

Anhang/Appendix X

Strahlenbiologisches Gutachten

zum Thema:

III.1.7. Kombinierte Strahlenwirkung Stand der Erfahrungen und Erkenntnisse

im Rahmen des Projektes:

**Ermittlung des Standes wissenschaftlicher Erkenntnisse
und der Verlässlichkeit der Strahlenschutz-Bestimmungen**

im Auftrag des:

**Ministeriums für Finanzen und Energie
des Landes Schleswig-Holstein**

vorgelegt von:

Prof. Dr. rer. nat. W.-U. Müller
Institut für Medizinische Strahlenbiologie
Universitätsklinikum Essen
45122 Essen

Anhang/Appendix X

Inhaltsverzeichnis

0	Einige allgemeine Erläuterungen und Hinweise zum Sprachgebrauch...	2
1	Einleitung.....	5
2	Theoretischer Hintergrund und Nomenklatur.....	9
3	Vorliegende Informationen zur möglichen Gefährdung durch kombinierte Einwirkung ionisierender Strahlen mit anderen Agentien.....	15
3.1	Erfahrungen und Erkenntnisse aus der Strahlentherapie.....	15
3.1.1	Radiosensibilisierung durch Medikamente.....	17
3.1.2	Radioprotektion durch Medikamente.....	17
3.1.3	Auslösung von Sekundärtumoren (v.a. Leukämien) durch kombinierte Radio-/Chemo-Therapie.....	19
3.1.4	Kombinierter Einsatz von Strahlung und Hyperthermie.....	19
3.2	Erfahrungen und Erkenntnisse aus umweltrelevanten Untersuchungen.....	20
3.2.1	Kombination verschiedener ionisierender Strahlenqualitäten....	20
3.2.2	Ionisierende Strahlung + UV.....	21
3.2.3	Ionisierende Strahlung + elektromagnetische Felder.....	22
3.2.4	Ionisierende Strahlung + Ultraschall.....	22
3.2.5	Ionisierende Strahlung + Chemikalien.....	22
3.2.5.1	Allgemeine Anmerkungen.....	22
3.2.5.2	Spezielle Anmerkungen.....	24
3.2.5.2.1	Hormone.....	25
3.2.5.2.2	Schwermetalle.....	26
3.2.5.2.3	Vitamine.....	27
3.2.5.2.4	Tabak, bzw. Rauchen.....	27
3.2.6	Ionisierende Strahlung + Viren.....	28
3.3	Die Rolle der kombinierten Strahlenwirkung bei der Leukämie-Induktion.....	29
4	Einwirkung von mehr als einem Agens während der Strahlenexposition.....	31
5	Mechanismen der kombinierten Einwirkung zweier oder mehrerer Agentien.....	33
6	Zusammenfassende Bewertung.....	35
	Referenzen.....	38
	Anhang.....	62

0 Einige allgemeine Erläuterungen und Hinweise zum Sprachgebrauch

Es ist unmöglich, die gesamte Literatur, die zum Thema "Kombinierte Strahlenwirkung" vorliegt, im Rahmen dieses Gutachtens darzustellen. Seit vielen Jahren bemühen sich große Organisationen vergeblich darum, die vorhandene Informationsflut zu bewältigen (Vereinte Nationen, UNSCEAR; Internationale Strahlenschutzkommission, ICRP; Amerikanische Akademie der Wissenschaften, BEIR). Es kann nur versucht werden, in diesem Gutachten eine möglichst repräsentative Auswahl der inzwischen ermittelten Erkenntnisse vorzulegen. Hierbei werden selbstverständlich vor allem solche Arbeiten berücksichtigt, die auf mögliche erhöhte Risiken für den Menschen schließen lassen.

In diesem Sinne ist auch die im Anhang beigefügte Tabelle zu verstehen. Sie kann keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben, da dies zur Zeit nicht möglich ist. So umfaßt meine eigene Literaturkartei 1189 Zitate (Stand: 2.1.1998) zum Stichwort "combined exposure"; da in aller Regel mehr als ein Agens pro Publikation in Kombination mit ionisierender Strahlung beschrieben wird, ist das Problem einer vollständigen Darstellung der Ergebnisse leicht zu erkennen.

Normalerweise wird im vorliegenden Gutachten Originalliteratur zitiert. Allerdings gibt es eine Reihe von interessanten russischen Publikationen und von Veröffentlichungen, die nur in eingeschränkt zugänglichen Quellen vorhanden sind (Proceedings-Bände, Veröffentlichungen von Organisationen); in diesen Fällen wird auf Review-Artikel zurückgegriffen; hierauf wird im Text des Gutachtens hingewiesen ("zitiert nach"). Bei der Fülle der vorhandenen, zum Teil schwer erhältlichen Arbeiten läßt es sich darüberhinaus nicht vermeiden, in einigen weiteren Fällen Sekundärliteratur zu verwenden. Auch dies wird jeweils durch die Anmerkung "zitiert nach" gekennzeichnet.

Um mehrfache Erklärungen zu vermeiden, seien hier einige grundlegende Angaben zum Sprachgebrauch in diesem Gutachten gemacht:

- Immer dann, wenn der Begriff "Strahlung" ohne eine weitere Angabe verwendet wird, ist "ionisierende Strahlung" gemeint.
- Da es im vorgelegten Gutachten nicht nur um eine Kombination von ionisierender Strahlung mit Chemikalien geht, wurde als Oberbegriff für alle neben der ionisierenden Strahlung in der Kombination auftretenden Teilnehmer der Begriff "Agens" gewählt. "Agens" umfaßt also alle Chemikalien, UV, Mikrowellen, Magnetfelder, Hyperthermie, Viren etc.
- Die Kombinationsuntersuchungen werden aus der Sicht der Strahlung gesehen. Dies erklärt dann Aussagen wie:
"Chemikalie X verstärkt unter bestimmten Bedingungen das Strahlenrisiko" (denn mit derselben Berechtigung könnte man natürlich auch davon sprechen, daß die Strahlung das durch Chemikalie X ausgelöste Risiko verstärkt).
- Einen der wirksamsten Strahlensensibilisatoren, den wir kennen, habe ich in der Tabelle bewußt nicht erwähnt: den Sauerstoff (für eine Übersicht s. [97]). Dieses Molekül steigert das Strahlenrisiko etwa um den Faktor 3. Es ist jedoch müßig, auf dieses Agens im Rahmen eines Gutachtens, das sich mit Umweltrisiken beschäftigt, einzugehen, da der Sauerstoff unverzichtbar zum menschlichen Leben dazugehört und deshalb die durch ihn bewirkte Strahlenrisikoerhöhung in Kauf genommen werden muß.
- Strenggenommen handelt es sich bei den Angaben zur mengenmäßigen Erfassung von Chemikalien um Konzentrationen; dennoch werde ich auch hier häufig den Begriff "Dosis"

verwenden, um zu vermeiden, dauernd in den Sätzen, in denen Strahlung und Chemikalie gemeinsam vorkommen, von "Dosis bzw. Konzentration" sprechen zu müssen.

- Die zur Beschreibung von Kombinationsergebnissen benutzten Begriffe sind im Kapitel 2 erläutert.

1 Einleitung

Die zum Thema "Wirkung von Kombinationen von Strahlen und anderen Agentien auf Organismen" vorliegende Literatur ist, wie oben bereits erwähnt, außerordentlich umfangreich (folgende Publikationen sind als einführende Übersichten geeignet: [150, 151, 233, 242, 256, 260]).

Betrachtet man die zur Verfügung stehende Literatur (siehe hierzu auch die im Anhang dieses Gutachtens befindliche Tabelle), so wird sich sehr schnell ein Gefühl großer Verwirrung einstellen. Die Schlußfolgerungen vieler Autoren sind enorm widersprüchlich, und der Leser wird weitgehend vergeblich darauf hoffen, "eindeutige" Antworten auf scheinbar sehr einfache Fragen zu erhalten. So klingt z.B. die Frage: "Erhöht Coffein das Strahlenrisiko?" so, als ob man hierauf leicht eine Antwort finden müßte. Die Realität sieht jedoch anders aus: unter den mehrere Hundert umfassenden Untersuchungen schließt knapp ein Drittel der Arbeiten auf einen Strahlenschutz durch Coffein, ein weiteres Drittel findet gar keine Beeinflussung durch Coffein, und das verbleibende Drittel berichtet in der Tat von einer Risikoerhöhung.

Der wichtigste Grund für diese Widersprüche besteht darin, daß die Untersuchungsbedingungen das Kombinationsergebnis entscheidend beeinflussen. Zu diesen Bedingungen gehören im Wesentlichen folgende (die in Klammern angegebenen Erläuterungen sind nur Beispiele):

- **das verwendete experimentelle System**
(in vitro/in vivo; Säuger/Hefen/Pflanzen/Bakterien/Viren),
- **der untersuchte Endpunkt**
(Zelltod, Mutationen, cytogenetische Effekte, funktionelle Veränderungen),

- **der LET**
(dies betrifft die Abhängigkeit von der verwendeten Strahlenqualität wie Strahlung niedrigen LETs, also Röntgen-, gamma- oder beta-Strahlen, oder hohen LETs, also alpha-Strahlen oder Neutronen),
- **die Höhe der Strahlendosis,**
- **die Dosisleistung,**
- **die Substanz-Konzentration,**
- **die Applikationsweise**
(oral, i.p., i.v., Inhalation),
- **die Applikationsreihenfolge**
(zunächst Strahlen, dann anderes Agens oder umgekehrt; Strahlen und anderes Agens gleichzeitig; fraktionierte Anwendungen),
- **zeitlicher Abstand zwischen Strahlung und Applikation eines weiteren Agens**
(hierhin gehört auch die Frage nach dem Unterschied zwischen akuter und chronischer Exposition).

Es ist leicht zu sehen, daß es kaum möglich ist, den Einfluß all der genannten (und vieler weiterer, hier nicht genannter) Faktoren experimentell oder epidemiologisch zu ermitteln. Es kann also nur erwartet werden, daß die Analysen Aufschluß über gewisse allgemein gültige Mechanismen liefern, die es dann möglich machen, Risikoschätzungen in Situationen durchzuführen, die bisher nicht untersucht worden sind oder gar nicht untersucht werden können.

Ein besonderes Problem stellen die unterschiedlichen gewählten Endpunkte dar. Eindrücklich kann man diese Problematik am Beispiel des G₂-Blocks verdeutlichen: es gibt zahllose

Publikationen, die zeigen, daß Coffein den strahleninduzierten G_2 -Block verhindert [9, 23, 28, 78, 109, 138, 139, 214, 228, 249-251, 271]. Im strengen Sinne handelt es sich also um "Strahlenschutz" (es wird ein strahleninduzierter Effekt verhindert, also vor diesem Effekt "geschützt"). Dieser "Strahlenschutz-Effekt" bewirkt aber wahrscheinlich genau das Gegenteil, wenn man das Überleben der Zellen als Endpunkt wählt: durch die Verhinderung des strahleninduzierten G_2 -Blocks nimmt man der Zelle die Möglichkeit, strahleninduzierte DNA-Schäden zu reparieren, wodurch auf der Ebene des Zelltodes ein "Sensibilisierungs-Effekt" durch Coffein beobachtet wird. Ähnliche Überlegungen gelten für andere Endpunkte (Mutationen, Chromosomen-Aberrationen, Replicon-Initiation), die weit von denjenigen Endpunkten entfernt liegen, die im Strahlenschutz die Hauptrolle spielen (Carcinogenese, Zelltod, Erbkrankheiten, Fehlbildungen).

Auf ein weiteres Problem soll bereits hier hingewiesen werden, das bisher völlig unzureichend bearbeitet worden ist. Die meisten der vorgestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Kombination zweier Agentien, in aller Regel in relativ hoher Dosis. Eine solche Situation ist nur selten in der Realität anzutreffen. Viel wahrscheinlicher ist es, daß eine Vielzahl von Agentien in jeweils geringer Dosis auf den Menschen einwirken. Zu diesem Problem kann man erste Vermutungen anstellen (s. Kapitel 4), aber eine auch nur annähernd abschließende Bewertung ist zur Zeit nicht möglich.

Es bleibt also festzuhalten, daß eine Pauschalaussage wie: "Chemikalie X erhöht das Strahlenrisiko" unsinnig ist. Die Schlußfolgerung kann nur lauten: "Unter folgenden Bedingungen wird eine Erhöhung des Strahlenrisikos durch Chemikalie X beobachtet" mit anschließender Aufzählung dieser Bedingungen. Wichtig ist dann festzustellen, ob diese Bedingungen mit hoher Wahrscheinlichkeit im täglichen Leben erfüllt werden oder nicht. So ist die Aussage: "Coffein erhöht das Strahlenrisiko" für

Anhang/Appendix X

- 8 -

Säugerzellen nur dann richtig, wenn unrealistisch hohe Coffein-Konzentrationen eingesetzt werden (wenigstens etwa 400 Tassen Kaffee pro Tag). Dies ist eine Bedingung, die im täglichen Leben nicht erfüllt wird, so daß die zunächst dramatisch klingende Aussage: "Coffein erhöht das Strahlenrisiko" hierdurch in ihrer Tragweite stark eingeschränkt wird.

2 Theoretischer Hintergrund und Nomenklatur

Vielfach unterschätzt werden die mit der quantitativen Analyse von Kombinationsuntersuchungen verbundenen Probleme. Der theoretische Hintergrund ist außerordentlich komplex. Diese Schwierigkeiten werden noch gesteigert durch die uneinheitlich verwendete Nomenklatur.

Zahlreiche Publikationen beschäftigen sich mit dem theoretischen Hintergrund von Kombinationswirkungen; einige wichtige sind die folgenden: [3, 15-17, 21, 69, 75, 92, 93, 112, 128-132, 142, 200-204, 231, 232, 235, 242, 270]. Das Hauptproblem rührt daher, daß es grundsätzlich zwei verschiedene Möglichkeiten gibt, den durch die Kombination erwarteten Effekt zu ermitteln: man kann einmal die durch beide Agentien ausgelösten Effekte addieren (dies ist angebracht, wenn beide Agentien über verschiedene Mechanismen wirken; Hetero-Addition) oder man addiert die in der Kombination eingesetzten Dosen (dies ist sinnvoll, wenn beide Agentien über denselben Mechanismus wirken, sich also gewissermaßen wie ein und dieselbe Substanz verhalten und sich damit gegenseitig ersetzen; Iso-Addition).

Da in der Regel die Mechanismen unbekannt sind, besteht ein wichtiges Analyse-Konzept darin, daß man beide Verfahren anwendet und so einen "Additivitätsbereich" (envelope of additivity, Isobologramm-Analyse) definiert [129, 235]. Dies setzt allerdings voraus, daß komplette Dosiswirkungs-Beziehungen für alle an der Kombination beteiligten Agentien bekannt sind. Iso-Addition und Hetero-Addition liefern identische Werte, wenn die Dosiswirkungs-Beziehungen linear sind. Dies trifft nur in seltenen Fällen zu; meist handelt es sich um gekrümmte Abhängigkeiten zwischen Dosis und Effekt.

Im Hinblick auf Risiko-Untersuchungen kann es ausreichend sein, die Effekte zu addieren und daraus den Erwartungswert zu ermitteln. Man muß sich dann allerdings darüber im Klaren sein,

daß die so erhaltene Risikoeinschätzung nur sehr bedingt verallgemeinerungsfähig ist. Umfassendere Informationen erhält man in jedem Fall, wenn der Additivitätsbereich bestimmt wird, da dann aus dem Kombinationsergebnis zusätzlich geschlossen werden kann, ob tatsächlich mit einer Wechselwirkung zwischen den Agentien zu rechnen ist oder ob ein unerwartet hoher Effekt in der Kombination lediglich auf den Verlauf der Dosiswirkungs-Beziehungen zurückzuführen ist.

Ausgesprochen verwirrend ist die Nomenklatur, die zur Beschreibung der Ergebnisse von Kombinationsuntersuchungen verwendet wird. "Synergismus", "Antagonismus", "Interaktion", um nur einige Beispiele zu nennen, werden von kaum zwei Autoren in einheitlicher Weise verwendet. Besonders problematisch ist die Tatsache, daß viele Autoren die verwendeten Begriffe nicht definieren und man so häufig darauf angewiesen ist zu raten, was der Autor wohl gemeint haben könnte.

In diesem Gutachten werden die folgenden Begriffe in den nachstehend aufgeführten Definitionen verwendet (Ausnahme: es handelt sich um ein Zitat aus einer Publikation; dann müssen selbstverständlich die dort aufgeführten Begriffe gemäß der vom Autor verwendeten Definition verstanden werden):

- Additiv

In aller Regel wird dieser Begriff im Zusammenhang mit der Addition der Einzeleffekte verwendet (strenggenommen hätte er eine ebensolche Berechtigung auch für die Addition der Einzel Dosen); häufig wird davon der Begriff "multiplikativ" (v.a. in epidemiologischen Studien) unterschieden.

- Antagonismus

Dieser Begriff wird wegen seiner Vieldeutigkeit für Schlußfolgerungen nicht verwendet.

- **Interaktion**

s. Wechselwirkung

- **Multiplikativ**

Wird v.a. in der Epidemiologie gebraucht und bezeichnet die Ermittlung des Erwartungswertes über eine Multiplikation der Einzeleffekte (im Gegensatz zur Addition der Einzeleffekte; s. "additiv").

