

Modelle von Dosis-Wirkungskurven bei Bestrahlung

Bartel Leendert van der Waerden, Universität Zürich

Für die Auswertung der Risiken von Strahlenschäden ist es wichtig zu wissen, wie der Schaden von der Dosis abhängt. Drei Möglichkeiten wurden in Betracht gezogen: eine lineare, eine quadratische und eine gemischt linear-quadratische Funktion.

In der vorliegenden Arbeit wird eine Reihe von Experimenten an *Drosophila* analysiert. Die Fliegen wurden bestrahlt mit kleinen, mittleren und starken Strahlungsdosen, und bestimmte Mutationen in der ersten Generation der Nachkommen wurden beobachtet. Die statistische Analyse ergab:

1. Am häufigsten wurde der Verlust eines X- oder Y-Chromosoms beobachtet. In diesen Fällen können die Ergebnisse sehr gut dargestellt werden durch eine lineare Funktion der Dosis. Die Abweichungen von der linearen Funktion sind statistisch nicht signifikant.

2. Zwei Arten von Chromosomen-Stück-Verlust wurden beobachtet. In einem Fall konnten die Ergebnisse durch eine rein quadratische oder linear-quadratische Funktion gut dargestellt werden.

3. In allen anderen Fällen war die Anzahl der Mutationen zu klein, um gültige Schlüsse zu ziehen.

Die sicherste Annahme ist immer die einer linearen Funktion. In allen Fällen, in denen der Mechanismus der Schädigung nicht bekannt ist, sollte man eine lineare Funktion annehmen.

Models of dose-effect curves after irradiation

For the evaluation of the risks of radiation damage it is important to know how the damage depends on the dosis. Three possibilities are considered: a linear function, a pure quadratic function, and a mixed "linear-quadratic" function.

In the present paper a sequence of experiments on *Drosophila* are analyzed. The flies were exposed to small, middle and large doses of radiation, and mutations in the first generation were observed. A statistical analysis yielded the following results:

1. The most frequently observed mutations were caused by the loss of an X- or Y-chromosome. In these cases the results can very well be described by a linear function of the dosis. The deviations from the linear function are statistically insignificant.

2. Two kinds of partial chromosome loss were observed. In one of these cases a pure quadratic or linear-quadratic function would be appropriate.

3. In all other cases the number of mutations is too small to draw valid conclusions.

The safest assumption is always a linear function. In all cases in which the mechanism of the damage is unknown one should assume a linear function.

1 Theoretische Modelle

Verschiedene Modelle zur Auswertung von beobachteten Wirkungen von wachsenden Strahlungsdosen wurden vorgeschlagen. Sie beruhen auf ganz verschiedenen theoretischen Annahmen über den Mechanismus der Strahlungswirkung.

A. Wenn man als einfachste Hypothese annimmt, dass jedes Strahlungsquantum unabhängig von allen anderen Quanten mit einer festen Wahrscheinlichkeit w eine bestimmte Mutation verursacht, so ist die Wahrscheinlichkeit

lichkeit, dass m Quanten keine Mutation dieser Art verursachen,

$$1 - p = (1 - w)^m \quad (p = \text{Mutationswahrscheinlichkeit})$$

also ist $-\log(1 - p)$ eine lineare Funktion der Dosis x . In allen hier untersuchten Fällen sind die Mutationswahrscheinlichkeiten p so klein, dass man $-\log(1 - p)$ ruhig durch p ersetzen kann. Unter dieser Annahme ist p eine lineare Funktion der Dosis x :

$$(1) \quad p = a + bx.$$

B. Nimmt man aber an, dass die Erholungsfähigkeit des genetischen Systems durch die gesamte Bestrahlung möglicherweise herabgesetzt oder erhöht wird, dass also w mit der Strahlendosis x steigt oder fällt, so kommt man in erster Näherung auf eine linear-quadratische Funktion

$$(2) \quad p = a + bx + cx^2,$$

wobei das Korrekturglied cx^2 nur für grosse Dosen x ins Gewicht fällt.

