

# CONVEGNO dBA 2010

## WORKSHOP AIRM Radiazioni e gravidanza Modena, 06 ottobre 2010

### RADIAZIONI E TERATOGENESI

Ottenga F.<sup>1</sup>, Traversa F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Associazione Italiana di Radioprotezione Medica (AIM)

<sup>2</sup> Sezione di Medicina del Lavoro – Università degli Studi di Genova

#### 1. Premessa.

L'irradiazione prenatale costituisce un evento di particolare "criticità". I conseguenti problemi medici, psicosociali ed etici vengono a determinare situazioni caratterizzate da notevole complessità e da molteplici e differenziati coinvolgimenti.

Nella consolidata distinzione nosologica dei danni radioindotti in non stocastici (deterministici o reazioni tissutali avverse) e in stocastici (probabilistici), la gestione radioprotezionistica dei primi può avvalersi di conoscenze radiobiologiche e radiopatologiche consolidate e tali da consentire, con sufficiente chiarezza, scelte mirate e giustificate.

Infatti la presenza di una dose-soglia (omologata su base sperimentale in ambito internazionale a 100 mGy) consente di assicurare la prevenzione totale di tali effetti, ricomprendendo di fatto la vasta gamma delle pratiche diagnostiche in Radiologia, comportanti in massima parte dosi molto inferiori a tale livello.

Del tutto diversa è la situazione legata alle pratiche di Radioterapia, le cui dosi possono raggiungere livelli di grave lesività per l'embrione/feto. Al riguardo gli organismi scientifici internazionali di Radioprotezione, e in particolare l'ICRP 84 (2000) stabilisce quanto segue: " Con dosi al feto in eccesso di 500 mGy può esserci un danno significativo, la cui entità e tipologia è in funzione della dose e del periodo di gravidanza. Con dosi al feto tra i 100 e i 500 mGy le decisioni sull'interruzione di gravidanza dovrebbero essere basate sulle circostanze individuali".

La cultura teratologica è ormai ben nota e, associata ad una informazione opportunamente recepita dai protagonisti coinvolti a vario titolo negli eventi "irradiazione" e "contaminazione" in utero, può garantire corrette soluzioni. E' comunque da verificare che tali presupposti fondamentali siano posti in essere e costantemente richiamati laddove questi accadimenti possano rappresentare un rischio reale.

Per completezza merita anche tener conto che rischi di danno simile possono incidere sui casi di gravidanza nella popolazione "non esposta a radiazioni" (con ciò intendendo "esposta al solo fondo naturale", come afferma l'ICRP).

## **2. Irradiazione in utero.**

La ICRP ha pubblicato negli anni numerosi studi sui danni eventualmente indotti dalle radiazioni ionizzanti nel personale esposto per ragioni professionali e nella popolazione; un particolare riguardo è sempre stato rivolto nello studio di eventuali danni nei bambini sottoposti a irradiazione prima della nascita.

I primi dati sugli eventuali danni da irradiazione dell'embrione e del feto nei lavoratori professionalmente esposti si trovano nella ICRP 60 (1990). Nella ICRP 88 (2002) si valuta la possibilità di danno nelle varie fasi dello sviluppo embrionale, sia prima dell'impianto in utero, sia durante la fase di organogenesi, quando si assiste ad una spiccata proliferazione cellulare. Se in questo momento dello sviluppo la cellula presenta una elevata radiosensibilità che spesso porta a morte l'embrione, altrettanta radiosensibilità si apprezza nel periodo di differenziazione e dell'emigrazione cellulare quando le alterazioni indotte, anche se compatibili con la sopravvivenza dell'embrione, generano gravi malformazioni e deficit funzionali.

Nella ICRP 90 (2003) sono riportati i dati sperimentali ottenuti su topi e ratti irradiati e si valutano gli effetti in relazione alla dose assorbita ed al periodo gestazionale in cui questa è avvenuta: si cerca poi una possibile correlazione fra la dose assorbita e comparsa di effetti a distanza. Anche in questa pubblicazione viene ancora ribadita l'elevata radiosensibilità degli embrioni e dei feti nei mammiferi e soprattutto nell'uomo.

