Bol. Soc. Esp. Hidrol. Med. (1995), vol. X, nº 3 ISSN 0214-2813

EFECTOS HORMÉTICOS EN BALNEARIOS RADIACTIVOS

SOTO TORRES, Jesús* y GOMEZ AROZAMENA, J.**

RESUMEN

A pesar de que los efectos que producen las radiaciones ionizantes se consideran siempre perjudiciales, existen también efectos estimulantes debidos a ellas. En este trabajo se realiza una revisión de los efectos que inducen las radiaciones ionizantes a bajas dosis en comparación con los que generan a dosis elevadas. Los efectos descritos en la bibliografía como correspondientes a bajas dosis sirven después para referenciar los que se observan en los balnearios radiactivos.

RESUMÉ

Malgré les effets des radiations ionisantes sont considerés toujours nuisibles il'y a aussi des effets stimulants. Dans cette travail nous faisons une revision sur les actions induits par petites doses de radiations ionisantes. Le effets decrits á doses faibles sont utilisés ensuite pour expliquer les effets de l'hidrotérapie avec radon.

SUMMARY

Even though the effects caused by ionizing radiations are always considered damaging, there are also stimulating effects because of them. In this work we make a revision of the results induced by low doses of ionizing radiations compared with high doses. The bibliography results obtained at low level doses where used to explain the things observed in radioactive spas.

PALABRAS CLAVE (Key words):

Efectos horméticos - Radiaciones ionizantes - Balnearios radiactivos.

* Catedrático de Física Médica. Universidad de Cantabria

** Cátedra de Física Médica. Universidad de Cantabria.

INTRODUCCION

La palabra hormesis proviene de la raíz griega hormo que significa estimular o excitar. Fué utilizada por primera vez en la experimentación biomédica por SOUTHAM y EHRLICH en 1943, para describir la estimulación que se producía en el crecimiento de hongos por aplicación de dosis pequeñas de antibióticos que lo inhibían en concentraciones mayores. Posteriormente ha sido encontrado un efecto estimulatorio a gran número de sustancias químicas o farmacológicas que poseen efectos venenosos cuando se suministran en cantidades mayores (CALABRESE, 1987). Cabe advertir aquí que esta inversión farmacológica o reacción paradójica no tiene que estar asociada a un efecto beneficioso, lo que sería un dudoso juicio de valor, sino unicamente con los efectos distintos que se producen a diferentes dosis.

Al igual que los compuestos químicos, agentes físicos como la luz o el calor producen efectos horméticos y una parte de la Medicina Física emplea éstos para inducir efectos beneficiosos en las personas. Siendo los efectos de estos agentes perjudiciales en dosis altas, se dan efectos beneficiosos asociados a dosis ligeramente mayores o menores que las ambientales. Su forma de actuación es preventiva produciendo resultados estimulatorios distintos de los inducidos por terapias agresivas farmacológicas o físicas.

Las consideraciones anteriores se aplican también al caso de las radiaciones ionizantes (LUCKEY, 1980). Los efectos de las radiaciones ionizantes son considerados la mayor parte de las veces desde la perspectiva de las dosis altas de radiación, sin duda influídos por la visión radioterapéutica de aquellas, descuidando el estudio de los efectos que se producen cuando las dosis son bajas. Aunque se han mencionado los balnearios radiactivos como establecimientos donde se producen efectos beneficiosos por las radiaciones ionizantes, se han hecho pocos estudios tendentes a

probar efectos horméticos con bajas dosis de radiación. En este trabajo examinamos los resultados obtenidos en algunos de estos trabajos y su aplicación a los balnearios radiactivos.

EFECTOS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES A DOSIS ALTAS

La mayor parte de la radiobiología actual se fundamenta en experiencias de irradiación celular realizadas con dosis elevadas de radiación X o gamma. En ellas el principal efecto estudiado es el de la muerte celular diferida, que es el deseado en las irradiaciones radioterápicas para limitar la proliferación de células cancerosas. Además del efecto de la muerte celular diferida aparecen aberraciones genéticas o cromosómicas, estas últimas observables, que producen mutaciones en las células desarrolladas.

