

**Annalen
van
de Belgische Vereniging
voor
Stralingsbescherming**

Gemeenschappelijke vergadering
met

Réunion collective
avec

**De Nederlandse Vereniging
voor
Stralingshygiëne**

Vol. 2 N^o 4

1977

Driemaandelijkse
uitgave

Publication
trimestrielle

**Annales
de
l'Association Belge
de
Radioprotection**

Hoofdredacteur
Redactiesecretariaat
Juliette Wytsmanstraat 14
1050 BRUSSEL

Prof. Dr. O. SEGAERT
Mme Cl. STIEVENART

Rédacteur en Chef
Secrétaire de Rédaction
14 rue Juliette Wytsman
1050 BRUXELLES

INHOUD

SOMMAIRE

G. FIEUW, J.P. DEWORM :	
Kontrole van de inwendige radioactieve besmetting van personeel in een nukleair onderzoekscentrum	255
J.G. ACKERS :	
How to make a routine whole-body counting schedule to find unnoticed single intakes ?	271
K.J. VAN DAMME :	
A fundamental error in a fourteen years old method to calculate the activity of a source from counting rates in single and coincidence photopeaks	273
W. JACOBI :	
Considerations and proposals about the assessment of secondary limits	277
P.A. DELWAIDE, J.L. DULCINO, G.F. KOCH :	
Radiotoxicité relative des nucléides en fonction de leur forme chimique.	299
Examen particulier de certaines molécules tritiées	

Annalen van de Belgische Vereniging voor Stralingsbescherming Vol.2 N°4.

KONTROLE VAN DE INWENDIGE RADIOAKTIEVE BESMETTING
VAN PERSONEEL IN EEN NUKLEAIR ONDERZOEKSCENTRUM.

G. FIEUW - J.P. DEWORM

Studiecentrum voor Kernenergie

Boeretang 200

2400 MOL

Oktober 1977

ABSTRACT

De controle van de inwendige besmetting vereist een uitgebreide infrastructuur zowel in materieel als in personeel. De controle van de inwendige besmetting wordt uitgevoerd volgens drie krachtlijnen, nl. actieve maatregelen om iedere ongecontroleerde verspreiding van radionuclides te vermijden, de kollektieve monitoring en de individuele bepaling van de inwendige besmetting. De bepaling van de inwendige besmetting geschiedt hetzij door een rechtstreekse "in vivo" meting, hetzij door analyse-activiteitsbepaling van excreta. Een onderzoekscentrum voor kernenergie wordt hierbij gekenmerkt door de verscheidenheid van de risico's en de ter beschikking staande middelen. Organisatie, middelen en bekomen resultaten worden vermeld.

Het doel van de radioprotectie is de blootstelling van personen en werknemers aan ioniserende straling zo gering mogelijk te houden. Daarom dienen onontbeerlijke maatregelen te worden genomen om inwendige en uitwendige bestralingen te voorkomen en bijgevolg de stralingsbronnen in zo volmaakt mogelijke veiligheidsomstandigheden aan te wenden.

Maximaal toelaatbare doses voor beroepshalve blootgestelde personen worden in de reglementeringen terzake opgenomen : deze doses zijn analoog aan de aanbevelingen van de ICRP en de normen inzake stralingsbescherming van de Europese Gemeenschap [1] [2] [3]. De maximaal toelaatbare doses uitgedrukt in dosisekwivalente eenheden (rem), verschillen naargelang het een gehele of gedeeltelijke bestraling van het lichaam betreft. Doses ontvangen te wijten aan uitwendige en inwendige bestraling zijn kumulatief.

De controle van de uitwendige bestraling van de beroepshalve blootgestelde werknemers geschiedt door een algemeen aanvaarde praktijk die erin bestaat

- op voorhand de stralingsvelden te identificeren en te meten door middel van gepaste dosisdebietmeters zodat aan de hand van de combinatie "blootstellingstijd-stralingsintensiteit" de te ontvangen dosis kan worden voorspeld.
- tijdens de blootstelling de bestraling door middel van een individuele dosismeter op te meten ; ingeval kan aangenomen worden dat de bestraling globaal was, dit is homogeen voor het gehele lichaam, wordt de aldus bepaalde dosis als "totale dosis" geassimileerd.

De controle op uitwendige bestraling geschiedt bijgevolg meestal zonder speciale moeilijkheden in zoverre men enkele vereenvoudigde veronderstellingen aanvaardt, die in de praktijk meestal verantwoord zijn.

De controle van de inwendige bestraling is echter veel meer ingewikkeld aangezien er geen rechtstreeks eenvoudig verband te leggen is tussen fysisch meetbare kenmerken van besmetting, hetzij oppervlakte- of luchtbesmettingen, en de basisnormen die in de reglementering inzake dosisbeperking zijn opgenomen. De inwendige dosimetrie laat in vergelijking met de uitwendige dosimetrie minder rechtstreeks toe de dosisbelasting te bepalen. Ze vereist een eerder uitgebreide infrastructuur zowel in materieel als in personeel.

Het is de bedoeling na te gaan hoe deze controle wordt georganiseerd in een nucleair onderzoekscentrum, nl. het Studiecentrum voor Kernenergie te Mol. Als belangrijkste laboratoria die voor een controle in het kader van de radioprotectie in aanmerking komen zijn aan te stippen :

- drie kernreactoren (BR1, BR2, BR3)
- laboratoria voor nabestralingsonderzoek
- laboratoria voor plutoniumonderzoek
- een eenheid voor radioactieve afvalverwerking

Daarbij dienen tevens vermeld twee eenheden voor fundamenteel kernfysisch onderzoek en radiobiologie.

In de onmiddellijke omgeving van het S.C.K. komen andere kernbedrijven voor (Eurochemic, BelgoNucleaire, F.B.F.C. en C.B.N.M. - Euratom).

Inzake de controle van de inwendige bestraling, zijn volgende aspecten specifiek voor een onderzoekscentrum :

- de verscheidenheid van de uitgevoerde programma's (uitbating van reactoren, bestralingen in reactoren, behandeling van plutonium, productie en verdeling van isotopen voor industrieel en medisch gebruik) vereisen een even grote verscheidenheid in de procedures en technieken voor controle ;
- de evolutie van de onderzoekprogramma's vereist een dynamisch programmeren en een permanent op punt stellen van nieuwe technieken voor de controle van het personeel ;
- het groot aantal tewerkgestelde personen, d.i. ongeveer 1500 in de laboratoria te Mol, waarvan ongeveer 20 % niet permanent aan de instelling zijn verbonden, vereist een bijzondere organisatie om de gepaste individuele controles te voorzien ;
- als onderzoekscentrum worden bepaalde eenheden belast met specifieke onderzoekstaken in het kader van radioprotectie in het bijzonder wat betreft apparatuur voor het bepalen van inwendige besmetting en procedures en analyses voor het meten van activiteit in excreta ;
- de belangrijkheid van bepaalde laboratoria, zoals reactoren, plutoniumlaboratoria e.a., verantwoordt het aanduiden van personeel in deze laboratoria dat als exclusieve taak de controle en toezicht heeft op de werkomstandigheden i.v.m. het stralingsrisiko ;
- de aard van de opdrachten en de hiërarchische structuur maken het mogelijk dat bij het er tewerkgestelde personeel de bewustwording van de noodzaak van controle op bestraling bestaat en aanvaard wordt.

De controle van de inwendige besmetting wordt uitgevoerd volgens drie krachtlijnen nl. aktieve maatregelen om iedere ongecontroleerde verspreiding van radionuclides te vermijden, de kollektieve monitoring van de werkplaatsen en de individuele bepaling van de inwendige besmetting met de hiermee gepaard gaande dosimetrie.

De controle van de besmetting start bij het ontwerp van een installatie en het opstellen van de exploitatie procedures. Samenwerking vanaf het begin tussen diegenen belast met de uitbating en de diensten belast met de radioprotectie is essentieel. Specifieke punten die steeds speciale aandacht vereisen zijn :

- ventilatie en afzondering van de radionuclides van de werkatmosfeer ;
- konditionering en afvoer van de afvalprodukten ;
- verouderingsverschijnselen van de gebruikte apparatuur (slijtage, corrosie of stralingsschade) ;
- procedures en onderricht van het personeel ;
- evaluatie van mogelijke incidenten of ongevallen en te voorziene acties en korrektieve maatregelen.

De kollektieve monitoring bestaat uit het nazicht op besmetting van de oppervlakten en de atmosfeer van de werkruimten.

Het nazicht van de besmetting van de oppervlakten gebeurt in de meeste gevallen met behulp van een aangepaste apparatuur, rechtstreeks. Men dient er voor te zorgen mogelijke besmetting dicht bij de bron op te sporen. Ten einde de besmetting van de werkplaatsen zo laag mogelijk te houden, zijn besmettingsniveaus vastgesteld waarboven ontsmetting dient te worden uitgevoerd, of indien niet mogelijk, dienen bijzondere voorzorgsmaatregelen te worden genomen. Deze niveaus op het S.C.K. zijn 5 des/dm^2 in α en 50 des/dm^2 in β - γ [4]. Alhoewel zeer laag, heeft de ondervinding aangetoond dat slechts in uitzonderlijke omstandigheden deze niveaus overschreden worden.

Het meten van de aktiviteit van de werkatmosfeer laat ook een kollektieve monitoring toe. Bij het uitkiezen van de plaatsen die op deze wijze gecontroleerd worden, laat men zich leiden door het potentieel besmettingsrisiko ; dit is in ons specifiek geval de ruimte rond de reaktoren en hun

bijhorende installaties ; laboratoria waar plutonium in belangrijke hoeveelheden wordt behandeld ; de laboratoria voor produktie en verdeling van isotopen en eenheden voor verwerking van radioactieve afval.

De gebruikte apparatuur heeft als hoofddoel een afwijking van de normale werkomstandigheden vlug aan te duiden. Gezien de gebruikte apparatuur wegens kostprijs en omvang uiteraard beperkt is, wordt de controle meestal uitgevoerd in de afvoerleidingen van de ventilatie.

De instelling van het "alarmniveau" wordt zo laag mogelijk bij de "background" van de omgeving in normale werkomstandigheden ingesteld. In principie dient een besmetting, die overeenkomt met de afgeleide werklimieten voor beroepshalve blootgestelde werknemers gedurende 40 u per week te kunnen worden gedetekteerd [3].

Ten einde een betere aanduiding van de verdeling van de besmetting over een werkruimte te verkrijgen, worden de laboratoria waar bv. plutonium behandeld wordt, uitgerust met monsternamepunten ter hoogte van de mondneus van de werknemer en verdeeld per werkstand van de handschoenkasten [8].

Alhoewel de gebruikte toestellen toelaten een besmettingsniveau ter hoogte van het monsternamepunt kwantitatief te evalueren, geven deze waarden slechts een zeer benaderend beeld van de blootstelling van een individu dat zich in de gecontroleerde werkruimte bevindt.

Aktieve maatregelen om besmettingen uit te sluiten en kollektieve monitoring worden aangevuld door het bepalen van de inwendige radioactieve belasting van de werknemers en zo mogelijk de hieruit volgende dosisbepaling. Een programma voor het invoeren in routine van een dergelijk routine-programme is afhankelijk van :

- de reeds voorziene controlemiddelen van de besmetting in de lucht en op de werkplaatsen ;
- de specifieke aard van het besmettingsrisiko ;
- de genomen voorzorgsmaatregelen om iedere besmetting te vermijden ;
- de in de instelling beschikbare infrastructuur voor het bepalen van inwendige besmetting.

De ondervinding toont aan dat een uitgebreid routine-programma voor het bepalen van inwendige besmetting slechts verantwoord is in heel speciale gevallen zoals :

- de behandeling van plutonium ;
- de behandeling van belangrijke hoeveelheden tritium of jodium waarbij het risico groot is.

Daarenboven is een bepaling van de inwendige radioactieve belasting gewenst, indien het potentiële besmettingsrisiko in biezondere mate tijdelijk wordt verhoogd, of na vaststelling van een belangrijke afwijking van de normale toestand door middel van de kollektieve controlemaatregelen.

De indeling volgens dewelke de kontrole van de inwendige besmetting gebeurt, berust op twee basisprincipes :

- de rechtstreekse bepaling van lichaamsbelasting door "in vivo" meting ;
- de onrechtstreekse bepaling door analyse van de "excreta".

De rechtstreekse meting "in vivo" geeft meer bruikbare gegevens om de inwendige belasting te bepalen t.o.v. radioactiviteitsbepaling in "excreta". Voor deze laatste dienen vereenvoudigende veronderstellingen gemaakt betreffende het metabolisme van het radiotoxisch element, de scheikundige vorm, innameweg, e.a....

De belasting van lichaam of bepaalde organen kan ingeval van gamma-, in zekere mate voor β -stralers, door middel van kernspektrometrische metingen rechtstreeks worden uitgevoerd.

De dienst Kernspektrometrie van het S.C.K. beschikt over de nodige infrastructuur om de belasting van het gehele lichaam en de meer specifieke belasting van schildklier en longen uit te voeren.

De frekwentie van de controle in routine berust op :

- de aard van het behandelde nuklide (radiotoxiciteit, effectieve halveringstijd, scheikundige vorm,...) ;
- de aard en hoeveelheid van de behandelde hoeveelheden ;
- de biezondere werkomstandigheden (blootstellingstijd, ondervinding, voorziene kollektieve controlemaatregelen).

Voor de controle op de totale lichaamsbelasting worden metingen uitgevoerd door middel van een "Total Body Counter".

Een NaI-kristal van 8" x 4", geplaatst in een met 20 cm staalplaten afgeschermd ruimte van 150 x 210 x 150 cm, laat een detectie van 1 nCi toe van de meeste gammastralers tussen 0,1 en 2 MeV voor een meting gedurende 25 minuten [5]. Deze limiet is een faktor 10^{-4} t.o.v. de maximaal toegelaten lichaamsbelasting voor chronische blootstelling waarbij een betrekkelijk konstante opname kan worden verondersteld.

Werknemers op het S.C.K. tewerkgesteld in de gecontroleerde zones worden naargelang de hierboven aangehaalde criteria onderworpen aan een trimestriële, halfjaarlijkse of jaarlijkse controle.

In 1976 bedroeg het totaal uitgevoerde controles 1.250 voor personeel tewerkgesteld op het S.C.K. Daarenboven werden ook werknemers van buiten het S.C.K. gecontroleerd zodat in totaal in 1976 meer dan 1.700 TBC-metingen werden uitgevoerd [6].

