

# moderne medizin

J 6855 DX  
ISSN 0344 5836

**13/14/80**

8. Jahrgang, 18. Juli

**Reisehepatitiden:  
Am meisten  
gefährdet sind  
jüngere Menschen  
aus Industrieländern**

**Der kardiale Notfall:  
Leitsymptome und  
Sofortmaßnahmen**

**Eisenmangel-  
anämien: Im Labor  
differenzieren**

**Therapie-Forum:  
Über Kartoffel-Ei-  
Diät bei chronischer  
Niereninsuffizienz**

**Referate aus der  
Weltliteratur der**

*Medizin*



**EDITORIAL**

**Die Hepatitis, ein internationales Problem**  
F. Deinhardt, München 619

**FORTBILDUNG**

**Reisehepatitiden**  
M. Mörl und H.-J. Herrmann,  
Bad Mergentheim 622

**Die Arthroskopie als diagnostische Maßnahme bei unklaren Kniegelenksbeschwerden**  
J. Port, E. Hertel, W. Klein und  
B. Manz, Wuppertal und Köln 626

**Der kardiale Notfall**  
L. Goedel-Meinen, K. L. Froer und  
W. Rudolph, München 628

**Pigmentstörungen der Haut (III)**  
W. Born, Freiburg 634

**Diagnostische Hinweise zur Erkennung der hypertrophisch-obstruktiven Kardiomyopathie**  
E. Köhler und H. Kuhn,  
Düsseldorf 639

**RUBRIKEN**

**Essentiell** 620

**60-Sekunden-Quiz** 625

**Der Notfall** 647

**Praxis-Labor** 649

**Arzneimittelreport** 653

**Therapie-Forum** 657

**Kongreßbericht** 659

**Aktueller Kommentar** 672

**Röntgen-Quiz** 674

**Impressum** 674

**REFERATE**

**Stoffwechsel**  
Diabetes mellitus:  
Kardiovaskuläre Symptome bei  
Diabetiker häufiger 662  
*Bassen-Kornzweig-Syndrom:*  
Betalipoproteine fehlen 662

**Unfallchirurgie**  
Motorradunfälle: Untere Extremität  
am häufigsten betroffen 663

**Infektionen**  
Soor: Durch Langzeittherapie mit  
Steroid-Aerosol 663

**Pädiatrie**  
Kinderpsychiatrie:  
Pubertätsmagersucht zunehmend  
häufiger 664  
Sekundärer Hodenhochstand:  
Genauo behandlungsbedürftig wie  
primäre Fehllage 664

**Dermatologie**  
Terminale Niereninsuffizienz:  
Hautveränderungen bei  
Langzeithämodialyse 667

**Herz-Kreislauf**  
Therapierefraktäre Hypertension:  
Minoxidil als neue  
Behandlungsmöglichkeit 667  
Hypertension: Ist bei Behandlung  
mit Diuretika Salzeinschränkung  
erforderlich? 667

**Arbeitsmedizin**  
Berufskrankheiten:  
Gesundheitsschäden bei  
Holzarbeitern 668

**Gastroenterologie**  
Pankreopathie: Hyperamylasämie  
bei Alkoholintoxikation nicht  
beweisend für Pankreatitis 668

**Urologie**  
Chronische Niereninsuffizienz:  
Keine generelle  
Kochsalzeinschränkung 668

**Chirurgie**  
Akutes Abdomen: Schnellstmögliche  
operative Therapie verhindert  
letalen Ausgang 669  
Präoperative Enthaarung: Rasur  
fördert Wundheilungsstörungen 669  
Meralgia paraesthetica: Eine nicht  
seltene Komplikation bei  
Spongiosaentnahme aus dem  
Beckenkamm 669

**Gynäkologie**  
Aktinomykose: IUP — ein  
Wegbereiter der Infektion 670

**Onkologie**  
Zytostatikatherapie:  
Adriamycin-Kardiomyopathie —  
subklinischer Verlauf ist häufig 670  
Multiple Neoplasmen: Nimmt ihre  
Häufigkeit zu? 671  
Metastasierendes Mammakarzinom:  
Gestagen und Anti-Östrogene  
anwenden 671

**Handelsformen und Preise:** 30 Tabletten à 1 mg DM 15,40, 100 Tabletten à 1 mg DM 43,60, 30 Tabletten à 2 mg DM 23,15, 100 Tabletten à 2 mg DM 65,30, 30 Tabletten à 5 mg DM 43,25, 100 Tabletten à 5 mg DM 122,15.

