

KERNFORSCHUNGSZENTRUM

KARLSRUHE

KFK-27



AUGUST 1960

KFK 27

INSTITUT FÜR STRAHLENBIOLOGIE

STUDIEN ZUR QUANTITATIVEN STRAHLENBIOLOGIE

31. OKT. 1960
KERNREAKTOR
Bau- und Betriebs-Gesellschaft m. b. H.
Zentralbücherei

K. G. ZIMMER



KERNREAKTOR

BAU- UND BETRIEBS-GESELLSCHAFT M. B. H.

KARLSRUHE

AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN UND DER LITERATUR

ABHANDLUNGEN DER
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHEN KLASSE
JAHRGANG 1960 · NR. 3

Studien zur quantitativen Strahlenbiologie

von

KARL GÜNTER ZIMMER

Mit 40 Abbildungen im Text

VERLAG DER
AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN UND DER LITERATUR IN MAINZ
IN KOMMISSION BEI FRANZ STEINER VERLAG GMBH · WIESBADEN

Vorgetragen in der Plenarsitzung am 1. August 1959,
zum Druck genehmigt am selben Tage, ausgegeben am 14. August 1960.

DRUCK: L. C. WITTICH, DARMSTADT

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und kurze historische Übersicht	5
a) Grundlegende Beobachtungen	5
b) Hypothesen der direkten Wirkung	8
2. Allgemeine formale Treffer-,„Theorie“	11
a) Ein- und Mehrtreffervorgänge bei einfachem Treffbereich.	12
b) Ein- und Mehrtreffervorgänge bei unterteiltem Treffbereich.	16
c) Einfluß der biologischen Variabilität	21
d) Analyse der Intensitätsabhängigkeit.	25
e) Möglichkeiten der Vortäuschung von Eintrefferkurven	29
f) Schlußfolgerungen mit Beispielen	33
3. Treffbereichs-,„Theorie“	38
a) Konkretisierung des formalen Begriffs Treffereignis	38
b) Formaler Treffbereich, wahrer Treffbereich und Wirkungswahrscheinlichkeit	43
c) Analyse des Einflusses der räumlichen Ionisationsdichte (des linearen Energie-Transfers)	45
d) Intra- und intermolekulare Energieübertragung	49
e) Schlußfolgerungen mit Beispielen	52
4. „Theorien“ der Wirkung durch diffusible Agentien	54
a) Übersicht	54
b) Wirkung ionisierender Strahlen auf wäßrige Lösungen	56
c) Biologische Wirkungen der in Wasser durch ionisierende Strahlen gebildeten Agentien	58
d) Schlußfolgerungen	63
5. Ansätze zur weiteren Entwicklung	64
a) Die Methode der Mikrowellenspektroskopie und ihre Bedeutung für die Strahlenbiologie	64
b) Freie Radikale als Zwischenstufe zwischen Strahlenabsorption und beobachtbarem biologischen Effekt	71
c) Anregungen, Ionisationen, Triplettzustände oder Polarisierungseffekte als frühe Glieder der Ereigniskette	81
6. Schlußbemerkungen	82

Die Seitenzahlen des Inhaltsverzeichnisses und der Verweisungen beziehen sich auf die Paginierung am unteren Seitenrand.

1. Einleitung und kurze historische Übersicht

a) Grundlegende Beobachtungen

Zwar ist die Wirkung des Sonnenlichts auf Organismen bereits im Altertum bekannt gewesen, wie aus überkommenen Schriften hervorgeht; aber es hat im Vergleich zu anderen Zweigen der Wissenschaft erstaunlich lange gedauert, bis auch nur erste Ansätze zu quantitativen strahlenbiologischen Untersuchungen experimenteller und theoretischer Art gemacht wurden. Dies ist um so merkwürdiger, als bereits in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts durch Aufstellung des Grotthus-Draperschen Prinzips eine der wesentlichsten Voraussetzungen für erfolgreiche Arbeit auf diesem Gebiet geschaffen wurde: die Erkenntnis, daß nur absorbierte, nicht aber reflektierte oder transmittierte Strahlung Wirkungen hervorzubringen vermag.

Doch erst mit der Entdeckung der sogenannten durchdringenden oder ionisierenden Strahlen, also der Röntgenstrahlung und der Strahlungen der radioaktiven Stoffe, am Ende des 19. Jahrhunderts begann die Strahlenbiologie, Interesse zu finden, und erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts erschienen quantitative Untersuchungen über dieses Gebiet. Um nur einige der frühen Arbeiten zu nennen, erwähnen wir die Versuche an Kröten- und Froschspermien (BARDEEN 1908), an Kaninchenspermien (REGAUD und DUBREUIL 1908) aus dem Reiche der Zoologie und die umfangreichen Untersuchungen an Pflanzenzellen (GAGER 1908, GUILLEMINOT 1908). Dabei sei hervorgehoben, daß die drittgenannte Arbeit von GAGER (1908) mit 278 Seiten bereits ein Buch und damit wohl die erste Monographie über Strahlenbiologie darstellt.

Seitdem fanden bekanntlich Röntgen- und Radiumstrahlungen Verwendung in unzähligen Versuchen auf den verschiedensten Gebieten der Biologie und der Medizin. Einen Eindruck von der Menge des publizierten Materials gewinnt man aus den sorgfältigen und umfassenden bibliographischen Studien auf dem Gebiet der botanischen Strahlenbiologie (SPARROW 1958), die allein für den Forschungszweig der Wirkung ionisierender Strahlungen auf Pflanzen im Zeitraum von 1896–1955 eine

Zahl von 2839 Arbeiten verzeichnen und einen Anstieg von etwa 5 auf etwa 200 Arbeiten pro Jahr für dieses Teilgebiet und für den genannten Zeitraum nachweisen. Entsprechend der Zahl der Arbeiten ist heute eine solche Fülle von Einzel Tatsachen auf dem Gebiet der Strahlenbiologie bekannt, daß eine Darstellung nur in Form eines mehrbändigen Handbuchs möglich ist (HOLLAENDER 1955). Leider ist es auch mittels eines solchen Handbuchs schwer, einen Überblick zu gewinnen, da die Systematisierung, die Herausarbeitung allgemeiner Gesichtspunkte und die Schaffung überzeugender Deutungen, besonders in den letzten Jahren mit der Sammlung von Befunden nicht Schritt halten konnten.

Hier soll nun versucht werden, im allgemeinen ohne Eingehen auf Einzelbefunde, ein Bild von der Entwicklung, dem Stand und den Zukunftsaussichten gerade einiger Deutungsversuche zu geben. Auch dabei werden wir uns noch einige weitere Beschränkungen auferlegen müssen, indem wir uns im wesentlichen mit Studien zur quantitativen Strahlenbiologie unter Anwendung ionisierender Strahlungen befassen, ein Gebiet, zu dem wir selbst seit etwa 25 Jahren Beiträge leisten konnten.

Eine allgemein anerkannte Definition des Gebietes der quantitativen Strahlenbiologie scheint allerdings nicht zu existieren, und es ist hier nicht der Ort, diese Frage im einzelnen zu diskutieren. Immerhin können wir feststellen, daß in der Vergangenheit praktisch alle Ergebnisse, die zur Formulierung quantitativer Hypothesen in der Strahlenbiologie geführt haben, an biologischen Einheiten ohne Nervensystem und ohne komplizierte Physiologie gewonnen wurden. Auch heute ist es noch sehr schwer, zur Prüfung quantitativer Hypothesen höhere Pflanzen oder Tiere zu verwenden, so wünschenswert eine bessere Einsicht in die Strahlenwirkungen auf höhere Organismen aus mancherlei Gründen wäre.

Sobald nun quantitative strahlenbiologische Untersuchungen der eben charakterisierten Art durchgeführt wurden (meist bestanden sie in der Festlegung einer Abhängigkeit eines biologischen Effekts von dem Betrage der absorbierten Strahlenenergie, also von der sogenannten Strahlen-Dosis), ergab sich die Notwendigkeit der quantitativen Analyse und der Aufstellung von Hypothesen über den Wirkungsmechanismus. Dies insbesondere deshalb, weil schon sehr schnell zwei Beobachtungen gemacht wurden, deren Deutung keineswegs auf der Hand lag. — Übrigens möchten wir sofort darauf hinweisen, daß wir auch jetzt noch über keine allgemein angenommene geschlossene Deutung dieser Beobachtungen verfügen, obwohl inzwischen etwa 50 Jahre vergangen sind und eine, wie erwähnt, außerordentlich große Zahl von Untersuchungen durchgeführt und veröffentlicht wurde.

Die erste der beiden schwer verständlichen Beobachtungen bestand und besteht darin, daß so außerordentlich kleine Energiebeträge erhebliche biologische Wirkungen hervorbringen, wenn die Übertragung der Energie an das biologische Material durch ionisierende Strahlung erfolgt. Um diese Tatsache sinnfällig zu machen, sind viele Analoga erdacht worden, z. B., daß der in einer Tasse Tee als Wärme enthaltene Energiebetrag für einen Menschen tödlich ist, wenn er nicht als thermische Energie des Tees, sondern etwa als Röntgenstrahlung zugeführt wird. Ein derartiger Befund erscheint interessant genug, um jeden Arbeitsaufwand zu rechtfertigen, der zu seiner Erklärung erforderlich sein könnte. Dabei liegt nach unserer Meinung das Interesse sowohl in der erwähnten Beobachtung und ihrer Erklärung als auch in der Hoffnung begründet, auf diesem Wege tiefer in das Wesen der Lebensvorgänge einzudringen.

Die zweite der schwer verständlichen Beobachtungen steht in engem Zusammenhang mit den Versuchen, die zu ihrer Erhebung führten. Diese wurden meist in der Weise durchgeführt, daß Populationen biologischer Einheiten, z. B. Bakterien, bestrahlt und der Bruchteil derjenigen Individuen bestimmt wurde, die nach einer bestimmten Dosis einen bestimmten Effekt zeigten. Dabei hatte man frühzeitig erkannt, daß solche Versuche nur dann von Wert sein konnten, wenn die Population hinsichtlich aller biologischer Parameter, wie etwa Größe und Alter der Individuen, so homogen wie möglich war. Entsprechende Versuche mit Giften (Desinfektionsmitteln, allgemein chemischen Agentien) hatten meist Dosis-Effekt-Kurven von der Art ergeben, daß bis zu einer bestimmten „Schwellenwert-Dosis“ praktisch kein Effekt und dann nach steilem Anstieg 100% Effekt gefunden wurden. Bestrahlungsversuche hingegen führten in vielen Fällen zu Dosis-Effekt-Kurven, die langsam bis zu 100% ansteigen und oft keinerlei Schwellenwert erkennen ließen (Abb. 1). Bezüglich der Versuche mit chemischen Agentien war der Unterschied zwischen Schwellenwert- und 100%-Dosis üblicherweise als Auswirkung einer unvermeidlichen biologischen Variabilität (Streuung der

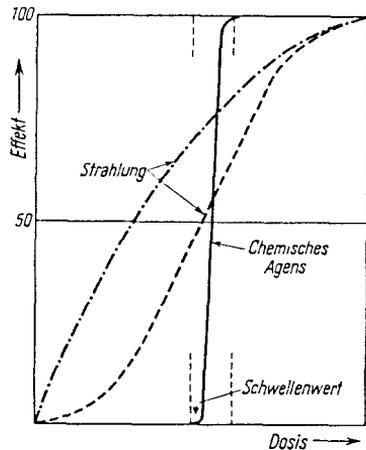


Abb. 1. Schematische Darstellung von Dosis-Effekt-Kurven für Gift- und Strahlenwirkungen.

Empfindlichkeit) angesehen worden, obwohl auch andere Gesichtspunkte zur Diskussion kamen (RAHN 1929, 1931). Die Ergebnisse der Bestrahlungsexperimente legten jedoch eine Deutung auf diese Weise nicht nahe, da die Anwendung einer analogen Überlegung eine recht ungewöhnliche Variation biologischer Parameter zu erfordern schien. Erst in letzter Zeit lassen sehr eingehende Untersuchungen, die z. T. noch im Gange sind, Zweifel daran aufkommen, ob die eben erwähnten Überlegungen aus der Anfangszeit der Strahlenbiologie wirklich stichhaltig waren. Wir werden auf diese Frage unten noch zurückkommen. Zunächst führten gerade die Befunde über die Form der Dosis-Effekt-Kurven, die einer plausiblen Deutung nicht zugänglich schienen, zu einem gänzlich neuen Gedanken: der Anwendung quantenphysikalischer Überlegungen auf biologische Probleme. Dieser Gedanke hat sich als Arbeitshypothese in allgemeiner Form außerordentlich bewährt; denn es unterliegt keinem Zweifel mehr, daß auf diesem Wege modernes physikalischen Denken mit der Biologie in Kontakt kam und daß die dadurch eingeleitete Synthese der beiden Fächer ungewöhnlich fruchtbar war. Hier interessieren uns vorerst die Anfänge dieser Entwicklung, die vor knapp 4 Jahrzehnten in die Strahlenbiologie eingeführten Hypothesen der direkten Wirkung.

b) Hypothesen der direkten Wirkung

Etwas voreiligen Vorbildern folgend, nennt man diese und andere Hypothesen auf dem Gebiet der Strahlenbiologie allgemein Theorien. Es besteht auch kaum Aussicht, solche Gewohnheit abzuändern, aber man sollte sich stets vor Augen halten, daß wir bisher über keine Theorie verfügen, mittels deren wir die Beobachtungen befriedigend und quantitativ erklären könnten. Dennoch werden wir zur Vermeidung von Mißverständnissen dem allgemeinen Gebrauch Rechnung tragen und an geeigneter Stelle im folgenden oft die Bezeichnung Theorie verwenden, auch wenn es sich nach unserer Meinung um Hypothesen handelt.

Die erste Hypothese, durch welche moderne physikalische Begriffe in die Strahlenbiologie und damit in die Biologie eingeführt wurden, war die „Treffertheorie“ (DESSAUER 1922, 1931, 1933, 1954). Nach dieser Vorstellung soll die Form der beobachteten Dosis-Effekt-Kurven von der Tatsache herrühren, daß die Absorption von Strahlung nicht ein kontinuierlicher, sondern ein gequantelter Prozeß ist, der einem nach POISSON benannten statistischen Gesetz folgt. Gemäß der mathematischen Formulierung dieses Gedankens (BLAU und ALTENBURGER 1922)

sollte der zur Beobachtung stehende Effekt in einer biologischen Einheit aus einer makrophysikalisch homogen bestrahlten Population dann eintreten, wenn in dieser Einheit eine Minimal-Zahl von Absorptions-Ereignissen (Treffer genannt) erfolgt ist. Tatsächlich konnte eine starke Ähnlichkeit zwischen den beobachteten Dosis-Effekt-Kurven und den Kurven festgestellt werden, die für das Eintreten bestimmter Anzahlen von Absorptionsereignissen bei bestimmten Dosen und mit bestimmten Wahrscheinlichkeiten berechnet wurden. Bei diesen Berechnungen war die unvermeidliche biologische Variabilität des Versuchsmaterials zunächst bewußt nicht berücksichtigt worden. Über die Bedeutung dieser Approximation ist viel diskutiert worden (ZIMMER 1941, 1943). Wir werden später eingehend auf dieses Problem zurückkommen.

Eine sehr wesentliche Entwicklung trat einige Jahre später ein, als nicht nur die Gedankengänge der Treffertheorie unabhängig nochmals entwickelt, sondern auch zur Treffbereichstheorie weitergeführt wurden (CROWTHER 1924, 1926, 1927, 1938). Der wesentliche Punkt dieser Arbeiten bestand in der Erkenntnis, daß man aus der Dosis-Effekt-Kurve ein Volumen, den Treffbereich, berechnen kann, in dem während der Bestrahlung mit einer bestimmten Dosis die geforderte Anzahl von Treff-Ereignissen mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit eintritt. Ein Vergleich der Treffer- mit der Treffbereichstheorie zeigt, daß erstere weitgehend formalistisch und sehr ähnlich der Theorie der Reaktionskinetik in der Chemie ist (PUCK 1952). Die Treffbereichstheorie andererseits setzt voraus, daß zunächst ein wohldefiniertes physikalisches Ereignis als Treffer gewählt wird. Der in der ursprünglichen Version der Theorie betrachtete dreidimensionale Treffbereich kann nur dann berechnet werden, wenn die Dosis in Zahl von Absorptionsereignissen bezogen auf die Einheit des Volumens oder der Masse angegeben wird, wobei man zwischen einer ganzen Reihe von physikalischen Prozessen als Absorptionsereignissen wählen kann, z. B. Ionisation, Anregung, Primärionisation etc. Analog kann auch ein zweidimensionaler Treffbereich (effektiver Wirkungsquerschnitt) berechnet werden, wenn man die Dosis in Teilchendurchgängen durch die Flächeneinheit angibt. Jedenfalls muß bei Anwendung der Treffbereichstheorie stets das Treffereignis klar definiert werden, wodurch dann oft die weitere Analyse erleichtert wird (TIMOFÉEFF-RESSOVSKY und ZIMMER 1947).

An dieser Stelle mag ein nach dem eben Ausgeführten fast selbstverständlicher Hinweis dennoch ausdrücklich angeführt werden: Viele Mißverständnisse und verfehlte Diskussionen könnten erspart werden, wenn auch im deutschen Sprachgebrauch die Treffer- und die Treff-

bereichs-Theorie ebenso klar auseinandergehalten würden, wie dies im Englischen mit 'hit'- und 'target-theory', im Französischen mit 'théorie d'atteinte' und 'théorie de la cible' und im Russischen mit 'teoriya popadaniya' und 'teoriya mischeni' seit langer Zeit geschieht.

Eine sehr wichtige und an Aktualität immer noch zunehmende Anwendung der eben kurz skizzierten Treffbereichstheorie wurde wieder einige Jahre später geschaffen (HOLWECK und LACASSAGNE 1930, HOLWECK 1938). Unter dem Namen ultramicrométrie statistique wurde ein Verfahren vorgeschlagen, Bestrahlungsmethoden zur Größenbestimmung biologischer Einheiten oder Strukturen zu verwenden, in der Annahme, daß den aus Bestrahlungsversuchen berechneten Treffbereichen im allgemeinen biologische Strukturen oder funktionelle Einheiten entsprechen, möglicherweise von solcher Kleinheit, daß sie auf anderem Wege nicht meßbar sind. Es muß hier darauf hingewiesen werden, daß diese Hypothese der statistischen Ultramikrometrie stillschweigend voraussetzt, daß jeder im Treffbereich erfolgende Treffer auch zu dem zur Beobachtung stehenden Effekt führt (Wirkungswahrscheinlichkeit 1). Über die Wirkungswahrscheinlichkeit ist a priori nichts bekannt, sie ist auch schwer bestimmbar. Immerhin können durch Versuche mit Strahlungen verschiedener räumlicher Ionisationsdichte (verschiedener linearer Energieübertragung) Anhaltspunkte gewonnen werden (LEA 1940, 1946, POLLARD 1953, POLLARD, GUILD, HUTCHINSON und SETLOW 1955, ZIMMER 1943).

Wir haben oben schon kurz erwähnt, daß die Treffertheorie eine Erklärungsmöglichkeit für die zunächst schwer verständlich erscheinende Form der Dosis-Effekt-Kurven in der Strahlenbiologie zu bieten schien. Darüber hinaus eröffnete die Treffbereichstheorie einen Weg zur Deutung der Tatsache, daß Strahlung so wirksam bezüglich der Hervorbringung biologischer Effekte ist. Falls nämlich diese durch Energieübertragung an kleine Treffbereiche verursacht werden sollten und nicht durch Energieabgabe an die Gesamtheit des biologischen Materials, kann man leicht den Unterschied der Wirkung von Strahlung und z. B. von Wärme erkennen. Infolge der statistischen Natur der Strahlenabsorption können auch bei Zufuhr kleiner Energiebeträge zum Gesamtmaterial kleine Treffbereiche in statistischer Verteilung verhältnismäßig große Energiemengen erhalten. Diese Vorstellung wird durch den von DESSAUER geprägten Ausdruck Punktwärme gut illustriert.

Offensichtlich bleibt aber auch dann noch die Frage zu lösen, welche Vorgänge durch diese lokalisierte Energiezufuhr hervorgerufen werden. Die mit dem Ausdruck Punktwärme anfangs verbundene Vorstellung von einer lokalen Hitzedenaturierung von Eiweiß als anschließendem

Folgeprozeß hat sich zunächst kaum stützen lassen. Viele Autoren sehen durch die lokale Energieübertragung ausgelöste chemische Reaktionen als wahrscheinlicher an (CROWTHER 1938, HOLTHUSEN 1924, LEA 1946). Doch wurden auch andere Vorgänge in Erwägung gezogen wie durch Quantensprünge verursachte intramolekulare Umlagerungen (TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, ZIMMER und DELBRÜCK 1935), Ladungstrennung (READ 1949, 1951) und Polarisierungseffekte (PLATZMAN und FRANCK 1958). In letzter Zeit erkannte man, daß bei der Untersuchung dieses Problems die Bildung freier organischer Radikale nicht vernachlässigt werden darf, deren Entstehen durch Bestrahlung biologischen Materials sich nachweisen ließ (ZIMMER, EHRENBERG und EHRENBERG 1957, HOWARD-FLANDERS 1958, HOWARD-FLANDERS and MOORE 1958, ZIMMER 1959). Gerade diese Fragen stellen die nach unserer Meinung augenblicklich aktuellsten Probleme der quantitativen Strahlenbiologie dar: denn hier ist, wie wir unten zeigen werden, ein Fortschritt zu erhoffen.

2. Allgemeine formale Treffer-, „Theorie“

Nachdem im vorhergehenden Kapitel über die Grundgedanken und über die historische Entwicklung einiger Hypothesen zur quantitativen Strahlenbiologie in Form einer verhältnismäßig kurzen Übersicht gesprochen worden ist, soll in diesem und in den folgenden Kapiteln der jetzige Stand der Hypothesen dargestellt werden. Es erscheint zweckmäßig, dabei zunächst rein formal vorzugehen und weder bezüglich der bestrahlten „Einheiten“ und der Strahlenart spezielle Annahmen zu machen, noch die Begriffe „Treffereignis“ und „Treffbereich“ zu konkretisieren. Der Grundgedanke der Treffertheorie läßt sich dann allgemein so ausdrücken: Die zur Untersuchung stehende „Reaktion“ tritt bei einer bestimmten aus einer großen Anzahl bestrahlter „Einheiten“ ein, wenn in einzelnen Einheiten eine zu bestimmende Zahl („Trefferzahl“) von „Treffereignissen“ erfolgt ist. Da der Bereich, in dem die „Treffereignisse“ erfolgen müssen, mit dem Volumen der „Einheit“ nicht identisch zu sein braucht, kann man jeder „Einheit“ einen (oder mehrere) „Treffbereiche“ zuschreiben. Mit diesen rein formalen Begriffen ist es, wie wir sehen werden, möglich, eine allgemeine formale Treffertheorie aufzubauen, die besonders auch zur Untersuchung des Einflusses gewisser, in der Grundvorstellung zunächst vernachlässigter Faktoren geeignet ist, wie zum Beispiel der biologischen Variabilität und der Bedeutung der Strahlenintensität. Andererseits erlaubt erst die später

vorzunehmende Konkretisierung der formalen Begriffe in physikalischer, chemischer und biologischer Hinsicht ein tieferes Eindringen in den Reaktionsmechanismus.

a) Ein- und Mehrtreffervorgänge bei einfachem Treffbereich

Wir wollen, um eine klare Grundlage zu schaffen, mit einem (nicht realisierbaren) Gedankenexperiment beginnen: Wird eine Anzahl N_0 von untereinander in jeder Hinsicht gleichen biologischen Einheiten in einem makrophysikalisch homogenen Strahlungsfeld bestrahlt und werden dadurch im bestrahlten Medium irgendwelche mikrophysikalischen Ereignisse („Treffers“, zum Beispiel Anregungen oder Ionisationen) erzeugt, so kann man erwarten, daß in einer biologischen Einheit vom Volumen V cm³ nach einer Bestrahlung mit der Dosis D (gemessen in „Treffern“ je cm³) $V \cdot D$ „Treffers“ stattfinden. Da die Strahlung aber mikrophysikalisch nicht homogen ist und die Absorptionsereignisse (Treffereignisse) statistisch verteilt und voneinander unabhängig erfolgen, ist für diesen Fall POISSONS Verteilungsgesetz anwendbar. Danach ist die Wahrscheinlichkeit dafür, daß im Volumen V genau n Treffer erfolgen, wenn die erwartete Zahl von Treffern $V \cdot D$ beträgt,

$$[(VD)^n \exp(-VD)]/n!. \quad (2; 1)$$

Die Wahrscheinlichkeit, daß in einer Einheit kein Treffer ($n = 0$) stattfindet, ergibt sich hieraus zu

$$\exp(-VD) \quad (2; 2)$$

und damit die Anzahl N aus der Zahl N_0 der Bestrahlten, die nach einer Dosis D noch keinen Treffer erhalten haben, zu

$$N = N_0 \exp(-VD). \quad (2; 3)$$

Durch Summation analoger Ausdrücke für diejenigen Einheiten, die $n = 1, 2, 3$ usw. Treffer erhielten, findet man für die Zahl derjenigen, in denen nicht mehr als $n-1$ Treffer erfolgten,

$$N = N_0 \exp(-VD) [1 + VD + (VD)^2/2! + (VD)^3/3! + \dots + (VD)^{n-1}/(n-1)!] \quad (2; 4)$$

oder

$$N/N_0 = \exp(-VD) \sum_{k=0}^{n-1} (VD)^k/k!. \quad (2; 5)$$

Der Bruchteil derer, die nach einer Dosis D mindestens n Treffer erhielten, ist demnach

$$N^*/N_0 = 1 - \exp(-VD) \sum_{k=0}^{n-1} (VD)^k/k!. \quad (2; 6)$$

Die etwas mühevoll numerische Auswertung von (2; 6) wird durch eine Tafel überflüssig, die Poissonkurven für einen sehr großen Bereich von Werten für V , D und n enthält (THORNDIKE 1926).

Der Verlauf der nach (2; 6) berechneten Kurven zeigt große Ähnlichkeit mit vielen der Kurven, die man erhält, wenn man die Abhängigkeit einer quantitativ meßbaren biologischen Strahlenwirkung von der Dosis darstellt. Es lag daher nahe zu prüfen, ob die der Gleichung (2; 6) zugrunde liegende statistische Verteilung der Absorptionsereignisse auch für den Verlauf von Dosis-Effekt-Kurven strahlenbiologischer Vorgänge maßgebend sei. Voraussetzung einer quantitativen Prüfung sind aber noch genauere Angaben über die in (2; 6) eingehenden Größen. Das Experiment liefert für eine bestimmte Strahlendosis zunächst den Reaktionsbruchteil N^*/N_0 , während die Trefferzahl n und das Volumen V aus der Kurvenform abgeleitet werden müssen, da n unbekannt ist und V keineswegs mit dem Volumen der bestrahlten biologischen Einheit übereinzustimmen braucht, wie wir es für unser Gedankenexperiment bisher angenommen haben. Aus diesem Grunde wollen wir zunächst rein formal V durch v ersetzen und

$$N^*/N_0 = 1 - \exp(-vD) \sum_{k=0}^{n-1} (vD)^k/k! \quad (2; 7)$$

schreiben, womit wir annehmen, daß nicht jeder in das Volumen V der bestrahlten Einheit fallende Treffer als solcher wirkt, sondern jeder in einem Volumen v erfolgende, das wir wegen seiner rein formalen Bedeutung als formalen Treffbereich bezeichnen. Physikalisch betrachtet stellt der formale Treffbereich v ein räumliches Analogon zum Begriff „Wirkungsquerschnitt“, also ein „Wirkungsvolumen“ dar. Auf diese Zusammenhänge kommen wir später noch ausführlich zu sprechen.