De inwendige lichaamsbelasting door gammastralers is meestal zeer laag. Als voorbeeld worden in tabel 1 en 2 de resultaten van de metingen aangeduid op personeel betrokken bij de uitbating van reaktor BR2 en de hierbijhorende ontmantelingscellen.[12]

Gezien de verscheidenheid van de aard van de experimenten aanwezig in de reaktorkern van BR2 en de ontmanteling ervan in de cellen, zijn de meest voorkomende nuklides aktivatieprodukten (^{60}Co , ^{110m}Ag , ^{54}Mn) en fissieprodukten (^{131}I , ^{95}Zr , ^{95}Nb , ^{134}Cs ,...). Dergelijke metingen bij reaktor BR3, tabel 3, bevestigen dat ^{60}Co als meest voorkomende nuklide wordt gedeteketeerd. [10]

Buiten de routinemetingen worden speciale controles ingeval van bijzondere blootstelling of "incidenten" uitgevoerd. Uit een overzicht van de incidenten - dit zijn afwijkingen van als normaal beschouwde toestanden - sinds 1963 bij de uitbating van BR2 blijkt dat 30 % aanleiding gaven tot een bijzonder nazicht door middel van TBC-meting ; de vastgestelde belasting bleef steeds beneden de maximum aanvaardbare waarden.[12]

Om de inwendige belasting ingevolge jodiuminname na te gaan wordt een specifieke meting van de schildklier door middel van een 2" x 2" NaI-kristal

uitgevoerd gedurende 5 minuten. De detektielimiet van dergelijke meting is 1,5 nCi.

Het personeel betrokken bij de uitbating van de produktie en verdeling van ^{131}I ondergaat in routine een wekelijkse meting.

In 1976 bedroeg het totaal aantal uitgevoerde controles ongeveer 650 voor het personeel S.C.K. en nevenbedrijven. Daarvan was 35 % beneden de detektielimiet, de maximum vastgestelde meting bedroeg 0,68 μCi ^{131}I . De verdeling van de geïntegreerde jaardosis aan de schildklier voor een maximum aanvaardbare waarde van 15 rem/jaar is aangeduid in tabel 4.

Bijzondere problemen stellen zich ingeval van α -stralers uit de transuraniureeks. Bepalingen van de longbelasting voor ^{241}Am , ^{239}Pu worden uitgevoerd door middel van een 8" x 1 mm NaI-kristal of een proportionele teller met Xe- CH_4 mengsel ; hierbij doet men ingeval van ^{239}Pu beroep op de detektie van de LX-straling van 14-20 keV ; een detektielimiet van 8 nCi is te bereiken [7]. Deze metingen zijn echter niet geschikt om in routine een controle te voorzien.

In de groep van "in vivo" metingen kan men tenslotte de bepaling van transuraniumelementen in wonden onderbrengen. Gedurende de periode 1968-1976 werden in de plutoniumlaboratoria 11 incidenten met wonden vermeld ; één van deze incidenten ging gepaard met besmetting in de wonde. Voor de bepaling van de besmetting maakt men gebruik van een dun NaI-kristal. Het geheel is opgesteld in één van de afgeschermdde kamers, een meting van 15 min. laat een detektie van 0,1 nCi ^{239}Pu toe in een oppervlakkige wonde of 1,5 nCi voor een diepe wonde van 1 cm [5].

Een tweede belangrijke groep van bepaling van de inwendige belasting is de meting van de excreta. De meting van excreta geeft belangrijke inlichtingen betreffende de hoeveelheid aktiviteit afgezet in het lichaam. De resultaten moeten echter voorzichtig geïnterpreteerd worden. Meestal kunnen ze slechts als indices aangewend worden wegens de complexiteit van het metabolisme van de radiotoxische elementen.

Als voornaamste analyses kan men onderscheiden :

- monster van het neusslijm
- urinemonster
- faecaliënmonster

Het metabolisme van de meeste onoplosbare transuraniuemelementen zou faecaliën als meest geschikte vorm voor bepaling van inwendige belasting doen weerhouden.

Een systeem voor routinecontrole is echter wegens de problemen i.v.m. monsternamen en analyses aangewezen op het nemen van monsters van urine of neusslijm.

De frekwentie van de monsternamen van urine voor personeel uit de plutoniumlaboratoria is in principe maandelijks. Een mogelijke uitwendige besmetting van recipiënten of monster wordt vermeden door het kollekeren van de urine gedurende drie opeenvolgende nachten. De gebruikte methode heeft een detectielimiet van 0,08 dpm voor een 24 uur monster. Gedurende de 10 jaar uitbating liet deze methode toe een enkele besmetting op te sporen die niet op een andere wijze was achterhaald geworden. Bij een eerste meting werd respectievelijk 3 dpm en 28 dpm per 24 uur in plutonium en americium vastgesteld. De inwendige belasting werd op $8,2 \pm 4,8$ nCi geraamd [8].

Ingeval een inademing van plutonium gevreesd wordt tergelegenheid van een incident of bij het vaststellen van een oppervlaktebesmetting te wijten aan aërosols, wordt een onmiddellijke totale α -meting op het neusslijm uitgevoerd. Indien de activiteit meer dan 0,4 nCi bedraagt, worden verdere controles uitgevoerd, o.a. het analyseren van de faecaliën gedurende de 4 volgende dagen en het uitvoeren van een longmeting.

De urine-analyses in tritium zijn de ideale manier voor controle van inwendige besmetting door tritium en tritiumverbindingen. Tritium wordt direct bepaald in de urine door vloeistofscintillatie. De huidige techniek laat detectie toe van 150 pCi/ml, d.i. 0,5 % van de maximum toegelaten concentratie van 30 nCi.ml^{-1} voor getritieerd water. Ingeval tritium onder vorm van gemerkte molekulen kan voorkomen, dient ieder geval individueel onderzocht en geëvalueerd. [9]

De ondervinding heeft echter aangetoond dat een frekwente urine-analyse - halfwekelijks - voor personeel tewerkgesteld in laboratoria waar molekulen met tritium gemerkt worden, een zeer goede aanduiding gaf van de werkomstandigheden en een doeltreffende controle toeliet.

Een goede korrelatie tussen de in de urine vastgestelde tritiumbesmettingen en de luchtbesmettingen vastgesteld door de luchtmonitoring voor kollektieve controle, werd vastgesteld.

De controle van de inwendige besmetting vereist een belangrijke infrastructuur in personeel en materieel.

Een volledige samenwerking tussen verschillende diensten is essentieel, nl.

- de uitbatingsverantwoordelijken die de nodige elementen dienen te verstrekken ten einde toe te laten over de noodzaak en omvang van de controlemaatregelen te oordelen ;
- de verantwoordelijken voor de radioprotektie die een bestendige controle op de werkplaatsen qua besmetting en straling uitoefenen ;
- de diensten belast met het uitvoeren van de metingen "in vivo" en analyses van excreta ;
- de Medische Dienst die ingevolge de interpretatie van de bekomen metingen en analyses de nodige medische beslissingen neemt.

TABEL 1 - INWENDIGE BESMETTING PERSONEEL BR2
ROUTINEMETINGEN 1970-1976

Radionuclides	Detektie- frekwentie	Maximum aanvaard- bare lichaamsbe- lasting (MALB) (μ Ci)	Maximum vastge- stelde fraktie MALB
^{60}Co	7	10	$1,2 \cdot 10^{-3}$
$^{95}\text{Zr} - ^{95}\text{Nb}$	5	20	$4,0 \cdot 10^{-4}$
^{131}I	4	$0,075^*$	$7,3 \cdot 10^{-2}$
^{65}Zn	2	60	$1,3 \cdot 10^{-4}$
^{226}Ra	2	0,1	$5,0 \cdot 10^{-2}$
^{106}Ru	1	3	$1,4 \cdot 10^{-2}$
^{134}Cs	1	20	$6,0 \cdot 10^{-5}$

* schildklier

TABEL 2 - INWENDIGE BESMETTING PERSONEEL WARME CELLEN
ROUTINEMETINGEN 1969 - 1976

Radionuclides	Detektie- frekwentie	Maximum aanvaard- bare lichaams- belasting (MALB) (μ Ci)	Maximum vast- gestelde fraktie MALB
^{134}Cs	26	20	$2,3 \cdot 10^{-3}$
^{60}Co	21	10	$8,7 \cdot 10^{-3}$
$^{110\text{m}}\text{Ag}$	5	10	$2,0 \cdot 10^{-3}$
^{54}Mn	3	20	$4,1 \cdot 10^{-4}$
^{226}Ra	1	0,1	$8,8 \cdot 10^{-2}$
^{58}Co	1	30	$5,0 \cdot 10^{-5}$
^{65}Zn	1	60	$3,3 \cdot 10^{-5}$
$^{95}\text{Zr} - ^{95}\text{Nb}$	1	20	$3,2 \cdot 10^{-4}$
^{182}Ta	1	7	$1,5 \cdot 10^{-3}$

TABEL 3 - METINGEN INWENDIGE BESMETTING PERSONEEL BR3

Personeel	Maand	Type onderzoek B="Whole body" T=Schildklier	Aantal negatieve resultaten	Aantal positieve resultaten	Maximum vastgesteld (% MALB)	Isotopen
REAKTORPERSONEEL	Januari 1970	B	1	0		⁶⁰ Co, ¹³¹ I
		T	1	0		
	Februari 1970	B	11	10	0.096 (⁶⁰ Co)	¹³⁴ Cs, ^{110m} Ag, ⁶⁰ Co, ¹³¹ I, ¹³⁷ Cs
		T	10	1	4 (¹³¹ I)	¹³¹ I
	Maart 1970	B	10	8		⁶⁰ Co, ¹³⁷ Cs, ¹³¹ I, ¹³⁴ Cs
		T	7	0		¹³¹ I
	April 1970	B	7	0		¹³⁷ Cs
		T	10	0		¹³¹ I
	Mei 1970	B	2	0		¹³⁷ Cs
		T	2	0		¹³¹ I
	Juni 1970	B	11	2	0.088 (¹³¹ I)	¹³⁷ Cs, ¹³⁴ Cs, ¹³¹ I
		T	5	0		¹³¹ I
	Juli 1970	B	5	2	0.022 (¹³¹ I)	¹³¹ I, ¹³⁷ Cs, ¹³⁴ Cs
		T	8	0		¹³¹ I
	Augustus 1970	B	23	14	0.09 (⁶⁰ Co)	¹³⁷ Cs, ¹³⁴ Cs, ⁶⁰ Co, ¹³¹ I, ¹³³ I, ¹³⁵ Xe
		T	16	0		¹³¹ I
	September 1970	B	28	18	0.12 (⁶⁰ Co)	¹³⁴ Cs, ¹³⁷ Cs, ¹³¹ I, ⁶⁰ Co, ⁵¹ Cr
		T	30	12	36 (¹³¹ I)	
	Oktober 1970	B	7	0		¹³⁷ Cs, ¹³¹ I
		T	13	0		¹³¹ I
November 1970	B	12	5	0.037 (⁶⁰ Co)	¹³⁷ Cs, ¹³¹ I, ⁵⁸ Co, ⁶⁰ Co	
	T	9	0		¹³¹ I	
December 1970	B	11	2	0,019 (¹³⁴ Cs)	¹³⁴ Cs, ¹³⁷ Cs, ¹³¹ I	
	T	10	0		¹³¹ I	
Januari 1970	B	19	10	0.10 (⁶⁰ Co)	¹³⁴ Cs, ¹³⁷ Cs, ⁶⁰ Co, ⁹⁵ Zr+ ⁹⁵ Nb, ¹³³ Xe	
	T	0	0			
Andere	Januari 1971	B	8	14	1,5 (¹⁰⁶ Ru)	¹³⁷ Cs, ¹³⁴ Cs, ⁹⁵ Zr+ ⁹⁵ Nb, ¹⁰³ Ru, ⁶⁰ Co
		T	2	0		

TABEL 4 - VERDELING GEÏNTEGREERDE JAARDOSIS AAN DE
SCHILDKLIER (15 REM/JAAR)

Aantal personen	Percentage van de jaardosis D
26	D < 1 %
7	1 % < D < 5 %
7	5 % < D < 25 %
2	D > 25 %

REFERENTIES :

- [1] Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Publication 9.
- [2] Richtlijnen van de Raad van 1 juni 1976 tot vaststelling van de herziene basisnormen voor de bescherming van de gezondheid der bevolking en der werknemers tegen de aan ioniserende straling verbonden gevaren - Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen, L187, 12 juli 1976.
- [3] Koninklijk besluit van 28 februari 1963 houdende Algemeen Reglement op de bescherming van de bevolking en van de werknemers tegen het gevaar van de ioniserende stralingen - Staatsblad van 16/5/1963.
- [4] Richtlijnen ter bescherming van het personeel tegen straling en besmetting in de laboratoria en in de onmiddellijke nabijheid van de reaktoren. Departement "Meting & Controle Stralingen". Ter beschikking gesteld bij indiensttreding.
- [5] COLARD J., Direct assessment of radioactive body burdens in human. Proceedings of the tripartite meeting Brussels, April 19-22, 1971. Editor G. FIEUW and M. NEVE de MEVERGNIES.
- [6] Annual Scientific report 1976. Protection Health Physics, BLG 515/77
- [7] COLARD J., NUTTINCK, D., Détermination de la charge pulmonaire en Pu et éléments transplutoniens. Paper H5 Third European Congress of IRPA. Amsterdam 13-16 May 1975.
- [8] DEWORM, J.P., FIEUW, G., Dix ans d'expérience dans la détermination de la contamination interne des travailleurs des laboratoires de plutonium. I.A.E.A. - Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides - STI/PUB/411-(1976), p. 599.
- [9] KOCH G., DULCINO J., Determination of internal contaminations by excreta measurements. Proceedings of the tripartite meeting Brussels April 19-22, 1971, Ed. FIEUW G. and NEVE de MEVERGNIES M.
- [10] GUBEL P., Health Physics aspects of the exploitation and defuelling of BR3-2bis with contaminated primary circuit. Proceedings of the tripartite meeting Brussels. April 19-22, 1971. Ed. FIEUW G. and NEVE de MEVERGNIES M.
- [11] GOVAERTS P. et al.
Wordt kortelings gepubliceerd.

SAMENVATTING

De controle van de inwendige besmetting vereist een uitgebreide infrastructuur zowel in materieel als in personeel. De controle van de inwendige besmetting wordt uitgevoerd volgens drie krachtlijnen, nl. actieve maatregelen om iedere ongecontroleerde verspreiding van radionuclides te vermijden, de kollektieve monitoring en de individuele bepaling van de inwendige besmetting. De bepaling van de inwendige besmetting geschiedt hetzij door een rechtstreekse "in vivo" meting, hetzij door analyse-aktiviteitsbepaling van excreta. Een onderzoekscentrum voor kernenergie wordt hierbij gekenmerkt door de verscheidenheid van de risico's en de ter beschikking staande middelen. Organisatie, middelen en bekomen resultaten worden vermeld.

RESUME

Le contrôle de la contamination interne exige une infrastructure importante aussi bien en moyens qu'en personnel. Le contrôle de la contamination interne, s'organise selon trois lignes de forces, à savoir : dispositions actives afin d'éviter toute dispersion non contrôlée des radionuclides, le monitoring collectif et la détermination individuelle de la contamination interne. La détermination de la contamination interne s'effectue soit par une mesure directe "in vivo", soit par l'analyse des activités dans les "excreta". Un centre de recherche nucléaire se caractérise par la diversité des risques et des moyens à disposition. L'organisation, les moyens et les résultats obtenus sont mentionnés.