Los resultados de los estudios del efecto de las radiaciones ionizantes a dosis elevadas se expresan como curvas de supervivencia celular en función de la dosis (p. e. GREMY, 1977). Las curvas de supervivencia con respecto a una población control poseen una forma genericamente exponencial decreciente que se justifica por distintas teorías de interacción. La más sencilla de ellas es la del blanco único, que justifica la relación exponencial, aunque existen otras que se basan en la interacción entre los daños producidos por la irradiación o en la existencia de un mecanismo reparador y que intentan justificar la existencia de radioprotectores como el oxígeno (SANCHEZ REYES, 1994). La distinta radiosensibilidad de las células se manifiesta en el decrecimiento de las curvas de supervivencia, justificándose la conocida ley de Bergonié y Tribondeau por el proceso de muerte diferida.

Aunque las experiencias de irradiación celular con el gas radón, o con partículas alfa, son mucho más escasas que las realizadas con radiación X o gamma, existen estudios en los que se cede a poblaciones celulares dosis elevadas de radiación usando este agente (ILIAKIS, 1984; SHADLEY, 1991). Los resultados encontrados no difieren cualitativamente de los anteriores aunque existen diferencias cuantitativas en la forma de la relación entre supervivencia y dosis (RITTER, 1977).

Los resultados encontrados en las experiencias de irradiación celular parecen señalar que los efectos que se producen provienen de un mecanismo único. Este es la rotura de moléculas de DNA por efecto directo o indirecto de la radiación, que produce tanto la muerte celular diferida como una generación de mutaciones. Los efectos se producen de manera aleatoria con una frecuencia proporcional a la dosis recibida. Este mecanismo permite explicar, como generalización de lo que ocurre a nivel molecular, los efectos que se producen a nivel sistémico, que tienen su aplicación más importante en la radioterapia, y la inducción de diversas formas de cáncer por radiación.

Como consecuencia de estos hechos, bien establecidos, se ha creado el paradigma de las radiaciones ionizantes que establece "que la exposición a la radiación es perjudicial, que lo es a todas las dosis y que, consecuentemente, no existen efectos a bajas dosis que no puedan ser previstos por los efectos a dosis altas" (SAGAN, 1987). Sin embargo, las respuestas biológicas son demasiado ricas en su complejidad para ser descritas mediante una única función. Si se examina la curva dosis-respuesta de componentes ambientales como vitaminas, luz solar u hormonas, se encuentran diferentes fenómenos a diferentes niveles de exposición, indicando que operan distintos mecanismos.

DOSIS POR RADIACTIVIDAD NATURAL

Al igual que otros productos químicos que son venenosos en concentraciones elevadas, existen en la naturaleza radiaciones y elementos radiactivos que producen dosis de energía depositada, dosis absorbida, que afecta a las personas, (QUINDOS, 1993). Los agentes más importantes por las dosis producidas son la radiación cósmica, la radiación gamma procedente del suelo y el radón existente en el aire (RODENAS, 1995). Todos ellos producen dosis de radiación que han sido medidas en distintos lugares del mundo obteniéndose tanto valores promedios como dosis correspondientes a valores extremos.

La radiación cósmica proviene del exterior de la Tierra e incide sobre las personas después de ser atenuada por la atmósfera terrestre. Debido a este efecto de atenuación, la dosis depositada es diferente en puntos situados al nivel del mar que en otros situados a mayor altura. Así, mientras que en los primeros la dosis promedio es de 0,40 mSv/año, en ciudades como La Paz, situada a 4.000 m, la dosis es de 1,80 mSv/año y, de la misma manera, las personas que viajan en avión reciben dosis que pueden llegar a los 0,02 mSv/h. A pesar de las diferentes dosis recibidas, no se han observado ninguno de los efectos típicos de las radiaciones ionizantes en las personas que reciben dosis mayores.

La radiación gamma procedente de la desintegración de elementos radiactivos naturales en el terreno incide sobre las personas produciendo en ellas una dosis promedio de 0,50 mSv/año. Sin embargo, cuando la concentración de isótopos radiactivos en el terreno es elevada las dosis son proporcionalmente más altas. Tales son los casos de los habitantes de algunas regiones de Brasil que llegan a recibir por esta causa 10 mSv/año. No se han observado efectos nocivos asociados con las radiaciones en los habitantes de estas regiones.