Ogni anno per motivi medici o per lavoro sono esposte alle radiazioni ionizzanti migliaia di donne gravide; diventa perciò particolarmente importante cercare di fissare una dose soglia al di sotto della quale non siano prevedibili alterazioni del nascituro; la mancanza di informazioni sicure è spesso causa di ansia e di non necessarie interruzioni di gravidanza. Se per alcune pazienti l'esposizione può essere indispensabile, in molti casi invece può essere non corretta, esponendo così il nascituro ad un ingiustificato rischio.

Uno dei quesiti più frequenti in caso di gravidanza è quello che molti lavoratori professionalmente esposti e medici non specialisti si pongono: *"E' corretto esporre una donna gravida a pratiche che utilizzano sorgenti ionizzanti per diagnostica e/o terapia?"*. In genere istintivamente si risponde negativamente. Vi sono però situazioni in cui non è possibile evitare l'irradiazione materna e quindi fetale.

## **3. Contaminazioni in utero.**

Nel 1987 l'ICRP ha istituito una Commissione per valutare i dati dosimetrici in relazione all'età delle persone irradiate e ai modelli di distribuzione di alcuni particolari radionuclidi, pubblicando una serie di lavori con i coefficienti di dose per l'introduzione di radiofarmaci per via digestiva e inalatoria, sia nelle persone del pubblico che nei lavoratori professionalmente esposti. I dati sono stati distribuiti nelle pubblicazioni 53 (1987), 56 (1989), 67 (1993), 68 (1994a), 69 (1995a), 71 (1995b), 72 (1996a), 73 (1996b). Nella pubblicazione n. 88 del 2002 si valuta la dose all'embrione ed al feto per le stesse categorie di persone.

La dose di radiazioni al prodotto del concepimento in tutte le sue fasi di sviluppo fino alla nascita, dovuta a contaminazione materna, comprende quella derivante dal trasferimento attraverso la

placenta delle sostanze introdotte nella madre e quella dovuta all'irradiazione da radiofarmaci (l'ICRP 88 ne considera 31) depositati nei tessuti materni, anche prima della gravidanza, e nella placenta stessa. La Commissione espone i modelli per calcolare i coefficienti di dose all'embrione ed al feto qualora la donna gravida sia o sia stata esposta al rischio di contaminazione, accidentale o per motivi professionali.

Nelle prime 8 settimane di gestazione la dose all'embrione può essere paragonata a quella dell'utero materno, vista la piccola massa (circa 10 grammi); successivamente la dose al feto può essere ipotizzata simile a quella dell'utero materno solo per le sostanze che non superano la placenta. Se invece i radionuclidi attraversano la membrana placentare bisogna calcolare la dose ai singoli organi e tessuti fetali in relazione al loro sviluppo, e quindi al loro peso e alla loro funzionalità.

Un primo generico approccio alla dosimetria si può ottenere rapportando la concentrazione totale dei nuclidi presenti nella madre ( $C_M$ ) rispetto a quella del feto ( $C_F$ ) e della placenta ( $C_{PL}$ ), quando le sostanze non la superano, rapporto che viene di solito valutato per i singoli elementi nelle persone contaminate e nell'animale da esperimento, talora utilizzando anche composti chimici diversi ma con simili modelli di distribuzione e di metabolismo. Questo rapporto è di solito pari a 1 o inferiore; però per alcuni elementi come il trizio, il carbonio e il selenio può fisiologicamente aumentare, senza mai superare il 2, a seconda dell'epoca gestazionale o dal momento in cui è avvenuta la contaminazione. Sono stati creati modelli biocinetici e dosimetrici per ogni radionuclide, che consentono di valutare la dose all'embrione e al feto da contaminazione materna.

Quando un radionuclide viene introdotto dalla madre, sia in forma acuta che cronica, e supera la membrana placentare, sia alla madre che al prodotto di concepimento deriva un eguale aumento della dose globale ed il rapporto  $C_F/C_M$  resta pari all'unità. Quando invece il contaminante presente nel sangue materno non supera la placenta si ha un aumento anche importante della dose in questa sede, mentre quella al feto può essere paragonata a quella dell'utero.