SUMMARY

The assessment of internal contamination demands an extensive infrastructure as well as concerning the equipment as concerning the personnel. The control of internal contamination is done along three prevailing lines: active measures in order to avoid any uncontrolled dispersion of radionuclides, collective monitoring and the individual determination of internal contamination. The internal contamination is determined either by a direct measurement "in vivo" or by the analysis of activities of the excreta. A nuclear research establishment is characterised by the diversity of the risks and of the available means. The organisation, the means and the obtained results are mentioned.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Kontrolle der internen Kontamination bedingt eine umfassende Infrastruktur sowohl materieller als auch personeller Art ; sie zielt in drei Hauptrichtungen : aktive Massnahmen zur Vermeidung unkontrollierter Ausbreitung von Radionukliden, kollektive Monitor-Überwachung und individuelle Bestimmung der internen Kontamination. Die Bestimmung interner Kontamination geschieht einmal durch direkte "in vivo"-Messung, zum anderen durch eine analytische Aktivitätsbestimmung der Exkremente. Ein Kernenergie Forschungszentrum ist hierbei gekennzeichnet durch eine Vielfalt der Risiken und der zur Verfügung stehenden Hilfsmittel. Organisation, Einsatzmittel und Ergebnisse werden beschrieben.

Annalen van de Belgische Vereniging voor Stralingsbescherming Vol.2 N°4.

HOW TO MAKE A ROUTINE WHOLE-BODY COUNTING SCHEDULE TO FIND UNNOTICED SINGLE INTAKES ?

J.G. ACKERS.

E.C.N. Petten

October 1977

In spite of the application of well defined area monitoring and suitable handling instructions a certain probability exists for unnoticed incorporation of radioactivity. One of the possibilities to keep an eye on such intakes is the use of a whole-body routine schedule with fixed measuring intervals for the persons at risk.

The main objective of the study at hand is to analyse the influence of the measuring frequency on the limitations in assessment of the unnoticed (single) intakes.

It can be shown that a certain amount of A μ Ci of a nuclide was found to be in the body on the day of measurement the dose commitment D as the result of this incorporation will be :

$$D = f \cdot \epsilon \cdot A \frac{T_2^1 \text{ effec.}}{0.693} e^{-0.693 \frac{t}{T_2^1 \text{ eff.}}} \quad (\text{mrem})$$

In this formula

t = how long before the measuring date the intake could have taken place (t in days); when this moment can not be traced, than a day half-way two measurements may be taken.

T_2^1 eff. = the effective half life for the nuclide in the body; this may be the value for total body or for a certain body organ.

f = a suitable factor to account for that part of the measured whole-body burden A that is in the organ of reference.

ϵ = mrem/ μ Ci.day, being the dose commitment for a time integral of 1 μ Ci.day of the incorporation; the value may be found in the tables of Snijder et al (ORNL-5000) or can be calculated using basic values from ICRP-publications.

Using the above formula D can be calculated as function of possible intake date t for various nuclides, organs and body burdens.

In case the detection lower limit A_0 is inserted in place of A in the formula the result is D_0 as function of t , being the minimal detectable dosecommitment as function of t .

After the fundamental decision that a certain minimum dose commitment (say 200 mrem) is an acceptable lower limit of detection the corresponding $t = t_0$ can be calculated for each probable intake; this t_0 will settle the measuring frequency.

In case T_2^1 eff. is small and / or $A \cdot \epsilon$ is high, the time t_0 will become impractical short.

To find a reasonable frequency, the time interval between two measurements, can be made $2 t_0$ days or, in case t_0 is small, it is advisable to divide the group of workers to be controlled in 2 or 3 similar groups and to make for each group a time interval of 4 or 6 times t_0 days respectively.

Under assumption that each sub-group is representative for the total group it may be seen that the total group is checked with a frequency of $2 t_0$ and each person individually with a frequency of $4 t_0$ or $6 t_0$.

Annalen van de Belgische Vereniging voor Stralingsbescherming Vol.2 N°4.

A FUNDAMENTAL ERROR IN A FOURTEEN YEARS OLD METHOD TO CALCULATE THE ACTIVITY OF A SOURCE FROM COUNTING RATES IN SINGLE AND COINCIDENCE PHOTO-PEAKS.

K.J. VAN DAMME

J.A. Cohen Institute, Interuniversitair Institute for Radiopathology and Radiation Protection.

Leiden, The Netherlands.

October 1977.

Harper et al. (1) published in 1963 a special γ -spectrometric method to measure the activity of a source.

The formula underlying their method reads (in our notation) :

$$D = \frac{\eta_1 \times \eta_2}{[\eta_1 + \eta_2]^2} \cdot \frac{[\dot{N}_1 + \dot{N}_2 + 2\dot{N}_{\text{sum}}]^2}{\dot{N}_{\text{sum}}}, \quad (1)$$

where D is the activity (des./sec.) of a source emitting photons γ_1 and γ_2 with abundancies η_1 and η_2 at energies E_1 and E_2 . \dot{N}_1 and \dot{N}_2 are the counting rates in the observed photopeaks at E_1 and E_2 (e.g. produced by a NaI(TL)-scintillation detector) and \dot{N}_{sum} is the counting rate in the coincidence peak at the apparent energy $E = E_1 + E_2$.

The special merit of their method is that the true abundancies are not required, but only their ratio η_1/η_2 , which is less difficult to estimate. Moreover, a relatively large error in η_1/η_2 has only a small effect on the result D, as one easily verifies.

However, formula (1) is not correct and should be replaced by :

$$D = \frac{g}{G} \cdot \frac{\eta_{12}}{[\eta_1 + \eta_2]^2} \cdot \frac{[\dot{N}_1 + \dot{N}_2 + 2\dot{N}_{\text{sum}}]^2}{\dot{N}_{\text{sum}}}, \quad (2)$$

where η_{12} is the abundance of pairs cascaded (correlated) photons γ_1 and γ_2 .

The factor g takes into account the angular correlation between the correlated photons γ_1 and γ_2 . (Ref. 2).

If there is no angular correlation then simply $g = G$, the geometrical detection efficiency.

The result D is in that case invariant for geometry !

It will be clear that the advantages of the method mentioned before do not longer exist.

The fundamental error by using $\eta_1 \times \eta_2$ instead of η_{12} seems to be caused by confusing two different types of " sumpeak " :

$$\dot{N}_{\text{sum}} = D \cdot G \cdot g \cdot \eta_{12} , \quad (\text{a})$$

which is valid when photons γ_1 and γ_2 are emitted in cascade. (Cfr. Brinkman et al. (3)).

$$\dot{N}_{\text{acc. sum}} = D^2 \cdot G^2 \cdot \eta_1 \times \eta_2 \cdot 2 \tau , \quad (\text{b})$$

which describes the counting rate in the sumpeak due to accidental coincidences (" accidentals ") between uncorrelated photons γ_1 and γ_2 . (Cfr. Polic (4)).

τ is the resolving time of the detection system.

We have silently assumed for both cases the absence of attenuation between source and detector and a 100 % photo-electric detection efficiency for γ_1 and γ_2 .

One finds the incorrect equation (1) as well applied in Ref. 5, 6, 7 and 8.

Remarks

We mention three restrictions for the validity of expression (2). (Equally necessary if eq. (1) had been correct).

A) No attenuation between source and detector.

B) 100 % photo-electric absorption of γ_1 and γ_2 in the detector.

C) The incident rate of photons is sufficiently low to make "accidentals" negligible.

A & B imply no coincidences between a photon γ_1 and a Compton-scattered γ_2 and vice versa.

Derivation of eq. (2)

If the restrictions A, B and C hold, then we have for the single peaks observed :

$$\dot{N}_1 = D \cdot G \cdot (\eta_1 - g \cdot \eta_{12}) \quad (3)$$

$$\dot{N}_2 = D \cdot G \cdot (\eta_2 - g \cdot \eta_{12}) \quad (4)$$

being the single energy peaks corrected for counts lost in their sumpeak eq. (a).

Formulae (3), (4) and (a) yield eq. (2).

REFERENCES

1. HARPER P.V., SIEMENS W.D., LATHROP K.A. and ENDLICH H.
J. Nucl. Med. 4 : 277, 1963.
2. DAMME K.J. van
Int. J. appl. Radiat. Isotopes (in press)
3. BRINKMAN G.A., ATEN Jr. A.H.W. and VEENBOER J. Th.
Int. J. appl. Radiat. Isotopes 14 : 153, 1963.
4. POLIC E.F.
In : Instrumentation in Nuclear Medicine. G.J. HINE (Editor), Vol. 1 :
236. Academic Press, New York-London, 1967.
5. ELDRIDGE J.S. and CROWTHER P.
Nucleonics 22 : 56, 1964.
6. BORDELL F.L., SAYEG J.A. and WALD N.
Phys. Med. Biol. 17, Nr. 3 : 365, 1972.
7. ACKERS J.G.
Paper H6, Third European Congress of the International Radiation Pro-
tection Association, Amsterdam, May 1975.
8. BRINKMAN G.A., LINDNER L. and VEENBOER J. Th.
Int. J. appl. Radiat. Isotopes 28 : 271-275, 1977.

Annalen van de Belgische vereniging voor Stralingsbescherming Vol.2 N°4.

CONSIDERATIONS AND PROPOSALS ABOUT THE ASSESSMENT OF SECONDARY LIMITS.

W. JACOBI

Institut für Strahlenschutz

Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH

8042 Neuherberg/ Federal Republic of Germany.

October 1977.

SUMMARY

Recently the ICRP has proposed for purposes of radiation protection a new concept for the judgement and limitation of radiation hazards. This concept, which replaces the historical concept of the critical organ, takes into account the exposure and radiosensitivity of all irradiated tissues within the human body.

On the basis of this new concept of detriment also our previous methods for the assessment of secondary limits should be revised. It is shown that the secondary limit for external exposure can be expressed in a reasonable and safe way in terms of the deep dose equivalent index. With respect to internal exposure more realistic metabolic and dosimetric models are available now. As an example the annual limit of intake for the inhalation of ^{239}Pu -oxide is derived on the basis of these new models.

INTRODUCTION

The main objective of radiation protection measurements is to demonstrate that the level of radiological safety meets appropriate standards. For the exposure of individuals these standards are the limits for the mean dose equivalent to various tissues of the human body, as they are recommended by ICRP and laid down in national regulations.

In practice, however, the dose equivalent to a tissue in the body cannot be measured directly. It is therefore one of the fundamental problems of radiation protection to interpret measurements of radiation or activity in the human environment in terms of dose equivalent to body tissues. From practical reasons it is useful to divide this interpretation problem in two steps (see Fig. 1).

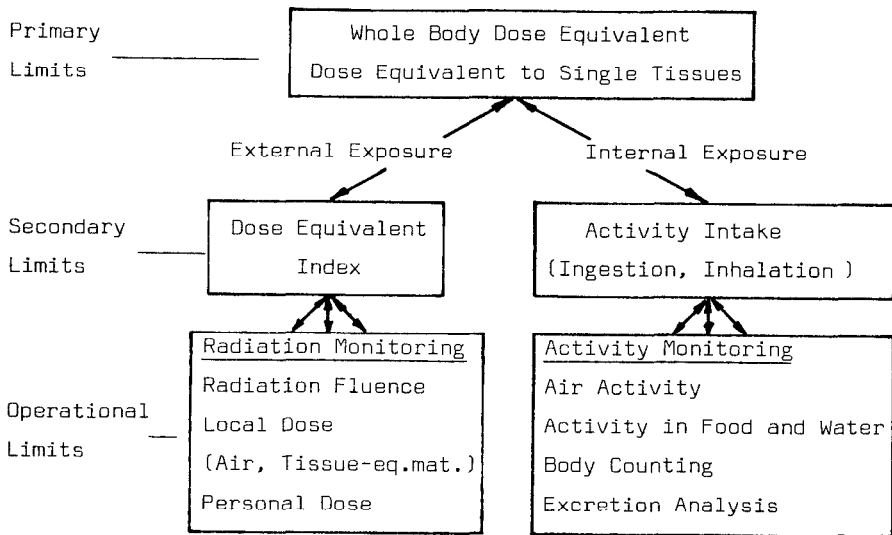


Fig. 1 : Basic and derived quantities used for the limitation of the individual exposure.

In the first step secondary quantities and limits for external and internal exposure are derived from the primary quantities and limits, which allow a more direct comparison with the measured quantities. For external exposure the ICRP has now recommended as secondary limit a limit of the dose equivalent index. With respect to internal exposure in the past the maximum permissible activity concentrations of radionuclides in air and water were used as secondary limits; they were replaced recently by limits of the activity intake to the human body either by inhalation or ingestion.

In the second step of intercomparison the relationships between these secondary quantities and the quantities which we are really measuring in radiation protection practice have to be determined. On the basis of these relationships operational limits for these quantities can be derived. It should be realized that the conversion functions between primary, secondary and operational limits are very complex and depend on a large number of parameters. Therefore in practice simplifying models for the interpretation of measurements are necessary, which satisfy with sufficient accuracy the primary objectives of radiation protection. In the final stage such models should take the form of standardized interpretation methods to be applied in normal conditions.

Recently the ICRP has published its new basic recommendations for radiation protection (ICRP, Publ. 26, 1977). The new concept of detriment and the resulting new system of dose limits, proposed by ICRP, involve a general change of our previously used concepts for the assessment of secondary limits.

In the following these consequences are outlined and discussed.

THE CONCEPT OF DETRIMENT AND THE EFFECTIVE WHOLE-BODY DOSE FOR STOCHASTIC EFFECTS.

Our present system of basic radiation protection defines only the dose equivalent limit for the irradiation of single tissues and for uniform whole-body irradiation. In Practice, however, external and internal exposure leads to an inhomogeneous dose distribution within the human body and to an irradiation of several organs or tissues.

To solve this problem in the past the concept of the critical organ was applied. On the Basis of this concept the hazards from external or internal exposure were judged only from the dose to the critical tissue, neglecting the risk or detriment from the other exposed tissues. For example in the case of whole-body irradiation only the red bone marrow was regarded as critical organ with respect to the somatic detriment, because leukemia was assumed to be the dominant malignant late effect. This opinion finds its expression in the fact, that we used the same value of dose limit for irradiation of the bone marrow and the whole body.

However the epidemiological studies on exposed humans, especially the observations among the atomic bomb survivors, and also the results of animal experiments have revealed now that the total mortality risk of stochastic late effects after whole-body irradiation may be about 3-5 times higher than the leukemia risk alone.

On the basis of these experiences the historical concept of the critical organ cannot be considered as a safe concept for the assessment of limits. It should be replaced by a reasonable and practicable concept which takes into account the expected total individual risk or detriment resulting from the irradiation of all radiosensitive organs or tissues within the human body.

A first approach in this direction was already outlined by POCHIN in 1968 and is described in ICRP Publication 14 (1969). Three years ago the author proposed the concept of the effective, somatic dose; this quantity was

defined as a linear combination of weighted organ doses, where the weighting factor for each tissue was defined as the risk coefficient of this tissue for somatic malignancies, divided by the corresponding risk coefficient for uniform whole-body irradiation (JACOBI, 1974, 1975).

In its recently published new basic recommendations the ICRP followed these proposals, but included also deleterious genetic effects (ICRP Publication 26, 1977). In these new recommendations the system of primary and secondary limits for the exposure of individuals is based on the so-called concept of detriment, combining the detriments by all types of effects in all irradiated tissues of the body. Table 1 shows the recommended definition of the individual detriment from stochastic somatic and genetic effects.

