

BERICHTE DER PHYSIKALISCH-MEDIZINISCHEN GESELLSCHAFT ZU WÜRZBURG

GEGRÜNDET 1849 VON

A. KÖLLIKER, F. RINECKER, J. SCHERER, R. VIRCHOW
UND ANDEREN

SCHRIFTLEITUNG

K. HEMPEL

H. L. DU MONT

ZU IHREN MITGLIEDERN GEHÖRTEN:

E. v. BERGMANN, TH. BOVERI, F. BRAUN, E. BUCHNER, E. BUMM, S. RAMON y CAJAL, V. CARUS,
R. CLAUSIUS, W. EINHOVEN, A. FICK, EMIL FISCHER, M. v. FREY, C. GEGENBAUR, C. GERHARDT,
C. GOLGI, J. HENLE, M. HOFMEIER, HERZOG KARL THEODOR v. BAYERN, E. KLEES, F. KOHL-
RAUSCH, A. v. KÖLLIKER, GREGOR KRAUS, O. KÜLPE, A. KUNDT, A. KUSSMAUL, W. O. v. LEUBE,
E. LEYDIG, PRINZ LUDWIG FERDINAND v. BAYERN, M. PETTENKOFER, Gg. QUINCKE, F. v. RECK-
LINGHAUSEN, G. RETZIUS, F. v. RINECKER, W. C. RÖNTGEN, J. v. SACHS, F. V. SCANZONI,
J. SCHERER, O. SEIFERT, C. SEMPER, G. TH. v. SIEBOLD, PH. STÖHR, C. v. TEXTOR, A. v. TRÖLTSCH,
C. THIERSCH, R. VIRCHOW, R. v. WELZ, W. WIEN, J. WISLICENUS

NEUE FOLGE · BAND 86



W. C. RÖNTGEN

LEGTE AM 28. 12. 1895 DER GESELLSCHAFT DIE ERSTE MITTEILUNG
DER VON IHM ENTDECKTEN STRÄHLEN VOR

WÜRZBURG

VERLAG DER PHYSIK.-MED. GESELLSCHAFT

Druck: Schmitt und Meyer, Würzburg

1978

Physikalisch-Medizinische Gesellschaft zu Würzburg
(PHYSICO-MEDICA)

| | |
|--|--|
| Vorsitzender Prof. Dr. W. Goebel | 8702 Veitshöchheim, Sendelbachstraße 43 Institut für Genetik und Mikrobiologie der Universität Würzburg, Röntgenring 11 F. 31 576 |
| (Prof. Dr. H. Seeliger) | 8700 Würzburg, Josef-Schneider- Straße 2/XVII Institut für Hygiene und Mikrobiologie |
| Schriftführer Prof. Dr. H. L. du Mont | 8700 Würzburg, Bohlleitenweg 13 F. 428 89 |
| (Priv. Doz. Dr. H. Henrich) | 8700 Würzburg, Röntgenring 9 Physiologisches Institut der Universität 8700 Würzburg F. 31 722 |
| Leiter der Medizinischen Abende | |
| Prof. Dr. Dr. K. Hempel | 8700 Würzburg, Versbacher Landstraße 5 Institut für Medizinische Strahlenkunde F. 201 3379 |
| Prof. Dr. A. Heidland | 8700 Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2 Medizinische Klinik der Universität F. 201 3191 |
| Kassenwart Dr. Rolf Hertel | 8700 Würzburg, Röntgenring 9 Physiologisches Institut der Universität F. 31 725 |

Bankverbindung: Bayerische Vereinsbank Würzburg Konto Nr. 114 87 96
Postscheckkonto der Bayer. Vereinsbank Würzburg: Nürnberg 655 - 855

Dem UNIVERSITÄTSBUND WÜRZBURG wird für Zuschüsse zum Druck
dieser Berichte herzlich gedankt.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Medizinische Abende (Leitung: K. HEMPEL und A. HEIDLAND)

Sitzung vom 1. Dezember 1977

| | | |
|-----------|--|----|
| M. GRÜN | Biologische Auswirkungen einer portocavalen Anastomose | 1 |
| P. SEFRIN | Veränderungen der Hämostase bei Polytraumatisierten und der Einfluß von Bluttransfusionen darauf | 21 |

Allgemeine Sitzung vom 15. Dezember 1977

| | | |
|-------------|---|----|
| E. WOLLHEIM | Ist der essentielle Hochdruck eine Krankheitseinheit? | 33 |
|-------------|---|----|

1978

(1. Vorsitzender: H. SEELIGER)

Allgemeine Sitzung vom 12. Januar 1978

| | | |
|--------------|--|----|
| J.K. FRENKEL | Aktivierte Makrophagen und spezifische zelluläre Immunität | 63 |
|--------------|--|----|

Medizinische Abende (Leitung: K. HEMPEL und A. HEIDLAND)

Sitzung vom 19. Januar 1978

| | | |
|---------------|--|----|
| H. GALLENKAMP | Phospholipidveränderungen und mikrosomale Enzymaktivitäten bei experimentellen Lebererkrankungen | 77 |
| G. SCHARGUS | Ein Beitrag zur Kryochirurgie des Knochens | 91 |

Sitzung vom 23. Februar 1978

| | | |
|-------------|---|-----|
| H. PRZUNTEK | Die Bedeutung cerebraler Neurotransmitter für die Therapie extrapyramidalmotorischer Bewegungsstörungen | 101 |
| W. RICHTER | Über die Arrosionsblutung der Arteria carotis durch Tumormetastasen | 113 |

Allgemeine Sitzung vom 10. Mai 1978

| | | |
|------------------|---|-----|
| DONALD S. FARNER | Einfluß der Tageslänge auf die Hormonsekretion bei photoperiodischen Vogelarten | 121 |
|------------------|---|-----|

| <u>Medizinische Abende</u> | | Seite |
|---|--|-------|
| <u>Sitzung vom 18. Mai 1978</u> | | |
| M. METZLER | Die Bedeutung des Stoffwechsels für die Toxizität von Östrogenen | 137 |
| H. R. OSTERHAGE | Die Folgen infravesicaler Harnabflußstörungen auf den foetalen Harntrakt | 145 |
| <u>Sitzung vom 15. Juni 1978</u> | | |
| W. KRETH | Zelluläre Immunreaktionen bei Masern und SSPE | - |
| H. CAFFIER | Die Bedeutung des Nachweises von Sexualsteroid-Hormon-Rezeptoren für die Hormontherapie des Mammakarzinoms | 155 |
| <u>Allgemeine Sitzung vom 22. Juni 1978</u> | | |
| ARTHUR E. IMHOF | Historische Demographie und Medizin | 167 |
| <u>Medizinische Abende</u> | | |
| <u>Sitzung vom 29. Juni 1978</u> | | |
| E. DALLMEIER | Halothan im Operationssaal - quantitative Risikoüberwachung durch Metabolitbestimmung | - |
| W. KÜSSWETTER | Fortschritte auf dem Gebiet der Verlängerungsosteotomie | 191 |
| <u>Allgemeine Sitzung vom 13. Juli 1978</u> | | |
| HANS JÜRGEN TROJAN | Onchozerkose, Lepra und Trachom aus der Sicht augenärztlicher Tätigkeit in Westafrika | 199 |
| <u>Medizinische Abende</u> | | |
| <u>Sitzung vom 20. Juli 1978</u> | | |
| W. WIEDEMANN | Die Photogrammetrie als Bewertungsmaßstab der experimentellen Gingivitis | 221 |
| U. RABAST | Die kohlehydratreduzierte, relativ fettreiche Diät - eine Möglichkeit der Fettsuchtbehandlung | |