#### **4. Effetti di irradiazione e contaminazione in utero.**

L'embrione e il feto sono sensibili alle radiazioni ionizzanti e, come avviene anche nell'esposizione agli altri agenti fisici e ad agenti chimici, questa sensibilità è variabile in funzione dello stadio dello sviluppo.

*Prima dell'impianto dell'embrione* (nella specie umana al 9° giorno dalla fecondazione) gli effetti di una irradiazione sono del tipo "tutto o nulla". Questi effetti possono infatti determinare la morte dell'embrione (che può passare inosservata perché la donna non sa ancora di essere incinta) o, in alternativa, non avere conseguenze sullo sviluppo e sulla sopravvivenza postnatale che possono quindi risultare del tutto normali (nella fase di pre-impianto la morte di una o alcune cellule, non ancora differenziate, può non essere grave).

*Nel periodo di morfogenesi*, compreso fra il 9° giorno e la fine del 2° mese di gravidanza, si formano gli abbozzi dei vari organi e tessuti. In corrispondenza della fase di differenziazione e di organizzazione di ciascun tessuto è presente un'elevata radiosensibilità e in questa fase l'irradiazione può indurre più facilmente la comparsa di malformazioni (teratogenesi) per mutazioni indotte, probabilmente, sui siti omeotici.

*Durante la fase fetale* (dall'inizio del 3° mese fino al termine della gravidanza) la frequenza e la gravità delle malformazioni diminuiscono, mentre risulta rilevante il rischio di uno sviluppo difettoso del sistema nervoso centrale che resta radiosensibile per una buona parte di questo periodo. L'insieme delle osservazioni sull'uomo, e precisamente i dati di Hiroshima e Nagasaki, mostrerebbero che la sensibilità alle radiazioni ionizzanti del cervello del feto è massima fra l'8° e la 26° settimana di concepimento. Durante questo periodo, i neuroblasti (elementi precursori dei neuroni) si moltiplicano in maniera esponenziale e migrano nella sede definitiva che è la corteccia cerebrale. Una irradiazione può interferire con questi complessi meccanismi evolutivi e quindi determinare un ritardo mentale. La sensibilità del sistema nervoso è minore di circa 4 volte tra la 16° e la 25° settimana dal concepimento ed è trascurabile o assente prima dell'8° settimana e dopo la 25° settimana.

Gli effetti deterministici o reazioni tissutali avverse da esposizioni mediche nella gestante per dosi di radioterapia sono le seguenti:

- Microcefalia
- Ritardo nella crescita
- Ritardo mentale
- Spina bifida
- Piede deforme bilaterale
- Difetti di ossificazione delle ossa craniche
- Deformità delle estremità superiori
- Idrocefalia
- Alopecia del cuoio capelluto
- Strabismo divergente
- Cecità alla nascita

Dalla rassegna della letteratura dei casi di irradiazione pelvica con raggi X di donne gestanti, dosi elevate (2,5 Gy) somministrate all'embrione di 1 o 2 settimane dal concepimento non hanno prodotto verosimilmente gravi anomalie nella maggior parte dei bambini portati a termine, pur considerando che un numero significativo di embrioni può essere stato abortito o riassorbito. L'irradiazione fra la 3° e l'11° settimana di gestazione può determinare gravi anomalie in molti organi nella maggior parte di bambini esposti.

L'irradiazione tra l'11° e la 16° settimana di gestazione può produrre alcune anomalie agli occhi, dello scheletro e degli organi genitali; sono presenti frequentemente ritardo di crescita, microcefalia e ritardo mentale.

L'irradiazione del feto tra la 16° e la 20° settimana di gestazione può determinare una microcefalia di lieve grado, ritardo mentale e rallentamento della crescita.

L'irradiazione dopo la 30° settimana di gestazione probabilmente non produce importanti anomalie strutturali responsabili di gravi handicap, ma può causare disabilità funzionali.