C. Wenn man die *Dual Action Theory* von Rossi und Kellerer zugrunde legt, wenn man also annimmt, dass zu einer beobachtbaren Wirkung immer zwei «Treffer» nötig sind, so kommt man nach BEIR III, p. 19, ebenfalls zu einer quadratischen Funktion (2), wobei aber das quadratische Glied cx^2 unter Umständen vor derselben Grössenordnung ist wie das lineare Glied bx .

D. Wenn die Bestrahlungsdauer T variiert wird, so nehmen Kellerer und Rossi nach BEIR III, p. 24, zur Formel (2) noch einen Korrekturfaktor

$$(3) \quad G = 2 \left(\frac{\tau}{T} \right)^2 \left(\frac{T}{\tau} - 1 + e^{-\frac{T}{\tau}} \right)$$

hinzu, wo τ die mittlere Zeit zwischen Strahlenschaden und Reparatur ist.

Weil aber in den Mutationsversuchen an *Drosophila*-Fliegen, die nachher diskutiert werden sollen, sogar bei einer Vergrösserung der Zeit T um einen Faktor 50 von einer Änderung der Mutationshäufigkeit nichts zu bemerken ist, werden wir den Korrekturfaktor G nicht anbringen.

E. Wenn man nach Upton (BEIR III, p. 27) auch den «cell-killing effect» bei grossen Dosen in Betracht zieht, kommt man zu einer Formel

$$(4) \quad p = (a_0 + a_1x + a_2x^2) \exp(-b_1x - b_2x^2).$$

Die Kurve (4) biegt sich bei hohen Dosen wieder nach unten. Wegen der vielen Parameter ist aber die Bestimmung der Koeffizienten a_0, a_1, a_2, b_1, b_2 sehr unsicher. Ausserdem ist in den *Drosophila*-Experimenten von einem Umbiegen der Kurven nach unten nichts zu sehen. Wir bleiben also lieber bei den Modellen (1) und (2).

Die Untersuchung der Mortalität und der Krankheitsfälle in Hiroshima und Nagasaki (BEIR III, p. 229–242) hat ergeben, dass jedes der Modelle (1), (2), (3), (4) den Beobachtungen gut angepasst werden kann. Je nachdem, welches Modell man zugrunde legt, erhält man völlig verschiedene Schätzungen für das Risiko bei sehr kleinen Dosen. Die Beurteilung der Frage, welche Formel für p man zugrunde legen soll, hängt sehr davon ab, ob die Dual Action

Theory als richtig angenommen wird. Wenn diese Theorie nämlich richtig ist, so wird man bei einer Auswertung nach der linearen Formel (1) die Wirksamkeit für sehr kleine Dosen stark überschätzen. Nun ist es sehr gut möglich, dass bei gewissen Mutationen die Dual Action Theory das Richtige trifft, bei anderen Mutationen oder Strahlenschädigungen aber nicht. Um darüber etwas aussagen zu können, ist es erwünscht, unter experimentell genau kontrollierbaren Bedingungen Versuche anzustellen, bei denen nicht die *gesamte* Strahlenschädigung gemessen wird, sondern die Häufigkeit von *einzelnen* Mutationen. Solche Versuche an *Drosophila*-Fliegen wurden am Strahlenbiologischen Institut der Universität Zürich durchgeführt. Über die Versuchsergebnisse soll jetzt berichtet werden.

2 Die *Drosophila*-Experimente

Bei einer ersten Versuchsreihe wurden die Fliegen in Luft bestrahlt, bei einer zweiten in Stickstoff. Bestrahlt wurde mit X-Strahlen verschiedener Intensität (1.0 und 50 rad pro Minute) und mit Pionen (3.0 rad pro Minute). Gezählt wurden: Chromosomenverlust, Y-Chromosomen-Stück-Verlust (B^s und y^+), X-Chromosomen Nondisjunction. Eine Kontrollgruppe blieb unbestrahlt. Am wichtigsten für die Schlussfolgerungen sind die Ergebnisse für Chromosomenverlust bei Bestrahlung in Luft. Sie sind in Tabelle 1 und Bild 1 dargestellt. Aus dem Bild sieht man, dass zwischen der Wirkung der Strahlen gros-

Tabelle 1 Chromosomenverlust: Bestrahlung in Luft/24 Stunden Puppen.

