungspotential durch Uran.

6. Literaturverzeichnis

1 AKW Gundremmingen (Hrsg): http://www.kkw-gundremmingen.de/kkw_t6.php (05.05.2014)

2 Alpers CE: Kidney and Its Collecting System. In: Kumar VK, Abbas AK, Aster JC (Hrsg) Robbins Basic Pathology, 9th edition, Elsevier, Philadelphia, S. 547-548 (2013)

3 Annegret F, Thomas F: Long-term benefits of radon spa therapy in rheumatic diseases: results of the randomised, multi-centre IMuRa trial. Rheumatol Int 33: 2839-50 (2013)

4 Archer VE, Wagoner JK, Lundin FE Jr: Cancer mortality among uranium mill workers. J Occup Med 15: 11-4 (1973)

5 Areva (Hrsg): http://www.areva.com/EN/operations-1092/areva-la-hague-recycling-used-fuel.html (6.5.2014 a)

6 Areva (Hrsg): http://www.areva.com/EN/operations-1095/melox-operations-production-of-mox-fuel-assemblies.html (6.5.2014 b)

7 Au WW, McConnell MA, Wilkinson GS, Ramanujam VM, Alcock N: Population monitoring: experience with residents exposed to uranium mining/milling waste. Mutat Res 405: 237-45. (1998)

8 Baillargeon J, Wilkinson GS: Characteristics of the healthy survivor effect among male and female Hanford workers.
Am J Ind Med 35: 343-7 (1999)

9 Banday AA, Priyamvada S, Farooq N, Yusufi AN, Khan F: Effect of uranyl nitrate on enzymes of carbohydrate metabolism and brush border membrane in different kidney tissues. Food Chem Toxicol 46: 2080-8 (2008)

10 Bauer HD: Staubbelastung in untertägigen Betrieben der ehemaligen Wismut während der Frühphase der Uranerzgewinnung nach dem 2. Weltkrieg, Springer-VDI, S. 1 (1997), http://www.igf-bbg.de/adobe/Veroeff06.pdf (7.5.2015)

11 Baysson H, Laurier D, Tirmarche M, Valenty M, Giraud JM: Epidemiological response to a suspected excess of cancer among a group of workers exposed to multiple radiological and chemical hazards. Occup Environ Med 57: 188-94 (2000)

12 Beral V, Fraser P, Carpenter L, Booth M, Brown A, Rose G: Mortality of employees of the Atomic Weapons Establishment, 1951-82. BMJ 297: 757-70 (1988)

13 Bergdahl IA, Jonsson H, Eriksson K, Damber L, Järvholm B: Lung cancer and exposure to quartz and diesel exhaust in Swedish iron ore miners with concurrent exposure to radon. Occup Environ Med 67: 513-8 (2010)

14 Bernhard-Ströl C, Hachenberger C, Trugenberger-Schnabel A, Peter J: Hinterlassenschaften und Rückstände aus Bergbau und Industrie. In: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (Hrsg) Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung Jahresbericht 2008, S. 30 (2009) https://doris.bfs.de/jspui/bitstream/urn:nbn:de:0221-20100316846/3/BfS_2010_JB_Umweltradioaktivit%C3%A4t_Strahlenbelastung_2008.pdf#page=30 (8.5.2014)

15 Bernhard-Ströl C, Hachenberger C, Trugenberger-Schnabel A, Peter J: Zusammenfassung. In: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (Hrsg) Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung Jahresbericht 2011, S. 11-15 (2013 a) http://doris.bfs.de/jspui/bitstream/urn:nbn:de:0221-2013090511044/3/JB2011_19_02_2014.pdf (6.5.2014)

16 Bernhard-Ströl C, Hachenberger C, Trugenberger-Schnabel A, Peter J: Natürliche Umweltradioaktivität. In: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (Hrsg) Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung Jahresbericht 2011, S. 30,31 (2013 b) http://doris.bfs.de/jspui/bitstream/urn:nbn:de:0221-2013090511044/3/JB2011_19_02_2014.pdf (12.5.2014)

17 Bernhard-Ströl C, Hachenberger C, Trugenberger-Schnabel A, Peter J: Natürliche Umweltradioaktivität. In: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (Hrsg) Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung Jahresbericht 2011, S. 32,33 (2013 c) http://doris.bfs.de/jspui/bitstream/urn:nbn:de:0221-2013090511044/3/JB2011_19_02_2014.pdf (12.5.2014)

18 Bigu J: Electrical charge characteristics of long-lived radioactive dust. Health Phys 58: 341-50 (1990)

19 Binnewies M, Jäckel M, Willner H, Rayner-Canham G: Aufbau der Atome. In: Binnewies M, Jäckel M, Willner H, Rayner-Canham G (Hrsg) Allgemeine und Anorganische Chemie 2. Auflage, Spektrum, Heidelberg, S16 (2011 a)

20 Binnewies M, Jäckel M, Willner H, Rayner-Canham G: Aufbau der Atome. In: Binnewies M, Jäckel M, Willner H, Rayner-Canham G (Hrsg) Allgemeine und Anorganische Chemie 2. Auflage, Spektrum, Heidelberg, S19-20 (2011 b)

21 Bland D, Rona R, Coggon D, Anderson J, Greenberg N, Hull L, Wessely S: Urinary isotopic analysis in the UK Armed Forces: no evidence of depleted uranium absorption in combat and other personnel in Iraq. Occup Environ Med 64: 834-8 (2007)

22 Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H: Tumorerkrankungen. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H (Hrsg) Pathologie, 4. Auflage, Urban Fischer, München, Jena, S.188-191 (2008)

23 Bogers RP, van Leeuwen FE, Grievink L, Schouten LJ, Kiemeney LA, Schram-Bijkerk D: Cancer incidence in Dutch Balkan veterans. Cancer Epidemiol 37: 550-5 (2013)

24 Boice JD Jr, Bigbee WL, Mumma MT, Blot WJ: Cancer mortality in counties near two former nuclear materials processing facilities in Pennsylvania, 1950-1995. Health Phys 85: 691-700 (2003)

25 Boice JD Jr, Mumma M, Schweitzer S, Blot WJ: Cancer mortality in a Texas county with prior uranium mining and milling activities, 1950-2001. J Radiol Prot 23: 247-62. (2003)

26 Boice JD Jr, Cohen SS, Mumma MT, Chadda B, Blot WJ: Mortality among residents of Uravan, Colorado who lived near a uranium mill, 1936-84. J Radiol Prot 27: 299-319 (2007)