Hier haben wir zunächst die Aufgabe, aus einer (2; 7) folgenden Reihe von Wertepaaren die Trefferzahl n und den formalen Treffbereich v zu bestimmen. Hierfür ist es zweckmäßig, sich zuerst aus Abb. 2 mit dem Verlauf der Trefferkurven vertraut zu machen. Für die Trefferzahl $n = 1$ liegt entsprechend Gleichung (2; 3) eine reine Exponentialkurve vor, während bei größeren Trefferzahlen der Verlauf S-Form aufweist. Im halblogarithmischen Raster (Abb. 3) ist die Eintrefferkurve eine Gerade, die Mehrtrefferkurven sind dagegen nach oben gekrümmt. Zur Bestimmung der Trefferzahl und des formalen Treffbereichs kann man sich

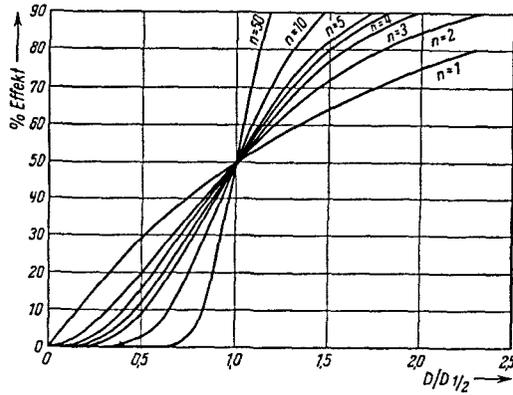


Abb. 2. Dosis-Effekt-Kurven, berechnet nach dem einfachen Poisson-Ansatz (2; 7), im linearen Raster.

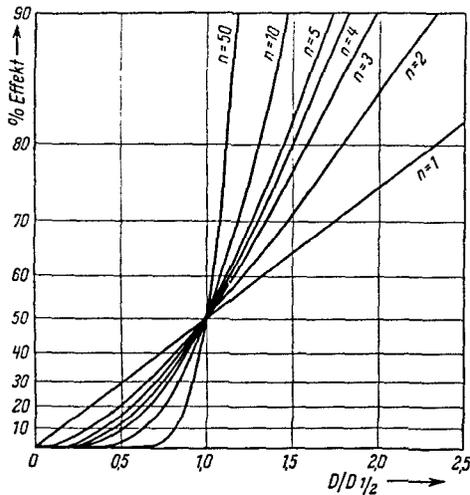


Abb. 3. Dosis-Effekt-Kurven, berechnet nach dem einfachen Poisson-Ansatz (2; 7), im halblogarithmischen Raster.

zweier ausgezeichneten Punkte der Kurven bedienen, von denen der erste, der Wendepunkt mit der Abszisse D_w mathematisch wohldefiniert, aber praktisch oft schwer feststellbar ist. Der zweite ausgezeichnete Punkt, für den $N^*/N_0 = 1/2$ ist und dessen Abszisse mit $D_{1/2}$ (Halbwertsdosis) bezeichnet wird, ist praktisch stets leicht bestimmbar, und auch mathematisch kann ihm eine gewisse Bedeutung zugeschrieben werden (FURCH 1939).

Da, wie oben bereits erwähnt, der Wendepunkt der Dosis-Effekt-Kurven praktisch oft schwer oder gar nicht festlegbar ist, verzichten wir hier auf Beschreibung des historisch ersten Verfahrens zur Bestimmung von n und v aus der Wendepunktdosis (Mme. CURIE 1929). Viel leichter kann n aus der Halbwertsdosis $D_{1/2}$ und der Tangentenrichtung bei $D_{1/2}$ erhalten werden (JORDAN 1938). Es gilt (vgl. Abb. 4)

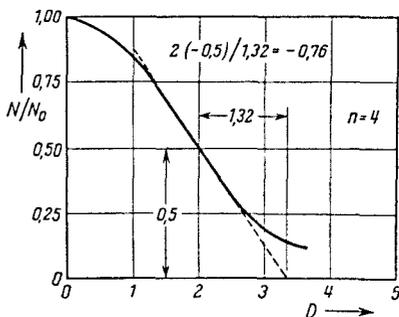


Abb. 4. Schematische Darstellung der Bestimmung der Trefferzahl aus der Tangentenneigung bei der Halbwertsdosis $D_{1/2}$.

$$D_{1/2} [d(N/N_0)/dD]_{D_{1/2}} = - (n - 1/3)^n \exp - (n - 1/3)/(n - 1)! \quad (2; 8) \\ = - f(n),$$

wobei für $n = 2 \quad 3 \quad 4 \quad 5 \quad 6$

$$f(n) = 0,53 \quad 0,66 \quad 0,76 \quad 0,89 \quad 0,97$$

während für $n \geq 7$ die Stirlingsche Näherung

$$n! \approx n^n \exp - n \sqrt{2 n \pi}$$

genügend genau und

$$f(n) \approx \sqrt{n/2\pi}$$

ist. Zur Berechnung von v dient eine zunächst empirisch gefundene (GLOCKER 1932) und später näher begründete (FURCH 1939) Beziehung:

$$v = (n - 1/3)/D_{1/2} \text{ für } n \geq 2. \quad (2; 9)$$

Neben diesem rechnerischen Verfahren zur Ermittlung von n (und anschließend von v) ist die graphische Methode sehr bequem, nach der man in ein Netz mit vorher eingezeichneten Trefferkurven die Versuchsergebnisse einträgt und feststellt, für welche Trefferzahl die Übereinstimmung am besten ist. Voraussetzung für die erfolgreiche Durchführung dieses Verfahrens ist, daß man als Abszisse nicht die Dosen D , sondern deren Verhältnis zur Halbwertsdosis, also $D/D_{1/2}$ wählt, wie das in den Abb. 2 und 3 geschehen ist, da man nur bei dieser Abszissentheilung die Krümmung genau vergleichen kann (GLOCKER 1927, 1933).

Beispiele für die Güte der Übereinstimmung zwischen experimentell erhaltenen und berechneten Dosis-Effekt-Kurven finden sich zahlreich

in der strahlenbiologischen Literatur (siehe zum Beispiel ZIMMER 1943 oder Abb. 16–84 in TIMOFÉEFF-RESSOVSKY und ZIMMER 1947). Doch muß, wie schon früher in anderen Arbeiten, so auch hier nachdrücklich darauf hingewiesen werden, daß auch eine gute Übereinstimmung zwischen beobachteten und berechneten Kurven noch keinen Beweis für die Richtigkeit der im vorliegenden Abschnitt am Gedankenexperiment entwickelten Deutung darstellt. Zur Erbringung eines Beweises ist vielmehr die Prüfung zahlreicher weiterer Parameter unerlässlich (LEA 1946). Es erscheint jedoch nicht zweckmäßig, auf diese Frage hier bereits im einzelnen einzugehen, da sich viele der wesentlichen Gesichtspunkte bei der folgenden Weiterentwicklung der formalen Treffertheorie von selbst ergeben.

b) Ein- und Mehrtreffervorgänge bei unterteiltem Treffbereich

Bei den Ableitungen des vorigen Abschnitts haben wir die Annahme gemacht, daß jede der bestrahlten biologischen Einheiten nur einen einzigen formalen Treffbereich aufweist, dessen Getroffenwerden durch einen oder mehrere Treffer (je nachdem, ob es sich um einen Ein- oder Mehrtreffervorgang handelt) die untersuchte Reaktion auslöst. Grundsätzlich sind jedoch auch andere Annahmen möglich und aus biologischen Gründen oft näherliegend.

Zur übersichtlichen Beschreibung verschiedener denkbarer Annahmen gehen wir von Gleichung (2; 7) aus, die den Bruchteil N^*/N_0 der nach Verabreichung der Dosis D die Reaktion zeigenden N^* von N_0 bestrahlten Einheiten wiedergibt, unter der Voraussetzung, daß zur Erzeugung einer Reaktionseinheit im formalen Treffbereich v eine Zahl von n Treffern erfolgen muß. Zur Vereinfachung setzen wir

$$\exp(-vD) \sum_{k=0}^{n-1} (vD)^k / k! = B$$

und schreiben dann (2; 7) in der Form

$$N^*/N_0 = 1 - B. \quad (2; 10)$$

Wenn wir nun die Annahme machen, daß jede biologische Einheit insgesamt m Treffbereiche aufweist, deren jeder das (formale) Volumen v hat, und daß jeder dieser m Treffbereiche einer Einheit n Treffer erhalten muß, damit die Einheit reagiert, so ist das Verhältnis N^*/N_0 nach Verabreichung der Dosis D (GLOCKER 1932)

$$N^*/N_0 = (1 - B)^m. \quad (2; 11)$$

Als Beispiel hierfür stelle man sich vor, man wolle die Abtötung einer Population von N_0 Hefekolonien untersuchen, wobei jede Kolonie aus m Hefezellen bestehe und erst dann als tot gezählt werde, wenn alle m zu einer Kolonie gehörenden Einzelzellen durch je n Treffer getötet sind. Genauso wie das den vorigen Abschnitt einleitende Gedankenexperiment wird auch der eben vorgeschlagene Versuch in dieser Form nicht realisiert werden können, da wegen der unvermeidlichen biologischen Variabilität nicht alle Kolonien die geforderte gleiche Zahl von Einzelzellen m und auch nicht die ebenfalls vorausgesetzten gleichen formalen Treffbereiche v aufweisen. Beide Parameter werden im allgemeinen variieren. Diese Variation ist rechnerisch ohne besondere Mühe zu berücksichtigen. Wenn zum Beispiel Grund zur Annahme besteht, daß m voneinander verschiedene Treffbereiche $v_1, v_2 \dots v_m$ vorliegen, kann man (2; 11) entsprechend modifizieren (RIEHL, TIMOFÉEFF-RESSOVSKY und ZIMMER 1941, ATWOOD und NORMAN 1949, STEIN und LASKOWSKI 1958, 1959) und folgendermaßen schreiben:

$$N^*/N_0 = \prod_{i=1}^m (1 - B_i). \quad (2; 12)$$

Aber auch abgesehen von den eben erwähnten Schwierigkeiten wegen der biologischen Variabilität ist die rein formale Auswertung von Kurven mittels der Gleichung (2; 11) kaum möglich. Die (2; 11) entsprechenden Dosis-Effekt-Kurven zeigen nämlich große Ähnlichkeit mit den nach dem einfachen Ansatz (2; 7) = (2; 10) verlaufenden, wobei jedoch andere Trefferzahlen einzusetzen sind. Wie man aus Abb. 5 sieht, fällt zum Beispiel eine nach (2; 11) unter der Annahme berechnete Kurve, daß $m = 4$ Treffbereiche je $n = 10$ Treffer erhalten müssen, sehr genau mit einer nach (2; 10) berechneten Kurve zusammen, bei der angenommen wurde, daß 1 Treffbereich $n = 23$ Treffer erhalten muß. Weitere Beispiele für die Ersetzbarkeit potenziierter Trefferkurven nach (2; 11) durch einfache nach (2; 10) mit höherem n sind aus Abb. 5 sowie aus einer früher veröffentlichten Tabelle (GLOCKER 1932) zu entnehmen. Auch die nach (2; 12) berechneten Kurven sind denen nach (2; 10) sehr ähnlich, wofür Abb. 6 als Beispiel mit $v_1 = v_2$ dienen möge. Man kann daher durch rein formale Auswertung von Dosis-Effekt-Kurven im allgemeinen nicht zwischen den (2; 10), (2; 11) und (2; 12) zugrunde liegenden Annahmen unterscheiden und wird einen der komplizierteren Ansätze (2; 11) oder (2; 12) nur dann der Analyse zugrunde legen, wenn andere, insbesondere biologische Gegebenheiten dies nahelegen. Entsprechende Fälle liegen jedoch, wie man gerade in den letzten Jahren in steigendem

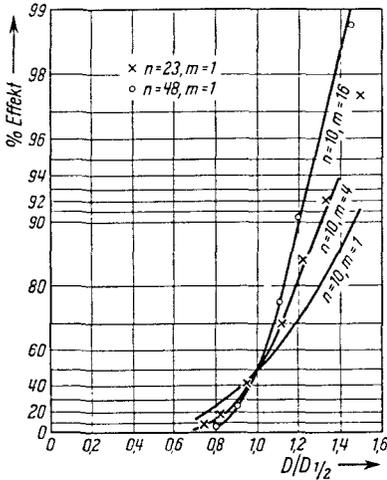


Abb. 5. Angenäherte Ersetzbarkeit potenziierter Trefferkurven durch einfache. Vergleich der Ansätze (2; 10) und (2; 11). (Nach GLOCKER und REUSS 1933.)

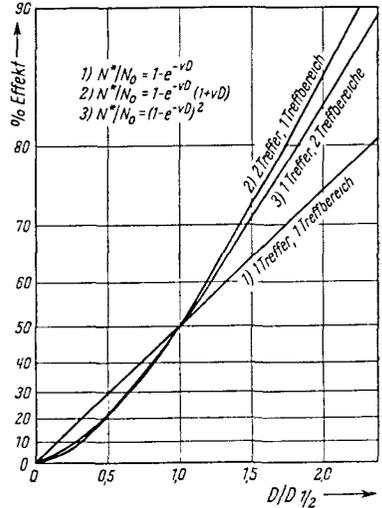


Abb. 6. Vieldeutigkeit von Mehrtrefferkurven. Vergleich der Ansätze (2; 10) und (2; 12). (Nach ZIMMER 1941.)

Maße erkannte, verhältnismäßig oft vor, zum Beispiel bei Strahlenwirkungen auf mehrkernige Neurospora-Conidien, auf polyploide Hefen und auf Chromosomen der verschiedensten Objekte.

Es erscheint daher lohnend, sich hier sowohl mit einigen weiteren Ansätzen sowie mit bestimmten Möglichkeiten der formalen Kurvenanalyse noch etwas zu beschäftigen. Zum Beispiel gibt es Fälle, in denen Veranlassung zu der Annahme besteht, daß jede Einheit m Treffbereiche aufweist, daß es zur Erzielung der Reaktion jedoch schon genügt, wenn einer derselben n Treffer erhält. Da nach dem einfachen Ansatz (2; 10) B den Bruchteil der Treffbereiche angibt, die nach einer Dosis D nicht n Treffer erhalten haben, ist B^m der Bruchteil der Einheiten, bei denen keiner der je m Treffbereiche n Treffer erhielt und

$$N^*/N_0 = 1 - B^m \tag{2; 13}$$

offenbar der Bruchteil der mit der Dosis D bestrahlten Einheiten, bei denen mindestens einer der je m Treffbereiche einer Einheit mindestens n Treffer erhielt und damit gemäß unserer Annahme die Reaktion zeigt.

Noch allgemeiner ist die Annahme, daß jede Einheit m Treffbereiche aufweist, von denen eine bestimmte Anzahl r je n Treffer erhalten muß, damit die Reaktion eintritt. Es läßt sich zeigen (DÄNZER 1934, BAUER

und LE CALVEZ 1944), daß der Bruchteil N^*/N_0 der reagierenden Einheiten in diesem Fall durch

$$N^*/N_0 = 1 - \sum_{x=0}^{r-1} \binom{m}{x} B^{m-x} (1 - B)^x \quad (2; 14)$$

gegeben ist.

Wie schon oben bezüglich der Ansätze (2; 11) und (2; 12) bemerkt, so ist auch hinsichtlich der Ansätze (2; 13) und (2; 14) allein aus der formalen Analyse einer experimentell gefundenen Dosis-Effekt-Kurve eine Unterscheidung praktisch unmöglich, da auch die Kurven nach (2; 13) und (2; 14) denen nach (2; 10) zu ähnlich sind. Liegt jedoch aus biologischen Gegebenheiten Grund zu der Annahme vor, daß einer der komplizierteren Ansätze (2; 11) oder (2; 13) anzuwenden sei, so erweisen sich die in Abb. 7 und 8 dargestellten Kurvenscharen von Nutzen, in denen für verschiedene Trefferzahlen n die Abhängigkeit der Halbwerts-

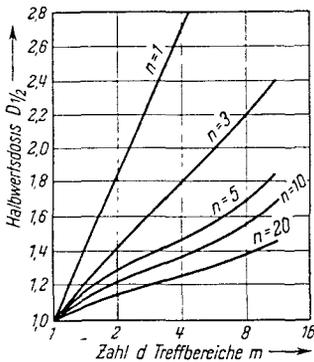


Abb. 7. Abhängigkeit der Halbwertsdosis von der Treffbereichszahl m für verschiedene Trefferzahlen n beim Ansatz (2; 11). (Nach SOMMERMEYER 1941.)

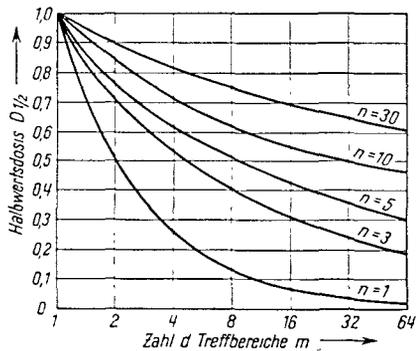


Abb. 8. Abhängigkeit der Halbwertsdosis von der Treffbereichszahl m für verschiedene Trefferzahlen n beim Ansatz (2; 13). (Nach SOMMERMEYER 1941.)

dosis $D_{1/2}$ von der Treffbereichszahl m je Einheit für die Gleichungen (2; 11) und (2; 13) dargestellt ist (SOMMERMEYER 1941). Darüber hinaus wurde für den Ansatz (2; 11) ein Verfahren zur Kurvenanalyse angegeben (ATWOOD und NORMAN 1949, KIMBALL 1953, ATWOOD 1959), das, allerdings nur für die Trefferzahl $n = 1$, eine schnelle Bestimmung der Treffbereichszahl m erlaubt. Gerade solche Fälle scheinen jedoch oft vorzu-

liegen, so daß das Verfahren in steigendem Maße benutzt wird. Für $n = 1$ vereinfacht sich (2; 11) zu

$$N^*/N_0 = [1 - \exp(-\nu D)]^m$$

und der Bruchteil der den Effekt nach der Dosis D nicht zeigenden Individuen wird

$$N/N_0 = 1 - [1 - \exp(-\nu D)]^m.$$

Durch Reihenentwicklung

$$N/N_0 = 1 - [1 - m \exp(-\nu D) + \dots \pm \exp(-m\nu D)]$$

sieht man, daß bei hohen Dosen die Glieder nach $m \exp(-\nu D)$ vernachlässigbar werden und daß daher für hohe Dosen

$$\ln N/N_0 = \ln m - \nu D. \quad (2; 15)$$

Die in Abb. 9 dargestellte Rück-Extrapolation von (2; 15) auf $D = 0$ liefert dann unmittelbar die an der Ordinate N/N_0 ablesbare Treffbereichszahl m .

Damit wollen wir die Betrachtung der Ansätze zur Darstellung von Dosis-Effekt-Kurven und der Verfahren zu ihrer Analyse abschließen, ohne auf noch kompliziertere Möglichkeiten einzugehen. Es sei lediglich nochmals vor der rein formalen Auswertung experimentell erhaltener Kurven ohne Berücksichtigung biologischer Gegebenheiten gewarnt, da sie leicht zu Ergebnissen führt, die keinerlei Erklärungswert besitzen. Wie gefährlich eine rein formale Auswertung sein kann, wird in den beiden folgenden Abschnitten deutlich, in denen die Verformung der oben theoretisch abgeleiteten Dosis-Effekt-Kurven durch zusätzliche Parameter behandelt wird. Diese wurden bisher vernachlässigt, um in erster Näherung ein Denkschema aufzubauen, das eine weitere Diskussion zusätzlicher Parameter ermöglicht, die, wie wir gleich sehen werden, keineswegs vernachlässigbar sind.

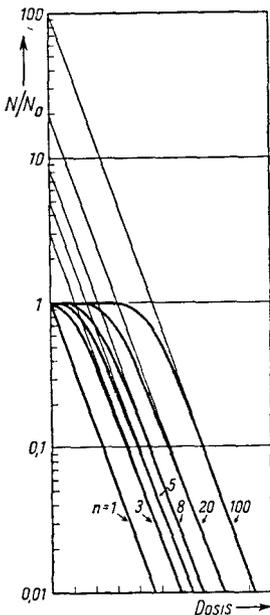


Abb. 9. Schematische Darstellung der Bestimmung der Treffbereichszahl für potenzierte Eintrefferkurven durch Extrapolation des im halblogarithmischen Raster linearen Kurventeils nach $D = 0$. (Nach ATWOOD und NORMAN 1949.)

c) Einfluß der biologischen Variabilität

Die Treffer-„Theorie“ der biologischen Strahlenwirkung geht, wie oben besprochen, bei der Deutung der in Versuchen beobachteten Abhängigkeit zwischen Bestrahlungsdosis und dem Bruchteil derjenigen aus einer großen Menge bestrahlter Einheiten, die den zu untersuchenden Effekt zeigen, von der Annahme aus, daß das Zustandekommen eben dieser Abhängigkeit wesentlich durch die statistische Natur des Absorptionsvorganges von Strahlungsenergie bedingt sei. In den ersten formalen Ansätzen vernachlässigte man die unvermeidliche Inhomogenität des Versuchsmaterials bezüglich des Alters, der Größe, des Teilungsstadiums und ähnlicher biologischer Faktoren. Dies wurde von biologischer und medizinischer Seite immer wieder und mit Recht beanstandet (HOLT-HUSEN 1924), wenn auch die gelegentlich gezogene Folgerung, daß aus diesem Grunde die Treffer-„Theorie“ prinzipiell falsch sei, keineswegs berechtigt ist. Damit ist aber andererseits die Notwendigkeit einer Berücksichtigung der kurz als „biologische Variabilität“ zusammengefaßten Faktoren nicht vermindert. Diese ist vielmehr von größter Wichtigkeit, wenn man sich ein Bild davon machen will, in welchem Umfange eine praktisch stets mögliche formale Analyse experimentell gefundener Dosis-Effekt-Kurven mittels des in den vorigen Abschnitten dargestellten Formalismus auch sinnvoll und eindeutig ist.

Um einen Überblick über den Einfluß biologischer Variabilität auf den Verlauf von Dosis-Effekt-Kurven zu gewinnen, wollen wir einige schematische Beispiele betrachten (ZIMMER 1941). Bei dem einfachen Ansatz $(2; 7) = (2; 10)$ können offenbar die Größe v des Treffbereichs und die Zahl n der notwendigen Treffer variieren, bei den Ansätzen $(2; 11)$ und $(2; 12)$ außerdem noch die Zahl m der Treffbereiche je biologischer Einheit.

Zunächst betrachten wir den Einfluß einer Variabilität des Treffbereichs v auf die Eintrefferkurve ($n = 1$). Abb. 10 zeigt in Kurve 1 den Verlauf einer Eintrefferkurve mit nicht variablem Treffbereich ($n = 1$, $v = \text{const.}$). In Kurve 2 ist bei sonst gleichen Verhältnissen die Annahme gemacht, daß die Hälfte der Einheiten einen um 20% kleineren Treffbereich hat ($n = 1$, $v = \text{const.}$). Wie man sieht, ist bei dieser Annahme die Abweichung von Kurve 1 so gering, daß sie zeichnerisch nicht darstellbar und experimentell bei der praktisch erreichbaren Versuchsgenauigkeit nicht nachweisbar ist. Größer sind die Abweichungen schon bei Kurve 4, bei deren Berechnung eine recht vielfältige Variation der Größe des Treffbereichs angenommen wurde (23% der Einheiten sollen

einen Treffbereich der Größe 0,2 v, 28% von 0,3 v, 21% von 0,4 v, 16% von 0,5 v, 9% von 0,6 v und 3% von 0,9 v haben). Obwohl die Abweichungen bei Annahme einer so erheblichen Variation zeichnerisch schon gut darstellbar sind, dürften sie experimentell nur bei Bearbeitung eines

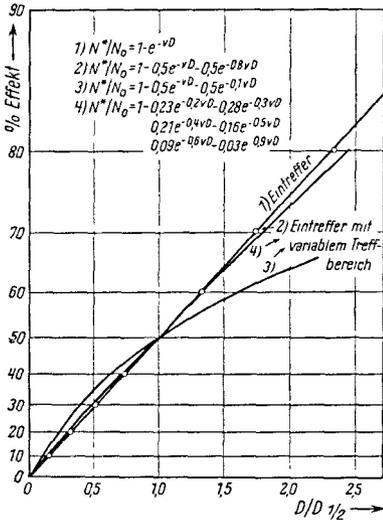


Abb. 10. Einfluß der biologischen Variabilität auf die Form von Eintrefferkurven. (Nach ZIMMER 1941.)

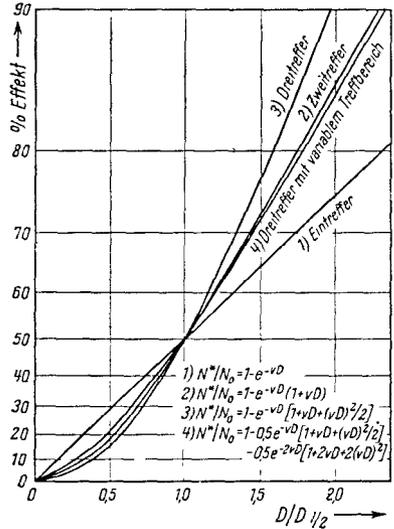


Abb. 11. Einfluß der biologischen Variabilität auf die Form von Mehrtrefferkurven gemäß dem einfachen Ansatz (2; 7) \equiv (2; 10). (Nach ZIMMER 1941.)

recht großen Materials nachgewiesen werden können, da sie nur ungefähr 2% (verglichen mit Kurve 1) ausmachen. Erst bei der Annahme, daß die Hälfte der Einheiten einen um den Faktor 10 kleineren Treffbereich hat (50% mit v und 50% mit 0,1 v, Kurve 3 in Abb. 10), ergibt sich eine größere Abweichung.

Bei Mehrtrefferkurven nach dem einfachen Ansatz (2; 7) \equiv (2; 10) macht sich eine Variabilität der Größe des Treffbereichs v durch vergleichsweise stärkere Verformung des Kurvenverlaufs geltend. In Abb. 11 sind in den Kurven 1, 2 und 3 die Fälle dargestellt, in denen bei nicht variablem Treffbereich (v = const.) die Trefferzahl n die Werte 1, 2 und 3 hat. Nimmt man nun an, daß für eine Dreitreffer-Reaktion die Hälfte der Einheiten den Treffbereich v, die andere den Treffbereich 2v hat (Kurve 4), so ergeben sich bereits erhebliche Abweichungen von der Dreitrefferkurve mit konstantem v (Kurve 3). Dabei ist besonders wichtig, daß die durch

die biologische Variabilität bedingten Abweichungen in dem Sinne liegen, daß die verformte Dreitrefferkurve sehr nahe an die Zweitrefferkurve heranrückt. Die biologische Variabilität von v täuscht also eine andere, und zwar niedrigere Trefferzahl vor.

