

Spätschäden bei chronischer Strahlenbelastung

Autor(en): **Hug,O.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **14 (1958)**

Heft 5-6: **Symposium sur les effets nocifs de faibles doses de radiation : éléments physiques et aspects biologiques = Symposium über schädliche Wirkungen schwacher Strahlendosen : physikalische Grundlagen und biologische Aspekte = Symposium on noxious effects of low level radiation : physical elements and biological aspects**

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307388>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Biologisches Institut der Hochschule Regensburg

Spätschäden bei chronischer Strahlenbelastung¹

Von Prof. Dr. O. Hug²

Die Abschätzung des Risikos, dem die Menschheit durch eine künstlich erhöhte Strahlenbelastung unterworfen ist, setzt eine hinreichende Kenntnis der funktionellen Abhängigkeit biologischer Reaktionen von der Strahlendosis voraus. Während uns die Genetiker versichern können, daß die auf Punktmutationen beruhenden Erbänderungen eine lineare Dosisbeziehung bis herab zu den kleinsten Werten haben, und während wir wissen, daß sich im Gegensatz dazu akute somatische Schäden höherer Organismen nur dann manifestieren, wenn ein jeweils charakteristischer Schwellenwert der Dosis in genügend kurzer Zeit überschritten wurde, sind wir über die Dosisrelation der verschiedenen somatischen Strahlenspätschäden noch unzureichend informiert. Dies gilt insbesondere für die Folgen kleiner Strahlendosen und Dosisleistungen, die sich dem pathologisch-anatomischen Nachweis im Einzelfalle entziehen, weil ihr morphologisches Substrat geringfügig oder so unspezifisch ist, daß es sich nicht von krankhaften Abweichungen anderer Ätiologie unterscheidet. Da die Erfahrungen über Strahlenspätschäden des menschlichen Organismus außerordentlich spärlich sind, müssen sie ergänzt werden durch tierexperimentelle Beobachtungen, ohne daß wir immer schon artspezifische und generelle Reaktionsformen genügend auseinanderhalten können.

So müssen wir in diesem Referat von einem in mancher Hinsicht inadäquaten und unvollständigen Erfahrungsgut ausgehen, und unsere Schlußfolgerungen stellen oft Extrapolationen dar, deren Berechtigung erst zu beweisen ist.

Es muß dies so nachdrücklich betont werden, weil heute bei allen «Atomfragen» mehr denn je und mehr als auf jedem anderen Gebiete die Gefahr besteht, daß die vorläufigen Ergebnisse wissenschaftlicher

¹ In stark gekürzter Form vorgetragen.

² Jetzige Adresse: International Atomic Energy Agency. Division of Health and Safety. Wien III, Lothringerstraße 18.

Erörterungen als Fakten weitergegeben werden und der hypothetische Charakter mancher ihrer Voraussetzungen dabei vergessen wird.

So sei den weiteren Ausführungen vorausgeschickt, daß wir zwar damit rechnen müssen, daß auch Strahlenbelastungen, die heute als maximal zulässig angesehen werden, bestimmte Erkrankungen, vor allem maligne Geschwülste, induzieren oder auf unspezifische Art zum Beispiel im Sinne einer vorzeitigen Alterung wirken und somit im ganzen das menschliche Leben verkürzen können, daß aber ein Beweis dafür heute weder aus den klinischen und tierexperimentellen Erfahrungen noch aus allgemeinen biophysikalischen und pathogenetischen Gesetzmäßigkeiten abgeleitet werden kann.

1. Vorzeitige Alterung und Lebensverkürzung durch ionisierende Strahlen

Eine lebhafte Diskussion dieses Themas wurde durch eine neuere Statistik ausgelöst, nach der die durchschnittliche Lebensdauer von Radiologen etwa 5 Jahre kürzer sein soll als die der amerikanischen Durchschnittsbevölkerung über 25 Jahre (*Sh. Warren*). Der frühzeitige Tod der Radiologen soll dabei nicht allein durch die bekannte Erhöhung der Leukämierate bedingt sein, sondern auch durch Häufung und frühzeitiges Auftreten der üblichen Alterskrankheiten, wie Arteriosklerose, Hypertonus und Herzleiden, und wird auf unspezifische Faktoren wie eine verminderte Infektabwehr und vorzeitige Alterungserscheinungen bezogen.

Wenn auch die Signifikanz der Statistik mit guten Gründen angezweifelt wurde (21, 22), so hat sie doch den Anstoß zu ausgedehnten weiteren Erhebungen gegeben, deren Ergebnis mit Spannung abzuwarten ist. Vorläufig sind wir auf eine Analyse von Mortalitätsstatistiken bestrahlter Tierserien angewiesen.

a) Die bekannten Überlebenskurven von Säugetieren (*Rajewsky* u. Mitarb., *Lorenz* u. Mitarb., *Spargo* u. Mitarb., *Evans* u. Mitarb., *Upton* u. Mitarb.) zeigen, daß die mittlere Überlebenszeit einer Tiergruppe eine stetige Funktion der Dosis ist, daß sie auch bei kleinen Dosen (etwa 20 r bei einmaliger Bestrahlung und etwa 1 r/d bei Dauerbestrahlung) nachweislich verkürzt ist und daß sie erst bei noch geringerer Strahlenbelastung allmählich in die normale Lebenszeit der unbestrahlten Kontrolltiere übergeht. Wiederholt wurde eine lebensverlängernde Wirkung von Dauerbestrahlungen mit Dosisleistungen um 0,1 r/d beobachtet. Die Bestimmung der mittleren Überlebenszeit einer bestrahlten Population läßt jedoch noch eine Reihe von Fragen unbeantwortet, die erst durch verfeinerte statistische Methoden angegangen werden können.