Dividing this quantity detriment through the detriment coefficient for uniform whole-body irradiation a dose equivalent quantity can be obtained, which is proportional to the total detriment of the exposed individual from stochastic effects, taking into account the different exposure of all irradiated tissues within the body (see Table 2). I have called this quantity the effective (stochastic) dose equivalent to the exposed individual (JACOBI, 1974, 1975).

(1) <u>General Definition</u>
$G = \sum_T S_T P_T$
$p_T =$ incidence probability of the effect in tissue T
$S_T =$ severity weighting factor (e.g. mortality yield)
(2) <u>Assuming Linear Dose-Risk Relationship</u> : $p_T = aH_T$
$(H_T =$ Dose Equivalent in tissue T)
$G = \sum_T S_T a_T H_T = \sum_T f_T H_T$
(3) <u>Uniform Whole Body Irradiation</u> : $H_T = H_{WB}$ for all T
$G = H_{WB} \cdot \sum_T f_T = f_{WB} \cdot H_{WB}$

Table 1 : Definition of the Individual Health Detriment from Stochastic Effects.

(1) General Definition

$$H_{\text{eff}} = \frac{G}{f_{\text{WB}}} = \sum_T \frac{f_T}{f_{\text{WB}}} H_T = \sum_T W_T H_T \text{ with } \sum_T W_T = 1$$

W_T = detriment weighting factor of tissue T

(2) Uniform Whole Body Irradiation ($H_T = H_{\text{WB}}$ for all tissue T)

$$H_{\text{eff}} = H_{\text{WB}} \cdot \sum_T W_T = H_{\text{WB}}$$

(3) A Non-Uniform Irradiation with an effective stochastic dose equivalent H_{eff} causes the same total stochastic detriment to the individual like a uniform whole body irradiation with a dose equivalent $H_{\text{WB}} = H_{\text{eff}}$

Table 2 : Definition of the Effective, Stochastic Dose Equivalent of an Individual.

From its definition follows that a non-uniform irradiation with an effective dose equivalent H_{eff} causes the same total stochastic detriment to the individual like a uniform whole-body irradiation with a dose equivalent $H_{\text{WB}} = H_{\text{eff}}$.

The weighting factor W_T of a tissue is given by the ratio of the stochastic detriment in this tissue per unit of dose equivalent (detriment coefficient) to the corresponding coefficient of the whole-body for uniform whole-body irradiation. The reference values of these weighting factors which were recommended by ICRP for purposes of radiation protection are given in Table 3. They were derived from the average coefficients for the mortality risk by cancerogenic effects, which result from the epidemiological studies among humans assuming a proportional dose-risk relationship. In the case of the gonads this coefficient refers to the estimated risk of deleterious genetic effects in the first two generations.

Tissue T	f_T (10^{-4}Sv^{-1})	W_T ($= f_T/f_{WB}$)
Gonads	40	0.25
Breast	25	0.15
Red Bone Marrow	20	0.12
Lungs	20	0.12
Bone Surfaces	5	0.03
Thyroid	5	0.03
Remainder	50	0.30
Uniform Whole-Body Irradiation	165	1

(1) Averaged over both sexes and all ages.

Table 3 : Recommended average values ⁽¹⁾ of detriment coefficients f_T for stochastic radiation effects and weighting factors (W_T) for the limitation of exposure to individuals ICRP 26, 1977)

It should be emphasized, that these risk coefficients and the corresponding weighting factors are average values, averaged over both sexes and ages. The ICRP notices that the real risk coefficients may be somewhat different for radiation workers and for members of the public, due to the different age distribution. However, the ICRP emphasizes that the relative risks will differ but little. Thus the difference of weighting factors are not significant enough to recommend a separate set of weighting factors for workers and members of the public.

As an example in the Table 4 the average effective, stochastic dose resulting from the natural radiation exposure is derived. Summing up over all tissues it results an effective, natural dose of about 160 mrem per year. This example shows one practical advantage of this concept. It enables to express the radiation hazard to different tissues from different external and internal sources by only one number.

Source and Type of Exposure	Annual Dose Equivalent ⁽¹⁾ (mrem)					
	Gonads	Lung	RBM	Bone surf.	Remainder	
EXTERNAL EXPOSURE						
Cosmic Radiation	30	30	30	30	30	
Terrestrial Radiation	32	32	32	32	32	
INTERNAL EXPOSURE						
¹⁴ C	0.5	0.6	2	2	0.5	
⁴⁰ K	15	17	27	15	15	
²³⁸ U-Decay Serie	20	400	24	86	20	
²³² Th-Decay Serie	3	100	6	28	3	
TOTAL	100	580	120	200	100	
Weighting Factor	0.25	0.12	0.12	0.03	0.48	
Effective Dose Equivalent	Tissue	25	70	14	6	48
	Indivi- dual	160				

(1) Calculated with a quality factor $Q = 20$ for α -radiation.

Table 4 : Average natural radiation exposure of body tissues and the resulting effective dose equivalent to individuals in areas of normal, natural radiation background (derived from data in the UNSCEAR-Report, 1977).

The most important aim of radiation protection is to limit the detriment from stochastic effects to levels deemed to be acceptable. Applying the concept of detriment only one basic protection standard is required to limit the individual detriment from stochastic effects : A limit for the effective, stochastic dose equivalent or the corresponding dose equivalent limits for uniform whole-body irradiation :

$$H_{\text{eff}} = \sum_T W_T H_T \leq H_{\text{WB}}, \text{ stochastic limit}$$

To meet the second aim of radiation protection, the prevention of non-stochastic effects, the dose equivalent in each specified tissue should be below the threshold dose for such effect. Thus, in addition to the stochastic limit for the whole individual, the ICRP recommends a non-

stochastic limit for each tissue :

$$H_T \leq H_T, \text{ non-stochastic limit}$$

In the assessment of secondary limits both conditions have to be satisfied : Neither the stochastic limit for the individual nor the non-stochastic limit for the specified tissues should be exceeded.

From these basic limits the limits for the irradiation of only one single tissues or organ in the human body can be derived. In Table 5 two examples are given : Single irradiation of the thyroid and of the lung in radiation workers.

Type of Limit	Annual Limit (rem)	
	Thyroid (W=0.03)	Lung (W=0.12)
Stochastic Limit $H_{L,S} = H_{WB,L} / W_{Tissue}$	$\frac{5}{0.03} = 170$	$\frac{5}{0.12} = 42$
Non stochastic Limit $H_{L, ns}$	50	50
Recommended Limit H_L	50	42

Table 5 : Resulting limits for the irradiation of only one single tissue (Occupational Exposure).

DERIVED LIMITS FOR EXTERNAL EXPOSURE.

In the case of external exposure measurable quantities are for example the local dose or dose rate in a working area (area monitoring), or the individual dose indicated by a personal dosimeter (personal monitoring). Their conversion to tissue doses in the human body depends on the radiation quality, the geometry of the radiation field, and the position of the considered tissues within the human body.

In the last year we have made in our institute extensive Monte-Carlo-calculations of the conversion factors

$$g_T(M \rightarrow H_T) = H_T / M$$

between measurable dosimetric quantities M and the dose equivalent H_T in various tissues for characteristic radiation fields of photons (point source, broad parallel beam), using the mathematical MIRD 5-phantom which corresponds with the ICRP-Reference Man (Kramer, 1977; KRAMER and DREXLER, 1977). From these conversion factors g_T for single tissues the conversion factors

$$g_{\text{eff}} (M \rightarrow H_{\text{eff}}) = \frac{H_{\text{eff}}}{M} = \frac{\sum_T W_T H_T}{M} = \sum_T W_T g_T$$

between the measurable quantities M and the effective whole body dose equivalent H_{eff} can be derived, summing up over all specified tissues T , taking into account the weighting factors W_T recommended by ICRP (see Table 3).

The results are given in figure 2 and 3.

Figure 2 shows the conversion factor $g_{\text{eff}} = H_{\text{eff}}/H_{I,d}$ between the deep dose equivalent index and the effective, whole-body dose equivalent.

The ICRP recommended now to use this deep dose equivalent index $H_{I,d}$ as a secondary quantity and proposes a limit of this quantity equal to the effective whole-body dose limit (ICRP Publ. 26, 1977) :

$$H_{I,d}(\text{limit}) = H_{\text{eff}}(\text{Limit})$$

Figure 2 indicates that the effective whole body dose to a reference man will be in any case lower than the deep dose equivalent index at the place of this person. For photons above about 50 keV the conversion factor is roughly constant :

$$g_{\text{eff}} (H_{I,d} \rightarrow H_{\text{eff}}) = \frac{H_{\text{eff}}}{H_{I,d}} \approx 0,7 \pm 0,2$$

This means that the application of the index concept for photons overestimates the real effective whole-body dose to an individual, especially at photon energies below 50 keV. Thus the index limit which has been proposed now by ICRP as secondary limit for external exposure will be on the safe side. Probably the same conclusion will be valid for neutrons.

Effective whole-body dose / Deep dose index

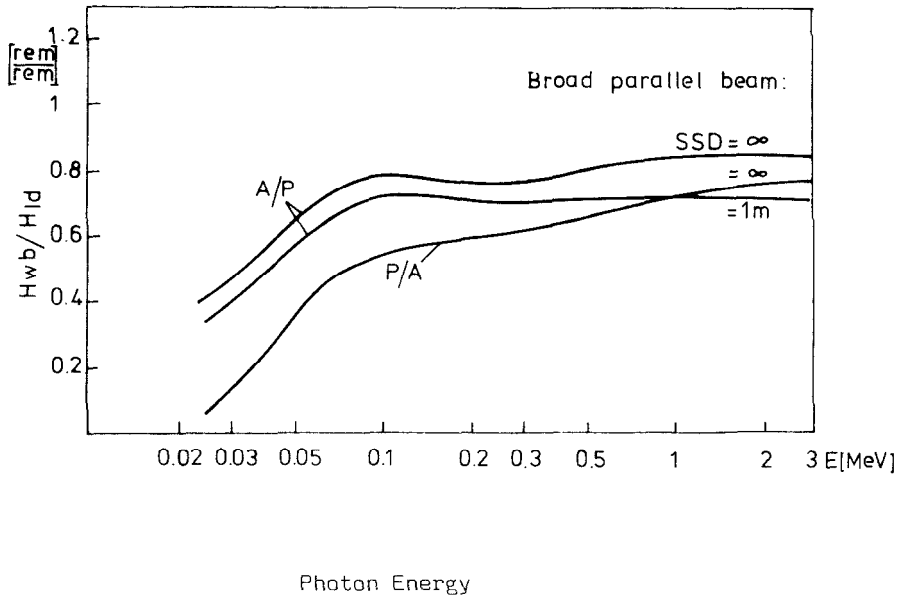


Fig 2 : Conversion factor g_{eff} for the evaluation of the effective whole-body dose equivalent H_{wb} (as defined by ICRP Publ. 26) from the deep dose equivalent index $H_{\text{T,d}}$ as function of the photon energy (from KRAMER and DREXLER, 1977).

In figure 3 the resulting conversion factors g_{eff} for the personal dose and the free-air exposure are given for different irradiation geometries as function of the photon energy.

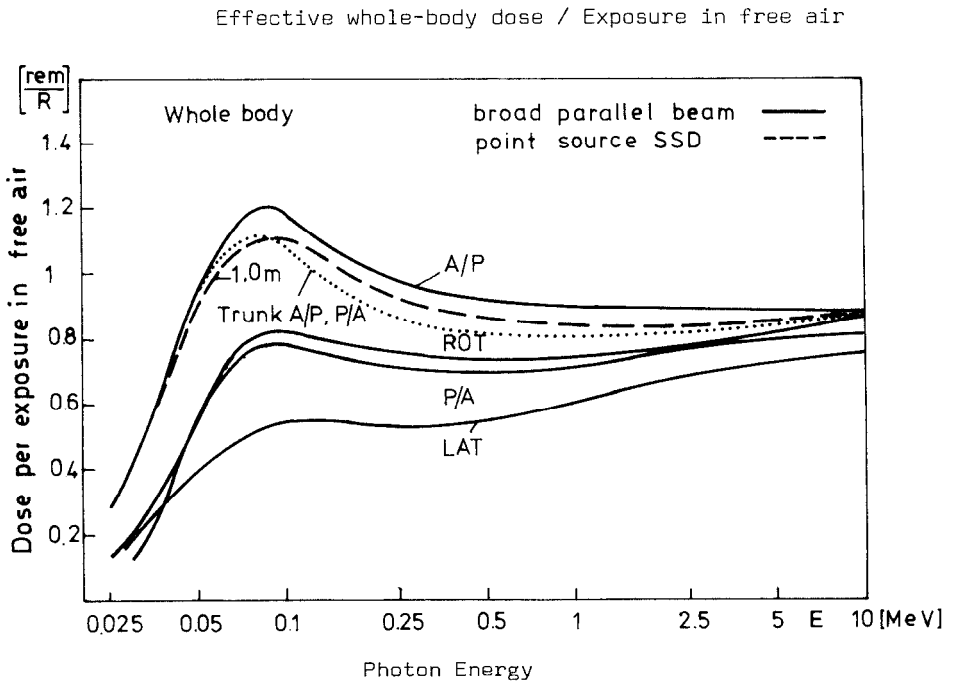
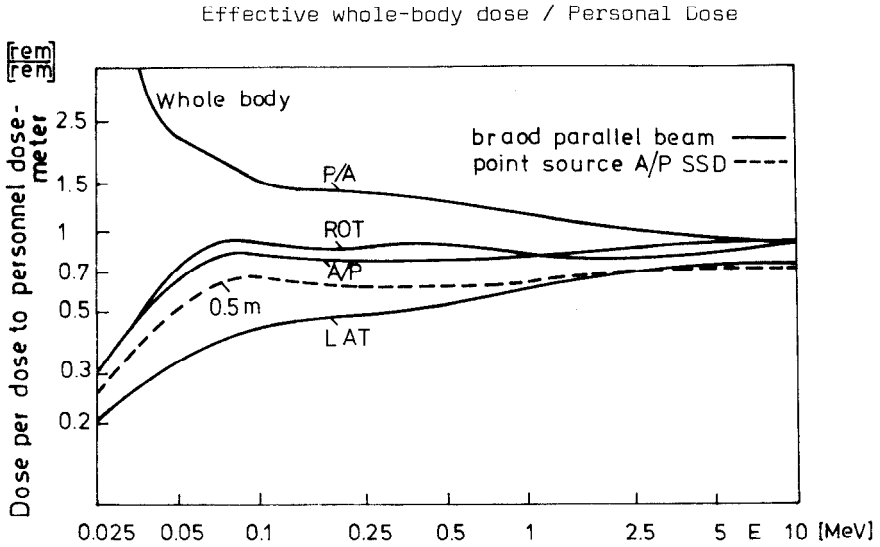


Fig. 3 : Conversion factor g_{eff} for the evaluation of the effective, whole-body dose equivalent H_{WB} (as defined by ICRP Publ. 26) from the personal dose at the front of the trunk (upper graph) and from the exposure in free air in Roentgen-units (lower graph); from KRAMER and DREXLER (1977).