Es erscheint nicht lohnend, den Einfluß einer Variation der Trefferzahl n auf die Form von Dosis-Effekt-Kurven hier allgemein und eingehend zu diskutieren, da n im Gegensatz zu den manchmal doch direkt beobachtbaren Größen v (Treffbereich, dessen Variation oben besprochen wurde) und m (Zahl der Treffbereiche je Einheit, mit deren Variation wir uns anschließend beschäftigen werden) stets eine abgeleitete direkt nicht beobachtbare Größe sein wird. Trotzdem wurde die Variation der Trefferzahl n in ihrer Auswirkung auf die Form von Dosis-Effekt-Kurven als erste der Variationsmöglichkeiten untersucht (ZUPPINGER 1928). Es ergab sich anstelle des einfachen Ansatzes (2; 7) eine Reihen-Formel, die äußerst mühsam numerisch auszuwerten ist. Außerdem führt die Annahme, daß außer einer häufigsten auch größere und kleinere Trefferzahlen hinreichen, bei Einsetzen von 1 als häufigster Trefferzahl, wie man leicht einsieht, dazu, daß die Dosis-Effekt-Kurve die Ordinate nicht bei 0, sondern bei etwa 35% Effekt schneidet, da ja auch weniger als 1 Treffer hinreichen sollen. Dieser Tatbestand bedeutet, anders ausgedrückt, daß bereits bei der Dosis 0, das ist also vor der Bestrahlung, ein Teil der Einheiten die Reaktion zeigt, und schränkt, was in der Literatur meist unbeachtet blieb, die Anwendbarkeit dieses Ansatzes stark ein. Allgemein führt, wie nach einer ähnlichen Annahme berechnete Kurven zeigen (Abb. 12), die Variabilität der Trefferzahl n wiederum zur Mehrdeutigkeit von Dosis-Effekt-Kurven, da solche mit variierendem n durch einfache mit konstantem kleinerem n recht genau wiedergegeben werden können (GLOCKER 1932, REBOUL 1939).

Falls man biologische Einheiten untersucht, die mehrere (m) je n mal zu treffende Treffbereiche aufweisen, kann, wie oben schon erwähnt, auch eine Schwankung der Zahl der Treffbereiche je Einheit, mit anderen Worten eine biologische Variabilität von m vorliegen. Als Beispiel nehmen wir an, daß von einer Zahl bestrahlter Einheiten 50% $n = 3$ Treffer in $m = 1$ Treffbereich, 50% jedoch $n = 3$ Treffer in $m = 2$ Treffbereiche erhalten müssen. Diese Dosis-Effekt-Kurve liegt, wie aus Abb. 13 ersichtlich, zwischen der Ein- und Zweitrefferkurve und viel näher an letzterer als an der Dreitrefferkurve. Auch im Falle der Variabilität von m erhalten wir also eine Mehrdeutigkeit der Kurven, da eine angenäherte Ersetzbarkeit durch Kurven nach dem einfachen Ansatz, aber mit anderer Trefferzahl n gegeben ist.

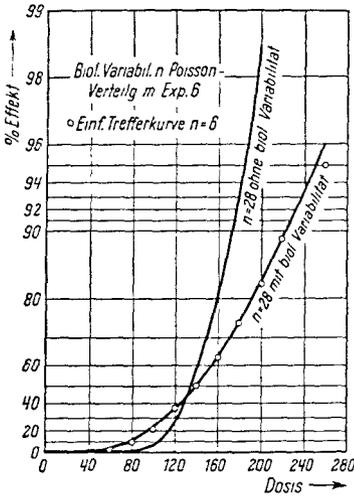


Abb. 12. Ersetzbarkeit einer durch Variabilität der Trefferzahl n verformten Trefferkurve durch eine einfache mit kleinerem konstantem n . (Nach GLOCKER und REUSS 1933.)

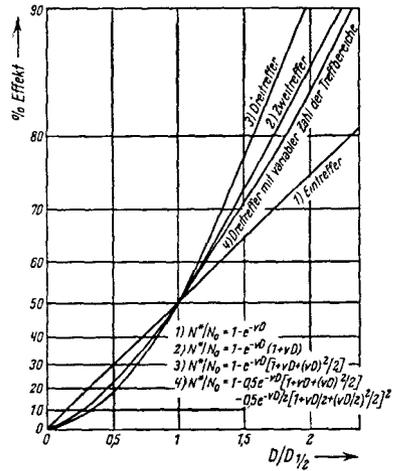


Abb. 13. Einfluß der Variabilität der Trefferbereichszahl m auf die Form von Trefferkurven. (Nach ZIMMER 1941.)

Man muß somit die bisher besprochenen Untersuchungen über den Einfluß der biologischen Variabilität auf die Form von Trefferkurven dahin zusammenfassen, daß die verformten Kurven stets einfachen Trefferkurven mit anderer Trefferzahl n so ähnlich sind, daß jedenfalls bei experimentell gefundenen Mehrtrefferkurven zwischen den verschiedenen Deutungsmöglichkeiten nicht entschieden werden kann. Da andererseits bei allen biologischen Versuchsobjekten mit dem Vorliegen einer Variabilität bis zum Beweis des Gegenteils zu rechnen ist, bedeutet dieser Befund eine erhebliche Unsicherheit, wenn nicht Unmöglichkeit der Festlegung der Trefferzahl für experimentell gefundene Mehrtrefferkurven.

Bezüglich der Eintrefferkurven ergab die bisherige Analyse des Einflusses der biologischen Variabilität eine Verformung solcher Art, daß eine klare Unterscheidung gegenüber Mehrtrefferkurven gesichert erscheint. Dieses Ergebnis bedarf jedoch noch der Ergänzung durch eine Untersuchung, ob und gegebenenfalls in welcher Weise Mehrtrefferkurven durch variierende Parameter so verformt werden können, daß sie innerhalb der praktisch erreichbaren Versuchsgenauigkeit Eintrefferkurven vortäuschen. Ehe wir uns diesem Problem, das wegen seiner großen Bedeutung eine ausführliche Besprechung erfordert, zuwenden,

soll noch kurz die häufig zu beobachtende Abhängigkeit der biologischen Strahlenwirkung von der Strahlen-Intensität als ein weiterer Parameter besprochen werden, durch den Dosis-Effekt-Kurven verformt werden können.

d) Analyse der Intensitätsabhängigkeit

Die Untersuchung des Einflusses der Strahlenintensität auf den Verlauf von Trefferkurven ist in allgemeiner Form schwierig, da von sehr vielen möglichen Annahmen ausgegangen werden kann. Ein solcher Einfluß könnte zum Beispiel dadurch hervorgerufen werden, daß die bestrahlten Objekte die Fähigkeit zur Restitution besitzen. Dies könnte bei Mehrtrefferreaktionen die zusätzliche Bedingung ergeben, daß alle oder ein Teil der insgesamt je Einheit erforderlichen Treffer innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls erfolgen müssen, weil sonst die Wirkungen der früheren Treffer bis zum Eintritt der späteren restituiert werden. Doch können auch andere Annahmen über das Wesen des Intensitätseinflusses auf den biologischen Strahleneffekt der Betrachtung zugrunde gelegt werden, wie etwa eine sich während der Bestrahlung ändernde „Empfindlichkeit“ des biologischen Objekts, die formal als Änderung des Treffbereichs v , der Trefferzahl n oder der Treffbereichszahl m behandelt werden könnte. Nur ein Teil dieser und weiterer noch denkbarer Möglichkeiten wurde bisher gründlich bearbeitet, da bei strenger Durchführung der Rechnung die mathematischen Schwierigkeiten sehr erheblich sind.

Einen gewissen Eindruck von den möglichen Einflüssen einer Intensitätsabhängigkeit (in der Strahlenbiologie oft „Zeitfaktor“ genannt) kann man durch folgende Überlegung gewinnen (KOYENUMA 1943). Man setzt entsprechend dem Gebrauch der Photochemie, speziell der Photographie, die Dosis D gleich dem Produkt aus Dosisleistung J und Bestrahlungszeit t und trägt einem Zeitfaktoreinfluß durch Anbringung eines Exponenten p Rechnung, der üblicherweise als Schwarzschild-exponent bezeichnet wird:

$$D = J \cdot t^p. \quad (2; 16)$$

Dabei wird die Dosisleistung J im allgemeinen der Intensität der Strahlung proportional sein; wir sollten aber doch hier besser von Dosisleistung sprechen, da uns nur die je Zeiteinheit absorbierte Strahlenenergie interessiert. Ein Exponent $p < 1$ beschreibt dann größere Wirkungen kurzzeitiger Bestrahlungen mit höherer Intensität (scheinbar größere Dosen bei großer Dosisleistung), $p > 1$ den umgekehrten Fall und

$p = 1$ Unabhängigkeit von der Dosisleistung (Bunsen-Roscoe-Gesetz in der Photochemie). Exponenten $p < 1$ würden zum Beispiel dem Wirksamwerden einer Restitution, solche in $p > 1$ dem Vorliegen einer „Empfindlichkeitszunahme“ während der Bestrahlung entsprechen.

Setzt man nun entsprechend (2; 16) anstelle von D in den einfachen Ansatz (2; 7) für Trefferkurven $J \cdot t^p$ ein, so erhält man durch „Zeitfaktoreinfluß“ verformte Kurven, von denen Beispiele in den Abb. 14 und 15 für $p = 0,8$ und $p = 1,5$ wiedergegeben sind. Auch hier ergibt sich wie bei den früher besprochenen anderen Parametern offenbar eine durch Mehrdeutigkeit bedingte Erschwerung der Auswertung experimentell erhaltener Kurven.

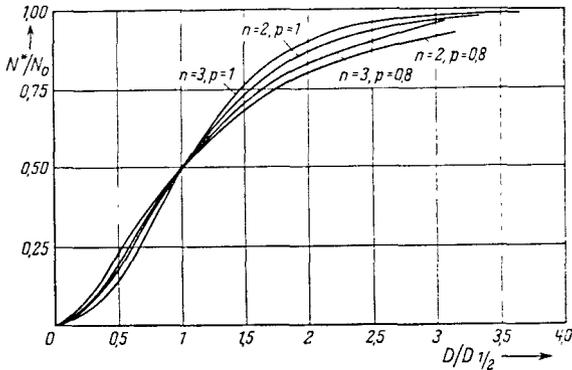


Abb. 14. Einfluß eines Zeitfaktors (größere Wirksamkeit kurzer Bestrahlungen mit hoher Dosisleistung) auf die Form von Trefferkurven. (Nach KOYENUMA 1943.)

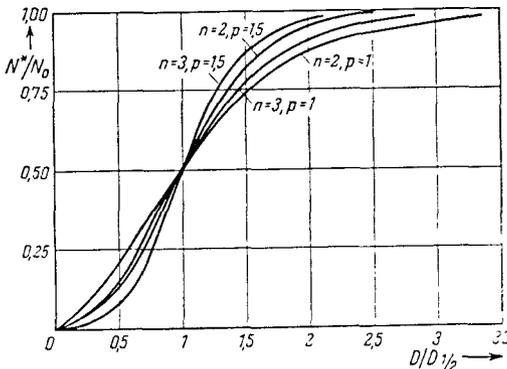


Abb. 15. Einfluß eines Zeitfaktors (größere Wirksamkeit langer Bestrahlungen mit geringer Dosisleistung) auf die Form von Trefferkurven. (Nach KOYENUMA 1943.)

An dieser Stelle muß jedoch betont werden, daß das eben beschriebene Verfahren des Einsetzens von (2; 16) in (2; 7) einen nicht sehr befriedigenden und höchstens zur Gewinnung eines ersten Überblicks zulässigen Weg darstellt, weil nämlich (2; 16) den diskontinuierlichen statistischen Charakter der Absorptionsvorgänge in keiner Weise berücksichtigt und damit dem wesentlichen Inhalt der Treffer-Vorstellung widerspricht. Ansätze zu einer strengen Durchführung der Rechnung gehen etwa von der Annahme aus, daß nach erfolgtem erstem Treffer der oder die weiteren innerhalb einer bestimmten Treffzeit t erfolgen müssen und nicht über die gesamte Bestrahlungszeit T beliebig verteilt sein dürfen. Die Durchführung dieses Gedankens stößt jedoch auf große mathematische Schwierigkeiten. Eine Lösung der Aufgabe (wie übrigens auch vieler anderer Probleme des treffertheoretischen Formalismus) wurde zuerst im Zusammenhang mit dem photographischen Elementarprozeß versucht (SVEDBERG 1920, 1922, ausführliche Literaturangaben bei WEBB 1948) und später unabhängig und auf verschiedenen Wegen auch in der Strahlenbiologie (SWANN und DEL ROSARIO 1931, RAJEWSKY und DÄNZER 1934, LEA 1938, REBOUL 1939, MINDER 1939, BAUER und LE CALVEZ 1944).

Eine neuere interessante Untersuchung (DITTRICH 1957) geht folgendermaßen vor. Bei konstanter Dosisleistung J kann anstelle der Dosis D das Produkt $J \cdot T$ aus Dosisleistung und Bestrahlungszeit T in die früher bereits erwähnte Beziehung (2; 1) für das Eintreten von genau n Treffern im formalen Treffbereich v eingeführt werden

$$[(vJT)^n \exp(-vJT)]/n! = w_n. \quad (2; 17)$$

Da nun nach unserer oben erwähnten Annahme eine Wirkung nur dann eintreten soll, wenn von diesen n Treffern mindestens i innerhalb der Treffzeit t erfolgen, suchen wir die Wahrscheinlichkeit für solche Ereignisse. Wir setzen dafür zunächst an: $1 - c_{in}(T, t)$. Dann ist c_{in} offenbar die Wahrscheinlichkeit einer unwirksamen Anordnung von n Treffern, und die durch Zeitfaktoreinfluß modifizierte Mehrtreffergleichung kann folgendermaßen geschrieben werden:

$$N^*/N_0 = \sum_{n=i}^{\infty} (1 - c_{in}) w_n$$

oder

$$N^*/N_0 = 1 - \exp(-vJT) \sum_{n=0}^{\infty} c_{in} (vJT)^n/n!. \quad (2; 18)$$

Die Bestimmung der Koeffizienten c_{in} als Funktion der Bestrahlungszeit T und der Treffzeit t erfordert eine recht mühsame Rechnung für

den jeweils betrachteten Einzelfall. Wir beschränken uns auf die Wiedergabe einiger charakteristischer Beispiele. Dabei müssen zunächst zwei an sich gleichberechtigte Möglichkeiten unterschieden werden. Man kann Dosis-Effekt-Kurven offensichtlich auf zwei Weisen gewinnen: a) Die Dosisleistung wird konstant gehalten und verschiedene Dosen werden durch Abstufung der Bestrahlungszeit verabreicht, und b) die Bestrahlungszeit wird konstant gehalten und verschiedene Dosen werden durch Abstufung der Dosisleistung (etwa durch verschiedene Entfernung von der Strahlenquelle) verabreicht. In beiden Fällen werden die Trefferkurven durch Zeitfaktoreinfluß verformt, jedoch im entgegengesetzten Sinne. Für den bei strahlenbiologischen Versuchen häufiger verwandten Weg a) der Versuchsausführung (Zeitabstufung) ergibt die exakte Rechnung eine Verformung der Kurven im Sinne einer Abflachung in Übereinstimmung mit der oben durchgeführten Abschätzung durch Einführung eines Schwarzschild-Exponenten $p < 1$ (Abb. 14). Für den Weg b) der Versuchsdurchführung (Abstufung der Dosisleistung) hingegen erhält man eine Verformung der Kurven im Sinne eines Steilerwerdens. Ein Beispiel hierfür ist in Abb. 16 unter der Annahme $t = T/2$ dargestellt. Da diese verformten Kurven jedoch einfachen Trefferkurven mit anderen Trefferzahlen recht ähnlich sind, kann man das Ergebnis auch so ausdrücken, daß durch Zeitfaktoreinfluß bei Zeitabstufung zu

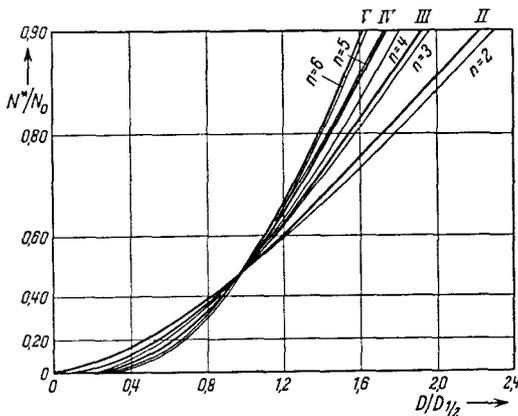


Abb. 16. Durch Zeitfaktoreinfluß verformte Mehrtrefferkurven (II, III, IV, V) berechnet für Dosisleistungsabstufung unter der Annahme einer Treffzeit gleich der halben Gesamt-Bestrahlungszeit ($t = T/2$) und verglichen mit Dosis-Effekt-Kurven für $n = 2, 3, 4, 5$ und 6 nach dem einfachen Ansatz (2; 7). (Nach DITTRICH 1957.)

kleine, bei Dosisleistungsabstufung zu große Trefferzahlen vorgetäuscht werden.

Kurz zusammengefaßt, auch der Einfluß eines Zeitfaktors macht, ebenso wie die früher besprochenen Parameter, Mehrtrefferkurven vieldeutig.

e) Möglichkeiten der Vortäuschung von Eintreffer-Kurven

In den vorgehenden Abschnitten haben wir eine ganze Reihe von Möglichkeiten kennengelernt, auf Grund deren eine Mehrtrefferkurve vieldeutig sein und ihre Auswertung daher von sehr zweifelhaftem Wert erscheinen kann. Auf diese Schwierigkeiten wurde in früheren Arbeiten bereits mehrfach hingewiesen (ZIMMER 1941, 1943, TIMOFÉEFF-RESSOVSKY und ZIMMER 1947). Eintrefferkurven hingegen werden, wie oben beschrieben, durch biologische Variabilität so verformt, daß sie mit Mehrtrefferkurven nicht verwechselt werden können. Dieser Befund hat, zusammen mit der Tatsache, daß die erste Ableitung einer Eintrefferkurve (= Exponentialfunktion) wieder die gleiche Funktion darstellt, dazu geführt, daß man die treffertheoretische Auswertung experimentell gefundener Eintrefferkurven lange Zeit hindurch für weitgehend eindeutig hielt. Dies insbesondere deshalb, weil biologische Variabilitäten (zum Beispiel der „Strahlenempfindlichkeit“) selten oder nie nach einer Exponentialfunktion verteilt sind, was man fordern müßte, um eine exakte Eintrefferkurve durch Variabilität zu erklären. Allerdings finden sich in der Literatur zahlreiche Hinweise darauf, daß die rein formale Auswertung von Dosis-Effekt-Kurven auch bei Eintrefferkurven zweckmäßig durch Untersuchung zusätzlicher Parameter zu sichern sei (siehe zum Beispiel LEA 1946). Dennoch fehlten bis vor kurzer Zeit systematische Untersuchungen darüber, ob und auf welche Weise Eintrefferkurven zum Beispiel durch Überlagerung von Mehrtrefferkurven mit solcher Annäherung vorgetäuscht werden könnten, daß sie innerhalb der Grenzen der Versuchsfehler von echten Eintrefferkurven nicht zu unterscheiden sind.

Die Notwendigkeit solcher Untersuchungen über die Vortäuschbarkeit von Eintrefferkurven kam bei Experimenten über die Wirkung von Röntgenstrahlung auf sogenannte Drosophila-Eier deutlich zum Ausdruck. Bei diesem Versuchsobjekt mit dem irreführenden, aber allgemein gebräuchlichen Namen „Eier“ handelt es sich in Wirklichkeit zu den Zeitpunkten, in denen die Bestrahlungen vorgenommen werden, um Embryonen, die aus vielen sich rasch weiter teilenden Zellen bestehen. Da man sich nicht leicht vorstellen kann, wie solche Embryonen durch einen einzigen Treffer „abgetötet“, das ist an ihrer weiteren Entwicklung

verhindert werden könnten, war es nicht überraschend, daß man für „Eier“ verschiedenen Entwicklungsalters Dosis-Effekt-Kurven fand, die, falls man sie als Treffer-Kurven deuten will, Mehrtrefferkurven darstellen (LANGENDORFF und SOMMERMEYER 1939, 1940). Beispiele derartiger Befunde sind in den Abb. 17 und 18 wiedergegeben. Um so bemerkenswerter erschien jedoch die Feststellung, daß die Abtötung 4 Stunden alter Embryonen mit erheblicher Genauigkeit einer Eintrefferkurve folgt (LANGENDORFF und SOMMERMEYER 1940).

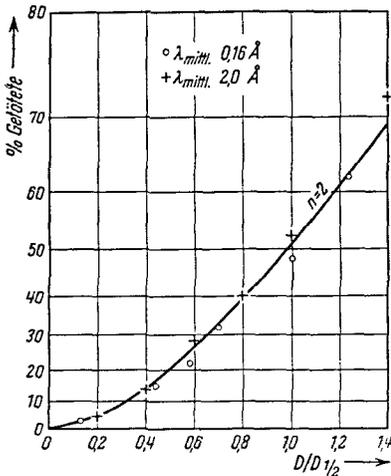


Abb. 17. Tötung von dreistündigen „Eiern“ (Embryonen) von *Drosophila melanogaster* durch Röntgenstrahlung verschiedener Wellenlänge. (Nach LANGENDORFF und SOMMERMEYER 1940.)

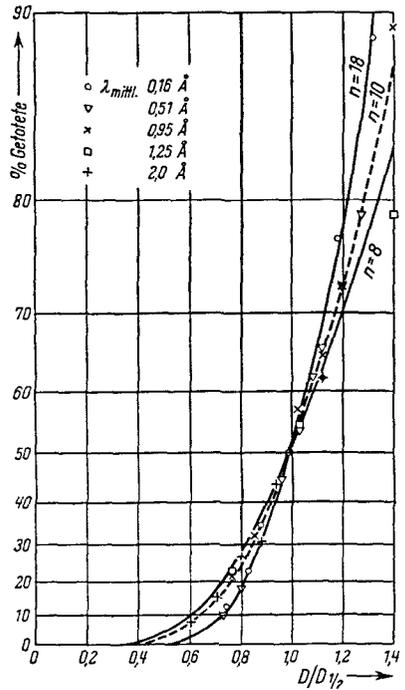


Abb. 18. Tötung von sechsständigen „Eiern“ (Embryonen) von *Drosophila melanogaster* durch Röntgenstrahlen verschiedener Wellenlänge. (Nach LANGENDORFF und SOMMERMEYER 1940.)

Dieses Ergebnis war experimentell sehr gut belegt (siehe Abb. 19), seine Deutung als Eintreffergeschehen jedoch vom biologischen Standpunkt so außerordentlich unwahrscheinlich, daß eine sorgfältige Analyse aller anderen Erklärungsmöglichkeiten unumgänglich schien. Tatsächlich ließ sich experimentell zeigen (LANGENDORFF und SOMMERMEYER 1950), daß die scheinbare Eintrefferkurve durch eine Variabilität des „Alters der Eier“, also des Entwicklungszustandes und der Zellenzahl der Embryonen, vorgetäuscht wird; denn bei Verwendung von diesbezüglich homogenerem

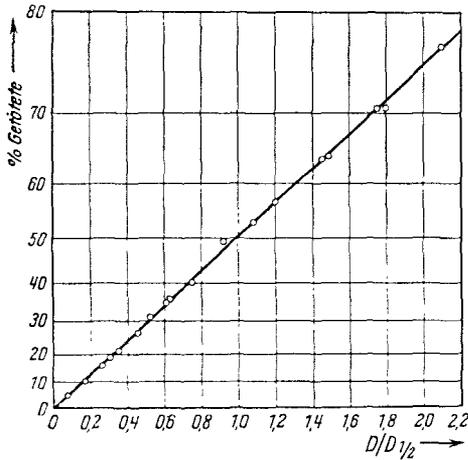


Abb. 19. Tötung von vierstündigen „Eiern“ (Embryonen) von *Drosophila melanogaster* durch Röntgenstrahlen. (Nach LANGENDORFF und SOMMERMEYER 1940.)

Versuchsmaterial entsprechender, aber feiner unterteilter und damit genauer festgelegter Altersstufen ergaben sich stets Mehrtrefferkurven.

Unabhängig von diesen Untersuchungen und angeregt durch ähnliche unveröffentlichte Befunde an anderen biologischen Objekten untersuchten wir auf graphischem Wege die Möglichkeit, durch Überlagerung von Mehrtrefferkurven Eintrefferkurven anzunähern. Dabei ergab sich, daß man auf Grund verschiedener, durchaus plausibler Annahmen Kurven erhalten kann, die sich „schlangenartig“ und innerhalb der bei strahlenbiologischen Versuchen erreichbaren Genauigkeitsgrenzen um exakte Eintrefferkurven herumwinden (ZIMMER 1950 unveröffentlicht). Da es uns damals und in der Folgezeit aus äußeren Gründen unmöglich war, diese wichtige Frage weiter zu verfolgen, begrüßen wir eine neue systematische Untersuchung des Problems sehr¹ (DITTRICH 1960). Ehe wir deren wesentliche Ergebnisse besprechen, sei noch kurz erwähnt, daß in der Zwischenzeit aus verschiedenen, zum Teil ganz anderen Überlegungen heraus einige Arbeiten veröffentlicht wurden, die unsere Fragestellung berühren. So wurde wegen der praktischen Bedeutung (im Hinblick auf Erbschädigungsgefahren) diskutiert, ob die allgemein gefundene Eintreffer-Kurve für die Auslösung von Punktmutationen durch ionisierende Strahlungen auch als Mehrtreffereffekt angesehen

¹ Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Doz. Dr. W. DITTRICH, Forschungsabteilung der Universitäts-Frauenklinik, Hamburg-Eppendorf, herzlich dafür danken, daß er die Klärung des Problems übernahm.

werden könne (OPATOWSKI 1950, OPATOWSKI und CHRISTIANSEN 1950). Die Argumentationen dieser Autoren wurden jedoch von anderen widerlegt (BOAG 1951, WIJSMAN 1951, KAPLAN 1951) und brauchen hier nicht behandelt zu werden. Von größerem Interesse sind kritische Untersuchungen über den Eintreffercharakter der Bakterieninaktivierung durch Strahlen (HOUTERMANS 1953, 1954) sowie ein erster Nachweis, daß Eintrefferkurven durch überlagerte Mehrtrefferkurven unter bestimmten Umständen vorgetäuscht werden können (HALL 1953). Eine umfassende Behandlung der Vortäuschungsmöglichkeiten findet sich jedoch erst in der erwähnten neuesten Arbeit (DITTRICH 1960), die zu folgenden allgemein gültigen Ergebnissen kommt.

Die einfache n-Trefferfunktion (2; 7)

$$K_n(vD) = \exp(-vD) \sum_{k=0}^{n-1} (vD)^k / k!$$

läßt sich auf verschiedene Weisen durch Superposition von anderen Trefferfunktionen gleichmäßig approximieren. Ein Weg besteht in der Überlagerung von Trefferfunktionen $K_p(v'D)$, wobei $2v > v' = \text{const.}$ und $p = 1, 2, 3 \dots$, also von Funktionen mit anderem konstantem Trefferbereich, aber verschiedenen Trefferzahlen. Der zweite Weg besteht in der Überlagerung von Trefferfunktion $K_m(v''D)$, wobei $n < m = \text{const.}$ und $v < v'' = \text{const.}$, also von Funktionen mit größerer, aber konstanter Trefferzahl und verschiedenen ebenfalls größeren Trefferbereichen. Beide Möglichkeiten gelten allgemein, das heißt auch für die uns hier speziell interessierende Eintrefferkurve (einfache Exponentialkurve). Es würde zu weit führen, hier näher auf die etwas schwierige Ableitung dieser Ergebnisse oder auf die Verfahren zur Bestimmung der Komponenten solcher Gemische einzugehen. Die Approximation erweist sich je nach der Wahl der Voraussetzungen, insbesondere auch der Zahl der Komponenten als mehr oder weniger gut. Ein Beispiel (Abb. 20) zeigt neben je einer einfachen Ein- und Zweitrefferkurve eine Treffermischkurve, die aus 4 Zweitrefferkurven nach

$$N/N_0 = 0,25 \sum_{i=1}^4 K_2(v_i D)$$

mit $v_i/v: 8/7, 8/5, 8/3, 8/1$ konstruiert wurde und sich dem Verlauf der Eintrefferkurve so gut anschmiegt, daß sie von dieser innerhalb der Fehlergrenzen normaler strahlenbiologischer Versuche sicher nicht unterschieden werden kann, obwohl sie im Anfangsteil bei kleinsten Dosen ihre Steilheit verliert. Aber gerade dieser Anfangsteil ist experimentell aus

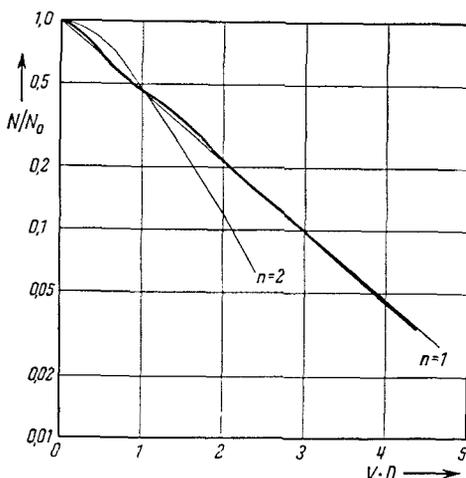


Abb. 20. Approximation einer Eintrefferkurve durch eine Zweitreffler-Mischkurve, superponiert aus 4 Zweitrefflerkurven mit verschiedenen Treffbereichen. (Nach DITTRICH 1960.)

verschiedenen Gründen (zum Beispiel Streuung des Nullwerts) besonders schwer zu sichern.