In breve, nonostante la sensibilità dell'embrione e del feto all'irradiazione sia presente in gradi molto variabili durante tutto il periodo di gestazione, lavori scientifici recenti confermano che il danno principale può essere il ritardo mentale. Nell'uomo la soglia degli effetti di natura deterministica sull'organogenesi (malformazioni), calcolata sulla base dei dati ottenuti sugli animali da esperimento, è stata stimata intorno a 0,1 Gy; al di sotto di tale dose, non dovrebbe essere apprezzabile alcun ritardo mentale. ( tab. 1).

Tabella 1. *Dosi minime per la comparsa di alcuni effetti deterministici dopo l'irraggiamento prenatale*

Età embrionale /fetale (settimane)	Dosi minime (mGy)		
	Aborto	Malformazioni gravi	Ritardi mentali
0 - 2	100		
3 -7	100; 250 – 500	200 – 500; 50 – 250	
8 – 15	100; > 500		100-300
16 – 25	> 500		300
Fino a termine	> 1000		

Da: NRPB, 1990; Otake M. et al., 1996; Sikov M.R. et al., 1992.

Nel periodo compreso tra la terza settimana dal concepimento e la fine della gestazione appare probabile che l'esposizione alle radiazioni possa determinare effetti stocastici che si esprimono come aumento delle probabilità di neoplasie (soprattutto leucemie) in epoca postnatale. I dati disponibili, provenienti dalle osservazioni di madri esposte a Hiroshima e Nagasaki e di madri sottoposte ad esami radiodiagnostici in gravidanza, non sono univoci e sussistono notevoli incertezze interpretative.

L'ultima pubblicazione ICRP (la 103 del 2007) non porta molte novità rispetto alla pubblicazione 90 del 2003. Recenti studi hanno confermato la potenziale letalità dell'irradiazione dell'embrione nel periodo del preimpianto. Le malformazioni dovute ad irradiazioni nel periodo dell'organogenesi e il ritardo mentale per irradiazione fra l'8° e la 15° settimana (nell'ICRP 60/90 questo periodo era esteso, sebbene con minor probabilità, fino alla 26° settimana) restano fenomeni deterministici, con soglia di 100 mSv per le malformazioni e di 300 mSv per il ritardo mentale. L'unica conseguenza che le operatrici esposte alle radiazioni ionizzanti debbono temere è l'effetto cancerogeno nella progenie: è confermato che esso possa verificarsi, senza soglia, per irradiazione in tutto il periodo di gravidanza, e manifestarsi non solo nell'infanzia, ma in tutto l'arco della vita.

## 5. Radioprotezione dell'embrione e del feto.

Il Sistema di Radioprotezione ha portato in questi anni ad una netta diminuzione delle dosi in tutte le pratiche diagnostiche, sia radiologiche che medico-nucleari, recepite dalle legislazioni nazionali e internazionali. Le precauzioni radioprotezionistiche vanno considerate soprattutto nelle donne in età fertile che debbano sottostare a procedure diagnostiche o a trattamenti radioterapici come raccomandato dalle ICRP 60/90, 90/03 e 103/07.

Il primo provvedimento operativo, indipendente dall'età della paziente, deve tenere presente il rapporto rischio/beneficio, valutando la reale necessità della procedura e le possibili alternative non irradianti. Inoltre sarà cura dello specialista valutare la possibilità di uno stato di gravidanza o con l'anamnesi (regola dei 10 giorni, come raccomandato dalla RNPB del 1985) o con test di laboratorio. Se la paziente è gravida e non è possibile posporre l'indagine si dovrà procedere con l'obiettivo dell'ottimizzazione, come previsto dal D.Lgs. 230/95, in modo da erogare al feto la minor dose possibile, realizzando una prestazione efficace secondo la filosofia ALARA.