Table 1 Chromosome loss: Irradiation in air/24 hour pupae.

Total-dosis rad	Inten-sität rd/min	Strahlen-art	N		Chromosomen-verlust	
			Total Tiere			
			♂ + ♀	Y	%	
0	0	0	8007	14	0,175	
110	1.0	X	1829	3	0,164	
220	1.0	X	4847	28	0,578	
330	1.0	X	4525	30	0,663	
440	1.0	X	2898	28	0,966	
550	1.0	X	2422	24	0,991	
780	1.0	X	2911	38	1,305	
260	50.0	X	7949	43	0,541	
520	50.0	X	5816	69	1,186	
780	50.0	X	5572	98	1,76	
253	3.0	π^-	5727	42	0,733	
440	3.0	π^-	3582	38	1,061	
693	3.0	π^-	2390	44	1,841	

ser und kleiner Intensität (50 und 1.0 rad/min) kein erheblicher Unterschied besteht: die Abweichungen bleiben im Rahmen der zu erwartenden statistischen Schwankungen. Daher wurden die beiden Versuchsreihen mit 50 und 1.0 rad/min bei der Auswertung zu einer einzigen zusammengefasst. Der bequemen Rechnung halber wurde

$$(5) \quad x = \frac{\text{Dosis}}{110}$$

als unabhängige Veränderliche gewählt. Nun wurden die Koeffizienten a, b, c im linear-quadratischen Ansatz (2) möglichst gut den Beobachtungen angepasst. Die so erhaltene Kurve (100 p = Wahrscheinlichkeit in %)

$$(6) \quad 100 p = 0.165 + 0.158 x + 0.007 x^2$$

ist im Bild 1 eingezeichnet. Die Übereinstimmung mit den Beobachtungen ist über Erwarten gut, denn für

$$(7) \quad \chi^2 = \sum \frac{(Y - np)^2}{nqp}$$

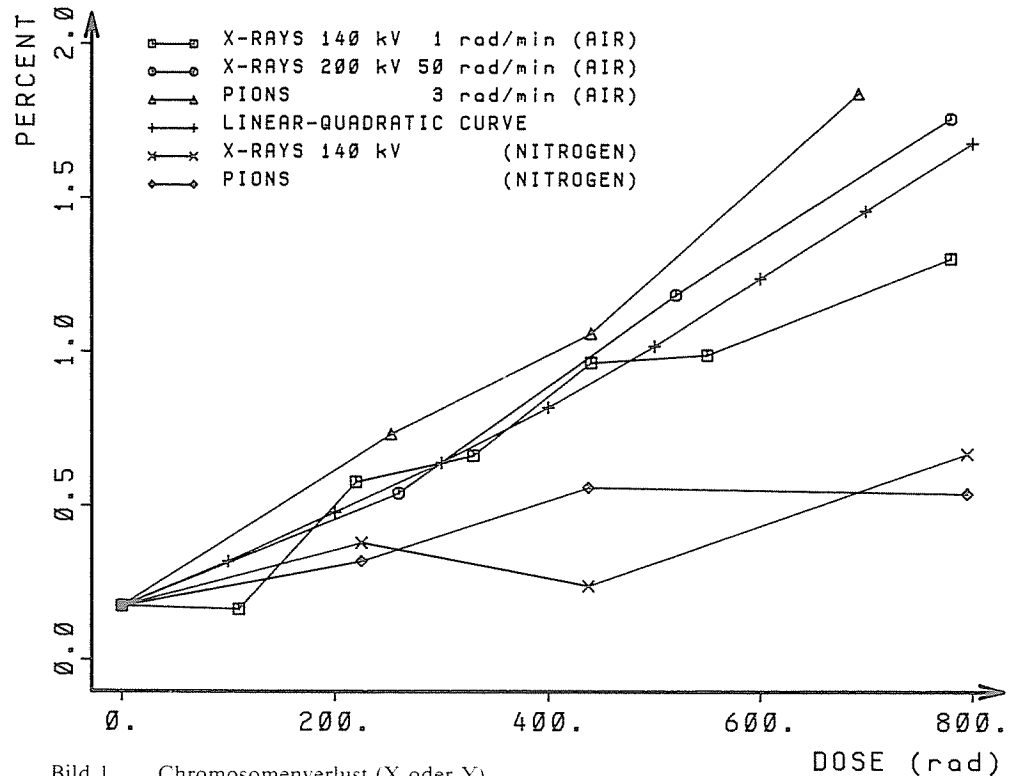


Bild 1 Chromosomenverlust (X oder Y)

