

Strålskyddet idag

– ett försök till en problembeskrivning

*Professor emeritus Gunnar Walinder, strålningsbiolog,
ger här ett bidrag till debatten om strålskyddets principer. Att tro,
att man så kan reducera dos-respons sambandet för alla dessa cancerformer till
en gemensam rät linje (en förstagrads ekvation), giltig för alla befolkningar
utan hänsyn till deras olika livsbetingelser, måste väl ändå
utmana löjet anser Gunnar Walinder.*



*Professor emeritus
Gunnar Walinder.*

På 1950-talet pågick en mycket livlig debatt på Radiofysiska institutionen vid Karolinska sjukhuset i Stockholm om hur man borde beräkna strålrisker. På grund av min ungdom och därtill hörande defekter förhöll jag mig mer som en uppmärksam lyssnare än som en deltagare i diskussionerna. Rolf Sievert och Bo Lindell var övertygade om följande två »axiom«:

1. Bestämmande för MPD (Maximum Permissible Dose) var den radiogena canceren och genetiken.
2. Uppkomsten av cancer var slumpmässigt relaterad till stråldosen, dvs. risken var stokastisk. Man behövde därför ingen biologisk detaljkunskap vid beräkningar av den radiologiska risken, utan den kunde betraktas som ett rent statistiskt problem.

Både Sievert och Lindell insåg, att man inte kunde bedöma risken för en enskild individ. Känsligheten för radiogen cancer var alltför varierande för att detta skulle vara möjligt. Man kunde inte heller tala om någon individuell medelrisk. En sådan kunde av samma skäl inte uppskattas. Men, cancers stokastiska natur gjorde det möjligt att tala om en befolkningsrisk, dvs en kollektiv risk. Därför introducerade Bo Lindell begreppet kollektivdos som en bas för riskuppskattningarna.

Det här är säkert huvudorsaken till att han reagerar så starkt på Professor Roger Clarkes bekanta förslag om Controllable Dose (se Strålskyddsnytt 1999/2). Man kan inte samtidigt tala om en individuell risk (värst drabbad person) och hålla fast vid LNT (Linear No Thres-

hold) uppfattningen, som ju förutsätter att den radiogena canceren är stokastisk. Utifrån den givna förutsättningen, att den radiogena canceren är ett stokastiskt fenomen, håller jag med Lindell och det är därför jag här kallar Roger Clarkes förslag för en halvmesyra.

För mig är det emellertid något oerhört att påstå, att risken för radiogen cancer inte kräver kunskap om vad cancer är för någonting och vilka förutsättningarna är för dess uppkomst. Det är sannolikt denna inställning som gjort, att man inte följt med utvecklingen inom tumörforskningen och därmed inte heller förmått inse att vår nuvarande kunskap om hur cancer kan uppstå helt utesluter tanken på att dess uppkomst och utveckling kan vara av stokastisk natur, dvs. oberoende av andra, många gånger oförutsebara faktorer.

Nu var Rolf Sievert faktiskt en smula ambivalent på den här punkten. Jag sa visserligen inte mycket, men Rolf såg att jag tvivlade. Han kallade ofta upp mig på sitt rum och någon gång kom han ned till mig för att diskutera problemen över en »Agiocigarr«. Det som oroade honom var faktiskt inte så mycket cancerrisken, utan han talade mest om den genetiska risken. Han ville skilja på genetik och ärftlighet. Det som hände i könszellens arvs massa behövde

ju inte alltid vara detsamma som att genskadan överfördes till avkomman. Genskadade spermier kunde väl tänkas ha sämre förutsättningar att nå fram till och befrukta ägget och genskador i kvinnans ägg ledde väl ofta till att de befruktade äggen antingen inte absorberades av livmoderns slemhinna eller att de resorberades. Var det alltså inte vanskligt att anta, att det alltid måste råda en direkt proportionalitet mellan antalet och typen av genskador å ena sidan och överförandet av motsvarande skador till avkomman å den andra? Det han speciellt talade om var ärftlighetens förhållande till genskador i spermato gonier.