In un documento della European Commission del 1998 sono riportate le dosi al feto relative ad alcuni esami radiologici e di medicina nucleare del Regno Unito (Tab. 2)

Tabella 2. *Dati al feto relative ad esami radiologici e di medicina nucleare nel Regno Unito.*

ESAME	DOSE AL FETO (mSv).
<b>Radiodiagnostica convenzionale</b>	Valori medio e massimo
Addome	1,4 - 4,2
Apparato digerente	1,1 - 5,8
Clisma opaco	6,8 - 24
Colonna Lombare	1,7 - 10
Colonna toracica	< 0,01
Cranio	<0,01
Pelvi	1,1 - 4
Torace	<0,01
Urografia	1,7 - 10
<b>Tomografia computerizzata</b>	
Addome	8 - 49
Torace	0,06 - 0,96
Testa	<0,005
Pelvi	25 - 79
Pelvimetria	0,2 - 0,4
<b>Medicina Nucleare</b>	
Angiocardioscintigrafia <sup>99m</sup> Tc	3,4 - 3,7
Polmonare perfusionale <sup>99m</sup> Tc	0,2 - 0,4
Polmonare ventilatoria <sup>99m</sup> Tc	0,3 - 1,2
Scintigrafia ossea <sup>99m</sup> Tc	3,3 - 4,6
Scintigrafia renale <sup>99m</sup> Tc	1,5 - 4,0
Scintigrafia tiroidea <sup>99m</sup> Tc	0,7 - 1,6
Scintigrafia perfusionale miocardica <sup>201</sup> Tl	3,7 - 4,0

Da: European Commission, 1998.

Le dosi riportate indicano chiaramente che non esiste la possibilità di induzione di effetti deterministici, mentre possono essere presenti danni di tipo stocastico specie con procedure "ad alta dose", quali gli esami TAC dello scavo pelvico ed alcuni studi baritati.

Per quanto concerne la diagnostica medico-nucleare va attentamente valutato il metabolismo del radiofarmaco impiegato, con l'uso di programmi di calcolo, quali ad esempio quelli disponibili presso il Centro Informazioni di Dosimetria Interna (RIDIC) dell'Istituto di Scienza ed Educazione di Oak Ridge (ORISE), onde poter calcolare la dose fetale corrispondente a ciascuna indagine.

Vanno poi messi in atto tutti gli artifici atti ad accelerare l'eliminazione del radio farmaco, dai più banali, come l'aumento della diuresi somministrando liquidi o lo svuotamento frequente della vescica, o il ricorso alla somministrazione di farmaci, come il perclorato di potassio che blocca la captazione tiroidea sia del <sup>99m</sup>Tc sia dei vari isotopi dello Iodio.

Dopo l'esposizione sarà bene far calcolare al fisico specialista la dose al feto ed informare la paziente dei possibili rischi, tenendo conto del periodo della gravidanza e del tipo di esame. Per la quasi totalità degli esami non si pone il problema di una eventuale interruzione della gravidanza mentre questa possibilità va sempre presa in considerazione in caso di irradiazione all'utero superiore a 100 mGy, soglia minima per gli effetti deterministici (European Commission, 1998).

Diverso è ovviamente l'approccio che si deve avere in caso di dosi terapeutiche, tanto più che nella maggior parte dei casi si tratta di terapie con  $^{131}\text{I}$ , che attraversa liberamente il filtro placentare. Mentre in trattamenti per ipertiroidismo durante il primo trimestre di gravidanza ignorata non sono state evidenziate complicazioni né incrementi di anomalie fetali, in caso di trattamenti per carcinoma tiroideo con dosi superiori ai 3,7 GBq l'interruzione di gravidanza appare inevitabile. Fondamentale risulta infine il rispetto dell'intervallo irradiazione-concepimento, come suggerito dalla Commissione Europea ( Tab. 3).

Tab. 3. Intervallo irradiazione-concepimento suggerito per evitare di superare 1 mSv all'embrione.

	INTERVALLO (mesi)
Metabolismo $^{59}\text{Fe}$ (0,4 MBq)	6
Imaging tumorale con $^{131}\text{I}$ MIBG (20 MBq)	2
Ricerca metastasi con $^{131}\text{I}$ (30 MBq)	4
Scintigrafia surrenalica con $^{75}\text{Se}$ (8 MBq)	12
Terapia dell'ipertiroidismo con $^{131}\text{I}$ (> 800 MBq)	4
Terapia del carcinoma tiroideo $^{131}\text{I}$ (> 5 GBq)	4

Da: European Commission, 1998.