Sitzung vom 27. Juli 1978

J. GILLE

Untersuchungen zur Immunbiologie der ungestörten Schwangerschaft

237

N. SÖRENSEN

Zur Klinik des Hydrocephalus im Kindesalter unter besonderer Berücksichtigung angeborener Entwicklungsstörungen des Skeletts

-

J.J. BÜTTNER -
H. HENRICH

Johann Joseph von SCHERER
(1814 - 1869)
Zur Verleihung der
SCHERER-MEDAILLE für
Klinische Chemie am
29. Juni 1978 an
Prof. Dr. Dr. E. SCHÜTTE
(Berlin) in Würzburg

247

Über den Universitätsbund Würzburg, Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften bei der Universität Würzburg

255

Aktuelle Probleme der Strahlenkarzinogenese

ALBRECHT M. KELLERER

Institut für medizinische Strahlenkunde der Universität Würzburg

Bis vor wenigen Jahren fanden bei der Diskussion der Risiken kleiner Dosen ionisierender Strahlen genetische Effekte die größte Aufmerksamkeit. Somatische Spät- effekte ionisierender Strahlen, d. h. insbesondere Strahlenkarzinogenese, wurden als weniger bedeutsam angesehen. Neuere Erkenntnisse zur Strahlenkarzinogenese aus Tierversuchen und aus epidemiologischen Untersuchungen am Menschen haben dieses Urteil geändert; man hält - soweit ein Vergleich überhaupt möglich ist - die somatischen Strahlenrisiken heute für bedeutsamer als die genetischen (ICRP Report 26, 1977; UNSCEAR, 1977).

Angesichts der noch lückenhaften Kenntnis der Wirkung kleiner Strahlendosen, angesichts aber auch der sich erstmals abzeichnenden Möglichkeit, verlässliche Risikowerte zu bestimmen, ist es nützlich, den Stand unserer Kenntnisse zur Strahlenkarzinogenese zusammenzufassen. Da gegenwärtig die Wirkung ionisierender Strahlen leidenschaftlich diskutiert wird und da sich in diesen Diskussionen Tatsachen, Emotionen und politische Interessen mischen, ist es wünschenswert, wesentliche Grundtatsachen, aber auch offene Fragen zu verdeutlichen. Daß dies gerade in der Physikalisch-Medizinischen Gesellschaft geschieht, in der vor 83 Jahren die erste öffentliche Diskussion (Röntgen, 1896) über ionisierende Strahlen stattgefunden hat, ist besonders angebracht.

Erfahrungen zur Strahlenkarzinogenese am Menschen

In Diskussionen zum Strahlenschutz wird gelegentlich festgestellt, es sei noch nie ein mit Sicherheit strahleninduzierter Krebs am Menschen beobachtet worden. Das mag richtig sein insofern, als Strahlung keine spezifischen, als radiogen erkennbaren Neoplasmen erzeugt; irreführend ist es dennoch, da eine Fülle epidemiologischer Beobachtungen zur Strahlenkarzinogenese auch am Menschen vorliegt.

Es dauerte nur wenige Jahre nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen, bis über die ersten Fälle von strahleninduziertem Hautkrebs berichtet wurde. Wir wissen heute, daß Hautkrebs ein Sonderfall insofern ist, als er beträchtliche Strahlendosen erfordert. Solche massiven Dosen wurden in den Jahren akkumuliert, als weder Strahlenschädigung noch Strahlenschutz überhaupt bedacht wurden und als der Radiologe routinemäßig seine Hand als Demonstrations- und Testobjekt vor der Röntgenröhre benutzte. Daß auch interne Tumoren durch Strahlung erzeugt werden, wurde erst sehr viel später erkannt. Dabei könnte man als historische Anmerkung erwähnen, daß strahleninduzierter Lungenkrebs bereits vor 450 Jahren beschrieben wurde. Agricola arbeitete als Arzt seit 1525 in Joachimsthal in Böhmen und schilderte in seinen Schriften zur Metallurgie (AGRICOLA, 1528) eine bei den in den dortigen Wismutbergwerken beschäftigten Arbeitern sehr allgemein auftretende

Lungenschädigung. Wir wissen heute, daß dies Lungenkrebs war, der durch ein gasförmiges Zerfallsprodukt des Urans, das α -Strahlen emittierende Radon, hervorgerufen wurde. Tatsächlich sind Beobachtungen an Bergleuten in Uranbergwerken noch heute bedeutsam für die Abschätzung der Häufigkeit von Strahlenkrebs. Ausgedehnte Tierversuche, die früher unter Geheimhaltung in den Vereinigten Staaten und in Frankreich durchgeführt wurden und die heute offen in internationaler Zusammenarbeit weitergeführt werden, ergänzen die Erfahrungen am Menschen (BAIR et al., 1974; LAFUMA et al., 1974; BAIR et al., 1975).

Es gibt zahlreiche andere bedeutsame Beobachtungen zur Strahlenkarzinogenese aus dem technischen Bereich, aus dem medizinischen Bereich und schließlich aus der Erprobung und Anwendung von Kernwaffen.

Im technischen Bereich ist der Fall der Leuchtziffermalerinnen zu nennen. Dies waren Frauen, die in den 20er Jahren radiumhaltige Leuchtfarben auf Zifferblätter auftrugen und dabei gewohnheitsmäßig den farbhaltigen Pinsel mit dem Mund spitzten. Die großen Mengen aufgenommenen Radiums führten Jahre später bei vielen dieser Frauen zu Lebercarcinomen und zu Osteosarkomen.

Das andere Beispiel aus dem nichtmedizinischen Bereich sind die Leukämien, die an den überlebenden Opfern der Atombombenexplosionen in Hiroshima und Nagasaki in den Jahrzehnten nach der Bestrahlung auftraten. Zusammengerechnet sind dies etwa 100 zusätzlich zur Spontaninzidenz aufgetretene Fälle (ISHIMARU et al., 1977; ROSSI u. KELLERER, 1972; ROSSI u. MAYS, 1978). Diese Beobachtungen gehören zu den wichtigsten Informationen, die zum Problem der Strahlenkarzinogenese vorliegen. Auch Brustkrebs, Schilddrüsenkrebs und andere Tumoren wurden in Hiroshima und Nagasaki durch die Strahlung vermehrt hervorgerufen (UNSCEAR, 1977).

Die Bomben in Hiroshima und Nagasaki waren nicht die einzigen, die Strahlenkrebs am Menschen hervorriefen. Auch Testexplosionen führten zu radioaktiven Verseuchungen. So führte die Erprobung einer Wasserstoffbombe zur Aufnahme von kontaminiertener Nahrung durch die vor allem auf Fischfang angewiesenen Bewohner der Marshall-Inseln und später zu Schilddrüsentumoren (CONRAD et al., 1970).

Es muß allerdings betont werden, daß der überwiegende Teil der epidemiologisch erschlossenen strahleninduzierten Tumoren am Menschen aus medizinischen Anwendungen, nämlich aus der diagnostischen und therapeutischen Verwendung ionisierender Strahlen herrührt. Zum Teil handelte es sich dabei um unglückliche Zwischenfälle auf Grund technischer Fehlentwicklungen. So wurde beispielsweise bis in die 50er Jahre ein thoriumhaltiges Kontrastmittel in der Radiologie verwendet, das bei den Patienten zur Inkorporation bedeutender Mengen von α -Strahlung führte. Bei den mit diesem Kontrastmittel untersuchten Personen, traten mit Latenzzeiten von über einem Jahrzehnt vermehrt Leukämien oder auch Lebertumoren (Hämangioendotheliome) auf (KAUL, 1973).