27 Boice JD Jr, Mumma MT, Blot WJ: Cancer and noncancer mortality in populations living near uranium and vanadium mining and milling operations in Montrose County, Colorado, 1950-2000. Radiat Res 167: 711-26 (2007)

28 Boice JD Jr, Cohen SS, Mumma MT, Chadda B, Blot WJ: A cohort study of uranium millers and miners of Grants, New Mexico, 1979-2005. J Radiol Prot 28: 303-25 (2008)

29 Boice JD Jr, Bigbee WL, Mumma MT, Tarone RE, Blot WJ: County mortality and cancer incidence in relation to living near two former nuclear materials processing facilities in Pennsylvania--an update. Health Phys 96: 128-37 (2009)

30 Boice JD Jr, Mumma MT, Blot WJ. Cancer incidence and mortality in populations living near uranium milling and mining operations in grants, New Mexico, 1950-2004. Radiat Res 174: 624-36 (2010)

31 Boice JD Jr, Cohen SS, Mumma MT, Ellis ED, Eckerman KF, Leggett RW, Boecker BB, Brill AB, Henderson BE: Updated mortality analysis of radiation workers at Rocketdyne (Atomics International), 1948-2008. Radiat Res 176: 244-58 (2011)

32 Bosch T: N-Acetyl-ß-D-glukosaminidase α1-Mikroglobulin und Mikroalbumin im Urin bei Kindern mit chronische Glomerulonephritiden und von Patienten während der Behandlung mit Aminoglykosid Amikacin. In: Gurland HJ, Koch KM, Schoeppe W, Scigalla P (Hrsg) Innovative Aspekte der Klinischen Medizin, Band 1, Nephrologie, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, S. 5-11 (1989)

33 Brown DP, Bloom T: Mortality Among Uranium Enrichment Workers. National Technical Information Service, Springfield, VA. NTIS/PB87-188991 (1987)

34 Bühling KJ: Tumoren der Niere. In: Bühling KJ, Lepenies J, Witt K (Hrsg) Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pathologie, 4. Auflage, Urban Fischer, München, Jena, S.336 (2008 a)

35 Bühling KJ: Arteriosklerose. In: Bühling KJ, Lepenies J, Witt K (Hrsg) Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pathologie, 4. Auflage, Urban Fischer, München, Jena, S.162 (2008 b)

36 Bundesamt für Strahlenschutz (Hrsg): http://www.bfs.de/de/kerntechnik/Kernanlagen_Betrieb_Nov_2013.pdf (7.5.2014)

37 Bundesamt für Strahlenschutz (Hrsg): http://www.bfs.de/de/bfs/publikationen/berichte/umweltradioaktivitaet/JB10Anhang.pdf (6.5.2014)

38 Bundesamt für Strahlenschutz (Hrsg): http://www.bfs.de/de/ion/anthropg/lebensmittel/einfuehrung.html (8.5.2014)

39 Bundesamt für Strahlenschutz (Hrsg): http://www.bfs.de/de/ion/anthropg/lebensmittel/radionuklid_nahrung.html (12.05.2014)

40 Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (Hrsg): http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Berufskrankheiten/Rechtsgrundlagen/Anlage-BKV.html (7.5.2015)

41 Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (Hrsg): http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Berufskrankheiten/pdf/Stellungnahme-2402.pdf?__blob=publicationFile&v=2 S. 11 (11.7.2015)

42 Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (Hrsg): http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Berufskrankheiten/pdf/Stellungnahme-2402.pdf?__blob=publicationFile&v=2 S. 2, 21

(11.7.2015)

43 Bundesanzeiger (Hrsg): http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=//*[@attr_id=%2527bgbl111s0748.pdf%2527]#__bgbl__%2F%2F*[%40attr_id%3D%27bgbl111s0748.pdf%27]__1436720228871 S. 763 (12.7.2015)

44 Bundeswehr Monitoring (Hrsg): http://www.bundeswehr-monitoring.de/auftrag-und-struktur/laut-bundesregierung-keine-gefaehrdung-durch-uran-munition-11286.html (8.7.2014)

45 Burns CJ, Bodner KM, Jammer BL, Collins JJ, Swaen GM: The healthy worker effect in US chemical industry workers. Occup Med (Lond) 61: 40-4 (2011)

46 Carl von Ossietzky Universität Oldenburg (Hrsg): http://uwa.physik.uni-oldenburg.de/1583.html (6.5.2014)

47 Carvalho FP, Oliveira JM, Faria I: Alpha emitting radionuclides in drainage from Quinta do Bispo and Cunha Baixa uranium mines (Portugal) and associated radiotoxicological risk. Bull Environ Contam Toxicol 83: 668-73 (2009)

48 Cazoulat A, Lecompte Y, Bohand S, Castagnet X, Laroche P. Urinary uranium analysis results on Gulf war or Balkans conflict veterans. Pathol Biol (Paris) 56: 77-83 (2008)

49 Chan C, Hughes TS, Muldoon S, Aldrich T, Rice C, Hornung R, Brion G, Tollerud DJ: Mortality patterns among Paducah Gaseous Diffusion Plant workers. J Occup Environ Med 52: 725-32 (2010)

50 Checkoway H, Pearce N, Crawford-Brown DJ, Cragle DL: Radiation doses and cause-specific mortality among workers at a nuclear materials fabrication plant. Am J Epidemiol 127: 255-66 (1988)

51 CNN (Hrsg): http://edition.cnn.com/2001/WORLD/europe/01/16/defence.uranium/index.html (7.5.2015)

52 Cochrane (Hrsg): http://tech.cochrane.org/revman (1.4.2015)

53 Cochrane (Hrsg): http://www.cochrane.de/cochrane-glossar (1.4.2015)

54 Corcho Alvarado JA, Balsiger B, Röllin S, Jakob A, Burger M: Radioactive and chemical contamination of the water resources in the former uranium mining and milling sites of Mailuu Suu (Kyrgyzstan). J Environ Radioact 138: 1-10 (2014)

55 Curtin University (Hrsg): http://jdlc.curt)in.edu.au/research/oklo/oklo.cfm (12.5.2014)

56 Dahmann D, Bauer HD, Stoyke G: Retrospective exposure assessment for respirable and inhalable dust, crystalline silica and arsenic in the former German uranium mines of SAG/SDAG Wismut. Int Arch Occup Environ Health 81: 949-58 (2008)