Nu har man visat, att det faktiskt förhåller sig tvärtom. Redan H.J. Muller fann, att de ärftligt överförbara skadorna i spermier ofta tycks vara linjärt beroende av stråldosen, men det är inte alltid fallet med skador i oogonier och oocyter. Från omkring 800 mSv och nedåt försvinner plötsligt mutationsöverskottet i äggcellerna hos såväl bananflugehonor som mushonor. Man är rätt övertygad om att detsamma gäller människan. Detta har bl.a. lett till att UNSCEAR anger helt olika genetiska lågdos- och lågdosratrisker för män och kvinnor.

Hur som helst fick de Sievert-Lindellska idéerna ett snabbt, internationellt genomslag, vilket sannolikt berodde på att de så väl stämde överens med den på den tiden allmänna och mycket enkla uppfattningen om hur cancer uppkommer. Man var övertygad om, att vissa, enstaka genskador, i ett steg kunde överföra en cell till en malign fenotyp.

☞ Och så kunde man ju också knyta synen på cancern till den tidigare så populära, men på 1950-talet redan en smula diskrediterade träffteorin. Denna teori innebar i och för sig inget märkligt under de förutsättningar den ursprungligen formulerats. Det antogs, att en enda jonisation i cellen (hit eller träff) var tillräcklig för att döda den. Alla jonisationer utanför cellen var däremot helt verkningslösa. Det var alltså fråga om en »antingen-eller« effekt. Med hjälp av Poisson-statistik kunde man utifrån antalet döda celler och kännedomen om jonisationstätheten (dosen) t.ex. bestämma volymerna av kärnlösa celler (prokaryoter). När det gällde celler med kärnor (eukaryoter) fick man dock genomgående träffvolymer, som var mindre än cellernas. Det visade sig snart att de erhållna träffvolymer var identiska med volymerna hos cellkärnorna. Detta gav den radiobiologiskt viktiga informationen, att det var cellkärnan som var den känsliga delen och att effekter i den utanför liggande cytoplasman saknade betydelse.

Nu gjorde man den smått halsbrytande jämförelsen med inducering av cancer. Cancerinduceringen betraktades också som en »antingen-eller« händelse: antingen skedde en »cancer-mutation« eller också hände ingenting. Effekten borde således vara statistisk och Poisson-fördelad. Man borde därför även här kunna bestämma en träffvolym eller, om man så vill, en effektsannolikhet. Utan någon egentlig diskussion antogs vidare, att antalet fall av makroskopisk cancer stod i direkt proportion till antalet malignt transformerade celler. Naturligtvis kunde det både på cellulär och organismisk nivå finnas individuella olikheter i känslighet för radiogen cancer, vilka gjorde den här proportionaliteten vansklighet att förutse med avseende på enskilda personer. Men för en befolkning hävdades det alltså, att sådana variationer saknade betydelse för utfallet. En fördubbling av antalet maligna cellbildningar i en befolkning medförde en fördubbling av antalet cancerfall. Och detta gällde helt oberoende av vilken cancerform det rörde sig om. Skeendet ansågs tydligen inte i nämnvärd utsträckning kunna påverkas av en rad andra, varierande och oförutsägbara faktorer som i framtiden kunde påverka befolkningens livsbetingelser etc.



Rolf Sievert målad av Erik Kinell
1962.

Men träffteorin uppvisade betänkliga brister. Den fungerade inte alls när det gällde celler i levande organismer. Snart kunde man också konstatera, att det främst var närvaron av vatten i cellerna som störde. Majoriteten av genskadorna var inte direkt orsakade av jonisationer utan i stor utsträckning av oxidativa radikaler som bildats vid jonisationen. Ofta uppstod dessa radikaler vid jonisationernas reaktion med vattnet (speciellt var det bildandet av OH• radikaler som primärt ansågs kunna överföra jonisationsenergin till DNA molekylerna). Och dessa radikalers verkan var i sin tur starkt beroende av cellens »tillstånd«: de stimulerades t.ex. i närvaro av syre och hämmades av vad som i den engelskspråkliga litteraturen brukar kallas för scavengers med förmåga att reducera de oxidativa radikalerna. Ofta visade sig dessa scavengers innehålla SH-grupper, som svarade för reduktionen.