- **Risikosteigerung/Risikoverminderung** (oder ähnliche Ausdrücke)

Der Autor hat lediglich die Effekte (und nicht die Dosen) der Einzelagentien addiert und diesen Erwartungswert verglichen mit dem tatsächlich in dem Kombinationsexperiment festgestellten Effekt. Eine Risikosteigerung liegt vor, wenn der Kombinationseffekt statistisch signifikant größer ist als der durch Addition der Effekte erhaltene Erwartungswert, während von einer Risikominderung auszugehen ist, wenn der Kombinationseffekt signifikant kleiner ist als der Erwartungswert.

- **Sub-Additivität, Supra-Additivität**

Der Autor hat eine Isobologramm-Analyse (envelope of additivity; [129, 235]) durchgeführt und festgestellt, daß der Kombinationseffekt niedriger (Sub-Additivität) bzw. höher (Supra-Additivität) liegt, als sowohl aus der Addition der Effekte als auch aus der Addition der Dosen zu erwarten ist.

- **Synergismus**

Dieser Begriff wird wegen seiner Vieldeutigkeit für Schlußfolgerungen nicht verwendet.

- **Wechselwirkung (Interaktion)**

Der Autor hat eine Isobologramm-Analyse (envelope of additivity; [129, 235]) durchgeführt und aus dieser Analyse auf eine Wechselwirkung geschlossen. Das heißt, er hat ermittelt, daß die verwendeten Dosen außerhalb der "envelope of additivity" liegen.

Ebenso verwirrend sind die zahlreichen Methoden, das Ausmaß von Risikosteigerung oder -minderung in Zahlen auszudrücken. Im Folgenden werden die wichtigsten Definitionen aufgeführt:

(Bei allen aufgeführten Definitionen wird davon ausgegangen, daß die Effekte in den Kontrollpopulationen und die Effekte durch das Agens alleine bereits berücksichtigt worden sind.)

- **DEF (dose effect factor)**

Strahlendosis, die den Effekt X bewirkt dividiert durch die Strahlendosis in Anwesenheit des untersuchten Agens, die denselben Effekt X bewirkt. [117]

- **DMF (dose modifying factor)**

1. Eigentliche Definition:

Strahlendosis, die auf A den Effekt X ausübt dividiert durch die Strahlendosis, die auf B denselben Effekt X ausübt; hierbei sind A und B unterschiedliche "Objekte", z.B. unterschiedliche Zellarten, unterschiedliche Zellzyklusphasen. D.h. es wird die Modifikation der Strahlendosis durch das behandelte "Objekt" erfaßt.

2. Häufig verwendete (wenn auch strenggenommen unzutreffende) Definition:

DMF = DEF

- DRF (dose reduction factor)

Strahlendosis, die einen bestimmten Effekt X in Anwesenheit eines (schützenden) Agens bewirkt dividiert durch die Strahlendosis, die alleine appliziert denselben Effekt X bewirkt.

Es besteht folgende Beziehung: $DRF = 1/DEF$.

Vorteil dieser Definition (im Vergleich zu O/E): Die Werte sind größer als 1; der Faktor gibt also an, um wieviel die Strahlendosis in Anwesenheit des Strahlenschutzagens erhöht werden muß, um denselben Effekt wie die Strahlung alleine zu erzielen.

- Interaktionsfaktor (omega)

Entspricht dem O/E-Wert [260], S. 733 ff.

- O/E (observed/expected)

(In deutschsprachigen Publikationen auch B/E, also Beobachtet/Erwartet)

Der tatsächlich in der Kombination beobachtete Effekt wird durch den aus der Addition der Einzeleffekte erwarteten Effekt dividiert. [201]

- PF (protective factor; protection factor)

1. Definition:

$$PF = DRF \text{ [280]}$$

2. Definition:

Steigung der Überlebenskurve nach Bestrahlung alleine dividiert

durch die Steigung der Überlebenskurve nach Bestrahlung in Anwesenheit des Agens. [39]

- TGF (therapeutic gain factor)

$TGF = DEF(\text{Tumor}) / DEF(\text{Normalgewebe})$ [117]

- Weitere, seltener verwendete Begriffe

Häufig handelt es sich nur um andere Bezeichnungen der bereits oben aufgeführten Definitionen:

- * DMR (dose modifying ratio) [260], S. 733
- * ER (enhancement ratio) [260], S. 733
- * Index of synergy [56]
- * Interaktionskoeffizient (K) [192]
- * PI (protective index) [154], S. 14
- * SER (sensitizer enhancement ratio) [257], S. 261
- * SF (sensitization factor) [212]
- * slope ratio [104]
- * SRF (survival reduction factor) [6]

3 Vorliegende Informationen zur möglichen Gefährdung durch kombinierte Einwirkung ionisierender Strahlen mit anderen Agentien

Der Umfang dieses Gutachtens würde jeglichen Rahmen sprengen, wollte man die vorliegenden Kombinationsergebnisse im laufenden Text darstellen. Deshalb ist dem Gutachten als Anhang eine Tabelle beigelegt, die den Versuch darstellt, auf knappem Raum (soweit dies möglich ist) die wichtigsten Ergebnisse zusammenzufassen. Solche verkürzten Darstellungen bergen gewisse Gefahren. So hieße es, diese Tabelle völlig mißzuverstehen, wenn man herginge und für ein Agens einfach alle ">", "=" und "<" Angaben addieren würde und aus diesem Ergebnis auf mögliche Risikoerhöhungen schlosse. Dies geht allein deswegen schon nicht, weil diese Tabelle nicht vollständig ist (s. Anmerkungen in Kapitel 3.2.5). Darüberhinaus muß man sehr genau auf die experimentellen Einzelheiten achten (inklusive der beigelegten Notizen), um die Daten der Tabelle angemessen zu interpretieren. In einigen Fällen ist es auch notwendig, die Originalliteratur zu Rate zu ziehen, da eine Tabelle naturgemäß nicht sämtliche Informationen der Vorlage enthalten kann.

Der Wert der Tabelle liegt in erster Linie darin, daß Hinweise auf solche Agentien gegeben werden, deren intensive Untersuchung besonders sinnvoll ist. Sinnvoll ist hier vor allem, daß man bei diesen Agentien sehr genau die Mechanismen analysieren sollte, die zur Risikobeeinflussung führen.

3.1 Erfahrungen und Erkenntnisse aus der Strahlentherapie

Grundsätzlich gilt: die meisten Erfahrungen und Erkenntnisse aus der kombinierten Radio-/Chemo-Therapie sind für die Abschätzung von Umweltrisiken wenig hilfreich. Dies hat im Wesentlichen vier Ursachen:

1. Aus ethischen Gründen sind keine systematischen Analysen durchführbar. So ist es völlig unmöglich, Dosis-Wirkungsbeziehungen für alle an der Behandlung beteiligten Einzelagentien und für die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten zu erstellen. Vielfach werden in der Chemotherapie drei, vier oder noch mehr Einzelsubstanzen verwendet, und für eine systematische Analyse wäre die Überprüfung aller beteiligten Einzelagentien getrennt voneinander in unterschiedlichen Konzentrationen notwendig. Außerdem müßten komplette Dosis-Wirkungsbeziehungen für alle denkbaren Zweier-, Dreier- etc. Kombinationen der Einzelagentien erstellt werden. Darüberhinaus ist es nicht möglich, alle Patienten konsequent nach demselben Schema zu behandeln, selbst wenn dies ursprünglich so geplant war. Das hängt damit zusammen, daß die Reaktionen der Patienten auf die Therapien sehr unterschiedlich sind, und es sich häufig als notwendig erweist, im Verlaufe der Behandlung die Strategie zu ändern. Dadurch ist kaum eine Therapie mit der anderen vergleichbar.

2. Ziel der Therapie ist der "Zelltod". Dieser Endpunkt macht keine Aussage zum Hauptstrahlenrisiko unter umweltrelevanten Gesichtspunkten, der Tumorinduktion. Allenfalls das Problem der therapiebedingten "Sekundärtumoren" nach kombinierter Therapie könnte Informationen liefern. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, daß Tumorpatienten wahrscheinlich eine genetisch prädisponierte Gruppe darstellen, die ohnehin ein höheres Tumorrisiko aufweisen, so daß eine quantitative Extrapolation auf die "Normalbevölkerung" kaum möglich sein wird; qualitative Aussagen sind aber denkbar (s. 3.3).

3. Die in der Radio-/Chemo-Therapie verwendeten Medikamente haben für die Umwelt nahezu keine Bedeutung. Sie werden speziell für die Verwendung in der Klinik produziert und dort unter -
inzwischen - strengen Sicherheitsauflagen gehandhabt.

4. Nicht unerwähnt bleiben sollte darüberhinaus, daß sich das Konzept der echten "Radiosensibilisierung" in der Klinik bisher nicht gut bewährt hat. Dies liegt in erster Linie daran, daß nicht nur die Tumorgewebe sensibilisiert werden, sondern auch die rasch proliferierenden Normalgewebe. Wesentlich erfolgreicher ist das Konzept des "räumlichen Synergismus", d.h. die Strahlentherapie ist auf den Primärtumor ausgerichtet, wohingegen die Chemotherapie die im Körper vorhandenen Mikrometastasen vernichtet. Diese Art von "Synergismus" (im Sinne von "Zusammenwirken") ist aber für Umweltschutzaspekte völlig bedeutungslos.

3.1.1 Radiosensibilisierung durch Medikamente

Seit langer Zeit bemüht man sich, die Erfolge in der Tumorthherapie dadurch zu steigern, daß man strahlensensibilisierende Medikamente einsetzt (Übersichten in: [57, 58, 76, 150, 151, 188, 233, 237, 256]). Einige Beispiele sind in der dem Gutachten beigefügten Übersichtstabelle aufgeführt (s. Actinomycin D, Adriamycin, Bleomycin, BNU, cis-Platin, Cycloheximid, Cyclophosphamid, Cytosinarabinosid, Daunorubicin, Fluoruracil, Methotrexat, Metronidazol, Misonidazol, Vinblastin, Vincristin). Aus den oben dargelegten Gründen sind die aus diesen Experimenten gewonnenen Erkenntnisse für umweltrelevante Risikobetrachtungen wenig hilfreich. Sie belegen, daß Radiosensibilisierung durch Chemikalien grundsätzlich möglich ist, und sie gestatten einige Aussagen bezüglich der Mechanismen, die bei einer Risikosteigerung ablaufen können (s. Kapitel 5).

3.1.2 Radioprotektion durch Medikamente

In zwei Zusammenhängen hat man sich für Radioprotektion durch Chemikalien interessiert:

1. Im militärischen Bereich ist sehr systematisch nach "Strahlenschutzsubstanzen" gesucht worden, und zwar vor dem naheliegenden Hintergrund, Soldaten im Falle eines Atomangriffs zu schützen. Aus dieser Forschung stammen die zahlreichen Berichte zu den "WR" Chemikalien ("WR" steht für "Walter Reed", dem Namen des Forschungsinstitutes ("Walter Reed Army Institute of Research, Washington, USA"), in dem die Arbeiten durchgeführt worden sind). Systematisch wurden viele Tausend Chemikalien überprüft, deren chemische Struktur eine radioprotektive Wirkung nahelegte. Es zeigte sich, daß nur wenige dieser ja bereits selektierten Chemikalien tatsächlich radioprotektiv wirkten; von diesen wenigen zeigten fast alle so starke Nebenwirkungen, daß sie für den praktischen Einsatz untauglich waren. Einige Beispiele von Radioprotektoren, die im Rahmen dieser Untersuchungen gefunden worden sind, sind in der Übersichtstabelle aufgeführt (WR-638, WR-2721, WR-44923).

2. Es ist naheliegend, die in der Tumorthherapie dosislimitierend wirkenden strahlenempfindlichen Normalgewebe durch chemische Radioprotektoren zu schützen, um höhere Strahlendosen gegen den Tumor einsetzen zu können [26, 151, 286]. Bisher sind die Erfolge auf diesem Gebiet eher bescheiden zu nennen.

Die Untersuchungen zeigen [38, 154], daß Radioprotektoren in erster Linie bedeutsam sind für die unmittelbar nach der Energiedeposition stattfindenden Prozesse, d.h. vor allem im Hinblick auf die Radikalreaktionen. "Radikalfänger" sind damit gute Kandidaten für Radioprotektion. Einige dieser Radikalfänger kommen natürlichweise in Zellen vor (Glutathion, Cystein) und spielen für den natürlichen Strahlenschutz eine erhebliche Rolle. Andere Radikalfänger (einige Vitamine z.B.) werden im Zusammenhang mit Radioprotektion diskutiert. Allerdings müssen die zum Zeitpunkt der Strahlenexposition vorhandenen Konzentrationen relativ hoch sein.

3.1.3 Auslösung von Sekundärtumoren (v.a. Leukämien) durch kombinierte Radio-/Chemo-Therapie

Wegen der großen Bedeutung dieser Frage, wird sie in Kapitel 3.3 in einem umfassenderen Zusammenhang aufgegriffen.

3.1.4 Kombiniertes Einsatz von Strahlung und Hyperthermie

Aus der Grundlagenforschung [13, 45] und aus der Klinik [176] liegen zahlreiche Befunde zur kombinierten Einwirkung von ionisierender Strahlung und Hyperthermie vor. Allerdings zeigt sich schnell, daß Hyperthermie außerhalb der Klinik für Kombinationsanalysen nahezu bedeutungslos ist, da zur Erzielung von Risikosteigerungen Temperaturen über etwa 41° C für längere Zeiträume (> 1 Stunde) erforderlich sind und die Thermoregulation des Körpers dies verhindert. Die einzige denkbare Ausnahme stellt die Haut dar. Aber auch hier ist es äußerst unwahrscheinlich, daß die benötigten Temperaturen in lebenden Hautzellen für die Zeiträume von über einer Stunde erzielt werden können, da wegen der Thermoregulation die Umgebungstemperaturen weit über 41° C liegen müßten. Eine solche Situation würde als äußerst unangenehm empfunden und daher vermieden werden.

Grundsätzlich ist jedoch bekannt, daß unter bestimmten Bedingungen Risikosteigerungen in der Kombination Strahlen/Hyperthermie beobachtet werden können (s. Tabelle). Eine wesentliche Bedingung neben der Höhe der Temperatur (>41° C) und der Hyperthermiedauer (>1 Stunde) besteht darin, daß Strahlung und Hyperthermie den stärksten Kombinationseffekt aufweisen, wenn sie simultan wirken. Wenige Stunden Differenz zwischen der Applikation beider Agentien reduzieren den Kombinationseffekt beträchtlich.

(Weitere, diese und die Angaben in der Tabelle stützende Informationen können folgenden Publikationen entnommen werden: [12, 46, 73, 74, 90, 120, 133, 169, 187, 193, 213, 238, 259, 273].)

3.2 Erfahrungen und Erkenntnisse aus umweltrelevanten Untersuchungen

Es ist selbstverständlich schwierig abzugrenzen, wo die "umweltrelevanten" Untersuchungen beginnen. Für den Arbeiter in einer chemischen Anlage kann eine Chemikalie wie 2,4-Dinitrophenol bereits zur Umwelt gehören, ebenso wie cis-Platin für Mitarbeiter in der Abteilung für Cytostatica-Zubereitungen eines Krankenhauses. Dennoch wird man in diesen Fällen kaum von "umweltrelevanten" Chemikalien sprechen können, da nur sehr wenige Menschen mit diesen Substanzen in Berührung kommen und dies häufig auch nur unter Beachtung strenger Umgangsregeln.

Ausgenommen sind daher im Folgenden vor allem Medikamente, die nur von wenigen Personen genommen werden, und solche Chemikalien, die nur in speziellen Produktionsverfahren eine Rolle spielen. Allerdings ist selbst unter Beachtung dieser Einschränkungen eine Abgrenzung schwierig und immer etwas willkürlich.

3.2.1 Kombination verschiedener ionisierender Strahlenqualitäten

In der Umwelt sind Kombinationen verschiedener ionisierender Strahlenqualitäten vor allem dann zu erwarten, wenn Radionuklid-Gemische auf den Organismus einwirken, d.h. es wird in erster Linie eine Kombination von alpha-, beta- und/oder gamma-Strahlung zu beobachten sein. Die Kenntnisse über mögliche Risikobeeinflussungen sind dürftig. Die Tatsache, daß nur wenige Publikationen vorliegen, deutet darauf hin, daß viele Ergebnisse nicht publiziert worden sind wegen eines additiven Ausgangs; denn eigentlich müßte aufgrund der Bedeutung dieses Themas mehr an publizierter Information vorliegen (s. hierzu Anmerkung 1 unter 3.2.5.1).

Deutlich mehr Daten gibt es im Hinblick auf Kombinationen zwischen Photonenstrahlung und Neutronen. Dies hat medizinische

Gründe, da immer wieder einmal überlegt wird, ob nicht therapeutische Vorteile aus einer solchen Kombination gezogen werden können. In der Umwelt sind Kombinationen von Neutronen mit anderen Strahlenqualitäten von eher untergeordneter Bedeutung, da sie sich, wenn sie auftreten, in einem sehr niedrigen Dosisbereich abspielen (z.B. beim Transport abgebrannter Brennstäbe aus Kernkraftwerken).

Die Ergebnisse der Studien zur Kombination von ionisierenden Strahlen unter Beteiligung von Neutronen sind nicht ganz einheitlich: überwiegend werden eher additive Effekte beobachtet. Die Studie [53], die von einer Risikosteigerung in der Kombination berichtete, konnte aus technischen Gründen nur einmal durchgeführt werden; die Ergebnisse konnten von einer anderen Arbeitsgruppe ([172]) nicht bestätigt werden.