Es mag hier erwähnt werden, daß nach allerdings nicht ausführlich veröffentlichten Angaben (DULBECCO, siehe BENZER 1952) Eintrefferkurven auch durch Superposition von potenzierten Eintrefferkurven der Form

$$N^*/N_0 = \prod_{i=1}^m [1 - \exp(-v_i D)]$$

hinreichend approximiert und damit vorgetäuscht werden können.

Die Ausführungen dieses Abschnitts führen daher zu der Feststellung, daß im Gegensatz zu der lange Zeit allgemein vertretenen Ansicht nicht nur die als Mehrtrefflerkurven, sondern auch die als Eintrefferkurven erscheinenden Versuchsergebnisse vieldeutig und durch Variabilität verschiedener Parameter wie Zahl und Größe der Treffbereiche vorgetäuscht sein können.

f) Schlußfolgerungen mit Beispielen

Nach den Ausführungen der vorhergehenden Abschnitte, in denen wir den Aufbau der Treffer-„Theorie“ von einem nicht realisierbaren Gedankenexperiment ausgehend nachzeichneten und dann sehr ein-

gehend die aus den Realitäten strahlenbiologischer Versuche sich ergebende Vieldeutigkeit der Dosis-Effekt-Kurven besprechen, kann man versucht sein, die Treffer-, „Theorie“ als falsch oder wertlos anzusehen. Ein solcher Schluß ist tatsächlich mehrfach gezogen worden, er ist aber keineswegs berechtigt. Die mathematischen Ableitungen sind unverändert richtig, und die statistische, quantenhafte Natur des Vorgangs der Strahlenabsorption wird nicht angezweifelt. Falsch hingegen sind die in der Literatur sehr häufig anzutreffenden unkritischen Anwendungen, die rein formalen Auswertungen von Dosis-Effekt-Kurven ohne genügende Untersuchung weiterer Parameter. Darin kann nicht ohne weiteres ein Vorwurf gegen frühere Autoren gesehen werden; denn die große Bedeutung zusätzlicher Parameter zeigte sich erst allmählich im Laufe der Entwicklung des Arbeitsgebiets. Auch jetzt ist die Forderung nach Untersuchung weiterer Parameter, um Mißdeutungen bei der Kurvenanalyse auszuschließen, noch schwer im einzelnen zu präzisieren. Allgemein läßt sich nur sagen, daß den biologischen Gegebenheiten in sinnvoller Weise ebenso Rechnung getragen werden muß wie den physikalischen. In vielen Fällen sind jedenfalls einige der relevanten biologischen Faktoren leicht erkenn- und berücksichtigbar, in anderen Fällen sind sie noch völlig unübersichtlich. Einige Beispiele mögen erläutern, daß sogar für Versuche, bei denen die formale Kurvenanalyse kaum von Wert oder doch nicht beweisend ist, dennoch die Treffer-, „Theorie“ sicher gilt.

Das erste Beispiel betrifft das Problem der Lichtwahrnehmung durch das menschliche Auge. Ausgehend von den ersten und noch etwas unvollkommenen Versuchen (BARNES und CZERNY 1932) untersuchten verschiedene Autoren (BRUMBERG und VAVILOV 1933, HECHT, SHLAER und PIRENNE 1942, VAN DER VELDEN 1944, PIRENNE 1951) die Wahrscheinlichkeit der Wahrnehmung sehr kleiner nur aus wenigen Photonen bestehender Lichtblitze durch den Menschen. Es wurden Kurven der Wahrnehmungshäufigkeit in Abhängigkeit von der mittleren Photonenzahl pro Blitz, also Dosis-Effekt-Kurven erhalten und analysiert. Dabei erfolgten Messungen wie Analyse durch die einzelnen Autoren nicht nur unabhängig voneinander, sondern im allgemeinen auch ohne Berücksichtigung der Tatsache, daß ein geeigneter Formalismus, nämlich die Treffer-, „Theorie“ der biologischen Strahlenwirkung, längst zur Verfügung stand. Nur in einem Falle wurde auf diese Möglichkeit hingewiesen und davon auch Gebrauch gemacht (PEYROU und PIATIER 1946). Wohl alle Autoren fanden Kurven, die als Mehrtrefferkurven mit verhältnismäßig kleinen Trefferzahlen gedeutet wurden (siehe Abb. 21).

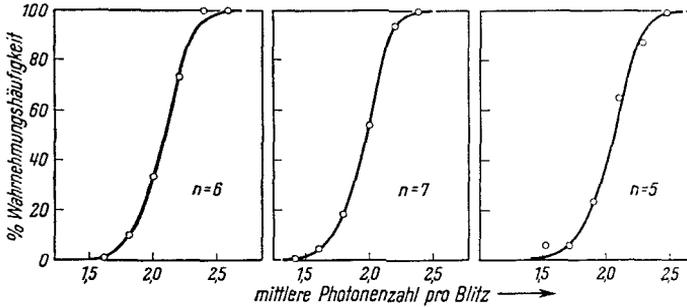


Abb. 21. Kurven der Wahrnehmungshäufigkeit in Abhängigkeit von der mittleren Zahl der pro Lichtblitz auffallenden Photonen für 3 Versuchspersonen. Auf der Abszisse ist der dekadische Logarithmus der mittleren Photonzahl aufgetragen. (Nach HECHT, SHLAER und PIRENNE 1942.)

Mit fortschreitender Verfeinerung der Analyse und, wie erwähnt, nochmaliger und daher überflüssiger Weiterentwicklung des Formalismus fand man auch auf diesem Gebiet die Vieldeutigkeit der Mehrtrefferkurven. Ganz analog zu der um 20 Jahre früheren Entwicklung der Strahlenbiologie wurde die Frage diskutiert, ob die Kurven der Wahrnehmungshäufigkeit nicht besser durch „biologische Variabilität“ zu deuten seien. Dabei bediente man sich eines etwas anderen graphischen Darstellungsverfahrens, auf das wir hier kurz eingehen wollen, weil es von allgemeinerem Interesse ist.

Viele biologische Variabilitäten, das ist die relative Häufigkeit bestimmter Eigenschaften, folgen erfahrungsgemäß der gewöhnlichen oder logarithmischen Binomialverteilung, die in ihrem mittleren Teil von der Gaußschen Verteilung kaum verschieden ist. Trägt man nun Dosis-Effekt-Kurven irgendwelcher Art in ein Netz ein, dessen Abszisse linear oder logarithmisch, dessen Ordinate aber nach der Gauß-Verteilung geteilt ist, so erhält man für Vorgänge, die der Binomial- oder der Gauß-Verteilung folgen, Geraden, für solche, die der Poisson-Verteilung folgen, gebogene Kurven (Abb. 22 und 23). Allerdings ist die Abweichung der Poisson-Kurven von Geraden auch nur bei kleinen Trefferzahlen genügend stark, um innerhalb der Fehlergrenzen von Versuchen eine Unterscheidung zu ermöglichen. Bemühungen, auf diese Weise eine Entscheidung zwischen der Deutung der Kurven der Wahrnehmungshäufigkeit als Trefferkurven oder aber als Ausdruck der biologischen Variabilität zu erbringen, sind nicht voll überzeugend (CROZIER 1950). In der Tat ergab eine statistische Analyse (BLACKWELL 1953), daß die Kurven der Wahrnehmungshäufigkeit wegen ihrer doch nicht ganz kleinen

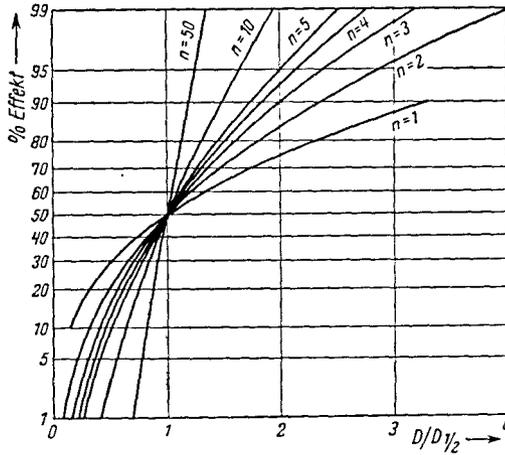


Abb. 22. Trefferkurven im Wahrscheinlichkeitsnetz (Abszisse linear, Ordinate nach Gauß-Verteilung geteilt).

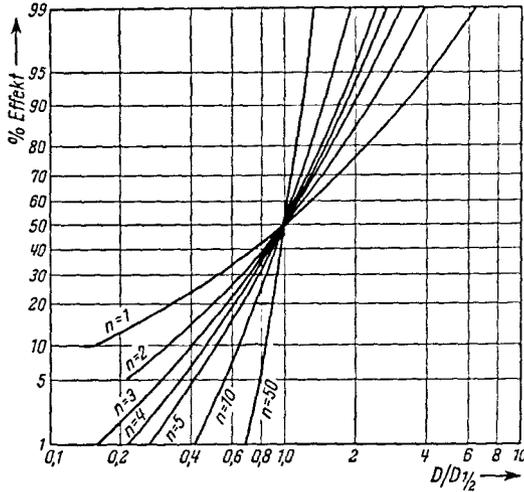


Abb. 23. Trefferkurven im Wahrscheinlichkeitsnetz (Abszisse logarithmisch, Ordinate nach Gauß-Verteilung geteilt).

Trefferzahlen (um es einmal so auszudrücken) wie wegen der nicht sehr engen Fehlergrenzen des Beobachtungsmaterials mit den verschiedensten Verteilungsgesetzen (POISSON, GAUSS, BINOMIAL und anderen) etwa gleich gut übereinstimmen.

Wir bemerken also auch auf diesem Gebiet praktisch ein Scheitern der rein formalen Kurvenanalyse. Wir dürfen aber andererseits nicht übersehen, daß hier die treffertheoretische Deutung zweifellos richtig ist (BAUMGARDT 1952); denn ganz unabhängige Absorptionsmessungen am Schpurpur zeigen, daß die Zahl der absorbierten Photonen, die einen Lichteindruck erzeugen, sehr klein ist, und andererseits besteht gar kein Zweifel, daß die Zahl der Photonen pro Lichtblitz (bei im Mittel nur aus wenigen Photonen bestehenden Lichtblitzen) schwankt und nach POISSONS Gesetz verteilt ist. Die Kurven der Wahrnehmungshäufigkeit sind also als Trefferkurven zu deuten, obwohl sich dies durch formale treffertheoretische Kurvenanalyse allein nicht beweisen läßt.

Ein zweites interessantes Beispiel bietet die Untersuchung der Induktion von ruhenden Phagen (Prophagen) in lysogenen Bakterien durch Röntgenstrahlen (MARCOVICH 1954). Dieser Effekt ergab in einem sich über 4 Zehnerpotenzen erstreckenden Dosis- und Effekt-Bereich eine Eintrefferkurve (Abb. 24). Da zusätzliche Parameter in der genannten Arbeit nicht untersucht wurden, könnte man nach den Ausführungen der vorhergehenden Abschnitte dennoch die Deutung der beobachteten

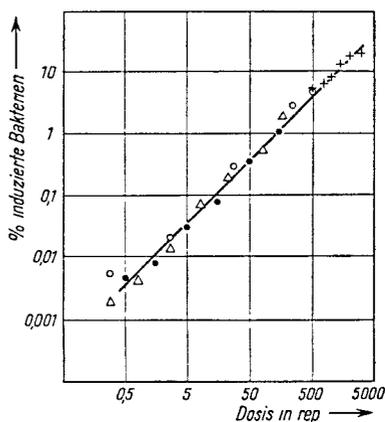


Abb. 24. Abhängigkeit der Phagen-Induktion durch Röntgen-Bestrahlung lysogener Bakterien von der Dosis. (Nach MARCOVICH 1954.)

Kurve als Eintrefferkurve anzweifeln. Auch hier liefert eine von der Kurvenanalyse völlig unabhängige Überlegung die Entscheidung. Ein einfacher Vergleich zwischen dem mittleren Volumen eines Bakteriums und der Zahl der pro Doseinheit in der Volumeneinheit erzeugten Absorptionsereignisse zeigt, daß jedenfalls bei den kleineren der im Versuch verwendeten Dosen, wenn überhaupt, so nur ein Absorptionsereignis in einem Bakterium stattgefunden haben kann. Da wir andererseits sicher wissen, daß nur absorbierte Strahlung Wirkungen hervorbringen kann, besteht in diesem Falle kein Zweifel an der Deutung der beobachteten Kurve als Eintrefferkurve.

Wir verzichten darauf, hier noch weitere Beispiele dieser Art anzuführen; denn wir glauben hinreichend gezeigt zu haben, daß die rein formale Kurvenanalyse oft zu recht anfechtbaren Ergebnissen führen

wird, daß aber daraus andererseits eine generelle Ablehnung der Treffer-, „Theorie“ nicht gefolgert werden kann. Eine sinnvolle Auswertung strahlenbiologischer Versuche wird stets möglichst viele Parameter und möglichst viele biologische wie physikalische Tatsachen in die Überlegung einbeziehen müssen. Diese Forderung führt uns automatisch von der formalen Treffer-, „Theorie“ zu der mit viel mehr konkretem Inhalt ausgestatteten Treffbereichs-, „Theorie“.

3. Treffbereichs-, „Theorie“

Der in den vorhergehenden Abschnitten viel gebrauchte Begriff „Trefferzahl“ bedarf keiner weiteren Diskussion oder Konkretisierung, da er durch den Grundgedanken der Treffer-, „Theorie“ als reine Zahl definiert und gleichzeitig in seiner konkreten Bedeutung als zum Reaktionseintritt notwendige Zahl von Treffern je Einheit klar festgelegt ist. Anders liegen die Dinge beim Begriff „Treffer“, genauer „Treffereignis“; denn als solches Ereignis können die verschiedensten physikalischen Prozesse angesehen werden, sofern durch sie Strahlungsenergie auf Materie übertragen wird. In der Einleitung war ja schon kurz angedeutet worden, daß erst die Zuordnung eines bestimmten physikalischen Vorgangs zum bisher rein formal betrachteten „Treffereignis“ die Berechnung von Treffbereichen aus Dosis-Effekt-Kurven in Maßeinheiten des Raumes, der Fläche oder des Gewichts und damit den Übergang von der Treffertheorie zur Treffbereichstheorie ermöglicht. Eine zahlenmäßige Berechnung von Treffbereichen erfordert außer der eben erwähnten Zuordnung allerdings noch die Erfüllung der selbstverständlichen Voraussetzung, daß die Strahlendosis in physikalischen Ereignissen der gleichen Art angegeben werden kann, sowie eine Aussage darüber, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein in einem Treffbereich stattfindendes Treffereignis die zur Beobachtung stehende Wirkung zur Folge hat. Es ist hier nicht der Ort, die Probleme und Aufgaben der Dosimetrie oder ihre experimentellen Möglichkeiten zu diskutieren. Wir wollen vielmehr voraussetzen, daß diese für unsere Fragestellung „rein technische Aufgabe“ stets mit genügender Genauigkeit lösbar sei, und uns zunächst mit der Konkretisierung des Begriffs Treffereignis befassen.

a) Konkretisierung des formalen Begriffs „Treffereignis“

Hier ist vor allem zu betonen, daß die in der Vergangenheit von vielen Autoren angestrebte und viel diskutierte starre Zuordnung eines be-

stimmten physikalischen Vorgangs zum formalen Treffereignis nach unseren heutigen Kenntnissen weder möglich noch sinnvoll erscheint. Grundsätzlich sind die verschiedensten Energie übertragenden physikalischen Prozesse (Absorptionsprozesse) für diesen Zweck gleichwertig, und die Wahl eines derselben kann und muß fallweise nach dem Ziel der Experimente und nach den biologischen Gegebenheiten erfolgen. Lediglich bei Versuchen mit (sichtbarem oder ultraviolettem) Licht ist die Zuordnung durch physikalische Gesetzmäßigkeiten weitgehend festgelegt.

Es ist aus vielen physikalischen Untersuchungen bekannt, daß Licht in diskreten Energiebeträgen (Photonen) absorbiert wird, wobei jeweils ein Atom beziehungsweise ein Molekül die gesamte Energie eines Photons aufnimmt (abgesehen von dem hier wohl unwesentlichen Raman-Effekt, von den Fluoreszenzerscheinungen sowie auch von speziellen Phänomenen in Kristallen). Das absorbierende Atom oder Molekül gerät dabei in einen angeregten Zustand oder wird (in verhältnismäßig seltenen Fällen) ionisiert, das heißt es verliert ein Elektron. Ohne auf Einzelheiten dieser Vorgänge einzugehen, können wir sagen, daß angeregte oder ionisierte Atome oder Moleküle sich vor anderen durch besondere Reaktionsfähigkeit auszeichnen. Die Wirkung der Bestrahlung biologischer Objekte mit Licht wird also darin bestehen, daß diejenigen Moleküle derselben (freie Atome kommen in biologischen Objekten kaum vor), die ein Photon absorbieren, in einen reaktionsfähigen Zustand übergehen. Die Wahrscheinlichkeit für die Absorption eines Photons ist für verschiedene Molekülarten und für Licht verschiedener Wellenlänge sehr verschieden, da gewisse Moleküle (oder Atomgruppen innerhalb der Moleküle) spezifische Absorption für Licht bestimmter Wellenlänge zeigen. Für gleiche mit monochromatischem Licht bestrahlte Moleküle ist die Wahrscheinlichkeit für die Absorption eines Photons jedoch gleich, so daß die Verteilung der Absorptionsereignisse rein statistisch (zufallsmäßig) erfolgt.

Nach diesen Betrachtungen über den Absorptionsmechanismus kann die Konkretisierung des Treffereignisses bei Versuchen mit Licht nicht mehr zweifelhaft sein. Als Treffer muß die Absorption eines Photons angesehen werden. Demgemäß hat die Dosismessung in der Einheit „absorbierte Photonen je cm^3 “ zu erfolgen. Bezüglich der Berechnung von Treffbereichen bei Versuchen mit Licht (Treffereignis = Absorption eines Photons) muß jedoch noch folgende Einschränkung berücksichtigt werden. Nach quantenmechanischen Überlegungen kann die Absorption eines Photons nur mit einer Ungenauigkeit lokalisiert werden, die etwa

der Wellenlänge des Photons entspricht. Infolgedessen verliert bei Versuchen mit Licht die Berechnung von Treffbereichen jede Bedeutung, falls sich Treffbereiche ergeben, die kleiner als oder vergleichbar mit der dem Photon zukommenden Wellenlänge sind.

Bei Versuchen mit ionisierenden Strahlungen, das heißt solchen, bei denen ein Absorptionsprozeß in der Regel (und nicht wie bei Licht nur als Ausnahme) zur Ionisation des absorbierenden Atoms oder Moleküls führt, bestehen viele Möglichkeiten der Zuordnung von physikalischen Vorgängen zum Treffereignis. Solche Strahlungen sind die Röntgen- und die Gammastrahlung radioaktiver Stoffe, die schnellen Elektronen (Kathodenstrahlen und Betastrahlen radioaktiver Stoffe), die Alphastrahlen radioaktiver Stoffe und andere schnelle geladene Teilchen, wie sie mit Hilfe von Beschleunigern oder als Rückstoß-Teilchen beim Durchgang schneller Neutronen durch Materie erzeugt werden. Bei allen diesen erfolgt die Energieübertragung in wesentlichem Maße durch Ionisationsvorgänge, und der für die Strahlenbiologie wichtigste Unterschied der Strahlungen untereinander liegt in der räumlichen Verteilung der von ihnen im bestrahlten Objekt erzeugten Energieübertragung. Auf diesen Punkt werden wir später eingehend zurückkommen.

Wenn eben gesagt wurde, daß bei ionisierenden Strahlungen die Energieübertragung auf das bestrahlte Objekt in wesentlichem Maße durch Ionisationen erfolgt, so bedeutet das nicht, daß neben Ionisationen nicht auch Anregungen von Atomen oder Molekülen eintreten. Da den Anregungen bei strahlenbiologischen Versuchen mit ionisierenden Strahlen, obwohl sie etwa zweimal zahlreicher als die Ionisationen sind, eine, wie wir später sehen werden, geringere Bedeutung zukommt, brauchen wir uns mit ihnen im Augenblick nicht näher zu beschäftigen.

Welche physikalischen Ereignisse können nun bei strahlenbiologischen Versuchen mit ionisierenden Strahlen als Treffereignisse angesehen werden? Wie erwähnt, muß die Auswahl nach Zweckmäßigkeit und unter Berücksichtigung auch der Eigenschaften des betrachteten biologischen Objekts erfolgen, da prinzipiell die verschiedensten Ereignisse in Frage kommen. Der naheliegende und von einigen älteren Autoren mehrfach vorgeschlagene Gedanke, bei Versuchen mit Röntgen- und Gammastrahlen ebenso wie bei solchen mit Licht die Absorption eines Photons als Treffer anzusehen, hat sich als unzuweckmäßig erwiesen. Bei der Absorption von Röntgen- und Gammastrahlung wird nämlich der größere Teil der Photonenenergie gar nicht vom absorbierenden Atom (beziehungsweise Molekül) aufgenommen, sondern als kinetische Energie an Elektronen übertragen, welche die Energie über einen mehr oder

weniger großen Raum (entsprechend ihrer Reichweite) verteilen. Ein Vergleich der Elektronenreichweiten mit den Abmessungen biologischer Strukturen zeigt aber, daß die meisten elementaren Strukturen und oft sogar die ganzen Objekte kleiner sind als der Raum, über den das Elektron die Energie des absorbierten Photons verteilt.

Im Gegensatz zu der Zuordnung „Absorption eines Photons“ (Gamma- oder Röntgenstrahlung) = Treffer hat sich die Zuordnung „Durchgang eines schnellen geladenen Teilchens“ = Treffer in vielen Fällen bewährt. Sie darf jedoch nicht etwa in dem Sinne falsch ausgelegt werden, daß der bloße Durchgang eines Teilchens einen Effekt hervorbringen könnte. Gemeint ist vielmehr, daß die beim Durchgang eines Teilchens erzeugten Ionisationen wirken und daß ihre Gesamtheit wegen der engen räumlichen und zeitlichen Nachbarschaft in gewissem Umfange ein einheitliches Ereignis der Energieübertragung darstellt. Für diese Betrachtungsweise kommen Teilchen verschiedener Art in Betracht, zum Beispiel die von Röntgen- und Gammastrahlung ausgelösten Photo- oder Comptonelektronen, von außen eingestrahlt oder aus gelösten radioaktiven Stoffen herrührende Beta- oder Alphastrahlen sowie andere schnelle geladene Teilchen, die wiederum von außen eingestrahlt oder als Rückstoßteilchen im bestrahlten Material durch schnelle Neutronen erzeugt sein können. In jedem Falle wird die Dosisangabe bei dieser Zuordnung zweckmäßig in der Einheit „Zahl der Teilchendurchgänge durch 1 cm^2 “ erfolgen. Die Auswertung von Dosis-Effekt-Kurven liefert dann bei sonst gleichbleibendem Formalismus nicht räumliche Treffbereiche (Treffvolumina oder Treffbereichsgewichte), sondern flächenhafte (Wirkungsquerschnitte). Bezüglich der Dosisangabe ist dabei noch zu beachten, daß die Zahl der Teilchendurchgänge durch die Flächeneinheit bei statistisch verteilter Anordnung derselben im Raume gemeint ist. Diese Forderung ist etwa bei einem Versuch, in dem suspendierte biologische Einheiten (zum Beispiel Viren) mit Hilfe eines in der Suspension gelösten radioaktiven Stoffes bestrahlt werden, ohne weiteres erfüllt, da weder für die Objekte noch für die Strahlung eine Vorzugsrichtung existiert. Bei Verwendung eines parallelen Bündels schneller Teilchen jedoch ist die Dosisangabe nur bei statistisch im Raume angeordneten (nicht orientierten) biologischen Objekten einfach zu erhalten, während sich bei orientierten Teilchen Korrekturen ergeben (OORE 1957).

Eine andere Zuordnungsmöglichkeit lautet Ionisation = Treffereignis. Sie ist für alle ionisierenden Strahlungen verwendbar und stellt wohl die am häufigsten benutzte Zuordnung dar. Ihre Anwendung erfordert

offensichtlich eine Dosisangabe in „Zahl der Ionisationen je cm^3 “. Leider ist diese Größe im biologischen Material nicht direkt meßbar. Man geht daher im allgemeinen von Ionisationsmessungen in Gasen aus und rechnet nach bekannten physikalischen Gesetzen auf die mutmaßliche Zahl der Ionisationen im biologischen Material um, wobei man meist annimmt, daß der für eine Ionisation im Mittel aufzuwendende Energiebetrag vom Material und in erster Näherung auch von Art und Geschwindigkeit des ionisierenden Teilchens unabhängig sei und etwa 30–35 eV beträgt (FANO 1946). Bei einer Energiezufuhr dieses Betrages werden, wie bereits früher erwähnt, neben einer Ionisation noch 1–2 Anregungen bewirkt, so daß die nach der historischen Entwicklung übliche Angabe „1 Ionisation“ etwas willkürlich erscheint und man vielleicht besser unmittelbar den übertragenen Energiebetrag angeben sollte. Eine weitere Komplikation entsteht dadurch, daß Ionisationen, wie man aus physikalischen Untersuchungen weiß, oft nicht einzeln, sondern in kleinen Gruppen so dicht benachbart auftreten, daß die ganze Gruppe als ein einheitliches Ereignis angesehen werden kann. Solche Gruppen werden in der Physik „Primär-Ionisationen“ genannt, und der durch ein solches Ereignis übertragene Energiebetrag liegt im Mittel bei 100–120 eV, ist also etwa dreimal größer als bei einer Einzel-Ionisation. Auch hinsichtlich der Primäriodisationen gelten mindestens die gleichen Unsicherheiten bezüglich des für ihre Erzeugung im biologischen Material benötigten Energiebetrages und bezüglich der Zahl der begleitenden Anregungen wie für die Einzelionisationen. Es erscheint nicht zweckmäßig, diese und verwandte Fragen hier im Rahmen strahlenbiologischer Studien ausführlich zu diskutieren. Die Meinungen gehen bezüglich einiger Punkte noch zu stark auseinander (vergleiche LEA 1946, MAGEE, KAMEN und PLATZMAN 1953, POLLARD, GUILD, HUTCHINSON und SETLOW 1955, PLATZMAN 1958).