**Zusammensetzung:** Eine Tablette Minipress enthält 1,1 mg, 2,2 mg bzw. 5,5 mg Prazosinhydrochlorid (lebenspr. 1 mg, 2 mg bzw. 5 mg Prazosin).

**Anwendungsgebiete:** Minipress ist bei Hochdruckkrankungen aller Schweregrade angezeigt.  
**Nebenwirkungen, Begleiterscheinungen:** Die Verträglichkeit von Minipress kann — bei Beachtung des empfohlenen Dosierungsschemas — allgemein als gut bezeichnet werden. Bei Behandlungsbeginn können Nebenwirkungen auftreten, die meist bei Fortsetzung der Behandlung verschwinden oder so weit zurückgehen, daß sie den Patienten nicht wesentlich beeinträchtigen. Hierbei handelt es sich neben orthostatische Beschwerden Begleiterscheinungen im wesentlichen um Kopfschmerzen, Nausea, Harndrang und orthostatische Beschwerden.

**Besondere Hinweise:** Die Anwendung von Minipress in der Schwangerschaft und Stillzeit soll nur auf ausdrückliche ärztliche Verordnung erfolgen. Für Kinder unter 12 Jahren wird Minipress nicht empfohlen, da noch nicht genügend klinische Erfahrungen über die Verträglichkeit in dieser Altersklasse vorliegen.  
**Zur Beachtung:** In seltenen Fällen kann es infolge besonderer Empfindlichkeit gegenüber Minipress 30 bis 90 Minuten nach Einnahme der 1. Dosis zu einem plötzlich auftretenden Kreislaufkollaps kommen. Diese Reaktion hält meist nur kurze Zeit an; bei der empfohlenen einleitenden Initialdosisierung wird sie weitgehend vermieden. Minipress kann das Reaktionsvermögen, z. B. im Straßenverkehr oder bei der Bedienung von Maschinen, beeinträchtigen; dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenhang mit Alkoholkonsum.

Warenzeichen und Lizenz von Pfizer Inc.

Prazosin

# MiniPress

bringt den Blutdruck zuverlässig runter

PFIZER GmbH · 7500 Karlsruhe

# Zelltransformationen und Risiken kleiner Strahlendosen

Die Risiken ionisierender Strahlung stehen gegenwärtig so sehr im Brennpunkt öffentlicher Diskussion, daß neue wissenschaftliche Erkenntnisse häufig in vereinfachter und verkürzter Form in der Tagespresse behandelt werden, noch bevor sie endgültig verstanden oder bestätigt sind. Der Versuch, den neuesten Schritten der Wissenschaft auf der Spur zu bleiben, ist wichtig und notwendig, führt aber auch zu Mißverständnissen. Die Meldung „Mehr Krebs bei niedriger Strahlendosis?“ kann solche Mißverständnisse schon durch den Titel auslösen. Eine ausführliche Darstellung des nicht ganz einfachen Sachverhaltes ist angebracht und kann die Notwendigkeit beleuchten, Kurzmitteilungen aus der Wissenschaft durch eingehendere Überlegungen zu ergänzen.