(Weitere, diese und die Angaben in der Tabelle stützende Informationen können folgenden Publikationen entnommen werden: [20, 87, 96].)

3.2.2 Ionisierende Strahlung + UV

In vielen, vor allem für den Menschen relevanten Fällen werden lediglich additive Effekte nach kombinierter Einwirkung von ionisierenden und UV-Strahlen beobachtet. Allerdings gibt es auch hier immer wieder einmal Berichte, daß unter sehr speziellen Bedingungen Risikosteigerungen, aber auch -minderungen aufgetreten sind.

In diesem Zusammenhang gilt es natürlich zu berücksichtigen, daß die Eindringtiefe der UV-Strahlung ausgesprochen gering ist. Unter normalen Bedingungen ist also nur die Haut von einer möglichen kombinierten Einwirkung von UV und ionisierender Strahlung betroffen.

(Weitere, diese und die Angaben in der Tabelle stützende

Informationen können folgenden Publikationen entnommen werden:
[29, 80, 81, 144, 236, 279].)

3.2.3 Ionisierende Strahlung + elektromagnetische Felder

Es liegen zwar zahlreiche Untersuchungen zum Thema "ionisierende Strahlung + elektromagnetische Felder" vor, aber die quantitative Analyse ist außerordentlich schwierig. Ein wesentliches Problem besteht darin, daß es für elektromagnetische Felder keine Expositionsparameter gibt, die ähnlich präzise die Belastung beschreiben wie die absorbierte Dosis dies für ionisierende Strahlung tut. Darüberhinaus fehlen in vielen Berichten selbst so einfache Charakteristika wie die Dichte des Energieflusses (density of energy flux, DEF).

Soweit eine einigermaßen quantitative Abschätzung überhaupt möglich ist, deutet sich ein überwiegend additives Verhalten an [170, 195]. Für einige biochemische Parameter wurden nach Leberexposition einige Hinweise für ein höheres Risiko berichtet [276], die sich aber offensichtlich nicht auf der Zellüberlebensebene bemerkbar machten (s. [170, 195]).

3.2.4 Ionisierende Strahlung + Ultraschall

Die wenigen vorliegenden Berichte deuten auf ein rein additives Verhalten zwischen ionisierenden Strahlen und Ultraschall hin.

3.2.5 Ionisierende Strahlung + Chemikalien

3.2.5.1 Allgemeine Anmerkungen

Zu dieser Agentengruppe gibt es mit Abstand die meisten Informationen. Dies ist nicht verwunderlich, da man lange Zeit davon ausging, daß "Synergismen" (im Sinne einer Risikosteigerung) relativ häufige Ereignisse seien, wenn Strahlung und Chemikalien gemeinsam auftreten. Diese Ansicht hat

sich im Wesentlichen nicht bestätigt. Risikosteigerungen und -minderungen werden bei der Kombination von Strahlen und Chemikalien eher selten beobachtet. Dies wissen vor allem diejenigen zu berichten, die intensiv auf diesem Gebiet gearbeitet haben. Diejenigen, die lediglich die vorhandene Literatur betrachten, werden zu einem ganz anderen Schluß kommen: es drängt sich dort nämlich der Eindruck auf, daß "Synergismen" und "Antagonismen" doch außerordentlich häufig sein müssen, da es so viele Publikationen zu diesen Themen gibt. Dieser Eindruck ist jedoch trügerisch. Drei Dinge werden in diesem Zusammenhang häufig übersehen:

1. Die zahllosen Untersuchungen, die lediglich zu additiven Effekten geführt haben, werden überwiegend nicht publiziert bzw. zur Publikation nicht angenommen. In aller Regel hat ein Forscher nur dann eine Chance, solche "erwarteten" Ergebnisse publizieren zu können, wenn er sie gemeinsam mit dem "spektakulären" Ergebnis eines "Synergismus" oder "Antagonismus" veröffentlicht.
2. Für die meisten Chemikalien, die in Kombinationsuntersuchungen verwendet werden, gibt es schon im Vorfeld Informationen, die auf eine Risikobeeinflussung hinweisen (sei es aufgrund ihrer chemischen Struktur, ihrer biochemischen Eigenschaften oder bereits bekannter Wirkungsmechanismen). Da es unmöglich ist, alle Chemikalien systematisch zu untersuchen, werden zunächst diejenigen eingesetzt, die einen "Synergismus" oder "Antagonismus" erwarten lassen. Aufgrund dieser Selektion wird man mit höherer Wahrscheinlichkeit Risikobeeinflussungen entdecken, als wenn man systematisch alle Chemikalien analysieren würde.
3. Es gibt einige Chemikalien, die außerordentlich dankbare Kandidaten darstellen, wenn es um Kombinationsrisiken geht. Von diesen Chemikalien existieren dann Dutzende, z.T. Hunderte von Publikationen. Das wohl bekannteste Beispiel ist das Coffein, das in so vielen Experimenten verwendet worden ist, daß es kaum

möglich sein dürfte, alle Ergebnisse zu erfassen. Gerade das Coffein ist aber, wenn es um umweltrelevante Ergebnisse geht, ziemlich bedeutungslos, da in Säugerzellen eine Risikosteigerung nur dann beobachtet wird, wenn das Äquivalent von etwa 400 Tassen Kaffee pro Tag eingesetzt wird. (Da der Umfang des Gutachtens leicht dadurch zu verdoppeln wäre, würde man alle Literaturzitate aufführen, in denen von Kombinationsergebnissen zwischen Coffein und ionisierender Strahlung berichtet wird, sollen hier zusätzlich zu den in der Tabelle aufgeführten Arbeiten nur einige Arbeiten erwähnt werden, die seit 1990 erschienen sind: [44, 98, 184, 186, 218, 219, 240, 274, 281].)

3.2.5.2 Spezielle Anmerkungen

In der beigefügten Tabelle sind eine ganze Reihe von Chemikalien aufgeführt, für die es Kombinationsuntersuchungen gibt. Es wird deutlich, daß, sobald mehr als eine Publikation vorliegt, die Ergebnisse für ein und dieselbe Chemikalie nicht einheitlich sind. Es ist sogar so, daß in einigen Fällen in derselben Publikation additive und über-additive Effekte oder sogar unter- und über-additive Ergebnisse [108] für dasselbe Agens berichtet werden, wenn die Untersuchungsbedingungen nur leicht verändert werden. Dies gilt insbesondere für zum Teil nur geringfügige Dosisänderungen. Auch die gemessenen Endpunkte haben einen erheblichen Einfluß. So berichtet Morimoto [153], daß in Benzol-Kombinationen die dizentrischen Chromosomen und die Ringe über-additiv häufiger auftraten, während alle übrigen chromosomalen Veränderungen (Fragmente, Gaps) lediglich ein additives Verhalten aufwiesen.

Extrem auffällig ist der Einfluß der Bedingungen beim BNU (Butylnitrosoharnstoff), da hier in Abhängigkeit von der Expositionsweise im Hinblick auf die Leukämie-Entstehung sowohl additive als auch über- als auch unter-additive Effekte vorkommen [217]. Dies ist ein besonders eindrückliches Beispiel dafür, daß

Pauschalaussagen wie "BNU steigert das strahleninduzierte Leukämierisiko" unsinnig sind.

Darüberhinaus ist ein weiterer wichtiger Punkt zu berücksichtigen: bereits bei der Charakterisierung der Wirkung einer einzelnen Substanz können chemische Interaktionen mehrerer Metabolite eine zentrale Rolle spielen. Ein typisches Beispiel ist die Benzol-Toxizität gegenüber dem Knochenmark. Sie wird offensichtlich nicht durch das Benzol selbst ausgelöst, sondern durch das Zusammenspiel zweier Benzol-Metabolite, Phenol und Hydrochinon [54].

Im Folgenden soll auf einige wichtige Chemikaliengruppen eingegangen werden, für die nur exemplarisch Beispiele in der Tabelle erwähnt sind.

3.2.5.2.1 Hormone

Möglicherweise gehören die Hormone zu den wichtigsten Chemikalien, wenn es um die Frage nach Risikobeeinflussungen durch Strahlenexposition in der Umwelt geht. Dies hängt damit zusammen, daß von vielen Hormonen bekannt ist, daß sie die Zellproliferation steigern können, und zwar in sehr niedrigen Konzentrationsbereichen. Steigerung der Zellproliferation gehört aber zu den wesentlichen Mechanismen der Tumorentstehung (nach der "Initiation" muß eine "Promotion" der Tumorzelle erfolgen; diese Promotion beruht in erster Linie auf Proliferationsvorgängen).

Allerdings ist es so, daß praktisch keine systematischen Untersuchungen zur Kombination von körpereigenen Hormonen und Strahlung gibt. Dies hat eine Reihe von Gründen:

- In vitro Untersuchungssysteme scheiden weitgehend aus, da die in vitro kultivierbaren Normalgewebszellen nur selten Rezeptoren für die zu untersuchenden Hormone aufweisen.

- Hormone wirken in sehr kleinen Konzentrationen. Diese Konzentrationen in vivo reproduzierbar und meßtechnisch erfaßbar zu modulieren, ist außerordentlich schwierig.
- Hormone stellen ein vielfältig vernetztes Regelwerk dar. Das heißt, die Veränderung einer Hormonkonzentration zieht zahlreiche Konzentrationsveränderungen anderer Hormone nach sich, so daß letztlich kaum noch zu verfolgen ist, was für die möglicherweise beobachteten Veränderungen ursächlich ist.

Es gibt jedoch viele, nicht im strengen Sinne systematische Studien auf diesem Gebiet. Die Ergebnisse sind wegen der weitgehend fehlenden Systematik nur schwer in eine Tabelle einbaubar. Daher soll hier auf folgende Publikationen hingewiesen werden: [24, 37, 55, 66, 91, 103, 119, 134, 173, 178, 221, 263, 284].

Betrachtet man die in den Publikationen dargestellten Ergebnisse, so gibt es viele Hinweise dafür, daß Hormone das Strahlenrisiko erhöhen können. Völlig unklar ist allerdings, ob die beobachteten Erhöhungen nur für die in aller Regel eingesetzten hohen Strahlendosen (im Bereich von 1 Sv und höher) gelten oder auch für in der Umwelt bzw. beim beruflichen Umgang mit ionisierenden Strahlen auftretenden Dosen im Bereich einiger mSv.

3.2.5.2.2 Schwermetalle

Die Schwermetalle als Gruppe sind wiederum ein gutes Beispiel dafür, daß man sich vor verallgemeinernden Sätzen hüten muß. Erfahrungen, die man z.B. unter Verwendung von Quecksilber gewinnt, sind nicht übertragbar auf z.B. Cadmium oder Blei. Jedes Schwermetall verhält sich anders [159].

(Weitere, diese und die Angaben in der Tabelle stützende Informationen können folgenden Publikationen entnommen werden: [155, 156, 160].)

3.2.5.2.3 Vitamine

Eine Reihe von Vitaminen werden im Zusammenhang mit Radioprotektion diskutiert. Dies hängt mit den Radikalfang-Eigenschaften vieler Vitamine (z.B. C und E) zusammen. Radikale (also Moleküle mit ungepaarten Elektronen und daher chemisch sehr aggressiv) entstehen als Folge der Ionisationsprozesse, und zwar sowohl im eigentlichen Target-Molekül (direkter Effekt) als auch in Molekülen in der Umgebung des Targets, vor allem im Wasser (indirekter Effekt).

Agentien, die in der Lage sind, Radikale unschädlich zu machen, werden die Strahlenwirkungen vermindern. Zu diesem Zweck müssen die Agentien zum Zeitpunkt der Bestrahlung anwesend sein, da die meisten Radikalprozesse sehr rasch (unterhalb von einer Sekunde) ablaufen.

(Weitere, diese und die Angaben in der Tabelle stützende Informationen können folgenden Publikationen entnommen werden: [110, 123, 199, 222, 224, 227].)

3.2.5.2.4 Tabak, bzw. Rauchen

Das Rauchen von Tabak stellt wahrscheinlich den bedeutsamsten Fall einer Strahlen-Risikosteigerung in der Umwelt des Menschen dar. Zahlreiche Untersuchungen vor allem an Uranbergarbeitern belegen, daß eine Kombination von ionisierender Strahlung und Rauchen zu höheren als additiven Effekten führen; häufig liegen die Kombinationsrisiken zwischen additiv und multiplikativ.

(Weitere, diese und die Angaben in der Tabelle stützende Informationen können folgenden Publikationen entnommen werden: [4, 7, 31, 32, 126, 135, 136, 147, 148, 216, 223, 264].)

3.2.6 Ionisierende Strahlung + Viren

Es ist bekannt, daß Viren bei verschiedenen bösartigen Entartungen eine ursächliche Rolle spielen.

Kombinationsuntersuchungen auf diesem Gebiet sind außerordentlich schwierig. Dies liegt unter anderem daran, daß viele Viren bereits Bestandteil des Genoms der Versuchstiere sind und von Zellgeneration zu Zellgeneration weitergegeben werden. Genau mit diesem Umstand hängt es zusammen, daß einige Mäusestämme zu bestimmten Tumoren neigen (z.B. zu myeloischen Leukämien). Die wenigen zur Verfügung stehenden Informationen deuten darauf hin, daß tatsächlich ein "Synergismus" in des Wortes eigentlicher Bedeutung ("gemeinsam wirken") auftreten kann. So wird in der Arbeit von Yokoro et al. [283] ein carcinogener Effekt beschrieben, der nur in der Kombination auftrat; unter den Applikationsbedingungen der Einzelagentien wurden keine Leukämien beobachtet.

(Weitere, diese und die Angaben in der Tabelle stützende Informationen können folgenden Publikationen entnommen werden: [121, 241, 288].)

3.3 Die Rolle der kombinierten Strahlenwirkung bei der Leukämie-Induktion

Für Schlußfolgerungen stehen hier fast nur Berichte nach kombinierter Radio-/Chemo-Therapie aus der Tumorbehandlung zur Verfügung. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse muß man beachten, daß hohe Dosen zum Einsatz kommen, da bei der Tumortherapie der Zelltod eindeutig das angestrebte Ziel ist. Das heißt, potentielle Tumorzellen kommen überwiegend gar nicht erst zur Entwicklung. Da jedoch immer auch Zellen vorhanden sind, die mit dem Überleben verträgliche Dosen erhalten haben, ist auch hier zumindest eine qualitative Abschätzung möglich, eine quantitative dürfte jedoch auf Schwierigkeiten stoßen.

Im Zusammenhang mit der Thematik des vorliegenden Gutachtens tritt ein weiteres Problem auf, wenn die Schlußfolgerungen auf klinischen Daten beruhen: die in der Chemotherapie verwendeten Chemikalien spielen in der Umwelt keine Rolle. Das heißt, die Beobachtungen in der Radio-/Chemo-Therapie können zwar Antwort geben auf die Frage, ob überhaupt ein erhöhtes Leukämierisiko in Kombinationen zwischen ionisierenden Strahlen und Chemikalien festgestellt werden kann, eine unmittelbare Umweltrelevanz haben diese Ergebnisse aber nicht.

Die Tabelle zeigt (s. "Chemotherapie"), daß auch hier die Datenlage wieder nicht eindeutig ist. Es gibt offensichtlich Therapie-Schemata, die zu einem erhöhten Leukämie-Risiko durch die Kombination führen, andere tun dies jedoch nicht. Bei der Bewertung muß man natürlich berücksichtigen, daß es sich um sehr aggressive Chemikalien handelt, die hier Verwendung finden. Von allen Chemotherapeutika sind mutagene und carcinogene Wirkungen bekannt.

Im Hinblick auf Umweltrelevanz ist als einzige Arbeit die Publikation von Stjernfeldt et al. [239] interessant, weil hier die Wirkung von ionisierenden Strahlen und Rauchen während der

Schwangerschaft auf kindliche Leukämien untersucht worden ist. Allerdings gehen die Autoren nicht explizit auf eine mögliche Risikosteigerung durch die Kombination beider Agentien ein. Betrachtet man die Daten, so deutet sich eine solche, wenn auch geringfügige Risikosteigerung an: das relative Risiko für Rauchen alleine lag bei 1,8, das für Rauchen bei 2,2, während in der Kombination 3,6 gefunden worden ist. Korrigiert man diese Werte bezüglich der Kontrolle (ermittelt also das "excess risk") und addiert die Einzeleffekte, so resultiert ein B/E-Wert von 1,3. Eigene Berechnungen zeigen, daß dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant ist ($P > 0,05$).

(Weitere, diese und die Angaben in der Tabelle stützende Informationen können folgenden Publikationen entnommen werden: [22, 33, 59, 70, 88, 121, 122, 146, 180, 194, 211, 215, 230, 252, 266, 268, 269, 283].)

4 Einwirkung von mehr als einem Agens während der Strahlenexposition

Es gibt zahlreiche Ergebnisse zur Einwirkung von mehr als zwei Agentien auf Organismen. Das Problem besteht darin, daß diese Informationen für die Abschätzung von Kombinationsrisiken überwiegend nicht zu gebrauchen sind. Das liegt daran, daß fast alle Studien an mehr als zwei Agentien zu unsystematisch sind, als daß wirklich Schlüsse aus ihnen gezogen werden könnten.