Goven und *Stadler* bestrahlten 40 Tage alte Mäuse einmalig mit Dosen von 20–950 r. Zur statistischen Auswertung des Letaleffektes haben die

Autoren zu verschiedenen Zeitpunkten nach Bestrahlung die Lebenserwartung der jeweils noch überlebenden Tiere bestimmt. Schon bei den kleinsten der geprüften Dosen ist die Lebenserwartung in den ersten 200 Lebenstagen gegenüber Kontrolltieren vermindert. Bei den höheren Dosen steigt sie naturgemäß nach der Phase der akuten Mortalität wieder stark an, bleibt aber auch dann für das ganze weitere Leben in einem von der Dosis abhängigen Grade kleiner als bei den Kontrolltieren. Aus der Differenz zwischen der Lebenserwartung der bestrahlten und unbestrahlten Tiere zu jedem Zeitpunkt ihres weiteren Lebens wird erkennbar, daß nach kleinen Dosen zeitweilig die Lebenserwartung vergrößert sein kann, im ganzen aber ist sie auch bei einer Einzeldosis von 20 r schon signifikant vermindert. Durch Extrapolation kommen die Autoren zu der Schlußfolgerung, daß die mittlere Lebenserwartung von 70 Tage alten Mäusen, die bei ihren Kontrolltieren 515 Tage beträgt, um 0,15 Tage pro r vermindert wird (wobei die akute Mortalität unberücksichtigt ist). Nähme man an, daß auch die durchschnittliche menschliche Lebenserwartung um einen proportionalen Betrag gekürzt wurde, so würde das etwa 4 Tage pro r bei einem 70jährigen Leben bedeuten – ein Wert, wie er annähernd auch auf Grund anderer Voraussetzungen verschiedentlich geschätzt wurde. Besonders wichtig ist die Beobachtung, daß bei einmaligen Dosen über 300 r die Spätmortalität nicht mehr linear mit der Dosis, sondern wesentlich stärker ansteigt. Die Annahme ist nahelegend, daß es zwei verschiedene Arten von letalen Strahlenschäden gibt, und zwar erstens solche, die unabhängig von der Schwere des akuten Strahlenschadens zu einer Verkürzung der Lebenszeit führen und für die, ähnlich wie für Genmutationen, eine lineare Dosisabhängigkeit besteht, und zweitens Spätfolgen der akuten Strahlenschädigung, die wie diese einen Schwellenwert der Dosis und eine Abhängigkeit von der zeitlichen Dosisverteilung aufweisen. Auch *Sacher* kommt zu den gleichen Schlußfolgerungen. Der Autor geht von der Feststellung aus, die *Gompertz* vor hundert Jahren gemacht hat, daß die Mortalitätsrate einer Population stetig mit dem Alter zunimmt, und zwar so, daß die Auftragung des Logarithmus der Mortalitätsrate gegen das Lebensalter annähernd eine Gerade ergibt (unter Vernachlässigung der Jugendsterblichkeit). Seine Auswertung von Mäuseexperimenten anderer Autoren zeigt, daß eine einmalige Bestrahlung (200–700 r) diese «Gompertz-Gerade» der unbestrahlten Kontrolltiere um einen dosisabhängigen Betrag nach oben verschiebt, so daß also die Wirkung einer bestimmten Strahlendosis der Alterung der Tiergruppe um einen bestimmten Zeitraum gleichgesetzt werden kann.

Unter Dauerbestrahlung (0,11–8,8 r/d) verläuft die Gerade um so

steiler, je höher die Dosisleistung ist. Dabei kann die Sterblichkeit der Tiere anfangs allerdings geringer sein – ein bereits erwähntes Phänomen, das von *Sacher* auf eine vorübergehend erhöhte Resistenz der bestrahlten Tiere gegenüber Infekten zurückgeführt wird.

Wir sehen in dieser Analyse einen vielversprechenden Ansatz zum Verständnis der Strahlenmortalität in ihrem Verhältnis zum allgemeinen Problem des Alterns und Sterbens, wollen uns aber des vorläufig noch spekulativen Charakters solcher Kalkulationen bewußt bleiben, vor allem, wenn wir an eine Übertragung auf menschliche Verhältnisse denken.

b) Der unmittelbare pathologisch-anatomische Beitrag zum Problem der Strahlenspätchäden nach geringen Strahlenbelastungen ist, wie gesagt, spärlich. Die meisten chronischen krankhaften Veränderungen wurden bei Tier und Mensch nur nach relativ hohen Dosen beobachtet und treten sicher auch zum Teil nur nach Erreichen einer bestimmten Gesamtdosis auf. So wissen wir zwar, daß schon sehr kleine Strahlendosen (15 r) im Tierexperiment eine nachweisliche Linsentrübung hervorrufen können (*Upton* u. Mitarb.), daß aber ein das Sehvermögen des Menschen beeinträchtigender Effekt nicht unter 200 rad Röntgen- oder γ -Strahlung zu erwarten ist. Die relativ höhere biologische Wirksamkeit von Neutronen, besonders hinsichtlich dieses Effektes, ist jedoch zu beachten.

Bei anderen Spätchäden sind wir noch völlig im unklaren darüber, ob und in welchem Ausmaß sie bei kleinen Strahlendosen zu erwarten sind und inwieweit sie von dem Auftreten und dem Grade einer akuten Strahlenschädigung der entsprechenden Organe oder Organsysteme abhängen. Dies gilt vor allem für die aplastische Anämie, die sowohl bei Radiologen als auch nach Vergiftung mit radioaktiven Substanzen beobachtet wurde.

Es ist auffällig, daß gelegentlich auch bei strahlenbelasteten Personen, bei denen über lange Zeiträume hin regelmäßig das Blutbild untersucht wurde, ohne frühere auffällige Schwankungen der Werte wie aus heiterem Himmel ein Zusammenbruch des hämatopoetischen Systems einsetzt und innerhalb von Wochen und Monaten zum Tode führt. Wir wissen nicht, ob und wie die Wahrscheinlichkeit für ein solches letales Spätereignis mit den Vorgängen gekoppelt ist, die den akuten Blutbildveränderungen zugrunde liegen. Es ist naheliegend anzunehmen, daß jede Bestrahlung außer einer reversiblen und reparablen Störung der Hämatopoese auch eine irreversible Schädigung der Stammzellen verursacht, daß diese bei nicht zu hohen Dosen lange Zeit kompensiert bleiben und erst zu einem späteren Zeitpunkt im Zuge der altersbedingten Einengung der zellulären Reproduktion oder unter zusätzlichen Belastungen zum Zusammenbruch führen kann.