It follows from these results that the effective whole body dose will be smaller than the measured personal dose in the whole energy range, except the case of an irradiation from the back (P/A-direction). If we are measuring with a survey meter the free-air exposure in Röntgen-units, the expected effective whole body dose to a person at this place will be lower than the measured value, except the case of an irradiation from the front (A/P-direction) with photons in the energy range from about 50-200 keV.

SECONDARY LIMITS FOR INTERNAL EXPOSURE.

In the past the maximum permissible body burden (MPBB) and the maximum permissible concentration (MPC) of radionuclides in air and water were used as secondary limits. the MPBB was defined as that activity in the whole body which delivers a dose rate to the critical organ numerically equal to the maximum permissible dose per year in this organ (ICRP-Publ. 2, 1959).

For the assessment of the MPC a model was used, which assumed a continuous intake rate throughout a period of 50 years. Thus, MPBB and MPC were not derived from the primary limits for the cumulated, annual dose, but from the corresponding mean annual dose rate in the critical organ. This difference in the interpretation of the basic standards lead frequently to a misunderstanding and misuse of the values for the MPBB and MPC. Therefore, already in 1966 the ICRP recommended to regard in the case of internal exposure the primary limits as limits for the committed dose equivalent due to the activity intake in a period of one year (ICRP Publ. 9, 1966).

The committed dose equivalent H_T in a tissue T from an activity intake I is defined as the time integral over the dose equivalent rate $\dot{H}_T(t)$ in this tissue, integrated over a period of 50 years following the intake :

$$H_T(50 \text{ y}) = \int_0^{50\text{y}} \dot{H}_T(t) dt = g_T(50\text{y}) \cdot I$$

It is proportional to the intake.

It follows from this equation that the secondary limits for internal exposure should be expressed in terms of the cumulated activity intake during a period of one year. This secondary limit is called the annual

limit of intake (ALI). In this context it should be noted, that the ICRP sees now no necessity to retain the previously used primary or secondary limits for single exposures or quarterly exposures.

Using the old concept of the critical organ, the ALI can be derived from the limit H_{Limit} of the committed dose equivalent in the critical organ :

$$ALI = \left(\frac{H_{Limit}}{g} \right) \text{ critical organ}$$

However, as mentioned in the beginning the ICRP recommends now to replace this concept of the critical organ by the concept of detriment, which takes into account the exposure of all relevant tissues in the human body (see Table 1). Applying this new concept the effective, stochastic dose equivalent H_{eff} - committed by the intake of a radionuclide - is defined by the relation (see Table 2) :

$$H_{eff} = \sum_T W_T g_T(50y) \cdot I = g_{eff}(50y) \cdot I$$

On the basis of this new concept the ALI for a radionuclide can be directly derived from the new limit for the effective, stochastic dose equivalent, which is equal to the dose equivalent limit for uniform whole-body irradiation. If in no single organ the non-stochastic limit is exceeded, it results :

$$ALI = \frac{H_{eff, Limit}}{g_{eff}(50y)}$$

This concept will be applied in the future ICRP recommendations on limits for intake of radionuclides, which replace ICRP-Publication 2. In these new recommendations also improved metabolic and dosimetric models will be used; they take into account the new informations on the uptake and retention of radioactive materials in body tissues which have been obtained in the last twenty years. Only three general points should be mentioned here.

For the quality factor of α -radiation a value of 20 is recommended now, because the biological evidence for this value is somewhat stronger than

that for the previous value of 10.

For the inhalation of radioactive aerosols a new deposition and clearance model for the respiratory tract will be applied, which will be based on the model proposed by the ICRP task group on lung dynamics (1966). This new lung model takes into account the deposition probability as a function of the activity median aerodynamic diameter (AMAD) of the inhaled aerosol and distinguishes three clearance classes (D, W and Y) for the retention of the deposited activity in the lung compartments. This new model is without doubt more realistic than the very simplified model, which was used previously for the assessment of secondary limits for inhaled radioactive material (ICRP Publ. 2, 1959).

Another important change concerns the dosimetric model for bone. The previous limit of the dose to bone referred to the mean dose equivalent in the whole skeleton, using the radiotoxicity of ^{226}Ra as basic standard. To take into account the higher toxicity of surface-seeking radionuclides in bone, like Pu, a modifying factor $N = 5$ was inserted for these radionuclides. Now the ICRP recommends that the dose equivalent to bone should apply to the endosteal and epithelial cells on the bone surfaces, which have been identified as cells at risk with respect to bone cancer. Therefore, the weighting factor for bone, given in table 3, concerns to bone surfaces. By this specification no additional modifying factor is necessary. Thus for all radionuclides and tissues the N-factor is equal to one. The mean dose to bone surfaces from α - and β - emitters deposited in the skeleton can be evaluated using the methods proposed by SPIERS (1974). WITHWELL and SPIERS (1976) and by THORNE (1976).

The practical application of these new concepts for the assessment of secondary limits for internal exposure shall be demonstrated for a typical and important example : The inhalation of a ^{239}Pu -oxide aerosol with an AMAD = 1 μm . This compound belongs to the clearance class Y of the new lung model.

Using the metabolic model for plutonium proposed by an ICRP task group (ICRP Publ. 19, 1972) and applying the new dosimetric model for bone (THORNE, 1976) the dose coefficients g_T for relevant tissues T can be evaluated. These coefficients, which give the committed dose equivalent per unit of intake, are summarized in the first column of table 6 for various tissues. By multiplication with the appropriate weighting fac-

tors (see Table 3) the weighted dose coefficients can be derived. It follows from these values that the lung, the bone surfaces, the liver and the red bone marrow deliver relevant contributions to the effective dose equivalent.

Summing up over all tissues it results an effective, stochastic dose coefficient for the whole-body $g_{\text{eff}} \approx 360 \text{ rem}/\mu\text{Ci} = 9,7 \cdot 10^{-5} \text{ Sv/Bq}$. Taking into account the stochastic limit of 5 rem for the committed effective (whole-body) dose equivalent per year of intake, as it is recommended now for occupational exposure, it results an ALI $\approx 0,014 \mu\text{Ci} \approx 520 \text{ Bq}$ for workers.

The product ($g_T \cdot \text{ALI}$) gives the committed dose equivalent to a tissue T at this intake limit; a check shows that in no specified tissues the non-stochastic limit of 50 rem = 0,5 Sv per year of intake is exceeded. This means that also the second condition of dose limitation is satisfied.

Tissue (T)	g_T (rem/ μCi)	W_T	$W_T \cdot g_T$ (rem / μCi)
Lung	1200	0.12	144
Bone Surfaces	3800	0.03	114
Liver	800	0.12	48
Red Bone Marrow	300	0.06	36
Gonads	40	0.40	16
Other tissues	- negligible -		
Whole Body	$g_{\text{eff}} = 360 \text{ rem}/\mu\text{Ci}$		
$\text{ALI} = \frac{H_{\text{WB,L}}}{g_{\text{eff}}} = \frac{5 \text{ rem}}{360 \text{ rem}/\mu\text{Ci}} = 0.014 \mu\text{Ci}$			

Table 6 : Dose coefficients per unit intake and resulting annual limit of intake (ALI) for the inhalation of ^{239}Pu -oxide (AMAD = $1 \mu\text{m}$; clearance class Y).

In a similar way the ALI can be calculated for the inhalation of more soluble compounds of ^{239}Pu , which belong to the clearance class W of the new ICRP-lung model. In this case the lung dose will be considerable

lower but the dose to bone and liver will be higher than in the case of ^{239}Pu -oxide. However due to the combination concept of tissue doses the resulting ALI is only about 20 % higher than the value derived for ^{239}Pu -oxide. Therefore, in practice the same ALI-value can be applied for various compounds of ^{239}Pu .

In our previous regulations, the secondary limits for the inhalation of soluble compounds of ^{239}Pu were quite different. For example in the guidelines of the European Communities (1976) the ALI is 0,0043 μCi for insoluble ^{239}Pu -compounds and 0,095 μCi for insoluble ^{239}Pu -compounds.

LIMITATION OF COMBINED EXTERNAL AND INTERNAL EXPOSURE.

In table 4 an example for the combination of external and internal exposures was already given, concerning the natural radiation exposure of humans.

With respect to the limitation of such combined, external and internal exposures two conditions have to be fulfilled. To limit the risks of stochastic effects the sum of the effective external dose equivalent $H_{\text{eff,ext}}$ and the committed, effective dose equivalent $H_{\text{eff,int}}$ from internal exposures should not exceed the annual limit $H_{\text{eff,L}}$ of the effective whole body dose equivalent :

$$H_{\text{eff,ext}} + H_{\text{eff,int}} \leq H_{\text{eff,L}}$$

In addition the annual dose equivalent H_T in each specified tissue T should not exceed the annual non-stochastic limit $H_{T,L}$ of this tissue :

$$H_{T,\text{ext}} + H_{T,\text{int}} \leq H_{T,L}$$

The first equation can be expressed in terms of secondary quantities.

If the substitutions $H_{\text{eff,ext}} = H_{I,d}$ (deep dose equivalent index) and $H_{\text{eff,int}} = g_{\text{eff}} \cdot I$ (I = activity intake per year) are made, it follows :

$$\frac{H_{I,d}}{H_{I,d}\text{-Limit}} + \frac{I}{\text{ALI}} \leq 1$$

This equation is on the safe side, because the actual, effective dose equivalent $H_{\text{eff,ext}}$ from external exposure will be smaller than the deep dose equivalent index (see figure 2). Under these circumstances there is strong confidence that also the non-stochastic limits will not be exceeded.

For the practical application it seems therefore sufficient to satisfy the last equation given above.

FINAL CONCLUSIONS.

In this review considerations and proposals about the future assessment of secondary limits for external and internal exposure were outlined. Especially the consequences of the concept of detriment, which was recommended recently by the ICRP, were indicated and discussed. The reasonability of this new concept should be judged as well from the scientific standpoints as from the standpoint of its practical applicability in radiation protection.

From the scientific standpoint this concept represents a better approach to our radiobiological findings on the risk of malignancies induced by radiation than the historical concept of the critical organ.

It takes into account the exposure of all relevant tissues; the sometimes ambiguous or inappropriate selection of one critical tissue falls off. With respect to the assessment of secondary limits the errors resulting from uncertainties about the dose or activity distribution in the human body are cancelled out to some extent by the combination of weighted organ doses. This fact is of great importance especially for the judgement of the radiotoxicity of incorporated radioactive materials, where our knowledge about the relative partition of the activity among the body tissues and its variation with the chemical composition of the radioactive material is rather limited.

On the other side we have to consider this new concept of detriment from the practical standpoint. It gives us for the first time a clear instruction how the doses to various tissues have to be combined and it allows an exact definition of the term "whole body dose". On the basis of this concept only one basic standard for the limitation of stochastic radiation effects is required: The limit for the effective whole-body dose or the corresponding dose for uniform whole-body irradiation, respectively.

It was shown in this paper that the limit of the dose equivalent index, which has been proposed now as secondary limit for external exposure, guarantees that the basic limits will not be exceeded. This statement opens the way to test and to utilize the practical advantages of this secondary limit.

Especially for the judgement of hazards from internal exposure the new concept of detriment offers practical advantages. The internal dose distribution can be expressed by only one single quantity : The effective dose equivalent committed per unit of intake. It enables a rather simple assessment of intake limits for single radionuclides and for nuclide mixtures. The example of ^{239}Pu was shown, that due to the combination of organ doses the difference of ALI-values between soluble and insoluble compounds of a radionuclide is reduced. This is of great practical importance, because in most cases the chemical composition of the inhaled material is unknown.

However it should be emphasized again, that the proposed concept of detriment and its consequences for the assessment of secondary limits are only valid on the basis of the assumed proportional dose-risk relationship.

This cautious assumption simplifies the practical performance of radiation protection. However from the scientific standpoint this concept is not the endpoint of our wisdom.

REFERENCES.

- ICRP, Committee 2 (1959) : Permissible Dose for Internal Radiation; ICRP Publ. 2, Pergamon Press.
- ICRP (1966) : Recommendations of the ICRP; ICRP Publ. 9, Pergamon Press.
- ICRP Task Group on Lung Dynamics (1966) : Deposition and Retention Models for Internal Dosimetry of the Human Respiratory Tract; Health Physics 12 , 1973.
- ICRP (1969) : Radiosensitivity and Spatial Distribution of Dose; ICRP Publ. 14, Pergamon Press.
- ICRP Task Group (1972) : The Metabolism of Compounds of Plutonium and other Actinides; ICRP Publ. 19, Pergamon Press.
- ICRP (1977) : Recommendations of the International Commission on Radiological Protection; ICRP Publ. 26, Pergamon Press.
- JACOBI, W. (1974) : How we shall combine the Doses to Different Body Organs ? Problems and Ideas; p. 63-72 in " Radiation Protection Measurement-Philosophy and Implementation "; Proc. of the Int. Sympos. at Aviemore, June 1974; Commission of the European Communities, EUR 5397 e.
- JACOBI, W. (1975) : The Concept of the Effective Dose; A Proposal for the Combination of Organ Doses; Rad. a. Environm. Biophys. 12 , 101-109.
- KRAMER, R. (1977) : Ermittlung von Konversionsfaktoren zwischen Körperdosen und relevanten Strahlungskenngrößen für externe Röntgen-und γ -Strahlung; Thesis (in preparation).
- KRAMER, R. and DREXLER, G. (1977) : Relations Between Metrological Quantities and Quantities Relevant in Radiation Protection for External Gamma Exposure; Paper pres. at XIV. Int. Congr. on Radiology, Rio de Janeiro.
- SPIERS, F.W. (1974) : Radionuclides and Bone - from ^{226}Ra to ^{90}Sr ; Brit. J. Radiol. 47, 833.
- THORNE, M.C. (1976) : Aspects of the Dosimetry of Plutonium in Bone; Nature 259, 539.
- UNSCEAR (1977) : Sources and Effects of Ionizing Radiation; United Nations, New York.
- WITHWELL, J.R. and SPIERS, F.W. (1976) : Calculated Beta-Ray Dose Factors for Trabecular Bone; Phys. Med. Biol. 21, 16.

SAMENVATTING

De ICRP heeft onlangs, ten behoeve van de stralingsbeveiliging, een nieuw begrip tot beoordeling van de begrenzing van het stralingsrisico ingevoerd. Dit begrip, dat het totnogtoe gebruikelijke begrip "Kritisch orgaan" vervangt, houdt rekening met de bestraling en de stralingsgevoeligheid van alle bestraalde weefsels van het menselijk lichaam.

Op grond van dit nieuwe schade-begrip moeten ook onze eerdere methoden voor het bepalen van de secundaire grenswaarden herzien worden. Er wordt ook aangetoond dat de secundaire grenswaarden voor uitwendige bestraling op een verfijnde en zekere manier door de diepte dosis equivalent index is uit te drukken.

Met betrekking op de inwendige bestraling staan nu meer realistische stofwisselings- en dosimetriemodellen ter beschikking. Als voorbeeld wordt de jaarlijkse opnamelimit voor inhalatie van ^{239}Pu -oxide bepaald op basis van deze nieuwe modellen.