57 Darolles C, Broggio D, Feugier A, Frelon S, Dublineau I, De Meo M, Petitot F. Different genotoxic profiles between depleted and enriched uranium. Toxicol Lett 192: 337-48 (2010)

58 De Gruyter: Uran. In: Klinisches Wörterbuch Pschyrembel, 261. Auflage, De Gruyter, Berlin, New York, S. 1992 (2007)

59 Deutsche Forschungsgemeinschaft (Hrsg): XII Stoffliste. In: Deutsche Forschungsgemeinschaft (Hrsg) MAK- und BAT-Werte-Liste 2014: Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und

Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte, Wiley-VCH, Weinheim, S. 227 (2014 a)

60 Deutsche Forschungsgemeinschaft (Hrsg): XII Stoffliste. In: Deutsche Forschungsgemeinschaft (Hrsg) MAK- und BAT-Werte-Liste 2014: Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte, Wiley-VCH, Weinheim, S. 150 (2014 b)

61 Deutsche Krebsgesellschaft (Hrsg); http://www.krebsgesellschaft.de/krebsbegriffe,11265.html (13.05.14 x)

62 Deutscher Bundestag (Hrsg): http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/17/098/1709831.pdf (18.5.2015)

63 Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg): https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/interferone.php (13.7.2015)

64 Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg): http://www.krebsinformationsdienst.de/grundlagen/krebsentstehung.php#inhalt14 (13.5.2014)

65 Dienemann C, Utermann J: Uran in Boden und Wasser, Umweltbundesamt (Hrsg), Dessau-Roßlau S. 3, 11 (2012) https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/461/publikationen/4336.pdf (18.5.2015)

66 Dorsey CD, Engelhardt SM, Squibb KS, McDiarmid MA: Biological monitoring for depleted uranium exposure in U.S. Veterans. Environ Health Perspect 117: 953-6 (2009)

67 Duan P, Quan C, Hu C, Zhang J, Xie F, Hu X, Yu Z, Gao B, Liu Z, Zheng H, Liu C, Wang C, Yu T, Qi S, Fu W, Kourouma A, Yang K: Nonlinear dose-response relationship between radon exposure and the risk of lung cancer: evidence from a meta-analysis of published observational studies. Eur J Cancer Prev. 24: 267-77 (2015)

68 Dubray D, Ancelet S, Acker A, Kreuzer M, Laurier D, Rage E: Kidney cancer mortality and ionnizing radiation among French and German uranium miners. Radiat Environ Biophys 53: 505-513 (2014)

69 Duport P: Is the radon risk overestimated? Neglected doses in the estimation of the risk of lung cancer in uranium underground miners. Radiat Prot Dosimetry 98: 329-38 (2002)

70 Dupree EA, Cragle DL, McLain RW, Crawford-Brown DJ, Teta MJ: Mortality among workers at a uranium processing facility, the Linde Air Products Company Ceramics Plant, 1943-1949. Scand J Work Environ Health 13: 100-7 (1987)

71 Dupree EA, Watkins JP, Ingle JN, Wallace PW, West CM, Tankersley WG: Uranium dust exposure and lung cancer risk in four uranium processing operations. Epidemiology 6: 370-5 (1995)

72 Dupree-Ellis E, Watkins J, Ingle JN, Phillips J. External radiation exposure and mortality in a cohort of uranium processing workers. Am J Epidemiol 152: 91-5 (2000)

73 Durakovic A: The quantitative analysis of uranium isotopes in the urine of the civilian population of eastern Afghanistan after Operation Enduring Freedom. Mil Med 170: 277-84 (2005)

74 Fathi RA, Matti LY, Al-Salih HS, Godbold D: Environmental pollution by depleted uranium in Iraq with special reference to Mosul and possible effects on cancer and birth defect rates. Med

Confl Surviv 29: 7-25 (2013)

75 Federation of American Scientists (Hrsg): http://www.fas.org/man/dod-101/sys/ac/equip/gau-8.htm (7.5.2014) und http://www.fas.org/man/dod-101/sys/land/du.htm (7.5.2014)

76 Feindegen L: Biologische Grundlagen. In: Bayeriches Staatsministerium (Hrsg) Radioaktivität Röntgenstrahlen und Gesundheit, (2006) http://www.stmas.bayern.de/imperia/md/content/stmas/stmas_internet/arbeitsschutz/radio-roent-gesundheit.pdf (20.4.2015)

77 Feuerborn J: Untersuchungen zum Verhalten inhalierter uranhaltiger Staubpartikel in Geweben von Bergarbeiter der SAG/SDAG Wismut. Chemie Dissertation, Uni Hamburg (2006)

78 Figgs LW: Lung cancer mortality among uranium gaseous diffusion plant workers: a cohort study 1952-2004. Int J Occup Environ Med 4: 128-40 (2013)

79 Fisher DT, Appenheimer MM, Evans SS: The two faces of IL-6 in the tumor microenvironment. Semin Immunol 26: 38-47 (2014)

80 Friedrich Ebert Stiftung (Hrsg): http://library.fes.de/fulltext/fo-wirtschaft/00311001.htm (8.5.2014)

81 Frisbie SH, Mitchell EJ, Sarkar B: World Health Organization increases its drinking-water guideline for uranium. Environ Sci Process Impacts 15: 1817-23 (2013)

82 Frome EL, Cragle DL, McLain RW: Poisson regression analysis of the mortality among a cohort of World War II nuclear industry workers. Radiat Res 123: 138-52 (1990)

83 Guseva Canu I, Cardis E, Metz-Flamant C, Caër-Lorho S, Auriol B, Wild P, Laurier D, Tirmarche M: French cohort of the uranium processing workers: mortality pattern after 30-year follow-up. Int Arch Occup Environ Health. 83: 301-8 (2010)

84 Gustavsson P, Talbäck M, Lundin A, Lagercrantz B, Gyllestad PE, Fornell L: Incidence of cancer among Swedish military and civil personnel involved in UN missions in the Balkans 1989-99. Occup Environ Med 61: 171-3 (2004)

85 Hadjimichael OC, Ostfeld AM, D'Atri DA, Brubaker RE: Mortality and cancer incidence experience of employees in a nuclear fuels fabrication plant. J Occup Med. 25: 48-61 (1983)

86 Haley DP: Morphologic changes in uranyl nitrate-induced acute renal failure in saline- and water-drinking rats. Lab Invest 46: 196-208 (1982)