Die vorzeitige Alterung als Bestrahlungsfolge ist ein schwer faßbares Phänomen, schon deshalb, weil der Vorgang des natürlichen Alterns noch weitgehend unbekannt ist. Wir müssen uns darauf beschränken, einzelne chronische Strahlenschäden mit bestimmten Alterungssymptomen zu vergleichen.

Wie beim «natürlichen» Altern kommt auch bei den chronischen Strahlenschäden der Gewebe und des Organismus im ganzen dem *Blutgefäß-Bindegewebs-System* eine wesentliche Rolle zu. Die Kapillarveränderungen an Röntgenologenhänden sind nicht strahlenspezifisch, sondern gleichen denen an Greisen Händen. *Tsuzuki* berichtet über ähnliche Veränderungen an den Arteriolen und Kapillaren bei heute noch überlebenden Atombombengeschädigten. Dabei kann nicht entschieden werden, ob es sich um eine direkte Schädigung der Gefäße durch die Strahlung handelt, oder ob sich die Allgemeinschädigung des Organismus bevorzugt an diesen manifestiert. Bei Mäusen wurde als Folge einer einmaligen subletalen Dosis von Röntgen- und γ -Strahlen nach 1–1½ Jahren eine Häufung von Nephrosklerose mit Hypertonus beobachtet und bei stärker geschädigten Tieren fanden sich auch entzündliche und degenerative Veränderungen an den Arterien und Arteriolen anderer Organe (*Furth* u. Mitarb., *Benett* u. Mitarb.). Sowohl nach stärkerer Lokalbestrahlung als auch in Spätstadien nach Ganzkörperbestrahlung zeigt das Bindegewebe alterungsartige Rückbildungserscheinungen mit Zellverarmung und hyaliner Faserdegeneration (46).

Gekoppelt mit den mesenchymalen Veränderungen ist eine mehr oder weniger starke *Regression der jeweiligen parenchymatösen Zellen*. Die chronische Folge einer einmaligen oder langdauernden Strahlenbelastung, auch des erwachsenen Organismus, ist eine *Reduktion des Körpergewichts* und einzelner Organgewichte (vor allem von Hoden, Ovarien, Milz, Lymphknoten und Thymus und in geringerem Maße von anderen parenchymatösen Organen) (20). Von japanischer Seite wird über degenerative Veränderungen an den Ganglienzellen des Gehirns bei Spätopfern der Atomexplosionen berichtet, und zwar sollen dabei diejenigen Zentren bevorzugt betroffen sein, die auch im Alter am ehesten befallen werden. In den anderen Organen sind degenerative Spätveränderungen bei nicht zu hohen Dosen spärlich; die Reduktion der Organgewichte beruht vermutlich mehr auf einer verminderten Zellzahl infolge *reduzierter Zellneubildung*.

Gleichzeitig wird auch die *synthetische* und *metabolische Aktivität* durch Strahleneinwirkung eingeengt – ganz in Analogie zu Alterungsvorgängen. Eine besondere Rolle kommt der frühzeitigen *Involution* der hormonalen Systeme zu, die sich vor allem an Mäuseovarien schon nach sehr kleiner

Strahlenbelastung (weniger als 100 r bei einmaliger Bestrahlung und 0,1 r/d bei Dauerbestrahlung) nachweisen läßt (*Lorenz* u. Mitarb.).

Eine Reihe von Spätschäden kann als Folge dieser allgemeinen Reduktion der synthetischen, metabolischen und zellulären Aktivität aufgefaßt werden, so die bei bestrahlten Tieren beobachtete Minderung immunologischer Abwehrkräfte und die Häufung sogenannter Abnutzungskrankheiten. Eine sorgfältige Nachuntersuchung von Personen, die als Kinder den japanischen Atombombenexplosionen ausgesetzt waren, hat jedoch keine erhöhte Infektanfälligkeit aufdecken können (*Miller*). Vieles spricht dafür, daß vor allem bei relativ mäßiger Strahleneinwirkung diesen unspezifischen Involutionsprozessen eine größere Bedeutung zukommt als Krankheiten, die gemeinhin als unmittelbare Bestrahlungsfolgen angesehen werden. Auch *Blair* spricht von einem diffusen Zustand der Verschlechterung der Körperverfassung durch Bestrahlung, der als vorzeitige Alterung bezeichnet werden kann.

Wir nehmen also an, daß die chronische Strahlenwirkung in einer stetig mit der Dosis zunehmenden Verschlechterung aller, vieler oder einzelner besonders wichtiger physiologischer Leistungen besteht, die durchaus mit den altersbedingten Rückbildungserscheinungen vergleichbar ist, und daß auf Grund dieser Verschlechterung und der mit ihr verbundenen Herabsetzung der Kompensationsfähigkeit die Wahrscheinlichkeit letaler Störungen unspezifischer Art erhöht wird.

c) Im allgemeinen wird vorausgesetzt, daß der kindliche Organismus strahlenempfindlicher ist als der erwachsene. Ob dies auch für die Entwicklung von Strahlenspätschäden (mit Ausnahme strahleninduzierter maligner Erkrankungen) zutrifft, kann noch nicht gesagt werden, denn der höheren Empfindlichkeit wachsender Gewebe steht ihre größere Fähigkeit zur Restitution ausgleichend gegenüber. So ist zwar das wachsende Knochengewebe außerordentlich strahlenempfindlich, aber kompensatorische Wachstumsbeschleunigungen verhindern bei nicht zu hoher Strahlenbelastung eine bleibende Unterentwicklung der bestrahlten Knochenpartien (*Gauwerky*).

Sicher ist jedoch, daß im Embryonalstadium auch sehr kleine Strahlendosen, wenn sie in die kritischen Phasen der Organogenese fallen, zu Mißbildungen führen. Nach den Arbeiten der beiden *Russells* haben 50 r einen sichtbaren, 25 r einen schwachen Effekt auf Mäuseembryonen. Die Bedrohung des keimenden Lebens ist eine der ernstesten Gefahren, die bei jeder Strahlenexposition – sei es durch äußere Strahlenquellen, sei es durch Inkorporation radioaktiver Substanzen in den mütterlichen Organismus – zu berücksichtigen ist.

