



## **Strahlenschutzkommission**

Geschäftsstelle der  
Strahlenschutzkommission  
Postfach 12 06 29  
D-53048 Bonn

<http://www.ssk.de>

---

### **Zur Toxizität inhalierter heißer Partikel, insbesondere von Plutonium**

Empfehlung der Strahlenschutzkommission

---

Verabschiedet in der 7. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 19. Februar 1976  
Veröffentlicht in: – Bundesanzeiger Nr. 8 vom 13. Januar 1977  
– Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission, Band 1

Mitglieder des Ad-hoc-Ausschusses der Strahlenschutzkommission:

Prof. Dr. L. E. Feinendegen

Direktor der nuklearmedizinischen Klinik der Universität Düsseldorf und Leiter  
des Instituts für Medizin der Kernforschungsanlage Jülich

Prof. Dr. O. Hug

Direktor des Instituts für Strahlenbiologie der Universität München

Prof. Dr. W. Jacobi

Leiter des Instituts für Strahlenschutz der Gesellschaft für Strahlen- und Umwelt-  
forschung, München-Neuherberg

Prof. Dr. Dr. E. Oberhausen

Direktor der Abteilung für Nuklearmedizin der Radiologischen Klinik der Univer-  
sität des Saarlandes, Homburg/Saar

## Vorbemerkung

Die Inhalation eines radioaktiven Aerosols führt praktisch stets zu einer inhomogenen Dosisverteilung in der Lunge. Die Inhomogenität ist um so größer, je größer die Aktivität der Partikel, je geringer die Lungenlöslichkeit der Partikel und je kleiner die Reichweite der emittierten Strahlenart ist. Als "heiße" Partikel bezeichnet man diejenigen radioaktiven Aerosolpartikel, die diese Eigenschaften in besonderem Maße besitzen und somit eine stark inhomogene Dosisverteilung in der Lunge bewirken.

Als Problem der heißen Partikel bezeichnet man die Frage, ob diese "heißen" Partikel nach ihrer Abscheidung in der Lunge eine besonders hohe biologische Wirksamkeit besitzen, vor allem im Hinblick auf die Induktion von Lungenkrebs. Dieses Problem ist somit identisch mit der Frage, ob bei gleicher absorbierter Strahlenenergie in der gesamten Lunge eine stark inhomogene Dosisverteilung biologisch wirksamer ist als eine homogene Dosisverteilung in der Lunge. Die Lösung dieses Problems ist für den Strahlenschutz von großer Bedeutung, da hiervon die Festlegung der Grenzwerte für die Inhalation unlöslicher, radioaktiver Aerosole abhängt.

Das extremste Beispiel für das Problem der heißen Partikel ist die Inhalation von  $^{239}\text{PuO}_2$ -Partikeln, da infolge der ungewöhnlich langen Verweilzeit von  $^{239}\text{PuO}_2$  in der Lunge und der geringen Reichweite der Pu- $\alpha$ -Strahlung eine sehr hohe lokale  $\alpha$ -Dosis in der Umgebung eines  $\text{PuO}_2$ -Partikels zu erwarten ist. In der vorliegenden Stellungnahme steht daher die Toxizität inhalierter  $\text{PuO}_2$ -Partikel im Vordergrund.

## Das bisherige Konzept für die Festlegung von Grenzwerten für die Inhalation radioaktiver Aerosole

Die in der 1. Strahlenschutzverordnung festgelegten Grenzwerte für die Inhalation radioaktiver Aerosole basieren auf den Empfehlungen der INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP). Ihre Festlegung beruht auf dem Konzept, daß das Strahlenschadensrisiko in einem bestrahlten Organ nur von der mittleren Strahlendosis in diesem Organ und der Strahlenart abhängt. Das heißt, es wird angenommen, daß die Inhomogenität der Aktivitäts- oder Dosisverteilung in einem Organ zu keiner Erhöhung des Schadensrisikos führt. Eine Ausnahme bilden nur diejenigen Radionuklide, für die der Knochen das kritische Organ ist.

Im Falle der Lunge beträgt die maximal zulässige Lungendosis - gemittelt über die gesamte Lunge - 15 rem pro Jahr für beruflich strahlenexponierte Personen. Dabei wird für inhalierte  $\beta$ -Strahler ein Qualitätsfaktor  $\text{QF} = 1$  und für  $\alpha$ -Strahler, wie z.B.  $^{239}\text{Pu}$ , ein Qualitätsfaktor  $\text{QF} = 10$  zugrundegelegt. Dieser maximal zulässigen Lungendosis entspricht eine maximal zulässige  $^{239}\text{Pu}$ -Aktivität in der Lunge von 16 nCi = 590 Zerfälle/s.

Bei einer Partikelgröße von 1  $\mu\text{m}$  würde diese Lungenaktivität durch etwa 50 000 "heiße"  $^{239}\text{PuO}_2$ -Partikel erzeugt. Die mittlere  $\alpha$ -Dosisleistung in dem  $\alpha$ -bestrahlten Gewebereich in der Umgebung eines heißen Partikels beträgt dabei unter Annahme statischer Bedingungen etwa 10 rad/h = 100 rem/h. Infolge der geringen Reichweite der  $^{239}\text{Pu}$ - $\alpha$ -Strahlung von etwa 40  $\mu\text{m}$  im Gewebe bestrahlt jedoch unter diesen Bedingungen jedes Partikel nur eine Gewe-

bemasse von 0,3 µg, d.h. etwa 300-400 Zellen. Verglichen mit der gesamten Lungenmasse von etwa 1000 g wird somit nur wenig mehr als 1/100 000 der gesamten Lungenmasse bestrahlt. Mit zunehmender Partikelgröße nimmt diese Inhomogenität der Dosisverteilung in der Lunge zu. Das bisherige Konzept für die Festlegung der maximal zulässigen Lungendosis bzw. Lungenaktivität hat somit zur Folge, daß bei hoher Inhomogenität der Dosisverteilung zwar die lokale Dosis in dem bestrahlten Gewebe in der Umgebung heißer Partikel sehr hohe Werte erreichen kann, andererseits jedoch auch die Zahl der bestrahlten Zellen sehr klein ist im Vergleich zur Gesamtzahl der Zellen in der Lunge.