RESUME

La CIPR a proposé récemment, à l'usage de la radioprotection, un nouveau concept pour l'évaluation et la limitation des risques d'irradiation. Ce concept, qui remplace le concept traditionnel de l'organe critique, tient compte de l'exposition et de la radiosensibilité de tous les tissus irradiés du corps humain.

Sur base de ce nouveau concept du dommage, nos méthodes précédentes pour l'établissement des limites secondaires devraient aussi être revues.

On montre que la limite dérivée pour l'irradiation externe peut être exprimée de manière raisonnable et sûre en termes d'index d'équivalent de dose profonde.

En ce qui concerne l'irradiation interne, des modèles métaboliques et dosimétriques plus réalistes sont maintenant disponibles. A titre d'exemple, la limite annuelle d'incorporation par inhalation d'oxyde de plutonium-239 est calculée sur base de ces nouveaux modèles.

SUMMARY

Recently the ICRP has proposed for purposes of radiation protection a new concept for the judgement and limitation of radiation hazards. This concept, which replaces the historical concept of the critical organ, takes into account the exposure and radiosensitivity of all irradiated tissues within the human body.

On the basis of this new concept of detriment also our previous methods for the assessment of secondary limits should be revised. It is shown that the secondary limit for external exposure can be expressed in a reasonable and safe way in terms of the deep dose equivalent index.

With respect to internal exposure more realistic metabolic and dosimetric models are available now. As an example the annual limit of intake for the inhalation of ^{239}Pu -oxide is derived on the basis of these new models.

ZUSAMMENFASSUNG

Die ICRP hat kürzlich zum Zwecke des Strahlenschutzes ein neues Konzept für die Beurteilung und Begrenzung von Strahlenrisiken vorgeschlagen. Dieses Konzept, das das bisherige Konzept des kritischen Organs ersetzt, berücksichtigt die Bestrahlung und die Radiosensitivität von allen bestrahlten Geweben des menschlichen Körpers.

Aufgrund dieses neuen Schadenkonzeptes sollten auch unsere früheren

Methoden der Feststellung sekundärer Begrenzungen revidiert werden. Es wird gezeigt, daß die sekundäre Begrenzung für externe Bestrahlung in einer vernünftigen und sicheren Weise durch den Tiefdosisäquivalent-Index ausgedrückt werden kann.

Bezüglich der internen Bestrahlung stehen nunmehr realistischere Stoffwechsel- und Dosimetrie-Modelle zur Verfügung. Als ein Beispiel wird die jährliche Aufnahmegrenze für die Inhalation von ^{239}Pu -Oxid auf der Basis des neuen Modells abgeleitet.

RADIOTOXICITE RELATIVE DES NUCLEIDES EN FONCTION
DE LEUR FORME CHIMIQUE.
EXAMEN PARTICULIER DE CERTAINES MOLECULES TRITIEES.

DELWAIDE, P.A.^x, DULCINO, J.L.^{xx} & KOCH, G.F.^{xx}

^xUniversité de Liège, Service de Chimie Médicale
(Prof. C. HEUSGHEM).

^{xx}CEN - SCK - Mol

RESUME

Les principaux paramètres de radiotoxicité relative des nucléides sont rappelés, avec référence particulière aux ³H et ¹⁴C. Une étude expérimentale de 14 substances tritiées : médicaments divers, thymidine, acétate, leucine et eau, permet d'illustrer ces concepts et d'explorer la part respective de divers facteurs : demi-vie, organe critique. Si la radiotoxicité des précurseurs anaboliques est supérieure à celle de l'eau, celle des produits pharmacologiques est nettement inférieure. Des corollaires en sont tirés en ce qui concerne d'une part, la sécurité des études de pharmacologie clinique avec produits marqués, d'autre part les dispositions à prendre dans les laboratoires en matière de radioprotection.

1. INTRODUCTION - POSITION DU PROBLEME

La radiotoxicité de tous les nucléides est conditionnée par la forme chimique sous laquelle ils sont incorporés. Ce sont en effet les caractères chimiques de ces molécules qui déterminent les phénomènes métaboliques (absorption, transport, stockage, élimination), de l'avis général très importants parmi les facteurs de radiotoxicité. Il en résulte que chaque molécule marquée présente des caractéristiques individuelles rendant impossible toute généralisation autre que théorique. Cependant, l'évocation de ces considérations théoriques, et une approche expérimentale limitée sont d'un intérêt certain.

1.1. Il est connu que la forme sous laquelle est absorbé le nucléide est de la plus haute importance dans l'appréciation de sa radiotoxicité relative. Dès 1959, la C.I.P.R. évoquait le problème ; cependant, seuls deux états physico-chimiques étaient pris en considération : "soluble" et "insoluble". Cependant, ces concepts sont équivoques, car la notion de "solubilité" est relative selon l'échelle considérée : l'ingestion de substances hautement radiotoxiques peut être très dangereuse même si les quantités résorbées sont infimes sur une base pondérale. Par exemple, le sulfate de radium est considéré comme très peu soluble : or la solubilité à saturation représente 10^7 fois la concentration maximale admissible (CMA) dans l'eau de boisson de travailleurs professionnellement exposés. La solubilité ne doit donc pas être exprimée uniquement par la masse de substances, mais par la quantité de désintégrations par unité de volume. On doit également se rappeler que dans ces cas, une faible capacité de résorption est souvent associée à une faible élimination et à un métabolisme lent, donc à des périodes biologiques longues.

L'assertion selon laquelle la forme chimique est essentielle est tout spécialement valable pour les molécules organiques où sont fixés, par des liaisons covalentes, des nucléides tels que ^3H et ^{14}C en premier lieu, mais aussi des isotopes de S, P, Fe, I. En particulier, les molécules organiques marquées au ^3H et au ^{14}C posent des problèmes majeurs. En effet, dans les documents officiels, deux formes seulement étaient étudiées : la forme gazeuse et l'eau pour ^3H , le CO_2 pour ^{14}C . Dans le cas particulier du ^3H , comme le métabolisme de l'eau est relativement bien connu, les concepts de CMA et d'incorporation tolérée avaient été établis et constituent encore une base de référence. Mais il est vite devenu évident que les normes de la C.I.P.R. et

le raisonnement de base qui les sous-tend ne permettaient d'approcher qu'une petite facette du problème.

1.2. Par la suite, de nombreuses études se sont efforcées d'apporter des éléments complémentaires. Dans le cas du ^3H , on doit citer surtout les travaux de SMITH & TAYLOR (1), VENNART (2), SILINI & al. (3) et surtout FEINENDEGEN (4) (5). Les bases théoriques, fondées en partie sur les apports de ces publications, sont assez bien débrouillées même si des parts d'hypothèse subsistent. Les divers facteurs peuvent être résumés comme suit.

a- La nature du nucléide fixé est un facteur important par ses caractéristiques nucléaires : nature et énergie du rayonnement et période physique. D'autres caractéristiques encore peuvent être évoquées, du moins sur une base hypothétique. La transmutation du ^{14}C conduit inévitablement à la destruction de la molécule marquée, de telle sorte que certains phénomènes physico-chimiques peuvent s'ajouter à l'effet d'irradiation. D'autre part, un effet isotopique ne doit pas être négligé, spécialement pour le ^3H . La différence entre ^1H et ^3H étant plus grande que pour tout autre couple isotopique, un facteur de discrimination est probable dans certains mécanismes biophysiques et biochimiques, tels que traversée de membrane, échange de protons, réactions enzymatiques. En fonction de la période du nucléide, on doit d'ailleurs rappeler qu'une dps - phénomène expérimentalement accessible - de ^3H correspond à la présence de 560 millions d'atomes de masse 3 (5) : un effet isotopique peut conduire à des phénomènes physico-chimiques sans relation nécessaire à l'irradiation.

b- L'activité spécifique est un autre facteur influençant la radiotoxicité. De même que le concept de solubilité doit être pondéré par le taux de désintégration, de même ce dernier est le paramètre essentiel,

une fois que les phénomènes métaboliques ont conditionné le dépôt tissulaire d'une quantité déterminée de molécules. Les hautes activités spécifiques accessibles avec le ^3H peuvent donc créer des problèmes particuliers. Un autre point d'intérêt théorique, mais d'approche expérimentale difficile concerne la position du nucléide dans la molécule. On a rapporté (7) que la 6- ^3H -thymidine serait plus radiotoxique que la thymidine tritiée en d'autres positions (effet de transmutation ?). Cette position du nucléide radioactif influe par ailleurs sur les échanges de H avec d'autres molécules, telles que l'eau ou des produits entrant dans les voies anaboliques ; le recyclage d'un fragment de molécule marquée dépend aussi de la position du marqueur dans la substance-mère : un groupe méthyle pouvant être transféré en tant que tel, un ^3H fixé sur un méthyle pourra suivre des voies métaboliques propres ; enfin, l'effet isotopique, par exemple dans les réactions enzymatiques, peut être plus ou moins marqué selon la position du nucléide considéré.

c- Tous ces éléments sont toutefois moins importants que les facteurs métaboliques qui dépendent essentiellement de la nature chimique du produit, et aussi de sa voie d'entrée. Généralement, les molécules organiques se comportent selon le modèle "à deux ou plusieurs compartiments", leur évolution dynamique prenant la forme d'une somme d'exponentielles avec autant de demi-vies. Il faut rappeler que le concept de "compartiment" s'applique dans ce cas aux différentes étapes d'une voie métabolique plutôt qu'à une répartition anatomique. Même de minimes différences dans la structure de la molécule peuvent apporter des changements importants dans le métabolisme ; on doit notamment penser aux exemples de stéréoisomérisation et

des formes cis-trans.

d- Enfin, d'un point de vue pratique, on ne peut négliger le facteur de probabilité d'occurrence écologique, envisagé plus loin. Les problèmes sont donc nombreux, interconnectés et ne peuvent être résolus de façon uniforme : chaque substance pose des questions particulières. Est-il cependant possible d'établir une classification permettant au moins une première approche des règles de radiotoxicité relative, et d'obtenir des données expérimentales pouvant les fonder ?

2. DONNEES EXPERIMENTALES

2.1. Introduction.

Les données qui suivent visent à fournir une illustration de ces considérations théoriques en même temps qu'une tentative de solution de certains problèmes pratiques. Nous avons choisi d'étudier diverses molécules organiques tritiées pour un ensemble de raisons :

a- Les études pharmacocinétiques et métaboliques utilisent fréquemment des molécules marquées (souvent au ^{14}C , mais plus encore au ^3H en raison de sa forte activité spécifique et de son faible prix). L'utilisation de molécules marquées est importante lors des "essais cliniques" de médicaments ; leur emploi est moins fréquent mais non négligeable dans le domaine de la physiopathologie clinique.

b- Il est indispensable d'estimer au mieux les doses d'irradiation reçues par ces sujets. En outre, les travailleurs des laboratoires de synthèse et d'utilisation de ces produits marqués sont exposés aux risques de contaminations accidentelles et posent de difficiles problèmes de radioprotection.

c- A plus long terme, le problème des contaminations écologiques dû aux réacteurs ne peut être ignoré. On s'accorde à prévoir pour un futur proche une considérable augmentation de la production de ^3H comme déchet dans les centrales électro-nucléaires.

Si la fuite de tritium-gaz n'apparaît pas dramatique, au vu de récents incidents (8), le ^3H normalement relâché dans les effluents aquatiques peut conduire à une incorporation dans des molécules organiques (9), pouvant éventuellement atteindre l'homme par la chaîne alimentaire. Cependant, si le problème écologique futur paraît inquiétant, la même situation ne prévaut pas nécessairement pour les utilisations biomédicales actuelles des molécules tritiées. Mais les préoccupations qui se sont faites jour récemment à ce sujet, ainsi que les restrictions légales en certains pays, mettent en évidence la nécessité d'étudier le problème. Certes, il existe dans la littérature de nombreuses études pharmacocinétiques ou métaboliques avec substances tritiées, mais leur usage est malaisé en termes d'évaluation des niveaux d'irradiation. On a donc estimé utile de réaliser des expériences de nature pharmacocinétique mais centrées vers un objectif de radioprotection. Notre attention s'est portée principalement sur des substances pharmacologiques, créditées d'une demi-vie biologique généralement courte mais à distribution très hétérogène, par contraste avec l'eau.

2.2. Méthodes.

Les molécules tritiées étudiées sont répertoriées au TABLEAU I. Elles se rattachent à trois groupes : des substances pharmacologiques appartenant à différentes classes selon la forme chimique et l'activité biologique (10) (11) ; des substances naturelles entrant dans les voies métaboliques (la thymidine sous

les deux formes évoquées ci-dessus) ; à titre de comparaison, l'eau tritiée, substance de référence bien étudiée (12) (13) (14). Les expériences ont été effectuées sur 300 souris mâles de race BALB/C⁺, d'un poids moyen de 20 g ; on leur a administré chacun des composés du Tableau I en injection intrapéritonéale (solution dans 0,5 ml de NaCl 9 ‰). On simulait ainsi une absorption par ingestion suivie d'une résorption intestinale totale. Les animaux ont été sacrifiés après des délais s'échelonnant de 1/2 h à 200 h.

Le nombre de délais de transfert, sans jamais être inférieur à 8, a atteint la vingtaine dans certains cas. Des aliquotes de sang, urine, muscle et graisse épидidymaire ont été prélevées. D'autres organes : foie, rate reins, coeur, poumons, thymus, tractus gastro-intestinal, testicules, encéphale ainsi que les "carcasses" ou parties restantes de l'animal après prélèvement des organes cités sont utilisés "in toto".

Les échantillons, après pesée, ont été solubilisés dans de l'"Instagel" ; l'activité du tritium a été mesurée par scintillation liquide (Intertechnique SL30) en utilisant systématiquement l'étalonnage interne. Tous les résultats ont été exprimés en fraction de l'activité injectée présente par g de tissu frais. Les données ont permis de tracer, pour chaque substance et chaque organe, les courbes de rétention $Q(t)$ en fonction du temps, selon les équations générales :

$$Q(t) = Y_1 e^{-\lambda_1 t} + Y_2 e^{-\lambda_2 t} \quad 1$$

La somme ($Y_1 + Y_2$) représente l'activité (par g) extrapolée au $t=0$. Les charges cumulées peuvent être exprimées, après intégration, en $\mu\text{Ci}\cdot\text{h/g}$ par μCi injecté

$$Q = \int_0^{\infty} Q(t) dt = \sum_i \frac{Y_i}{\lambda_i} \quad 2$$

Cette relation permet de calculer les doses d'irradiation D en mrad par μCi de ^3H injecté :

$$D = Q \left(\frac{\mu\text{Cixh}}{g} \right) \times 1,332 \times 10^8 \left(\frac{\text{des}}{\mu\text{Cixh}} \right) \times 5,9 \left(\frac{\text{KeV}}{\text{des}} \right) \times 1,6 \times 10^{-9} \\ \left(\frac{\text{erg}}{\text{KeV}} \right) \times 10 \left(\frac{\text{mradxg}}{\text{erg}} \right) \\ = 12,6 Q \text{ mrad par } \mu\text{Ci injecté} \quad [3]$$

Certaines simplifications ont été effectuées, notre but étant moins d'établir une dosimétrie précise que de comparer différentes substances, dans des conditions expérimentales similaires et au départ d'hypothèses identiques.