2. Zur Pathogenese des «Strahlenkrebses»¹

Die bedeutsamste Spätfolge einer Strahlenbelastung ist die Induktion oder Begünstigung malignen Wachstums.

Im folgenden versuchen wir zu zeigen, daß auch Pathogenese und Dosisbeziehung dieser Erkrankungen, die wir der Kürze halber unter dem Begriff «Strahlenkrebs» zusammenfassen, noch so ungeklärt sind, daß die karzinogene Gefahr der ionisierenden Strahlen nur innerhalb sehr weiter und unscharfer Grenzen abgeschätzt werden kann. Immerhin läßt sich wenigstens schon sagen, daß die Strahlung auf durchaus verschiedenen Wegen und über sehr mannigfaltige Mechanismen in das maligne Geschehen eingreifen kann, und daß dabei jeweils verschiedene Dosisbeziehungen bestehen.

Die strahleninduzierte Leukämie wird im Rahmen dieses Symposiums von anderer Seite behandelt, so daß auf ihre Darstellung weitgehend verzichtet werden kann.

a) *Tumoren nach starker Lokalbestrahlung.* Der klassische Röntgenkrebs der Haut, wie er vor allem in den Anfangszeiten der Strahlenmedizin nach therapeutischer Massivbestrahlung und als Berufskrankheit bei vielen Pionieren der Radiologie aufgetreten ist, aber auch die selteneren epithelialen Geschwülste anderer stark bestrahlter Organe und die strahlenerzeugten intra- und extraskelletalen Sarkome haben trotz ihrer jeweiligen orts- und organspezifischen Besonderheiten folgendes gemeinsam: Die Tumoren entstehen nur auf dem Boden eines schweren chronischen Gewebeschadens, der sich im Anschluß an eine akute «Strahlenverbrennung» oder wie beim Berufskrebs der Radiologen nach Summation vieler kleiner Strahlenbelastungen ausbildet, so die Karzinome und Sarkome der Haut nur im Bereich der alten Strahlennarben und Geschwüre oder das Knochensarkom nur im Bereich der chronischen «Strahlenosteitis». Der Zustand der Gewebe ist ausgezeichnet durch einen schleichenden oder in Schüben verlaufenden Zelluntergang, meist geringfügige entzündliche Reaktionen, Vernarbungen und eine ständige unzulängliche und fehlerhafte Regeneration mit Dys-, Hyper- und Metaplasie. Stets ist an dem pathologischen Geschehen nicht nur das ortsständige Parenchym, sondern auch das Blutgefäß- und Bindegewebsystem beteiligt. Endarteriitische Prozesse und hyalinfettige Degeneration der übrigen Wandschichten mit Durchblutungsstörungen schaffen ein chronisch verändertes Gewebemilieu, dessen Folgen sich dem primären Zellschaden überlagern. Man kann von einer Präkanzerose sprechen, wenn man darunter einen Zustand versteht, der zwar Voraus-

¹ Zum Teil bereits veröffentlicht in (17) und (18); dort auch ausführlichere Literaturhinweise.

setzung für den Strahlenkrebs ist, aber nicht zwangsläufig zu ihm führt.

Ein solcher Gewebeschaden wird nur durch beträchtliche Strahlendosen hervorgerufen. Sie betragen in allen Fällen von Hautkrebs, bei denen Dosisangaben vorliegen, mehr als tausend und meist einige tausend rad und liegen auch beim Knochensarkom in dieser Größenordnung (*Glücksmann* u. Mitarb., *Cade*). Jedoch scheinen unspezifische chronische Gewebsreize den Schwellenwert der Dosis herabsetzen zu können (*Shubik* u. Mitarb.).

Auch nach Inkorporation radioaktiver Substanzen durch Inhalation, perorale oder intravenöse Zufuhr entwickeln sich die Geschwülste am Orte der Ablagerung aus einem schwer strahlengeschädigten Gewebe. Dies gilt für die Osteosarkome der radiumvergifteten Leuchtzifferblattmaler oder der Personen, die früher in therapeutisch gedachten Trinkkuren Radium aufgenommen haben (*Martland, Looney*). Wie das Radium werden verschiedene seiner Folgeprodukte und solche des Thorium, sowie Uran, Plutonium und andere transurane Elemente und ferner eine Reihe von Elementen aus der Mitte des periodischen Systems im Knochen abgelagert. Von den Spaltprodukten, die bei einer Kernreaktion entstehen, ist eine ganze Reihe «osteotrop», wobei vor allem das langlebige Sr^{90} Beachtung verdient. So verschieden auf Grund ihrer chemischen und physikalischen Eigenschaften der Ablagerungsmodus und die Strahleneinwirkung aller dieser radioaktiven Stoffe auf das Knochengewebe sind, so können sie doch alle Knochensarkome hervorrufen. Der Knochen ist das kritische Organ, dessen Strahlenbelastung über die Gefährlichkeit einer radioaktiven Verseuchung z. B. durch den radioaktiven Fallout entscheidet. Das histopathologische Bild des Knochens hat dabei manches Gemeinsame mit dem beschriebenen präkanzerösen Zustand nach Bestrahlung von außen: Atrophische Prozesse, mit einer charakteristischen, auch im Röntgenbild nachweisbaren, fleckförmigen Osteoporose, Vernarbung mit Fibrose des Knochenmarks und der endostalen Oberflächen sowie atypische und heterotope Knochenneubildungen stellen den Boden dar, aus dem sich Sarkome entwickeln. Wie in der Strahlenhaut und gelegentlich an anderen strahlengeschädigten Organen (Schilddrüse, Mamma), besteht eine Tendenz zu multizentrischem Beginn des malignen Wachstums (*Lisco*).