El radón 222 es un gas radiactivo que se produce por la desintegración del Ra 226 existente en el suelo, que difunde a través de éste y que se acumula en espacios cerrados como las viviendas. Produce una irradiación en las personas principalmente en el sistema respiratorio debido a la desintegración de sus descendientes que, vinculados a aerosoles atmosféricos, quedan retenidos en él. Las campañas de medidas de la concentración de radón en viviendas permiten calcular un valor promedio de la dosis a la población por esta causa de 1,20 mSv/año, lo que constituye la principal dosis por causas naturales. Igual que en el caso anterior se encuentran regiones donde la abundancia de radio en el suelo genera concentraciones de radón, y también de torón, más elevadas y dosis proporcionalmente más altas. Así, los habitantes de las regiones de alto nivel de radiación citadas anteriormente parecen recibir dosis de varias decenas o centenares de mSv/año.

Los estudios epidemiológicos realizados para demostrar la correlación entre concentración de radón en viviendas y frecuencia de cáncer de pulmón, el efecto esperado, han obtenido resultados contradictorios (COHEN, 1987). Se ha encontrado una correlación positiva entre radón y cáncer de pulmón en estudios realizados con poblaciones de mineros, (SAVITZ, 1984; BEIR IV, 1988), aunque el especial ambiente de trabajo de éstos hace dudosa la causalidad del gas radiactivo. Los estudios realizados en regiones de alto nivel de radiación no han obtenido correlaciones positivas entre dosis recibida por la población y frecuencia de distintos tipos de cáncer atribuíbles a la radiación.

EFECTOS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES A DOSIS BAJAS

Los resultados encontrados en los anteriores estudios epidemiológicos no son sorprendentes porque cuando se extrapolan a dosis próximas a las ambientales los efectos que se producen a altas dosis de radiación se obtienen frecuencias de aparición de efectos que son pequeñas, indetectables dentro de las debidas a causas naturales. Sin embargo, cuando se estudian a estos niveles de dosis efectos distintos de la muerte celular y de la generación de mutaciones se obtienen resultados que son cuantitativamente mucho mayores.

Las primeras indicaciones sobre efectos a bajas dosis de radiación se encuentran en estudios epidemiológicos de poblaciones expuestas. Así, en el estudio de correlación entre nivel de radiación y cáncer de pulmón en la India NAMBI, 1987, encuentra coeficientes negativos y estudiando grupos de radiólogos MATANOSKI, 1987, se pregunta si la radiación recibida produce en ellos mecanismos de protección. Más recientemente TUSCHL, 1995, encuentra una potenciación del sistema inmune, medida por distintos factores, en trabajadores de plantas nucleares contaminados por tritio, ampliando estudios anteriores y complementando los realizados sobre la capacidad inmunitaria de supervivientes de las explosiones de Hirosima y Nagasaki, (KATO, 1987; KUSUNOKI, 1988).

La experimentación celular o animal obtiene resultados más definidos. Este tipo de experimentación está muy condicionada por las posibilidades de medida de los distintos laboratorios y, consecuentemente, los efectos estudiados, inducidos por las radiaciones, han sido variados.

Los trabajos más antiguos sobre los efectos de bajas dosis de radiación sobre células estudian la motilidad de éstas, obteniendo que las radiaciones aumentan su movimiento ameboide, posiblemente como consecuencia de la disminución de la viscosidad protoplasmática (NAKASHIMA, 1926; HEILBRUMM, 1936). En la actualidad, mediante la técnica de formación de colonias visibles en placas Petri, es sencillo el estudio de la capacidad proliferativa de las células. Mediante ella se obtiene en distintos estudios realizados una estimulación positiva de las células irradiadas con crecimiento de las poblaciones superior a las no irradiadas. Particularmente interesantes son las experiencias con Paramecium de PLANEL, et al., 1987, que demuestran que la estimulación se produce en un intervalo de dosis, pareciendo que la radiación es básica para el desarrollo normal de las células.

De diferente tipo son las experiencias que usan técnicas electrofisiológicas. Basadas en observaciones de la variación del intercambio de agua y minerales por la radiación (LEHMANN, 1926), la técnica del voltage clamp permite medir flujos de iones a través de la membrana celular obteniendo

variaciones del potencial de membrana celular y notables flujos de potasio a través de ella como consecuencia de irradiaciones débiles (BARTH, 1991; KUO, 1993).