Diese Unvollkommenheit unserer Kenntnisse wird sich in absehbarer Zeit kaum beheben lassen, da sich dafür bisher weder ein experimenteller Weg noch ein befriedigender theoretischer Ansatz abzeichnet. Die Nützlichkeit der Zuordnungen „Treffereignis = Ionisation“ oder „Treffereignis = Primäriodisation“ wird durch diese Unsicherheit nur wenig beeinträchtigt, da es aus verschiedenen weiter unten zu besprechenden Gründen unseres Erachtens im allgemeinen nicht sinnvoll ist, bei Berechnungen von Treffbereichen v eine Genauigkeit des Ergebnisses zu erwarten, die es erlauben würde, zwischen $v/2$, v und $2v$ zu unterscheiden. Auf die Möglichkeit, einige Unsicherheiten und viele Mißverständnisse dadurch zu vermeiden, daß man nicht von Einzel- und Primäriodisationen spricht,

sondern die der Berechnung jeweils zugrunde gelegte Energieübertragung in eV angibt, wurde bereits hingewiesen. In der Strahlenchemie ist dies schon lange üblich.

b) Formaler Treffbereich, wahrer Treffbereich und Wirkungswahrscheinlichkeit

Nach der Konkretisierung des Begriffs „Treffereignis“, das heißt Zuordnung bestimmter physikalischer Ereignisse, ist eine eingehendere Diskussion des anfangs rein formal eingeführten Begriffs „Treffbereich“ möglich und nötig. Wir hatten bereits in früheren Abschnitten darauf hingewiesen, daß das Volumen v , in dem die zur Hervorbringung der untersuchten Reaktion nötigen n Treffer erfolgen müssen, nicht mit dem Volumen V der bestrahlten Einheit identisch zu sein braucht. In der Tat findet man bei der Auswertung experimentell erhaltener Dosis-Effekt-Kurven oft $v \neq V$, meist $v < V$, gelegentlich aber auch $v > V$. Die häufigen Fälle, in denen sich $v < V$ ergab, haben ursprünglich zur Treffbereichs-„Theorie“ wie auch zur Hypothese der „ultramicrométrie statistique“ geführt, indem man sich den Treffbereich etwa als wichtiges Steuerungszentrum innerhalb der Einheit vorstellte. Diese Vorstellung hat vieles für sich und hat sich auch als sehr fruchtbar erwiesen. Sie ist jedoch noch nicht genügend allgemein, da sie die stillschweigende Voraussetzung enthält, daß alle im Treffbereich erfolgenden Treffer auch wirksam sind. Die Ergebnisse der Photo- und der Strahlenchemie lassen aber diese Voraussetzung sehr zweifelhaft erscheinen, denn es sind viele chemische Reaktionen bekannt, bei denen die Quanten- beziehungsweise die Ionenausbeute kleiner als 1 ist, bei denen also nicht jedes „getroffene“ Molekül reagiert. Die ältere Anschauung vom Treffbereich kann daher als Parallele zum EINSTEINSchen Äquivalenzgesetz beziehungsweise zur LINDSchen ionochemischen Äquivalenz angesehen werden, die nach unseren heutigen Kenntnissen eigentlich nicht Gesetze, sondern selten realisierte Idealisierungen darstellen.

Um den in der Strahlenbiologie tatsächlich vorliegenden Verhältnissen in allgemeiner Form gerecht zu werden, könnte man zum Beispiel eine Wahrscheinlichkeit P dafür ansetzen, daß ein irgendwo im Volumen V der Einheit erfolgreicher Treffer wirkt. Da die Wahrscheinlichkeit P nicht im ganzen Volumen V konstant zu sein braucht, könnte der Treffbereich v durch

$$v = \int_V P(x, y, z) dV \quad (3: 1)$$

definiert werden. Einzelheiten über die Funktion $P(x, y, z)$ sind jedoch im allgemeinen nicht angebar, und deshalb führt ein solcher Ansatz praktisch nicht weiter. Man hat daher, ausgehend von unseren Kenntnissen über den grundsätzlichen Aufbau und die Strukturierung biologischer Objekte, in vielen Fällen auf die Anschauung vom Treffbereich als Steuerungszentrum zurückgegriffen, aber sie durch Einführung der Wirkungswahrscheinlichkeit modifiziert. Das führt zum Beispiel zu folgender Annahme: Es gibt in jeder Einheit ein Volumen w , in dem die Wirkungswahrscheinlichkeit $P = \text{const.} = p$ und außerhalb dessen $P = 0$ ist. Mit dem aus Dosis-Effekt-Kurven berechenbaren Treffbereich v ist dann w durch die einfache Beziehung

$$v = p \cdot w \quad (3; 2)$$

verknüpft. Einige Betrachtungen über eine etwas andere, ebenfalls mögliche Annahme, nach der der Treffbereich keine scharfe Grenzen hat, wurden vor längerer Zeit angestellt (LEA 1946). Danach soll die Wirkungswahrscheinlichkeit p vom Wert 1 im Zentrum des Treffbereichs nach außen nach einer Verteilungsfunktion abfallen. Eine solche Annahme ist mathematisch nicht leicht zu behandeln und praktisch schwer anwendbar, da man über die Verteilungsfunktion zunächst nichts weiß.

Bei der Definition des Treffbereichs nach (3; 2) ist streng zu beachten, daß v nicht ein reelles Volumen, sondern als Produkt des reellen Volumens w mit der Wirkungswahrscheinlichkeit p eine formale Größe darstellt und, wie bereits früher erwähnt, in Analogie zu dem in der Physik gebräuchlichen Begriff „Wirkungsquerschnitt“ steht. Der so definierte Treffbereich könnte sinngemäß als „Wirkungsvolumen“ oder auch als formaler Treffbereich bezeichnet werden. Das reelle Volumen w , der wahre Treffbereich, kann aus Dosis-Effekt-Kurven nicht unmittelbar gewonnen werden und erfordert zu seiner Bestimmung die Kenntnis der Wirkungswahrscheinlichkeit p .

Ganz analoge Überlegungen gelten selbstverständlich auch, wenn man die Dosis nicht, wie wir es eben getan haben, in Treffereignissen pro cm^3 , sondern etwa in Treffereignissen pro g oder in Teilchendurchgängen pro cm^2 der Berechnung zugrunde legt, also Treffbereichsgewichte oder flächenhafte Treffbereiche erhalten will. Man erhält dann formale Treffbereichsgewichte im ersten Fall und Wirkungsquerschnitte im zweiten. Über die Durchführung der Rechnung braucht hier nicht nochmals gesprochen zu werden, da die Verfahren zur Auswertung von Dosis-Effekt-Kurven bereits oben im Abschnitt über die allgemeine formale Treffer-„Theorie“ behandelt wurden.

Die Festlegung der Wirkungswahrscheinlichkeit, mit der ein im formalen Treffbereich erfolgender Treffer wirksam wird, das heißt zur Hervorbringung der untersuchten Reaktion der getroffenen Einheit beiträgt, stößt auf große Schwierigkeiten. Gewisse Ansätze für eine Bestimmung der Wirkungswahrscheinlichkeit p in speziellen Versuchen, von denen im folgenden Abschnitt kurz die Rede sein wird, sind nicht zu verallgemeinern und daher von beschränktem Wert. Deshalb wird in vielen Fällen in der Literatur auch nicht die Größe des wahren Treffbereichs w , sondern nur die des formalen v angegeben, leider oft ohne Betonung dieses wichtigen Umstandes. Abschließend sei noch erwähnt, daß die Definition des formalen Treffbereichs als Produkt aus Wirkungswahrscheinlichkeit und wahren Treffbereich keinerlei Voraussetzungen über die Form des Treffbereichs enthält, der zum Beispiel auch aus einer Anzahl diskreter räumlich mehr oder weniger weit getrennter Unterbereiche bestehen kann.

c) Analyse des Einflusses der räumlichen Ionisationsdichte
(des linearen Energie-Transfers)

Aus den Betrachtungen der vorhergehenden Abschnitte dürfte klar geworden sein, daß wir, ähnlich wie bei der Treffer-, „Theorie“, auch bei der Treffbereichs-, „Theorie“ einen allmählichen Übergang vom nicht realisierbaren Gedankenexperiment zu den wirklich möglichen Versuchsbedingungen vollzogen haben, den wir im folgenden noch fortführen werden. Wir hatten eingangs vorausgesetzt, daß die Bestrahlungsdosis in den jeweils dem Treffereignis zuzuordnenden physikalischen Ereignissen pro Volumen-, Gewichts- oder Flächeneinheit angebar sei. Später hatten wir dann erwähnt, daß unsere Kenntnisse zum Beispiel über Einzel- und Primärionisationen noch recht beschränkt sind und daß auch wenig Hoffnung auf deren baldige Verbesserung besteht. Wenn dadurch in vielen Fällen eine merkliche Unsicherheit in die Berechnung von Treffbereichen eingeführt wird, so trägt die im vorigen Abschnitt erwähnte Schwierigkeit, Aussagen über die Wirkungswahrscheinlichkeit eines Treffereignisses zu gewinnen, häufig noch weitere Unsicherheit bei, so daß die aus Treffbereichsberechnungen gezogenen Schlüsse oft möglich, manchmal sogar wahrscheinlich, aber selten zwingend sind.

Ein Weg, diese Unsicherheiten zu vermindern, besteht darin, daß man sich auf die Zuordnung Treffer = Teilchendurchgang beschränkt und mit so dicht ionisierenden Teilchen arbeitet, daß infolge des großen Betrages der an die interessierende Struktur übertragenen Energie mit

gewissem Recht¹ eine Wirkungswahrscheinlichkeit von $p = 1$ angenommen werden kann. Dabei ist auch in vielen Fällen die Dosis in Treffern pro cm^2 genügend genau bestimmbar. Dieser Weg ist seit etwa 20 Jahren bekannt (FANO, unveröffentlichtes Manuskript 1938, SOMMERMEYER 1938–1959) und vielfach mit befriedigendem Erfolg benützt worden, um Wirkungsquerschnitte von biologischen Einheiten oder Strukturen zu bestimmen.

Man hat darüber hinaus auch vielfach versucht, weitergehende Aussagen zu gewinnen, indem Versuche mit der gleichen Technik, aber längs ihrer Bahn verschieden dicht ionisierenden Teilchen ausgeführt und analysiert wurden. Zwar muß man für die Auswertung naturgemäß die Verteilung der Ionisationsprozesse längs der Teilchenbahn kennen, die keineswegs so genau feststellbar ist wie die Zahl der Teilchen. Dennoch sind, ausgehend von einem älteren Ansatz (FANO, unveröffentlichtes Manuskript 1938, ZIMMER 1943, TIMOFÉEFF-RESSOVSKY und ZIMMER 1947) auf diesem Wege interessante Ergebnisse erzielt worden (POLLARD 1953, POLLARD, GUILD, HUTCHINSON und SETLOW 1955). Da die in diesen Versuchen gefundene Abhängigkeit des Wirkungsquerschnitts von der Ionisationsdichte vielfach mit der unter Annahme einer konstanten Wirkungswahrscheinlichkeit p vorherberechneten übereinstimmt und da, wie erwähnt, bei hohen Ionisationsdichten $p = 1$ angenommen werden kann, scheint die Unsicherheit, welche durch die an sich unbekannte Größe der Wirkungswahrscheinlichkeit verursacht wird, hier vernachlässigbar zu sein. Der Übersichtlichkeit halber wollen wir bei der Darstellung des grundlegenden Ansatzes den Fall einer Eintreffer-Reaktion betrachten, die durch eine Ionisation mit der Wirkungswahrscheinlichkeit p erzeugt wird. Wir nehmen an, ein schnelles Teilchen, das i Ionisationen je cm seiner Bahn erzeugt, durchquere den realen Treffbereich w , der einen mittleren Querschnitt q und einen mittleren Durchmesser $d = w/q$ habe (wobei q und d über alle möglichen Richtungen zu mitteln sind). Wegen der statistisch zufallsmäßigen Verteilung der Ionisationen längs der Bahn ist die Wahrscheinlichkeit, daß in d cm der Bahn m Ionisationen auftreten

¹ Eine spätere eingehendere Untersuchung (POLLARD 1953) hat gezeigt, daß in Zusammenwirkung mit dem endlichen Durchmesser der Ionenkolonnen dicht ionisierender Teilchen auch Abweichungen des Treffbereichs von der Kugelform und variable Wirkungswahrscheinlichkeit p zu Abhängigkeiten des Treffbereichs von der Ionisationsdichte führen, wie sie im folgenden nur für den Fall $p = \text{const.} \neq 1$ abgeleitet werden. Infolgedessen gilt unsere Annahme streng nur für kugelförmige Treffbereiche und $p = \text{const.}$

$$(id)^m \exp(-id)/m!$$

Die Wahrscheinlichkeit, daß keine dieser m Ionisationen wirkt, ist $(1-p)^m$, da wir p im Rahmen dieser Rechnung als Wirkungswahrscheinlichkeit für 1 Ionisation ansehen wollen. Die Wahrscheinlichkeit, daß das ionisierende Teilchen durch den wahren Treffbereich w läuft, ohne zu wirken, ist demnach

$$\exp(-id) + id \exp(-id)(1-p) + \dots \\ + [(id)^m/m!] \exp(-id)(1-p)^m + \dots = \exp(-pid).$$

Der wahre Treffbereich w mit dem mittleren geometrischen Querschnitt q hat daher, wenn die Wirkungswahrscheinlichkeit für eine Ionisation p beträgt, einen (formalen) Wirkungsquerschnitt s gegenüber dem Durchgang eines schnellen Teilchens, das i Ionisationen je cm seiner Bahn erzeugt, von

$$s = q [1 - \exp(-pid)]. \quad (3; 3)$$

Man erkennt leicht, daß für nicht zu kleine Wirkungswahrscheinlichkeiten p und große i sich der Wirkungsquerschnitt s dem geometrischen Querschnitt q des realen Treffbereichs w bis zur Gleichheit annähert.

Wie gesagt, folgen viele strahlenbiologische Reaktionen, insbesondere die Inaktivierung von „Biochemikalien“ (Fermenten und anderen Wirkstoffen), aber auch von manchen Viren bei Bestrahlung mit schnellen Teilchen im Verlauf ihrer Abhängigkeit von der Ionisationsdichte der Teilchen der Gleichung (3; 3). Eine solche Übereinstimmung kann als Hinweis sowohl auf die Richtigkeit der zugrunde gelegten Vorstellung als auch auf eine von 1 nicht allzu verschiedene Wirkungswahrscheinlichkeit angesehen werden. Da sich darüber hinaus in zahlreichen Fällen eine Übereinstimmung der durch Anwendung der Treffbereichs-„Theorie“ berechneten Wirkungsquerschnitte mit den auf anderem Wege (Filtration, Sedimentation, Elektronenmikroskopie) bestimmten Dimensionen der bestrahlten Objekte ergab, wurde häufig auf eine weitgehend allgemeine Anwendbarkeit der „ultramicrométrie statistique“ geschlossen, das heißt auf die Möglichkeit, durch Bestrahlung mit schnellen ionisierenden Teilchen Größenbestimmungen von biochemischen oder biologischen Objekten vieler Art durchzuführen. Ein solcher Schluß ist sicher in gewissem Umfange richtig, aber nur, solange man sich der Fehlermöglichkeiten bewußt bleibt. Diese bestehen nicht nur in den bereits erwähnten Unvollkommenheiten unserer physikalischen Kenntnisse, sondern wesentlich auch darin, daß, wie wir später sehen werden, das physikalische Ereignis der Energieübertragung (des Treffers) in

seiner Wirkung durch Beeinflussung der anschließenden physikalischen Prozesse durch Umgebungsfaktoren oft erheblich modifiziert werden kann. Wir möchten daher die in einem Teil der Versuche gefundene sehr gute Übereinstimmung ebensowenig als einen Beweis für Genauigkeit und allgemeine Anwendbarkeit der Methode ansehen wie zum Beispiel die in anderen Versuchen gefundene Modifizierbarkeit der Ergebnisse durch verschiedene Gasatmosphären während und nach der Bestrahlung (ALEXANDER 1957) als einen Beweis dagegen. Sofern man nicht eine Genauigkeit anstrebt, die erlauben würde, zwischen Wirkungsquerschnitten etwa der Größe $2s$ und $s/2$ zu unterscheiden, wird man durch Bestrahlung mit schnellen ionisierenden Teilchen verschiedener Ionisationsdichte in vielen Fällen interessante und wertvolle Ergebnisse erhalten können.

Aus (3; 3) läßt sich unschwer auch eine Abhängigkeit des formalen Treffbereichs v von der Ionisationsdichte ableiten, auf die wir hier aber nicht näher eingehen wollen, da sie praktisch wegen der Unkenntnis der Wirkungswahrscheinlichkeit p nicht auswertbar ist. Ferner läßt sich (3; 3) ohne Mühe auf solche Fälle erweitern, in denen angenommen wird, daß die einer Ionisation entsprechende Energieübertragung nicht ausreicht, sondern erst ein Vielfaches davon (gleichzeitig zugeführt) mit einer an $p = 1$ genäherten Wahrscheinlichkeit wirkt (POLLARD, GUILD, HUTCHINSON und SETLOW 1955). Unter der Annahme von $p = 1$ wurde auf anderem sehr ingenieurem Wege ein in sich geschlossenes System der Analyse der Abhängigkeit von Treffbereichen von der Ionisationsdichte ausgearbeitet (LEA 1946) und zur bequemen Anwendung in Nomogrammen niedergelegt. Es würde zu weit führen, dieses System hier ausführlich darzustellen, zumal es neben der Beschränkung auf die Annahme $p = 1$ durch die Weiterentwicklung unserer Kenntnisse in den letzten Jahren an Aktualität verloren hat. Die seither gewonnenen Erkenntnisse beziehen sich auf gewisse Einzelheiten der Ionisationsprozesse und vor allem auf die bereits erwähnte Beeinflussbarkeit vieler Reaktionen durch Umgebungsfaktoren.

Schließlich sei ein Versuch einer allgemeinen Analyse des Einflusses der Ionisationsdichte auf Mehrtrefferkurven erwähnt (VON SANDEN¹

¹ Im Zusammenhang mit der Erwähnung dieser Arbeit darf darauf aufmerksam gemacht werden, daß Autoren nicht ohne sorgfältige Lektüre von deren Arbeiten des mangelhaften Zitierens beschuldigt werden sollten. VON SANDEN beanstandet in einer besonderen Anmerkung, daß bei TIMOFÉEFF-RESSOVSKY und ZIMMER (1947) eine wichtige Arbeit nicht zitiert sei. Das ist merkwürdig, denn die fragliche Arbeit ist daselbst im Text mehrfach angeführt und, eben wegen ihrer Wichtigkeit, im „Verzeichnis der zusammenfassenden Arbeiten und Bücher“ genau zitiert.

1949), dessen Anwendung jedoch, abgesehen von allen anderen Schwierigkeiten, durch die früher besprochene Mehrdeutigkeit von Mehrtrefferkurven stark eingeschränkt erscheint.

d) Intra- und intermolekulare Energieübertragung

Bevor wir Schlußfolgerungen bezüglich der Möglichkeiten und Grenzen der Treffbereichs-, „Theorie“ ziehen können, bedürfen noch weitere Phänomene der Untersuchung, die anfangs von der Strahlenbiologie wenig beachtet, in letzter Zeit stark an Interesse und Bedeutung gewonnen haben: die intra- und intermolekulare Energieübertragung (oft auch „Energiewanderung“ genannt). Die in unserem Zusammenhange wesentlichen Züge dieser Erscheinungen, die im übrigen nicht immer klar voneinander abgrenzbar sind, können wohl am besten durch Anführung einiger instruktiver Beispiele erläutert werden.

Die Treffbereichs-, „Theorie“ und in ganz besonderem Maße die Hypothese der „ultramicrométrie statistique“ enthalten eine weitere in dieser Arbeit bisher noch nicht diskutierte Voraussetzung. Es wurde nämlich bisher stillschweigend angenommen, daß die für den beobachteten biologischen Effekt wesentliche Wirkung der Bestrahlung am Ort der Energieabsorption (des Treffers), das heißt im Treffbereich selbst erfolgt. Diese Annahme ist nicht ohne weiteres gerechtfertigt; denn man könnte sich zum Beispiel ohne weiteres vorstellen, daß durch Energiezufuhr am Orte A (dem Treffbereich) diffusible Agentien gebildet werden, die an einem anderen Orte B (etwa einer wichtigen Zellstruktur) die für den beobachteten Effekt wesentlichen Wirkungen hervorbringen. Von dieser Möglichkeit, die in vielen verschiedenen Formen diskutiert worden ist, wird später eingehend die Rede sein, da die „Theorien“ der Wirkung durch diffusible Agentien in der quantitativen Strahlenbiologie von großem Interesse sind. Außer durch diffusible Agentien kann jedoch Energiezufuhr durch Strahlung am Orte A auch noch auf ganz anderem Wege Wirkungen am Orte B hervorbringen.

Aus der sehr großen Zahl hierhergehöriger Beispiele führen wir zuerst folgendes an. Bei Bestrahlung von Polyäthylen mit Gammastrahlung zeigte sich, daß die Doppelbindungen in den wenigen im Material vorhandenen $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{CH}_2)\text{CH}_2-$ Gruppen etwa mit gleicher Ausbeute (pro 100 eV absorbierter Energie) verschwanden, wie H_2 -Moleküle aus den vielen $-\text{CH}_2-$ Gruppen freigesetzt wurden (DOLE und WILLIAMS 1959). Dieser Befund ist bemerkenswert, weil die Ereignisse der Absorption von Gammastrahlung sich praktisch unabhängig von der Art der

Bindung, rein statistisch auf die C- und H-Atome des Polyäthylens verteilen. Da nun die Konzentration von $-\text{CH}_2$ ($\text{C} = \text{CH}_2$) CH_2- Gruppen mit $4 \cdot 10^{-4}$ mol/g fast 2000mal kleiner war als die der $-\text{CH}_2-$ Gruppe mit $7 \cdot 10^{-2}$ mol/g, kann das Ergebnis nur durch Annahme einer intramolekularen Energiewanderung erklärt werden. Dabei stellt man sich vor, daß die an beliebiger Stelle in den langen Kettenmolekülen (Molekulargewicht etwa 32000) absorbierte Energie mit verhältnismäßig geringen Verlusten zu den Doppelbindungen wandert, von denen im Mittel eine pro Molekül vorhanden ist, und diese umwandelt. Ganz ähnliche Ergebnisse waren bereits vor langer Zeit an Fettsäuremolekülen mit langer Kette bei Bestrahlung durch Alphateilchen und Deuteronen erhalten und auch auf gleiche Weise gedeutet worden (BREGER 1948).

An Mischungen von Kunststoffen fand man auch das Phänomen der intermolekularen Energiewanderung wieder (ALEXANDER und CHARLESBY 1954, ALEXANDER und TOMS 1958), für das schon viel früher Beispiele aus der belebten Natur beschrieben worden waren. An den Diatomeen *Nitzschia closterium* und *Nitzschia dissipata* war von zwei Forschergruppen erstmalig und unabhängig klar gezeigt worden, daß durch Carotenoide (besonders Fucoxanthol) absorbiertes Licht mit hoher Quantenausbeute (etwa 1) auf Chlorophyll übertragen und für die Photosynthese nutzbar gemacht wird (DUTTON, MANNING und DUGGAR 1943, WASSINK und KERSTEN 1946). Ähnliche Befunde zeigte die Untersuchung verschiedener Algen (*Coilodesme californica*, *Chroococcus*), die das ihnen in tiefem Wasser allein verfügbare blaue Licht mittels geeigneter Farbstoffe (Phycocyanin, Phycoxanthin) absorbieren und durch intermolekulare Energieübertragung mit hoher Quantenausbeute bei gleichzeitiger Wellenlängenverschiebung dem photosynthetischen Apparat zuführen. Dabei geht diese Übertragung in einigen Fällen noch über einen weiteren Farbstoff, dessen Absorptionsgebiet zwischen dem des ersten und des letzten liegt, sowie auch ohne direkten räumlichen Kontakt der an getrennte Strukturelemente gebundenen Farbstoffe vor sich (zusammenfassende Darstellung bei THOMAS 1955). Es sei hier erwähnt, daß eine intermolekulare Energieübertragung ganz ähnlicher Art auch bei ionisierenden Strahlen möglich ist und in der physikalischen Meßtechnik mit Plastik-Szintillatoren in großem Umfange angewendet wird. Dabei wird die ionisierende Strahlung im Hauptbestandteil des Szintillators (meist Polystyrol) absorbiert und ein Teil der Energie durch intermolekulare Übertragung auf mengenmäßig geringfügige Zusätze (zum Beispiel Terphenyl) überführt, um dieses zur Lumineszenz anzuregen, die man zur Messung verwendet (ROSMAN und ZIMMER 1955–1958,

ROSMAN und KILIN 1959). Allerdings ist dabei die Energie-Ausbeute viel geringer als bei den erwähnten Algen.

Wie bereits erwähnt, könnten für die intra- wie für die intermolekulare Energieübertragung an belebter wie unbelebter Materie und bei Bestrahlung mit Licht wie auch mit ionisierenden Strahlen noch viele weitere Beispiele angeführt werden, da diese Phänomene und ihre Erklärung bereits den Gegenstand einer umfangreichen wissenschaftlichen Literatur bilden (Übersichten bei FÖRSTER 1946, RIEHL 1948, BÜCHER 1950, SZENT-GYÖRGYI 1957). Eine Aufzählung weiterer Beispiele wie auch eine Diskussion der zahlreichen vorgeschlagenen und zum Teil bewiesenen physikalischen Mechanismen für die Energieübertragung würde uns jedoch zu weit von unserem Gegenstand, der Treffbereichs-„Theorie“, wegführen. Die kritische Untersuchung der vorgeschlagenen Mechanismen (EVANS und GERGELY 1949, FRANCK und LIVINGSTON 1949, BANNISTER 1954, SHORE und PARDEE 1956, RIEHL 1956, 1957, VLADIMIROV und KONJEV 1957) hat unter anderen zwei für uns wichtige Folgerungen ergeben. Erstens ist mit dem Auftreten von Energieübertragung bei strahlenbiologischen Versuchen stets zu rechnen, da wir die strukturellen und funktionellen Eigenschaften des bestrahlten Materials kaum je genügend gut kennen, um Energieübertragung mit Sicherheit ausschließen zu können. Zum anderen geben das bisher vorliegende Beobachtungsmaterial wie auch die experimentelle und theoretische Untersuchung der physikalischen Mechanismen der intra- oder intermolekularen Energieübertragung genügend Hinweise dafür, daß diese im allgemeinen nicht eine maximale Entfernung von etwa 10^{-6} cm überschreitet.