87 Hedges LV: Fixed Effect Models. In: Cooper H, Hedges LV (Hrsg) The Handbook of Research Synthesis, Russel Sage Foundation, New York S. 285- 298 (1994)

88 Homma-Takeda S, Kitahara K, Suzuki K, Blyth BJ, Suya N, Konishi T, Terada Y, Shimada Y: Cellular localization of uranium in the renal proximal tubules during acute renal uranium toxicity. J Appl Toxicol (Epub ahead of print) (2015)

89 Hooper FJ, Squibb KS, Siegel EL, McPhaul K, Keogh JP: Elevated urine uranium excretion by soldiers with retained uranium shrapnel: Health Phys 77: 512-9 (1999)

90 Horan P, Dietz L, Durakovic A: The quantitative analysis of depleted uranium isotopes in British, Canadian, and U.S. Gulf War veterans. Mil Med 167: 620-7 (2002)

91 Igarashi Y, Yamakawa A, Seki R, Ikeda N: Determination of U in Japanese human tissues by the fission track method. Health Phys 49: 707-12 (1985)

92 International Atomic Energy Agency (Hrsg): https://www.iaea.org/sites/default/files/ines.pdf (20.4.2015 a)

93 International Atomic Energy Agency (Hrsg): http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1629_web.pdf S.98 (7.5.2015 b)

94 Karlsch R: Auf dem Weg ins Atomzeitalter; Radiumbäder Radiumcreme und Leuchtfarben. In:Karlsch R (Hrsg) Uran für Moskau: Die Wismut - Eine populäre Geschichte. Christoph Links, Berlin, S.10-13 (2011)

95 Kathren RL, McInroy JF, Moore RH, Dietert SE. Uranium in the tissues of an occupationally exposed individual. Health Phys. 57: 17-21 (1989)

96 Kathren RL, Burklin RK. Acute chemical toxicity of uranium. Health Phys 94: 170-9 (2008)

97 Kreuzer M, Dufey F, Laurier D, Nowak D, Marsh JW, Schnelzer M, Sogl M, Walsh L: Mortality from internal and external radiation exposure in a cohort of male German uranium millers, 1946-2008. Int Arch Occup Environ Health 88: 431-41 (2015)

98 Kroll, Merges JK, Aoulad-Ali J: Schwermetalle – Begriffsbestimmung, Vorkommen, Giftigkeit; Diagnose von Schwermetallvergiftungen. In: Kroll, Merges JK, Aoulad-Ali J (Hrsg) Schwermetalle und Schwermetallausleitung, MTW, Kleve, S7-29 (2003)

99 Kuhlmann U, Mettang T : Chronische Niereninsuffizienz. In: Kuhlmann U, Walb D, Böhler J, Luft FC (Hrsg) Nephrologie Pathophysiologie – Klinik – Nierenersatzverfahren 5. Auflage, Thieme, Stuttgart, New York, S.311, 342, 356, 428 (2008)

100 Kurttio P, Harmoinen A, Saha H, Salonen L, Karpas Z, Komulainen H, Auvinen A. Kidney toxicity of ingested uranium from drinking water. Am J Kidney Dis 47: 972-82 (2006)

101 Lapham SC, Millard JB, Samet JM. Health implications of radionuclide levels in cattle raised near U mining and milling facilities in Ambrosia Lake, New Mexico. Health Phys. 56: 327-40 (1989)

102 Li WB, Roth P, Wahl W, Oeh U, Höllriegl V, Paretzke HG. Biokinetic modeling of uranium in man after injection and ingestion. Radiat Environ Biophys 44: 29-40 (2005)

103 Linares V, Bellés M, Albina ML, Sirvent JJ, Sánchez DJ, Domingo JL. Assessment of the pro-oxidant activity of uranium in kidney and testis of rats. Toxicol Lett 167: 152-61 (2006)

104 Liu F, Du KJ, Fang Z, You Y, Wen GB, Lin YW: Chemical and biological insights into uranium-induced apoptosis of rat hepatic cell line. Radiat Environ Biophys 54: 207-16 (2015)

105 Loomis DP, Wolf SH: Mortality of workers at a nuclear materials production plant at Oak Ridge, Tennessee, 1947-1990. Am J Ind Med 29: 131-41 (1996)

106 López-Abente G, Aragonés N, Pollán M, Ruiz M, Gandarillas A: Leukemia, lymphomas, and myeloma mortality in the vicinity of nuclear power plants and nuclear fuel facilities in Spain. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 8: 925-34 (1999)

107 López-Abente G, Aragonés N, Pollán M: Solid-tumor mortality in the vicinity of uranium cycle facilities and nuclear power plants in Spain. Environ Health Perspect. 109: 721-9 (2001)

108 Macfarlane GJ, Biggs AM, Maconochie N, Hotopf M, Doyle P, Lunt M: Incidence of cancer among UK Gulf war veterans: cohort study. BMJ. 327: 1373 (2003)

109 Macfarlane GJ, Hotopf M, Maconochie N, Blatchley N, Richards A, Lunt M: Long-term mortality amongst Gulf War Veterans: is there a relationship with experiences during deployment and subsequent morbidity? Int J Epidemiol 34: 1403-8 (2005)

110 Magdo HS, Forman J, Graber N, Newman B, Klein K, Satlin L, Amler RW, Winston JA, Landrigan PJ: Grand rounds: nephrotoxicity in a young child exposed to uranium from contaminated well water. Environ Health Perspect 115: 1237-41 (2007)

111 Mantel N: Chi-Square Tests with One Degree of Freedom; Extensions of the Mantel- Haenszel Procedure. J Am Stat Assoc. 58: 690–700 (1963)

112 Dr. Mayer B: Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie der Universität Ulm (2014 persönliche Mitteilung)

113 McDiarmid MA, Keogh JP, Hooper FJ, McPhaul K, Squibb K, Kane R, DiPino R, Kabat M, Kaup B, Anderson L, Hoover D, Brown L, Hamilton M, Jacobson-Kram D, Burrows B, Walsh M: Health effects of depleted uranium on exposed Gulf War veterans. Environ Res 82: 168-80 (2000)

114 McDiarmid MA, Engelhardt SM, Oliver M: Urinary uranium concentrations in an enlarged Gulf War veteran cohort. Health Phys 80: 270-3 (2008)