Fig. 1 Chromosome Loss (X or Y)

mit Y = beobachtete Anzahl Mutationen, n = Anzahl Tiere, $q = 1 - p$ findet man den Wert 5.92, während der Erwartungswert von χ^2 bei 7 Freiheitsgraden 7 beträgt.

Der Koeffizient von x^2 in (6) ist sehr klein: die Parabel weicht nur sehr wenig von einer geraden Linie ab. Wenn man eine Gerade möglichst gut den Beobachtungen anpasst, findet man $\chi^2 = 6.91$ bei 8 Freiheitsgraden. Die lineare Hypothese (1) stimmt also sehr gut zu den Beobachtungen, und die Dual Action Theory wird von den Beobachtungen nicht bestätigt. Die Beobachtungen bei der Bestrahlung mit Pionen bestätigen dieses Ergebnis. Wie man aus Bild 1 sieht, haben die Pionen bei gleicher Strahlungs-dosis eine stärkere Wirkung. Rossi und Webster (BEIR III, p. 320 und p. 322) befürchten, dass durch die Annahme der linearen Hypothese die Mutationswahrscheinlichkeiten bei kleinen Dosen beträchtlich überschätzt werden. Die Zählungen beim Chromosomenverlust bestätigen diese Befürchtung nicht. Für sehr kleine Dosen ist das Glied bx massgebend. Nach der linearen Hypothese wäre der Koeffizient b gleich 0.197, nach der linear-quadratischen 0.158. Der Unterschied 0.039 ist kleiner als der Standardfehler des Koeffizienten b in (2), also unerheblich.

Beim Chromosomen-Stück-Verlust liegen die Verhältnisse ganz anders. Ich beschränke mich hier auf die B^s -Region, denn in der y^+ -Region sind die Mutationszahlen so klein und verlaufen die Kurven so unregelmässig, dass man keine sichern Schlüsse ziehen kann.

In der Kontrolle wurde kein Chromosomenverlust gefunden. Man kann also (2) in der vereinfachten Form

$$(8) \quad p = bx + cx^2$$

ansetzen. Auch hier kann man die beiden Versuchsreihen mit 50 und 1.0 rad/min zu einer einzigen zusammenfassen. Man findet (Tabelle 2)

$$100b = 0.031 \pm 0.101$$

$$100c = 0.032 \pm 0.019$$

Daraus sieht man: b ist nur unerheblich von Null verschieden, d. h. man kann auch mit einem *rein quadratischen* Ansatz

$$(9) \quad p = cx^2$$

die Versuchsergebnisse gut darstellen. Dagegen ist c signifikant von Null verschieden: mit einem *linearen* Ansatz (1) kann man die Versuchsergebnisse *nicht* darstellen. Rechnet man nämlich den linearen Ansatz (1) ganz durch und berechnet wieder χ^2 nach der Formel (7), so findet man

$$\chi^2 = 19.2,$$

aber die 5%-Schranke für χ^2 bei 8 Freiheitsgraden ist 15.5. *Also ist die lineare Hypothese zu verwerfen.* Es könnte sehr gut sein, dass in diesem Fall die Dual Action Theory das Richtige trifft.

Bei der Nondisjunction ist die Situation wiederum ganz anders. Sowohl bei der Bestrahlung mit X-Strahlen als auch bei der Bestrahlung mit Pionen in

Luft nimmt die Häufigkeit der Mutation mit zunehmender Dosis *deutlich ab*. Man wird vielleicht annehmen müssen, dass die Erholungsfähigkeit des genetischen Systems durch die Bestrahlung verbessert wird.