Los estudios más numerosos se realizan mediante experimentación animal y señalan un conjunto de efectos beneficiosos para la vida. Entre ellos son clásicos los trabajos de LORENZ, 1950, 1955, sobre la incidencia de distintos tipos de tumores y sobre la duración de la vida en animales. Estos estudios, continuados hasta la actualidad, indican una disminución de la frecuencia de aparición de tumores en animales irradiados con respecto a grupos control y un incremento de la duración de la vida (LESHER, 1965; HOCHLIGETI, 1982; LUCKEY, 1982; TOTTER, 1985; CONGDON, 1987). Recientemente se ha dado un paso más en la experimentación obteniéndose la remisión de tumores de mama por irradiación de ratones con bajas dosis (KHRAZI, 1994).

Relacionados con los resultados sobre efectos sobre tumores son los estudios que demuestran un incremento de la resistencia a las radiaciones o a la infección (TERZIAN, 1953; BAXTER, 1969), aunque los más numerosos actualmente son los relativos al efecto sobre el sistema inmune. En ellos el resultado encontrado es siempre la potenciación de la respuesta inmunitaria de los animales irradiados tanto a nivel hormonal como celular (ZAALBERG, 1973; MAKINODAN, 1990).

Todos estos resultados se corresponden con experiencias bien comprobadas e señalan un conjunto de acciones de las radiaciones ionizantes a bajas dosis distintas de las comprobadas a altas dosis de radiación.

EFECTOS EN LOS BALNEARIOS RADIACTIVOS

Los balnearios radiactivos se caracterizan por la existencia de radón en sus aguas en concentraciones elevadas. Cuando el agua aflora en el interior del balneario el radón se deemana dando lugar a concentraciones elevadas también en el aire (SOTO, 1991, 1995). Por distintos mecanismos, ingestión y respiración principalmente, penetra en el interior del cuerpo produciendo una dosis en los distintos tejidos corporales al desintegrarse conjuntamente con sus descendientes (PRATZEL, 1993). Aunque difícil de calcular, esta dosis puede ser estimada para un tratamiento típico (STEINHAUSLER, 1988; GOMEZ, 1994), como del orden de la recibida por todas las causas naturales en un período de un año, correspondiéndose con lo que hemos descrito como bajas dosis de radiación.

La irradiación producidas por la desintegración del radón en el interior del cuerpo es semejante a la producida por otros tipos de radiaciones. Consecuentemente los efectos producidos por el radón son semejantes a los descritos como correspondientes a bajas dosis de radiación. Sin embargo, el comportamiento químico del radón como gas noble hace que tienda a difundir de manera homogénea alcanzando concentraciones proporcionales a su solubilidad. Además, el radón produce una especial microdosimetría, distribución de energía en volúmenes pequeños (ROSSI, 1991), que hace que la irradiación de una población celular no sea homogénea. Por ello los efectos pueden tener algunas características distintas y parece adecuado su estudio directo.

Quizás debido a la instrumentación específica a utilizar, los estudios sobre los efectos del radón en bajas dosis son poco numerosos. Desde el punto de vista de la experimentación deben mencionarse los de MINTA, 1975, y los de KOCHANSKI, 1976, que estudian los efectos del radón sobre la mucosa oral y sobre el tejido pulmonar de conejos, respectivamente, obteniendo una estimulación en ambos casos. Igualmente los de TUSCHL, 1990, sobre la tasa de síntesis de DNA y sobre su reparación en células de poblaciones humanas irradiadas y los de DEETJEN, 1990, continuando los anteriores y aportando aspectos sobre el desarrollo de las membranas mitocondriales. También puede señalarse aquí nuestro trabajo sobre crecimiento de poblaciones celulares (SOTO, 1994), donde se demuestra que para dosis muy bajas células normales como los fibroblastos no sufren cambio en el crecimiento mientras que las células tumorales de mama sufren disminuciones importantes.

En contraste con la escasa experimentación existente, las observaciones sobre efectos específicos en los balnearios radiactivos son muy numerosas. Algunas, (SCHEMINSKI, 1965; GUSAROV 1966, 1971), representan descripciones generales sin referencia a los mecanismos que las producen, mientras que otros más recientes son observaciones referidas a un efecto concreto. Una buena descripción de los efectos que se producen en los balnearios radiactivos se encuentra en ARMIJO, 1994, de donde pueden resumirse como efectos sobre glándulas endocrinas, efectos sobre el sistema neurovegetativo, efectos sobre los elementos formes sanguíneos y acción metabólica general.

Después de lo expuesto anteriormente es posible intentar correlacionar los efectos horméticos de las

radiaciones estudiados con los efectos descritos en los balnearios radiactivos.