115 McDiarmid MA, Engelhardt S, Oliver M, Gucer P, Wilson PD, Kane R, Kabat M, Kaup B, Anderson L, Hoover D, Brown L, Handwerger B, Albertini RJ, Jacobson-Kram D, Thorne CD, Squibb KS: Health effects of depleted uranium on exposed Gulf War veterans: a 10-year follow-up. J Toxicol Environ Health A 67: 277-96 (2004)

116 McDiarmid MA, Squibb K, Engelhardt SM. Biologic monitoring for urinary uranium in gulf war I veterans. Health Phys 87: 51-6 (2004)

117 McDiarmid MA, Engelhardt SM, Oliver M, Gucer P, Wilson PD, Kane R, Kabat M, Kaup B, Anderson L, Hoover D, Brown L, Albertini RJ, Gudi R, Jacobson-Kram D, Thorne CD, Squibb KS: Biological monitoring and surveillance results of Gulf War I veterans exposed to depleted uranium. Int Arch Occup Environ Health 79: 11-21 (2006)

118 McDiarmid MA, Engelhardt SM, Oliver M, Gucer P, Wilson PD, Kane R, Cernich A, Kaup B, Anderson L, Hoover D, Brown L, Albertini R, Gudi R, Jacobson-Kram D, Squibb KS: Health surveillance of Gulf War I veterans exposed to depleted uranium: updating the cohort. Health Phys 93: 60-73 (2007)

119 McDiarmid MA, Engelhardt SM, Dorsey CD, Oliver M, Gucer P, Wilson PD, Kane R, Cernich A, Kaup B, Anderson L, Hoover D, Brown L, Albertini R, Gudi R, Squibb KS: Surveillance results of depleted uranium-exposed Gulf War I veterans: sixteen years of follow-up. J Toxicol Environ Health A 72: 14-29 (2009)

120 McDiarmid MA, Engelhardt SM, Dorsey CD, Oliver M, Gucer P, Gaitens JM, Kane R, Cernich A, Kaup B, Hoover D, Gaspari AA, Shvartsbeyn M, Brown L, Squibb KS: Longitudinal health surveillance in a cohort of Gulf War veterans 18 years after first exposure to depleted uranium. J Toxicol Environ Health A 74: 678-91 (2011)

121 McDiarmid MA, Gaitens JM, Hines S, Breyer R, Wong-You-Cheong JJ, Engelhardt SM, Oliver M, Gucer P, Kane R, Cernich A, Kaup B, Hoover D, Gaspari AA, Liu J, Harberts E, Brown L,

Centeno JA, Gray PJ, Xu H, Squibb KS: The Gulf War depleted uranium cohort at 20 years: bioassay results and novel approaches to fragment surveillance. Health Phys 104: 347-61 (2013)

122 McDonald-Taylor CK, Singh A, Gilman A. Uranyl nitrate-induced proximal tubule alterations in rabbits: a quantitative analysis. Toxicol Pathol 25: 381-9 (1997)

123 McGeoghegan D, Binks K: The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Capenhurst uranium enrichment facility 1946-95. J Radiol Prot 20: 381-401 (2000 a)

124 McGeoghegan D, Binks K: The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946-95.J Radiol Prot. 20: 111-37 (2000 b)

125 Meddings DR, Haldimann M: Depleted uranium in Kosovo: an assessment of potential exposure for aid workers. Health Phys 82: 467-72 (2002)

126 Medizinische Versorgungszentren Dr. Neumaier und Kollegen (Hrsg): http://www.radiologie-regensburg.de/LinkClick.aspx?fileticket=C97sG8HpDPU%3D&tabid=99&mid=794&language=en-US (6.5.2014)

127 Metz-Flamant C, Rogel A, Caër S, Samson E, Laurier D, Acker A, Tirmarche M: Mortality among workers monitored for radiation exposure at the French nuclear fuel company. Arch Environ Occup Health 64: 242-50 (2009)

128 Miles A: PubMed Health. J Med Libr Assoc 2011 99: 265–266 (2011)

129 Miller AC, Brooks K, Stewart M, Anderson B, Shi L, McClain D, Page N: Genomic instability in human osteoblast cells after exposure to depleted uranium: delayed lethality and micronuclei formation. J Environ Radioact 64: 247-59 (2003)

130 Miller AC, Brooks K, Smith J, Page N. Effect of the militarily-relevant heavy metals, depleted uranium and heavy metal tungsten-alloy on gene expression in human liver carcinoma cells (HepG2). Mol Cell Biochem 255: 247-56 (2004)

131 Miller AC, Bonait-Pellie C, Merlot RF, Michel J, Stewart M, Lison PD: Leukemic transformation of hematopoietic cells in mice internally exposed to depleted uranium. Mol Cell Biochem 279: 97-104 (2005)

132 Miller BG, Colvin AP, Hutchison PA, Tait H, Dempsey S, Lewis D, Soutar CA: A normative study of levels of uranium in the urine of British Forces personnel. Occup Environ Med 65: 398-403 (2008)

133 Moder A, Hufnagl C, Lind-Albrecht G, Hitzl W, Hartl A, Jakab M, Ritter M: Effect of combined Low-Dose Radon- and Hyperthermia Treatment (LDRnHT) of patients with ankylosing spondylitis on serum levels of cytokines and bone metabolism markers: a pilot study. Int J Low Radiation 7: 423–435 (2010)

134 Morris SC, Meinhold AF: Probabilistic risk assessment of nephrotoxic effect of uranium in drinking water. Health Phys 69: 897-908 (1995)

135 Mortimer CE, Müller U: Vorkommen und Gewinnung der Edelgase; Radioaktive Zerfallsreihen. In: Mortimer CE, Müller U (Hrsg) Chemie: Das Basiswissen der Chemie 9. Auflage, Thieme, Stuttgart, S. 399, 639 (2010 a)

136 Mortimer CE, Müller U: Organische Chemie II; Funktionelle Gruppen; Naturstoffe und Biochemie. In: Mortimer CE, Müller U (Hrsg) Chemie: Das Basiswissen der Chemie 9.