## Der Tamplin-Cochran-Vorschlag

TAMPLIN und COCHRAN haben 1974 die Behauptung aufgestellt, daß die mittlere zu erwartende Induktionswahrscheinlichkeit für Lungenkrebs etwa 1/2000 pro heißem  $^{239}\text{PuO}_2$ -Partikel in der Lunge betrage. Sie haben daraus die Forderung abgeleitet, die maximal zulässige  $^{239}\text{PuO}_2$ -Konzentration in Luft auf etwa 1/100 000 des bisherigen Grenzwerts herabzusetzen. Der quantitative Gehalt dieser Behauptung basiert jedoch nicht auf Erfahrungen über die biologische Wirkung heißer Partikel in der Lunge, sondern wird von TAMPLIN und COCHRAN aus den Ergebnissen der Untersuchungen von ALBERT et al. (1967 a,b,c) über die Erzeugung von Hautkrebs bei Ratten nach externer, flächenhafter Elektronen- und  $\beta$ -Bestrahlung abgeleitet.

ALBERT et al., deren Untersuchungsergebnisse von TAMPLIN und COCHRAN zur Begründung ihrer Forderung herangezogen wurden, haben kürzlich darauf hingewiesen, daß wesentliche Ergebnisse ihrer Arbeiten von TAMPLIN und COCHRAN nicht berücksichtigt oder falsch dargestellt und interpretiert wurden (ALBERT et al., 1974). So steht z.B. die TAMPLIN-COCHRANsche Behauptung in krassem Widerspruch zu dem experimentellen Befund, daß das Hautkrebsrisiko bei inhomogener Siebbestrahlung der Haut kleiner ist als bei homogener Bestrahlung der Rattenhaut (ALBERT et al., 1967). Im übrigen weist ALBERT auf neuere Bestrahlungsexperimente an Ratten hin, deren Bestrahlungsbedingungen denjenigen in der Umgebung eines  $\text{PuO}_2$ -Partikels sehr viel ähnlicher sind. Diese Experimente ergaben, daß eine inhomogene, selektive  $\alpha$ -Bestrahlung der für die Tumorbildung kritischen Zellen am unteren Ende eines Haarfollikels in dem in Betracht kommenden Dosisbereich keine kanzerogene Wirksamkeit hat (HEIMBACH et al., 1969). Dieser experimentelle Befund beweist, daß die wesentlichste Ausgangsannahme des TAMPLIN-COCHRAN-Vorschlags falsch ist.

In den zahlreichen, weiteren Stellungnahmen zu diesem Vorschlag wird darauf hingewiesen, daß erstens Haut und Lunge hinsichtlich ihrer Struktur und Strahlenempfindlichkeit nicht vergleichbar sind und zweitens auch die Bestrahlungsbedingungen bei diesen Bestrahlungsexperimenten der Rattenhaut verschieden waren von denjenigen in der Umgebung eines  $\text{PuO}_2$ -Partikels in der Lunge (s.u.a. BAIR et al. (1974); DOLPHIN (1974); HEALY et al. (1974); HUG (1974); JACOBI (1974); FEINENDEGEN (1974)).

Die Stellungnahmen zum TAMPLIN-COCHRAN-Vorschlag betonen, daß das Problem der heißen Partikel bzw. der biologische Effekt einer stark inhomogenen Dosisverteilung in der Lunge nur durch direkte tierexperimentelle Untersuchung der Wirkungen heißer Partikel in der Lunge geklärt werden kann. Ferner sind bei der Festlegung der Grenzwerte für die Inhalation von Plutonium auch die Beobachtungen über das Lungenkrebsrisiko bei Plutonium-Arbeitern zu berücksichtigen.

## Zu erwartende zytologische Effekte in der Umgebung heißer Partikel

Untersuchungen an Zellkulturen zeigen, daß die Überlebenswahrscheinlichkeit  $\alpha$ -bestrahlter Zellen exponentiell mit der  $\alpha$ -Dosis abnimmt und die mittlere zytoletale Dosis etwa 50-100 rad beträgt (BARENSEN, 1968). Aus dieser Dosis-Wirkungs-Beziehung läßt sich ableiten, daß der zugehörige Wirkungsquerschnitt für die Zelltötung annähernd der Größe des Zellkernquerschnitts entspricht. Somit führt nahezu jeder Durchgang eines  $\alpha$ -Teilchens durch den Zellkern zur Abtötung bzw. Sterilisation der betreffenden Zelle. Die beim Durchgang eines einzigen  $\alpha$ -Teilchens durch den Zellkern vom Zellkern aufgenommene, spezifische Energie beträgt - je nach der Größe des Zellkerns - im Mittel einige hundert bis etwa 1000 rad. Detaillierte Berechnungen über die bei  $^{239}\text{Pu}$  zu erwartende Verteilungsfunktion der spezifischen Energie in den Zellkernen der kritischen Lungenzellen wurden von TISLJAR-LENTULIS et al. (1975) durchgeführt.