Für die hier zur Diskussion stehende Treffbereichs-„Theorie“ beziehungsweise für die „ultramicrométrie statistique“ ergibt sich offenbar aus den angeführten Tatsachen die Beschränkung, daß Angaben über Treffbereiche mit Vorbehalt zu betrachten und bezüglich einer möglichen Verfälschung durch Energieübertragung um mittlere Dimensionen von etwa 10^{-6} cm zu prüfen sind. Für die quantitative Strahlenbiologie im allgemeinen ergeben sich jedoch gerade durch die Energieübertragung viele neue Denkmöglichkeiten, die bereits zum Vorschlag einer Reihe von interessanten Hypothesen für die Deutung von mancherlei Einzelbefunden geführt haben (EIDUS 1956, EIDUS, KALAMKAROVA und OTAROVA 1957, BLUMENFELD und KALMANSON 1958), jedoch noch eingehender theoretischer und experimenteller Bearbeitung bedürfen. Eine wesentliche Erleichterung der nötigen Untersuchungen bietet die verhältnismäßig neue Methode der Mikrowellenspektroskopie, mit der wir uns in einem späteren Abschnitt eingehend beschäftigen werden.

e) Schlußfolgerungen mit Beispielen

Ebenso wie bei der formalen Treffer-, „Theorie“ bringt auch bei der Treffbereichs-, „Theorie“ der Übergang vom Gedankenexperiment, das den Ausgangspunkt bildete, zu den realen Verhältnissen bei strahlenbiologischen Versuchen eine ganze Reihe von Komplikationen mit sich. Die Mangelhaftigkeit unserer Kenntnisse über Ionisationsvorgänge, nebst der geringen Aussicht, diese zu beheben, die Schwierigkeit, wenn nicht Unmöglichkeit einer Bestimmung der Wirkungswahrscheinlichkeit sowie die durch möglicherweise auftretende Energieübertragung bedingte Unsicherheit in der Bestimmung von Treffbereichen wurden erörtert. Man könnte daher auch hinsichtlich der Treffbereichs-, „Theorie“ geneigt sein, zu einem recht negativen Urteil zu kommen. Doch wäre eine solche Folgerung nicht berechtigt; denn bei sorgfältiger Berücksichtigung der möglichen Komplikationen und richtiger Beurteilung der erreichbaren Genauigkeit des Resultats erweist sich die Treffbereichs-, „Theorie“ ebenso wie die Treffer-, „Theorie“ als recht wertvolles Hilfsmittel der strahlenbiologischen Forschung. Die folgenden Beispiele werden zeigen, daß sowohl die Anwendung der „naiven“ Betrachtungsweise, entsprechend dem ursprünglichen Grundgedanken, als auch eine genaue quantitative Untersuchung zu interessanten Ergebnissen führen können.

Die Anwendbarkeit des Grundgedankens der Treffbereichs-, „Theorie“ kann in gewisser Weise direkt bestätigt werden. Bestrahlung mitotischer Zellen von Amphibien-Herz-Gewebekulturen mit sehr engen Bündeln (Durchmesser etwa $2,5 \cdot 10^{-4}$ cm) von 1 MeV-Protonen erzeugte schwere Chromosomen-Aberrationen, wenn einige Dutzend Protonen die Chromosomen durchquerten, jedoch keine derartige Wirkung nach dem Durchgang selbst von Tausenden von Protonen durch das Zytoplasma oder die Spindelregion (ZIRKLE und BLOOM 1953).

Ein weiteres Beispiel der erfolgreichen Anwendung der Treffbereichs-, „Theorie“ in ihrer einfachsten Form bildet die Auffindung des „killer“- oder „kappa-Faktors“ bei Paramazien. Lange Zeit hindurch wußte man von diesem Faktor nur, daß er trotz seiner Vererblichkeit nicht im Genom, sondern im Zytoplasma lokalisiert war, fand ihn aber nicht. Da sich zeigte, daß er durch Röntgenstrahlen inaktivierbar war, konnte unter Vernachlässigung aller der oben beschriebenen Komplikationen (zum Beispiel durch die unbekannte Wirkungswahrscheinlichkeit) ein Treffbereich (Wirkungsvolumen) aus den Inaktivierungskurven berechnet werden. Die Rechnung ergab eine Größe des Wirkungsvolumens von

mikroskopischer Sichtbarkeit und führte schließlich zur Auffindung des gesuchten Faktors (PREER 1948).

Ein interessantes Beispiel einer quantitativen Untersuchung und nach unserer Meinung einen überzeugenden Beweis für die Anwendbarkeit der Theorie bei angemessener Berücksichtigung der Fehlerquellen lieferte die Bestrahlung orientierter Präparate von Tabak-Mosaik-Virus mit Deuteronen einer Energie von 4 MeV (POLLARD und WHITMORE 1955). Da es möglich ist, die stäbchenförmigen Virus-Teilchen orientiert, das ist parallel zueinander, anzuordnen, kann die Abhängigkeit der Strahleninaktivierung von der räumlichen Anordnung des Virus zur Richtung des praktisch parallelen Deuteronenbündels geprüft werden. Ein ebenes zunächst senkrecht zur Deuteronenstrahlrichtung angeordnetes Präparat parallel zueinander orientierter Virusteilchen kann offenbar um eine Achse gedreht werden, die zur Achse der Virusteilchen parallel ist (Abb. 25). Dabei ändert sich der den Deuteronen dargebotene Quer-

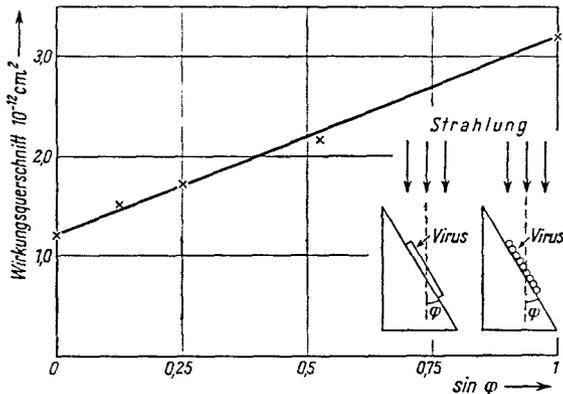


Abb. 25. Abhängigkeit des Wirkungsquerschnitts der Inaktivierung orientierter Präparate von Tabakmosaikvirus von der Anordnung zur Strahlrichtung. Versuch (a): die Virus-Teilchen liegen in Strahlrichtung. Der Wirkungsquerschnitt variiert mit $(\text{const} + 2 \sin \varphi)$. Versuch (b): Die Virus-Teilchen liegen quer zum Strahl. Der Wirkungsquerschnitt ist von φ unabhängig gleich dem Maximalwert in Versuch (a). (Nach POLLARD und WHITMORE 1955.)

schnitt (die Projektion) jedes einzelnen Virusteilchens nicht und der Wirkungsquerschnitt, welcher aus den unter verschiedenen Neigungswinkeln des Präparats erhaltenen Inaktivierungskurven nach den Methoden der Treffbereichs-„Theorie“ berechnet werden kann, sollte konstant bleiben. Dies wurde auch gefunden. Man kann das Virus-Präparat jedoch auch zuerst parallel zur Strahlrichtung stellen und dann

um eine andere Achse drehen, die zur Achse der Virusteilchen wie auch zur Strahlrichtung senkrecht steht. Dabei wird der den Deuteronen dargebotene Querschnitt (die Projektion) jedes einzelnen Virusteilchens proportional zum Sinus des Winkels mit der Strahlrichtung größer. Entsprechend der Erwartung wurde bei Durchführung solcher Versuche eine Zunahme auch des nach der Treffbereichstheorie bestimmten Wirkungsquerschnitts proportional zum Sinus des Winkels mit der Strahlrichtung gefunden.

Da wir gemäß der eingangs formulierten Aufgabe in dieser Arbeit nur die wesentlichen Gedanken und „Theorien“ der quantitativen Strahlenbiologie herausarbeiten, nicht aber einen Überblick über das vorhandene Material an Versuchen und Ergebnissen geben wollen, sind weitere Beispiele hier nicht am Platze. Die Ausführungen dieses Abschnitts dürften die Schwierigkeiten und Fehlerquellen bei der Anwendung der Treffbereichs-„Theorie“ wie auch ihre Möglichkeiten und ihre erhebliche Bedeutung hinreichend klarstellen.

4. „Theorien“ der Wirkung durch diffusible Agentien

a) Übersicht

Allen „Theorien“ der biologischen Strahlenwirkung durch diffusible Agentien (oft auch „Theorien“ der indirekten Wirkung genannt) liegt der im vorigen Abschnitt bereits erwähnte Gedanke zugrunde, daß durch Energiezufuhr am Orte A diffusible Agentien gebildet werden, die an einem anderen Orte B die für den beobachteten Effekt wesentlichen Wirkungen hervorbringen. Dieser Gedanke ist naheliegend und von vornherein keineswegs abzulehnen. Er ist im Laufe der Entwicklung der Strahlenbiologie immer wieder und in verschiedenen Formen diskutiert worden. Diese Diskussionen haben jedoch nicht in gleichem Maße wie bei der Treffer- und Treffbereichs-„Theorie“ zu einem in sich geschlossenen Denksystem geführt, und das mag auch einer der Gründe dafür sein, daß über die „Theorien“ der Wirkung durch diffusible Agentien, soweit uns bekannt, keine umfassende Gesamtdarstellung vorliegt. Obwohl wir uns selbst mit diesem Gebiet experimentell und gedanklich seit langer Zeit beschäftigen (siehe zum Beispiel Kapitel 10 in TIMOFÉEFF-RESSOVSKY und ZIMMER 1947), sehen wir keine Möglichkeit, aus der fast unüberblickbaren Zahl von einschlägigen Veröffentlichungen mehr als einige Grundgedanken und verhältnismäßig wenige allgemein

gültige Ergebnisse hier anzuführen. Eine befriedigende Gesamtdarstellung läßt sich unseres Erachtens vorerst noch nicht durchführen, da viele der Arbeiten von Einzelbeobachtungen ausgehen und diese unter Zuhilfenahme von Annahmen zu verallgemeinern suchen. Dieser Weg aber führte oft zu stark hypothetischen Schlüssen, gelegentlich sogar zu fast scholastisch anmutenden Argumentationen, in denen Meinung und Kritik einander scharf und, vom Standpunkt der experimentellen Forschung, vielfach gleichermaßen schlecht begründet gegenüberstehen.

Zur Vermeidung von Mißverständnissen wollen wir nochmals darauf hinweisen, daß wir jenen Teil der sogenannten „indirekten“ Wirkungen von vornherein aus unseren Betrachtungen ausschließen, der sich mit Strahlenwirkungen befaßt, die auf physiologischem oder nervösem Wege ausgelöst zum Beispiel in einem nicht bestrahlten Organ eines Organismus bei Bestrahlung eines ganz anderen Organs eintreten. Für diese Art indirekter Wirkungen ist zur besseren Abgrenzung gegen andere Arten und zur allmählichen Beseitigung der Verwirrung in der Literatur die Bezeichnung „abscopale“ Wirkungen geprägt worden (MOLE 1953). Obwohl auch bei solchen Vorgängen diffusible Agentien eine Rolle spielen mögen, hatten wir ja bereits in der Einleitung festgelegt, daß wir uns in der vorliegenden Arbeit nicht mit solchen Organismen beschäftigen wollen, die eine komplizierte Physiologie oder ein Nervensystem haben.

Eine der ältesten Hypothesen, die seit den Anfängen der Strahlenbiologie immer wieder erwähnt worden ist, nimmt die Bildung irgendwelcher, in den meisten Fällen nicht näher spezifizierter Gifte durch Strahlung an, die anschließend durch Diffusion an funktionelle oder strukturelle Zentren wandern und Wirkungen hervorbringen. Leider ist diese sehr allgemeine Hypothese bisher nicht in eine konkrete, prüfbare Form gebracht worden, so daß man auch heute über die manchmal so genannten „strahleninduzierten Zellgifte“ nicht viel mehr sagen kann als vor 15 Jahren: „Die durch Strahlung erzeugten Zersetzungsprodukte der Proteine und anderer Zellbestandteile sind noch ungenügend erforscht, doch ist es durchaus möglich, daß sie bereits in ganz geringer Konzentration recht schädlich sind. Möglicherweise rühren einige biologische Effekte von ihnen her. Über ihren Wirkungsmechanismus kann man jedoch nicht viel aussagen“ (LEA 1946).

Im Gegensatz hierzu ist eine viel speziellere Hypothese der biologischen Strahlenwirkung durch diffusible Agentien gerade in den letzten 15 Jahren sehr intensiv bearbeitet worden, nach der die durch ionisierende Strahlung erzeugten „Zersetzungsprodukte“ des in biologischem Material meist reichlich vorhandenen Wassers von großer Bedeutung sein sollen.

Diese Hypothese hat zu sehr lebhaften Diskussionen und zu Hunderten von experimentellen und theoretischen Untersuchungen geführt. Sie hat auch einige recht wertvolle Beiträge zu unserer Kenntnis von der biologischen Strahlenwirkung erbracht. Die eigentliche Bedeutung gerade vieler der eingehenderen Untersuchungen dürfte jedoch in der Weiterentwicklung der Strahlenchemie des Wassers und der verdünnten wäßrigen Lösungen liegen, die sehr interessant und wertvoll ist, aber nur begrenzt zu unserem Gegenstand gehört. Aus diesem Grunde können wir darauf nur kurz eingehen.

Die Analyse der möglichen Bedeutung strahleninduzierter Zersetzungsprodukte des Wassers für die strahlenbiologischen Effekte führte, wie wir sehen werden, dazu, daß man einerseits diesem Reaktionsmechanismus nur einen Anteil am Gesamteffekt zuschreiben konnte und daher versuchte, diesen Anteil zu bestimmen. Diese Arbeiten werden nicht unzweckmäßig unter der Bezeichnung „Hypothese der kombinierten Wirkung“ zusammengefaßt, auf die wir unten zurückkommen werden. Andererseits wurden sich einige Autoren recht frühzeitig darüber klar (WEISS 1946), daß erhebliche Unterschiede zu der durch die Treffer- und Treffbereichs-Theorie gegebenen Beschreibung strahlenbiologischer Vorgänge eigentlich nur dann auftreten, wenn die diffusiblen Agentien größere Diffusionswege zurücklegen können, ohne mit weniger wichtigen Zellbestandteilen zu reagieren. Die Suche nach solchen langlebigen Agentien führte zur Hypothese der Auslösung biologischer Effekte durch Peroxyde, mit der wir uns ebenfalls kurz beschäftigen werden.

b) Wirkung ionisierender Strahlen auf wäßrige Lösungen

Viele der durch Röntgenstrahlen hervorgerufenen chemischen Reaktionen in wäßrigen Lösungen haben die Eigenschaft, in ihrer absoluten Ausbeute der Zahl der vorhandenen reaktionsfähigen Moleküle nicht proportional zu sein. Im Experiment prägt sich dieser Tatbestand darin aus, daß der absolute Umsatz von der Konzentration der gelösten reaktionsfähigen Moleküle in weitem Bereich unabhängig ist und in vielen Fällen linear mit der Bestrahlungsdosis zunimmt (FRICKE und Mitarb. 1927–1938, STENSTRÖM und LOHMANN 1928–1934, DALE 1940–1943). Dieser von den verschiedenen Autoren unabhängig erhobene Befund wurde von ihnen dahin gedeutet, daß Wassermoleküle, die bei der Bestrahlung nicht allzu konzentrierter wäßriger Lösungen mit harter Röntgenstrahlung primär den größten Teil der von der Lösung absorbierten Strahlungsenergie aufnahmen, in einen „aktivierten“ Zustand

übergehen und ihre Energie im wesentlichen nur bei Stößen mit reaktionsfähigen Molekülen verlieren. Diese Annahme erlaubt tatsächlich eine befriedigende formale Beschreibung der erwähnten experimentellen Ergebnisse (Unabhängigkeit des absoluten Umsatzes von der Ausgangskonzentration und lineare Zunahme des Effekts mit steigender Bestrahlungsdosis, beides in einem breiten, aber begrenzten Bereich). Auch wird auf diese Weise zwanglos erklärt, weshalb nicht stets lineare, sondern manchmal exponentielle (oder zwischen diesen beiden Kurven liegende) Zunahme des Effekts mit der Dosis gefunden wird; denn bei vielen reagierenden Stoffen (zum Beispiel bei Fermentmolekülen) ist anzunehmen, daß dieselben mit „aktiviertem Wasser“ nochmals reagieren können, wenn sie einmal so damit reagiert haben, daß sie den untersuchten Effekt, wie etwa Inaktivierung, zeigen. In solchen Fällen wird, da nur Reaktionsprozesse gezählt werden, die zum untersuchten Effekt führen, mit steigender Dosis der Effekt je Doseinheit abnehmen (DALE, MEREDITH und TWEEDIE 1943).

Ganz analog kann auch eine weitere, bei vielen röntgenchemischen Reaktionen in wäßriger Lösung beobachtete Erscheinung gedeutet werden, die sogenannte „Schutzwirkung“ durch beigegebene Fremdstoffe (DALE 1942). Im Rahmen der Hypothese des „aktivierten Wassers“ ist die Deutung für die Schutzwirkung offenbar die, daß die Fremdstoffmoleküle mit den eigentlich zu untersuchenden Molekülen um die „aktivierten“ Wassermoleküle konkurrieren, wodurch je nach relativer Reaktionsfähigkeit des Fremdstoffs eine Verminderung des untersuchten Effekts eintritt.

Die Annahme „aktivierter“ Wassermoleküle erwies sich somit als recht bequeme Arbeitshypothese für die formale Deutung der experimentellen Befunde. Sie war jedoch so lange nicht als befriedigende Erklärung anzusehen, als man über die Art des aktivierten Zustandes und über den Reaktionsmechanismus keine weiteren Aussagen machen konnte. Obwohl bereits viel früher die Möglichkeit erwähnt worden war, daß die wirksamen Agentien die durch Bestrahlung im Wasser gebildeten Radikale sein könnten (RISSE 1929), ergab sich ein wesentlicher Fortschritt erst durch die Aufstellung eines konkreten Reaktionsschemas (WEISS 1944), nach welchem durch Bestrahlung Hydroxylionen $(OH)^-$ ein Elektron verlieren und dieses auf benachbarte Wasserstoffionen H^+ übergehen soll, wodurch die Radikal-Produkte OH und H entstehen. Nach einem anderen Schema (LEA 1946) sollen durch Strahlung zunächst ionisierte Wassermoleküle $(H_2O)^+$ und freie Elektronen entstehen und weiter aus $(H_2O)^+$ durch Dissoziation Wasserstoffionen H^+ und Radikale OH ,

während die freien Elektronen mit anderen Wassermolekülen zu Hydroxylionen (OH^-) und Radikalen H reagieren. Eine endgültige Entscheidung zwischen den erwähnten und weiteren vorgeschlagenen Reaktionsmechanismen steht noch aus (PLATZMAN 1958). Nach allen Annahmen entstehen zunächst die Radikal-Produkte H und OH , die sowohl mit gelösten Stoffen als auch miteinander weiter reagieren können (zum Beispiel werden auf verschiedenen Wegen die Molekular-Produkte H_2 und H_2O_2 gebildet wie auch H_2O restituiert).

Es ist hier nicht der Ort, auf die zahlreichen und sehr interessanten Arbeiten einzugehen, in denen die strahlenchemischen Reaktionen des Wassers und wäßriger Lösungen in der Folgezeit eingehend untersucht und in manchen Fällen einer befriedigenden Deutung zugeführt wurden. Nur wenige bei der Analyse strahlenbiologischer Effekte im Vordergrund des Interesses stehende Anschauungen und Ergebnisse werden in den folgenden Abschnitten jeweils im Zusammenhang mit den Deutungsversuchen erwähnt werden können.

c) Biologische Wirkungen der in Wasser durch ionisierende Strahlen gebildeten Agentien

Im Anschluß an die anfangs raschen Fortschritte im Verständnis der Wirkungen ionisierender Strahlen auf Wasser und auf wäßrige Lösungen sowie angesichts der Tatsache, daß biologisches Material meist relativ viel Wasser enthält, glaubte man eine Zeitlang, einen Wirkungsmechanismus von überragender Bedeutung für die Strahlenbiologie gefunden zu haben. Die frühzeitig von einigen Autoren (LEA 1946, TIMOFÉEFF-RESSOVSKY und ZIMMER 1947) einschränkend betonte, an sich allgemein bekannte Tatsache, daß Zellinhalte trotz oft hohen Wassergehalts, wenn überhaupt, so nur sehr vorsichtig mit den verdünnten wäßrigen Lösungen der Strahlenchemiker verglichen werden können, wurde damals nicht oft berücksichtigt. Das ist leicht verständlich, da zu dieser Zeit eine Reihe von strahlenbiologischen Befunden erhoben wurde, die durch die „Theorie“ diffusibler Agentien zwanglos erklärbar und daher diese zu stützen schien, während andererseits die Treffer- und Treffbereichs-„Theorien“ für derartige Befunde scheinbar keinen Raum ließen. Eingehendere Untersuchungen zeigten dann allerdings, daß die Erklärung der neuen Beobachtungen durch die „Theorie“ der diffusiblen Agentien oft weder zwanglos noch überzeugend war, wie auch, daß keineswegs klare Widersprüche zur Treffer- und Treffbereichs-„Theorie“ abgeleitet werden konnten.

Insbesondere handelte es sich dabei um die folgenden vier zum Teil miteinander zusammenhängenden Beobachtungen: a) Verminderung der Strahlenwirkung durch Abwesenheit von Sauerstoff während der Bestrahlung mit Röntgenstrahlen, b) Verminderung der Strahlenwirkung durch Applikation gewisser Substanzen vor der Bestrahlung, c) Abhängigkeit der Strahlenwirkung von der Temperatur während der Bestrahlung und d) Feststellung gewisser Nacheffekte der Bestrahlung. Einige hierhergehörige Beobachtungen waren zwar bereits viel früher gemacht worden, zum Beispiel die Beeinflussbarkeit der Strahlenwirkung durch den Partialdruck des Sauerstoffs (HOLTHUSEN 1921). Sie waren jedoch wieder in Vergessenheit geraten und fanden allgemeine Beachtung erst nach ihrer unabhängigen Wiederentdeckung und näheren Untersuchung mit modernen Methoden (im Falle des Sauerstoff-Einflusses: THODAY und READ 1947).

In Übereinstimmung mit den Ausführungen des vorhergehenden Abschnitts sowie auch mit dem allgemeinen Ziel der vorliegenden Studien sehen wir davon ab, im folgenden die sehr zahlreichen Einzeluntersuchungen zu referieren oder auch nur aufzuzählen, in denen die genannten Phänomene bezüglich ihres Eintretens oder auch Nichteintretens an verschiedenen biologischen Objekten und unter verschiedenen Versuchsbedingungen behandelt werden. Zahlreiche wichtige Arbeiten zu diesem Gegenstand sind im Literaturverzeichnis mit vollem Titel aufgeführt und daher leicht zu finden. Die bei der Diskussion benutzten wie die aus ihr folgenden Gedankengänge sind verhältnismäßig kurz wiederzugeben.

Ausgangspunkt vieler Argumentationen war die Tatsache, daß die Treffer- und Treffbereichs-„Theorien“ in ihrer ursprünglichen Form keinerlei konkrete Betrachtungen über mögliche Einflüsse von Umgebungsfaktoren wie Gasatmosphäre, Temperatur und Zusatzchemikalien enthielten und daß auch Nachwirkungen nicht in Betracht gezogen worden waren. Die schon mit dem damals vorliegenden experimentellen Material durchaus mögliche Weiterentwicklung der Vorstellungen der Treffer- und Treffbereichs-„Theorie“ unter Berücksichtigung der neueren Befunde unterblieb oder wurde durch äußere Einwirkungen der Nachkriegszeit nicht bekannt. Der Versuch einer Deutung mittels der Ergebnisse der rasch fortschreitenden Strahlenchemie des Wassers und der wäßrigen Lösungen drängte sich auf. Für die Abhängigkeit der Strahlenwirkung vom Partialdruck des Sauerstoffs ergab sich — in großen Zügen — folgende Deutung: Bei Bestrahlung wäßriger Lösungen wurde eine Zunahme der Bildung reaktionsfähiger und damit voraussichtlich biologisch wirksamer Bestrahlungsprodukte

des Wassers (des Radikal-Produkts HO_2 und des Molekular-Produkts H_2O_2) mit steigendem Sauerstoff-Druck gefunden, die als Parallele zu und als Erklärung für die Zunahme der biologischen Strahlenwirkung verwendbar schienen. In die gleiche Richtung deutete auch die Abhängigkeit beider Effekte vom linearen Energie-Transfer. Bei dicht ionisierenden Alphastrahlen ergab sich weder für die genannten Bestrahlungsprodukte des Wassers noch für biologische Strahlenwirkungen eine wesentliche Abhängigkeit vom Sauerstoffdruck (THODAY und READ 1949). Ohne auf die sehr sorgfältigen quantitativen Analysen dieses Analogieschlusses näher einzugehen (GRAY 1951–1956, ALPER 1956, ALPER und HOWARD-FLANDERS 1956, PLATZMAN 1958) sei vermerkt, daß, jedenfalls in manchen Fällen, die quantitative Untersuchung keine befriedigende Übereinstimmung ergab. Andererseits konnte später nachgewiesen werden, daß eine Abhängigkeit der Strahlenwirkung vom Sauerstoff-Partialdruck auch bei weitgehend oder gänzlich wasserfreien Systemen vorkommt (ALEXANDER 1957), also bei Vorgängen, die offenbar besser durch die Treffer-„Theorie“ als durch die „Theorie“ diffusibler Agentien zu beschreiben sind.

Bezüglich der Verminderung der Strahlenwirkung durch Applikation gewisser Substanzen (sogenannter Strahlenschutzstoffe) war die Argumentation und ihre Entwicklung ganz ähnlich. Auch ein solches Phänomen war im Rahmen der Treffer- und Treffbereichs-„Theorie“ nicht diskutiert worden, wohl aber kannte man die Schutzwirkung zugesetzter Stoffe in der Strahlenchemie der wäßrigen Lösungen und deutete sie, wie in einem früheren Abschnitt beschrieben, als Konkurrenz um die reaktionsfähigen diffusiblen Agentien. Es lag daher nahe, diese Deutungsmöglichkeit auch auf die biologischen Effekte probeweise anzuwenden. Jedoch auch hier zeigten quantitative Studien, daß, jedenfalls für einige Schutzstoffe, die Deutung nicht haltbar ist (ELDJARN und PIHL 1956, 1958, PIHL und ELDJARN 1958) und daß Schutzwirkungen an wasserfreien Systemen ebenfalls vorkommen (ALEXANDER 1957, ALEXANDER und TOMS 1958, EPSTEIN und SCHARDL 1957, GINOZA und NORMAN 1957). Auch boten sich nach Vorliegen von Untersuchungen über Elektron-Spin-Resonanz bestrahlter unbelebter und belebter Systeme ganz andere Erklärungsmöglichkeiten durch intra- und intermolekulare Energieübertragung zur Prüfung an (GORDY, ARD und SHIELDS 1955, EHRENBERG und ZIMMER 1956, ZIMMER, EHRENBERG und EHRENBERG 1957, NORMAN und GINOZA 1958, SMALLER und AVERY 1959).

Eine mögliche Abhängigkeit der Strahlenwirkung von der Temperatur war von der Treffer- und Treffbereichs-„Theorie“ nur knapp und in dem

Sinne diskutiert worden, daß eine Temperaturunabhängigkeit des Effekts in gewisser Weise für eine „treffertheoretische“ Deutung spricht. Die Beobachtung von temperaturabhängigen biologischen Strahlenwirkungen führte zu einer etwas leichtfertig in Analogie zur klassischen Photochemie durchgeführten Umkehrung dieses Arguments und zusammen mit der bekannten Temperaturabhängigkeit chemischer Reaktionen zur Annahme der Deutung durch die „Theorie“ der diffusiblen Agentien für die Temperaturabhängigkeit strahlenbiologischer Effekte. Doch auch für diesen Fall wurden analoge Erscheinungen, das heißt Temperaturabhängigkeiten der Strahlenwirkung an wasserfreien Systemen festgestellt (SETLOW 1952, SETLOW und DOYLE 1953, BLACK 1956).

Bezüglich der Nachwirkungseffekte bei Bestrahlung biologischer Systeme war und ist die Deutung durch chemische, das ist diffusible Agentien am nächsten liegend, obwohl es dafür ebenfalls andere Denkmöglichkeiten gibt, seit die Untersuchung der Elektron-Spin-Resonanz bestrahlter biologischer Systeme den Nachweis sehr langlebiger reaktionsfähiger Zustände (freier Radikale) erbrachte (ZIMMER, EHRENBERG und EHRENBERG 1957).