- . L'incorporation totale du tritium a été mesurée, indépendamment de la nature du composé marqué présent à chaque instant.
- . Les facteurs d'hétérogénéité subcellulaire n'ont pas été pris en considération : le traitement mathématique des données a été exécuté en supposant l'irradiation homogène au niveau des tissus et organes.
- . La conversion des rads en rems n'a pas été effectuée; nous avons estimé qu'elle n'avait pas de justification ici.

2.3. Résultats.

a. Le TABLEAU II donne, pour chaque substance, les irradiations cumulatives des différents organes, en mrad par μCi de ^3H injecté. On peut remarquer, comme prévu, que les "composés naturels" donnent lieu à des irradiations nettement plus élevées. En ce qui concerne les organes, le foie, les reins et la rate sont souvent les plus irradiés, avec des écarts allant de 1 à 20 selon les substances. On pouvait évidemment s'attendre à ce que les charges les plus élevées fussent localisées dans les organes de métabolisation et d'excrétion. Dans le cas de la thymidine, la rate, le tractus gastro-intestinal et

les testicules sont logiquement les organes les plus irradiés ; la charge relativement élevée dans la "carcasse" n'était pas non plus inattendue en raison des différents types de cellules synthétisant l'ADN dans cet échantillon. L'eau est l'unique substance qui montre de très petites différences entre les organes (excepté pour la graisse où la teneur en eau est faible). Les résultats font apparaître le concept d'"organe critique". Celui-ci peut être déterminé par comparaison avec la "carcasse" prise comme indice de référence pour l'irradiation du corps entier.

Au TABLEAU III figurent les organes pour lesquels les irradiations tissulaires moyennes cumulées ont une valeur qui est de plus du double de l'irradiation de la carcasse. (Rappelons que les calculs sont effectués au niveau tissulaire, et non des composantes subcellulaires). Les différences sont notables pour certaines substances, mais pas pour toutes. Le facteur d'hétérogénéité pour la thymidine pourrait apparaître relativement bas ; mais il faut remarquer que, dans le cas de ce composé, on a montré que la plus grande partie de la rétention corporelle est due à de l'eau tritiée produite par le catabolisme de la thymidine (7) (15), ce qui atténue certainement l'hétérogénéité.

Ce tableau montre également les organes critiques en cause pour chaque produit : ces résultats sont cohérents avec les propriétés pharmacocinétiques ou physiologiques de ces substances.

Il est clair que du point de vue de la radioprotection, c'est bien l'irradiation de ces organes, et non l'irradiation du corps entier, qui doit être prise en considération.

b. On a tenté, d'autre part, d'établir une échelle relative des irradiations moyennes aux organes pour les différents produits par comparaison avec l'eau tritiée utilisée dans des conditions expérimentales similaires.

Le TABLEAU IV donne les comparaisons obtenues ; une gradation très nette apparaît : le ^3H administré sous forme de thymidine, de l-leucine ou d'acétate irradié significativement plus que l'eau, tandis que sous la forme des différentes substances pharmacologiques explorées, il irradie significativement moins. On peut remarquer que la thymidine-6-T semble se classer plus haut dans l'échelle des doses que la thymidine- CH_3 -T, cette différence étant cependant peu marquée.

Une comparaison effectuée entre les organes pris individuellement (TABLEAU V) confirme cette échelle : la thymidine, la l-leucine et l'acétate provoquent des irradiations moyennes plus élevées que l'eau au niveau de tous les organes. Pour les autres composés, ce phénomène ne se constate que pour un seul organe ou un petit nombre d'entre eux seulement.

En pratique, l'eau tritiée peut donc constituer une substance de référence moyenne ; la position d'une substance donnée sur cette échelle conduira dès lors, si l'on se base sur les normes de la CIPR en matière d'eau tritiée, soit à une surestimation, soit à une sous-estimation de la dose.

c. Un troisième aspect concerne l'évolution dynamique au cours du temps, les données précédentes ne rendant compte que de l'aspect cumulatif des phénomènes. En d'autres termes, quelle est l'évolution dans le temps des irradiations délivrées aux organes ? Ou encore, quelle est l'importance relative des deux exponentielles, dans les cas où elles peuvent être mises en évidence ? Le TABLEAU VI montre, pour les substances étudiées, et dans les conditions expérimentales décrites, les valeurs des demi-vies biologiques (première et éventuellement seconde exponentielle) observées dans les différents organes.

Il faut remarquer que les valeurs de ces demi-vies,

prises individuellement, ne permettent pas d'opérer une distinction entre les positions relatives dans les échelles d'irradiations mentionnées aux tableaux précédents. Il apparaît aussi que dans nos conditions d'expérience, le comportement des composés "naturels" peut être schématisé par une seule exponentielle, tandis que le comportement des substances pharmacologiques doit l'être par au moins deux. Les organes où une seconde exponentielle de demi-vie plus longue contribue à un incrément de dose relativement important sont consignés au TABLEAU VII, en regard des substances correspondantes. Il apparaît qu'en pareil cas, une étude à trop court terme ne pourrait mettre ce fait en évidence ; de plus les "organes critiques" sont aussi fréquemment ceux pour lesquels l'irradiation résultant de cette rétention plus longue doit être prise en considération.

d. L'on peut enfin se demander si la radioactivité du sang ou de l'urine constitue une base suffisante pour le calcul de l'irradiation interne. En effet, des échantillons de sang et d'urine sont toujours disponibles ; les demi-vies des produits dans l'organisme sont fréquemment déduites des mesures de ces échantillons.

Il résulte de l'examen du TABLEAU VIII que les demi-vies mesurées sur ces échantillons s'insèrent dans la région médiane des éventails de demi-vies dans les organes. Remarquons que la gamme des différentes demi-vies est relativement étroite dans le cas de l'eau tritiée, composé de référence pour la C.I.P.R., alors qu'elle est notablement plus large dans les autres cas. Le sang et l'urine ne constituent que des indicateurs approximatifs, valables globalement, mais pouvant conduire à une sous-estimation de la rétention de certaines substances dans certains organes.

Des mesures limitées aux demi-vies dans le sang et l'urine ne permettent pas de déduire avec précision l'échelle de radiotoxicité relative. Les estimations d'irradiation cumulée ont aussi été effectuées sur le sang et l'urine

(dans ce dernier cas, l'irradiation est évidemment fictive, l'urine n'étant pas un organe au sens strict) ; les rapports

$\frac{Q(t) \text{ organe}}{Q(t) \text{ sang}}$ et $\frac{Q(t) \text{ organe}}{Q(t) \text{ urine}}$ sont établis pour chaque organe et chaque substance. On a constaté que le rapport $\frac{Q(t) \text{ organe}}{Q(t) \text{ sang}}$ était initialement plus élevé que l'unité pour la plupart des organes critiques, pour tendre ensuite vers l'unité. (Pour certains organes, on constate toutefois systématiquement l'inverse).

D'une manière générale et comme il était attendu (14), le rapport $\frac{Q(t) \text{ organe}}{Q(t) \text{ urine}}$ est initialement plus petit que 1 et augmente avec le temps pour tendre également vers l'unité. Il en résulte que les mesures faites exclusivement sur des échantillons précoces ou peu fréquents peuvent conduire à des erreurs, en raison du fait que ces mesures ne permettent pas l'estimation de la charge en nucléides au niveau des organes critiques.

2.4. Discussion.

Les expériences décrites peuvent mettre en évidence certaines difficultés rencontrées lorsqu'on veut estimer l'irradiation due aux molécules tritiées.

a. En raison des simplifications utilisées, la comparaison de ces données avec celles de la littérature reste délicate ; les travaux les plus voisins des nôtres sont ceux de JEANMAIRE et de son équipe (7) (16). Seules des échelles relatives doivent être prises en ligne de compte. Selon VENNART (2), la thymidine ainsi que l'acide folique sont trois fois plus radiotoxiques que l'eau : nos résultats sont en bon accord avec cette valeur. Les résultats obtenus pour l'acétate et la l-leucine se rapprochent aussi de ceux de la thymidine. D'autre part, les corticostéroïdes (17) seraient trente fois moins radiotoxiques que l'eau tritiée. Nos résultats sont moins optimistes à cet égard, du moins pour les organes critiques. Les différences de voies d'entrée

peuvent expliquer pour une part les écarts. Il faut aussi remarquer qu'une différence sensible apparaît entre des stéroïdes même aussi voisins que dexaméthasone et bêtaméthasone. Nos chiffres absolus sont généralement plus élevés que ceux de JEANMAIRE (7), mesurés chez le rat et exprimés en mrem par μCi ; les écarts peuvent vraisemblablement être attribués, du moins partiellement, à la différence d'espèces.

b. Les expériences avaient pour objectif la réponse à deux questions :

- Quel est le niveau d'irradiation cumulée correspondant à l'incorporation d'une quantité donnée d'une substance tritiée déterminée ?

Il apparaît à la suite des résultats précédents :

que des différences notables existent entre les composés, selon un large éventail, les valeurs relatives s'étendant dans nos conditions expérimentales, de 1 (isoniazide) à 50 (thymidine) ;

que le niveau d'incorporation initial dans l'un ou l'autre "organe critique" joue un rôle déterminant ;
que les demi-vies biologiques sont des éléments importants, mais non exclusifs et jouent surtout au niveau des organes critiques.

- Après un délai donné, quel est le rapport entre les charges radio-actives des organes et les mesures de radioactivité du sang ou de l'urine ?

La réponse est prudemment positive : les mesures sanguines et urinaires présentent une certaine valeur quand elles sont interprétées avec précaution.

c. La transposition à l'homme des études faites sur animaux est toujours difficile. Il est bien connu que le métabolisme est plus rapide chez les rongeurs, un facteur de 4 semblant raisonnable : par exemple, la demi-vie de l'eau dans l'organisme est de 2 à 3 jours chez la souris, de 8 à 12 jours chez l'homme. D'autre part, les constantes d'élimination sont semblables. Un facteur de correction

doit certes être appliqué, mais il n'y a aucune raison de penser que l'échelle relative des irradiations consécutives à l'administration de différents composés marqués doive être modifiée de façon fondamentale. En première approximation, les échelles établies à la suite de ces expériences peuvent être admises également pour l'homme.

d. En ce qui concerne les essais cliniques à l'aide de médicaments marqués, nous estimons utile d'effectuer dans chaque cas des essais préliminaires sur animaux, du type de ceux décrits plus haut, et qui devraient permettre - par comparaison avec des substances de référence, telles que l'eau et la thymidine - de fixer la position des nouvelles substances sur l'échelle des radiotoxicités relatives. La quantité admissible pour l'homme pourrait être calculée, en se basant sur les normes de la C.I.P.R. et en apportant les facteurs de correction évoqués ci-dessus. De façon générale, les substances pharmacologiques délivrent des irradiations cumulées moins élevées que l'eau tritiée, mais les pré-curseurs anaboliques conduisent à des doses plus élevées. Si une certaine prudence est de rigueur dans l'utilisation de ces derniers pour les études métaboliques, les essais pharmacologiques à l'aide de médicaments marqués semblent avoir un degré de sécurité raisonnable.

3. SUGGESTIONS EN MATIERE DE RADIOPROTECTION

Pour le radioprotectionniste, les conséquences pratiques des données discutées ci-dessus sont toutefois plus préoccupantes que pour le clinicien ou le pharmacologue. La contamination des travailleurs peut résulter en effet de l'absorption, non pas d'un seul, mais de plusieurs composés marqués, en quantités diverses et à n'importe quel moment de la durée de travail (18). A la lumière des données précédentes, certaines suggestions peuvent être formulées sur la ligne de conduite à adopter.

3.1. Il apparaît risqué de se baser uniquement sur les activités et les demi-vies déterminées dans le sang et l'urine : en effet, l'échelle relative des irradiations correspondant aux divers composés n'apparaît pas a priori de ces mesures, de telle sorte que le concept d'organe critique peut être voilé.

3.2. Toutefois, comme le sang et l'urine sont les seuls échantillons facilement accessibles, nous proposons de prélever ceux-ci sans délai dès qu'on soupçonne une contamination et de poursuivre les prélèvements pendant un temps suffisamment long. En effet, après un délai variable selon les substances en cause, les rapports : $\frac{Q(t) \text{ organe}}{Q(t) \text{ sang}}$ et $\frac{Q(t) \text{ organe}}{Q(t) \text{ urine}}$ tendent vers l'unité et les résultats obtenus plus tardivement reflètent mieux la situation prévalant au niveau des organes. Mais ceci ne doit pas faire négliger le facteur d'incorporation initiale dans les organes critiques, élément important de la radiotoxicité relative, vu l'incrément initial de dose.

3.3. Il en résulte que, pour des travailleurs soumis à un risque permanent, une politique de prélèvements d'urine fréquents, voire journaliers, doit être suivie pour ne pas manquer l'apparition éventuelle d'un pic de radioactivité. Dans ce cas, une série de prélèvements de sang peut aider à définir les processus d'élimination. A ce moment, des investigations plus poussées peuvent être effectuées, telles que recherche radiochimique du composé incorporé et détermination de ses métabolites. Par exemple, l'excrétion de ^3H -BAIBA (acide β -amino-isobutyrique), est un bon indicateur de l'absorption de thymidine tritiée (19). D'autre part, de nombreux composés donnent naissance à de l'eau tritiée par catabolisme ou échange, un exemple caractéristique étant constitué par la thymidine elle-même (3) (4). Après administration ou absorption de certains composés de courte demi-vie, tels la plupart des produits pharmacologiques,

la constatation d'une demi-vie prolongée peut donc indiquer la présence d'eau tritiée. Les mesures de tritium urinaire semblent donc constituer la première ligne de défense contre les contaminations professionnelles ou écologiques, à condition que les contrôles soient suffisamment fréquents. Certains contaminants ne sont cependant pas détectés par les mesures d'urine ou de sang : c'est essentiellement le cas des composés insolubles. Un exemple en est donné par l'hydrure de titane tritié ($^3\text{H}_2\text{Ti}$), utilisé comme cible dans les accélérateurs, et dont les poussières peuvent être absorbées par inhalation. L'excrétion en est essentiellement biliaire et une contamination suspecte doit être contrôlée par analyses fécales.

3.4. Nous pouvons terminer par quelques considérations sur les moyens thérapeutiques en cas de contamination majeure. En cas de molécule à courte période de rétention, la meilleure politique est d'attendre leur élimination naturelle : il est souvent inutile, sinon nuisible, de tenter d' "entraîner" les molécules marquées à l'aide de quantités plus importantes de la même molécule froide, les risques pharmacologiques ou métaboliques étant souvent plus grands que le risque radiotoxique. En cas de substances à plus longue demi-vie, ou aboutissant à la formation d'eau (ou l'eau tritiée elle-même), une diurèse accrue par administration de boissons abondantes, voire même par l'emploi de diurétiques ou de perfusions intraveineuses en milieu hospitalier, sera utile.