Auflage, Thieme, Stuttgart, S. 547, 601 (2007 b)

137 Mortimer CE, Müller U: Gase. In: Mortimer CE, Müller U (Hrsg) Chemie: Das Basiswissen der Chemie 9. Auflage, Thieme, Stuttgart, S.156 (2007 c)

138 Mortimer CE, Müller U: Kernchemie. In: Mortimer CE, Müller U (Hrsg) Chemie: Das Basiswissen der Chemie 10. Auflage, Thieme, Stuttgart, S.653 (2010 a)

139 Mortimer CE, Müller U: Gase; Kernchemie. In: Mortimer CE, Müller U (Hrsg) Chemie: Das Basiswissen der Chemie 10. Auflage, Thieme, Stuttgart, S.162 + 643 + 656 - 661 (2010 b)

140 Mortimer CE, Müller U: Kernchemie. In: Mortimer CE, Müller U (Hrsg) Chemie: Das Basiswissen der Chemie 10. Auflage, Thieme, Stuttgart, S.651 (2010 c)

141 Mortimer CE, Müller U: Einführung in die Atomtheorie; Kernchemie. In: Mortimer CE, Müller U (Hrsg) Chemie: Das Basiswissen der Chemie 10. Auflage, Thieme, Stuttgart, S. 19 + 651 + 648, (2010 d)

142 Mortimer CE, Müller U: Kernchemie. In: Mortimer CE, Müller U (Hrsg) Chemie: Das Basiswissen der Chemie 10. Auflage, Thieme, Stuttgart, S.652 (2010 e)

143 Nato Informationen zu abgereichertem Uran. (Hrsg): (http://www.nato.int/du/docu/d000500e.htm#2 (2.2.2017)

144 NHANES Center for Disease Control and Prevention: Fourth National Report on human Exposure to Environmental Chemicals. S.281 (2015) http://www.cdc.gov/biomonitoring/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Feb2015.pdf (20.5.15)

145 NIOSH (National Inst. for Occupational Safety and Health): Mortality patterns among uranium enrichment workers at the Portsmouth gaseous diffusion plant, Piketon, Ohio. NTIS Issue Number 200217 (2001) http://www.cdc.gov/niosh/oerp/pdfs/2001-133g5-2.pdf (13.4.15)

146 Obralić N, Gavrankapetanović F, Dizdarević Z, Durić O, Sisić F, Selak I, Balta S, Nakas B: The number of malignant neoplasm in Sarajevo region during the period 1998-2002. Med Arh 58: 275-8 (2004)

147 Oeh U, Li WB, Höllriegl V, Giussani A, Schramel P, Roth P, Paretzke HG: Daily uranium excretion in German peacekeeping personnel serving on the Balkans compared to ICRP model prediction. Radiat Prot Dosimetry 127: 329-32 (2007)

148 Oeh U, Priest ND, Roth P, Ragnarsdottir KV, Li WB, Höllriegl V, Thirlwall MF, Michalke B, Giussani A, Schramel P, Paretzke HG: Measurements of daily urinary uranium excretion in German peacekeeping personnel and residents of the Kosovo region to assess potential intakes of depleted uranium (DU). Sci Total Environ 381:77-87 (2007)

149 Ough EA, Lewis BJ, Andrews WS, Bennett LG, Hancock RG, Scott K: An examination of uranium levels in Canadian forces personnel who served in the Gulf War and Kosovo. Health Phys 82: 527-32 (2002)

150 Papathanasiou K, Gianoulis C, Tolikas A, Dovas D, Koutsos J, Fragkedakis N, Papathanasiou N: Effect of depleted uranium weapons used in the Balkan war on the incidence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and invasive cancer of the cervix in Greece. Clin Exp Obstet Gynecol 32: 58-60 (2005)

151 Pavlakis N, Pollock CA, McLean G, Bartrop R: Deliberate overdose of uranium: toxicity and treatment. Nephron 72: 313-7 (1996)

152 Pelte D: Die Entsorgung des nuklearen Abfalls. In: Pelte D (Hrsg) Die Zukunft unserer Energieversorgung – Eine Analyse aus mathematisch naturwissenschaftlicher Sicht 2. Auflage, Springer, Wiesbaden, S.129 – 132 (2014)

153 Peragallo MS, Urbano F, Sarnicola G, Lista F, Vecchione A: Cancer incidence in the military: an update. Epidemiol Prev 35: 339-45 (2011)

154 Pettersson HB, Koperski J: Investigation of aerial dispersion of radioactive dust from an open-pit uranium mine by passive vinyl collectors. Health Phys 60: 681-90 (1991)

155 Pinkerton LE, Bloom TF, Hein MJ, Ward EM: Mortality among a cohort of uranium mill workers: an update. Occup Environ Med. 61: 57-64 (2004)

156 Polednak AP, Frome EL: Mortality among men employed between 1943 and 1947 at a uranium-processing plant. J Occup Med 23: 169-78 (1981)

157 Pons (Hrsg): http://de.pons.com/%C3%BCbersetzung?q=carcinoma&l=dela&in=&lf=de (13.5.2014)

158 Pons (Hrsg): (http://de.pons.com/%C3%BCbersetzung/griechisch-deutsch/%CF%8C%CE%B3%CE%BA%CE%BF%CF%82 (13.5.2014)

159 Pons (Hrsg): (http://de.pons.com/%C3%BCbersetzung?q=tumor&l=dela&in=ac_la&lf=de (13.5.2014)

160 Pourahmad J, Ghashang M, Ettehadi HA, Ghalandari R: A search for cellular and molecular mechanisms involved in depleted uranium (DU) toxicity. Environ Toxicol 21: 349-54 (2006)

161 Radespiel-Tröger M, Meyer M: Association between drinking water uranium content and cancer risk in Bavaria, Germany.
Int Arch Occup Environ Health 86: 767-76 (2013)

162 Raymond-Whish S, Mayer LP, O'Neal T, Martinez A, Sellers MA, Christian PJ, Marion SL, Begay C, Propper CR, Hoyer PB, Dyer CA: Drinking water with uranium below the U.S. EPA water standard causes estrogen receptor-dependent responses in female mice. Environ Health Perspect. 115: 1711-6 (2007)

163 Ressing M, Blettner M, Klug SJ: Auswertung epidemiologischer Studien Teil 11. Dtsch Arztebl Int 107: 187-92 (2010)

164 Riede UN, Walch A, Wiestler OD: Autonomes Wachstum (Tumorpathologie). In: Riede UN, Werner M, Schäfer HE (Hrsg) Allgemeine und spezielle Pathologie, 5. Auflage, Thieme, Stuttgart, S. 338 (2004)

165 Riedel R: Radioaktivität. In: Riedel R (Hrsg) Allgemeine und Anorganische Chemie 10. Auflage, De Gruyter, Berlin New York, S. 17 (2010)