An einem weiteren Sonderfall von Geschwülsten nach Inkorporation radioaktiver Substanzen sollen die gemeinsamen pathologischen Züge ihrer Entwicklung demonstriert werden: Im Zusammenhang mit den Forschungen über die Ursachen des sogenannten Schneeberger und Joachimsthaler Lungenkrebses haben *Rajewsky, Schraub* und *Kahlau*

gezeigt, daß sich in Mäusen bei ständigem Aufenthalt in radonhaltiger Atmosphäre Lungentumoren entwickeln, deren Häufigkeit und Malignität innerhalb gewisser Grenzen mit steigender Radonkonzentration zunimmt. Bei den Versuchen betragen die Radonkonzentrationen $3 \cdot 10^{-10}$ bis $3 \cdot 10^{-4}$ C/cm³. Bei einer Konzentration von etwa 10^{-9} C/cm³ betrug die mittlere Lebensdauer der Versuchstiere etwa 375 Tage. Eine Durchsicht der histologischen Präparate zeigt regelmäßig eine starke Atypie des Bronchialepithels neben mehr oder weniger starken entzündlichen Reaktionen. Neben papillären und tubulären Adenomen finden sich Karzinome, die teils vom Bronchialepithel, teils von gutartigen Tumoren ausgehen. Manchmal entdeckt man in der gleichen Lunge oder im gleichen Lungenlappen mehrere Geschwülste des gleichen oder verschiedenen Typs. Wiederholt konnte an mehreren Stellen der Beginn des infiltrierenden Wachstums vom atypischen oder metaplastischen Bronchialepithel aus beobachtet werden (siehe Abbildung in [17]). *Burijkina* hat nach einmaliger intratrachealer Zufuhr von 1,4 mC Ru¹⁰³O₂ histopathologische Lungenbefunde mit Geschwulstbildung erhoben, die praktisch identisch sind mit diesen Beobachtungen. Die Strahlendosen, die bei Inkorporation radioaktiver Substanz im Gewebe zustande kommen, sind schwer zu berechnen. *Evans* schätzt, daß bei 17jähriger Tätigkeit im Uranbergbau (was etwa der mittleren Latenzzeit der Lungentumoren entspricht) die Lunge bei einer Radonkonzentration von 3 mal 10^{-12} C/cm³ eine Strahlenbelastung von etwa 600 rep (also etwa 3000 rem) erleidet. Bei Einatmung radioaktiver Aerosole kann die Ablagerung auf den Bronchialschleimhäuten zu einer besonders grossen Strahlenbelastung mikroskopisch kleiner Bereiche führen. Das hat unmittelbar praktische Konsequenzen für die Abschätzung der mit dem radioaktiven Fallout verbundenen Gefahren. Wenn wir die inhomogene Verteilung z. B. durch Inhalation relativ weniger, aber hochaktiver Partikel vernachlässigen, so kommen wir zu der Schlußfolgerung, daß die derzeitige Verseuchung eine sehr geringe Strahlenbelastung durch Inhalation bedeutet. Sie könnte nur dann die Häufigkeit von Lungentumoren erhöhen, wenn der karzinogene Effekt der Strahlung keinen Schwellenwert der Dosis aufweisen würde. Nach dem histologischen Bild aber scheint es so zu sein, daß doch auch bei Inkorporation radioaktiver Substanzen erst eine schwere, nur durch relativ hohe Strahlendosen erzielbare Gewebeschädigung vorhergehen muß. So erhebt sich die Frage, ob nicht mikroskopisch kleine Bereiche mit einer über dem Schwellenwert liegenden Dosisbelastung Ausgangspunkt einer malignen Entartung sein können. Hierüber können noch keine Aussagen gemacht werden, denn wir wissen noch nicht, wie groß

der geschädigte Gewebereich sein muß, aus dem sich dann Geschwülste entwickeln. Das Gleiche gilt mutatis mutandis für die Wirkung von radioaktiven Substanzen, die im Knochen inhomogen abgelagert werden. Bevor diese Frage nicht experimentell geklärt ist, haben wir noch keine Möglichkeit zu entscheiden, ob die derzeitige Verseuchung mit Sr^{90} bereits imstande ist, die Rate für Knochentumoren (oder auch für die Leukämie) zu erhöhen. Auch die besten bisherigen Studien über die karzinogenen Wirkungen inkorporierter radioaktiver Substanzen, die eine lineare Abhängigkeit der Geschwulsthäufungen von der örtlichen spezifischen Aktivität zeigen (*Brues* u. Mitarb., *Schubert* u. Mitarb.) können darüber keine Auskunft geben, da die kleinsten geprüften Aktivitätsmengen immer noch etwa das Hundertfache der derzeitig als zulässig angesehenen Mengen betragen.¹

Die Erfahrungen über Geschwulstbildung beim Menschen nach therapeutischer Zufuhr künstlich radioaktiver Isotope sind spärlich und die nachgewiesenen Karzinomfälle traten alle nach beträchtlich hohen Dosierungen auf.

Auch hierbei erhebt sich jedoch die Frage, ob wir nicht beim kindlichen Organismus mit einer höheren Anfälligkeit gegenüber der karzinogenen Strahlenwirkung rechnen müssen.

Bisher haben wir dafür zwei recht bedenkliche Hinweise: Nach einer Statistik von *Simpson* und *Hempelmann* wurde bei 1 502 Personen, die im kindlichen Alter meist wegen Thymushyperplasie am Halse bestrahlt worden waren, eine Häufung von Leukämien, Schilddrüsenkarzinomen und Osteosarkomen der Schulterregion beobachtet. Die Dosen lagen bei den Leukämiefällen oberhalb von 150 r und bei den Geschwülsten oberhalb von 250 r und in keinem Fall über 700 r (Hautdosen).

Nach einer Statistik von *Stewart* u. Mitarb. konnte in Fällen kindlicher Leukämie häufiger als bei anderen Kindern eine abdominale Röntgenuntersuchung der Mutter während der Schwangerschaft nachgewiesen werden. Es ist also sehr wohl möglich, daß beim kindlichen Organismus der Schwellenwert der karzinogenen Strahlendosis niedriger liegt als beim Erwachsenen, daß vielleicht gerade im Sonderfalle der Leukämie schon wenige Dosisseinheiten die Erkrankungswahrscheinlichkeit erhöhen.

b) *Tumoren nach Ganzkörperbestrahlung.* Den bisher besprochenen Ge-

¹ Eine außerordentlich aufschlußreiche Auswertung von Tierexperimenten (9–11) zur Frage der sarkomogenen Wirkung osteotroper Radioisotope, die *Lamerton* eben vorgelegt hat, sei nachträglich eingefügt: Nach seinen Berechnungen wirkte die Zufuhr von Sr^{90} , Sr^{89} , Ca^{45} und Ra^{226} erst dann geschwulsterzeugend, wenn eine Dosis von 2 000–3 000 rad überschritten wurde, und nur im Falle von Pu^{239} lag dieser Wert bei etwa 150 rad.

schwülsten auf dem Boden eines schweren lokalen Gewebeschadens ist die Häufung von Tumoren gegenüberzustellen, die nach Überstehen einer einmaligen oder dauernden Ganzkörperbestrahlung im Tierexperiment beobachtet wurde. Die Strahlendosen, nach denen die spontane Rate verschiedener Tumoren, wie Lymphosarkome und andere Tumoren des retikulären Gewebes, Mamma- und Ovarialtumoren, signifikant erhöht ist, liegen um Größenordnungen niedriger als bei den bisher besprochenen Fällen von Strahlenkrebs, und schon deshalb muß man annehmen, daß die Strahlung hierbei in anderer Weise in die Karzinogenese eingreift.