Tabelle 2 Chromosomen-Stück-Verlust: Bestrahlung in Luft / 24 Stunden Puppen.
Die Dosen-Intensitäten und die Strahlenart sind dieselben wie in der Tabelle 1

Table 2 Partial chromosome loss: Irradiation in air / 24 hour pupae.

Y-Chromosomen Chromosomen-Stück-Verlust					
		B ^s		y ⁺	
N total	Y	%	Y	%	
Männ- chen					
3868	0	0	0	0	
883	1	0,113	0	0	
2311	7	0,303	3	0,13	
2238	11	0,492	3	0,134	
1466	9	0,614	4	0,273	
1187	9	0,758	2	0,169	
1255	20	1,594	6	0,478	
3902	7	0,18	2	0,051	
2859	22	0,77	11	0,384	
2686	55	2,048	19	0,707	
2707	9	0,332	7	0,259	
1802	10	0,555	2	0,111	
1168	8	0,685	8	0,685	

3 Die mittlere Steigung

Wenn man die Wirksamkeit von zwei Strahlungsarten miteinander vergleichen will, so braucht man ein möglichst zuverlässiges Mass für die Steigung der Wirkungskurve. Man könnte den Koeffizienten b des linearen Gliedes bx in der angenommenen Formel für p als Mass für die Steigung im Nullpunkt, also für die Wirksamkeit bei sehr kleinen Dosen nehmen, aber dagegen gibt es zwei Einwände: Erstens hängt b sehr stark von der gewählten Hypothese ab. Zweitens: Auch wenn man sich für eine bestimmte Hypothese entscheidet, etwa für den linear-quadratischen Ansatz (2), so ist der Koeffizient b doch nur sehr ungenau bestimmt. Man kann nämlich in (2) das lineare Glied bx vergrössern und gleichzeitig das quadratische Glied cx^2 verkleinern, ohne die Übereinstimmung mit den Versuchsergebnissen zu stören. Im Fall des Chromosomen-Stück-Verlustes hatte $100b$ den geschätzten Wert 0.031 und den Standardfehler 0.101, also ist der Wert höchst unsicher.

Es gilt also, ein Steigungsmass zu finden, das erstens von der gewählten Hypothese unabhängig und zweitens zuverlässig bestimmbar ist. Ein solches

Mass ist die *mittlere Steigung* M , die so definiert wird:

Für jede Dosis sei n die Anzahl der Tiere, Y die Anzahl der beobachteten Mutationen und $F = Y/n$ die beobachtete Frequenz. Jeder Beobachtungspunkt mit Koordinaten (x, F) möge mit dem Gewicht n belegt werden. Aus den mit Gewichten belegten Punkten ohne den Kontrollpunkt (O, F_0) bilde man den Schwerpunkt S . Dessen Koordinaten sind

$$(10) \quad x_S = \frac{\sum nx}{\sum n}$$

$$(11) \quad F_S = \frac{\sum nF}{\sum n} = \frac{\sum Y}{\sum n}.$$

Nun verbinde man den Kontrollpunkt (O, F_0) mit dem Schwerpunkt S . Die Steigung M dieser Verbindungslinie ist

$$(12) \quad M = \frac{F_S - F_0}{X_S} = \frac{\sum Y - F_0 \sum n}{\sum nx}.$$

Die Varianz σ_M^2 der Schätzung M ist genähert

$$(13) \quad \sigma_M^2 \approx \frac{\sum Y - (\sum n)^2 F_0/n_0}{(\sum nx)^2}.$$

Für den Chromosomenverlust findet man für X-Strahlen in Luft

$$100 (M \pm \sigma_M) = 0.190 \pm 0.017,$$

für Pionen in Luft

$$100 (M \pm \sigma_M) = 0.245 \pm 0.029,$$

für X-Strahlen in Stickstoff

$$100 (M \pm \sigma_M) = 0.064 \pm 0.020,$$

für Pionen in Stickstoff

$$100 (M \pm \sigma_M) = 0.072 \pm 0.020.$$

Die Wirkung der Pionen ist signifikant grösser als die der X-Strahlen. In Stickstoff ist die Wirkung der beiden Strahlenarten erheblich kleiner als in Luft. Die letztere Schlussfolgerung gilt auch für den Chromosomen-Stück-Verlust, und zwar sowohl in der B^s -Region als auch in der Y^+ -Region, zumindest bei der Bestrahlung mit X-Strahlen.