166 Ritz B: Radiation exposure and cancer mortality in uranium processing workers. Epidemiology 10: 531-8 (1999)

167 Ritz B, Morgenstern H, Crawford-Brown D, Young B: The effects of internal radiation exposure on cancer mortality in nuclear workers at Rocketdyne/Atomics International. Environ Health Perspect 108: 743-51 (2000)

168 Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg): Krebs in Deutschland 2009/2010, 9. Ausgabe, Berlin, S. 96 (2013 a)

169 Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg): Krebs in Deutschland 2009/2010, 9. Ausgabe, Berlin, S. 16 (2013 b)

170 Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg): Krebs in Deutschland 2009/2010, 9. Ausgabe, Berlin, S. 20 (2013 c)

171 Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg): Krebs in Deutschland 2009/2010, 9. Ausgabe, Berlin, S. 17 (2013 d)

172 Russell JJ, Kathren RL: Uranium deposition and retention in a USTUR whole body case. Health Phys 86: 273-84 (2004)

173 Schlosser I: Zielgene des Proto-Onkogens c-myc: Von der genomweiten Analyse zur ribosomalen RNA-Prozessierung. Biologie Dissertation, LMU München (2004)

174 Scott LM, Bahler KW, De la Garza A, Lincoln TA: Mortality experience of uranium and nonuranium workers. Health Phys 23: 555-7 (1972)

175 Seldén AI, Lundholm C, Edlund B, Högdahl C, Ek BM, Bergström BE, Ohlson CG: Nephrotoxicity of uranium in drinking water from private drilled wells. Environ Res 109: 486-94 (2009)

176 Shaki F, Hosseini MJ, Ghazi-Khansari M, Pourahmad J: Toxicity of depleted uranium on isolated rat kidney mitochondria.
Biochim Biophys Acta. 1820: 1940-50 (2012)

177 Silver SR, Bertke SJ, Hein MJ, Daniels RD, Fleming DA, Anderson JL, Pinney SM, Hornung RW, Tseng CY: Mortality and ionising radiation exposures among workers employed at the Fernald Feed Materials Production Center (1951-1985). Occup Environ Med 70: 453-63. (2013)

178 Smith BN, Wang JM, Vogt D, Vickers K, King DW, King LA: Gulf war illness: symptomatology among veterans 10 years after deployment. J Occup Environ Med 55: 104-10 (2013)

179 Spektrum (Hrsg): http://www.spektrum.de/lexikon/physik/atombombe/882 (8.5.2014)

180 Spektrum (Hrsg): http://www.spektrum.de/lexikon/physik/wasserstoffbombe/15421 (8.5.2014)

181 Spitz HB, Simpson JC, Aldridge TL: Analysis of Uranium Urinaalysis and In Vivo Measurement Results from Eleven Participating Uranium Mills. Prepared for U.S. Nuclear Regulatory Commision S.14-19 (1984) Ref No. NUREDG/CR-2955 PNL-4550, (1984). http://www.osti.gov/scitech/servlets/purl/6907594/ (20.5.2015)

182 Stammler L, Uhl A, Mayer B, Keller F: Renal Effects and Carcinogenicity of Occupational Exposure to Uranium: A Meta-Analysis. Nephron Extra 6: 1–11 (2016)

183 Statistisches Bundesamt (Hrsg): https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2011/09/PD11_354_232.html (14.5.2014)

184 Statistisches Bundesamt (Hrsg): https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Energie.pdf?__blob=publicationFile (7.5.2014)

185 Stayner LT, Meinhardt T, Lemen R, Bayliss D, Herrick R, Reeve GR, Smith AB, Halperin W: A retrospective cohort mortality study of a phosphate fertilizer production facility. Arch Environ Health 40: 133-8 (1985)

186 Storm HH, Jørgensen HO, Kejs AM, Engholm G: Depleted uranium and cancer in Danish Balkan veterans deployed 1992-2001. Eur J Cancer 42: 2355-8 (2006)

187 Strand LA, Martinsen JI, Borud EK: Cancer risk and all-cause mortality among Norwegian military United Nations peacekeepers deployed to Kosovo between 1999 and 2011. Cancer Epidemiol 38: 364-8 (2014)

188 Stricker T: Neoplasia. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN (Hrsg) Robbins Basic Pathology, 8th edition, Elsevier, Philadelphia, S. 173-224 (2007 a)

189 Stricker T: Neoplasia. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN (Hrsg) Robbins Basic Pathology, 8th edition, Elsevier, Philadelphia, S.185-196 (2007 b)

190 Stricker T: Neoplasia. In: Kumar VK, Abbas AK, Aster JC (Hrsg) Robbins Basic Pathology, 9th edition, Elsevier, Philadelphia, S. 173-175 (2013)

191 Sudarević B, Radoja I, Šimunović D, Kuveždić H: Trends in testicular germ cell cancer incidence in Eastern Croatia. Med Glas (Zenica) 11: 152-8 (2014)

192 Thiébault C, Carrière M, Milgram S, Simon A, Avoscan L, Gouget B: Uranium induces apoptosis and is genotoxic to normal rat kidney (NRK-52E) proximal cells. Toxicol Sci. 98: 479-87 (2007)

193 Thun MJ, Baker DB, Steenland K, Smith AB, Halperin W, Berl T: Renal toxicity in uranium mill workers. Scand J Work Environ Health 11: 83-90 (1985)

194 Toohey RE. Excretion of depleted uranium by Gulf War veterans. Radiat Prot Dosimetry 105: 171-4 (2003)

195 Tripathi RM, Sahoo SK, Jha VN, Khan AH, Puranik VD: Assessment of environmental radioactivity at uranium mining, processing and tailings management facility at Jaduguda, India. Appl Radiat Isot. 66: 1666-70 (2008)

196 TU Chemnitz (Hrsg): http://www.tu-chemnitz.de/tu/presse/1999/06.07-09.11.html (8.5.2014)

197 TU Darmstadt (Hrsg): http://www.physik.tu-darmstadt.de/media/fachbereich_physik/phys_studium/phys_studium_bachelor/phys_studium_bsc_praktika/phys_studium_bsc_praktika_gp/phys_studium_bsc_praktika_gp_kernphysik/k0/k0neu.pdf (6.5.2014)

198 Uniklinik Ulm (Hrsg):http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/klm/kreatinin.html (13.5.2014)

199 Uniklinik Ulm (Hrsg): http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-

chemie/home/praeanalytik/umrechnungeninterpretation/umrechnungenberechnungen.html (18.4.2015)