Men kunde det ändå inte vara så, att om en befolkning nu, t.ex. på grund av en specifik kost, kännetecknades av hög intracellulär förekomst av scavengers, så kunde väl inga slutsatser dras vid jämförelser med vad man sett i andra befolkningar med en helt annan livsföring?

På detta svarades, att det var mycket möjligt att olika befolkningar uppvisade olikheter i det absoluta antalet cancerfall, men en viss stråldos borde ändå ge upphov till samma ökning av tumörfrekvensen relativt den frekvens man kunde konstatera i en obestrålad del av samma befolkning och detta oberoende av vilken befolkning det var fråga om (detta var innan



Bo Lindell målad av Björn S Jonsson
1991.

man börjat diskutera möjligheten av multiplikativ strålverkan). Det absoluta skadeantalet kunde således variera, men ökningen var densamma i alla befolkningar oberoende av skillnader i livsföring, såväl i stort som i smått.

Jag kunde för min del inte finna att de här slutsatserna på något sätt kunde betraktas som axiom.

Många genskador

Senare har modern tumörforskning visat, att det krävdes många genskador på olika ställen i arvmassan, för att en cell skulle kunna transformeras till en malign fenotyp. Det är lätt att visa, att en låg stråldos inte ensam kunde åstadkomma alla dessa genförändringar. Den maligna celltransformationen kunde alltså inte längre betraktas som en stokastisk konsekvens av strålningen, eftersom denna konsekvens också var beroende av att en rad andra genförändringar hade inträffat eller måste komma att inträffa.

Cancer och värdorganism

Men det är inte problemen med de intracellulära förloppen, som leder till den allvarligaste kritiken av nuvarande strålskyddsdoctrin. Eftersom cancer i grunden är ett samlingsnamn på en rad, högst olika sjukdomar, är en förståelse av de cytogenetiska processerna självfallet en nödvändig förutsättning för att förstå radiogen cancer. Men den förutsättningen är långt ifrån tillräcklig. Det som händer i cellen utgör en nödvändig förutsättning, för att vi skall förstå hur den kan förvandlas till en malign fenotyp och vilka de cellulära förutsättningarna är för dess auto- ☞

👉 noma tillväxt. Men detta är, så att säga, enbart sett ur cellens perspektiv. Den autonoma tillväxten är inte en självklarhet därför att cellen är »preparerad« för den, utan tillväxten måste också »accepteras« av värdorganismen. Och det gör den sällan.

Vi går alla omkring med en rad incitament till maligna tumörer, dvs små tumörgroddar som aldrig kommer att utvecklas till en kliniskt verifierbar cancer. De här tumörgroddarna (andra namn: ockulta tumörer och cancer in situ) består av morfologiskt klart maligna celler, men de har stannat i växten och kommer i flertalet fall att förbli just »groddar«.

Det väckte stor uppståndelse när Sampson och medarbetare tog sig för att seriesnitna sköldkörtlar bland bestrålade och obestrålade japaner. Företaget innebar ett »hästarbete«, eftersom snitten maximalt får vara 10 µm tjocka och sköldkörtlarna har en volym på 20 - 25 cm³. Det rör sig om 20 000 till 25 000 snitt från varje person och de måste ju alla noggrant undersökas i mikroskop. Sampson fann emellertid, att en mycket stor procent av alla japaner - bestrålade som obestrålade - hade sådana »ockulta« tumörer med en helt malign morfologi. Det visade sig också, att om man tog med dessa tumörer i den japanska »Life-Span Study« försvann alla skillnader i tumörfrekvens mellan de bestrålade människorna i Hiroshima-Nagasaki och övriga japaner.

I mina egna försök med möss hittade jag ständigt sådana här maligna tumörgroddar i olika organ, men de flesta växte aldrig ut till något som besvärade djuren. Antalet av dem var avsevärt större än det antal tumörer, som senare uppträdde som fullt utbildad cancer. Tumörgroddarna ökade i antal med åldern, men den slutliga dödsorsaken var oftast en helt annan än cancer.