Die Berechnung der mittleren Steigung M ergibt naturgemäss fast dasselbe Ergebnis wie die Berechnung des Koeffizienten b nach der linearen Hypothese (1), aber sie erfordert weniger Rechnung und ist von jeder Hypothese unabhängig.

4 Die Abschätzung der Strahlenwirkung bei sehr kleinen Dosen

Wenn man die linear-quadratische Hypothese (2) zugrunde legt, so kann man bei kleinen Dosen das Glied cx^2 vernachlässigen und

$$(14) \quad p = a + bx$$

ansetzen. Legt man aber die lineare Hypothese (1) zugrunde), so kann man

$$(15) \quad p = F_0 + Mx$$

ansetzen, wobei M die nach (12) berechnete «Mittlere Steigung» ist. Die Gerade (15) geht durch den Kontrollpunkt, O , F_0 und durch den Schwerpunkt der übrigen Beobachtungspunkte.

Es fragt sich nun, welcher der beiden Ansätze besser ist. In den *Drosophila*-Versuchen ist b meistens kleiner oder fast gleich M . Man bleibt also, wenn man nach (15) rechnet, auf der sicheren Seite. Aus diesem Grunde stimme ich Frau Fritz-Niggli bei, die in einem früheren Bericht schreibt: «Am vernünftigsten erscheint immer noch die Annahme einer linearen Dosis-Effekt-Beziehung, die zumeist den höchsten Anteil der Wirkung im niedrigsten Dosis-Bereich ergibt, also eine hohe Risikoschätzung darstellt.»

Ein anderer Grund, weshalb der lineare Ansatz (15) vorzuziehen ist, ist die grosse Unsicherheit des Koeffizienten b bei der linear-quadratischen Hypothese. Dazu ein Beispiel. Bei der Zählung des Chromosomenverlustes bei der Bestrahlung mit X-Strahlen in Luft wurde gefunden

$$100 (b \pm \sigma_b) = 0.158 \pm 0.043$$

und

$$100 (M \pm \sigma_M) = 0.190 \pm 0.017.$$

Der Wert von M ist also nur unerheblich grösser als der von b , aber der Standardfehler σ_M ist bedeutend kleiner. Will man eine einigermaßen zuverlässige Schätzung haben, die auf der sicheren Seite bleibt, so muss man (15) nehmen und nicht (14).

Bei der Bewertung des Krebsrisikos auf Grund der Beobachtungen in Hiroshima und Nagasaki wurde im 1972-BEIR-Report die lineare Hypothese zugrunde gelegt (siehe BEIR III, p. 264). In BEIR III wurden Berechnungen sowohl nach der linearen als nach der linear-quadratischen Hypothese ange stellt. Auf S. 242 steht "... most members of the Committee prefer the linear-quadratic hypothesis for cancer-risk estimation". Jedoch Edward P. Radford, der Vorsitzende des Subcommittee on Somatic Effects, meint, dass man für alle Krebsarten ausser Leukämie die *lineare Hypothese* zugrunde legen sollte (siehe BEIR III, p. 278–314). Insbesondere schreibt er (p. 296): "For both these biological reasons as well as the theoretical points made, for example, by Goodhead, I believe the Kellere-Rossi theory is quite unacceptable in having any relevance to dose-response relationships for human cancer. Indeed, the cell transformation data suggest that the linear nothreshold dose-response curve as a basic for extrapolating carcinogenic effects from high to low doses of low LET radiation could even somewhat *underestimate* the low-dose risk, as Miller and Hall (1978) and Borek (1977) have emphasized."

Die *Drosophila*-Experimente sprechen sehr für den Standpunkt Radfords. Die Zählungen des Chromosomenverlustes sind sowohl bei den X-Strahlen als auch bei den Pionen in voller Übereinstimmung mit der linearen Hypo-

these, aber nicht mit der Dual Action Theory von Kellerer und Rossi. Beim Chromosomen-Stück-Verlust mag die Dual Action Theory richtig sein, aber man darf sie auf keinen Fall für sämtliche Mutationen und anderen Krebsursachen als richtig annehmen.