Die mittlere  $\alpha$ -Dosis, die in dem  $\alpha$ -bestrahlten Gewebereich in der Umgebung eines in der Lunge fixierten heißen Pu-Partikels auftritt, ist erheblich größer als die mittlere zytoletale Dosis von 50-100 rad. Auf Grund dieser dosimetrischen Überlegungen ist somit zu erwarten, daß der weitaus größere Teil der Zellen in diesem  $\alpha$ -bestrahlten Gewebereich um ein Partikel abgetötet bzw. sterilisiert wird und nur in den Randzonen dieses Bereichs einige Zellen überleben. Nur in einem Teil dieser kleinen Zahl überlebender Zellen werden durch die Strahlung Mutationen erzeugt.

Die erhöhte Zelleletalität in der Umgebung eines in der Lunge fixierten Pu-Partikels führt jedoch zu keiner erkennbaren Strahlenschädigung der Lunge, solange die Zahl der abgetöteten bzw. sterilisierten Zellen klein ist im Vergleich zur Gesamtzahl der Zellen im Alveolarbereich der Lunge. Wie anfangs ausgeführt wurde, ist diese Bedingung bei der derzeit maximal zugelassenen  $^{239}\text{Pu}$ -Aktivität in der Lunge von 16 nCi für beruflich strahlenexponierte Personen erfüllt.

Bei der Beurteilung der biologischen Wirksamkeit heißer Pu-Partikel ist ferner zu berücksichtigen, daß infolge der hohen  $\alpha$ -Fluenz an der Partikeloberfläche ein Teil der Zellen in den angrenzenden Zellschichten von zwei oder mehreren  $\alpha$ -Teilchen getroffen werden. Das heißt, es werden bereits abgetötete bzw. sterilisierte Zellen nochmals getroffen, durch diesen sogenannten "Overkill-Effekt" wird ein Teil der  $\alpha$ -Strahlenenergie in biologisch unwirksamer Weise absorbiert.

Andererseits könnte durch die strahleninduzierte Erhöhung der Abtötungsrate die Proliferationsrate in dem das Partikel umgebenden, nichtbestrahlten Lungengewebe steigen und zu einer Erhöhung des Zellumsatzes in den bestrahlten Gewebereichen führen.

Zusammenfassend ergeben sich auf Grund dieser zytologischen Überlegungen folgende Hinweise auf die kanzerogene Wirksamkeit heißer,  $\alpha$ -emittierender Partikel in der Lunge:

- (1) Bei gleicher, mittlerer Lungendosis ist die Zahl der bestrahlten Zellen bei einer inhomogenen Bestrahlung der Lunge sehr viel kleiner als bei einer homogenen Bestrahlung.

- (2) Die hohe  $\alpha$ -Dosis in der Umgebung heißer Partikel bewirkt einen stark erhöhten Anteil abgetöteter Zellen und eine entsprechende Reduktion des Anteils mutierter Zellen. Das Verhältnis von mutierten zu abgetöteten Zellen dürfte somit kleiner sein als bei einer homogenen Bestrahlung mit der gleichen Organdosis.
- (3) Durch den "Overkill-Effekt" in der Umgebung heißer Partikel wird ein Teil der Strahlungsenergie biologisch unwirksam absorbiert.
- (4) Die durch die Strahlung bewirkten lokalen, geweblichen Veränderungen, wie z.B. fibrotische Prozesse und eine reaktive Erhöhung der Zellproliferation in dem die Partikel umgebenden Gewebereich, können einen Einfluß auf die kanzerogene Wirksamkeit haben.

Da als Ausgangspunkt für die krebsinitiierende Wirkung der Strahlung die Erzeugung bestimmter Mutationen anzusehen ist, sollten die drei erstgenannten Effekte zu einer Reduktion der Krebsinduktionswahrscheinlichkeit im Vergleich zu einer homogenen Lungenbestrahlung führen. Andererseits ist nicht auszuschließen, daß eine mögliche strahleninduzierte Erhöhung des Zellumsatzes die kanzerogene Wirksamkeit begünstigt.

Ein realistisches dosimetrisches Modell zur Erfassung dieser komplexen, zytologischen Strahlenwirkungen, das auch den möglichen Transport der Partikel im Lungengewebe sowie den physiologischen Zellumsatz berücksichtigt, liegt bislang nicht vor. Eine quantitative Abwägung der obengenannten zytologischen Gesichtspunkte in Bezug auf ihre Bedeutung für die Krebsbildung durch heiße Partikel ist daher nicht möglich.

## Tierexperimentelle Untersuchungen mit heißen Partikeln

Es ist offensichtlich, daß eine quantitative Klärung des Problems der heißen Teilchen bzw. des Problems der Dosisinhomogenität nur durch tierexperimentelle Untersuchungen der Strahlenschädigungen der Lunge möglich ist. Mit dieser Zielsetzung wurden in den letzten 10 bis 20 Jahren eine Reihe von Experimenten durchgeführt. Diese lassen sich prinzipiell in zwei Gruppen unterteilen:

- (1) Experimente, bei denen das radioaktive Material in Partikelform in die Lunge injiziert bzw. implantiert wurde.
- (2) Inhalationsexperimente, bei denen das radioaktive Material in Form von Aerosolpartikeln eingeatmet wurde.

Als Tiere wurden Hunde, Ratten, Mäuse und Hamster verwendet. Es ist zu betonen, daß die Lungenretention von Plutonium bei diesen Tieren ähnlich ist und sich die biologischen Halbwertszeiten der Retention im pulmonären Lungenbereich nicht wesentlich von den beim Menschen beobachteten Werten unterscheiden. Im folgenden sind die wichtigsten Ergebnisse dieser Experimente zusammengestellt.