Andra faktorer

Man kan transplantera maligna celler från ett djur till ett annat, homozygot djur (dvs. till ett genetiskt »tvillingdjur«) och få transplantaten »att ta« i det nya värdjuret. Men då måste det röra sig om en mycket stor mängd tumörceller. Det räcker inte med ett tiotal eller hundratal. Hur kan då en tumör uppstå ur en enskild, transformerad cell? Detta är fortfarande ett vetenskapligt mysterium.

Vi kan kan misstänka, att immunologiska och hormonella faktorer spelar en roll i försvaret mot tillväxten av enskilda tumörceller. Men detta är långt ifrån något fullständigt och tillfredsställande svar. En annan iakttagelse, som är viktig i sammanhanget är, att normala, in vitro odlade celler kan vid cell-mot-cell kontakter överföra genetiskt material till cancerceller och därmed hämma en tumörtillväxt, t.ex. genom att ersätta förlorade suppressorgener. Detta kan inte ske vid yt-kontakter mellan tumörceller.

Man kan påverka den strålinducerade tumörbildningen. Stimulerar jag exempelvis makrofagerna i ett djur, minskar 90Sr nuklidens förmåga att bilda bentumörer. Tillför jag vissa ämnen till kosten ändras strålningens förmåga att bilda sköldkörteltumörer. Vissa ämnen hämmar bildningen av sköldkörteltumörer, under det att andra stimulerar den. Inget av detta skulle kunna ske om LNT var en generell sanning.

Varför?

En annan fråga som dagens LNT teoretiker måste besvara är hur det kan komma sig, att vissa tumörer helt enkelt inte kan framkallas med joniserande strålning - varken i djur eller människor. Inte ens sådana »spontant« vanliga tumörformer som livmodercancer eller prostatacancer kan åstadkommas genom bestrålningar. Hos möss kan man strålinducera lymfom, men inte i människan. I människan uppstår det i stället akuta leukemiformer och kronisk, myeloid leukemi, men inte lymfom och inte heller kroniska, lymfatiska leukemier. Det finns många andra tumörformer som inte visat sig uppkomma efter bestrålningar. Varför fungerar inte här de cytogenetiska förklaringarna till canceruppkomst?

Varför går det inte att strålinducera tumörer i embryon? Man kan döda embryon genom bestrålningar, men man kan varken inducera tumörer eller (som i likhet med teratogena substanser) framkalla embryonala defekter med joniserande strålning. Detta kan endast ske i samband med och efter organogenesen, dvs under fosterlivet.

Olika studier har visat, att om man transplanterar klart maligna, teratogena celler till embryon, kan de mycket väl dela sig och växa i sin nya miljö, men det de då bygger upp är en helt

normal vävnad. Hur kan klart maligna celler plötsligt förvandlas till helt normala celler endast därför att de byter miljö?

Carcinogenesen som en multi-iterativ process

Det som karakteriserar en elakartad tumör och gör den livshotande är dess autonoma tillväxt och spridning i sin värdorganism. Nobelpristagaren Murray Gell-Mann har påpekat att det typiska för cancer är att den är en iterativ process i en komplicerad organism där celltillväxt och organism adaptivt påverkar varandra. Skall det bli något som kan definieras som en tumör eller cancer, måste en enda transformerad cell först ge upphov till mer än en miljard celldelningar, vilket innebär att cellerna i en kliniskt identifierbar tumör i medeltal måste ha genomgått ett trettiotal delningar. Det kan visas, att utgången av multi-iterativa processer är principiellt oförutsägbar och att oidentifierbara störfaktorer (fackterm: friktioner) helt kan förändra utgången av en sådan process. Friktionen multiplicerar sig med varje steg i processen. Det är alltså inte särskilt djärvt att anta, att detta också gäller den iterativa cancerutvecklingen. Vi skulle då vara principiellt förhindrade att förutsäga den låga (icke-dominanta) stråladosens carcinogena effekt i en befolkning och än mindre ha rätt att vänta oss, att få se ett och samma dos-respons samband i olika befolkningar.