Nach den Versuchen von *Lorenz* u. Mitarb. treten manche Tumoren schon bei den niedrigsten bisher geprüften Dosen und Dosisleistungen (etwa 50 r bzw. 0,11 r/d) vermehrt auf. Mit zunehmender Strahlenbelastung nimmt die Tumorfrequenz zu und gleichzeitig verkürzt sich die Latenzzeit. Es muß also die Möglichkeit diskutiert werden, daß jede auch noch so kleine Strahlenbelastung die Tumorerwartung erhöht, daß also ähnliche Dosisverhältnisse wie bei den genetischen Strahlenwirkungen bestehen. Jedoch scheint die Anfälligkeit für strahlenbedingte Ovarialtumoren eine Besonderheit der Spezies Maus zu sein, da sie bei anderen Laboratoriumstieren nicht nachgewiesen werden konnte.

c) Aus dem bisherigen experimentellen Material ergeben sich nur Andeutungen über die Wege, auf denen ionisierende Strahlen die Karzinogenese beeinflussen können. Der klassische Strahlenkrebs nach lokaler Bestrahlung entwickelt sich nur aus einem durch hohe Dosen schwer geschädigten Gewebe und unterscheidet sich nicht von Geschwülsten, die bei einem anderweitig verursachten chronischen Gewebeschaden auftreten können. Der fehlerhaften Regeneration innerhalb des strahengeschädigten Gewebsbereiches kommt dabei sicher im Sinne von *Fischer-Wasels* eine besondere Bedeutung zu. Es ist nicht bewiesen, daß dabei die Strahlung als echtes karzinogenes Agens wirkt, das direkt die Zellen des Ausgangsgewebes «kanzerisiert», etwa durch eine somatische Mutation. Wenn auch eine solche Möglichkeit nicht auszuschließen ist, erscheint es uns doch als voreilig, den Strahlenkrebs in summa als Beleg für die Mutationstheorie der Krebsentstehung anzuführen.

Die Häufung von Tumoren nach einmaliger oder dauernder Strahlenexposition des Körpers im ganzen oder in größeren Bereichen ist vermutlich auf viele zusammenwirkende Mechanismen zurückzuführen. Die Gesamtzahl mancher Tumoren in einer bestrahlten Tierpopulation wird dabei oft gar nicht vermehrt, sondern nur das Auftreten der Geschwülste zeitlich vorverlegt (*Dehringer* u. Mitarb.), so daß man geneigt ist, diesen Effekt mit der vorzeitigen Alterung der bestrahlten Tiere in Zusammenhang zu bringen.

Das Auftreten von Geschwülsten in hormonproduzierenden und hormongesteuerten Organen spricht dafür, daß der strahlenbedingten Störung des hormonalen Gleichgewichts eine größere Bedeutung zukommt als der direkten lokalen Einwirkung auf das Muttergewebe.

Die generelle Strahlenschädigung des Organismus scheint die Entwicklung von Geschwülsten begünstigen zu können, was besonders eindrucksvoll aus den Experimenten von *Kaplan* hervorgeht, der bei bestrahlten thymektomierten Mäusen eine Entwicklung von Lymphomen aus unbestrahlten Thymustransplantaten beobachtete. Selbst die Übertragung eines leukämogenen Faktors aus zellfreien Tumorextrakten ist erfolgreicher, wenn die Wirtstiere vorbestrahlt werden (*Graffi*). In Analogie zu einer Einteilung, die *Butenandt* für die verschiedenen chemischen Agentien vorgeschlagen hat, kann man somit sagen, daß ionisierende Strahlen sowohl krebserzeugend im engeren Sinne als auch indirekt krebserzeugend wirken können, und man kann dem hinzufügen, daß sie auch durch eine unspezifische Schädigung des Wirtsorganismus das Krebswachstum fördern können.

In allen Fällen kann eine durchaus verschiedene Relation zur Strahlendosis und vor allem auch zur zeitlichen Dosisverteilung bestehen, und es ist nicht ausgeschlossen, daß für einzelne dieser karzinogenen Mechanismen kein unterer Schwellenwert der wirksamen Dosis existiert.

Für den Menschen ist eine allgemeine Erhöhung der Tumordiathese durch chronische Strahlenbelastung nicht nachgewiesen. Wir haben aber mit dieser ungünstigen Möglichkeit zu rechnen und müssen deshalb und in Hinblick auf die ebenfalls noch unbewiesene aber mögliche Beeinflussung der Alterungsprozesse und der Lebensdauer und auf die besondere Empfindlichkeit kindlicher und embryonaler Organismen auch vom somatischen Standpunkt aus fordern, daß die Strahlenbelastung des Menschen so niedrig wie möglich gehalten wird.

Zusammenfassung

Strahlenspätchäden können Folgen der lokalen oder generalisierten Frühschäden sein und zeigen dann wie diese einen Schwellenwert der Dosis und einen deutlichen Zeitfaktor; andere können sich unabhängig von Art und Grad der Frühschäden entwickeln, haben eine ähnliche Dosisbeziehung wie genetische Strahlenwirkungen und sind offenbar auf irreversible Veränderungen molekularer oder zellulärer Einheiten zurückzuführen, die sich erst im Laufe des weiteren Lebens und Alterns manifestieren.