### Experimente mit injizierten bzw. implantierten Partikeln

CEMBER und WATSON (1958) haben  $^{90}\text{Sr}$ -haltige Glaskügelchen von etwa 300  $\mu\text{m}$  Durchmesser in Rattenlungen implantiert, wobei die  $\beta$ -Dosis in dem bestrahlten Gewebereich Werte bis zu etwa  $10^5$  rad erreichte. Zum Vergleich wurde bei einer anderen Gruppe von

Tieren  $^{144}\text{CeCl}_3$  intratracheal injiziert, das sich infolge seiner guten Löslichkeit annähernd homogen in der Lunge verteilt. Bei gleicher mittlerer Lungendosis ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Tumorzinzidenz zwischen beiden Tiergruppen. CEMBER (1964) zieht daraus den Schluß, daß heiße  $\beta$ -strahlende Partikel keine besondere karzinogene Wirksamkeit besitzen und unabhängig von der Inhomogenität der Dosisverteilung die mittlere Lungendosis eine vernünftige Bezugsgröße zur Bewertung des Lungenkrebsrisikos ist.

Ähnliche Implantationsexperimente wurden mit  $^{238}\text{PuO}_2$ - und  $^{239}\text{PuO}_2$ -Partikeln von RICHMOND et al. (1972, 1974) an Hamsterlungen durchgeführt. Jedem Tier wurden 2000  $\text{PuO}_2$ -haltige Mikrokugeln aus Zirkonoxid implantiert, wobei die spezifische Aktivität der Kugeln von Tiergruppe zu Tiergruppe variiert wurde und einem effektiven Durchmesser eines reinen  $\text{PuO}_2$ -Partikels von 0,1 - 1  $\mu\text{m}$  entsprach. In diesem Experiment wurde somit die Inhalation von  $\text{PuO}_2$ -Teilchen simuliert. Die Sektion der Tiere ergab, daß bei keinem der 700 Tiere sich ein erkennbarer Lungentumor gebildet hatte. Würde die Hypothese von TAMPLIN, COCHRAN und GEESAMAN zutreffen, so wären im Durchschnitt etwa zwei Lungenkrebspro Tier zu erwarten gewesen.

Ein weiteres, für die Beurteilung der kanzerogenen Wirksamkeit einer inhomogenen Dosisverteilung in der Lunge aufschlußreiches Experiment wurde von LITTLE et al. (1973) und GROSSMAN et al. (1971) mit Polonium-210 an Hamstern durchgeführt. Der einen Gruppe von Tieren wurde das Polonium in Lösung injiziert, so daß es sich weitgehend homogen in der Lunge verteilte. Bei der zweiten Tiergruppe war das injizierte Polonium an Haematitpartikeln adsorbiert, was eine erhebliche inhomogene Verteilung der  $\alpha$ -Dosis in der Lunge zur Folge hatte. Bei beiden Tiergruppen lag die mittlere Lungendosis im Bereich von 1000 - 2000 rad. Dieses Vergleichsexperiment ergab, daß bei Polonium in gelöster Form, d.h. bei annähernd homogener Aktivitätsverteilung, die Tumorzinzidenz um den Faktor 2-3 größer war als bei den Tieren mit inhomogener Aktivitätsverteilung. Auch die mittlere Tumorzinduktionszeit war bei beiden Tiergruppen deutlich verschieden; sie war bei homogener Dosisverteilung kürzer als bei inhomogener Dosisverteilung.

## Inhalationsexperimente mit Plutonium und anderen Aktiniden

Es liegt eine Reihe von Tierexperimenten zur Untersuchung der Radiotoxizität unlöslicher  $\alpha$ -aktiver Partikel vor (vgl. Zusammenstellung bei BAIR et al. (1974)).

Für die Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Inhalation von unlöslichen  $^{239}\text{Pu}$ -Partikeln sind insbesondere die Untersuchungen von KOSHURNIKOVA et al. (1971) an Ratten, von BAIR et al. (1974 a,b) an Beagle-Hunden und von LAFUMA et al. (1974, 1975) an Ratten von Bedeutung.

Die Experimente von KOSHURNIKOVA et al. (1971) wurden mit Aerosolen aus  $^{239}\text{Pu}$ -Nitrat und Ammonium- $^{239}\text{Pu}$ -Pentacarbonat durchgeführt. Diese Pu-Verbindungen werden ähnlich wie  $^{239}\text{PuO}_2$  langfristig in der Lunge zurückgehalten (biologische Halbwertszeit ca. 200 d). Die beobachtete Abhängigkeit der Lungenkrebshäufigkeit von der mittleren Lungendosis, die den Bereich von 40 - 8000 rad (bzw. 400 - 80 000 rem) erfaßt, entspricht derjenigen, wie sie bei strahleninduzierten Tumoren in anderen Organen - wie z.B. dem Knochen - festgestellt wurde. Die Lungenkrebsmortalität steigt oberhalb einer mittleren Lungendosis von etwa 100 - 200 rad (bzw. 1000 - 2000 rem) signifikant an, erreicht ein Maximum bei etwa 1000 rad und fällt bei höheren Dosen wieder stark ab. Der zuletzt genannte Effekt wird dadurch bedingt, daß bei

sehr hohen Dosen andere Strahlenschädigungen dominieren und die Lebensdauer der Tiere begrenzen.

Im Bereich kleiner, für den Strahlenschutz relevanter Dosen ist infolge der statistischen Fehlerbreite nur eine Aussage über die Obergrenze des Lungenkrebsrisikos möglich. Bei Annahme einer linearen Dosis-Risiko-Beziehung würde sich bei 100 rad mittlerer Lungendosis eine Krebshäufigkeit von weniger als 10 %, das heißt ein Risikokoeffizient von weniger als 0,1 %/rad bzw. 0,01 %/rem mittlerer Lungendosis ergeben. Von den Untersuchungen von BAIR et al. (1974) mit  $^{239}\text{PuO}_2$  an Beagles liegen bislang nur die Ergebnisse bei mittleren Lungendosen oberhalb 1000 rad bzw. 10 000 rem vor, die erheblich über der höchstzulässigen Lungendosis von 15 rem pro Jahr bei beruflich strahlenexponierten Personen liegen. Eine Aussage über das Lungenkrebsrisiko bei kleinen Dosen ist daher aus diesen Untersuchungen von BAIR et al. nicht möglich.