Andererseits ließ sich in jüngster Zeit auch nachweisen, daß durch die Anwendung ionisierender Strahlen auf gutartige Prozesse, wie z. B. M. Bechterew oder akute Mastitis Krebs induziert wurde. Es fand sich eine erhöhte Inzidenz von Brustkrebs, Leukämie, von Schilddrüsenkrebs und Osteosarkomen (ROWLAND et al. 1969/70; SPIESS u. MAYS, 1970; 1973). Auch bei Kindern, vor allem in Israel,

deren Schädel wegen Ringelflechte (Tinea capitis) bestrahlt wurden, konnte ein vermehrtes Auftreten von Leukämie und Knochenkrebs nachgewiesen werden (WERNER et al., 1976). Andere Fälle von Strahlenkarzinogenese resultierten aus diagnostischen Maßnahmen. So ergaben sich wichtige Informationen über strahleninduzierten Brustkrebs aus der früher an zahlreichen Frauen oft wiederholten Leuchtschirmuntersuchung (MYRDEN u. QUINLAN, 1974) bei Aufrechterhaltung eines künstlichen Pneumothorax.

Generell ist zu den am Menschen vorliegenden Beobachtungen zu sagen, daß dies Resultate von äußerster Bedeutung sind, daß jedoch außerordentliche Schwierigkeiten in der Analyse auftreten. Diese Schwierigkeiten reichen von dem oft nahezu hoffnungslosen Versuch, eine einigermaßen befriedigende Dosimetrie rückwirkend zu erstellen, bis zu den Schwierigkeiten der statistischen Erfassung der Einzelfälle und ihres Vergleiches mit den oft viel häufigeren spontanen Fällen. Von der „Atomic Bomb Casualty Commission“ in Japan (jetzt: Radiation Effects Research Foundation) und von zahlreichen anderen wissenschaftlichen Gremien in verschiedenen Ländern wurden langwierige Studien durchgeführt, und große Teile der Aufgaben sind noch nicht abgeschlossen. Die Arbeit der Kommission der Vereinten Nationen und der Internationalen Kommission für Strahlenschutz hat jedoch zu Ergebnissen geführt, die gut miteinander übereinstimmen. Der sogenannte UNSCEAR-Bericht (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) ist ein wichtiges Dokument, das in der Zusammenarbeit von Wissenschaftlern vieler Nationen entstanden ist und das die vorliegenden Informationen zur Wirksamkeit kleiner Dosen ionisierender Strahlen fast vollständig enthält (UNSCEAR, 1977).

Vor einer Diskussion numerischer Risikoabschätzungen ist es angebracht, auf die Charakteristika der verschiedenen Arten ionisierender Strahlen einzugehen und einige im Strahlenschutz relevante Größen und Einheiten zu definieren.

Einige Grundtatsachen zur Wirkung ionisierender Strahlen

Die verschiedenen Arten ionisierender Strahlen – elektromagnetische Quanten, Elektronen, Neutronen, Atomkerne und Mesonen – wirken im Grunde alle durch dieselben Mechanismen, nämlich durch das Losschlagen von Elektronen im Gewebe. Dieser Ionisationsvorgang kann jedoch auf verschiedenen Wegen erreicht werden. Hauptsächlich wird er ausgelöst durch schnelle Elektronen oder durch schnelle Atomkerne. Schnelle Elektronen erzeugen beim Durchgang durch die Zelle nur einige Dutzend Ionisationen, man spricht von locker ionisierender Strahlung. Die schweren Teilchen – dazu gehören, von den Mesonen abgesehen, Protonen, α -Teilchen und schwerere Atomkerne – sind dagegen dicht ionisierend; sie erzeugen beim Durchgang durch die Zelle Tausende von Ionisationen. Wie in Abb. 1 schematisch dargestellt ist, können schnelle Elektronen entweder direkt in das bestrahlte Objekt eingeschossen werden, oder sie können im bestrahlten Objekt ausgelöst werden durch die energiereichen Photonen der Röntgen- oder Gammastrahlung. Das mikroskopische Resultat in der Zelle ist im wesentlichen das gleiche. Die Zelle wird von locker ionisierenden schnellen Elektronen durchquert.

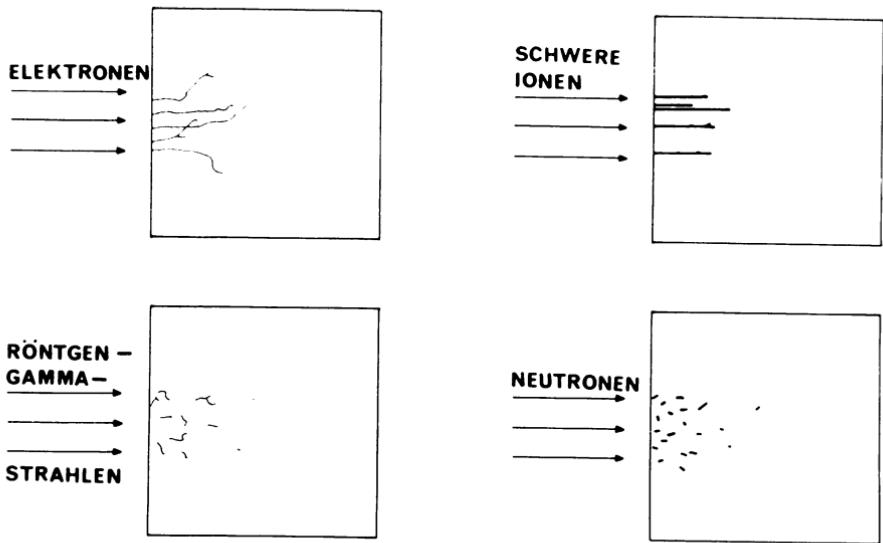


Abb. 1: Schematische Darstellung der makroskopischen Energieverteilung durch verschiedene Arten ionisierender Strahlen.

0.01 GRAY = 1 RAD

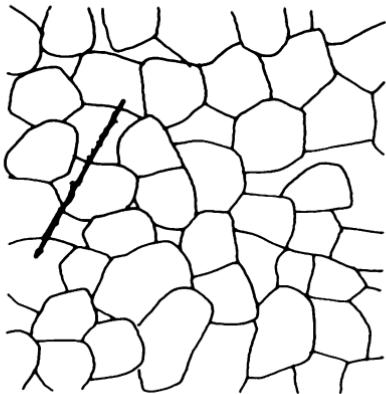
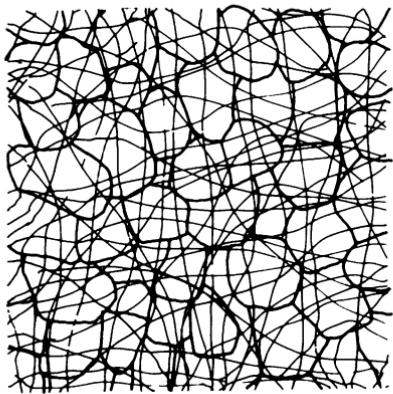


Abb. 2: Schematische Darstellung der mikroskopischen Verteilung der Energie bei locker ionisierenden Strahlen (linkes Schema) und bei dicht ionisierenden Strahlen, exemplifiziert durch ein α -Teilchen (rechtes Schema).