Auch die strahlenbedingten Geschwülste lassen eine analoge pathogenetische Unterscheidung zu:

Der klassische Strahlenkrebs, wie er nach therapeutischer Bestrahlung oder als Berufskrankheit auftritt, ist dadurch charakterisiert, daß er nur im Bestrahlungsbereich, und zwar nur auf dem Boden eines schweren chronischen Gewebeschadens, also erst nach beträchtlichen Strahlendosen oder bei zusätzlicher unspezifischer Schädigung auftritt. Dies gilt für den Strahlenkrebs der Haut, die selteneren Strahlengeschwülste innerer Organe und für intra- und extraskelettale Strahlensarkome. Auch die Geschwülste nach Inkorporation radioaktiver Substanzen entwickeln sich in prinzipiell gleicher Weise aus einer Art strahlenbedingter Präkanzerose am Orte der Ablagerung. Dies wird histologisch an der chronischen Lungenschädigung und anschließenden malignen Entartung unter Radoneinwirkung demonstriert. Identische Vorgänge beschreiben andere Autoren nach Inhalation künstlich radioaktiver Substanzen. Zum Vergleich wird die Entwicklung von Osteosarkomen nach Inkorporation osteotroper Radioisotope diskutiert. Auch bei Inkorporation sehr kleiner Mengen radioaktiver Substanz können möglicherweise mikroskopisch kleine Depots, die autoradiographisch demonstriert werden, zum Ausgangspunkt maligner Entartung werden.

Dem Strahlenkrebs nach hohen lokalen Strahlendosen steht gegenüber die im Tierversuch erwiesene Erhöhung der Spontanrate zahlreicher Tumoren nach Bestrahlung des ganzen Organismus oder größerer Körperbereiche. Dosis- und Zeitfaktorrelation und Histologie weisen auf andersartige karzinogene Wirkungsmechanismen hin, wobei sowohl an eine direkte karzinogene Wirkung als auch an eine unspezifische Begünstigung der Geschwulstentwicklung zu denken ist und für beides experimentelle Hinweise bestehen. Beim Menschen ist eine solche dosisabhängige Erhöhung der generellen Tumordiathese noch nicht erwiesen. Die Abschätzung der Gefahren, die mit einer Erhöhung der natürlichen Strahlenbelastung verbunden sind, hängt davon ab, ob es wirklich auch beim Menschen, wie vielfach vorausgesetzt wird, Strahlenspätchäden gibt, die eine lineare Dosisabhängigkeit ohne Schwellenwert haben.

Résumé

Les altérations tardives dues aux rayons peuvent survenir à la suite de lésions locales ou générales immédiates et sont aussi liées à une valeur liminaire de la dose et au facteur temps; d'autres lésions tardives peuvent, par contre, se développer indépendamment du genre et du degré des lésions primaires, peuvent avoir une même relation de dose à effet que les lésions du patrimoine génétique et sont probablement dues à des modifications irréversibles d'éléments cellulaires ou moléculaires, et qui ne se manifestent qu'au courant de la vie.

De même, les tumeurs par irradiation permettent de faire une classification pathogénétique analogue :

Le cancer par radiations classique, qui survient après une irradiation thérapeutique ou comme maladie professionnelle, se caractérise par le fait qu'il n'apparaît que dans la zone irradiée et qu'à la suite d'une altération chronique importante des tissus, donc seulement après des doses importantes d'irradiation, ou après une altération subséquente non spécifique. Ceci s'applique au cancer par radiations de la peau, aux cancers par radiations d'organes internes, beaucoup plus rares, et aux sarcomes par radiations des os ou des tissus mous. De même, les tumeurs qui se développent après incorporation de substances radioactives, le font selon les mêmes règles sur la base d'une précancérose locale induite par l'irradiation ionique au lieu du dépôt de la substance radioactive. On en trouve une démonstration caractéristique dans l'histologie de l'altération chronique du poumon, due à l'effet du radon et suivie souvent de dégénérescence maligne. Certains auteurs décrivent des modifications identiques après inhalation de substances radioactives. A titre de comparaison l'auteur discute le développement d'ostéosarcomes après incorporation de radio-isotopes ostéotropes. L'incorporation de très petites quantités de substances radioactives peut aussi donner lieu à des dépôts microscopiques, qui peuvent être mis en évidence par l'autoradiographie et qui sont alors le point de départ de tumeurs malignes.

A l'opposé du cancer par radiations après de hautes doses locales de rayons, on trouve dans l'expérimentation chez l'animal l'augmentation du nombre moyen des tumeurs spontanées après irradiation de tout l'organisme ou de grandes surfaces du corps. Le rapport entre les doses, la durée et l'histologie font supposer d'autres mécanismes carcinogènes, qui comprennent aussi bien une action carcinogène directe, qu'une irritation non spécifique favorisant l'apparition de tumeurs ; des résultats expérimentaux confirment les deux possibilités. Pourtant chez l'homme, on n'a pas encore pu mettre en évidence une relation entre une diathèse carcinogène et les doses d'irradiation. On admet souvent «a priori», chez l'homme, des lésions tardives dues aux rayons, qui auraient alors une relation directe linéaire avec la dose de rayonnement, mais sans valeur liminaire. Si cette supposition se confirme, on aura une base d'évaluation de la menace résultant, pour l'homme, de l'augmentation du taux des radiations.

Summary

Late effects from irradiation may be the result of local or generalised immediate damage and then shows a threshold-value of the dose and a

definite time intensity factor. Other late symptoms of damage may develop independently of the nature and degree of the immediate damage and may have a similar relation to the dose as genetic radiation effects. These forms of damage appear to be due to irreversible changes of molecular or cellular units which manifest themselves only later in life and in connection with ageing processes. Also tumors caused by irradiation show an analogous pathogenetic difference:

Classical radiation cancer, as it appears after therapeutic irradiation or as professional disease, is characterised by the fact that it occurs only in the region of irradiation and especially only on the site of a severe chronic tissue damage, that is only after considerable doses of irradiation or with additional non-specific damage. This is true for radiation cancer of the skin, for the rarer radiation tumors of the inner organs, and for intra- and extra-skeletal radiation sarcoma. Also the tumors caused by the incorporation of radioactive substances develop in principle in the same way from a sort of radiation induced precancerosis on the site of deposition. This is demonstrated histologically on chronic lung damage and subsequent malignant degeneration due to radon exposure. Identical processes are described by other authors after inhalation of artificial radioactive substances. For comparison, the development of osteosarcoma after incorporation of bone seeking radioisotopes is discussed. Also by incorporation of very small amounts of radioactive substances, microscopically small depots, which can be demonstrated radiographically, may possibly become the starting point of a malignant degeneration.