200 United Nations Environment Programme (Hrsg): Technical Report on Capacity-building for the Assessment of Depleted Uranium in Iraq, Genf (2007) http://postconflict.unep.ch/publications/Iraq_DU.pdf (14.4.2015)

201 United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (Hrsg.): Sources and Effects of Ionizing Radiation, New York, S. 292-293 (2010) http://www.unscear.org/docs/reports/2008/09-86753_Report_2008_Annex_B.pdf (8.5.2014)

202 United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (Hrsg.): Sources and Effects of Ionizing Radiation, New York, S. 235-236 (2010) http://www.unscear.org/docs/reports/2008/09-86753_Report_2008_Annex_B.pdf (8.5.2014)

203 United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (Hrsg.): http://www.unscear.org/docs/reports/annexb.pdf S. 128, 130 (8.5.2014)

204 United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (Hrsg.): http://www.unscear.org/docs/reports/annexb.pdf S. 116, 123, 127, 140 (8.5.2014)

205 Vacquier B, Rage E, Leuraud K, Caër-Lorho S, Houot J, Acker A, Laurier D: The influence of multiple types of occupational exposure to radon, gamma rays and long-lived radionuclides on mortality risk in the French "post-55" sub-cohort of uranium miners: 1956-1999. Radiat Res 176: 796-806 (2011)

206 Vinni K, Hakama M: Healthy worker effect in the total Finnish population. Br J Ind Med. 37: 180-4 (1980)

207 Wagner SE, Burch JB, Bottai M, Puett R, Porter D, Bolick-Aldrich S, Temples T, Wilkerson RC, Vena JE, Hébert JR: Groundwater uranium and cancer incidence in South Carolina. Cancer Causes Control 22: 41-50 (2011)

208 Wagoner JK, Archer VE, Carroll BE, Holaday DA, Lawrence PA: Cancer Mortality Patterns Among U.S. Uranium Miners and Millers, 1950 through 1962. J Natl Cancer Inst 32: 787-801 (1964)

209 Walsh L, Grosche B, Schnelzer M, Tschense A, Sogl M, Kreuzer M: A review of the results from the German Wismut uranium miners cohort. Radiat Prot Dosimetry 164: 147-53 (2015)

210 Wang JY, Zhu HD, Ouyang L, Liu YQ, Wang XY, Huang Z, Wang NF, Liu HS: Determination of trace Cs, Th and U in ten kinds of human autopsy tissues by ICP-MS. Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi. 24: 1117-20 (2004)

211 Watson PE, Watson ID, Batt RD:Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. Am J Clin Nutr 33: 27-39 (1980)

212 Waxweiler RJ, Archer VE, Roscoe RJ, et al.: Mortality patterns among among a retrospective

cohort of uranium mill workers. Epidemiology Applied to Health Physics: 428-435 (1983)

213 Weinberg RA: pRb and Control of the Cell Cycle Clock. In: Weinberg RA (Hrsg) the Biologie of cancer, 2th edition, Garland Sience, New York, S. 246-247 (2014)

214 World Health Organization (Hrsg): http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA54/sa5419a1.pdf (7.5.2014)

215 World Health Organization (Hrsg): Depleted uranium Sources, Exposure and Health Effects, Genf, S. 80 (2001) http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66930/1/WHO_SDE_PHE_01.1.pdf (11.5.2015)

216 World Health Organization (Hrsg): http://www.who.int/ionizing_radiation/pub_meet/en/DU_Eng.pdf (7.5.2014)

217 Wismut Gmbh (Hrsg): http://www.wismut.de/de/haeufige_fragen.php (8.5.2014)

218 Wismut Gmbh (Hrsg): http://www.wismut.de/de/sanierung_stand.php (8.5.2014)

219 World Nuclear Association (Hrsg): http://www.world-nuclear.org/info/Nuclear-Fuel-Cycle/Mining-of-Uranium/World-Uranium-Mining-Production/ (8.5.14)

220 Wrenn ME, Durbin PW, Howard B, Lipsztein J, Rundo J, Still ET, Willis DL: Metabolism of ingested U and Ra. Health Phys. 48: 601-33 (1985)

221 Zablotska LB, Lane RS, Frost SE: Mortality (1950-1999) and cancer incidence (1969-1999) of workers in the Port Hope cohort study exposed to a unique combination of radium, uranium and γ-ray doses. BMJ Open 3. pii: e002159. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002159 (2013)

222 Zamora ML, Tracy BL, Zielinski JM, Meyerhof DP, Moss MA: Chronic ingestion of uranium in drinking water: a study of kidney bioeffects in humans. Toxicol Sci 43: 68-77 (1998)

223 Zamora ML, Zielinski JM, Moodie GB, Falcomer RA, Hunt WC, Capello K: Uranium in drinking water: renal effects of long-term ingestion by an aboriginal community. Arch Environ Occup Health 64: 228-41 (2009)

224 Zhu G, Tan M, Li Y, Xiang X, Hu H, Zhao S: Accumulation and distribution of uranium in rats after implantation with depleted uranium fragments. J Radiat Res 50: 183-92 (2009)

Danksagung

Diese Dissertation wurde von Prof. Dr. Frieder Keller ermöglicht und äußerst fachkundig betreut. Besonders danken möchte ich für sein hohes Interesse an der Arbeit, für die ruhige Führung, die wiederholten Anregungen für eine effektive Vorgehensweise, für die äußerst schnellen Korrekturen, vor allem aber für seine Wertschätzung. Vielen Dank.

Den Anstoß für diese Arbeit gab Dr. Andreas Uhl, Vorstandsmitglied der IPPNW (International Physicians for the Prevention of Nuclear War), Schweiz. Ihm verdanke ich zahlreiche Anregungen, vor allem auch zur kritischen Auseinandersetzung mit den Verfahren und Ergebnissen.

Für die Unterstützung und Hilfestellung danke ich meinem Vater Dr. Walter Stammler und meiner Verlobten Meike Mall.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Veröffentlichung

Teile dieser Dissertation wurden bereits als Fachartikel bei Nephron Extra der S.Karger AG, Basel, veröffentlicht: Stammler L, Uhl A, Mayer B, Keller F: Renal Effects and Carcinogenicity of Occupational Exposure to Uranium: A Meta-Analysis. Nephron Extra 6: 1–11 (2016).
Diese sind frei einsehbar unter:
http://www.karger.com/Article/FullText/442827

Erschienen als Open Access Artikel unter der Lizenz CC BY-NC-ND 4.0,
https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/de/legalcode