Schließlich sei noch erwähnt, daß ein universelles Überwiegen einer biologischen Strahlenwirkung durch diffusible Agentien, die aus Wasser gebildet werden, doch wohl eine allgemeine Zunahme der beobachteten Wirkung mit steigendem Wassergehalt der bestrahlten biologischen Objekte fordern würde. Bei manchen Objekten, insbesondere Pflanzensamen, beobachteten aber mehrere Autoren unabhängig voneinander in einem breiten Bereich eine umgekehrte Abhängigkeit (EHRENBERG 1953/54, CALDECOTT 1954, SCHECHTMAN 1956).

Wir glauben, mit dieser kurzen Wiedergabe einiger Gedankengänge der Diskussion die Richtigkeit der am Anfang dieses Abschnitts aufgestellten These belegt zu haben, daß die neueren Beobachtungen weder mit der „Theorie“ der diffusiblen Agentien zwanglos erklärbar noch daß daraus eindeutige Widersprüche gegen die Treffer- und Treffbereichs-„Theorie“ ableitbar sind. Nach dem augenblicklichen Stand unseres Wissens kann die Aufgabe nicht im Streben nach einer Entscheidung zwischen den verschiedenen „Theorien“ bestehen, sondern vielmehr nach einer Feststellung des relativen Anteils der offenbar in vielen Fällen nebeneinander wirkenden Mechanismen.

Mit der Festlegung dieser Aufgabe ist der Inhalt der oben schon erwähnten Hypothese der kombinierten Wirkung umrissen, nach der also angenommen wird, daß in vielen Fällen sich die Wirkungen überlagern, welche durch Treffer innerhalb von Treffbereichen wie auch dadurch

erzeugt werden, daß an Treffbereiche Agentien herandiffundieren. Dabei ist die „Überlagerung“ der Effekte im allgemeinen nicht auf einen einzelnen Treffbereich bezogen (obwohl dies auch nicht ausdrücklich ausgeschlossen wird), sondern auf die Summe (oder die Population) der Treffbereiche, die sich gleichzeitig im Versuch befinden. Eine solche Hypothese schließt offenbar die Voraussetzung ein, daß durch beide Mechanismen qualitativ gleiche Wirkungen oder wenigstens annähernd gleiche End-Effekte erzeugt werden, was, wie wir zum Beispiel aus Untersuchungen an Bakteriophagen wissen (WATSON 1950, 1952), nicht immer der Fall zu sein braucht. Dennoch muß man, um überhaupt Rechnungen anstellen zu können, in erster Annäherung und versuchsweise die Annahme der Addierbarkeit der Wirkungen machen, übrigens analog zu der gleichen Annahme bei der Bestimmung der relativen biologischen Effektivität (RBE) von Strahlungen verschiedener linearen Energietransfers. Berechnungen der Wahrscheinlichkeit, daß ein im umgebenden Medium entstandenes diffusibles Agens zum Treffbereich gelangt, sind von mehreren Autoren durchgeführt worden (SOMMERMEYER 1941, 1952, ZIRKLE 1952, ZIRKLE und TOBIAS 1953, WIJSMAN 1956, HUTCHINSON 1957). Wegen der vielen in die Berechnung eingehenden Parameter ist eine Anwendung der Formeln auf Versuchsbefunde nicht leicht. Von einer Diskussion der praktischen Schwierigkeit, daß man für das jeweils betrachtete diffusible Agens die mittlere Lebensdauer, die Diffusionskonstante und die Reaktionswahrscheinlichkeit beim „Stoß“ mit dem Treffbereich kennen muß, wollen wir hier absehen, indem wir diese Größen als bestimmbar betrachten. Es bleiben dann aber noch zwei Schwierigkeiten mehr grundsätzlicher Art. Eine, auf die kürzlich in etwas anderem Zusammenhang aufmerksam gemacht wurde (PLATZMAN 1958), besteht in der Frage, ob die makroskopische Diffusionstheorie auf diesen Fall angewendet werden kann, bei dem Oberflächeneffekte und Bildkräfte möglicherweise von Bedeutung sind. Eine andere Schwierigkeit liegt in der Frage, für welche Agentien man die Rechnung durchführen soll. Bisher wurden nur die einfachen Radikal- und Molekularprodukte wie H, OH, HO₂, H₂O₂ in Betracht gezogen. Man erhält dann aus Versuchen an Hefe (Inaktivierung der Hefe wie auch einzelner Enzyme in den Hefezellen, gemessen an normalem nassen und an getrocknetem Material zur Bestimmung und Subtraktion des „direkten“ Effekts) mittlere von den diffundierenden Agentien zurückgelegte Entfernungen von der Größenordnung von 10⁻⁶ cm. Es ist hier nicht möglich, die Einzelheiten der Rechnungen und Messungen darzustellen und zu diskutieren. Im ganzen scheinen die

neueren Ergebnisse mit etwa $0,3 \cdot 10^{-6}$ cm durch Bestimmungen von Reaktionswahrscheinlichkeiten für OH in getrennten Versuchen besser gestützt (HUTCHINSON 1958) als ältere, die zu Werten von etwa $5 \cdot 10^{-6}$ cm führten. Sicherlich ist durch diese interessanten Arbeiten ein wertvoller Anfang gemacht, der vorläufig darauf hinweist, daß sich durch die Wirksamkeit der in Betracht gezogenen Agentien H, OH, HO₂, H₂O₂ nicht viel an der von der Treffbereichs-, „Theorie“ gegebenen Beschreibung ändert. Eine schwer ausschließbare Unsicherheit von etwa 10^{-6} cm bei der Bestimmung der mittleren Dimension von Treffbereichen hatten wir ja bereits in einem früheren Abschnitt bei der Besprechung der intra- und intermolekularen Energieübertragung feststellen müssen, und die sich aus der Mitwirkung der diffusiblen Agentien am Gesamteffekt ergebende Vorstellung eines Treffbereichs mit unscharfen Grenzen (vom Zentrum nach außen abnehmende Wirkungswahrscheinlichkeit) war ja bereits oben im Rahmen der Treffbereichs-, „Theorie“ diskutiert worden.

Weitgehend ungeklärt bleibt jedoch noch die Frage, ob vielleicht durch Bestrahlung außer den erwähnten auch noch weitere diffusible Agentien gebildet werden, etwa solche mit erheblich größerer Lebensdauer oder mit spezifischer Reaktionsfähigkeit. In diesem Zusammenhang wurden besonders die organischen Peroxyde diskutiert, deren Bildung durch Bestrahlung in einigen Systemen in vitro (SCHOLES, WEISS and WHEELER 1956) und deren radiomimetische Wirkung in sehr geringen Konzentrationen an verschiedenen biologischen Objekten gezeigt wurden (LATARJET 1956). Auf einer diesen Befunden gewidmeten Tagung führte die eingehende Diskussion zum Ergebnis, daß aufgrund des vorliegenden experimentellen Materials eine Entscheidung über die absolute und relative Bedeutung der diffusiblen Agentien für die Strahlenbiologie noch nicht möglich ist: « Comme il fallait s'y attendre, cette réunion n'a vu ni l'enterrement du radical HO₂, ni l'avènement des peroxydes organiques » (LATARJET 1958).

d) Schlußfolgerungen

Die „Theorie“ der strahlenbiologischen Wirkung durch diffusible Agentien hat somit vorläufig in keiner ihrer Formen den Grad der Geschlossenheit erreicht, wie ihn die Treffer- und Treffbereichs-, „Theorien“ der biologischen Strahlenwirkung aufweisen. Sie hat sich bisher weder als universelle Erklärungsmöglichkeit für strahlenbiologische Effekte erwiesen noch entscheidende Widersprüche gegen die historisch älteren „Theorien“ beigebracht und daher auch nicht zu deren vorhergesagtem

„langsamen Absterben“ (TARUSOV 1954) geführt. Die Diskussionen haben jedoch unsere Kenntnisse über mögliche Reaktionsmechanismen außerordentlich erweitert und vor allem zu einer intensiven Bearbeitung des Problems geführt, welche physikochemischen Prozesse sich an das Getroffenwerden eines Trefferbereichs anschließen. Nicht ganz zu unrecht war den Treffer- und Trefferbereichs-„Theorien“ eine Überbetonung der morphologischen Betrachtungsweise und eine allzu summarische formale Behandlung der Folgen einer Energiezufuhr zu einer „strukturellen oder funktionellen Einheit“ vorgeworfen worden. Obwohl, wie in der Einleitung erwähnt, man auch früher schon versucht hatte, Vorstellungen über den weiteren Reaktionsmechanismus zu entwickeln, lenkten erst die strahlenchemischen Arbeiten das Interesse in genügendem Maße auf die Notwendigkeit eingehender experimenteller und theoretischer Untersuchungen über Art und Ablauf der durch die Treffer im Trefferbereich ausgelösten physikalischen und chemischen Reaktionen. Allerdings sollte bei der kritischen Diskussion der älteren Arbeiten auch nicht außer acht gelassen werden, daß erst in allerletzter Zeit wenigstens eine geeignete Methode entwickelt wurde, um dieses Problem mit Aussicht auf Erfolg experimentell angreifen zu können: das Verfahren der Mikrowellenspektroskopie. Die Beschreibung der damit eröffneten Möglichkeiten und der ersten Ergebnisse wird einen wesentlichen Teil des folgenden Abschnitts ausmachen.

5. Ansätze zur weiteren Entwicklung

a) Die Methode der Mikrowellenspektroskopie und ihre Bedeutung für die Strahlenbiologie

Obwohl, wie erwähnt, erst in den letzten Jahren intensivere experimentelle und theoretische Untersuchungen über Art und Ablauf der durch Energiezufuhr (Treffer) im Trefferbereich eingeleiteten physikalischen und chemischen Reaktionen einsetzten, wurden vereinzelte Versuche in dieser Richtung auch schon früher gemacht. Dabei bemühte man sich, einige der Meßmethode anzuwenden, die bei der Untersuchung anderer (zum Beispiel chemischer) Strahlenwirkungen als wertvoll erkannt worden waren, wie etwa Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit oder der Emission und der Absorption von Licht. Ohne auf die Einzelheiten dieser zum Teil Jahrzehnte zurückliegenden Arbeiten näher einzugehen, läßt sich sagen, daß sich die Anwendung dieser „klassischen“

Meßmethoden auf biologisches Material als sehr schwierig erwies und nur in wenigen Fällen zu Erfolg führte. Das liegt in erheblichem Maße an der eben gerade einer Deutung bedürftigen Tatsache, daß bereits sehr kleine Strahlendosen wesentliche biologische Wirkungen zur Folge haben; denn die durch diese kleinen Strahlendosen verursachten Veränderungen physikalischer und chemischer Art sind so gering, daß sie mit den üblichen Methoden, besonders im biologischen Objekt, schwer nachzuweisen sind. So scheiterte der Nachweis einer erwarteten Änderung der Leitfähigkeit unter der Wirkung ionisierender Strahlung an der Anwesenheit hoher Konzentrationen elektrolytischer Ionen im biologischen Material. Auch die Messung von Lichtemission in biologischem Material unter wie nach Bestrahlung mit ionisierender Strahlung ist schwierig wegen der zu erwartenden Geringfügigkeit wie auch wegen der starken Selbstabsorption im Objekt. Zwar sind hier mit den modernen hochempfindlichen Meßmethoden (Photoelektronenvervielfacher) einige Anfangserfolge erzielt worden (PARR, KEREIAKES und KREBS 1957, AHNSTRÖM und VON EHRENSTEIN 1959), die jedoch noch intensiver Weiterbearbeitung bedürfen, ehe davon wesentliche Beiträge zur Deutung der biologischen Strahlenwirkung erwartet werden können. Als aufschlußreicher hat sich bisher die Messung von Änderungen der Lichtabsorption erwiesen, besonders seit der Ausarbeitung spezieller Apparaturen und Verfahren (CASPERSSON 1936). Naturgemäß ist hierbei die Überlagerung der Absorption der vielartigen Bestandteile der auch in ausgewählten Fällen immer noch sehr komplexen biologischen Objekte störend, so daß die Erfassung bestimmter Komponenten oder definierter Reaktionen nicht immer möglich ist. Allgemein scheinen sich Absorptionsmessungen an lebenden Objekten eher für die Analyse der späteren biochemischen oder zytochemischen Schritte der Reaktionsfolge zu eignen als für die Untersuchung der vor diesen liegenden physikochemischen Effekte, die uns hier zunächst interessieren.

Es war daher sehr wertvoll, daß in neuester Zeit mit der Mikrowellenspektroskopie ein Untersuchungsverfahren zugänglich wurde, das bestimmte Arten von strahleninduzierten Veränderungen mit außerordentlich hoher Empfindlichkeit und wenig oder gar nicht behindert vom umgebenden Milieu nachzuweisen und quantitativ zu bestimmen erlaubt. Der in unserem Zusammenhang wichtige Teil des Gebiets der Mikrowellenspektroskopie beschäftigt sich mit der Messung paramagnetischer Resonanzabsorption, oft auch Elektron-Spin-Resonanz genannt. Die Erscheinung der paramagnetischen Resonanzabsorption kann als Sonderfall des ZEEMAN-Effekts beschrieben werden. Bei diesem wird

bekanntlich die Lichtemission von Atomen in einem Magnetfeld beobachtet, das eine Aufspaltung der Haupt-Elektronenübergänge und damit eine Aufspaltung der Emissionslinien bewirkt. Bei der paramagnetischen Resonanzabsorption hingegen beobachtet man nicht wie in der optischen Spektroskopie die Aufspaltung der Haupt-Elektronenübergänge, sondern die Übergänge zwischen den ZEEMAN-Niveaus selbst. Diese sind aus Intensitätsgründen im allgemeinen nicht als Emission nachweisbar, wohl aber als Absorption von Strahlung bestimmter Frequenz, und zwar wegen der geringen Energieunterschiede (Größenordnung 10^{-3} eV) von Strahlung im Gebiet der Zentimeterwellen. Es ist hier nicht nötig, auf die Theorie dieser Erscheinungen und auf die apparative Technik im einzelnen einzugehen, da ausgezeichnete Monographien vorliegen (GORDY, SMITH und TRAMBARULO 1953, INGRAM 1956, 1958). Die Bedingung für das Auftreten von Resonanzabsorption ergibt sich aus der Gleichheit der Quantenenergie $h\nu$ der einfallenden Strahlung und der durch Aufspaltung der Energieniveaus mittels eines Magnetfeldes erzeugten Niveau-Differenz

$$h\nu = g\beta H, \quad (5; 1)$$

wobei H die Stärke des Magnetfeldes, β das Bohrsche Magneton und g eine Konstante des jeweils untersuchten Materials, den sogenannten „spektroskopischen Aufspaltungsfaktor“, bedeuten. Voraussetzung für das Auftreten von paramagnetischen Resonanzen ist daher die Beeinflussbarkeit der Energieniveaus durch äußere Magnetfelder, die im allgemeinen dann gegeben ist, wenn das System Elektronen mit ungepaartem Spin enthält. Dieser Fall liegt bei Ionen bestimmter Elemente, eben den paramagnetischen, und – was uns hier besonders interessiert – bei freien Radikalen vor. Außerdem sind noch einige weitere Fälle bekannt, wie die F-Zentren in bestrahlten Kristallen und die Leitungselektronen in Metallen. Für absolut freien Elektronspin (Abwesenheit aller Kopplung) ergibt die Theorie einen Aufspaltungsfaktor, meist „ g -Wert“ genannt, von $g = 2,0023$. Für freie organische Radikale, von denen einige Beispiele in Abb. 26 schematisch dargestellt sind, wurden sehr nahe dabei liegende Werte gefunden, zum Beispiel für Diphenylpicrylhydrazyl (I in Abb. 26) $g = 2,0036$, für Picrylaminocarbazyl (II) der gleiche Wert (aber mit anderer Hyperfeinstruktur des Spektrums) und für Triphenylmethyl (III) $g = 2,00$. Wichtig für das Verständnis der Spektren sind noch die folgenden beiden Tatsachen. Da eine kontinuierliche und genau meßbare Änderung der Strahlungsfrequenz im Mikrowellengebiet apparativ sehr schwierig ist, zieht man es meist

vor, bei konstanter Frequenz das Magnetfeld zu variieren. Dies ermöglicht bei bekannter Frequenz natürlich nach (5; 1) ebenfalls die Bestimmung des g -Wertes und die Angabe von Breite und Abstand der Absorptionslinien, wobei als Maßeinheit allgemein die Feldstärke in Gauß dient. Ein weiterer Unterschied zu den üblichen Absorptionsspektren im opti-

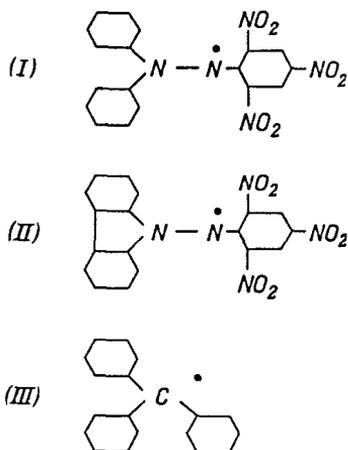


Abb. 26. Schematische Strukturformeln einiger organischer Radikale. (I) Diphenylpicrylhydrazyl, (II) Picrylaminocarbazyl, (III) Triphenylmethyl.

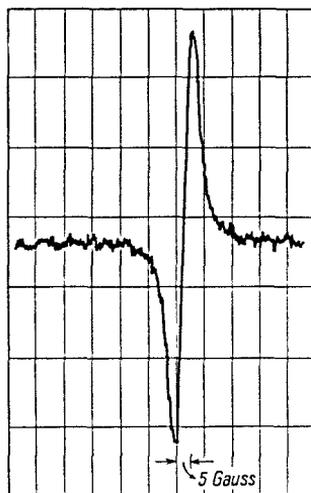


Abb. 27. Registrierkurve der 1. Ableiteten des paramagnetischen Resonanzspektrums von Diphenylpicrylhydrazyl. (Nach ZIMMER, EHRENBERG und EHRENBERG 1957.)

schen Gebiet entsteht dadurch, daß aus Gründen der Verstärker-Technik die meisten Mikrowellenspektrometer nicht das Spektrum selbst, sondern dessen 1. Ableitung aufzeichnen, was für viele Zwecke nicht stört. Lediglich zur Bestimmung der Zahl der absorbierenden Zentren in der gemessenen Probe muß über die vom Apparat aufgezeichnete 1. Ableitung des Spektrums zweimal integriert werden, um die der Zahl der Zentren proportionale Fläche unter dem Spektrum selbst zu erhalten. Als Beispiel einer der üblicherweise erhaltenen Registrierkurven ist in Abb. 27 die des Diphenylpicrylhydrazyls wiedergegeben.

Für die Strahlenbiologie liegt die Bedeutung der Elektron-Spin-Resonanz-Messung (Mikrowellenspektroskopie), wie wir gleich zeigen werden, vor allem im Nachweis der Erzeugung freier Radikale im bestrahlten biologischen Material, in der Möglichkeit, deren Konzentration zu bestimmen und in der bei richtiger Anwendung weitgehenden Unab-

hängigkeit vom umgebenden Material (GORDY 1958). Analog zu den Hauptgebieten der optischen Spektroskopie kann auch die Mikrowellenspektroskopie zu zwei Arten von Messungen verwendet werden: für qualitative und quantitative Analysen. Die qualitative Mikrowellenspektroskopie beschäftigt sich mit der Feststellung, welche Arten von freien Radikalen durch Bestrahlung erzeugt wurden. Sie erfordert im allgemeinen eine detaillierte Analyse der Hyperfeinstruktur des Spektrums. Obwohl auf diese Weise eine Reihe interessanter Resultate an bestrahlten „Biochemikalien“ (wie Aminosäuren, Proteinen, Nucleinsäuren) erhalten wurde (COMBRISSON und UEBERSFELD 1954, GORDY, ARD und SHIELDS 1955, GORDY und SHIELDS 1958, SHIELDS und GORDY 1958, 1959, McCORMICK und GORDY 1958, REXROAD und GORDY 1959, HENRIKSEN und PIHL 1960), werden wir im folgenden von den Arbeiten zur qualitativen Mikrowellenspektroskopie noch wenig Gebrauch machen können, weil die Deutungen oft recht hypothetischen Charakter tragen und daher noch viele Widersprüche bestehen.

Die quantitative Mikrowellenspektroskopie liefert – in unserem Zusammenhang – Angaben über die Zahl oder Konzentration freier Radikale in Abhängigkeit von Dosis und Dosisleistung, von der Zeit nach der Bestrahlung und von äußeren Bedingungen wie Temperatur oder Wassergehalt der Probe oder Art und Druck des umgehenden Gases. Sie wurde ebenfalls auf bestrahltes lebendes Material angewandt (ZIMMER, EHRENBERG und EHRENBERG 1957). Bevor wir auf diese Arbeiten näher eingehen, müssen einige mögliche Fehlerquellen besprochen und vor allem die Gründe dargelegt werden, warum mit Sicherheit anzunehmen ist, daß die nach Bestrahlung mit ionisierenden Strahlen im biologischen Material nachzuweisenden paramagnetischen Resonanzabsorptionen von Radikalen herrühren (ZIMMER 1959, MÜLLER und ZIMMER 1959).

Selbstverständlich ist eine exakte Messung der Dosis der Bestrahlung Voraussetzung jeder quantitativen Untersuchung auf diesem Gebiet. Dies um so mehr, als wir im Hinblick auf die Strahlenbiologie besonders an dem Bereich kleiner Dosen interessiert sein müssen. Aber dies ist eine beim gegenwärtigen Stand unseres Wissens meist ohne besondere Schwierigkeit zu lösende technische Aufgabe, auf die wir hier nicht näher einzugehen brauchen. Ein weiterer Punkt, den man als trivial ansehen könnte, sei kurz erwähnt. Er besteht in der Vermeidung von Fehlern durch paramagnetische Resonanzen, die wir nicht zu messen wünschen. Solche können von Fremdmaterial (zum Beispiel Behältern oder Probenhaltern) herrühren, sie können durch Bestrahlung in diesen erzeugt werden, und schließlich können sie auch zu „normalen“ bio-

chemischen Prozessen gehören, die im untersuchten biologischen Material auch ohne Bestrahlung vor sich gehen und oft über freie Radikale verlaufen. Die von Fremdmaterial verursachten paramagnetischen Resonanzen kann man durch Wahl geeigneter Materialien und durch zweckmäßige Konstruktion und Versuchsanordnung vermeiden (EHRENBERG, EHRENBERG und ZIMMER 1957). Die durch die erwähnten „normalen“ Lebensprozesse oder aber durch einen natürlichen Gehalt des biologischen Materials an paramagnetischen Ionen verursachten Resonanzabsorptionen lassen sich selbstverständlich nicht vermeiden; sie müssen im Kontrollversuch an unbestrahltem Material besonders bestimmt und von den durch Bestrahlung erzeugten Resonanzen subtrahiert werden.

Es wurde bereits oben erwähnt, daß eine paramagnetische Resonanzabsorption an sich noch nicht notwendig auf das Vorliegen freier Radikale hinweist. Sie kann auch durch paramagnetische Ionen oder durch Leitfähigkeits-Elektronen verursacht werden. Da die Erzeugung paramagnetischer Ionen in biologischem Material durch Bestrahlung äußerst unwahrscheinlich ist und da wir uns hier mit der Strahlenwirkung auf biologische Objekte befassen, kann diese Fehlerquelle im allgemeinen vernachlässigt werden. Die Erzeugung von Leitfähigkeits-Elektronen ist im Gegensatz dazu ein recht wahrscheinlicher Vorgang, auch bei Bestrahlung biologischen Materials. Solche Elektronen geben jedoch nach den vorliegenden physikalischen Untersuchungen so breite Spektrallinien, daß sie mit den üblichen Mikrowellenspektrometern gar nicht nachgewiesen werden können. Auch diese Fehlerquelle ist daher für den Nachweis von Radikalen nicht störend. Schließlich sollten auch die aus der optischen Spektroskopie bekannten sogenannten Triplettzustände paramagnetische Resonanzabsorption verursachen. Es war einige Zeit hindurch nicht deutlich, warum man solche Absorptionen nicht finden konnte, und diese Unklarheit stellte ebenfalls eine Unsicherheit für den Nachweis von Radikalen dar. Erst in neuester Zeit gelang die Beobachtung von paramagnetischer Resonanz von Triplettzuständen an einem sehr speziellen System (HUTCHISON und MANGUM 1958) sowie auch die Festlegung der Ursachen, warum der Nachweis außer an ganz speziellen Systemen nicht möglich ist: auch hier treten im allgemeinen zu breite Linien auf, die von den üblichen Mikrowellen-Spektrometern nicht erfaßt werden. Damit scheidet auch diese mögliche Fehlerquelle für unsere Aufgabe aus.

Die bei den Versuchen zur quantitativen Mikrowellenspektroskopie angestrebte Bestimmung der Konzentration freier Radikale ist jedoch trotz des Ausschlusses der erwähnten Fehlerquellen nicht leicht. Sie

wird meist als Vergleich mit einem Präparat bekannter und konstanter Radikal-Konzentration durchgeführt, wobei möglichst identische Meßbedingungen nötig sind. Es ist nicht möglich, die mit dieser Forderung verbundenen technischen Schwierigkeiten hier eingehend zu diskutieren. Einen wesentlichen Fortschritt bietet die Konstruktion eines Doppelhohlraumes, der Standard und Probe gleichzeitig enthält und durch ein geringes Zusatz-Magnetfeld die Spektren ein wenig gegeneinander verschiebt (KÖHNLEIN und MÜLLER 1960). Abb. 28 zeigt schematisch die

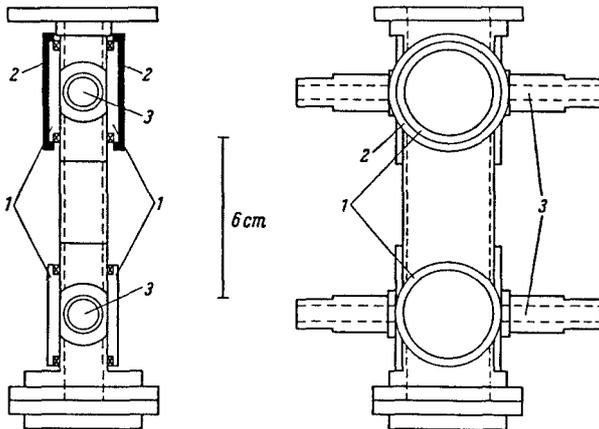


Abb. 28. Doppelhohlraum zur exakten Bestimmung der Zahl freier Radikale durch Vergleich von Probe und Standard unter möglichst identischen Versuchsbedingungen im Mikrowellenspektrometer. 1. Modulationsspulen, 2. Weicheisenscheiben mit Shims, 3. Öffnungen für Proben. Der Maßpfeil ist nicht wie in der Zeichnung wesentlich angegeben 6 cm, sondern 5 cm lang. (Nach KÖHNLEIN und MÜLLER 1960).

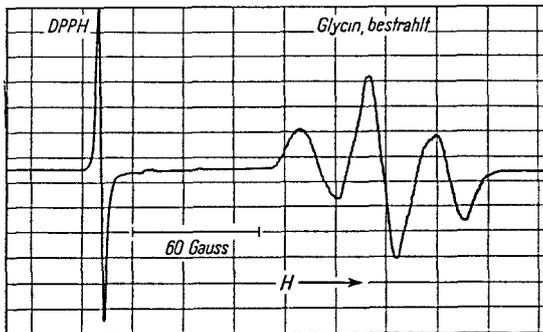


Abb. 29. Vergleich der unter weitgehend identischen Bedingungen im Doppelhohlraum aufgenommenen 1. Ableitungen der Mikrowellenspektren von Diphenylpicrylhydrazyl und bestrahltem Glycin. (Nach KÖHNLEIN und MÜLLER 1960.)