Ein Vergleich aller vorliegenden tierexperimentellen Erfahrungen über die Radiotoxizität inhalierter  $\alpha$ - und  $\beta$ -aktiver Aerosole wurde von BAIR et al. (1974) durchgeführt. Dieser Vergleich zeigt, daß innerhalb der Fehlergrenzen die Abhängigkeit der Lungenkrebshäufigkeit von der mittleren Äquivalentdosis in der Lunge für  $\alpha$ -Strahler (u.a.  $^{239}\text{PuO}_2$ ) und  $\beta$ -Strahler im Bereich kleiner Dosen identisch ist. Es besteht somit kein Grund, zusätzlich zu dem Qualitätsfaktor  $QF = 10$  für  $\alpha$ -Strahler einen Inhomogenitätsfaktor für heiße Pu-Partikel in der Lunge einzuführen.

Für die Beurteilung des Strahlenrisikos ist die Abhängigkeit der Lebensdauer von der Dosis von entscheidender Bedeutung. Die Untersuchungen von KOSHURNIKOVA et al. und BAIR et al. ergeben übereinstimmend, daß die mittlere Lebensdauerverkürzung mit sinkender Lungendosis abnimmt und bei mittleren Lungendosen unterhalb etwa 500 rad bzw. 5 000 rem keine signifikante Verkürzung der normalen Lebensdauer der Tiere beobachtet wird. Dieser Befund bedeutet, daß die mittlere Manifestationsdauer des Strahlenschadens, insbesondere Lungenkrebs, mit sinkender Dosis zunimmt und im Dosisbereich unterhalb 500 - 1000 rad größer wird als die mittlere, natürliche Lebensdauer ohne Bestrahlung. In Übereinstimmung mit dem experimentellen Befund ergibt sich daraus die Folgerung, daß in diesem Dosisbereich mit sinkender Dosis die Mortalität durch natürliche Todesursachen stark zunimmt und das strahleninduzierte Lungenkrebsrisiko entsprechend stark abnehmen muß.

Den zweifellos wichtigsten Hinweis über die Toxizität heißer Partikel liefern die vergleichenden Inhalationsexperimente von LAFUMA et al. (1974, 1975) an Ratten. Um die Abhängigkeit der Radiotoxizität von der Inhomogenität der Aktivitäts- bzw. Dosisverteilung in der Lunge festzustellen, wurden  $\alpha$ -emittierende Aerosole verschiedener Aktiniden-Verbindungen verwendet ( $^{239}\text{Pu}$ ,  $^{238}\text{Pu}$  und  $^{241}\text{Am}$  als Oxid und in Lösung als Nitrat, sowie  $^{244}\text{Cm}$ -Nitrat). Die  $\alpha$ -Zerfallsenergien dieser Radionuklide sind nur wenig verschieden und liegen im Bereich von 5,0 - 5,8 MeV. Die in der Lunge deponierte Aktivität wurde im Bereich von 0,01 - 10  $\mu\text{Ci/g}$  Lunge variiert. Die Aktivitätsverteilung dieser Verbindungen in der Lunge wurde mit Hilfe von Autoradiographien untersucht; danach wird  $^{244}\text{Cm}$ -Nitrat annähernd homogen in der Lunge verteilt, während die Inhalation von  $^{239}\text{PuO}_2$  die größte Inhomogenität bewirkte.

Der erste untersuchte Effekt war die Verkürzung der Lebensdauer der Tiere. Es zeigte sich, daß beim  $^{239}\text{PuO}_2$  etwa 5mal mehr  $\alpha$ -Zerfälle/g Lunge notwendig waren als beim  $^{244}\text{Cm}$ -Nitrat, um die gleiche Lebensdauerverkürzung der Tiere zu erreichen. Diesen, auf  $^{244}\text{Cm}$ -Nitrat bezogenen Faktor bezeichnet LAFUMA als Heterogenitätsfaktor des  $^{239}\text{PuO}_2$ . In der Tabelle 1 sind die auf Grund der vorläufigen Ergebnisse resultierenden Werte des

Heterogenitätsfaktors für die einzelnen Verbindungen zusammengestellt (LAFUMA et al., 1975). Der reziproke Wert dieses Heterogenitätsfaktors ist ein Maß für die relative Toxizität der Verbindungen im Verhältnis zu  $^{244}\text{Cm}$ -Nitrat. In der rechten Spalte von Tabelle 1 ist dieser Toxizitätsfaktor angegeben, wobei die unterschiedliche  $\alpha$ -Energie der Radionuklide berücksichtigt wurde. Daraus geht hervor, daß bei gleicher mittlerer Lungendosis die Radiotoxizität im Hinblick auf die Lebensdauerverkürzung mit zunehmender örtlicher und zeitlicher Inhomogenität der Dosisverteilung in der Lunge abnimmt. Die Toxizität des  $^{239}\text{PuO}_2$  ist danach nur etwa 1/5 von derjenigen des annähernd homogen in der Lunge verteilten  $^{244}\text{Cm}$ -Nitrats.

Die Auswertung der Lungenkrebshäufigkeit bei den einzelnen Tiergruppen ist noch nicht abgeschlossen; die vorläufigen Ergebnisse (LAFUMA, 1975) zeigen jedoch im Prinzip das gleiche Resultat wie die Auswertung der Lebensdauerverkürzung.

Tabelle 1: Relativer Heterogenitätsfaktor H und relative Toxizität T inhalierter Aktiniden-Verbindungen bei Ratten (nach LAFUMA et al., 1975).