Analog ist die Situation für dicht ionisierende Strahlung. Schwere Ionen können direkt in den bestrahlten Körper eingeschossen werden; in der Strahlentherapie ist dies eine der vielversprechenden künftigen Möglichkeiten. Schwere ionisierende Teilchen können aber auch im Gewebe durch Neutronen ausgelöst werden. Die Grundmechanismen bleiben dieselben. Die Zelle wird von dicht ionisierenden schweren Teilchen durchquert.

Im allgemeinen sind Tausende von schnellen Elektronen nötig, um eukaryontische Zellen irreversibel zu schädigen oder zu inaktivieren. Der Durchgang eines einzigen α -Teilchens dagegen führt mit großer Wahrscheinlichkeit zum Zelltod. Eines der wichtigen Prinzipien der Strahlenbiologie ist, daß geringe Dosen locker ionisierender Strahlen relativ harmlos sind, da die Zelle für strahleninduzierte Schäden an der DNA wirkungsvolle Reparaturmechanismen besitzt. Bei kleinen Dosen dicht ionisierender Strahlen dagegen wird zwar der größte Teil der Zellen überhaupt nicht von einem geladenen Teilchen durchquert, sie bleiben also von der Bestrahlung ganz unberührt. Diejenigen Zellen aber, die von einem geladenen Teilchen durchquert werden, erhalten hohe Energiebeträge. Der Grad der Zellschädigung ist also in diesem Falle unabhängig von der Dosis; lediglich die Anzahl der geschädigten Zellen ist proportional zur Dosis. Man erhält daher Proportionalität zwischen Effekt und Dosis, wenn man es mit rein zellulären Wirkungen zu tun hat. Für gewebliche Effekte, und damit auch für die Strahlenkarzinogenese, können jedoch die Dosis-Effekt-Beziehungen auch komplizierter sein, wie später noch im Detail erörtert wird.

In Abb. 2 ist der wesentliche Unterschied zwischen locker ionisierender und dicht ionisierender Strahlung schematisch dargestellt. Mit der gleichen Strahlendosis, d.h. mit der gleichen Energiemenge pro Gramm Gewebe, und es handelt sich hier um eine Dosis, wie etwa bei einer Röntgendifurchleuchtung, werden bei der locker ionisierenden Strahlung alle Zellen von einer Anzahl von Teilchen durchquert. Bei dicht ionisierender Strahlung, etwa bei α -Strahlern oder bei Neutronen hoher Energie, werden die meisten Zellen keinerlei Energiedeposition erfahren, während einige wenige Zellen sehr viel Energie erhalten.

Es zeigt sich, daß bei kleinen und bei mittleren Dosen die Wirkung dicht ionisierender Strahlung weit größer ist als diejenige locker ionisierender Strahlung. Man spricht von der relativen biologischen Wirksamkeit, z.B. der Neutronenstrahlung im Vergleich zur konventionellen Röntgenstrahlung. Um im Strahlenschutz dem Unterschied der biologischen Wirksamkeit Rechnung zu tragen, führt man einen sogenannten Qualitätsfaktor ein, der für locker ionisierende Strahlung gleich 1 ist und gegenwärtig für Neutronen gleich 10 gesetzt ist. Mit diesem Qualitätsfaktor multipliziert man die Dosis und erhält damit die sogenannte Äquivalentdosis. In den Strahlenschutzregeln werden immer nur Grenzwerte für die Äquivalentdosis angegeben.

Da man es bei Diskussionen zur Wirkung kleiner Strahlendosen also mit zwei verschiedenen Dosisgrößen zu tun hat, und überdies gegenwärtig mit einer bedauerlichen Vielzahl von Einheiten, die parallel zueinander benutzt werden, sind die wich-

tigsten Relationen in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1

| Größe | Symbol | Einheit |
|---|-----------|--|
| Energiedosis | D | $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg} = 100 \text{ rad}$ Gray (Symbol Gy) ist der spezielle Name für J/kg |
| Äquivalentdosis | $H = Q D$ | $1 \text{ Sv} = 1 \text{ J/kg} = 100 \text{ rem}$ Sievert (Symbol Sv) ist der spezielle Name für J/kg |
| Die Größe H ist ausschließlich für Anwendungen im Strahlenschutz eingeführt. | | Q ist der gesetzlich festgelegte Qualitätsfaktor ($Q = 10$ für Neutronen; $Q = 1$ für locker ionisierende Strahlen) |

Die Energiedosis ist definiert als Energie geteilt durch die Masse des bestrahlten Objektes; die Einheit im jetzt gesetzlich eingeführten internationalen System ist das Joule per Kilogramm; dafür wurde der spezielle Name Gray (Symbol: Gy), nach dem englischen Strahlenbiologen und Strahlenphysiker L.H. Gray, eingeführt. 1 Gy ist gleich dem Hundertfachen der bisher gebräuchlichen Einheit rad. Eine Ganzkörperdosis von 5 Gy locker ionisierender Strahlen ist für den Menschen letal.

Um Verwechslungen zu vermeiden, benutzt man im Fall der Äquivalentdosis einen anderen speziellen Namen, Sievert (Symbol: Sv) für die Einheit, Joule per Kilogramm. 1 Sv ist gleich dem Hundertfachen der bisher gebräuchlichen Einheit rem. Für beruflich beschäftigte Personen ist das Höchstlimit der Äquivalentdosis pro Jahr gleich 0.05 Sv, d.h. 50 mSv.

In einem späteren Abschnitt wird darauf hingewiesen, daß neuere Untersuchungen zur Strahlenkarzinogenese eine Revision der Qualitätsfaktoren für Neutronen zu höheren Werten nahelegen. Jedoch soll zunächst auf die gegenwärtigen Abschätzungen des Strahlenrisikos eingegangen werden.

Risikoschätzungen für Strahlenkarzinogenese

In einer kürzlich vorgelegten umfassenden Auswertung vorhandener Beobachtungen kommt die Internationale Kommission für Strahlenschutz (ICRP) zu dem Resultat, daß das Gesamtrisiko für tödlich verlaufenden Strahlenkrebs gemittelt über beide Geschlechter und über alle Altersgruppen gleich 10^{-5} pro Person und pro mSv ist. Unser aller Durchschnittswahrscheinlichkeit an Krebs zu sterben ist ungefähr 0.17. Nach der Schätzung der ICRP würde diese Wahrscheinlichkeit um den Betrag 0.0005 vergrößert, wenn eine Person dem Jahreshöchstwert von 50 mSv ausgesetzt wird. Dieses Inkrement der Wahrscheinlichkeit an Krebs zu sterben, mag als unbedeutend erscheinen. Es ist aber doch etwa gleich der jährlichen Wahrscheinlichkeit für einen tödlichen Unfall bei Tätigkeit in der relativ unfallträchtigen Bauindustrie (Accident Facts. US National Safety Council 1955, Chicago). Wenn die Risikoschätzung der ICRP also realistisch ist, so könnte man das Jahreslimit durchaus als zu

hoch betrachten. Andererseits ist jedoch die neuere Interpretation der Strahlenschutzregel, daß die Höchstlimits nur als oberste Grenzen angesehen werden, aber jede vernünftige Anstrengung gemacht wird, die tatsächliche Belastung weit unterhalb dieser Limits zu halten. In der Tat ist in den meisten Bereichen der nuklearen Industrie die mittlere Belastung der Beschäftigten weit unterhalb des Limits. Es gibt hier nur einige wenige Ausnahmen. In Forschungsinstitutionen und bei der klinischen Anwendung ionisierender Strahlen sollte es im allgemeinen gelingen, eine meßbare Belastung des Personals ganz zu vermeiden. Überdies betont die ICRP, daß insbesondere für locker ionisierende Strahlen die Risikoabschätzungen eher konservativ sind, da sie auf Beobachtungen bei hohen Dosen beruhen, die linear zu kleinen Dosen extrapoliert sind.