Radiogen cancer i experiment och epidemiologi

Hur ser det ut i »verkligheten«? Det finns många exempel på, att den radiogena cancers dos-respons varierar mellan olika djurstammar och mellan olika befolkningar. Mag-tarm cancer är normalt en vanlig tumörform i Japan. Detta anses ha samband med den japanska kosten, eftersom japaner utanför sitt land inte drabbas av sådan cancer i högre grad än andra människor. Bland överlevande bomboffer i Hiroshima och Nagasaki härrörde inte mindre än 45% av alla solida tumörer från mag-tarmkanalen. Ett sådant resultat kan säkert inte väntas i andra, bestrålade befolkningar.

Genom kortvariga röntgenbestrålningar över halsregionen hos barn höjs frekvensen cancer i deras sköldkörtlar. Men studier i USA och Israel har visat, 👉

☞ att denna frekvens är signifikant högre bland judiska barn (Ashkenaze-judiska barn) än bland icke-judiska barn. Orsaken till den skillnaden i »känslighet« känner man inte.

Kortvariga bestrålningar (några minuters röntgenbestrålning av sköldkörteln eller injektioner med den kortlivade nukliden ^{132}I) har i djurförsök visat sig vara avsevärt mer »effektiva« som framkallare av sköldkörtelcancer än vad fallet är efter mer långvariga exponeringar (exempelvis efter injektioner av ^{131}I). Detta gäller generellt i såväl vuxna djur som i ungar och foster. Men trots att det efter Tjernobylolyckan var ^{131}I som var den helt dominerande orsaken till bestrålningen av barnens sköldkörtlar i den gamla Sovjetunionen, uppvisade dessa barn en betydligt högre cancerfrekvens i körtlarna än vad man tidigare sett efter kortvariga röntgenbestrålningar av andra barn i samma åldrar och kön. Tumörerna var dessutom avsevärt mer aggressiva än vad man tidigare sett. Orsaken till den här diskrepansen känner man inte, men det har förekommit ett antal gissningar.

Man har inte kunnat finna att små eller stora mängder injicerad ^{131}I kan ge ökade frekvenser sköldkörtelcancer i vuxna människor. Med två undantag gäller detta också för vuxna djur. De två avvikelserna (där ^{131}I kunnat visas ge sådana tumörer även i vuxna djur) är Long Evans råtten och CBA/S musen (men inte i den närbesläktade CBA/H musen). Sådana här stam- och artskillnader i strålkänslighet finns för de flesta tumörformer.

»Non-poissonian« cancer

När man är för år jämför cancerfrekvensen (korrigerad för åldersskillnader) bland svenska män och kvinnor mellan 1973 och 1996, visar det sig att inte mindre än 27% av frekvenserna skiljer sig signifikant från dem som observerats under respektive föregående år. Vi ser alltså ett betydligt större antal årliga cancerfrekvenser, som ligger utanför det 95 procentiga konfidensintervallet, än vad som skulle ha varit fallet om de varit strikt Poisson-fördelade. Självfallet finns det orsaker till dessa »hopp«, men de går inte att identifiera.

Den här »non-poissonian« variationen från ett år till det nästföljande, är naturligtvis precis vad man kan vänta sig av en multi-iterativ process som carcinogenesis. En liten, ej identifierbar

faktor kan helt förändra utgången av en inledd cancerutveckling. Och detta utgör ett principiellt hinder för kunskap om den riktigt låga stråldosens carcinogena verkan. Och det blir också groteskt när LNT- respektive hormesisanhängare slår varandra i huvudet med att »vi har minsann funnit en signifikant förhöjd respektive sänkt cancerfrekvens vid låga stråldoser«. Det har de säkert gjort, men det säger ju ingenting om orsaksambandet när man redan i en »normalbefolkning« finner sådana signifikanta skillnader från ett år till ett annat, utan att det är möjligt att tillskriva dem någon eller några samvarierande faktorer. Vi tvingas av verkligheten att göra avkall på våra kunskapspretentioner och, än viktigare, vi kan inte särskilja agens genom att kalla det stokastiskt eller deterministiskt.