La acción sobre las glándulas endocrinas se manifiesta como una estimulación del sistema hipófiso-suprarrenal con aumento de la actividad estrogénica y tiroidea. Parece que esta acción se corresponde con el efecto estimulatorio a nivel celular de las bajas dosis. La mayor solubilidad del radón en los lípidos y la sensibilidad de estas glándulas puede producir acciones globales hormonales de notable intensidad.

Los efectos sobre el sistema neurovegetativo se manifiestan como una acción reguladora del tono, relajante y antiespasmódica, que afecta principalmente a los aparatos digestivo, respiratorio y circulatorio. Aquí parece existir una correspondencia con los efectos que producen las radiaciones a bajas dosis a nivel de membrana en las células nerviosas y musculares. La variación del potencial de membrana que se observa es una hiperpolarización que da lugar a una disminución de la frecuencia de los impulsos emitidos por la célula a la llegada de estímulos. Los aparatos que son afectados principalmente se corresponden con las principales vías de entrada del radón en el cuerpo y, por lo tanto, donde los efectos son más probables.

Los efectos sobre los elementos formes sanguíneos se manifiestan en el aumento del número de células y en el incremento de la capacidad fagocitaria de los leucocitos. Estos efectos parecen claramente la manifestación a nivel celular del fenómeno más general de estimulación del sistema inmunitario. Aunque no se conocen los mecanismos de la estimulación de la respuesta inmune el hecho está comprobado en la experimentación animal tanto a nivel celular como hormonal.

Por fin, la acción metabólica general se manifiesta de manera compleja relacionada con la respuesta a determinadas hormonas y con la utilización de la glucosa por las células para producir energía. Esta acción parece estar relacionada con los efectos en las glándulas endocrinas y, sin duda, lo está con el mecanismo estimulatorio general de las radiaciones. La mayor capacidad proliferativa de las células depende criticamente de la energía obtenida en el metabolismo y existen células en las que éste se hace a partir de la glucosa basicamente. La distinción entre estas células y aquellas otras que pueden utilizar otros compuestos químicos justificaría la protección contra el cáncer que se produce en estados de bajo aporte energético combinado con radiaciones ionizantes.

Parece, por tanto, que existe una buena correlación entre los efectos estudiados a bajas dosis de radiación y los que se observan en los balnearios radiactivos. Esta correlación justifica y aclara los efectos terapéuticos que se producen en estos últimos. Sin pretender que todos los efectos posean causas posibles de establecer a nivel celular, por supuesto deben darse efectos globales, cabe añadir aquí la necesidad de una mayor experimentación celular y animal para ampliar el conocimiento de los fenómenos básicos que inducen las radiaciones ionizantes a bajas dosis.

BIBLIOGRAFIA

ARMIJO, M.; SAN MARTIN, J. *"Curas balnearias y climáticas. Talasoterapia y Helioterapia"*. Madrid. Ed. Complutense. 1994.

BARTH, C.; STARK, G. *"Radiation inactivation of ion channels formed by gramicidin A."* Biochimica et Biophysica Acta, 1991, 1.066, 54-58.

BAXTER, R. C.; BLAIR, H. A. *"Recovery and overrecovery from acute radiation injury as a function of age in Drosophila"*. Radiat. Res. 1969, 39, 345-350.

BEIR IV. *"The commitees's analysis of four cohhorts of miners"*. En: Health risk of radon. New York. Ed. National Academic Press. 1988.

CALABRESE, E. J.; MC CARTHY, M. E.; KENYON, E. *"The occurrence of chemically induced hormesis*. Health Physics, 1987, 52, 5, 531-541.

COHEN, B. L. *"Tests of the linear, no-threshold dose-response relationship for high-LET radiation*. Health Physics, 1987, 52, 5, 629-636.

CONGDON, C. C. *"A review of certain low-level ionizing radiation in mice and guinea pigs"*. Health Physics, 1987, 52, 593-598.

DEETJEN, J. *"Los fundamentos científicos de los tratamientos terapéuticos en Bad Gastein y Bad Hofgastein"*. Inform. Sem. Salzburg, 1990, 1-4.

GOMEZ-AROZAMENA, J. *"Medida de niveles de radiactividad en aguas. Estimación de las dosis de radiación producidas"*. Tesis. U. Cantabria. 1994.

GREMY, F.; PERRIN, J. *"Elements de biophysique II"*. Paris. Ed. Flammarion. 1977.