In der Abb. 3 sind einige hypothetische Beobachtungspunkte bei höheren Dosen eingezeichnet. Solche Beobachtungen wären mit verschiedenen Formen der Dosiswirkungsbeziehung vereinbar. Die günstigste Situation wäre die der Kurve C, also einer Kurve mit einem wirklichen Schwellenwert der Dosis. Es gibt keinerlei biophysikalische Argumente für eine solche Kurvenform. Da selbst bei locker ionisierender Strahlung unabhängig von der Höhe der Dosis einzelne geladene Teilchen beträcht-

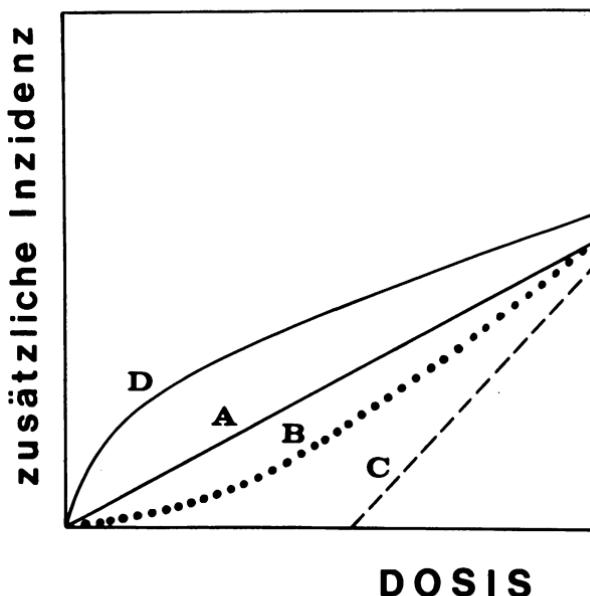


Abb. 3: Schematische Darstellung verschiedener Typen von Dosisabhängigkeiten.

liche Energiepakete in einzelnen Zellen deponieren können, ist eine kritische Schwelle, unterhalb derer eine bestimmte Strahlendosis völlig unwirksam sein sollte, nicht anzunehmen. Andererseits hat sich in zahlreichen Experimenten gezeigt, daß bei locker ionisierender Strahlung der Effekt häufig überproportional zur Dosis ansteigt. Solche Beobachtungen entsprechen der durch die Kurve B angedeuteten nichtlinearen Abhängigkeit. In diesem Fall würde die lineare Rückextrapolation zu kleinen Dosen zu hohe Risikowerte liefern. Da aber bisher noch zu wenig direkte Beobachtungen bei kleinen Dosen vorliegen, bleibt nichts anderes übrig, als doch die lineare Extrapolation A zu benützen, selbst wenn dies zu einer Überschätzung des Strahlenrisikos führen sollte.

Die gegenwärtige Abschätzung des Risikos für Strahlenkarzinogenese bei kleinen Dosen stützt sich also auf die Annahme der Linearität und auf festgesetzte Qualitätsfaktoren für die verschiedenen Strahlenarten. Beides sind grobe Vereinfachungen, aber das Vorgehen ist doch dadurch gerechtfertigt, daß die resultierenden Risikowerte insbesondere für den praktisch wichtigen Fall locker ionisierender Strahlen mit hoher Wahrscheinlichkeit konservativ sind.

Es gibt dennoch Resultate aus Tierversuchen, die das Bild komplizierter machen, und die darauf hinweisen, daß in gewissen Fällen Bedingungen vorliegen können, die der Kurve D in Abb. 3 entsprechen. Diese Ergebnisse sollen wenigstens ange deutet werden. Jedoch sei zunächst auf öffentliche Diskussionen eingegangen, in denen Kritik an der Abschätzung der Strahlenrisiken geübt wird.

Probleme der Risikoabschätzung

Trotz der breiten epidemiologischen und tierexperimentellen Basis der gegenwärtigen Risikoschätzungen gibt es immer wieder Behauptungen, daß die tatsächlichen Risiken kleiner Strahlendosen weit größer seien als es diesen Abschätzungen entspricht. Vor einigen Jahren haben amerikanische Wissenschaftler behauptet (TAM-PLIN u. COCHRAN, 1974), daß sogenannte heiße Teilchen, nämlich mikroskopische α -strahlende Plutoniumoxyd-Partikel in der Lunge mehr als hunderttausend mal wirksamer Lungenkrebs erzeugen als eine gleiche Aktivität in homogener Verteilung. Obwohl diese Feststellung auf einer nahezu absurden Mißinterpretation experimenteller Daten an der Haut (ALBERT et al., 1967), die blindlings auf die Lunge übertragen wurden, gestützt war, entwickelte sich eine lebhafte öffentliche Diskussion, die dann auch dazu führte, daß sich zahlreiche wissenschaftliche Gremien mit dem Problem auseinandersetzen mußten. In diesem Falle ergab sich eine klare Antwort. Ein mikroskopisches Plutoniumoxydteilchen hat eine Aktivität, die auch im Zeitraum weniger Tage die umgebende Zellen vielfach schädigt. Jedoch sind nur die Zellen betroffen, die durch die α -Teilchen mit ihrer Reichweite von etwa 200 μm in der Lunge erreicht werden können. Insgesamt sind dies jeweils etwa 6000 Zellen. Da meist schon eine Durchquerung des Zellkerns durch ein α -Teilchen hinreicht, die Zelle zu inaktivieren, sind die mehrfach durchquerten Zellen mit hoher Wahrscheinlichkeit sterilisiert. Eine ausdrückbare somatische Mutation, die zum Strahlenkrebs beitragen könnte, ist also bei solchen Zellen auszuschließen. Verteilt man die glei-

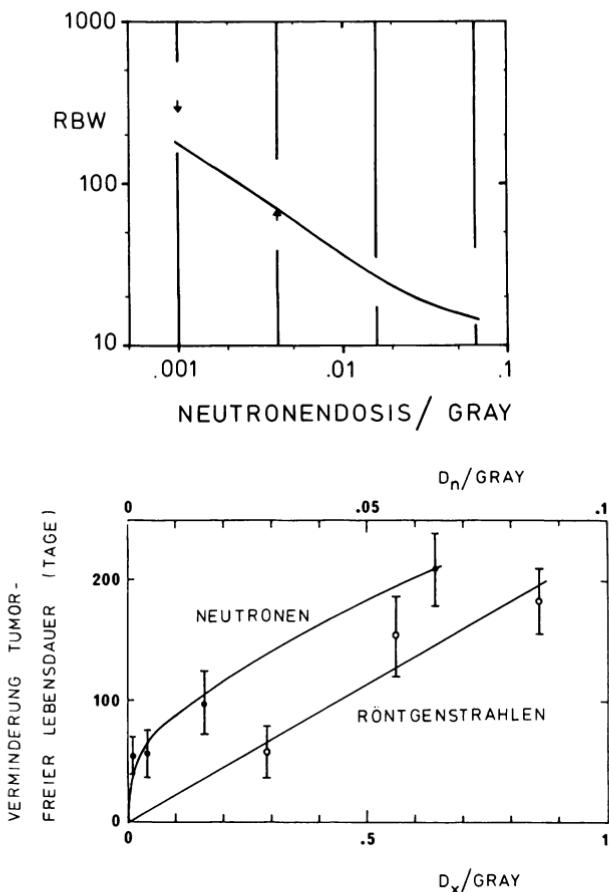


Abb. 4: Abhängigkeit der relativen biologischen Wirksamkeit (RBE) von 430 keV Neutronen im Vergleich zu Röntgenstrahlen bei der Erzeugung von Mammatumoren in der Sprague-Dawley-Ratte. RBE ist das Verhältnis der Röntgenstrahlendosis zur Neutronendosis gleicher Wirkung. Die vertikalen Balken überdecken die Wertebereiche, die mit mehr als 95% statistischer Sicherheit auszuschließen sind. Die Pfeile repräsentieren geringere statistische Signifikanz. Die Kurve ist die beste Schätzung der Abhängigkeit zwischen RBE und Neutronendosis.