Verbindung	H *	T *
$^{244}\text{Cm}$ -Nitrat	1	1
$^{238}\text{Pu}$ -Oxid	1,5	0,7
$^{238}\text{Pu}$ -Nitrat	2,0	0,5
$^{241}\text{Am}$ -Nitrat	2,3	0,4
$^{241}\text{Am}$ -Oxid	3	0,3
$^{239}\text{Pu}$ -Nitrat	5	0,2
$^{239}\text{Pu}$ -Oxid	5,5	0,2

\* bezogen auf  $^{244}\text{Cm}$ -Nitrat

## Erfahrungen über das Lungenkrebsrisiko bei Plutonium-Arbeitern

Erhebungen dieser Art liegen vor allem aus den USA vor, wo seit über 30 Jahren mit Plutonium gearbeitet wird. Insbesondere hat man dort zwei Personengruppen - die sogenannte "Los Alamos-Gruppe" und die "Rocky Flats-Gruppe" - sorgfältig überwacht, die infolge von Störfällen einer erhöhten Plutonium-Exposition ausgesetzt waren.

Los Alamos-Gruppe. Diese, aus 25 Mitarbeitern des Manhattan-Projekts bestehende Gruppe inhalierte in den Jahren 1944/45 Pu-Aktivitäten, die erheblich über den heute gültigen maximal zulässigen Werten lagen. Die durchschnittliche Anfangsaktivität in der Lunge wird auf etwa 400 nCi pro Person geschätzt, d.h. mehr als das 10fache der maximal zulässigen Lungenaktivität von 16 nCi. Die zuletzt 1972 veröffentlichten Messungen zeigen, daß nach über 25 Jahren die durchschnittliche  $^{239}\text{Pu}$ -Aktivität im Gesamtkörper noch etwa 100 nCi pro Person betrug, wovon etwa 5-10 nCi auf die Lunge entfielen.

BAIR et al. (1974) haben abgeschätzt, daß die durchschnittliche Anfangsaktivität in der Lunge dieser Arbeiter etwa 400 000 heißen Partikel von mehr als 0,6  $\mu\text{m}$  Durchmesser entsprechen würde. Aufgrund der von TAMPLIN und COCHRAN postulierten Krebsindukti-

onswahrscheinlichkeit von 1/2000 pro heißem Teilchen wären somit durchschnittlich 200 Lungenkrebsgeschwulste pro Person zu erwarten gewesen.

Die tatsächlich beobachtete Lungenkrebsinzidenz bei dieser Gruppe ist jedoch bis heute, d.h. etwa 30 Jahre nach der Inhalation des Pu-Aerosols gleich Null. Auch Schädigungen anderer Art wurden bei der sorgfältigen, laufenden Gesundheitsüberwachung dieser Personen bislang nicht festgestellt (HEMPELMANN et al., 1973).

Rocky Flats-Gruppe. Die andere Gruppe besteht aus ebenfalls 25 Personen, die bei einem Brand in einer Pu-Fabrikationsanlage in Rocky Flats am 15. Oktober 1965 ein PuO<sub>2</sub>-Aerosol mit einem massenbezogenen, mittleren aerodynamischen Partikeldurchmesser von 0,3 µm inhalierten. Die Pu-Lungenaktivität lag bei allen diesen Personen über dem zugelassenen Grenzwert, und entsprach im Mittel einer Zahl von 10<sup>4</sup> - 10<sup>5</sup> heißen Teilchen mit einer Partikelaktivität von mehr als 0,07 pCi pro Partikel (MANN et al., 1967). Nach der TAMPLIN-COCHRAN-Hypothese müßte diese Zahl heißer Teilchen ein Lungenkrebsrisiko von 5 - 50 Krebsgeschwulsten pro Person zur Folge haben (BAIR et al., 1974). Auch in dieser Gruppe wurden bis jetzt, d.h. nach etwa 10 Jahren, keine Lungenkrebsfälle festgestellt, obwohl nach den Erfahrungen bei Uranbergarbeitern bereits nach 5 Jahren eine erhöhte Lungenkrebshäufigkeit zu erwarten gewesen wäre.

Der LUSHBAUGH-Fall. Ergänzend zu diesen Erfahrungen bei Pu-Arbeitern sei noch auf einen einzelnen Fall einer Kontamination einer Hautwunde durch ein großes Pu-Teilchen hingewiesen, der von TAMPLIN und COCHRAN sehr ausführlich behandelt und auch zur Begründung ihrer These herangezogen wird. Die lokale Hautdosis in der Umgebung dieses Pu-Teilchens in der etwa 4-jährigen Zeitspanne zwischen Kontamination und Exzision des Partikels betrug mehr als 10<sup>7</sup> rad. Die histologische Untersuchung ergab eine Hautschädigung, die präkanzerösen, epidermoiden zytologischen Veränderungen ähnelte (LUSHBAUGH et al., 1962 und 1967). TAMPLIN und COCHRAN bezeichnen in ihrem Bericht diese Schädigung als Hautkrebs, eine Interpretation, die dem histologischen Befund in keiner Weise entspricht. Die beobachtete Hautveränderung kann zwar zur Krebsbildung führen, ist aber keineswegs identisch mit einer Krebsgeschwulst. Im übrigen kann man aus diesem Einzelfall aus statistischen Gründen nicht die Größe des Krebsrisikos pro Pu-Partikel ableiten, wie dies TAMPLIN und COCHRAN in ihrer Arbeit versuchen.