Den optimistiska tanken, att vi med allt djupare kunskap om cytogenetiska mekanismer skall kunna väsentligt öka våra möjligheter att förutse risker vid allt lägre stråldoser, stupar på att vi då negligerar det faktum, att cellerna lever i - och bara kan leva i - en komplicerad värdorganism och att de i sin framtida existens kommer att påverkas av otaliga och oförutsebara förhållanden som kan vara av avgörande betydelse för om vi kommer att drabbas av cancer eller ej.

Mina sammanfattande synpunkter

Cancer är ett samlingsnamn på en rad olika sjukdomar med mycket komplicerade och varierande orsaker och bakgrunder. Orsakerna till att vi kan drabbas av cancer liknas av professor Georg Klein vid Karolinska institutet med vad som händer om man slänger ett antal klockor i ett stengolv: de stannar, men av olika skäl. Cancern är således inte någon entydig form av sjukdomar, som man generellt kan åsätta etiketten stokastisk eller deterministisk. I djurförsök ser man ofta hur det som kallas en deterministisk effekt indirekt kan ge upphov till en malign tumör. Redan vid doser omkring 10 mSv får man i musfoster omfattande skador på ovariernas follikelceller och vid 100 mSv blir hypofysens kompensatoriska produktion av gonadotropiner och därmed tillväxten av ovariernas germinala epitel så omfattande, att det i den växande vävnaden ofta bildas tubulära adenom.

Vad som i själva verket är det mystiska med cancer, är det faktum att vi så sällan drabbas av sjukdomarna. De

flesta av oss lever längre än 70 år och ändå dör flertalet av oss i andra sjukdomar än cancer. Varför drabbas vi inte varje timme av en begynnande cancerprocess? Kanske gör vi det, men processerna leder i så fall inte till kliniskt verifierbara tumörer.

Dos-respons

Att tro, att man så kan reducera dos-respons sambandet för alla dessa cancerformer till en gemensam rät linje (en förstgrads ekvation), giltig för alla befolkningar utan hänsyn till deras olika livsbetingelser, måste väl ändå utmana löjet? Man får gå tillbaka ända till LeMettiers »Människan-Maskinen« för att möta liknande tankegångar. Eller till Laplace tro på den gudomliga intelligens, som äger förmågan att utifrån dagens alla data kunna förutspå framtiden i alla dess detaljer. Niels Bohr anmärkte torrt, att Laplace inte kände till den statistiska mekaniken. Den statistiska mekaniken medger visserligen härledningen av »medelvärden«, men bara under förutsättningen att »allt annat« hålls konstant. Människor lever inte under konstanta förhållanden och, som vi kan se av den svenska cancerstatistiken, det gör inte heller en stor befolkning. Tron på att den radiogena canceren är en strikt statistisk och statisk företeelse och därmed att den är opåverkbar av allt annat, är ju så uppenbart orimlig.

I det här avseendet är man mycket ambivalent. RERF gör ju en mängd korrigeringar av observerade data innan man jämför dem med vad man funnit i en kontrollpopulation. På andra håll är man ännu mer restriktiv och godkänner inte ens en prospektiv epidemiologi (som RERF:s) utan kräver att den skall vara retrospektiv. Alltså inser man, att en rad olika faktorer har betydelse för utvärderingen. Men man släpper ändå inte tanken på den generellt gällande LNT hypotesen.

På vem skall vi tro? På RERFs krav på alla nödvändiga korrigeringar eller på en formel som är giltig ända ned till dosen noll för alla befolkningar? Litet av Molière vilar väl ändå över alla de här LNT dogmatikerna, som gör anspråk på att veta så mycket? Kan vi inte få hoppas på, att den här pretentiösa (preciosa) kunskapen till slut möts av ett rungande skratt?

GUNNAR WALINDER

Professor emeritus