Abb. 5: Dosiswirkungsbeziehung für die Verringerung der tumorfreien Lebensdauer von Sprague-Dawley-Ratten nach Bestrahlung mit Neutronen und mit Röntgenstrahlen. Die vertikalen Balken geben die Bereiche der Standardfehler an.

Es ist zu beachten, daß sich die Dosisskalen für Neutronen und Röntgenstrahlung um einen Faktor 10 unterscheiden, so daß der Wirkungsunterschied zwischen Neutronen und Röntgenstrahlen noch um den Faktor 10 höher ist, als es nach Lage der Kurven erscheint.

Die ungewöhnliche Form der Dosisabhängigkeit für Neutronen wird als 'sublinear' bezeichnet.

che Plutonium-Aktivität über die ganze Lunge, so werden neben den getroffenen Zellen im wesentlichen nur Zellen auftreten, die von einem α -Teilchen durchquert sind. Die Anzahl dieser Zellen ist entsprechend größer, und damit übersteigt auch die Anzahl möglicher somatischer Mutationen bei gleichmäßig verteilter Aktivität um Größenordnungen die Anzahl, die sich im Falle heißer Teilchen ergibt. Es ist daher anzunehmen, daß eine gegebene Aktivität in Form von heißen Teilchen weniger gefährlich ist als die gleichmäßig verteilte Aktivität. Breit angelegte experimentelle Untersuchungen an Hunden und an Ratten (BAIR et al., 1974; LAFUMA et al., 1974) bestätigen trotz zahlreicher noch ungelöster statistischer Probleme, daß konzentrierte Aktivität weniger wirksam ist als gleichmäßig verteilte Aktivität. Auch von Plutonium-Unfällen betroffene Personen, bei denen nach den vermuteten hohen Risikowerten zahlreiche Fälle von Lungenkrebs hätten auftreten müssen, zeigten keine erhöhte Inzidenz.

Vor kurzer Zeit ist eine andere dramatische Behauptung aufgestellt worden, die wiederum zu einer langwierigen wissenschaftlichen Kontroverse und zu lebhaften öffentlichen Diskussionen führte. Es handelt sich dabei um eine Untersuchung von MANCUSO et al. (1977) an verstorbenen Arbeitern der Isotopenverarbeitungsanlagen in Hanford, USA. Die Autoren stellen fest, daß eine Korrelation bestehe zwischen der Höhe der in Hanford durch Personendosimeter registrierte Strahlungsdosen und Krebs als Todesursache. Es wird festgestellt, daß die Anzahl der Krebsfälle unter der Gruppe der Arbeiter mit den höchsten Dosen signifikant erhöht sei. Aus ihrer Analyse schließen die Autoren, daß das jährliche noch zugelassene Limit einer Äquivalentdosis von 50 mSv die Leukämierate etwa verfünfache. Ebenso kommen sie zu dem Schluß, daß diese Dosis die Inzidenz von Lungenkrebs nahezu verdopple. Diese Aussagen führten zu Verschärfungen der den nukleartechnischen Betrieben auferlegten Regeln.

Allerdings hat sich auch hier bald die große Problematik epidemiologischer Studien bei kleinen Dosen herausgestellt. Selbst nach einer initialen Korrektur für die verschiedene Altersverteilung der bestrahlten und nicht bestrahlten Arbeiter blieben wesentliche Zweifel an der auf sehr wenige Krebsfälle gestützten Aussage. Die zahlreichen Einwände können nur durch die beispielhafte Erwähnung einiger Faktoren angedeutet werden. Eine der Schwierigkeiten besteht darin, daß die Arbeiter, die eine gewisse Strahlendosis erhalten hatten, auf Grund ihrer Tätigkeitsmerkmale bevorzugt aus der chemischen Industrie kamen. Eine erhöhte Krebsinzidenz könnte also auf die vorwiegende Beschäftigung in der chemischen Industrie zurückgehen und muß nicht durch die kleinen Strahlendosen bedingt sein. Selbst wenn die Korrelation zwischen Bestrahlungsdosis und Krebsinzidenz statistisch gesichert sein sollte, so könnte sie nichtkausalen Charakter haben. Unter anderen Fehlerquellen wurde insbesondere auch auf den sogenannten „healthy worker“ Effekt hingewiesen. Damit ist die Tatsache gemeint, daß das bezüglich der Bestrahlung überwachte Personal auch besonders intensiver medizinischer Betreuung unterworfen ist. Es ist aber ersichtlich, daß durch optimale Gesundheitsfürsorge und Reduktion anderer Todesursachen Krebs als Todesursache stärker in den Vordergrund tritt. Ein weite-

rer Faktor, der hier auch als eine oft nicht bedachte zusätzliche Rechtfertigung genau beachteter Strahlenschutzregeln erwähnt werden kann, ist die Möglichkeit, daß von einem Teil des Personals Strahlenschutzregeln als irrelevant angesehen und deshalb unterlaufen werden, so daß gewisse Strahlenexpositionen der Dosiskontrolle entgehen. In einem solchen Fall könnten Strahlenfolgen auftreten, die dann den ermittelten Dosen zugerechnet werden und zu erhöhten Risikoschätzungen und einer unnötigen Verschärfung der Dosislimits führen könnten. Zusammenfassend ist zu sagen, daß eine beträchtliche Anzahl detaillierter Studien darin übereinstimmen, daß die Mancuso-Studie keineswegs einen Beweis für die Ungültigkeit der gegenwärtigen Risikoschätzung von 10^{-5} pro mSv erbringt.

Man kann als Gegenbeispiel epidemiologische Erfahrungen anführen, die zu dem Schluß verleiten könnten, kleine Dosen ionisierender Strahlen reduzierten das Krebsrisiko. Kosmische Strahlung und Umgebungsstrahlung belasten uns alle mit Dosen der Größenordnung 1 mSv pro Jahr. Dies ist eine Dosis, die bedeutend unter dem jährlichen Höchstlimit für Strahlenarbeiter liegt, die aber durchaus vergleichbar ist mit der tatsächlichen durchschnittlichen Jahresdosis der Arbeiter, z.B. in Hanford. Da die natürliche Strahlenbelastung in verschiedenen Teilen der Erde auf Grund unterschiedlicher geologischer Formation und vor allem auf Grund unterschiedlicher Höhenlage verschieden ist und da große Personenzahlen diesen Verschiedenheiten unterworfen sind, bietet sich der Versuch einer statistischen Analyse an. In den USA liegen Gesundheitsstatistiken vor, die es gestatten, die Krebsarten in Denver, wo wegen der Höhenlage die natürliche Strahlenbelastung überdurchschnittlich groß ist, mit denen im Rest der Vereinigten Staaten zu vergleichen. Es findet sich eine eindeutige Verringerung der Krebsraten in Denver im Vergleich mit anderen Teilen der Vereinigten Staaten. Sicher wäre es falsch, daraus auf eine positive Wirkung kleiner Strahlendosen zu schließen. Das Resultat zeigt lediglich, daß andere, zivilisatorisch bedingte Faktoren den Einfluß der natürlichen Strahlenbelastung bei weitem übertreffen und auch bei statistisch sorgfältig ausgewählten Vergleichsgruppen bestimmende Faktoren bleiben.