In contrast to radiation cancer after high local doses of irradiation, animal experiments have shown an increase in spontaneous rate of numerous tumors after irradiation of the entire organism or of larger portions of the body. Dose-effect relation and time intensity factor as well as histology indicate different types of carcinogenic mechanisms, whereby both a direct carcinogenic action and also a non-specific furthering of tumor development are probable, and for both there is experimental support.

Such an increase in the general tumor diathesis depending on the dose has not yet been shown in humans. It is often assumed a priori that also some late effects of radiation in man have a linear dependency on dose without threshold value. The evaluation of the hazard to man arising from an increase in radiation level will depend on the truth of this assumption.

1. *Benett, L. R., Castain, S. M., Flint, J. S., Hansen, R. A., und Lewis, A. E.:* *Radiology* **61**, 411 (1953).

2. Blair, H. A.: Proc. Int. Conf. Genf **11**, 118 (1955).
3. Brues, A. M.: Advanc. biol. med. Phys. **2**, 171 (1951).
4. Burijkina, L. D.: in «Material zur Toxikologie radioaktiver Substanzen». Medgis, Moskau 1957 (russisch).
5. Cade, St.: Brit. J. Radiol. **30**, 393 (1957).
6. Dehringer, M. K., Lorenz, E., und Uphoff, D. E.: J. nat. Cancer Inst. **15**, 431 (1955).
7. Evans, R. D.: Unio Int. contra Cancr. Acta **6**, 1229 (1950).
8. Evans, T. C.: Radiology **50**, 811 (1948).
9. Finkel, M. P.: Proc. Soc. exp. Biol. **83**, 494 (1953).
10. Finkel, M. P., Lisco, H., und Brues, A. M.: Report ANL-5378, 106 (1955).
11. Finkel, M. P., und Scribner, G. M.: Report ANL-5597, 16 (1956).
12. Furth, I., Upton, A. C., und Christenberry, K. W.: Radiology **63**, 562 (1954).
13. Gauwerky, F.: Habilitationsschrift, Hamburg 1956.
14. Glücksmann, A., Lamerton, L. F., und Mayneord, W. V.: Cancer. Hrsg. R. W. Raven, Butterworth, London 1957.
15. Goven, I. W., und Stadler, I.: J. exp. Zool. **132**, 133 (1956); Proc. Int. Conf. Genf **11**, 105 (1955).
16. Graffi, A., und Krischke, W.: Naturwiss. **43**, 333 (1956).
17. Hug, O.: Strahlentherapie **102**, 546 (1957).
18. Hug, O., und Feine, U.: in «Wissenschaftliche Grundlagen des Strahlenschutzes», hrsg. von B. Rajewsky, Karlsruhe 1957.
19. Kaplan, H. S.: Cancer Res. **14**, 535 (1954).
20. Kohn, H. I., Kallman, R. F., und Berdjis, Ch. C.: Radiat. Res. **7**, 407 (1957).
21. Lamerton, L. F.: Brit. J. Radiol. **31**, 229 (1958).
22. Lewis, E. B.: Science **125**, 965 (1957).
23. Lisco, H.: Ciba Found. Symp. on Bone Structure and Metabolism, p. 272 (1956).
24. Looney, W. B.: Amer. J. Roentgenol. **72**, 838 (1954); **75**, 559 (1956).
25. Lorenz, E., Heston, W., Dehringer, M., und Eschenbrenner, A. B.: Radiology **49**, 274 (1947).
26. Lorenz, E., Hollcroft, J. W., Miller, E., Congdon, C. C., und Schweisthal, R.: J. nat. Cancer Inst. **15**, 1049 (1955).
27. Martland, H. S.: Amer. J. Cancer **15**, 2435 (1931).
28. Miller, R. W.: Pediatrics **18**, 1 (1956).
29. Rajewsky, B., Heuss, O., und Aurand, K.: Z. Naturf. **8b**, 157 (1953).
30. Rajewsky, B., Schraub, A., und Kahlau, G.: Naturwiss. **31**, 170 (1943).
31. Russell, L. B., und Russell, W. L.: Radiology **58**, 369 (1952).
32. Russell, L. B., und Russell, W. L.: Proc. Int. Conf. Genf **11**, 175 (1955).
33. Sacher, G.: J. nat. Cancer Inst. **15**, 1125 (1955).
34. Sacher, G.: Radiology **67**, 250 (1956).
35. Sacher, G.: Radiat. Res. **8**, 187 (1958).
36. Shubik, P., Goldfarb, A. R., Ritchie, A. C., und Lisco, H.: AECU-2471 (1952).
37. Simpson, C. L., Hempelmann, L. H., und Feller, L. M.: Radiology **64**, 840 (1955).
38. Simpson, C. L., und Hempelmann, L. H.: Cancer **10**, 42 (1957).
39. Spargo, B., Bloomfield, I. R., Glotzer, E. J., Gordon, E. L., und Nicholl, C.: J. nat. Cancer Inst. **12**, 615 (1951).
40. Schubert, G., Künkel, H. A., Overbeck, L., und Uhlmann, G.: Strahlentherapie **100**, 335 (1956).
41. Stewart, A., Webb, I., Giles, D., und Hewitt, D.: Lancet **2**, 447 (1956).
42. Tsuzuki, M.: Proc. Int. Conf. Genf **11**, 130 (1955).
43. Upton, A. C., Christenberry, K. W., und Furth, I.: Arch. Ophtal. **49**, 164 (1953).
44. Upton, A. C., Congdon, Ch. C., und Hollaender, A.: Atompraxis **3**, 1 (1957).
45. Warren, Sh.: J. Amer. med. Ass. **162**, 464 (1956).
46. Zakutinskij, D. J.: Med. Radiol. (Mosk.) **2**, 22 (1957).