Der entscheidende Punkt dabei ist, daß die Einzeleffekte bzw. die Kombinationseffekte auf einer untergeordneten Ebene nicht oder nur unzureichend bekannt sind. Die Kenntnis aller Einzel- und untergeordneten Kombinations-Effekte setzt nämlich voraus, daß 2^n verschiedene Versuchsansätze analysiert werden, mit n = Anzahl der verwendeten Einzelagentien. Das heißt, daß bei 3 Einzelagentien (A, B, C) bereits 8 unterschiedliche Versuchsansätze untersucht werden müssen (A, B, C, A+B, A+C, B+C, A+B+C und die Kontrolle), und im Idealfall müssen komplette Dosis-Wirkungs-Beziehungen für alle Einzelansätze erstellt werden.

Es ist leicht zu sehen, daß dies mit einem enormen Aufwand verbunden ist und in einer Reihe von Fällen überhaupt nicht durchführbar ist. Letzteres gilt insbesondere für klinische Studien (in denen besonders häufig mehr als zwei Agentien eingesetzt werden), da hier die Testung der Einzelagentien aus ethischen Gründen nicht zu rechtfertigen ist; dies gilt erst recht für komplette Dosis-Wirkungs-Beziehungen.

Systematisch untersucht wurde bisher eine Dreifachkombination aus ionisierenden Strahlen, Coffein und Quecksilber [155]. Hierbei zeigte sich, daß durch die Kombination der drei Agentien kein für die Dreifachkombination spezifisches zusätzliches Risiko auftrat. Die beobachtete Risikoerhöhung war erklärbar über die bereits auf

der Ebene der Zweifachkombination (Strahlen + Coffein, bzw. Strahlen + Quecksilber) bekannten Risikoerhöhungen.

Auf diesem Gebiet sind sicher weitere Untersuchungen notwendig. Der Aufwand jedoch ist, wie oben erwähnt, beträchtlich.

5 Mechanismen der kombinierten Einwirkung zweier oder mehrerer Agentien

Da es völlig unmöglich ist, systematisch alle Agentien, die in Kombination mit ionisierenden Strahlen auftreten können, auf ihre Fähigkeit zu untersuchen, das Strahlenrisiko zu verändern, sind wir darauf angewiesen, Mechanismen zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit an Risikobeeinflussungen beteiligt sind. Die in der Anlage enthaltene Abbildung gibt einen stark vereinfachten Überblick über die wichtigsten bekannten Mechanismen, die nach Strahlenexposition ablaufen. Ähnlich komplex muß man sich die Reaktionsketten nach Einwirkung anderer Agentien vorstellen. Es leuchtet ein, daß es vielfältige Möglichkeiten der Wechselwirkung gibt, daß aber gleichzeitig auch gilt, daß der Organismus flexibel auf Veränderungen reagieren kann, da verschiedene Alternativwege zur Verfügung stehen.

Die wichtigsten bekannten Mechanismen zur Risikobeeinflussung der Strahlenwirkung durch andere Agentien sind die folgenden:

1. Radikalprozesse (v.a. im Hinblick auf Protektion)
2. Reparaturvorgänge (v.a. im Hinblick auf Sensibilisierung)
3. Proliferationsprozesse (v.a. im Hinblick auf Tumorrisiko)

Ist dann von einem Agens bekannt, daß es, zum Beispiel, Radikale eliminieren oder DNA-Reparaturprozesse stören kann, so ist die Wahrscheinlichkeit hoch, daß Beeinflussungen des Strahlenrisikos in der Kombination auftreten werden. Auf der anderen Seite wird ein Agens, das in keine der aufgeführten Reaktionsketten eingreift, eher lediglich seine eigenen Effekte zu den Strahleneffekten addieren. Selbstverständlich ist das in der Abbildung dargestellte Schema nicht vollständig, so daß die zuletzt gemachte Aussage mit Vorsicht zu betrachten ist.

In Kapitel 4 war das Problem der Einwirkung von mehr als zwei Agentien angesprochen und auf die mit der Analyse verbundenen

Schwierigkeiten hingewiesen worden. Betrachtet man die außerordentlich komplexen Netzwerke der nach Einwirkung der Agentien ablaufenden Mechanismen, so erscheint es eher unwahrscheinlich, daß die Einwirkung zahlreicher Agentien zu massiven Risikoerhöhungen führt. Denn man muß dabei im Auge behalten, daß sich eine ganze Reihe von Wirkungen gegenseitig aufheben werden, so daß selbst für den Fall, daß in einer Zweifachkombination eine Risikoerhöhung beobachtet wird, dies in einer Mehrfach-Kombination nicht auch so sein muß. Hinzu kommt, daß die Mechanismen 1 (Radikalprozesse) und 2 (Reparaturvorgänge) häufig nur dann beeinflusst werden, wenn vergleichsweise hohe Dosen auftreten. Dies ist aber bei der Einwirkung von zahlreichen Agentien eher unwahrscheinlich, da kaum alle Agentien in hohen Dosen vorliegen werden.

6 Zusammenfassende Bewertung

- Die weitaus meisten der bisher untersuchten Agentien addieren lediglich ihre eigenen Effekte zu den Strahleneffekten. Es kommt in diesen Fällen also nicht zu einem unerwartet hohen oder niedrigen Risiko.
- Auch die Agentien, für die eine Beeinflussung des Strahlenrisikos festgestellt worden ist, zeigen diesen Effekt nicht unter allen Bedingungen. Das heißt, es gibt zahlreiche Voraussetzungen, die vorliegen müssen, damit ein Agens das Strahlenrisiko beeinflussen kann. Diese Voraussetzungen sind in der Realität häufig nicht erfüllt (z.B. die zum Teil benötigten sehr hohen Dosen oder eine enge zeitliche Aufeinanderfolge von Strahlenexposition und Einwirkung des Agens).
- Vielfach werden Risikoerhöhungen nur dann beobachtet, wenn die Einzelagentien selbst bereits in zumindest geringem Ausmaß den untersuchten Effekt auslösen.
- Der größte Teil der bisher bekannten Radioprotektoren wirkt über die Reduzierung der Konzentration an Radikalen hervorgerufen durch die Strahlenexposition. Diese Radioprotektoren müssen deshalb zum Zeitpunkt der Strahlenexposition in hoher Konzentration in der Zelle vorliegen.
- Wenn ein Agens das Strahlenrisiko unter bestimmten Bedingungen tatsächlich erhöht, dann wird eine Verdopplung des erwarteten Risikos nur selten erreicht; meistens liegt die Risikoerhöhung um den Faktor 1,2-1,5 höher als aus der Summe der Einzeleffekte zu erwarten war. Unter einigen nur im Labor zu erreichenden Bedingungen sind auch Risikoerhöhungen, die über den Faktor 2 hinausgehen, zu erzielen.

- Es gibt einige Agentengruppen, deren intensive systematische Untersuchung im Hinblick auf Tumor-Induktion wichtig wäre, da bei diesen Agentien aufgrund bekannter Mechanismen eine Risikobeeinflussung zu erwarten ist. Hierzu gehören Radikalfänger, Reparaturhemmstoffe und proliferationsstimulierende Agentien (v.a. Hormone).

- Die wenigen bisher vorliegenden Daten zur gleichzeitigen Einwirkung von mehr als zwei Agentien geben keinen Hinweis darauf, daß für die Mehrfachkombination spezifische zusätzliche Risiken auftreten. Allerdings ist hier die Datenlage mehr als dürftig.

(Wichtige Anmerkung zum folgenden Abschnitt: Diese Einschätzung möglicher Gefahren durch kombinierte Einwirkung von ionisierender Strahlung und anderen Agentien stellt eine extreme Zusammenfassung einer sehr komplexen Situation dar. Diese Zusammenfassung sollte also nur in Verbindung mit dem Gutachten gesehen und nicht isoliert betrachtet werden, da sonst die Gefahr von Mißverständnissen besteht.)

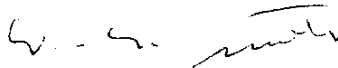
Damit gelangt dieses Gutachten zu folgender Einschätzung möglicher Gefahren durch kombinierte Einwirkung von ionisierender Strahlung und anderen Agentien:

Es gibt zur Zeit keine Hinweise dafür, daß durch kombinierte Einwirkung von Strahlung plus Agentien in Dosisbereichen, die in der Umwelt eine Rolle spielen, eine meßbare Erhöhung des Risikos über die Addition der Einzeleffekte hinaus erfolgt. Eine mögliche Gefährdung könnte vom Rauchen herrühren, allerdings ist hier nicht klar, ob dies auch für den niedrigen Strahlendosisbereich zutrifft.

Es ist zu berücksichtigen, daß relativ viele Informationen vorliegen für die Kombination von ionisierender Strahlung mit einem zusätzlichen Agens, jedoch nur wenige Informationen zur Kombination mit mehreren Agentien.

Da wir trotz jahrzehntelanger intensiver Untersuchungen noch immer keine abschließend gültige Beantwortung der Frage nach möglichen Gefahren durch kombinierte Einwirkung von ionisierenden Strahlen und anderen Agentien geben können, werden auch in der Zukunft systematische Studien auf diesem wichtigen Gebiet erforderlich sein. Dies gilt insbesondere für Hormone und Viren. Dabei sollten Analysen der Wirkungsmechanismen im Vordergrund stehen.

Essen, d. 14.3.98


(Prof. Dr. W.-U. Müller)

Referenzen

- [1] Abrahamsen, J.F.; Andersen, A.; Hannisdal, E.; Nome, O.; Abrahamsen, A.F.; Kvaloy, S.; Host, H.: Second malignancies after treatment of Hodgkin's disease: the influence of treatment, follow-up time, and age. *J. Clin. Oncol.* **11**: 255-261; 1993.
- [2] Ahnström, G.; Natarajan, A.T.: Repair of gamma-ray and neutron-induced lesions in germinating barley seeds. *Int. J. Radiat. Biol.* **19**: 433-443; 1971.
- [3] Altenburger, R.; Bödeker, W.; Faust, M.; Grimme, L.H.: Evaluation of the isobologram method for the assessment of mixtures of chemicals. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **20**: 98-114; 1990.
- [4] Archer, V.E.; Wagoner, T.K.; Lundin, F.E.: Uranium mining and cigarette smoking effects in man. *J. Occupat. Med.* **15**: 204-211; 1973.
- [5] Arlett, C.F.: The influence of post-irradiation conditions on the survival of Chinese hamster cells after gamma-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* **17**: 515-526; 1970.
- [6] Arseneau, J.C.; Fowler, E.; Bakemeier, R.F.: Synergistic tumorigenic effect of procarbazine and ionizing radiation in (BALB/c x DBA/2)F₁ mice. *J. Nat. Canc. Inst.* **59**: 423-425; 1977.
- [7] Axelson, O.; Sundell, L.: Mining, lung cancer and smoking. *Scand. J. Work Environ. Health* **4**: 46-52; 1978.
- [8] Baker, M.L.; Dalrymple, G.V.; Sanders, J.L.; Moss, A.J., Jr.: Effects of radiation on asynchronous and synchronized L cells under energy deprivation. *Radiat. Res.* **42**: 320-330; 1970.
- [9] Bases, R.; Mendez, F.; Liebeskind, D.; Elaquin, F.; Neubort, S.: DNA of HeLa cells during caffeine-promoted recovery from x-ray induced G₂ arrest. *Int. J. Radiat. Biol.* **37**: 437-445; 1980.
- [10] Bases, R.E.: Modification of the radiation response determined by single-cell technics: actinomycin D. *Canc. Res.* **19**: 1223-1229; 1959.
- [11] Beaty, O.I.; Hudson, M.M.; Greenwald, C.; Luo, X.; Fang, L.; Wilimas, J.A.; Thompson, E.I.; Kun, L.E.; Pratt, C.B.: Subsequent malignancies in children and adolescents after treatment for Hodgkin's disease [see comments]. *J. Clin. Oncol.* **13**: 603-609; 1995.
- [12] Ben-Hur, E.; Elkind, M.M.; Bronk, B.V.: Thermally enhanced radioresponse of cultured Chinese hamster cells: Inhibition of repair of sublethal damage and enhancements of lethal damage. *Radiat. Res.* **58**: 38-51; 1974.

Anhang/Appendix X

- 39 -

- [13] Ben-Hur, E.; Elkind, M.M.; Riklis, E.: The combined effects of hyperthermia and radiation in cultured mammalian cells. Streffer, C.; van Beuningen, D.; Dietzel, F.; Röttinger, E.; Robinson, J. E.; Scherer, E.; Seeber, S.; Trott, K.-R. eds. *Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation*. München: Urban und Schwarzenberg, 1978: 29-36.
- [14] Ben-Hur, E.; Riklis, E.: Deuterium oxide enhancement of Chinese hamster cell response to gamma-radiation. *Radiat. Res.* **81**: 224-235; 1980.
- [15] Berenbaum, M.C.: A method for testing for synergy with any number of agents. *J. Infect. Dis.* **137**: 122-130; 1978.
- [16] Berenbaum, M.C.: The expected effect of a combination of agents: the general solution. *J. theor. Biol.* **114**: 413-431; 1985.
- [17] Berenbaum, M.C.: What is synergy? *Pharmacological Reviews* **41**: 93-141; 1989.
- [18] Berenblum, I.; Trainin, N.: Leukemogenesis by urethane in C57Bl mice bearing isologous tissues from X-irradiated mice. *Science* **134**: 2045-2047; 1961.
- [19] Bignon, J.; Monchaux, G.; Chameaud, J.; et al.: Incidence of various types of thoracic malignancy induced in rats by intrapleural injection of 2 mg of various mineral dusts after inhalation of ^{222}Rn . *Carcinog.* **4**: 621-628; 1983.
- [20] Bird, R.P.; Rossi, H.H.; Rohrig, N.; Marino, S.A.; Zaider, M.; Mills, R.E.: Cell inactivation by a mixture of high and low-LET radiations. *Radiat. Res.* **83**: 469-470; 1980. (Abstract)
- [21] Blot, W.J.; Day, N.E.: Synergism and interaction: Are they equivalent? *Am. J. Epidemiol.* **110**: 99-100; 1979.
- [22] Boivin, J.F.; Hutchison, G.B.; Zauber, A.G.; Bernstein, L.; Davis, F.G.; Michel, R.P.; Zanke, B.; Tan, C.T.; Fuller, L.M.; Mauch, P.; Ulmann, J.E.: Incidence of second cancers in patients treated for Hodgkin's disease [see comments]. *J. Natl. Cancer Inst.* **87**: 732-741; 1995.
- [23] Boynton, A.L.; Evans, T.C.; Crouse, D.A.: Effects of caffeine on radiation-induced mitotic inhibition in S-180 Ascites tumor cells. *Radiat. Res.* **60**: 89-97; 1974.
- [24] Broerse, J.J.; Knaan, S.; van Bekkum, D.W.; et al.: Mammary carcinogenesis in rats after x and neutron irradiation and hormone administration. Anonymous Late Biological Effects of Ionizing Radiation, IAEA-SM-224/401; 1978.

[25] Brooks, A.L.; Griffith, W.C.; Johnson, N.F.; Finch, G.L.; Cuddihy, R.G.: The induction of chromosome damage in CHO cells by beryllium and radiation given alone and in combination. *Radiat. Res.* **120**: 494-507; 1989.

[26] Brown, J.M.: Sensitizers and protectors in radiotherapy. *Cancer* **55**: 2222-2228; 1985.

[27] Burns, F.J.; Albert, R.E.: Tumor induction by the combination of UV and ionizing radiation on rat skin. Anonymous U.S. Department of Energy Report AT(11-1). U.S. Dept. of Energy, 1980: 3380

[28] Busse, P.M.; Bose, S.K.; Jones, R.W.; Tolmach, L.J.: The action of caffeine on X-irradiated HeLa cells III. Enhancement of X-ray-induced killing during G₂ arrest. *Radiat. Res.* **76**: 292-307; 1978.

[29] Cancelliere, G.; Giacchi, P.; Mistii-Dorello, P.; Quintiliani, M.: The influence of agents that enhance lethal effects of radiation on the damage to bacterial membranes by X-rays and ultraviolet light. *Radiat. Res.* **64**: 593; 1975.

[30] Chameaud, J.; Perraud, R.; Chretien, J.; et al.: Lung carcinogenesis during in vivo cigarette smoking and radon daughter exposure in rats. *Canc. Res.* **82**: 11-20; 1982.

[31] Chameaud, J.; Perraud, R.; Chretien, J.; Masse, R.; Lafuma, J.: Etude experimentale de l'action combinée de la fumée de cigarettes et du depot actif du radon-222. Anonymous Late Biological Effects of Ionizing Radiation. Wien: IAEA, 1978: 429-437.

[32] Chameaud, J.; Perraud, R.; Chretien, J.; Masse, R.; Lafuma, J.: Combined effects of inhalation of radon daughter products and tobacco smoke. Sanders, C. L.; Cross, F. T.; Dagle, G. E.; Mahaffey, J. A. eds. *Pulmonary Toxicology of Respirable Particles*; Proceedings of the 19th Hanford Life Sciences Symposium, Richland, Washington, October 1979. Oak Ridge, TN: USDOE, Technical Information Center, 1980: 551-558.

[33] Chao, C.K.; Lai, P.P.; Michalski, J.M.; Perez, C.A.: Secondary malignancy among seminoma patients treated with adjuvant radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **33**: 831-835; 1995.