Auch wenn beim Bericht über epidemiologische Studien am Menschen auf große Schwierigkeiten hingewiesen werden muß, schmälert dies nicht die Bedeutung solcher Studien. So geht etwa die Analyse der Beobachtungen an den Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki weiter, und bedeutsame künftige Resultate sind zu erwarten, gerade soweit es um die Unterscheidung der Wirkung verschiedener Strahlenarten geht. Ein Unterschied in der äußeren Konstruktion der über Hiroshima und Nagasaki abgeworfenen Bomben führte zu unterschiedlicher Abschirmung der Strahlungskomponenten und dazu, daß in Hiroshima der überwiegende Teil der Strahlenschäden auf Neutronen zurückgeht, während in Nagasaki nur γ -Strahlung eine Rolle spielte. Der Vergleich der Strahlenarten und ihrer Wirksamkeit in der Erzeugung von Leukämien ergab ein Wirkungsverhältnis von Neutronen zu γ -Strahlen, (ROSSI u. KELLERER, 1972; ROSSI u. MAYS, 1978) das zwar auf Grund mikrodosimetrischer Studien (KELLERER u. ROSSI, 1972) vorausgesagt wurde, aber bis heute in den dem Strahlenschutz zugrundeliegenden Qualitätsfak-

toren nicht berücksichtigt ist. Wichtige neue Erkenntnisse lassen sich also nicht nur aus Tierversuchen, sondern auch direkt aus epidemiologischen Studien erschließen. Dabei ist wiederum darauf hinzuweisen, daß der Großteil der künstlichen Strahlenbelastung des Menschen aus dem medizinischen Bereich kommt. Dieser Bereich wird daher in Zukunft weit mehr Aufmerksamkeit als heute finden. Die in den vergangenen Jahren sehr kontrovers geführte Diskussion über den Nutzen oder Schaden der routinemäßig und häufig durchgeführten Mammographie (s. UNSCEAR, 1977) verdeutlicht und unterstreicht die Notwendigkeit numerischer Risikowerte.

Ein tierexperimenteller Hinweis auf die Komplexität der Dosiswirkungsbeziehungen

Auch wenn man die lineare Extrapolation zu kleinen Dosen als sinnvolle Näherung zur Abschätzung der Strahlenrisiken ansieht, so muß man im Auge behalten, daß gewebliche Effekte komplizierteren Dosisabhängigkeiten folgen können. Neuere tierexperimentelle Untersuchungen zur Strahlenkarzinogenese verdeutlichen dies; sie geben gleichzeitig das bisher noch unverstandene Beispiel einer Dosisabhängigkeit für Neutronen, die der Kurve D in Abb. 3 entspricht. Es folgt daraus, daß unter bestimmten Umständen auch die lineare Extrapolation unbefriedigend ist, da sie die Inzidenz bei kleinen Dosen unterschätzt.

Bei dem Experiment handelt es sich um die Erzeugung von Mammatumoren durch Neutronen und durch Röntgenbestrahlung an Sprague-Dawley-Ratten (SHELLABARGER et al., 1980). Ohne auf die Einzelheiten der umfangreichen Untersuchung einzugehen, kann festgestellt werden, daß sich, wie nach mikrodosimetrischen Überlegungen erwartet, eine außerordentlich hohe relative biologische Wirksamkeit der Neutronen im Vergleich zur Röntgenstrahlung ergibt. Dies ist in Abb. 4 dargestellt. Wichtiger noch ist die Tatsache, daß für Neutronen die in Abb. 5 dargestellte ungewohnte Form der Dosiswirkungsbeziehung gefunden wird. Während die Dosiswirkungskurve für Röntgenstrahlen etwa linear ist, ist sie für Neutronen sublinear, d.h. sie verläuft bei kleinsten Dosen steiler als bei höheren Dosen. Da die Abflachung der Kurve bereits in einem Dosisbereich erfolgt, in dem nur ein geringer Bruchteil aller Zellen eine Energiedeposition erfährt, muß die komplizierte Form der Dosiswirkungsbeziehung auf komplexe gewebliche Prozesse zurückgehen.

Die Dosiswirkungskurven in Abb. 5 repräsentieren eine bestimmte Form der Analyse. Statt der Bezugsgröße mittlerer tumorfreier Lebensdauer können auch andere Kriterien der Analyse zugrunde gelegt werden; es bestätigt sich dabei stets der sublineare Verlauf bei Neutronenbestrahlung (SHELLABARGER et al., 1980). Allerdings sind Sprague-Dawley-Ratten ungewöhnlich insofern, als sie eine sehr hohe Spontaninzidenz von größtenteils gutartigen neoplastischen Prozessen, insbesondere Adeno-Fibromen, aufweisen. Jedoch scheint der außergewöhnliche Verlauf der Dosisbeziehung für Neutronen keine Besonderheit nur dieses Rattenstammes zu sein, da neuere Untersuchungen an anderen Rattenstämmen, die eine geringe Spontaninzidenz von Mammatumoren aufweisen, die an den Sprague-Dawley-Ratten gefundenen Ergebnisse bestätigen (SHELLABARGER, nicht publizierte Daten). Dabei

zeigt sich insbesondere, daß die sehr hohen Werte der relativen biologischen Wirkung von Neutronen auch für Adenokarzinome gelten und daß bei hormonbehandelten Tieren ein ausgeprägter Synergismus vorliegt mit einer beträchtlichen weiteren Erhöhung der relativen biologischen Wirkung der Neutronen.

Es ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, daß sich auch bei Versuchen zur Transformation bestrahlter Zellen *in vitro* komplexe Dosisabhängigkeiten ergeben, die beispielsweise zu dem bei der Strahlenwirkung auf die Einzelzelle unerwarteten Effekt führen, daß die zeitliche Aufspaltung einer Strahlendosis eine Vergrößerung der Transformationsrate bewirkt (BOREK u. HALL, 1974). Selbst Studien an isolierten Zellen bergen also noch Probleme, die bedeutende künftige Anstrengungen erfordern werden.

Es wäre falsch, die angeführten Resultate zur Induktion von Mammatumoren als eindeutige Hinweise darauf zu sehen, daß die gegenwärtigen Risikoschätzungen für dicht ionisierende Strahlen zu niedrig sind. Jedoch machen sie deutlich, daß die quantitativen Studien zur Strahlenkarzinogenese weitergeführt werden müssen. Im übrigen ist auch zu bedenken, daß der Großteil der künstlichen Strahlenbelastung durch locker-ionisierende Strahlen erfolgt, so daß eine mögliche Erhöhung der Qualitätsfaktoren für dicht ionisierende Strahlen nur begrenzten Einfluß auf die Praxis des Strahlenschutzes haben wird.