Strahlenkarzinogenese wird heute — noch vor genetischen Effekten — als das Hauptrisiko kleiner Dosen ionisierender Strahlen angesehen. Verschiedene wissenschaftliche Gremien sind zu einer im wesentlichen übereinstimmenden Abschätzung des Strahlenrisikos gelangt (1 bis 3). Es wird angenommen, daß eine Dosis von 1 rad in der bestrahlten Person mit der Wahrscheinlichkeit  $10^{-4}$  in späteren Jahrzehnten Krebs auslöst. Für energiereiche Neutronen, die dicht ionisierende Rückstoßkerne erzeugen, wird für Zwecke des Strahlenschutzes angenommen, daß die Wahrscheinlichkeit zehnmal höher sei. Zur Veranschaulichung der Dosisseinheit rad kann daran erinnert werden, daß die natürliche Strahlenbelastung im Bereich von 0,1 bis 0,2 rad pro Jahr liegt und daß bei einer Röntgenaufnahme die Dosis weniger als 0,1 rad beträgt. Die Jahreshöchstgrenze für beruflich mit ionisierenden Strahlen beschäftigte Personen ist auf 5 rad Gamma- oder Röntgenstrahlung oder auf 0,5 rad Neutronenstrahlung festgelegt worden.

Die numerische Abschätzung des Strahlenrisikos beruht auf der impliziten Annahme der Proportionalität von Strahlenrisiko und Strahlendosis. Obwohl man heute allgemein von der Annahme einer Schwellendosis für

Strahlenkarzinogenese abgekommen ist, ist eine Proportionalität von Strahlenrisiko und Strahlendosis im Bereich kleiner Dosen doch durchaus nicht gesichert. Dicht ionisierende Strahlen, wie die durch Neutronen ausgelösten Rückstoßkerne, wirken in der Zelle vor allem durch Einzelereignisse, während die Wirkung locker ionisierender Strahlen kumulativ auf dem Auftreten einer größeren Anzahl locker ionisierender Elektronen beruht. Die Linearität der Dosiswirkungsbeziehung erscheint deshalb wahrscheinlicher für dicht ionisierende Strahlen und weniger wahrscheinlich für die locker ionisierenden Gamma- und Röntgenstrahlen. Bei locker ionisierender Strahlung werden daher die numerischen Schätzungen des Strahlenrisikos als konservativ angesehen, d. h., man ist der Meinung, daß die tatsächlichen Risiken allenfalls geringer sind als die geschätzten Werte. Dazu kommt die Überlegung, daß zeitliche Aufteilung einer Dosis locker ionisierender Strahlung Reparaturvorgänge an der DNA ablaufen läßt, die die Kumulation des Strahlenschadens verringern. Es wird daher auch angenommen, daß zeitlich getrennte Einzeldosen bei Röntgen- oder Gammastrahlen im allgemeinen ein verringertes Risiko bedeuten.

Daß diese einfachen Überlegungen im Bereich höherer Strahlendosen nicht immer zutreffen, ist längst bekannt. Die komplexen geweblichen Strahlenreaktionen lassen von vorneherein nicht erwarten, daß auch bei höheren Dosen die Wahrscheinlichkeit für Strahlenkrebs proportional der Dosis sein sollte. Es gibt zahlreiche Beispiele dafür, daß eine Verdopplung der Dosis zu einer überproportionalen Erhöhung der Strahlenwirkung führen kann und es gibt ebenso Fälle, in denen die zweifache Dosis weniger als eine Verdopplung des Effekts bewirkt. Auch eine Erhöhung der Strahlenwirkung bei zeitlicher Aufteilung einer Dosis ist — vor allem an aktiv proliferierenden Geweben — schon vor Jahrzehnten beobachtet worden. Erst in jüngster Zeit fand man jedoch ähnlich komplexe Prozesse auch bei kleinen Strahlendosen. Die Studien zur Zelltransformation sind dafür ein wichtiges Beispiel.