## 6. Conclusioni.

Premesso che le metodiche diagnostiche, e soprattutto terapeutiche, che implicano l'impiego di radiazioni ionizzanti vanno, se possibile, eseguite quando la paziente può ragionevolmente escludere lo stato di gravidanza, è da considerarsi la possibilità di "urgenze " diagnostiche o terapeutiche e va sempre valutato il rapporto rischio/beneficio sia per la madre che per il nascituro.

Come abbiamo visto non vi è alcun esame radiologico o medico-nucleare che raggiunga la soglia per i danni deterministici o reazioni tissutali avversi (100mSv). Questo deve essere ben presente quando si informano le pazienti, specie se donne gravide, sulle conseguenze di una pratica, senza nascondere gli eventuali rischi ma dimostrando anche i vantaggi che ne possono derivare.

Per quanto concerne la contaminazione in senso stretto si devono attentamente valutare l'epoca della gravidanza e le caratteristiche del radiofarmaco da impiegare, privilegiando sempre quello con minore emivita effettiva e che possibilmente non filtri attraverso la placenta. Per i radionuclidi a lunga emivita fisica, come il  $^{75}\text{Se}$  ed il  $^{59}\text{Fe}$ , o in caso di terapia radiometabolica, va prestata particolare attenzione, raccomandando alla paziente un congruo intervallo di tempo fra l'irradiazione e il concepimento, in modo da salvaguardare il nascituro dal rischio di danni stocastici, sempre meno probabili quanto più è lungo l'intervallo suddetto.

Si ricordano le raccomandazioni fornite dalle ICRP 60/90, 90/03 e 103/07 sulle esposizioni mediche delle donne gestanti:

- "... L'esposizione dell'embrione nelle prime tre settimane dopo il concepimento non dà probabilmente luogo ad effetti deterministici o stocastici nel bambino nato vivo. Dopo la mancanza di una mestruazione una paziente probabilmente sa, o almeno sospetta, di essere gravida, e quindi le necessarie informazioni su una possibile gestazione possono, e

devono, essere ottenute dalla paziente stessa. In mancanza dell'ultima mestruazione attesa, e di altre informazioni al riguardo, bisogna ritenere che la donna sia gravida. Procedure diagnostiche o terapeutiche che comportino esposizione dell'addome di donne potenzialmente gestanti debbono essere evitate, a meno che non sussistano forti indicazioni cliniche...."

- "... I criteri per il controllo dell'esposizione professionale delle donne non gestanti sono gli stessi che per gli uomini. La Commissione non raccomanda altri limiti di dose per esposizione professionale delle donne in generale...."
- "... Una volta che sia stata diagnosticata la gravidanza, il prodotto di concepimento deve essere protetto adottando un limite di dose equivalente all'addome della donna di 2 mSv per il restante periodo di gravidanza, limitando l'introduzione di radionuclidi a circa 1/20 degli A.L.I. La Commissione sottolinea che l'adozione del suo sistema di protezione, ed in particolare l'uso di vincoli di dose correlati alla sorgente, garantirà in genere in maniera adeguata il rispetto di tali limiti, senza la necessità di particolari restrizioni al lavoro delle donne gestanti. In tali condizioni, il criterio principale è che il tipo di lavoro non comporti una probabilità significativa di dosi o di introduzioni accidentali elevate. I lavori con dosi e rischi elevati, dai quali le donne gestanti dovrebbero essere escluse, devono essere definiti dalle autorità di controllo...."