## Schlußfolgerungen

- (1) Trotz der nunmehr über 30 Jahre währenden Verwendung von Plutonium in den USA wurde bisher über keinen einzigen Fall von Lungenkrebs bei Pu-Arbeitern berichtet, der auf die Inkorporation von Plutonium zurückzuführen ist. Dies gilt auch für diejenige Personengruppe, die 1944/45 im Rahmen des Manhattan-Projekts mehr als das 10fache der für beruflich strahlenexponierte Personen höchstzulässigen Pu-Aktivität von 16 nCi in der Lunge inkorporierte. Dieser Befund deutet daraufhin, daß die inhomogene Dosisverteilung in der Lunge durch inhaliertes Plutonium keinesfalls zu einer signifikanten Erhöhung des Lungenkrebsrisikos führt.
- (2) Aus den vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen ergibt sich kein einziger Hinweis auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Inhalation heißer Partikel im Vergleich zu einer homogenen Bestrahlung der Lunge. Diese Untersuchungen deuten im Gegenteil darauf hin, daß bei gleicher mittlerer Lungendosis das Strahlenrisiko bei einer stark in-

homogenen Dosisverteilung in der Lunge kleiner ist als bei homogener Dosisverteilung. Auch wenn diese tierexperimentellen Ergebnisse zweifellos nicht quantitativ auf den Menschen übertragbar sind, gibt es keinen Grund, ihre qualitative Übertragbarkeit auf den Menschen in Frage zu stellen.

- (3) Die biologischen Argumente, die von TAMPLIN und COCHRAN zur quantitativen Begründung ihrer Behauptung über das extrem hohe Lungenkrebsrisiko bei Inhalation heißer Partikel verwendet werden, beruhen auf einer Fehlinterpretation von tierexperimentellen Untersuchungen anderer Autoren über die Erzeugung von Hautkrebs durch äußere Bestrahlung. Solche Untersuchungen haben im Gegensatz zu der Interpretation von TAMPLIN und COCHRAN gezeigt, daß bei inhomogener Bestrahlung der Haut das Hautkrebsrisiko kleiner ist als bei homogener Bestrahlung. Eine Aussage über die Radiotoxizität heißer Pu-Partikel ist nur an Hand der Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen über die Induktion von Strahlenschäden durch Inhalation unlöslicher Pu-Verbindungen und auf Grund der Erfahrungen bei Pu-Arbeitern möglich.
- (4) Die in den letzten Jahren hinzugewonnen Erkenntnisse und Erfahrungen bestätigen die Meinung einer Arbeitsgruppe der ICRP aus dem Jahre 1969 (ICRP Publication 14, Paragraph 41), die lautet:

"On the basis of general considerations and some experimental data and clinical experience, the Task Group were of the opinion that, for late effects, the same radiation energy absorption might well be less effective when distributed as a series of "hot spots" that when uniformly distributed. Thus, with particulate radioactive sources within a tissue, a mean tissue dose would probably introduce a factor of safety."
- (5) Die Mitglieder der Strahlenschutzkommission sehen daher nach dem jetzigen Erkenntnisstand keine wissenschaftlich begründbare Veranlassung für den Fall der Inhalation heißer  $\alpha$ -Partikel, von dem bisherigen, in der 1. Strahlenschutzverordnung bei der Ableitung von Aktivitätsgrenzwerten für die Aufnahme radioaktiver Stoffe in den menschlichen Körper angewandten Konzept der mittleren Organdosis abzuweichen. Die durch Inhalation heißer, unlöslicher Plutonium-Partikel bewirkte stark inhomogene Dosisverteilung in der Lunge ist kein Grund, der eine Reduktion der bisherigen Grenzwerte für die Inhalation unlöslicher Plutonium-Verbindungen rechtfertigt.

## Literaturhinweise

ALBERT, R.E., F.J. BURNS

The Effect of Penetration Depth of Electron Radiation on Skin Tumor Formation in the Rat  
Rad. Res. 30, 515 (1967 a)

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

Skin Damage and Tumor Formation from Grid and Sieve Patterns of Electron and Beta Radiation in the Rat  
Rad. Res. 30, 525 (1967 b)

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

The Association between Chronic Radiation Damage of the Hair Follicles and Tumor Formation in the Rat  
Rad. Res. 30, 590 (1967 c)

ALBERT, R.E., F.J. BURNS, P. BENNETT

Radiation-Induced Hair-Follicle Damage and Tumor Formation in Mouse and Rat Skin  
J. Nat. Cancer Inst. 49, 1131-37 (1972)

ALBERT, R.E.

A Critique of the TAMPLIN-COCHRAN Proposal for Revision of the Current Plutonium Exposure Standards  
S. 323-338 in "Plutonium and other Transuranium Elements: Sources, Environmental Distribution and Biomedical Effects"  
US-AEC Rep. WASH-1359, Dez. 1974

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

A Radiobiological Assessment of the Spatial Distribution of Radiation Dose from Inhaled Plutonium  
US-AEC-Rep. WASH-1320, Sept. 1974

BAIR, W.J.

Toxicology of Plutonium  
S. 255-315 in "Advances in Radiation Biology"  
Vol. 4, Academic Press, 1974

BAIR, W.J., R.C. THOMPSON

Plutonium - Biomedical Research  
Science 183, 715-722 (1974)

BARENSEN, G.W.

Response of Cultured Cells, Tumors and Normal Tissues to Radiation of Different Linear Energy Transfer  
Current Topics in Rad. Res. 4, 293-353 (1968)

CEMBER, H., J.A. WATSON

Carcinogenic Effects of  $^{90}\text{Sr}$  Beads Implanted in the Lungs of Rats  
American Industr. Hyg. J. 19, 36 (1958)

CEMBER, H.

Radiogenic Lung Cancer in "Progr. Exp. Tumor Res."  
Vol. 4, Hafner Publishing Co., New York, 1964

DOLPHIN, G.W., H. SMITH, D.S. POPPLEWELL, J.W. STATHER, N. ADAMS, N.L. SPOOR, J. BRIGHTWELL, R.A. BULMAN

Radiological Problems in the Protection of Persons Exposed to Plutonium  
Rep. NRPB-R 29, Nat. Radiat. Protection Board, Harwell, England, 1974

DOLPHIN, G.W.