Ein gedrängter Überblick über aktuelle Probleme der Strahlenkarzinogenese muß in vieler Hinsicht ebenso unvollständig und unbefriedigend bleiben wie der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse auf diesem Gebiet. Trotz aller gerade in den letzten Jahren sichtbar gewordenen neuen Probleme ist jedoch festzustellen, daß neuerdings Risikoabschätzungen vorliegen, die verlässlicher sind als Risikowerte für andere karzinogene Faktoren. Gerade weil ionisierende Strahlen weit mehr als andere Umweltfaktoren öffentliche Beachtung finden, wurden auf diesem Gebiet Begriffe, Größen und Einheiten entwickelt und experimentelle Untersuchungen durchgeführt, die beispielhaft für das Problem der Risikobestimmung sein könnten. Der Vergleich mit anderen Risikofaktoren verdeutlicht jedoch kaum, daß es unrealistisch wäre, wollte man im Strahlenschutz die Dosis oder das Risiko ganz auf Null reduzieren. Ich versuche in diesem Zusammenhang aus dem Gedächtnis zu reproduzieren, was mein verehrter Lehrer und Freund, Otto Hug, der vor wenigen Monaten starb, vor nicht allzu langer Zeit in einem Vortrag sagte:

„Allzusehr hängen wir der Hoffnung auf ein risikoloses Dasein nach. Dem steht, wie am Beispiel der Krebskrankheit und an den Grenzen ihrer Verhütbarkeit und Heilbarkeit deutlich wird, das Wesen des Lebendigen selbst entgegen. Wenn wir allzu illusionistisch an einen gefahrlosen technischen Fortschritt glauben, so ist auch das eine Utopie. Keine technische Entwicklung ist risikolos. Wir haben uns damit abgefunden, daß jeder kollektive Nutzen durch ein kollektiv verteiltes Risiko erkauft werden muß. Ziel der Strahlenforschung und des Strahlenschutzes kann es also nur sein, die mit der technischen und mit der medizinischen Anwendung ion-

sierender Strahlen verbundenen Risiken in sinnvollem Gleichgewicht mit anderen Lebensrisiken zu halten."

Literatur

AGRICOLA, G.:

Bermannus, sive de re metallica dialogus, 1528. Teilband aus dem Georgius Agricola „Ausgewählte Werke“ Bd. II übersetzt und bearbeitet v. Helmut Wilsdorf, VEB Dtsch. Verlag d. Wissenschaften Berlin, 1955

ALBERT, R.E., BURNS, F.J., HEIMBACH, R.D.:

Skin damage and tumor formation from grid and sieve patterns of electron and beta radiation in the rat. *Radiat. Res.* **30**, 525-540, 1967

BAIR, W.J., RICHMOND, C.R., WACHHOLZ, B.W.:

A radiobiological assessment of the spatial distribution of radiation dose from inhaled plutonium. USAEC, WASH-1320 (U.S. Govt. Printing Office), Washington, 1974

BAIR, W.J., KELLERER, A.M., STANNARD, J.N., THOMSON, R.C.:

Alpha-emitting Particles in Lungs. National Council on Radiation Protection and Measurements, NCRP Report 46, Washington, D.C., 1975

BOREK, C., HALL, E.J.:

Effect of split doses of X rays on neoplastic transformation of single cells. *Nature* **252**, 499-501, 1974

CONARD, R.A., DOBYNS, B.M., SUTOW, W.W.:

Thyroid neoplasia as late effect of exposure to radioactive iodine in fallout. *J. Am. Med. Assoc.* **214**, 316-324, 1970

ROSSI, H.H., MAYS, CH. W.:

Leukemia risk from neutrons. *Health Phys.* **34**, 353-360, 1978

ISHIMARU, T., OTAKE, M., ICHIMARU, M.:

Incidence of leukemia among atomic bomb survivors. *Radiation Effects Research Foundation Technical Report, RERF TR 14-77*, 1977

KAUL, A.:

Mean organ dose rates in man following intravascular injection of thorotrast. In: *Proc. 3rd Internat. Meeting on the Toxicity of Thorotrast. Danish Atomic Energy Commission Report Risø No. 294*, 40-51, 1973

KELLERER, A.M., ROSSI, H.H.:

The theory of dual radiation action. *Current Top. Radiat. Res.* **Q.8**, 85-158, 1972

LAFUMA, J., NENOT, J.C., MORIN, M., MASSE, R., METIVIER, H., NOLIBE, D., SKUPINSKI, W.:

Respiratory carcinogenesis in rats after inhalation of radioactive aerosols of actinides and lanthanides in various physicochemical forms. In: *Experimental Lung Cancer. Carcinogenesis and Bioassays*, Karbe, E. and Park, J.F., Eds. Springer-Verlag, Berlin 1974 S. 443

MANCUSO, T.F., STEWARD, A., KNEALE, G.:

Radiation exposures of Hanford workers dying from cancer and other causes. *Health Phys.* **33**, 369-385, 1977

MYRDEN, J.A., QUINLAN, J.J.:

Breast carcinoma following multiple fluoroscopies with pneumothorax treatment of pulmonary tuberculosis. *Annals of Royal College of Physicians and Surgeons of Canada* **7**, 45, 1974

- RAUSCH, L.:
Strahlenrisiko, R. Piper Verl. München, 1979
- RÖNTGEN, W.K.:
Eine neue Art von Strahlen. Sitzungsberichte der Würzburger Physik.-Med.-Ges. 1895, Stahel'sche Königliche Hof- und Universitäts-Buch- u. Kunstdruckerei, Würzburg, 1896
- ROSSI, H.H., KELLERER, A.M.:
Radiation carcinogenesis at low doses. Science 175, 200-202, 1972
- ICRP REPORT 26,
Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol. 1/3 Pergamon Press, Oxford/New York, 1977
- ROWLAND, R.E., FAILLA, P.M., KEANE, A.T.:
Some dose-response relationships for tumor incidence in radium patients. In: Radiological Physics Division, Center for Human Radiobiology Annual Report, U.S. Atomic Energy Commission Report ANL-7760 (Pt. 2), 1969/70, 11-17
- SHELLABARGER, C.J., BROWN, R.D., RAO, A.R., SHANLEY, J.P., BOND, V.P., KELLERER, A.M., ROSSI, H.H., GOODMAN, L.J., MILLS, R.E.:
Rat mammary carcinogenesis following neutron or x-radiation. Symp. on the Effects of Neutron Irradiation upon Cell Function, Munich, 1973. In: Biological effects of neutron irradiation, IAEA-SM-179/26 Vienna, 1974 — S. 391-401
- SHELLABARGER, C.J., CHMELEVSKY, D., KELLERER, A.M.:
Induction of mammary neoplasms in the Sprague-Dawley rat by 430 keV neutrons and X-rays. J. Nat. Cancer Inst., 1980
- SPIESS, H., MAYS, C.W.:
Bone cancers induced by 224-Ra (ThX) in children and adults. Health Phys. 19, 713-729, 1970
- SPIESS, H., MAYS, C.W.:
Protraction effect on bone sarcoma induction of 224-Ra in children and adults. In: Radio-nuclide Carcinogenesis. U.S. Atomic Energy Agency Symposium Series No. 29, Washington, 437-450, 1973
- TAMPLIN, A.R., COCHRAN, T.B.:
Radiation Standards for Hot Particles. A Report on the Inadequacy of Existing Radiation Protection Standards Related to Internal Exposure of Man to Insoluble Particles of Plutonium and Other Alpha-Emitting Hot Particles-Natural Resources Defense Council, Washington, 1974
- UNSCEAR:
Sources and effects of ionizing radiations. United Nations General Assembly, 32nd Session, Supplement No. 40 (A/32/40) UN N.Y., 1977
- WERNER, A., B. MODAN E. RON:
Thyroid dosimetry re-evaluation after treatment for scalp tinea. Communication given at 14th International Conference on Medical Physics, Ottawa, July 1976