In die entgegengesetzte Richtung geht ein Separate Statement von Harald H. Rossi (BEIR III, p. 215–320). Er schreibt (p. 320): “The arguments presented here lead to the conclusion that the most plausible estimate of the cancer risk from low-LET radiation is lower than any of the ones given in BEIR III. As a corollary BEIR III may motivate potentially dangerous underestimates of the hazards of high LET-Radiation.”

Die *Drosophila*-Experimente scheinen eher Radford recht zu geben als Rossi. Die lineare Näherung, die von Rossi verworfen wird, führt in diesen Experimenten höchstens zu einer geringfügigen Überbewertung des Gesamtrisikos bei kleinen Dosen. Was für *Drosophila* sicher gilt, sollte man beim Menschen wenigstens als möglich annehmen.

5 Zusammenfassung

A. Die Zeitdauer der Bestrahlung spielt bei den *Drosophila*-Experimenten fast keine Rolle. Wenn die gleiche Dosis in einer 50mal kleineren Zeit verabreicht wird, ist die Wirkung ungefähr gleich.

B. Die beobachtete Häufigkeit des *Chromosomenverlustes* ist innerhalb der statistischen Fehlergrenzen eine *lineare* Funktion der Strahlendosis. Das gilt sowohl für X-Strahlen als für π -Mesonen.

C. Die beobachtete Häufigkeit des *Chromosomen-Stück-Verlustes* beim Y-Chromosom in der B^s-Region ist nicht durch eine lineare, sondern nur durch eine linear-quadratische oder durch eine rein quadratische Funktion der Dosis darstellbar. Bei diesen Mutationen könnte die Dual Action Theory richtig sein, beim vollen Chromosomenverlust aber nicht.

D. Bei der Bestrahlung in Stickstoff sind die Mutationshäufigkeiten fast immer kleiner als in Luft.

E. Bei der Bestrahlung mit π -Mesonen sind die Häufigkeiten des Chromosomenverlustes deutlich grösser als bei den X-Strahlen.

F. Es ist in allen Fällen zweckmässig, eine *mittlere Steigung* M der Dosis-Wirkungskurve nach der Formel (12) zu berechnen. Der Begriff «mittlere Steigung» ist von jeder Annahme über die Gestalt der Dosis-Wirkungskurve unabhängig. Die Grösse M hat eine bedeutend kleinere Varianz als der Koeffizient b des Gliedes bx in der linear-quadratischen Hypothese (2).

G. Mit Hilfe dieser mittleren Steigung kann man eine Schätzung

$$(15) \quad p = F_0 + Mx$$

für die Wahrscheinlichkeit einer Mutation bei kleinen Dosen x aufstellen.

Diese Schätzung bleibt in den meisten Fällen auf der sicheren Seite, aber sie führt nicht zu einer bedeutenden Überschätzung des Strahlenrisikos.

H. Für die Annahme einer Schwelle, unterhalb derer die Strahlung keine Mutation verursacht, ist in den Beobachtungen kein Anhaltspunkt zu finden.

I. Bei der Nondisjunction nimmt die Mutationshäufigkeit mit zunehmender Dosis ab.

6 Literatur

- BEIR-Report (1972), Report of the advisory committee on the biological effects of ionizing radiations. Div. of Med. Sciences, Nat. Academy of Sciences, Nat. Research Council Washington, D. C. 20006.
- BEIR III (1980), Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. The Effects on Population of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiations. Washington, D. C. 20418: National Academy Press, National Academy of Sciences. N. Y., 638 pp.
- Borek, C. (1977), Neoplastic transformation following split doses of x-rays. *Brit. J. Radiol.* 50:845–846.
- Miller, R., Hall, E. J. (1978), Effect of x-ray dose fractionation on the induction of oncogenic transformations in vitro C3H 10T $\frac{1}{2}$ mouse embryo cells. *Nature* 272:56–60.