Hot Particles  
Radiol. Protection Bull. No. 8, Nat. Radiat. Protection Board  
Harwell, England, Juli 1974

DOLPHIN, G.W.

The Hot Particle Problem  
Radiol. Protection Bull. No. 12, Nat. Radiat. Protection Board, Harwell, England, Juli 1975

GROSSMAN, B.N., J.B. LITTLE, W.F. O'TOOLE

Role of Carrier Particles in the Induction of Bronchial Cancer in Hamsters by  $^{210}\text{Po}$ - $\alpha$ -Radiation  
Rad. Res. 47, 253 (1971)

HEALY, J.W., C.R. RICHMOND, E.C. ANDERSON

A Review of the Natural Resources Defense Council Petition Concerning Limits for Insoluble Alpha-Emitters  
US-AEC Informal Rep. LA-5810-MS, Nov. 1974

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

An Evaluation by Alpha-Particle Bragg-Peak Radiation of the Critical Depth in the Rat Skin for Tumor Formation  
Rad. Res. 39, 332-344 (1969)

HEMPELMANN, L.H., W.H. LANGHAM, C.R. RICHMOND, G.L. VOELZ

Manhattan Project Plutonium Workers: A Twenty-Seven Year Follow-up Study of Selected Cases  
Health Phys. 25, 461-480 (1973);  
s.a. Los Alamos Scient. Lab. Report LA-5148-MS (1973)

ICRP: Recommendations (adopted 1965)

ICRP-Publ. 9, Pergamon Press, 1966

- ICRP: Radiosensitivity and Spatial Distribution of Dose  
(Task Group Report); ICRP-Publ. 14, Pergamon Press
- ICRP: Permissible Dose for Internal Radiation  
(Report of Committee II); ICRP-Publ. 2, Pergamon Press, 1959
- JACOBI, W.  
Zum Problem der heißen Partikel  
Vortrag in Hamburg-Borstel, 30. Juni 1975  
Veröffentlichung im Druck
- KOSHURNIKOVA, N.A., V.K. LEMBERG, E.R. LYUBCHANSKY  
in: Remote Aftereffects of Radiation Damage  
(Herausgeber: Y.I. Moskalev), Moskau 1971;  
(s. BAIR, 1974; BAIR et al., 1974)
- LAFUMA, J.  
Les Radioéléments Inhalés  
Radioprotection, Vol. 9, No. 1, 15-25 (1974)
- LAFUMA, J., J.C. NENOT, M. MORIN, R. MASSE, H. METIVIER, D. NOBILE, W. SKUPINSKI  
Respiratory Carcinogenesis in Rats after Inhalation of Radioactive Aerosols of Actinides and Lanthanides in Various Physicochemical Forms  
S. 443-453 in Experimental Lung Cancer (Herausgeber: E. Karbe, J.F. Park), Springer-Verlag 1974
- LAFUMA, J., J.C. NENOT, M. MORIN, R. MASSE, H. METIVIER, D. NOBILE  
An Experimental Study on the Toxicity of Several Radionuclides Inhaled at Different Doses  
Paper H 1, 3. European IRPA-Congress  
Amsterdam, 13. - 16. Mai 1975
- LITTLE, J.B., B.N. GROSSMAN, W.F. O'TOOLE  
Factors Influencing the Induction of Lung Cancer in Hamsters by Intratracheal Administration of  $^{210}\text{Po}$   
in: Radionuclide Carcinogenesis  
(Herausgeber: C.L. Sanders et al.)  
CONF-720505: 119; AEC-Symp. Series No. 29, US-AEC, 1973
- LUSHBAUGH, C.C., J. LANGHAM  
A Dermal Lesion from Implanted Plutonium  
Arch. Dermatol. 86, 461 (1962)
- LUSHBAUGH, C.C., R.J. CLOUTIER, G. HUMASON, J. LANGHAM, S. GUZAK  
Histopathology Study of Intradermal Plutonium Metal Deposits  
Ann. N.Y. Acad. Sci. 145, 791 (1967)

MANN, J.R., R.A. KIRCHNER

Evaluation of Lung Burden Following Acute Inhalation Exposure to Highly Insoluble PuO<sub>2</sub>  
Health Phys. 13, 877-882 (1967)

MEDICAL RESEARCH COUNCIL

The Toxicity of Plutonium  
Her Majesty's Stationary Office, London, 1975

NCRP (USA): Alpha-Emitting Particles in Lungs;  
Report No. 44, Washington, 15. Oct. 1975

RICHMOND, C.R., G.L. VOELZ

Annual Reports of the Biological and Medical Research Group  
Los Alamos Scient. Lab. Reports LA-4923-PR (1972)  
LA-5227-PR (1973); LA-5633-PR (1974)

TAMPLIN, A.R., T.B. COCHRAN

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, D.C., 14. Febr. 1974

TISLJAR-LENTULIS, G., H. WALTHER, L.E. FEINENDEGEN

Calculation of Specific Energies of Incorporated <sup>239</sup>Pu and <sup>131</sup>I in Accordance with the Concept of the Critical Cell  
Rad. Env. Biophysics (im Druck)

VENNART, J.

Plutonium in Man  
Review-Paper, 3. European IRPA-Congress,  
Amsterdam, 13. - 16. Mai 1975

Siehe ferner die im Auftrage des BMI abgegebenen Stellungnahmen von O. HUG (22.7.1974), W. JACOBI (25.7.1974) und L.E. FEINENDEGEN (12.11.1974) zu dem TAMPLIN-COCHRAN-Vorschlag.