GUSAROV, I. *"The current status of research in the field of alpha therapy (en rus)"*. Vopr. Kurotol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult. 1966, 31, 6, 481-487.

GUSAROV, I.; OBROSOV, A. N. *"Mechanics of the biological therapeutic effect of radon procedure (en ruso)"*. Vopr. Kurotol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult. 1971, 36, 5, 387-392.

HEILBRUNN, L.; MAZIA, D. *"The action of radiation on living protoplasm"*. En: Biological Effects of Radiation. New York. Ed. Mc Graw Hill. 1936.

HOCH-LIGETI, C.; CONGDON, C. C.; DERINGER, M. K.; STRANDBERG, J. D.; SASS, B.; STEWART, H. L. *"Primary tumors and adenomatosis of the lung in untreated and in irradiated guinea pigs"*. Toxicol. Pathol. 1982, 10, 1-11.

ILIAKIS, G. *"The mutagenicity of alpha particles in Ehrlich ascites tumor cells"*. Radiat. Res. 1984, 99, 52-58.

KATO, H.; SCHULL, W. J.; AWA, A.; AKIYAMA, M.; OTAKE, M. *"Dose-response analyses among atomic bomb survisors exposed to low level radiation"*. Health Physics, 1987, 52, 5, 645-652.

KHARAZI, A. I.; JAMES, S. D.; TAYLOR, J.M.G.; LUBINSKI, J. M.; NAKAMURA, L. T.; MAKINODAN, T. *"Combined chronic low dose radiation-caloric restriction: A model for regression of spontaneous mammary tumor"*. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1994, 28, 3, 641-647.

KOCHANSKI, W.; MINTA, P.; KOCHANSKA, I. *"Histologic changes in pulmonary tissues of rabbits from inhaled radon 222"*. Med. Prev. 1976, 27, 353-359.

KUO, S. S.; SAAD, A. H. KOONG, A. C.; HAHN, G. M.; GIACCIA, A. J. *"Potassium channel activation in response to low doses of gamma irradiation involves reactive oxygen intermediates in nonexcitatory cells"*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993, 90, 908-912.

KUSUNOKI, Y.; AKIYAMA, M.; KYOIZUMI, S.; BLOOM, E. S.; MAKINODAN, T. *"Age related alteration in the composition of immunocompetent blood cells in atomic bomb survivors"*. Int. J. Radiat. Biol. 1988, 53, 189-198.

LEHMANN, F.; WELS, P. *"The effect of X radiation on the permeability of red blood cells to electrolytes"*. Pfluegers Arch. Gesamte Physiol. Menschen Tiere, 1926, 2, 628-632.

LESHER, S.; SACHER, G. A.; GRAHN, D.; HAMILTON, K.; GALLESE, A. *"Survival of mice uncer duration-of-life exposure to gamma rays"*. Radiation Res. 1965, 24, 239-277.

LORENZ, E. *"Some biological effects of long continued irradiation"*. Am. J. Roengenol. and Radium Therapy, 1950, 63, 176-185.

LORENZ, E,; HOLLCROFT, J. W.; MILLER, E.; CONGDON, C. C.; SCHWEISTHAL, R. *"Long term effects of acute and chronic irradiation in mice"*. J. Natl. Cancer Inst. 1955, 15, 1.049-1.058.

LUCKEY, T. D. *"Hormesis with ionizing radiation"*. Boca Raton. USA. CRC Press. 1980.

LUCKEY, T. D. *"Physiological benefits from low levels of ionizing radiation"*. Health Physics, 1982, 43, 771-789.

MAKINODAN, T,; JAMES, S. J. *"T cell potenciation by low dose ionizing radiation: Possible mecanisms"*. Health Physics, 1990, 59, 1, 29-34.

MATANOSKI, G, M.; STERNBERG, A.; ELLIOT, E. A. *"Does radiation exposure produce a protective effect among radiologists?"*. Health Physics, 1987, 52, 5, 637-644.

MINTA, A.; MINTA, P.; KOCHANSKI, W. *"The effect of radon 222 on the oral mucosa of rabbits"*. Czas Stomatol. 1975, 28, 615-620.

NAKASHIMA, Y. *"An experiment on the fundamental effect of biologic radiation"*. Strahlentherapie, 1926, 24, 1-6.

NAMBI, K.S.V.; SOMAN, S. D. *"Environmental radiation an cancer in India"*. Health Physics, 1987, 52, 5, 653-658.