[34] Chapman, J.D.; Gillespie, C.J.; Reuvers, A.P.; Dagle, D.L.: The inactivation of Chinese hamster cells by X-rays: The effects of chemical modifiers on single- and double-events. *Radiat. Res.* **64**: 365-375; 1975.

[35] Clapp, N.K.; Satterfield, L.C.: Letter: Modification of radiation lethality by previous treatment with butylated hydroxytoluene. *Radiat. Res.* **64**: 388-392; 1975.

[36] Cleaver, J.E.: Repair replication of mammalian cell DNA: Effects of components that inhibit DNA synthesis of dark repair. *Radiat. Res.* **37**: 334-348; 1969.

[37] Clifton, K.H.; Yasukawa-Barnes, J.; Tanner, M.A.; Haning, R.V.J.: Irradiation and prolactin effects on rat mammary carcinogenesis: intrasplenic pituitary and estrone capsule implants. *J. Nat. Canc. Inst.* **75**: 167-175; 1985.

[38] Copeland, E.S.: Mechanisms of radioprotection - a review. *Photochem. Photobiol.* **28**: 839-844; 1978.

[39] Cramp, W.A.: Radiation protection of *Shigella Flexneri* Y6R by ethanol, β -mercaptoethanol and several polyhydric alcohols. *Int. J. Radiat. Biol.* **15**: 227-232; 1969.

[40] Cross, F.T.; Palmer, R.F.; Filipy, R.E.; et al.: Carcinogenic effects of radon daughters, uranium ore dust and cigarette smoke in beagle dogs. *Health Phys.* **42**: 33-52; 1982.

[41] Curtis, R.E.; Boice, J.D., Jr.; Stovall, M.; Bernstein, L.; Greenberg, R.S.; Flannery, J.T.; Schwartz, A.G.; Weyer, P.; Moloney, W.C.; Hoover, R.N.: Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer [see comments]. *N. Engl. J. Med.* **326**: 1745-1751; 1992.

[42] Darr, D.; Combs, S.; Dunston, S.; Manning, T.; Pinnell, S.: Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *Br. J. Dermatol.* **127**: 247-253; 1992.

[43] de Langguth, E.N.; Deem, C.A.: Repair mechanisms and cell cycle dependent variations in X-ray sensitivity of diploid yeast. *Radiat. Res.* **53**: 226-234; 1973.

[44] Devasagayam, T.P.; Kesavan, P.C.: Radioprotective and antioxidant action of caffeine: mechanistic considerations. *Indian J. Exp. Biol.* **34**: 291-297; 1996.

[45] Dewey, W.C.; Hopwood, L.E.; Sapareto, M.S.; Gerweck, L.E.: Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation. *Radiol.* **123**: 463-474; 1977.

[46] Dewey, W.C.; Sapareto, S.A.: Radiosensitization by hyperthermia occurs through an increase in chromosomal aberrations. Streffer, C.; van Beuningen, D.; Dietzel, F.; Röttinger, E.; Robinson, J. E.; Scherer, E.; Seeber, S.; Trott, K.-R. eds. *Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation*. München: Urban und Schwarzenberg, 1978: 149-150.

[47] DiPaolo, J.A.; Donovan, P.J.: In vitro morphologic transformation of Syrian hamster cells by UV-irradiation is enhanced by X-irradiation and unaffected by chemical carcinogens. *Int. J. Radiat. Biol.* **30**: 41-53; 1976.

- [48] Djordjevic, B.; Kim, J.H.: Modification of radiation response in synchronized HeLa cells by metabolic inhibitors: Effects of inhibitors of DNA and protein synthesis. *Radiat. Res.* **37**: 435-450; 1969.
- [49] Doneson, I.N.; Shankal, D.M.: Mutational synergism between radiations and methylated purines in *Escherichia coli*. *J. Bact.* **87**: 61-67; 1964.
- [50] Douple, E.B.; Greene, C.J.; Simic, M.G.: Potentiation of cellular radiosensitivity by nitroprusside and vitamin B₁₂. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **6**: 1545-1549; 1980.
- [51] Drakulic, M.; Kos, E.: Effect of some metabolites and antimetabolites on the breakdown of deoxyribonucleic acid and on the colony-forming ability of *Escherichia coli* B after gamma irradiation. III. Effect of uncoupling agents and the fate of ribonucleic acid and protein during the breakdown of deoxyribonucleic acid and its inhibition. *Radiat. Res.* **27**: 2-9; 1966.
- [52] Dritschilo, A.; Pizo, A.J.; Belli, J.A.: Interaction between radiation and drug damage in mammalian cells. *Int. J. Radiat. Biol.* **35**: 549-560; 1979.
- [53] Durand, R.E.; Olive, P.L.: Irradiation of multicell spheroids with fast neutrons versus x-rays. A qualitative difference in sublethal damage repair capacity or kinetics. *Int. J. Radiat. Biol.* **30**: 589-592; 1976.
- [54] Eastmond, D.A.; Smith, M.T.; Irons, R.D.: An interaction of benzene metabolites reproduces the myelotoxicity observed with benzene exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **91**: 85-95; 1987.
- [55] Eby, N.L.; Boice, J.D., Jr.; Gold, E.B.; Hoover, R.N.; Loriaux, D.L.: Estrogen and androgen levels in women treated with radiation for cervical cancer--possible influence on breast cancer risk. *Am. J. Epidemiol.* **129**: 527-532; 1989.
- [56] Ehling, U.H.: Comparison of radiation- and chemically-induced dominant lethal mutations in male mice. *Mutat. Res.* **11**: 35-44; 1971.
- [57] Elkind, M.: Keynote address: Modifiers of radiation response in tumor therapy: Strategies and expectations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **8**: 89-100; 1982.
- [58] Elkind, M.M.: Fundamental questions in the combined use of radiation and chemicals in the treatment of cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **5**: 1711-1720; 1979.
- [59] Ellis, M.; Lishner, M.: Second malignancies following treatment in non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymphoma.* **9**: 337-342; 1993.

[60] Epstein, S.S.; Bass, W.; Arnold, E.; Bishop, Y.: The failure of caffeine to induce mutagenic effects or to synergize the effects of known mutagens in mice. *Food Cosmet. Toxicol.* **8**: 381-401; 1970.

[61] Evans, R.G.; Bagshaw, M.A.; Gordon, L.F.; Kurkjian, S.D.; Hahn, G.M.: Modification of recovery from potentially lethal X-ray damage in plateau phase Chinese hamster cells. *Radiat. Res.* **59**: 597-605; 1974.

[62] Farooqi, Z.; Kesavan, P.C.: Radioprotection by caffeine pre- and post-treatment in the bone marrow chromosomes of mice given whole-body gamma-irradiation. *Mutat. Res.* **269**: 225-230; 1992.

[63] Field, S.B.; Bleehen, N.M.: Hyperthermia in the treatment of cancer. *Canc. Treatm. Rev.* **6**: 63-94; 1979.

[64] Fonck, K.; Konings, A.W.T.: The effect of vitamin E on cellular survival after X irradiation of lymphoma cells. *Brit. J. Radiol.* **51**: 832-833; 1978.

[65] Fong, K.; Lee, F.; Bockrath, R.: Effects of sodium arsenite on single-strand DNA break formation and post-replication repair in *E. coli* following UV irradiation. *Mutat. Res.* **70**: 151-156; 1980.

[66] Fradkin, J.E.; Mills, J.L.; Schonberger, L.B.; Wysowski, D.K.; Thomson, R.; Durako, S.J.; Robison, L.L.: Risk of leukemia after treatment with pituitary growth hormone. *JAMA* **270**: 2829-2832; 1993.

[67] Frady, J.; Clark, J.B.: Induced radiation sensitivity with four radiation protective chemicals. *Experientia* **16**: 150-151; 1960.

[68] Freeman, M.L.; Raaphorst, G.P.; Dewey, W.C.: The relationship of heat killing and thermal radiosensitization to the duration of heating at 42°C. *Radiat. Res.* **78**: 172-175; 1979.

[69] Frei, W.: Versuche über Kombination von Desinfektionsmitteln. *Zeitschr. f. Hyg.* **75**: 433-496; 1913.

[70] Furth, J.; Boon, M.C.: Enhancement of leukemogenic action of methylcholanthrene by preirradiation with X-rays. *Science* **98**: 138-139; 1943.

[71] Gaudin, D.; Yielding, K.L.: Reponse of a "resistant" plasmacytoma to alkylating agents and X-ray in combination with the excision repair inhibitors caffeine and chloroquine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **131**: 1413-1416; 1969.

- [72] Gaudin, D.; Yielding, K.L.; Stabler, A.: The effect of DNA repair inhibitors on the response of tumours treated with X-ray and alkylating agents. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **137**: 202-206; 1971.
- [73] George, K.C.; Streffer, C.; Pelzer, T.: Combined effects of X rays, Ro 03-8799, and hyperthermia on growth, necrosis, and cell proliferation in a mouse tumor. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **16**: 1119-1122; 1989.
- [74] George, K.C.; van Beuningen, D.; Streffer, C.: Growth, cell proliferation and morphological alterations of a mouse mammary carcinoma after exposure to X-rays and hyperthermia. *Rec. Res. Canc. Res.* **107**: 113-117; 1988.
- [75] Gerber, G.B.: Interactions: Dose effect relationships and isoeffect curves. *Radiat. Environ. Biophys.* **20**: 235-243; 1982.
- [76] Goldin, A.; Mantel, N.: The employment of combinations of drugs in the chemotherapy of neoplasia: a review. *Canc. Res.* **17**: 635-654; 1957.
- [77] Grigor'ev IuG; Stepanov, V.S.; Batanov, G.V.; Beskhebnova, L.I.; Mitiaeva, Z.I.: [Combined effect of microwave and ionizing radiation]. *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* **21**: 4-9; 1987.
- [78] Grinfeld, S.; Jacquet, P.: G₂ arrest in mouse zygotes after X-irradiation: reversion by caffeine and influence of chromosome abnormalities. *Int. J. Radiat. Biol.* **54**: 257-268; 1988.
- [79] Han, A.; Elkind, M.M.: Additive action of ionizing and non-ionizing radiation throughout the Chinese hamster cell-cycle. *Int. J. Radiat. Biol.* **31**: 275-282; 1977.
- [80] Han, A.; Elkind, M.M.: Ultraviolet light and X-ray damage interaction in Chinese hamster cells. *Radiat. Res.* **74**: 88-100; 1978.
- [81] Han, A.; Elkind, M.M.: Enhanced killing of Chinese hamster cells following combined exposure to 'sunlight' and X-rays. *Photochem. Photobiol.* **31**: 281; 1980.
- [82] Harkanyi, Z.; Szollar, J.; Vigvari, Z.: A search for an effect of ultrasound alone and in combination with x-rays on chromosomes in vivo. *Brit. J. Radiol.* **51**: 46-49; 1978.
- [83] Harrison, G.H.; Balcer-Kubiczek, E.K.: Continuous-wave ultrasound and neoplastic transformation in vitro. 1997 (in press)
- [84] Harrison, G.H.; Balcer-Kubiczek, E.K.; Gutierrez, P.L.: In vitro action of continuous-wave ultrasound combined with adriamycin, X rays or hyperthermia. *Radiat. Res.* **145**: 98-101; 1996.

- [85] Haynes, R.H.: Role of DNA repair mechanisms in microbial inactivation and recovery phenomenon. *Photochem. Photobiol.* **3**: 429-450; 1964.
- [86] Hei, T.K.; Geard, C.R.; Osmak, R.S.; Travisano, M.: Correlation of in vitro genotoxicity and oncogenicity induced by radiation and asbestos fibres. *Br. J. Cancer* **52**: 591-597; 1985.
- [87] Hendry, J.H.; Rosenberg, I.; Greene, D.: Addition of neutron and gamma-ray fractions for intestinal damage. *Radiol.* **121**: 483-486; 1976.
- [88] Henry-Amar, M.; Dietrich, P.Y.: Acute leukemia after the treatment of Hodgkin's disease. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **7**: 369-387; 1993.
- [89] Heyn, R.; Haeberlen, V.; Newton, W.A.; Ragab, A.H.; Raney, R.B.; Tefft, M.; Wharam, M.; Ensign, L.G.; Maurer, H.M.: Second malignant neoplasms in children treated for rhabdomyosarcoma. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee [see comments]. *J. Clin. Oncol.* **11**: 262-270; 1993.
- [90] Hill, S.A.; Denekamp, J.: Site dependent response of tumour to combined heat and radiation. *Brit. J. Radiol.* **55**: 905-912; 1982.
- [91] Hofmann, C.; Oslapas, R.; Nayyar, R.; Paloyan, E.: Androgen-mediated development of irradiation-induced thyroid tumors in rats: dependence on animal age during interval of androgen replacement in castrated males. *J. Nat. Canc. Inst.* **77**: 253-260; 1986.
- [92] Hogan, M.D.; Haseman, J.K.: Re: "Estimation versus detection in the assessment of synergy". *Am. J. Epidemiol.* **108**: 159-160; 1978.
- [93] Hogan, M.D.; Kupper, L.L.; Most, B.M.; Hasemann, J.K.: Alternatives to Rothman's approach for assessing synergism (or antagonism) in cohort studies. *Am. J. Epidemiol.* **108**: 60-67; 1978.
- [94] Holmberg, M.: Lack of synergistic effect between X-ray and UV irradiation on the frequency of chromosome aberrations in PHA-stimulated human lymphocytes in the G1 stage. *Mutat. Res.* **34**: 141-148; 1976.
- [95] Holmberg, M.; Jonasson, J.: Synergistic effect of X-ray and UV irradiation on the frequency of chromosome breakage in human lymphocytes. *Mutat. Res.* **23**: 213-221; 1974.
- [96] Hornsey, S.; Andreozzi, U.; Warren, P.R.: Sublethal damage in cells of the mouse gut after mixed treatment with x-rays and fast neutrons. *Brit. J. Radiol.* **50**: 513-517; 1977.

- [97] Horsman, M.R.; Overgaard, J.: The oxygen effect. Steel, G. G. ed. Basic Clinical Radiobiology. London: E.Arnold Publ. 1993: 81-88.
- [98] Hughes, E.N.; Boothman, D.A.: Effect of caffeine on the expression of a major X-ray induced protein in human tumor cells. Radiat. Res. **125**: 313-317; 1991.
- [99] Hussain, S.; Ehrenberg, L.; Ahnström, G.: The modification of alkylation and radiation damage by caffeine. Hereditas **83**: 134-138; 1976.
- [100] Jha, A.N.; Noditi, M.; Nilsson, R.; Natarajan, A.T.: Genotoxic effects of sodium arsenite on human cells. Mutat. Res. **284**: 215-221; 1992.
- [101] Kada, T.: Radiosensitization by potassium iodate and related compounds. Int. J. Radiat. Biol. **15**: 271-274; 1969.
- [102] Kaldor, J.M.; Day, N.E.; Clarke, E.A.; +26 additional authors : Leukemia following Hodgkin's disease. New Engl. J. Med. **322**: 7-13; 1990.
- [103] Kamiya, K.; Higgins, P.D.; Tanner, M.A.; Yokoro, K.; Clifton, K.H.: Clonogenic cells and rat mammary cancer: effects of hormones, X rays, and fission neutrons. Radiat. Res. **120**: 323-338; 1989.
- [104] Kaplan, H.S.; Smith, K.C.; Tomlin, P.: Radiosensitization of E. coli by purine and pyrimidine analogues incorporated in deoxyribonucleic acid. Nature **190**: 794-796; 1961.
- [105] Kato, H.: Induction of sister chromatid exchanges by UV light and its inhibition by caffeine. Exp. Cell Res. **82**: 383-390; 1973.
- [106] Katsifis, S.P.; Kinney, P.L.; Hosselet, S.; Burns, F.J.; Christie, N.T.: Interaction of nickel with mutagens in the induction of sister chromatid exchanges in human lymphocytes. Mutat. Res. **359**: 7-15; 1996.
- [107] Kennedy, A.R.; Little, J.B.: Actinomycin D suppresses radiation transformation in vitro. Int. J. Radiat. Biol. **38**: 465-468; 1980.
- [108] Kesavan, P.C.; Sharma, G.J.; Afzal, S.M.J.: Differential modification of oxic and anoxic radiation damage by chemicals I. Simulation of the action of caffeine by certain inorganic radical scavengers. Radiat. Res. **75**: 18-30; 1978.
- [109] Kimler, B.F.; Leeper, D.B.; Snyder, M.H.; Rowley, R.; Schneiderman, M.H.: Modification of radiation-induced division delay by caffeine analogues and dibutyrylcyclic AMP. Int. J. Radiat. Biol. **41**: 47-58; 1982.