Die vor einigen Jahren an der Columbia University, New York, von C. Borek, E. J. Hall und H. H. Rossi entwickelten Methoden zur Erforschung der Transformation einzelner Zellen durch ionisierende Strahlen haben eine neue Möglichkeit eröffnet, schneller und mit geringerem finanziellen Aufwand als in den üblichen Tierversuchen Dosiswirkungsbeziehungen zu erhalten, die zum Verständnis der Mechanismen der Strahlenkarzinogenese beitragen. Während diese Untersuchungen früher nur an in utero bestrahlten Embryonen durchgeführt wurden, deren Zellen dann in der Gewebekultur analysiert wurden (4), sind neuere Untersuchungen auch an in ständiger Kultur befindlichen Säugetierzellen durchgeführt worden (5 bis 7). Dabei ergab sich die sehr komplexe Dosiswirkungsbeziehung, die in der Abbildung dargestellt ist (8). Hier ist auf einer logarithmischen Skala der Bruchteil an transformierten Zellen gegen die jeweilige Dosis von Röntgenstrahlung aufgetragen. Die logarithmische Darstellung ist gewählt, um den großen Bereich der Dosiswerte mit genügender Genauigkeit

**Mehr Krebs bei niedriger Strahlendosis?**  
Stärke: Effekte bei Aufteilung der Dosis / Versuche mit Zellkulturen

Die heutigen Kenntnisse über das durch Betastrahlung und Gammastrahlung hervorgerufene Krebsrisiko beruht im wesentlichen auf Erfahrungen, die mit von überlebenden Atombombenopfern wurden. Diese Personen waren einmütig über relativ hohen Strahlendosis ausgesetzt, die eine deutliche Zunahme von Tumoren und Krebserkrankungen zur Folge hatten. Es gibt keine direkten Beobachtungen über die Strahlenbelastung von Personen, die eine Dosis von 1 rad erhalten. Die Abschätzung der Dosiswirkung beruht auf einer Extrapolation von den höheren Werten, bei denen die Dosis auf ein Vielfaches ansteigt. Die Strahlenschutzziele sind in der Auffassung, daß das Risiko in dieser Hinsicht nicht linear ansteigt, zu erwarten. Bei beruflicher Strahlenbelastung, die auf eine Dosis von 5 rad pro Jahr beschränkt ist, wird eine Dosis von 0,5 rad pro Jahr als Schwellendosis angesehen. Die numerische Abschätzung des Strahlenrisikos beruht auf der impliziten Annahme der Proportionalität von Strahlenrisiko und Strahlendosis. Obwohl man heute allgemein von der Annahme einer Schwellendosis für Strahlenkarzinogenese abgekommen ist, ist eine Proportionalität von Strahlenrisiko und Strahlendosis im Bereich kleiner Dosen doch durchaus nicht gesichert. Dicht ionisierende Strahlen, wie die durch Neutronen ausgelösten Rückstoßkerne, wirken in der Zelle vor allem durch Einzelereignisse, während die Wirkung locker ionisierender Strahlen kumulativ auf dem Auftreten einer größeren Anzahl locker ionisierender Elektronen beruht. Die Linearität der Dosiswirkungsbeziehung erscheint deshalb wahrscheinlicher für dicht ionisierende Strahlen und weniger wahrscheinlich für die locker ionisierenden Gamma- und Röntgenstrahlen. Bei locker ionisierender Strahlung werden daher die numerischen Schätzungen des Strahlenrisikos als konservativ angesehen, d. h., man ist der Meinung, daß die tatsächlichen Risiken allenfalls geringer sind als die geschätzten Werte. Dazu kommt die Überlegung, daß zeitliche Aufteilung einer Dosis locker ionisierender Strahlung Reparaturvorgänge an der DNA ablaufen läßt, die die Kumulation des Strahlenschadens verringern. Es wird daher auch angenommen, daß zeitlich getrennte Einzeldosen bei Röntgen- oder Gammastrahlen im allgemeinen ein verringertes Risiko bedeuten.