Gli articoli 69 e 111 del D. Lgs. 230/95, vigente in Italia, così recitano:

- "... Ferma restando l'applicazione delle norme speciali concernenti la tutela delle lavoratrici madri, le donne gestanti non possono svolgere attività che le esponano al rischio di superare i limiti di dose stabiliti per i lavoratori non esposti ai sensi dell'art. 96 (1 mSv)..."
- "... E' fatto obbligo alle lavoratrici di notificare al datore di lavoro il proprio stato di gestazione, non appena accertato..."
- "... E' altresì vietato adibire le donne che allattano ad attività comportanti un rischio di contaminazione..."
- "... Nelle donne con gravidanza dichiarata non è consentito alcun impiego a scopo diagnostico delle radiazioni ionizzanti che comporti l'esposizione dell'embrione o del feto salvo situazioni di urgenza oppure casi di necessità accertata da parte del medico curante. In tale secondo caso, il medico specialista effettua l'esame diagnostico previa, quando possibile, valutazione dosimetrica da parte del fisico specialista..."

### **Riferimenti bibliografici essenziali.**

- American College of Radiology: *ACR practice guideline for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation*. ACR practice Guideline, 15, 2008.
- Brent R.L.: *Saving lives and changing family histories: appropriate counseling of pregnant women and men and women of reproductive age, concerning the risk of diagnostic radiation exposure during and before pregnancy*. Am. J. of Obstetrics & Gynecology, 4, 24, 2009.
- Commissione Europea: *Linee Guida per la protezione del nascituro e del bambino irradiati a seguito dell'esposizione a scopo medico del genitore*. Protezione dalle radiazioni 100. Direzione Generale Ambiente, 2000.
- Decreto Legislativo 17 marzo 1995, n. 230: *Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale – Serie generale- n. 136 del 13 Giugno 1995*.
- Decreto Legislativo 26 marzo 2001, n. 151. *Testo Unico delle disposizioni legislative in materia di tutela e sostegno della maternità e paternità, a norma art. 15 legge 08 marzo 2000, n. 53*. G.U. n. 96 - 26 aprile 2001.
- De Santis M. et al.: *Ionizing radiations in pregnancy and teratogenesis. A review of literature*. *Reproduct. Toxicol.*, 20, 323, 2005.



- Health Protection Agency, Royal College of Radiologists and College of Radiographers: *Protection of pregnant Patient during diagnostic medical exposures to ionizing radiation*, 2009.
- ICRP Publication 56: *Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides. Part. 1.* Annals of the ICRP, 20(2), 1989.
- ICRP Publication 60: *Recommendations of the ICRP.* Annals of the ICRP, 31(1-3), 1991a.
- ICRP Publication 67: *Age- dependent doses to members of the public from intake of radionuclides. Part 2. Ingestion dose coefficients.* Annals of the ICRP, 23(3-4), 1993.
- ICRP Publication 68: *Dose coefficients for intake of radionuclides by workers.* Annals of the ICRP, 24(4), 1994a.
- ICRP Publication 72: *Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides. Part. 5. Inhalation dose coefficients.* Annals of the ICRP, 26(1), 1996a.
- ICRP Publication 88: *Doses to embryo and fetus from intakes of radionuclides by the mother.* Annals of the ICRP, 31(1-3), 2002
- ICRP Publication 90: *Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus).* Annals of the ICRP, 33, 2003.
- ICRP Publication 103: *Recommendation of the ICRP.* Annals of the ICRP, 37(2-3), 2007.
- NRPB: *Diagnostic medical exposures: exposure to ionizing of pregnant women.* Documents of NRPB 4(4), 1, 1990.
- Otake M. et al.: *Threshold for radiation related severe mental retardation in prenatally exposed A-bomb survivors: a reanalysis.* Int. J. Radiat, Biol., 70(6), 755, 1996.
- Righi E.: *Il rischio stocastico somatico.* Convegno su Radiazioni e Gravidanza. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, settembre 2009.
- UNSCEAR, Vol. 1: *Effects of Ionizing Radiation.* Report to General Assembly, Scientific Annexes, 2006.  
[http://www.unscear.org/docs/reports/2006/07\\_82087\\_report\\_annex\\_A\\_2006\\_Web\\_corr.pdf](http://www.unscear.org/docs/reports/2006/07_82087_report_annex_A_2006_Web_corr.pdf)