- [110] Konings, A.W.T.; Drijver, E.B.: Radiation effects on membranes. I. Vitamin E deficiency and lipid peroxidation. *Radiat. Res.* **80**: 494-501; 1979.
- [111] Kusiak, R.A.; Springer, J.; Ritchie, A.C.; Muller, J.: Carcinoma of the lung in Ontario gold miners: possible aetiological factors. *Br. J. Ind. Med.* **48**: 808-817; 1991.
- [112] Lam, G.K.: An isoeffect approach to the study of combined effects of mixed radiations - the nonparametric analysis of in vivo data. *Radiat. Res.* **119**: 424-431; 1989.
- [113] Lappenbusch, W.L.: On the mechanism of radioprotective action of dimethylsulfoxide. *Radiat. Res.* **46**: 279-289; 1971.
- [114] Lappenbusch, W.L.; Gile, J.D.: Effect of cadmium chloride on the radiation response of the adult rat. *Radiat. Res.* **62**: 313-322; 1975.
- [115] Laval, F.; Little, J.B.: Enhancement of survival of X-irradiated mammalian cells by the uncoupler of oxidative phosphorylation, m-chlorocarbonylcyanide phenylhydrazone. *Radiat. Res.* **71**: 571-578; 1977.
- [116] Lavey, R.S.; Eby, N.L.; Prosnitz, L.R.: Impact on second malignancy risk of the combined use of radiation and chemotherapy for lymphomas. *Cancer* **66**: 80-88; 1990.
- [117] Lelieveld, P.; Scoles, M.A.; Brown, J.M.; Kallman, R.F.: The effect of treatment in fractionated schedules with the combination of X-irradiation and six cytotoxic drugs on the RIF-1 tumor and normal mouse skin. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **11**: 111-121; 1985.
- [118] Lelieveld, P.; Smink, T.; van Putten, L.: Experimental studies on the combination of radiation and chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **4**: 37-41; 1978.
- [119] Lemon, H.M.; Kumar, P.F.; Peterson, C.; Rodriguez-Sierra, J.F.; Abbo, K.M.: Inhibition of radiogenic mammary carcinoma in rats by estriol or tamoxifen. *Cancer* **63**: 1685-1692; 1989.
- [120] Li, G.C.; Evans, R.G.; Hahn, G.M.: Modification and inhibition of repair of potentially lethal X-ray damage by hyperthermia. *Radiat. Res.* **67**: 491-501; 1976.
- [121] Lieberman, M.; Haran-Ghera, N.; Kaplan, H.S.: Potentiation of virus leukaemogenesis in C57BL mice by x-irradiation or urethan. *Nature* **203**: 420-422; 1964.
- [122] Lipton, J.H.; Gospodarowicz, M.; Reingold, S.: Acute myeloid leukemia following therapy of Hodgkin's disease with radiotherapy and ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine). *Hematol. Oncol.* **14**: 29-31; 1996.

- [123] Little, J.B.: Influence of noncarcinogenic secondary factors on radiation carcinogenesis. *Radiat. Res.* **87**: 240-250; 1981.
- [124] Little, J.B.; Kennedy, A.R.; McGandy, R.B.: Effect of dose rate on the induction of experimental lung cancer in hamsters by alpha radiation. *Radiat. Res.* **103**: 293-299; 1985.
- [125] Little, J.B.; McGandy, R.B.; Kennedy, A.R.: Interactions between polonium-210 α -radiation, benzo(a)pyrene, and 0.9% NaCl solution instillations in the induction of experimental lung cancer. *Canc. Res.* **38**: 1929-1935; 1978.
- [126] Little, J.B.; Radford, E.P.; McCombs, H.L.; et al.: Distribution of polonium-210 in pulmonary tissues of cigarette smokers. *New Engl. J. Med.* **273**: 1343-1351; 1965.
- [127] Lo, T.C.M.; Wiley, A.L.; Ansfield, F.J.: Combined radiation therapy and 5-fluorouracil for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: A randomized study. *Am. J. Roentgenol.* **126**: 229-235; 1976.
- [128] Loewe, S.: Die quantitativen Probleme der Pharmakologie. *Ergebn. Physiol.* **27**: 47-187; 1928.
- [129] Loewe, S.: The problem of synergism and antagonism of combined drugs. *Arzneimittel-Forschung* **3**: 285-290; 1953.
- [130] Loewe, S.: Antagonisms and antagonists. *Pharm. Rev.* **9**: 237-242; 1957.
- [131] Loewe, S.: Randbemerkungen zur quantitativen Pharmakologie der Kombinationen. *Arzneimittel-Forschung* **9**: 449-456; 1959.
- [132] Loewe, S.: Fragen zur Praxis der quantitativen Leistungsprüfung von Wirkstoffkombinationen. *Arzneimittel-Forschung* **11**: 899-902; 1961.
- [133] Loshek, D.D.; Orr, J.S.; Solomonidis, E.: Interaction of hyperthermia and radiation: the survival surface. *Brit. J. Radiol.* **50**: 893-901; 1977.
- [134] Löscher, W.; Mevissen, M.: Animal studies on the role of 50/60-Hertz magnetic fields in carcinogenesis. *Life Sci.* **54**: 1531-1543; 1994.
- [135] Lundin, F.E.; Archer, V.E.; Wagoner, J.K.: An exposure-time-response model for lung cancer mortality in uranium miners: Effects of radiation exposure, age and cigarette smoking. Breslow, N. E.; Whittemore, A. S. eds. SIAH-SIHS Conference Series, Vol. 6, Conference on Energy and Health, June 26-30. Philadelphia: SIAM Publications, 1979: 243-264.

- [136] Lundin, F.E.; Lloyd, J.W.; Smith, E.M.; Archer, V.E.; Holaday, D.A.: Mortality of uranium miners in relation to radiation exposure, hard-rock mining and cigarette smoking - 1950 through September 1967. *Health Phys.* **16**: 571-578; 1969.
- [137] Luz, A.; Linzner, W.A.; Müller, V.; et al.: Synergistic osteosarcoma induction by incorporation of the short-lived alpha-emitter ^{227}Th and low-level activity of the long-lived ^{227}Ac . Anonymous Biological Implications of Radionuclides Released from Nuclear Industries. Vienna: IAEA, 1979: 141-151.
- [138] Lücke-Huhle, C.: Alpha-irradiation-induced G₂ delay: A period of cell recovery. *Radiat. Res.* **89**: 298-308; 1982.
- [139] Lücke-Huhle, C.; Hieber, L.; Wegner, R.-D.: Caffeine-mediated release of alpha-radiation-induced G₂ arrest increases the yield of chromosome aberrations. *Int. J. Radiat. Biol.* **43**: 123; 1983.
- [140] Lynch, J.P.; Howard-Flanders, P.: Effect of pretreatment with nitric oxide and N-methylmaleimide on the level of sulphhydryl compounds in bacteria and on their sensitivity to X-irradiation under anoxia. *Nature* **194**: 1247-1249; 1962.
- [141] Mallon, R.G.; Rossman, T.G.: Bisulfite (sulfur dioxide) is a comutagen in *E. coli* and in Chinese hamster cells. *Mutat. Res.* **88**: 125-133; 1981.
- [142] Mantel, N.: Therapeutic synergism. *Canc. Chemoth. Rep. Part 2* **4**: 147-149; 1974.
- [143] Marstokk, A.; Oftedal, P.: Caffeine sensitization in radiation-induced degeneration of *Drosophila* testes. *Mutat. Res.* **21**: 194; 1973.
- [144] Martignoni, K.D.; Smith, K.C.: The synergistic action of ultraviolet and X-radiation on mutants of *Escherichia coli* K12. *Photochem. Photobiol.* **18**: 1-8; 1973.
- [145] Matter, B.E.; Würgler, F.E.; Ulrich, H.: On the radioprotective effect of hydrogen sulphide in *Drosophila melanogaster*. *Int. J. Radiat. Biol.* **15**: 557-562; 1969.
- [146] Mauch, P.M.; Kalish, L.A.; Marcus, K.C.; Coleman, C.N.; Shulman, L.N.; Krill, E.; Come, S.; Silver, B.; Canellos, G.P.; Tarbell, N.J.: Second malignancies after treatment for laparotomy staged IA-IIIB Hodgkin's disease: long-term analysis of risk factors and outcome. *Blood* **87**: 3625-3632; 1996.
- [147] McGregor, J.F.: Tumor-promoting activity of cigarette tar in rat skin exposed to irradiation. *J. Nat. Canc. Inst.* **56**: 429-430; 1976.

- [148] McGregor, J.F.: Enhancement of skin tumorigenesis by cigarette smoke condensate following β -irradiation in rats. *J. Nat. Canc. Inst.* **68**: 605; 1982.
- [149] Michaelson, S.M.; Thomson, R.A.E.; Odland, L.T.; et al.: The influence of microwaves on ionizing radiation exposure. *Aerospace Med.* **34**: 111-117; 1963.
- [150] Mitchell, J.S.: A review of clinical and laboratory studies of radiosensitizers in radiotherapy. *Progr. biochem. Pharmacol.* **1**: 335-351; 1965.
- [151] Molls, M.: Prinzipien der Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie. Scherer, E.; Sack, H. eds. *Strahlentherapie*. Berlin: Springer, 1996: 189-205.
- [152] Monchaux, G.; Morlier, J.P.; Morin, M.; et al.: Carcinogenic effects in rats of exposure to different minerals from metallic mine ores, radon and radon daughters. Davis, J. M. G.; Jaurand, M.-C. eds. *Cellular and Molecular Effects of Mineral and Synthetic Dusts and Fibres*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1994: 159-164.
- [153] Morimoto, K.: Analysis of combined effects of benzene with radiation on chromosomes in cultured human leukocytes. *Jpn. J. Ind. Hlth.* **18**: 23-34; 1976.
- [154] Mönig, H.; Messerschmidt, O.; Streffer, C.: *Chemischer Strahlenschutz*. AnonymusZivilschutz-Forschung, Vol. 17. Bonn: Osang-Verlag, 1984: 5-127.
- [155] Müller, W.-U.: Toxicity of various combinations of X-rays, caffeine, and mercury in mouse embryos. *Int. J. Radiat. Biol.* **56**: 315-323; 1989.
- [156] Müller, W.-U.: Temperature dependence of combined exposure of preimplantation mouse embryos to X-rays and mercury. *Radiat. Environ. Biophys.* **29**: 109-114; 1990.
- [157] Müller, W.-U.; Streffer, C.: Beeinflussung des Strahlenrisikos für Mäuse-Embryonen der Präimplantationsphase in vitro durch Actinomycin D oder Ethidiumbromid. *Strahlentherapie* **158**: 630-636; 1982.
- [158] Müller, W.-U.; Streffer, C.: Enhancement of radiation effects by mercury in early postimplantation mouse embryos in vitro. *Radiat. Environ. Biophys.* **25**: 213-217; 1986.
- [159] Müller, W.-U.; Streffer, C.: Risk to preimplantation mouse embryos of combinations of heavy metals and radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* **51**: 997-1006; 1987.

- [160] Müller, W.-U.; Streffer, C.: Time factors in combined exposures of mouse embryos to radiation and mercury. *Radiat. Environ. Biophys.* **27**: 115-121; 1988.
- [161] Müller, W.-U.; Streffer, C.; Fischer, C.: Combined treatment of preimplantation mouse embryos in vitro with sodium nitrite and X-rays. *Radiat. Environ. Biophys.* **20**: 187-194; 1982.
- [162] Müller, W.-U.; Streffer, C.; Fischer-Lahdo, C.: Effects of a combination of X-rays and caffeine on preimplantation mouse embryos in vitro. *Radiat. Environ. Biophys.* **22**: 85-93; 1983.
- [163] Müller, W.-U.; Streffer, C.; Fischer-Lahdo, C.: Enhancement of radiation effects by mercury in preimplantation mouse embryos in vitro. *Arch. Toxicol.* **57**: 114-118; 1985.
- [164] Müller, W.-U.; Streffer, C.; Fischer-Lahdo, C.: Toxicity of sodium arsenite in mouse embryos in vitro and its influence on radiation risk. *Arch. Toxicol.* **59**: 172-175; 1986.
- [165] Müller, W.-U.; Streffer, C.; Kaiser, U.: The combined treatment of preimplantation mouse embryos in vitro with cadmium (CdSO_4 , CdF_2) and X-rays. *Arch. Toxicol.* **51**: 303-312; 1982.
- [166] Müller, W.-U.; Streffer, C.; Wurm, R.: Supraadditive formation of micronuclei in preimplantation mouse embryos in vitro after combined treatment with X-rays and caffeine. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* **5**: 123-131; 1985.
- [167] Müller, W.-U.; Streffer, C.; Zamboglou, N.: Effects of a combined treatment with X-rays and phenols on preimplantation mouse embryos in vitro. *Radiat. Environ. Biophys.* **19**: 247-258; 1981.
- [168] Müller, W.-U.; Streffer, C.; Zamboglou, N.: The combined treatment of preimplantation mouse embryos cultured in vitro with X-rays and 2,4-dinitrophenol. Kriegel, H.; Schmahl, W.; Kistner, G.; Stieve, F.-E. eds. *Developmental Effects of Prenatal Irradiation*. Stuttgart: Fischer, 1982: 293-298.
- [169] Nakashima, K.; Kawamata, A.; Fujiki, I.; Fujiki, Y.: The individual and combined effects of X-irradiation and hyperthermia on early somite mouse embryos in culture. *Teratology* **44**: 635-639; 1991.
- [170] Nath, R.; Schulz, R.J.; Bongiorno, P.: Response of mammalian cells irradiated with 30 MeV X-rays in the presence of a uniform 20-kilogauss magnetic field. *Int. J. Radiat. Biol.* **38**: 285-292; 1980.
- [171] Ngo, F.Q.H.; Blakely, E.A.; Tobias, C.A.: Sequential exposures of mammalian cells to low- and high-LET radiations. I. Lethal effects following X-ray and neon-ion irradiation. *Radiat. Res.* **87**: 59-78; 1981.

- [172] Ngo, F.Q.H.; Han, A.; Elkind, M.M.: On the repair of sub-lethal damage in V-79 Chinese hamster cells resulting from irradiation with fast neutrons or fast neutrons combined with X-rays. *Int. J. Radiat. Biol.* **32**: 507-511; 1977.
- [173] Nilsson, A.; Bierke, P.; Haraldsson, I.; et al.: Induction of pituitary tumours by combination of oestrogenic hormones and ⁹⁰Sr. *Acta Radiol. Oncol.* **19**: 373-385; 1980.
- [174] Olinici, C.D.; Mustea, I.: Effect of misonidazole (Ro-07-0582) on the incidence of micronuclei in irradiated Ehrlich tumour ascites cells. *Int. J. Radiat. Biol.* **34**: 589-593; 1978.
- [175] Osgood, C.; Zimmering, S.: Effects of caffeine on maternal repair systems in *Drosophila melanogaster*. Concentration-dependent reversals of the effects of caffeine on chromosome loss and autosome-autosome translocations induced by X-rays in the paternal genome. *Mutat. Res.* **63**: 79-86; 1979.
- [176] Overgaard, J.; Horsman, M.R.: Hyperthermia. Steel, G. G. ed. *Basic Clinical Radiobiology*. London: E.Arnold Publ. 1993: 173-184.
- [177] Painter, R.B.: Effect of caffeine on DNA synthesis in irradiated and unirradiated mammalian cells. *J. Mol. Biol.* **143**: 289-301; 1980.
- [178] Paquette, B.: Enhancement of genomic instability by 17beta-estradiol in minisatellite sequences of X-ray-transformed mouse 10T1/2 cells. *Carcinog.* **17**: 1221-1225; 1996.
- [179] Pearson, D.; Deakin, D.P.; Hendry, J.H.; Moore, J.V.: The interaction of actinomycin D and radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **4**: 71-73; 1978.
- [180] Pedersen-Bjergaard, J.; Philip, P.; Larsen, S.O.; Andersson, M.; Daugaard, G.; Ersboll, J.; Hansen, S.W.; Hou-Jensen, K.; Nielsen, D.; Sigsgaard, T.C.; Specht, L.; Osterlind, K.: Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Cytogenetic characteristics of 115 consecutive cases and risk in seven cohorts of patients treated intensively for malignant diseases in the Copenhagen series. *Leukemia* **7**: 1975-1986; 1993.
- [181] Pershagen, G.; Akerblom, G.; Axelson, O.; Clavensjö, B.; Damber, L.; Desai, G.; Enflo, A.; Lagarde, F.; Mellander, H.; Svartengren, M.; Swedjemark, G.A.: Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *The New England Journal of Medicine* **330**: 159-164; 1994.
- [182] Phillips, R.A.; Tolmach, L.J.: Repair of potentially lethal damage in X-irradiated HeLa cells. *Radiat. Res.* **29**: 413-432; 1966.