Enfin, en cas de contamination très grave par l'eau ou un produit hydrosoluble, l'hémodialyse par rein artificiel constitue le dernier recours ; elle permet en effet d'abaisser la demi-vie biologique de l'eau de 10 jours à quelques heures (19). Il va de soi que cette thérapie ne doit être entreprise que pour des niveaux suffisants de radioactivité incorporée : dans le cas de l'eau tritiée, une valeur de 1 Ci a été proposée (20).

TABLEAU I : MOLECULES TRITIEES UTILISEES

Produits	Act.spé- cifique Ci/m mole	Quantités injectées		Position du marquage
		µg	µCi	
Bêtaméthasone	40.00	0,1	10,0	1 - 2 - 4
6-Chlorotoluidine	15.00	0,3	34,0	CH ₃
Colchicine	2.00	8,0	36,0	Méthoxy
Dexaméthasone	40.00	0,1	10,0	1 - 2 - 4
Isoniazide	1.00	1,5	85,0	Echange
Dl-Isoprénaline	4.00	5,0	100,0	7
Méthotrexate	0.25	65,0	36,0	3'5'
Testostérone	30.00	0,1	10,0	1 - 2
Théophylline	1.28	15,0	100,0	Echange
Acétate	1.10	1,5	12,5	CH ₃
l-leucine	0.55	3,0	12,5	Echange
Thymidine-6-T	8.00	0,3	10,0	6
Thymidine-CH ₃ T	26.00	0,1	10,0	CH ₃
HTO		500 mg	60,0	

TABLEAU II - IRRADIATIONS CUMULEES (mrad/ μ Ci injecté) DES ORGANES POUR LES COMPOSES TRITIÉS
(SOURIS)

Produits tritiés	Foie	Reins	Rate	T.G.I.	Poumons	Testicules	Encéphale	Lipides	Muscles	Carcasse
Bêtaméthasone	41,0	5,7	6,1	5,3	4,1		2,1	1,4	3,5	
6-Chlorotoluidine	20,0	32,0	32,0	13,0	12,0		8,8	26,0		
Colchicine	21,0	14,0	17,0	13,0	8,3	13,0	10,0	3,3	11,0	9 9
Dexaméthasone	21,0	3,8	2,7	5,3	1,4			2,0	2,7	
Isoniazide	6,6	1,9	0,6	0,5	1,7	0,5	0,4	0,2	0,3	0,7
dl-Isoprénaline	7,1	11,0	8,5	7,0	6,1	9,5	7,7	4,3	8,1	6,8
Méthotrexate	93,0	81,0	8,7	15,0	3,6	5,3	3,1	1,0	3,3	3,4
Testostérone	9,3	3,2	2,5	7,2	2,2	2,8		2,7	2,6	
Théophylline	30,0	37,0	42,0	30,0	25,0	39,0	34,0	7,7	34,0	30,0
Acétate	36,0	56,0	54,0	43,0	27,0	57,0	53,0	36,0	52,0	46,0
l-leucine	59,0	69,0	78,0	71,0	34,0	52,0	39,0	38,0	34,0	32,0
Thymidine-6-T	37,0	49,0	151,0	115,0	48,0	96,0	45,0	28,0	43,0	73,0
Thymidine-CH ₃ T	38,0	49,0	139,0	118,0	42,0	82,0	47,0	29,0	41,0	63,0
Eau	30,0	37,0	37,0	25,0	24,0	41,0	38,0	10,0	34,0	33,0

TABLEAU III - ORGANES CRITIQUES - Doses moyennes cumulées aux tissus comparées à la dose à la carcasse. Pour les différences > 2, le facteur est placé entre parenthèses.

SUBSTANCES		ORGANES			
Thymidine	Rate (2.2)				
l-Leucine	Rate (2.4)	Reins (2.2)		T.G.I. (2.2)	
Méthotrexate	Rate (2.6)	Reins (2.4)	Foie (27)	T.G.I. (2.4)	
Colchicine			Foie (2.1)		
Isoniazide		Reins (2.8)	Foie (9.8)		Poumons (2.5)

317

Classification des substances sur la base de l'irradiation moyenne aux tissus la plus élevée
(en mrad/ μ Ci)

Thymidine-6-T	Rate	151	Eau	Reins	37
Thymidine-CH ₃	Rate	139	Chlorotoluidine	Reins	32
Méthotrexate	Foie	93	Colchicine	Foie	21
l-Leucine	Rate	78	Dexaméthasone	Foie	21
Acétate	Reins	56	dl-Isoprénaline	Reins	11
Théophylline	Rate	42	Testostérone	Foie	9
Bêtaméthasone	Foie	41	Isoniazide	Foie	7

**TABLEAU IV - IRRADIATION DUE AUX DIFFERENTS COMPOSES,
COMPAREE A CELLE DUE A L'EAU TRITIEE**

<u>Substances</u>	<u>Moyenne des organes</u>	<u>A l'organe critique</u>
Thymidine-6-T	2,58	4,60
Thymidine-CH ₃ T	2,29	4,72
l-Leucine	1,74	2,84
Acétate	1,60	1,72
Théophylline	1,01	1,20

Eau	1,00	1,00

Méthotrexate	0,66	3,10
6-Chlorotoluidine	0,40	0,86
Colchicine	0,39	0,86
dl-Isoprénaline	0,25	0,52
Bêtaméthasone	0,21	1,37
Testostérone	0,12	0,31
Dexaméthasone	0,12	0,70
Isoniazide	0,04	0,22

**TABLEAU V - IRRADIATION MOYENNE DES TISSUS DES DIFFERENTS
ORGANES COMPAREE A CELLE DUE A L'EAU TRITIEE**

Thymidine-6-T	supérieur dans tous les organes (d'un facteur 1.2 - 4.6)
Thymidine-CH ₃ T	supérieur dans tous les organes (d'un facteur 1.2 - 4.6)
l-Leucine	supérieur dans tous les organes (d'un facteur 1.1 - 2.8)
Acétate	supérieur dans tous les organes (d'un facteur 1.1 - 1.7)

Méthotrexate	supérieur dans le foie (f:3.1) les reins (f:2.2)
Théophylline	supérieur dans la rate (f:1.1) le TGA (f:1.2) le coeur (f:1.2)
Bêtaméthasone	supérieur dans le foie (f:1.3)

TABLEAU VI - EVENTAIL DES DEMI-VIES BIOLOGIQUES (HEURES)
DANS LES DIFFERENTS ORGANES

<u>PRODUITS</u>	<u>T₁</u>	<u>T₂</u>
Thymidine	50 - 246	
l-Leucine	61 - 134	
Acétate	58 - 152	

Eau	45 - 80	

Méthotrexate	0,8 - 12,0	63 - 322
Théophylline	2,4 - 8,1	64 - 92
Colchicine	2,6 - 13,0	58 - 129
6-Chlorotoluidine	0,2 - 6,0	70 - 120
dl-Isoprénaline	0,2 - 10,0	55 - 100
Bêtaméthasone	0,4 - 3,0	30 - 64
Dexaméthasone	3,4 - 15,3	31 - 138
Testostérone	0,4 - 3,0	30 - 64
Isoniazide	0,4 - 1,7	33 - 77

TABLEAU VII - IRRADIATIONS CORRESPONDANT A T_2

<u>PRODUITS</u>	<u>Organes où T_2-irrad. est > 70% T_1-irrad.</u>
Théophylline	Tous les organes
Colchicine	Tous les organes
Dl-Isoprénaline	Tous les organes
Méthotrexate	Foie, reins
6-Chlorotoluidine	Foie, reins, rate
Bêtaméthasone	Rate, T.G.I.
Dexaméthasone	Rate, reins

TABLEAU VIII - DEMI-VIES BIOLOGIQUES (heures)

PRODUITS	ORGANES	SANG	URINE
HTO	40 - 80	46	53
Thymidine-6-T	58 - 246	99	69
Thymidine- CH_3T	49 - 237	95	69
Acétate	59 - 152	76	76
l-Leucine	61 - 134	79	47
Méthotrexate	63 - 332	62	80
Théophylline	64 - 92	74	26
Colchicine	58 - 129	65	26
6-Cl-Tol	70 - 120	56	44
dl-Isoprénaline	55 - 100	82	48
Bêtaméthasone	32 - 138	72	114
Dexaméthasone	29 - 275	53	100
Testostérone	30 - 64	40	35
Isoniazide	32 - 77	58	35

B I B L I O G R A P H I E

- 1) SMITH, T.E. et TAYLOR, R.T.
Incorporation of tritium from tritiated water into carbohydrates, lipids and nucleic acids.
TID-4500 UC-48 UCRL-50781, 1969.
- 2) VENNART, J.
Radiotoxicity of tritium and ¹⁴C compounds.
Health Phys., 16, 429-440, 1969.
- 3) SILINI, G., METALLI, P. et VULPIS, G.
Radiotoxicity of tritium in mammals.
EUR 5033 e, 1973.
- 4) FEINENDEGEN, L.E.
Tritium labelled molecules in biology and medicine.
Acad. Press., New York, 1967.
- 5) FEINENDEGEN, L.E.
Effects of tritium in the human organism.
J. Belg. Radiol., 58, 147-155, 1975.
- 6) SEELENTAG, W.
Two cases of tritium fatality.
In "Tritium" A.A.MOGHISSI and M.W.CARTER, Ed. Las Vegas, 1973, pp 267-280.
- 7) JEANMAIRE, L., VERNONIS, Y., BULLIER, D. et GROS, R.
Métabolisme de la thymidine tritiée chez le rat.
Etude sous l'angle de la radioprotection
Rapport CEA R-4722, 1976.
- 8) JACOBSEN, W.R.
Environmental effects of a tritium gas release from the Savannah River Plant on december, 31, 1975.
Red. DP-1415 - UC 11, 1976.
- 9) KIRCHMANN, R.
Transfert dans le cycle biologique du tritium des rejets.
J. Belg. Radiol., 58, 135-145, 1975.
- 10) KOCH, G., DULCINO, J. et DELWAIDE P.A.
Irradiation doses due to tritiated pharmacological substances.
in "Health Physics Problems of Internal Contamination".
E.BUJDOSO, Ed. pp. 171-174.
Akademiai Kiado, Budapest, 1973.
- 11) KOCH, G.F., DULCINO, J.L., MERMANS, J.M. & DELWAIDE, P.A.
Contrat CEN - EURATOM O72/73/11 PSTB.
- 12) HATCH, F.T. et MAZRIMAS, J.A.
Tritiation of animals from tritiated water.
Radiat. Res., 50, 339-357, 1972.
- 13) LAMBERT, B.E. et CLIFTON, R.J.
Radiation doses resulting from the administration of tritiated folic acid and tritiated water to the rat.
Brit. J. Radiol., 40, 56-61, 1967.

- 14) MOGHISSI, A.A., CARTER, M.W. et LIEBERMAN, R.
Long-term evaluation of the biological half-life of tritium.
Health Phys., 21, 57-60, 1971.
- 15) LAMBERT, B.E. et CLIFTON, R.J.
Radiation doses resulting from the ingestion of tritiated thymidine by the rat.
Health Phys., 15, 3-9, 1968.
- 16) JEANMAIRE, L., VERNONIS, Y., BULLIER, D. et GROS, R.
Métabolisme de l'acétate de sodium marqué au tritium chez le rat. Etude sous l'angle de la radioprotection.
Rapport CEA - R - 4591, 1974.
- 17) STANDEVEN, R.M. et CLARKE, D.A.
Estimation of radiation doses to tissues after administration of tritiated corticosteroids to the rat.
Brit. J. Radiol., 40, 48-55, 1967.
- 18) LAMBERT, B.E. et VENNART, J.
Radiation doses received by workers using tritium in industry.
Health Phys., 22, 23-30, 1970.
- 19) GERONIMI, C., JOCKEY, P. et TELLIER, N.
Surveillance radiotoxicologique des contaminations internes par la thymidine marquée à partir de l'activité spécifique du BAIBA urinaire. Utilisation d'un modèle analogique.
Rapport CEA - R - 4485, 1973.
- 20) HENRY, Ph.
Contamination par le tritium et épuration extra-rénale.
Radioprot., 9, 41-83, 1974.

RESUME

Les principaux paramètres de radiotoxicité relative des nucléides sont rappelés, avec référence particulière aux ^3H et ^{14}C . Une étude expérimentale de 14 substances tritiées : médicaments divers, thymidine, acétate, leucine et eau, permet d'illustrer ces concepts et d'explorer la part respective de divers facteurs : demi-vie, organe critique. Si la radiotoxicité des précurseurs anaboliques est supérieure à celle de l'eau, celle des produits pharmacologiques est nettement inférieure. Des corollaires en sont tirés en ce qui concerne d'une part, la sécurité des études de pharmacologie clinique avec produits marqués, d'autre part les dispositions à prendre dans les laboratoires en matière de radioprotection.

SAMENVATTING

Er wordt herinnerd aan de voornaamste parameters van de relatieve radiotoxiciteit van de nucleïden en in het bijzonder aan ^3H en ^{14}C .

Een experimentele studie van 14 getritieerde substanties (diverse geneesmiddelen, thymidine, acetate, leucine en water) laat toe deze concepten te verklaren en de respectieve bijdragen van de verschillende factoren te onderzoeken : halveringstijd, kritisch orgaan. Alhoewel de radiotoxiciteit van de anabolische voorlopers hoger is dan deze van water, is de radiotoxiciteit van de farmacologische produkten beduidend lager.

Enerzijds worden gevolgtrekkingen gemaakt met betrekking op de zekerheid van de studies met gemarkeerde produkten in de klinische farmacologie, en anderzijds de te nemen maatregelen in verband met stralingsbescherming in de laboratoria.

ABSTRACT

The main parameters of the relative radiotoxicity of nuclides are recalled with special reference to ^3H and ^{14}C . An experimental study of 14 tritiated compounds (various medicines, thymidine, acetate, leucine and water) allows to illustrate these concepts and to explore the respective share of various factors : half-life, critical organ. Although the radiotoxicity of the anabolical forerunners is higher than that of the water, the radiotoxicity of the pharmaceuticals is clearly lower.

Conclusions are drawn regarding the safety of the investigations in clinical pharmacology made with labelled substances, and, on the other hand the measures to be taken in the laboratories for what concerns the radiation protection.

ZUSAMMENFASSUNG

Die wichtigsten Parameter hinsichtlich der Radiotoxizität von Nukliden werden unter besonderer Berücksichtigung von ^3H und ^{14}C in Erinnerung gerufen.

Eine experimentelle Untersuchung mit Hilfe von 14 mit Tritium markierten Substanzen (verschiedene Medikamente, Thymidin, Acetat, Leucin und Wasser) gestattet diese Konzepte darzustellen.

len und den diesbezüglichen Beitrag verschiedener Faktoren zu erforschen (z.B. Halbwertszeit, kritisches Organ). Obschon die Radiotoxizität der anabolischen Vorläufer höher ist als die des Wassers, ist die Radiotoxizität der pharmakologischen Produkte bedeutend niedriger. Einerseits werden Folgerungen gezogen hinsichtlich der Sicherheit der Untersuchungen mit markierten Substanzen in der klinischen Pharmakologie und andererseits hinsichtlich der zu treffenden Strahlenschutzmaßnahmen in den Laboratorien.