PLANEL, H.; SOLEILHAVOUP, J. P.; TIXADOR, R. *"Influence on cell proliferation of backgraund radiation or exposure to very low, chronic gamma radiation"*. Health Physics, 1987, 52, 5, 571-578.

PRATZEL, H. G. *"Acción de las aguas mineromedicinales. Efectos generales de las aplicaciones tópicas"*. Bol. Soc. Esp. Hidrol. Med. 1993, 3, 33-38.

QUINDOS, L. S.; FERNANDEZ, P. L.; SOTO, J. *"Exposure to natural sources of radiation in Spain. Nucl"*. Tracks Radiat. Meas. 1993, 21, 2, 295-298.

RITTER, M. A.; CLEAVER, J. E.; TOBIAS, C. A. *"Higth LET radiations induce a large proportion of non-rejoining DNA breaks"*. Nature, 1977, 266, 653-655.

RODENAS, C. *"Estudio de las fuentes de radiación natural en España. Estimación de dosis a la población"*. Tesis. U. Cantabria. 1995.

ROSSI, H. H.; ZAIDER, M. *"Elements of microdosimetry"*. Medical Physics, 1991, 18, 6, 1.085-1.092.

SAGAN, L. A. *"What is hormesis and why haven't we heard about it before?"* .Health Physics, 1987, 52, 5, 521-526.

SANCHEZ-REYES, A. *"Efectos celulares de la radiación: Modelos de curvas de supervivencia celular a las radiaciones"*. Bol. Soc. Esp. Fis. Med. 1994, 2, 6-13.

SAVITZ, D. A, *"Review of epidemiologic studies of Hanford workers: Cancer risk and low level radiation"*. En: Health effects of low level radiation. Norwalk. USA. Ed. WR Hendee. 1984.

SCHEMINSKI, F. *"The scientific bases for Gastein cure (en alemán). Wien"*. Klin. Wochenschr. 1965, 77, 31, 533-537.

SHADLEY, J. D.; WHITLOCK, J. L.; ROTMENSCH, J.; ATCHER, R. W.; TANG, J,; SCHWARTZ, J. L. *"The effects of radon daugther alpha particle irradiation in K1 and xrs-5 CHO cell lines"*. Mutat. Res. 1991, 248, 73-83.

SOTO, J.; FERNANDEZ, P. L.; QUINDOS, L. S.; DELGADO, M. T. *"Radón 222 en balnearios"*. Bol. Soc. Esp. Hidrol. Med. 1991, 2, 101-104.

SOTO, J.; QUINDOS, L. S.; COS, S.; SANCHEZ-BARCELO, E. *"Estudio in vitro de los efectos del Rn 222 en dosis balneoterápicas sobre células tumorales humanas"*. Bol. Soc. Esp. Hidrol. Med. 1994, 3, 133-137.

SOTO, J.; FERNANDEZ, P. L.; QUINDOS, L. S.; GOMEZ-AROZAMENA, J. *"Radioactivity in spanish spas"*. The Science of the Total Environment, 1995, 162, 187-192.

SOUTHAM, C. M.; EHRLICH, J. *"Effects of extract of western red-cedar heartwood on certain wood decaying fungi in culture"*. Phytopatology, 1943, 33, 517-525.

STEINHAUSLER, F. *"Radon spas: Source term, doses and risk assessment"*. Radiation Protection Dosimetry, 1988, 24, 1/4, 257-259.

TERZIAN, L. A. *"The effect os X irradiation on the inmunity of mosquitoes to malarial infection"*. J. Immunol. 1953, 71, 202-209.

TOTTER, J. R. *"Food restriction, ionizing radiation and natural selections"*. Mechanisms of Aging and Development, 1985, 30, 261-271.

TUSCHL, H.; KOVAC, R.; WOTTAWA, A. *"T lymphpcyte subsets in occupationally exposed persons"*. Int. J. Radiat. Biol. 1990, 58 (4), 651-659.

TUSCHL, H.; STEGER, F.; KOVAC, R. *"Occupational exposure and its effect on some inmene parameters"*. Health Physics, 1995, 68, 1, 59-66.

ZAALBERG, O. B.; MEUL, V. A.; ROSSI, G. *"The effects of X irradiation on the appearance of antibody forming cells in mouse spleen following the injection of sheep erythrocytes"*. Eur. J. Immunol. 1973, 3, 698-705.