- [183] Phillips, T.L.; Wharam, M.D.; Margolis, L.W.: Modification of radiation injury to normal tissues by chemotherapeutic agents. *Cancer* **35**: 1678-1684; 1975.
- [184] Pincheira, J.; Lopez Saez, J.F.: Effects of caffeine and cycloheximide during G2 prophase in control and X-ray-irradiated human lymphocytes. *Mutat. Res.* **251**: 71-77; 1991.
- [185] Presman, A.S.; Levitina, N.A.: The effect of non-thermal microwave radiation on the resistance of animals to gamma-irradiation. *Radiobiologiya* **2**: 170; 1962.
- [186] Puck, T.T.; Morse, H.; Johnson, R.; Waldren, C.A.: Caffeine enhanced measurement of mutagenesis by low levels of gamma-irradiation in human lymphocytes. *Somat. Cell Mol. Genet.* **19**: 423-429; 1993.
- [187] Raaphorst, G.P.; Yang, D.P.; Bussey, A.; Ng, C.E.: Cell killing, DNA polymerase inactivation and radiosensitization to low dose rate irradiation by mild hyperthermia in four human cell lines. *Int. J. Hyperthermia.* **11**: 841-854; 1995.
- [188] Raben, D.; Williams, J.; Abrams, R.A.: The clinical use of multimodality therapy in the management of cancer. *In Vivo.* **8**: 635-642; 1994.
- [189] Ramel, C.: Genetic effects. Friberg, L.; Vostal, J. eds. *Mercury in the Environment.* Cleveland, Ohio: CRC Press, 1972: 169-181.
- [190] Randall, K.; Coggle, J.E.: The effect of whole-body gamma-irradiation on localized beta-irradiation-induced skin reactions in mice. *Int. J. Radiat. Biol.* **62**: 729-733; 1992.
- [191] Rauth, A.M.: Evidence for dark-reactivation of ultraviolet light damage in mouse L cells. *Radiat. Res.* **31**: 121-138; 1967.
- [192] Reddy, T.P.; Vaidyanath, K.: Synergistic interaction of gamma-rays and some metallic salts in the induction of chlorophyll mutations in rice. *Mutat. Res.* **52**: 361-365; 1978.
- [193] Redpath, J.L.; Zabilansky, E.; Colman, M.: Radiation, adriamycin, and skin reactions: Effects of radiation and drug fractionation, hyperthermia, and tetracycline. *Radiat. Res.* **86**: 459; 1981.
- [194] Richards, E.M.; Marcus, R.E.: Acute promyelocytic leukaemia following radioiodine therapy. *Clin. Lab. Haematol.* **15**: 55-58; 1993.
- [195] Rockwell, S.: Influence of a 1400-gauss magnetic field on the radiosensitivity and recovery of EMT6 cells in vitro. *Int. J. Radiat. Biol.* **31**: 153-160; 1977.

- [196] Rosen, H.; Rehn, M.M.; Johnson, B.A.: The effect of caffeine on repair in *Chlamydomonas reinhardtii*. I. Enhancement of recombination repair. *Mutat. Res.* **70**: 301-309; 1980.
- [197] Ross, W.M.; Creighton, M.O.; Inch, W.R.; Trevithick, J.R.: Radiation cataract formation diminished by vitamin E in rat lenses in vitro. *Exp. Eye Res.* **36**: 645-653; 1983.
- [198] Rossman, T.G.: Enhancement of UV-mutagenesis by low concentrations of arsenite in *E. coli*. *Mutat. Res.* **91**: 207-211; 1981.
- [199] Rostock, R.A.; Stryker, J.A.; Abt, A.B.: Evaluation of high vitamin E as a radioprotective agent. *Radiol.* **136**: 763-766; 1980.
- [200] Rothman, K.J.: Synergy and antagonism in cause-effect relationships. *Am. J. Epidemiol.* **99**: 385-388; 1974.
- [201] Rothman, K.J.: The estimation of synergy or antagonism. *Am. J. Epidemiol.* **103**: 506-511; 1976.
- [202] Rothman, K.J.: Occam's razor pares the choice among statistical models. *Am. J. Epidemiol.* **108**: 347-349; 1978.
- [203] Rothman, K.J.: Estimation versus detection in the assessment of synergy. *Am. J. Epidemiol.* **108**: 9-11; 1978.
- [204] Rothman, K.J.; Greenland, S.; Walker, A.M.: Concepts of interaction. *Am. J. Epidemiol.* **112**: 467-470; 1980.
- [205] Rotkowska, D.; Vacek, A.: Modification of repair of X-irradiation damage of hemopoietic system of mice by microwaves. *Journal of Microwave Power* **12**: 119-123; 1977.
- [206] Rotkowska, D.; Vacek, A.; Bartonickova, A.: Therapeutic effect of microwaves on radiation damage to haemopoiesis. *Strahlentherapie* **157**: 677-681; 1981.
- [207] Rusu, M.; Baghdadi, M.: Protection by dinitrophenol against radiation-induced hemolysis in hen erythrocytes. *Radiat. Res.* **76**: 198-205; 1978.
- [208] Salvagno, L.; Simonato, L.; Soraru, M.; Bianco, A.; Chiarion Sileni, V.; Aversa, S.M.; Camporese, R.; Garofolin, P.; Fiorentino, M.: Secondary leukemia following treatment for Hodgkin's disease. *Tumori* **79**: 103-107; 1993.
- [209] Sanders, C.L.: Dose distribution and neoplasia in the lung following intratracheal instillation of $^{239}\text{PuO}_2$ and asbestos. *Health Phys.* **28**: 383-386; 1975.
- [210] Sanders, C.L.; Cannon, W.C.; Powers, G.J.: Lung carcinogenesis induced by inhaled high-fired oxides of beryllium and plutonium. *Health Phys.* **35**: 193-199; 1978.

- [211] Sandoval, C.; Pui, C.H.; Bowman, L.C.; Heaton, D.; Hurwitz, C.A.; Raimondi, S.C.; Behm, F.G.; Head, D.R.: Secondary acute myeloid leukemia in children previously treated with alkylating agents, intercalating topoisomerase II inhibitors, and irradiation. *J. Clin. Oncol.* **11**: 1039-1045; 1993.
- [212] Sanz, F.; Partida, P.G.; Astudillo, M.D.; Alvarez, M.V.: Quinonic compounds as radiosensitizers. Gómez López, J.; Bonmati, J. eds. *Radiology*, Vol. 1. Amsterdam: Excerpta Medica, 1974: 581-584.
- [213] Sapareto, S.A.; Hopwood, L.E.; Dewey, W.C.: Combined effects of X-irradiation and hyperthermia on CHO cells for various temperatures and orders of application. *Radiat. Res.* **73**: 221-233; 1978.
- [214] Scaife, J.F.: Cyclic 3'-5'-adenosine monophosphate: its possible role in mammalian cell mitosis and radiation-induced mitotic G₂ delay. *Int. J. Radiat. Biol.* **19**: 191-195; 1971.
- [215] Scaradavou, A.; Heller, G.; Sklar, C.A.; Ren, L.; Ghavimi, F.: Second malignant neoplasms in long-term survivors of childhood rhabdomyosarcoma. *Cancer* **76**: 1860-1867; 1995.
- [216] Schüttmann, W.: The combined effect of ionizing radiation and smoking on the causation of bronchial carcinoma. *Z. Erkr. Atmungsorgane* **150**: 243-249; 1978.
- [217] Seidel, H.J.; Bischof, S.: Effects of radiation on murine T-cell leukemogenesis induced by butylnitrosourea. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **105**: 243-249; 1983.
- [218] Selby, C.P.; Sancar, A.: Molecular mechanisms of DNA repair inhibition by caffeine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **87**: 3522-3525; 1990.
- [219] Selby, C.P.; Sancar, A.: Mechanisms of caffeine inhibition of DNA repair in *E. coli*. *Prog. Clin. Biol. Res.* **340A**: 179-193; 1990.
- [220] Sharetskii, A.N.; Abramova, M.R.; Zamulaeva, I.A.; Kulish, I.S.: The combined effect of ionizing radiation and benzene on immunoreactivity indices in the spleen and lymph node. *Radiats. Biol. Radioecol.* **37**: 387-394; 1997.
- [221] Shellabarger, C.J.; Stone, J.P.; Holtzman, S.: Effect of interval between neutron radiation and diethylstilbestrol on mammary carcinogenesis in female ACI rats. *Environ. Health Perspect.* **50**: 227-232; 1983.
- [222] Shenoy, M.A.; Srinivasan, V.T.; Singh, B.B.: Radiochemical basis of sensitization of *S. aureus* by vitamin K5. *Proc. Indian. Acad. Sci.* **B67**: 232-239; 1968.

[223] Siemann, D.W.; Hill, R.P.; Bush, R.S.: Smoking: the influence of carboxyhemoglobin (HbCO) on tumor oxygenation and response to radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **4**: 657-662; 1978.

[224] Silverman, G.J.; El-Tabey Shehata, A.M.; Goldblith, S.A.: The radiosensitivity of *Escherichia coli* and *Streptococcus faecilis* as influenced by vitamin K₅ and its analogs. *Radiat. Res.* **16**: 432-440; 1962.

[225] Silverman, J.; Shellabarger, C.J.; Holtzman, S.; et al.: Effect of dietary fat on X-ray-induced mammary cancer in Sprague-Dawley rats. *J. Nat. Canc. Inst.* **64**: 631-634; 1980.

[226] Silvy, A.; Maltet, P.; Jonard, R.: Effet synergique de l'irradiation gamma et du formaldéhyde sur la croissance de plantules d'orge après traitement des caryopses. *C. R. Series D* **290**: 1529-1532; 1980.

[227] Sminia, P.; van der Kracht, A.H.W.; Frederiks, W.M.; Jansen, W.: Hyperthermia, radiation carcinogenesis and the protective potential of vitamin A and N-acetylcysteine. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **122**: 343-350; 1996.

[228] Snyder, M.H.; Kimler, B.F.; Leeper, D.B.: The effect of caffeine on radiation-induced division delay. *Int. J. Radiat. Biol.* **32**: 281-284; 1977.

[229] Sobels, F.H.: The effect of formaldehyde on the mutagenic action of X-rays in *Drosophila*. *Experientia* **12**: 318-321; 1956.

[230] Sont, J.K.; van Stiphout, W.A.; Noordijk, E.M.; Molenaar, J.; Zwetsloot Schonk, J.H.; Willemze, R.; Vandenbroucke, J.P.: Increased risk of second cancers in managing Hodgkins disease: the 20-year Leiden experience. *Ann. Hematol.* **65**: 213-218; 1992.

[231] Steel, G.G.: Terminology in the description of drug-radiation interactions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **5**: 1145-1150; 1979.

[232] Steel, G.G.: The conceptual basis for the combined use of radiotherapy and chemotherapy. Okada, S.; Imamura, M.; Terashima, T.; Yamaguchi, H. eds. *Radiation Research; Proceedings of the 6th International Congress of Radiation Research*. Tokyo: Toppan Printing Co. 1979: 804-809.

[233] Steel, G.G.: Combination of radiotherapy and chemotherapy. Steel, G. G. ed. *Basic Clinical Radiobiology*. London: E. Arnold Publ. 1993: 151-162.

[234] Steel, G.G.; Adams, K.; Peckham, M.J.: Lung damage in C57B1 mice following thoracic irradiation: enhancement by chemotherapy. *Brit. J. Radiol.* **52**: 741-747; 1979.

- [235] Steel, G.G.; Peckham, J.: Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: The concept of additivity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **5**: 85-91; 1979.
- [236] Stenbach, F.; Shubik, P.: Carcinogen-induced skin tumorigenesis in mice: Enhancement and inhibition by ultraviolet light. *Z. Krebsforsch.* **79**: 234-240; 1973.
- [237] Stewart, F.A.: Keynote address: modulation of normal tissue toxicity by combined modality therapy: considerations for improving the therapeutic gain. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **20**: 319-325; 1991.
- [238] Stewart, F.A.; Denekamp, J.: The therapeutic advantage of combined heat and X-rays on a mouse fibrosarcoma. *Brit. J. Radiol.* **51**: 307-316; 1978.
- [239] Stjernfeldt, M.; Berglund, K.; Lindsten, J.; Ludvigsson, J.: Maternal smoking and irradiation during pregnancy as risk factors for child leukemia. *Cancer Detect. Prev.* **16**: 129-135; 1992.
- [240] Stoilov, L.M.; Mullenders, L.H.F.; Natarajan, A.T.: Caffeine potentiates or protects against radiation-induced DNA and chromosomal damage in human lymphocytes depending on temperature and concentration. *Mutat. Res.* **311**: 169-174; 1994.
- [241] Stoker, M.: Effect of x-irradiation on susceptibility of cells to transformation by polyoma virus. *Nature* **200**: 756-758; 1963.
- [242] Streffer, C.; Müller, W.-U.: Radiation risk from combined exposures to ionizing radiations and chemicals. *Adv. Radiat. Biol.* **11**: 173-210; 1984.
- [243] Streffer, C.; van Beuningen, D.; Molls, M.: Radiobiological investigations with the preimplanted mouse embryo. Ludwig, H.; Tauber, F. eds. *Human Fertilization*. Stuttgart: Thieme, 1978: 175-179.
- [244] Stuart, C.; Cittadini, G.; Tomiselli, G.: Radiobiological effect of some drugs stimulating or depressing the central activity when administered in the mouse before panirradiation. *Progr. biochem. Pharmacol.* **1**: 269-276; 1965.
- [245] Taylor, G.N.; Lloyd, R.D.; Mays, C.W.; Shabestari, L.; Miller, S.C.: Promotion of radiation-induced liver neoplasia by ethanol. *Health Phys.* **62**: 178-182; 1992.
- [246] Taylor, P.R.; Qiao, Y.-L.; Schatzkin, A.; Yao, S.-X.; Lubin, J.; Mao, B.-L.; Rao, J.-Y.; McAdams, M.; Xuan, X.-Z.; Li, J.-Y.: Relation of arsenic exposure to lung cancer among tin miners in Yunnan Province, China. *Br. J. Ind. Med.* **46**: 881-886; 1989.

- [247] Thomas, D.; Pogoda, J.; Langholz, B.; et al.: Temporal modifiers of the radon-smoking interaction. *Health Phys.* **66**: 257-262; 1994.
- [248] Thomson, R.A.E.; Michaelson, S.M.; Howland, J.W.: Modification of x-irradiation lethality in mice by microwaves (radar). *Radiat. Res.* **24**: 631-635; 1965.
- [249] Tolmach, L.J.; Busse, P.M.: The action of caffeine on X-irradiated HeLa cells. IV. Progression delays and enhanced cell killing at high caffeine concentrations. *Radiat. Res.* **82**: 374-392; 1980.
- [250] Tolmach, L.J.; Jones, R.W.; Busse, P.M.: The action of caffeine on X-irradiated HeLa cells. I. Delayed inhibition of DNA synthesis. *Radiat. Res.* **71**: 653-665; 1977.
- [251] Tomasovic, S.P.; Dewey, W.C.: Comparative studies of the effects of drugs on X-ray-induced G2 delay. *Radiat. Res.* **74**: 112-128; 1978.
- [252] Travis, L.B.; Curtis, R.E.; Stovall, M.; Holowaty, E.J.; van Leeuwen, F.E.; Glimelius, B.; Lynch, C.F.; Hagenbeek, A.; Li, C.Y.; Banks, P.M.; Gospodarowicz, M.K.; Adami, J.; Wacholder, S.; Inskip, P.D.; Tucker, M.A.; Boice, J.D., Jr.: Risk of leukemia following treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* **86**: 1450-1457; 1994.
- [253] Travis, L.B.; Weeks, J.; Curtis, R.E.; Chaffey, J.T.; Stovall, M.; Banks, P.M.; Boice, J.D., Jr.: Leukemia following low-dose total body irradiation and chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* **14**: 565-571; 1996.
- [254] Trujillo, T.T.; Spalding, J.F.; Langham, W.H.: A study of radiation-induced aging: response of irradiated and non-irradiated mice to cold stress. *Radiat. Res.* **16**: 144-149; 1962.
- [255] Tsuboi, A.: Rejoining of single breaks of DNA induced by X-rays in mammalian cells: Effects of metabolic inhibitors. *Mol. Gen. Genetics* **108**: 117-128; 1970.
- [256] Tubiana, M.: The combination of radiotherapy and chemotherapy: a review. *Int. J. Radiat. Biol.* **55**: 497-511; 1989.
- [257] Tubiana, M.; Dutreix, J.; Wambersie, A.: Introduction to Radiobiology. London: Taylor&Francis, 1990.
- [258] Tyndall, D.A.: MRI effects on the teratogenicity of x-irradiation in the C57BL/6J mouse. *Magn. Res. Im.* **8**: 423-433; 1990.

[259] Uno, T.; Itami, J.; Kato, H.: Combined chemo-radiation and hyperthermia for locally advanced soft tissue sarcoma: response and toxicity. *Anticancer Res.* **15**: 2655-2657; 1995.

[260] UNSCEAR : Annex L: Biological effects of radiation in combination with other physical, chemical or biological agents. *Anonymous Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects.* New York: United Nations Publ., Sales No. E.82.IX.8, 1982: 727-773.

[261] van Beuningen, D.; Molls, M.; Schulz, S.; Streffer, C.: Effects of irradiation and hyperthermia on the development of preimplanted mouse embryos in vitro. Streffer, C.; van Beuningen, D.; Dietzel, F.; Röttinger, E.; Robinson, J. E.; Scherer, E.; Seeber, S.; Trott, K.-R. eds. *Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation.* München: Urban und Schwarzenberg, 1978: 151-153.

[262] van Beuningen, D.; Streffer, C.; Molls, M.; Pon, A.; Zamboglou, N.: Kombinationswirkung von Blei und ionisierender Strahlung auf die Proliferation von Säugerzellen. *Anonymous Strahlenschutz in Forschung und Praxis*, Vol. XIX. Stuttgart: Thieme, 1978: 117-125.

[263] van Buul, P.P.W.; Seelen, M.C.: The relationship between induced reciprocal translocations and cell killing of rhesus monkey spermatogonial stem cells after combined treatments with follicle-stimulating hormone and X-rays. *Mutat. Res.* **263**: 1-8; 1991.

[264] van Duuren, B.L.; Spivak, A.; Katz, C.; et al.: Cigarette smoke carcinogenesis: importance of tumour promoters. *J. Nat. Canc. Inst.* **47**: 235-240; 1971.

[265] van Leeuwen, F.; Klokmann, W.; Stovall, M.; et al.: Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. *J. Nat. Canc. Inst.* **87**: 1530-1537; 1995.