Die vor einigen Jahren an der Columbia University, New York, von C. Borek, E. J. Hall und H. H. Rossi entwickelten Methoden zur Erforschung der Transformation einzelner Zellen durch ionisierende Strahlen haben eine neue Möglichkeit eröffnet, schneller und mit geringerem finanziellen Aufwand als in den üblichen Tierversuchen Dosiswirkungsbeziehungen zu erhalten, die zum Verständnis der Mechanismen der Strahlenkarzinogenese beitragen. Während diese Untersuchungen früher nur an in utero bestrahlten Embryonen durchgeführt wurden, deren Zellen dann in der Gewebekultur analysiert wurden (4), sind neuere Untersuchungen auch an in ständiger Kultur befindlichen Säugetierzellen durchgeführt worden (5 bis 7). Dabei ergab sich die sehr komplexe Dosiswirkungsbeziehung, die in der Abbildung dargestellt ist (8). Hier ist auf einer logarithmischen Skala der Bruchteil an transformierten Zellen gegen die jeweilige Dosis von Röntgenstrahlung aufgetragen. Die logarithmische Darstellung ist gewählt, um den großen Bereich der Dosiswerte mit genügender Genauigkeit

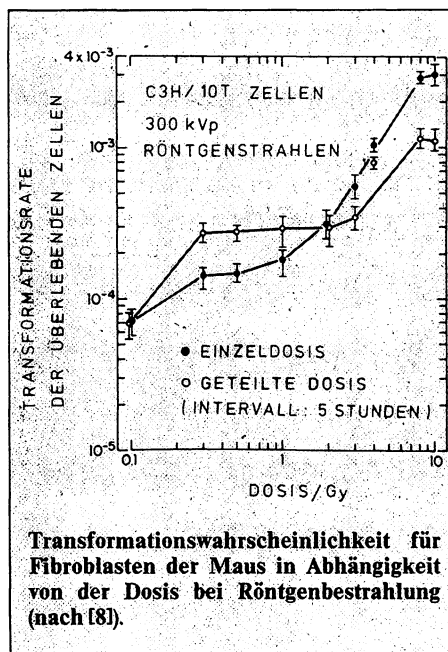
**Die Tagespresse berichtet häufig in vereinfachter Form.**

darzustellen. Sie hat außerdem den Vorteil, daß lineare Dosiswirkungsbeziehungen als Gerade der Steigung 1 erscheinen, während eine geringere Steigung einer niedrigeren und eine größere Steigerung einer höheren Potenz der Dosis entspricht. Die offenen Punkte beziehen sich auf den Effekt, den man dann erhält, wenn die Dosis in zwei durch mehrere Stunden getrennte Anteile aufgeteilt wird. Man erkennt, daß im Bereich mittlerer Dosen, etwa zwischen 20 bis 200 rad, die Aufteilung der Dosis in zwei Teile zu einer Erhöhung des Effektes führt, während bei noch höheren Dosen die Aufteilung den Effekt verringert. Die Erhöhung der Transformationsrate bei der zeitlichen Aufteilung relativ geringer Dosen hat zu der Vermutung geführt, daß die Risikoabschätzungen zur Strahlenkarzinogenese, die hauptsächlich auf Beobachtungen nach Einzeitbestrahlung und meist höheren Dosen beruhen, vielleicht doch nicht konservativ sind. Dazu ist allerdings zu sagen, daß die Daten bei der niedrigsten Dosis von 10 rad keine Erhöhung des Effektes bei zeitlicher Aufteilung der Dosis zeigen. Wegen der sehr niedrigen Transformationsrate ist es schwer, genaue Aussagen über die Form der Dosiswirkungsbeziehung bei niedrigen Dosen, wie sie eigentlich im Strahlenschutz eine Rolle spielen, zu machen. Es spricht jedoch nichts dagegen, daß bei diesen niedrigen Dosen die Dosiswirkungsbeziehung linear und unabhängig von der zeitlichen Aufteilung der Dosis ist.

Daß aus den beobachteten Transformationsraten nicht unmittelbar Risikoschätzungen abgeleitet werden können, folgt aus einer einfachen Überschlagsrechnung. Würde jede transformierte Zelle im menschlichen Organismus einen Tumor auslösen, so bewirkte allein die natürliche Strahlenbelastung jede Minute einen Tumor.