[266] van Leeuwen, F.E.; Stiggelbout, A.M.; van den Belt Dusebout, A.W.; Noyon, R.; Eliel, M.R.; van Kerkhoff, E.H.; Delemarre, J.F.; Somers, R.: Second cancer risk following testicular cancer: a follow-up study of 1,909 patients. *J. Clin. Oncol.* **11**: 415-424; 1993.

[267] van Rongen, E.; Kuijpers, W.C.; Baten Wittwer, A.: Time- and sequence-dependent responses to cisplatin and radiation in the rat kidney. *Int. J. Radiat. Biol.* **59**: 537-549; 1991.

[268] Vesselinovitch, S.D.; Simmons, E.L.; Mihailovich, N.; Lombard, L.S.; Rao, K.V.N.: Additive leukemogenicity of urethan and X-irradiation in infant and young adult mice. *Canc. Res.* **32**: 222-225; 1972.

[269] Vietti, T.; Eggerding, F.; Valeriote, F.: Combined effect of X-radiation and 5-fluorouracil on survival of transplanted leukemia cells. *J. Nat. Canc. Inst.* **47**: 865-870; 1971.

- [270] Walter, S.D.; Holford, T.R.: Additive, multiplicative, and other models for disease risks. *Am. J. Epidemiol.* **108**: 341-346; 1978.
- [271] Walters, R.A.; Gurley, L.R.; Tobey, R.A.: Effects of caffeine on radiation-induced phenomena associated with cell-cycle traverse of mammalian cells. *Biophys. J.* **14**: 99-118; 1974.
- [272] Weinerman, B.H.; Orr, K.B.; Lu, L.; Rogers, A.: Low-dose (diagnostic-like) X-ray as a cocarcinogen in mouse colon carcinoma. *J. Surg. Oncol.* **31**: 163-165; 1986.
- [273] Weissenborn, U.; Obe, G.: Modification of X-ray induced chromosome aberration frequency by pre- and postirradiation hyperthermia of human peripheral lymphocytes. *Int. J. Radiat. Biol.* **59**: 973-984; 1991.
- [274] Weller, E.M.; Hain, J.; Jung, T.; Kinder, R.; Kofferlein, M.; Burkart, W.; Nusse, M.: UV-B-induced cell cycle perturbations, micronucleus induction, and modulation by caffeine in human keratinocytes. *Int. J. Radiat. Biol.* **69**: 371-384; 1996.
- [275] Wolff, S.; Scott, D.: Repair of radiation-induced damage to chromosomes. *Exp. Cell Res.* **55**: 9-16; 1969.
- [276] Wordsworth, O.J.: Comparative long-term effects of liver damage in the rat after (a) localized X-irradiation and; (b) localized X-irradiation in the presence of a strong homogeneous magnetic field. *Radiat. Res.* **57**: 442-450; 1974.
- [277] Xuan, X.-Z.; Lubin, J.H.; Li, J.-Y.; Yang, L.-F.; Luo, Q.S.; Yang, L.; Wang, J.-Z.; Blot, W.J.: A cohort study in southern China of workers exposed to radon and radon decay products. *Health Phys.* **64**: 120-131; 1993.
- [278] Yamamoto, K.; Yamaguchi, H.: Inhibition by caffeine of the repair of gamma-ray-induced chromosome breaks in barley. *Mutat. Res.* **8**: 428-430; 1969.
- [279] Yan, Y.; Kondo, S.: Synergistic effects of ^{32}P decay and ultraviolet irradiation on inactivation of Salmonella. *Radiat. Res.* **22**: 440-456; 1964.
- [280] Yang, S.-J.; Hahn, G.M.: Cell-cycle-dependent protection by cysteamine against X-ray-induced chromosome aberrations. *Int. J. Radiat. Biol.* **14**: 71-73; 1969.
- [281] Yao, S.L.; Akhtar, A.J.; McKenna, K.A.; Bedi, G.C.; Sidransky, D.; Mabry, M.; Ravi, R.; Collector, M.I.; Jones, R.J.; Sharkis, S.J.; Fuchs, E.J.; Bedi, A.: Selective radiosensitization of p53-deficient cells by caffeine-mediated activation of p34cdc2 kinase. *Nat. Med.* **2**: 1140-1143; 1996.

- [282] Yao, S.X.; Lubin, J.H.; Qiao, Y.L.; et al.: Exposure to radon progeny, tobacco use and lung cancer in a case-control study in southern China. *Radiat. Res.* **138**: 326-336; 1994.
- [283] Yokoro, K.; Ito, T.; Imamura, N.; et al.: Synergistic action of radiation and virus induction of leukemia in rats. *Canc. Res.* **29**: 1973-1976; 1969.
- [284] Yokoro, K.; Niwa, O.; Hamada, K.; Kamiya, K.; Seyama, T.; Inoh, A.: Carcinogenic and co-carcinogenic effects of radiation in rat mammary carcinogenesis and mouse T-cell lymphomagenesis: a review. *Int. J. Radiat. Biol.* **51**: 1069-1080; 1987.
- [285] Yuhas, J.M.; Storer, J.B.: Chemoprotection against three modes of radiation death in the mouse. *Int. J. Radiat. Biol.* **15**: 233-237; 1969.
- [286] Yuhas, J.M.; Yurconia, M.; Kligerman, M.M.; West, G.; Peterson, D.F.: Combined use of radioprotective and radiosensitizing drugs in experimental radiotherapy. *Radiat. Res.* **70**: 433; 1977.
- [287] Zaider, M.; Rossi, H.H.: The synergistic effects of different radiations. *Radiat. Res.* **83**: 732-739; 1980.
- [288] Zamansky, G.B.; Little, J.B.; Black, P.H.; Kaplan, J.C.: Inhibition of postreplication repair and the enhancement of induction of SV40 virus from transformed hamster kidney cells. *Mutat. Res.* **51**: 109-119; 1978.
- [289] Zarrabi, M.H.: Association of non-Hodgkin's lymphoma and second neoplasms. *Sem. Oncol.* **17**: 120-132; 1990.
- [290] Zölzer, F.; Streffer, C.; Pelzer, T.: Induction of quiescent S-phase cells by irradiation and/or hyperthermia. I. Time and dose dependence. *Int. J. Radiat. Biol.* **63**: 69-76; 1993.

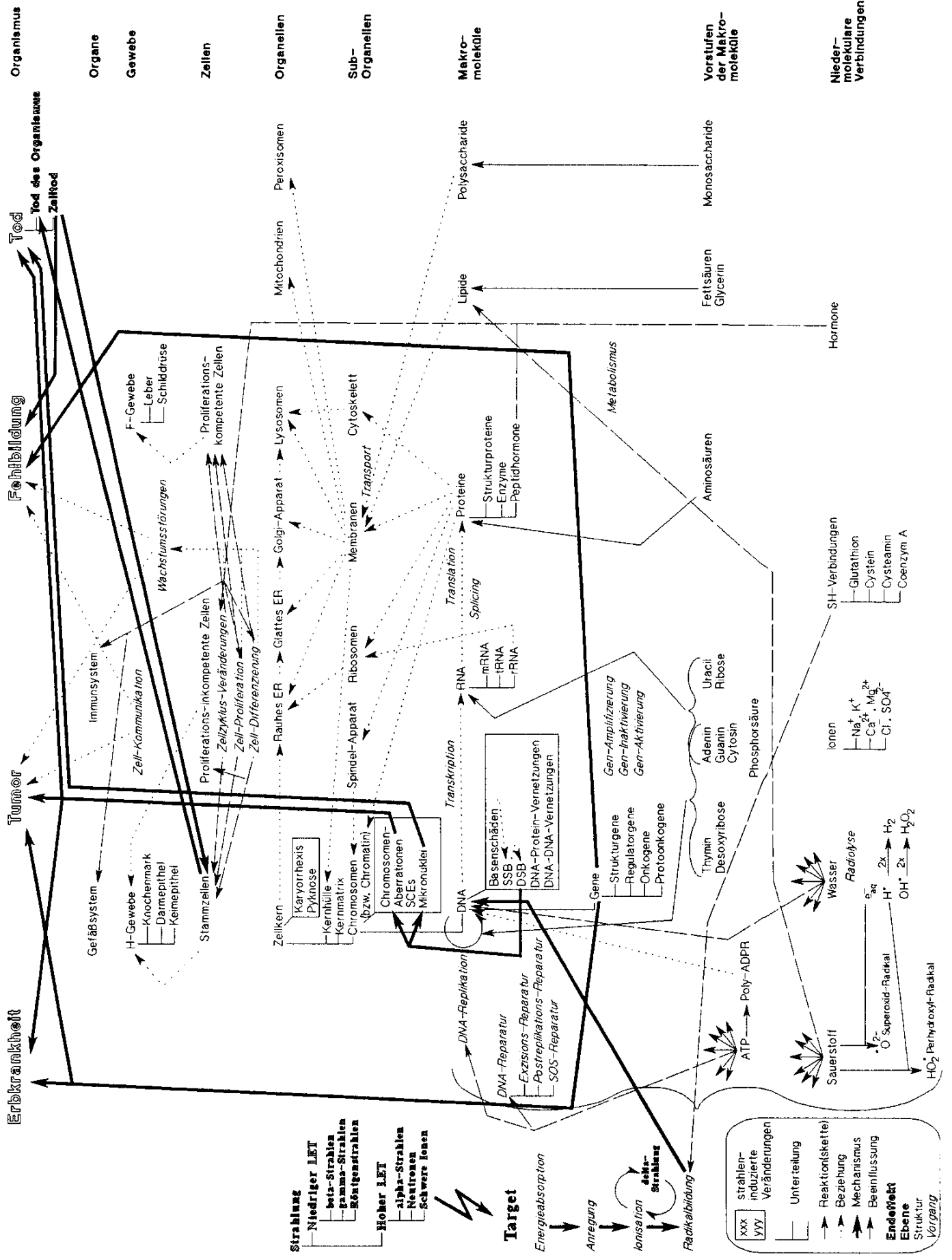
Anhang

Abbildung

In der beigefügten Abbildung sind in stark verkürzter und schematisierter Form die Reaktionsmechanismen nach Einwirkung ionisierender Strahlung dargestellt.

Tabelle

Die Tabelle versucht, einen repräsentativen Überblick über die Ergebnisse von Kombinationsuntersuchungen zwischen ionisierender Strahlung und einem anderen Agens zu geben.



Tabelle

1 Tabelle: Zusammenfassung einer Literatursammlung zum Thema "Kombinationswirkungen"														Q	R	S	T	U	V	W			
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Isob.	E(obs)	Ref.	U	V	W	Bem.	
																							Agens
1																							
2																							
3																							
4																							
5																							
6																							
7																							
8																							
9																							
10																							
11																							
12																							
13																							
14																							
15																							
16																							
17																							
18																							
19																							
20																							
21																							
22																							
23																							
24																							
25																							
26																							
27																							
28																							
29																							
30																							
31																							
32																							
33																							
34																							
35																							
36																							
37																							
38																							
39																							
40																							
41																							
42																							
43																							
44																							
45																							
46																							
47																							
48																							
49																							
50																							
51																							
52																							
53																							

Tabelle

3	4	5	A		B		C		D		E		F		G		H		I		J		K	L	M		N	O	P	Q		R	S	T	U	V	W	
			Agens	Str.	Be- deut.	Str.	Dosis/Aktivität	Dosis/Aktivität	max	min	max	min	max	min	Dosisleistung	Einheit	Einheit	Konzentration	Konzentration	Einheit	Exp. System	Org. Ber.			vit. od.	exp. Ab- lauf				Endpunkt	Isob.							E(obs)
347	Tabak	U	Rn																				Mensch	S	viv	s+a	lauf	Carcinogene Lunge	>	>	[282]							
348	Tabak	U	Rn																				Mensch	S	viv	as	as	Carcinogene Lunge	>	>	[247]							
349	Tabak	U	Rn																				Mensch	S	viv	sa	sa	Carcinogene Lunge	=	=	[247]							
350	Tabak	U	Rn		6784 Bq/m³																		Mensch	S	viv	s+a	n	Carcinogene Lunge	>	>	[181]							
351																																						
352	Ultraschall																																					
353	Ultraschall	M	R	0,5 Gy			0,1	1 W/cm²					Maus	S	viv	as																						
354	Ultraschall	M	R	2 10 Gy			1	2,5 W/cm²					CHO-Zellen	S	viv																							
355	Ultraschall	M	R	2 2 Gy			1,3	2,6 W/cm²					C3H10T1/2	S	viv	sa																						
356																																						
357	Urethan	G	R	400 R			300	300 mg					Maus, C57Bl/6	S	viv	s+a/sa																						
358	Urethan	G	R	400 R			300	300 mg					Maus, C57Bl/6	S	viv	as																						
359	Urethan	G	R	480 R			0,5	0,5 mg/100g					Maus	S	viv	as																						
360	Urethan	G	R	480 R			40	R/min						S	viv	as																						
361																																						
362	UV	G	R																																			
363	UV	G	R																																			
364	UV	G	R																																			
365	UV	G	R																																			
366	UV	G	R	1,25 2 Gy			5	10 J/m²					Lymphoc. G0	S	viv	sa/as																						
367	UV	G	R	1,25 2 Gy			5	10 J/m²					Lymphoc. G1	S	viv	sa/as																						
368	UV	G	R	2,5 2,5 Gy			1,5	3 J/m²					Syrian hamster	S	viv	sa																						
369	UV	G	R										V79	S	viv	as																						
370	UV	G	R										V79	S	viv	sa																						
371	UV	U	g	30 Gy				0,5 Gy/d					Maus, Meersch.	S	viv	s+a																						
372	UV	G	E										Ratte	S	viv	sa																						
373																																						
374	Vinblastin	M	R	200 rad																																		
375	Vinblastin	M	R	200 rad																																		
376	Vinblastin	M	R	200 rad																																		
377	Vinblastin	M	R	400 rad																																		
378	Vinblastin	M	R	750 rad																																		
379	Vinblastin	M	R	750 rad																																		
380	Vinblastin	M	R	15,5 Gy																																		
381																																						
382	Vincristin	M	R	200 rad																																		
383	Vincristin	M	R	200 rad																																		
384	Vincristin	M	R	200 rad																																		
385	Vincristin	M	R	400 rad																																		
386	Vincristin	M	R	750 rad																																		
387	Vincristin	M	R	750 rad																																		
388																																						
389	Viren	M	R	6 Gy			0,4	0,4 ml																														
390	GML Virus	M	R	6 Gy																																		
391																																						
392	Vitamin B12																																					
393	Vitamin B12	U	R				1	1 mM					V79, euox.	S	viv	as																						
394	Vitamin B12	U	g				1	1 mM					V79, hypox.	S	viv	as																						
395																																						

Tabelle

3	A	B	C	D	E		F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W
					Agens	Be- deut.																		
4				min	max		Wert	Einheit	Einheit	min	max	Einheit	System	Ber.	od.	Ab-			>	=	<			
5															viv	lauf				E(exp)				
396	Vitamin C												Haut, Schwein	S	viv		Erythem, Sonnenbrand			<	[42]			
397	Vitamin C	U	UV																					
398	Vitamin C																							
399	Vitamin E																							
400	Vitamin E	U	R	1	14	Gy	6,75	Gy/min		100	100	µg/ml	L5178Y	S	vit	asa/as	Überleben, Kolonie	n	=	<	[64]	x		
401	Vitamin E	U	R	0,1		Gy				2,4		µg	Augenlinse, Ratte	S	vit		Katarakt			<	[197]			
402	Vitamin E																							
403	Vitamin K1																							
404	Vitamin K1	U	R							12	12	µM	S.cerev., hypox.	H	vit.		Überleben	n	>		[212]			
405	Vitamin K1	U	R							12	12	µM	S.cerev., euox.	H	vit.		Überleben	n		<	[212]			
406	Vitamin K1																							
407	WR-638																							
408	WR-638	G	R	750	750	R	85	R/min		100	100	mg/kg	Maus	S	viv	as	Hämatopoetisches S.			<	[285]			
409	WR-638	G	R	1325	1325	R	85	R/min		100	100	mg/kg	Maus	S	viv	as	Gastrointestinales S.			<	[285]			
410	WR-638	G	R	>10000	>10000	R	2600	R/min		100	100	mg/kg	Maus	S	viv	as	ZNS Syndrom			=	[285]			
411	WR-638																							
412	WR-2721																							
413	WR-2721	G	R	750	750	R	85	R/min		250	250	mg/kg	Maus	S	viv	as	Hämatopoetisches S.			<	[285]			
414	WR-2721	G	R	1325	1325	R	85	R/min		250	250	mg/kg	Maus	S	viv	as	Gastrointestinales S.			<	[285]			
415	WR-2721	G	R	>10000	>10000	R	2600	R/min		250	250	mg/kg	Maus	S	viv	as	ZNS Syndrom			>	[285]			
416	WR-2721																							
417	WR-44923																							
418	WR-44923	G	R	750	750	R	85	R/min		200	200	mg/kg	Maus	S	viv	as	Hämatopoetisches S.			<	[285]			
419	WR-44923	G	R	1325	1325	R	85	R/min		200	200	mg/kg	Maus	S	viv	as	Gastrointestinales S.			<	[285]			
420	WR-44923	G	R	>10000	>10000	R	2600	R/min		200	200	mg/kg	Maus	S	viv	as	ZNS Syndrom			=	[285]			
421	WR-44923																							
422	WR-44923																							
423	WR-44923																							