Es ist also nicht möglich, aus den Transformationsversuchen an Säugertierzellen direkt das Risiko der Strahlenkarzinogenese zu erschließen. Bemerkenswert ist jedoch, daß hier schon bei relativ niedrigen Dosen die Dosiswirkungsbeziehung „sublinear“

verläuft, d. h. der Effekt pro Doseinheit mit zunehmender Dosis abfällt. Diese Tatsache, die sich in dem Plateau der in der Abbildung gezeigten Kurve ausdrückt, ist noch unverstanden. Es gibt überdies für locker ionisierende Strahlen keine analogen Resultate bei Tiertumoren. Daher besteht kein Grund, von der Annahme abzugehen, daß die lineare Extrapolation nicht zu einer Unterschätzung, sondern eher zu einer Überschätzung des Risikos locker ionisierender Strahlen führe. Bei dicht ionisierenden Strahlen, insbesondere bei Neutronen und  $\alpha$ -Strahlen, wurden jedoch in jüngster Zeit mehrfach sublineare Dosiswirkungsbeziehungen gefunden, in einem Fall bis hinunter zu Dosen von 0,1 rad (9). Auch übertreffen die Wirkungsunterschiede von Neutronen zu locker ionisierenden Strahlen deutlich den bisher angenommenen Qualitätsfaktor von 10. Schließlich ist insbesondere für die Induktion von Osteosarkomen durch  $\alpha$ -Strahler eine deutliche Erhöhung der Inzidenz bei zeitlicher Aufteilung der Dosis nachgewiesen (10, 11). Eine etwaige Neufestsetzung der Dosisgrenzen im Strahlenschutz wird sich daher wahrscheinlich auf dicht ionisierende Strahlen beschränken.



**Literatur**

1. National Academy of Sciences, National Research Council: The Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Washington, D. C., 1972.
2. UNSCEAR-Report: Sources and Effects of Ionizing Radiation, United Nations, General Assembly, 32nd Session, Supplement No. 40 (A/32/40) UN N.Y., 1977.
3. ICRP. Annals of the ICRP, Publication 26. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Pergamon Press, Oxford - New York - Frankfurt, 1977.
4. Borek, C., and E. J. Hall: Transformation of mammalian cells in vitro by low doses of X-rays. Nature (Lond.) 244 (1973), 450-453.
5. Miller, R., E. J. Hall, and H. H. Rossi: Oncogenic transformation of mammalian cells in vitro with split doses of X-rays. Proc. Natl. Acad. Sci. 76 (1979), 5755-5758.
6. Little, J. B., and M. Terzaghi: Oncogenic transformation in vitro after split dose X-irradiation. Int. J. Radiat. Biol. 29 (1976), 583-587.
7. Elkind, M. M., and A. Han: Neoplastic Transformation and Dose Fractionation: Does Repair of Damage Play a Role? Radiat. Res. 79 (1979), 233-240.
8. Miller, R. C., and E. J. Hall: Oncogenic transformations with split doses of X-rays. In: Progress Report, Rad. Res. Lab. Columbia-University, pp. 108-113, Techn. Inf. Center, US Dept. of Energy - COO (1979), 4733-2.
9. Shellabarger, C. J., D. Chmelevsky, and A. M. Kellerer: Induction of Mammary Neoplasms in the Sprague-Dawley Rat by 430-keV Neutrons and X-Rays. J. Nat. Cancer Inst. 64 (1980), 821-833.
10. Spiess, H., and C. W. Mays: Protraction effect on bone-sarcoma induction of <sup>224</sup>Ra in children and adults. In: Radionuclide Carcinogenesis (Sanders, C. L., Busch, R. H., Ballou, J. E., Mahlum, D. D., Eds.) 437-450, USAEC Symposium Series 29, CONF-720505, Washington, 1973.
11. Müller, W. A., W. Gössner, O. Hug, and A. Luz: Late effects after incorporation of the short lived  $\alpha$ -emitters <sup>224</sup>Ra and <sup>227</sup>Th in mice. Health Phys. 35 (1978), 33-35.

Anschrift des Verfassers:  
 Prof. Dr. A. M. Kellerer, Direktor des  
 Instituts für Medizinische Strahlenkunde  
 der Universität Würzburg, Versbacher  
 Landstraße 5, 8700 Würzburg. ■