Konstruktion des Gerätes, Abb. 29 einen damit durchgeführten Vergleich eines Standards mit einer Probe der bestrahlten Aminosäure Glycin. Auf diese neue Weise lassen sich auch Proben verschiedenen Wassergehalts exakt messen, die einerseits für die Strahlenbiologie sehr wichtig sind, andererseits durch die schwer übersehbare, zusätzliche und unspezifische Absorption von Mikrowellenenergie durch das Wasser bislang schlecht meßbar waren.

Wir können daher zusammenfassend feststellen, daß mit der Methode der Mikrowellenspektroskopie ungleich besser als früher ein physikochemischer Vorgang erfaßt werden kann, der sich in biologischem Material an den Vorgang der Strahlenabsorption anschließt, daß durch die Methode weitgehend unabhängig vom umgebenden Material freie Radikale festgestellt werden und daß deren quantitative Bestimmung möglich ist.

b) Freie Radikale als Zwischenstufe zwischen Strahlenabsorption und beobachtbarem biologischem Effekt

Ohne sogleich in die Diskussion über die mögliche Bedeutung für die Strahlenbiologie einzutreten, wollen wir zunächst einige Ergebnisse von experimentellen Untersuchungen mittels der Mikrowellenspektroskopie zusammenstellen. Abb. 30 zeigt die Abhängigkeit der para-

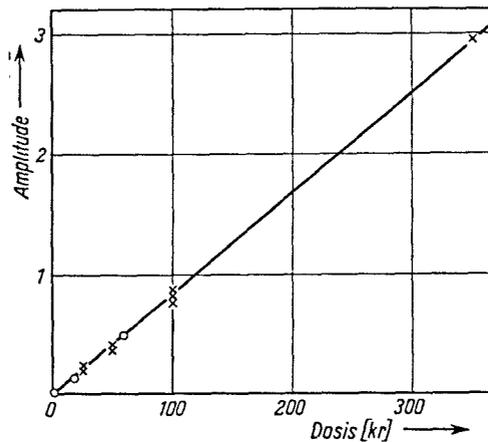


Abb. 30. Amplitude der Abgeleiteten der paramagnetischen Absorptionskurve von Glycin in Abhängigkeit von der Dosis der Bestrahlung im Vakuum mit Röntgenstrahlen (2 Versuchsreihen). Mikrowellenfrequenz 9400 Megahertz. (Nach EHRENBURG, EHRENBURG und ZIMMER 1957.)

magnetischen Resonanzabsorption der Aminosäure Glycin von der Röntgenstrahlendosis (EHRENBERG, EHRENBERG und ZIMMER 1957): Da in dem geprüften Dosis-Bereich die Form des Spektrums unverändert blieb, wurde auf Integration verzichtet und die Amplitude der 1. Abgeleiteten aufgetragen. Spätere Untersuchungen (BOAG und MÜLLER 1959) ergaben, daß bei Impulsbestrahlung mit sehr viel höheren Dosen (20–200 Megarad) und gleichzeitig sehr hoher Dosisleistung ($3 \cdot 10^{11}$ rad/min im Impuls, Gesamtbestrahlungszeit 1 h) die Form des Spektrums sich erheblich ändert (Abb. 31) und auch die im niederen (biologisch inter-

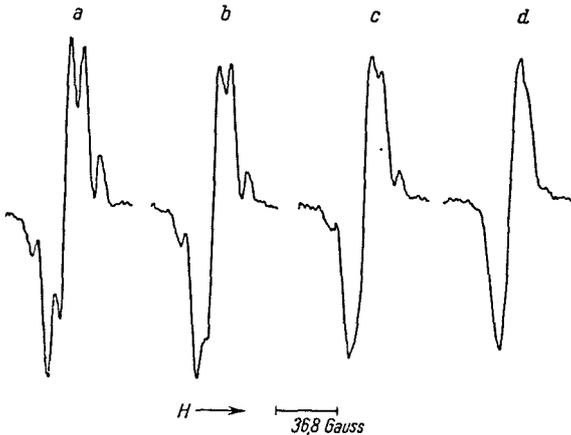


Abb. 31. Abgeleitete des paramagnetischen Resonanzspektrums von Glycin, in Luft mit schnellen Elektronen bei sehr hoher Dosisleistung ($3 \cdot 10^{11}$ rad/min im Impuls, Gesamtbestrahlungszeit 1 h) bestrahlt. Dosis (a) 20 Megarad, (b) 50 Megarad, (c) 100 Megarad, (d) 200 Megarad. Mikrowellenfrequenz 9350 Megahertz. (Nach BOAG und MÜLLER 1959.)

essanteren) Dosisbereich gefundene lineare Dosisabhängigkeit nicht mehr gilt. In Abb. 32 ist unter (a) die sofort nach Bestrahlung mit kleineren Dosen an Glycin erhaltene Registrierung der 1. Abgeleiteten und unter (b) das durch einmalige Integration erhaltene Absorptionsspektrum selbst sowohl unmittelbar nach Bestrahlung als auch nach zwölf-tägiger Lagerung aufgetragen, wobei Bestrahlung und Lagerung im Vakuum erfolgten. Man erkennt deutlich eine Änderung im Laufe der Lagerung. Nochmalige Integration der Spektren vor und nach der Lagerung ergab jedoch ein Konstantbleiben der Fläche unter diesen, das heißt also auch der Zahl der paramagnetischen Zentren, deren Art sich offenbar änderte.

Für die ersten Messungen der paramagnetischen Resonanzabsorption an bestrahltem biologischem Material wurden aus ruhenden Gerstensen herauspräparierte Embryonen verwendet (ZIMMER, EHRENBERG und EHRENBERG 1957). Eine der erhaltenen Registrierkurven ist in Abb. 33 wiedergegeben. Auch für dieses Material wurde eine Dosis-

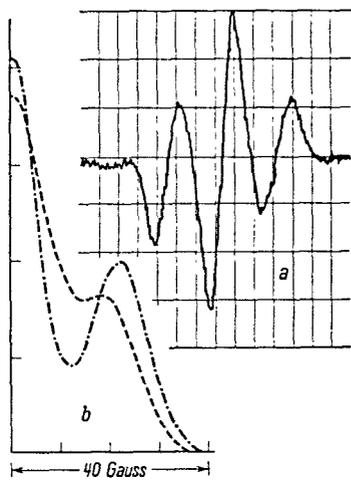


Abb. 32. (a): Abgeleitete des paramagnetischen Resonanzspektrums von Glycin, aufgenommen unmittelbar nach Bestrahlung. (b): Paramagnetisches Resonanzspektrum von Glycin, -.-.-.- unmittelbar und ----- 12 Tage nach Bestrahlung. Bestrahlung und Lagerung im Vakuum. Mikrowellenfrequenz 9400 Megahertz. (Nach EHRENBERG, EHRENBERG und ZIMMER 1957.)

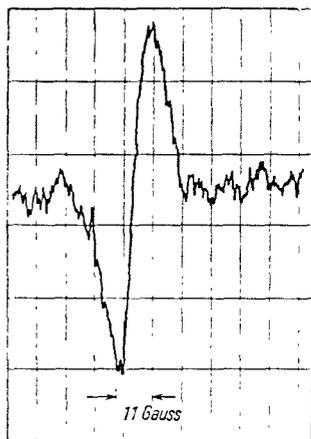
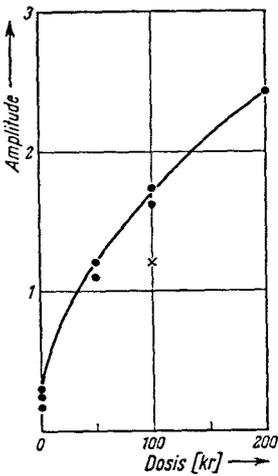


Abb. 33. Registrierkurve der Abgeleiteten der paramagnetischen Resonanzabsorptionskurve von Gerstensenembryonen nach Bestrahlung mit Röntgenstrahlen in Luft bekannten Wassergehalts. Mikrowellenfrequenz 9400 Megahertz. (Nach ZIMMER, EHRENBERG und EHRENBERG 1957.)

Effekt-Kurve aufgenommen (Abb. 34). Dabei erfolgten Bestrahlung und Messung in Luft bekannten konstanten Wassergehalts. Weil es sich um lebendes Material handelt, entspricht die Tatsache, daß die Kurve nicht durch den Nullpunkt geht, wegen der „normalen“ (das heißt nicht strahleninduzierten) biochemischen Prozesse der Erwartung. Die nicht-lineare Dosis-Effekt-Beziehung ist, wenn nicht ausschließlich, so doch überwiegend dadurch begründet, daß die Bestrahlungszeiten recht lang und durchaus vergleichbar mit den anfänglich verhältnismäßig kurzen Abklingzeiten der durch Bestrahlung in diesem Material erzeugten Radikale waren, wie aus Abb. 35 erkennbar. Außer in Luft bekannten



Wassergehalts wurde ein Versuch auch in Stickstoff gleichen Wassergehalts durchgeführt und eine erhebliche Abhängigkeit der Zahl der gemessenen Radikale vom umgebenden Gas (während und nach der Bestrahlung) beobachtet (siehe Abb. 34 und 35).

Abb. 34. Amplitude der Abgeleiteten des paramagnetischen Resonanzspektrums von Gerstenembryonen in Abhängigkeit von der Dosis der Bestrahlung mit Röntgenstrahlen. Bestrahlung und Messung in Luft ● und Stickstoff × gleichen bekannten Wassergehalts. Mikrowellenfrequenz 9400 Megahertz. (Nach ZIMMER, EHRENBERG und EHRENBERG 1957).

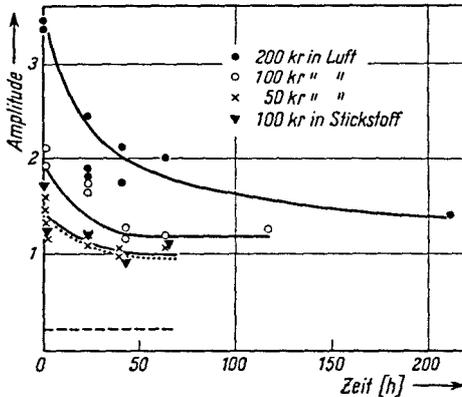


Abb. 35. Amplitude der Abgeleiteten des paramagnetischen Resonanzspektrums von Gerstenembryonen in Abhängigkeit von der Zeit nach der Bestrahlung. Lagerung in Luft beziehungsweise Stickstoff gleichen bekannten Wassergehalts. Mikrowellenfrequenz 9400 Megahertz. (Nach ZIMMER, EHRENBERG und EHRENBERG 1957.)

Eine eingehende Untersuchung beschäftigt sich mit der genaueren Analyse des Abfalls der strahleninduzierten Radikale in lebendem Material bei verschiedenem Wassergehalt (EHRENBERG und EHRENBERG 1958). Für diese Messungen wurden die Samen des Grases *Agrostis stolonifera* verwendet, die wegen ihres geringen Gewichts (im Mittel $8 \cdot 10^{-5}$ g) wie auch wegen ihrer großen Strahlenresistenz ein wertvolles Versuchsobjekt darstellen, da an ihnen auch nach hohen Dosen noch

biologische Messungen durchgeführt werden können. Abb. 36 zeigt die paramagnetische Resonanzabsorption in bestrahlten (a) und unbestrahlten Samen (b). Bei der Untersuchung von Samen verschiedenen Wassergehalts hängt die Verlässlichkeit der Ergebnisse offensichtlich von der richtigen Durch-

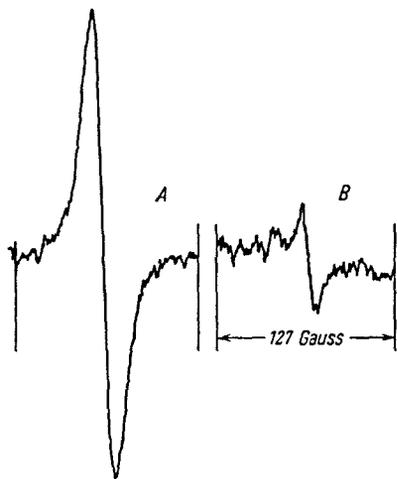


Abb. 36. Abgeleitete der paramagnetischen Resonanzspektren von Samen von *Agrostis stolonifera* mit 3,1% Wassergehalt: (A) nach Bestrahlung, (B) vor Bestrahlung bei doppelter Meßempfindlichkeit. Mikrowellenfrequenz 9360 Megahertz. (Nach EHRENBERG und EHRENBERG 1958.)

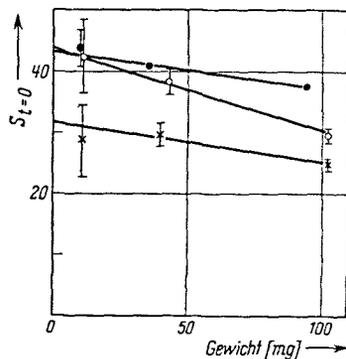


Abb. 37. Korrektur wegen der dielektrischen Verluste durch Extrapolation auf unendlich kleines Probengewicht. Ordinate: Amplitude des Mikrowellensignals im Zeitpunkt $t = 0$ (Ende der Bestrahlung). ● 3,1%, ○ 8,5%, × 9,9% Wassergehalt. (Nach EHRENBERG und EHRENBERG 1958.)

führung von Messungen qualitativ verschiedener Proben ab. Um den Einfluß der verschiedenen Wassermengen auf die Anzeige des Mikrowellenspektrometers möglichst gering zu halten, wurden alle Versuche mit Serien von Proben verschiedenen Gewichts durchgeführt und auf unendlich kleines Gewicht zurückextrapoliert (Abb. 37). Die Untersuchung des Verhaltens der Radikale nach der Bestrahlung ergab bei den Samen kleinsten Wassergehalts ein weitgehendes Konstantbleiben der Radikal-Konzentration über lange Zeiten, bei größeren Wassergehalten wurden nach anfänglich raschem Abfall (ungefähr nach dem Gesetz 2. Ordnung) semikonstante Niveaus erreicht (Abb. 38). Bemerkenswerterweise waren die untersuchten biologischen Wirkungen der Bestrahlung (Wachstumshemmung) diesen semikonstanten Niveaus in ihrer Größe proportional.

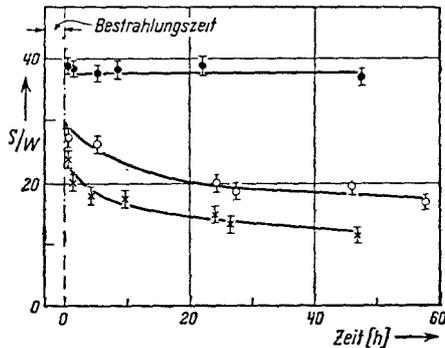


Abb. 38. Amplitude der Abgeleiteten des paramagnetischen Resonanzspektrums von *Agrostis*-Samen in Abhängigkeit von der Zeit nach der Bestrahlung. Wassergehalt ● 3,1%, ○ 8,5%, × 9,9%. Ordinate: Amplitude pro Gewichtseinheit. (Nach EHRENBURG und EHRENBURG 1958.)

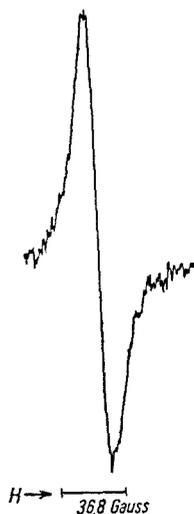
Eine etwa gleichzeitig durchgeführte Untersuchung an ganzen Gerstenkörnern sowie an Gersten- und Weizenembryonen (CONGER und RANDOLPH 1959) hatte die Abhängigkeit der Abnahme der durch Röntgen- und Gamma-Strahlen induzierten Radikale vom umgebenden Gas (Sauerstoff, Luft, Stickstoff) bei verschiedenen Wassergehalten zum Gegenstand. Auch wurde eine chemische Fraktionierung des Materials in wasserlösliche Proteine, Kohlehydrate sowie Fette und Öle vorgenommen, in denen bei gleichen Strahlendosen Radikalkonzentrationen im Verhältnis 3:1,3:0 gefunden wurden. Eine nach morphologischen Gesichtspunkten durchgeführte Fraktionierung und Aufnahme der Resonanzabsorptionsspektren von bestrahlten Samen von *Vicia faba* ergab ebenfalls deutliche Unterschiede der Radikalkonzentrationen (KLINGMÜLLER und SAXENA 1959).

Auf einige Untersuchungen mit dem Ziel einer Bestimmung der Energieausbeute bei der Erzeugung von Radikalen in „Biochemikalien“ durch Bestrahlung (BOX und FREUND 1959, RANDOLPH und PARRISH 1958) möchten wir wegen der oben erwähnten Schwierigkeit solcher Messungen nicht ausführlich eingehen. Es bestehen bisher zu große und unseres Erachtens auch keineswegs überraschende Unterschiede in den Ergebnissen, die mit der fortschreitenden Verbesserung der Meßverfahren sicher aufgeklärt und zukünftig vermieden werden können. Auch bezüglich der wichtigen Frage, ob nach Bestrahlung in Nucleinsäuren Radikale nachweisbar sind, ist noch keine rechte Deutung der voneinander stark abweichenden Resultate verschiedener Autoren erreicht (BOAG und MÜLLER 1959, GORDY, ARD und SHIELDS 1955, PEI-GEN, BLUMENFELD,

KALMANSON und PASYSKII 1959). Abb. 39 zeigt ein unter sehr gut definierten Bedingungen erhaltenes Spektrum.

Eine weitere Gruppe von Arbeiten beschäftigt sich mit der Analyse der Wirkungsweise sogenannter Strahlenschutzstoffe durch Aufnahme von Mikrowellenspektren. Auch die Ergebnisse dieser Messungen zeigen noch starke Widersprüche (GORDY, ARD und SHIELDS 1955, HENRIKSEN und PIHL

Abb. 39. Abgeleitete des paramagnetischen Resonanzabsorptions-Spektrums eines mit etwa 50 Megarad schneller Elektronen bestrahlten Präparats von Desoxyribonucleinsäure aus Kalbsthymus (Proteingehalt 0,7 Gewichtsprozent). Bestrahlung und Messung im Vakuum. Mikrowellenfrequenz 9350 Megahertz. (Nach BOAG und MÜLLER 1959).



1960) bezüglich vieler Einzelheiten. Immerhin scheint uns bereits festzustehen, daß bei lebenden Organismen (FAIRBANKS 1957, SMALLER und AVERY 1959) wie auch in unbelebten Systemen (NORMAN und GINOZA 1958) Schutzwirkungen durch Mechanismen der Energieübertragung (molekulare Wechselwirkung) eine wesentliche Rolle spielen.

Mit dieser Feststellung sind wir bereits in die Erörterung der Frage nach der Bedeutung der durch die Mikrowellenspektroskopie erarbeiteten Befunde für die Strahlenbiologie eingetreten. Die Wichtigkeit des neuen Verfahrens schien uns bereits vor längerer Zeit offenbar (EHRENBERG und ZIMMER 1956). Das nunmehr vorliegende Versuchs-Material kann zweckmäßig in folgenden Punkten zusammengefaßt werden, die unsere Ansicht wirkungsvoll stützen:

1. Ionisierende Strahlung erzeugt in lebendem Material freie Radikale.
2. Die Konzentration der strahleninduzierten Radikale wächst mit steigender Dosis.
3. Die meßbare Konzentration der Radikale hängt vom umgebenden Gas und vom Wassergehalt der Probe ab.
4. Die Konzentration freier Radikale nimmt nach der Bestrahlung verhältnismäßig langsam ab und ist je nach untersuchtem Material und nach den Nebenbedingungen (Wassergehalt und Gas) noch nach Zeiten von Minuten bis zu vielen Stunden gut meßbar.

5. Die bisher weitverbreitete Ansicht, daß Strahlenabsorption in biologischem Material allgemein innerhalb von Mikrosekunden zu neuen im physikalischen Sinne stabilen Zuständen führt, muß aufgegeben werden.
6. Es wurde in einigen Fällen nachgewiesen, daß eine molekulare Wechselwirkung zwischen Strahlenschutzstoffen und zu schützendem Material eintritt und eine wesentliche Rolle für die Schutzwirkung spielt.

Damit ist die Bedeutung der Mikrowellenspektroskopie als Untersuchungsverfahren strahlenbiologischer Vorgänge klar erwiesen; denn für die Deutung einer ganzen Reihe von Phänomenen (Strahlenschutzstoffe, Nachwirkungen, Bedeutung von Gasatmosphäre und Wassergehalt) sind durch die neuen Befunde neue Denkmöglichkeiten eröffnet, und weitere werden zweifellos folgen. Es ist auch bereits die Annahme wahrscheinlich gemacht, daß für das Zustandekommen biologischer Strahlenwirkungen freie Radikale als Zwischenstufe zwischen Energieabsorption und beobachtbarem Endeffekt oft eine Rolle spielen. Es sei jedoch ausdrücklich betont, daß diese Annahme bisher weder bewiesen noch daß vorläufig eine Aussage möglich ist, wie groß der Anteil eines solchen Reaktionsmechanismus neben anderen denkbaren Reaktionsmechanismen sein könnte. Wenn wir dennoch den angenommenen Reaktionsmechanismus über strahleninduzierte Radikale im folgenden in etwas konkreterer Form diskutieren, müssen wir uns darüber klar sein, daß es sich lediglich um eine weiter zu prüfende Arbeitshypothese handelt. Auch dürfen wir nicht außer acht lassen, daß das früher verständliche Bemühen, den Mechanismus der biologischen Strahlenwirkung zu finden, beim jetzigen Stande unseres Wissens sinnlos erscheint, da selbst bei Beschränkung der Betrachtung auf elementarste biologische Objekte die vielerlei beobachtbaren biologischen Wirkungen sicherlich durch sehr verschiedenartige Mechanismen zustande kommen. Aber es wäre zweifellos ein sehr großer Fortschritt, wenn man wenigstens für eine definierte biologische Strahlenwirkung nicht nur Annahmen wahrscheinlich machen, sondern einen wirklich vorliegenden Reaktionsmechanismus mit Sicherheit angeben könnte.

Ein konkreter Reaktionsmechanismus über freie Radikale wurde ursprünglich zur Erklärung des Einflusses verschiedener Gasatmosphären auf biologische Strahlenwirkungen und weitgehend unabhängig von den Befunden der Mikrowellenspektroskopie vorgeschlagen (HOWARD-FLANDERS 1958). Wir hatten oben bei der Besprechung der „Theorien“ der

Strahlenwirkung durch diffusible Agentien schon erwähnt, daß manche Strahlenwirkungen durch Sauerstoffatmosphäre gefördert, durch Abwesenheit von Sauerstoff aber gehemmt werden, und es war auch darauf hingewiesen worden, daß die Versuche einer quantitativen Erklärung dieser Effekte durch die bei Anwesenheit von Sauerstoff stärkere Bildung einiger diffusibler Agentien zu Schwierigkeiten führte (ALPER 1956, ALPER und HOWARD-FLANDERS 1956). Diese Schwierigkeiten wurden sehr vergrößert, als man fand, daß in vielen Fällen Stickoxyd (NO) in gleicher Weise auf strahlenbiologische Reaktionen einwirkt wie Sauerstoff (Bakterien: HOWARD-FLANDERS 1957; Tötung von *Saccharomyces cerevisiae*: HOWARD-FLANDERS und JOCKEY, siehe HOWARD-FLANDERS 1958; Auslösung von Chromosomenaberrationen in *Vicia faba*: KIHLMAN 1958, 1959; Ascites-Tumorzellen: GRAY, GREEN und HAWES 1958). Dabei konnte gezeigt werden, daß das Stickoxyd unter den gegebenen Versuchsbedingungen nicht etwa als solches toxisch oder radiomimetisch wirkt, sondern analog zum Sauerstoff verstärkend auf die Strahlenwirkung. Da nun beide Gase selbst Radikale darstellen (Stickoxyd mit einem ungepaarten Elektron ein einfaches und molekularer Sauerstoff mit zwei ungepaarten Elektronen ein Biradikal), ist zu erwarten, daß beide mit anderen Radikalen leicht und schnell reagieren. Weil außerdem die Bildung von Carboniumradikalen $\equiv C^+$ in biologischem Material durch ionisierende Strahlung ein recht wahrscheinlicher Vorgang ist, kann man zu der Vorstellung kommen, daß bei Anwesenheit von O_2 oder NO eine rasche Weiterreaktion eines strahleninduzierten $\equiv C^+$ -Radikals, das zu einem lebenswichtigen Molekül gehören möge, erfolgt und zum beobachtbaren biologischen Effekt führt. Bei Abwesenheit von O_2 oder NO hingegen erscheinen die Möglichkeiten für eine „unschädliche“ Restitution größer. Unterstützt wird eine solche Vorstellung auch durch den experimentellen Nachweis (HOWARD-FLANDERS und MOORE 1958), daß bei Bestrahlung von Bakterien in Abwesenheit von Sauerstoff dieser dann keine Wirkungssteigerung mehr erzeugt, wenn er innerhalb von 0,02 sec nach der 0,07 sec dauernden Bestrahlung zugeführt wird.

Wir verzichten hier auf die Wiedergabe der noch weiter in verschiedenen Richtungen durchgeführten sehr interessanten Diskussion eines solchen Reaktionsmechanismus (HOWARD-FLANDERS 1958). Auf einen etwas anderen Deutungsversuch der gleichen experimentellen Befunde kommen wir im folgenden Abschnitt zurück. Gewisse Erweiterungen der Vorstellung scheint uns eine Untersuchung zu fordern, bei der durch Variieren eines zusätzlichen Parameters, nämlich des Wassergehalts, für Stickoxyd am gleichen Objekt eine Verstärkung wie auch eine Ver-

minderung der Strahlenwirkung gefunden wurde (SPARRMAN, EHRENBURG und EHRENBURG 1959, POWERS, KALETA und WEBB 1959). Bei geringem Wassergehalt ergab sich für die Bestrahlung der Samen des Grases *Agrostis stolonifera* eine Schutzwirkung etwa um den Faktor 4 (Abb. 40) sowie etwa gleiche Strahlenwirkung in N_2 und O_2 , bei höheren Wassergehalten jedoch sowohl für NO als auch für O_2 eine starke

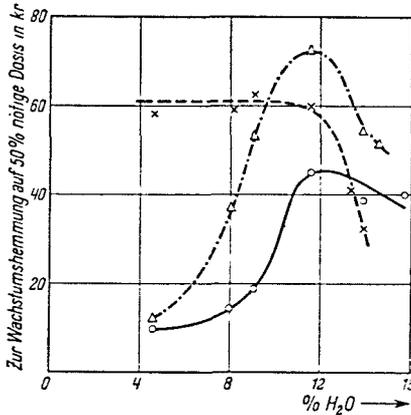


Abb. 40. Die für 50% Wachstumshemmung bei *Agrostis stolonifera*-Samen verschiedenen Wassergehalts erforderlichen Röntgenstrahldosen. Bestrahlung und Lagerung in: Luft O, Stickstoff Δ , Stickoxyd \times . (Nach SPARRMAN, EHRENBURG und EHRENBURG 1959.)

Zunahme der Strahlenwirkung gegenüber der Bestrahlung in N_2 . Da bei diesen Untersuchungen auch Messungen der paramagnetischen Resonanzabsorption durchgeführt wurden, sind sie recht bedeutungsvoll zumindest als Ansatzpunkt für weitere Arbeit.

Die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen muß als die wesentliche Folgerung aus den Ausführungen dieser Abschnitts angesehen werden, gerade weil es bereits recht wahrscheinlich zu sein scheint, daß in vielen Fällen strahleninduzierte freie Radikale in dem hier skizzierten Sinne wesentliche Zwischenstufen zwischen Strahlenabsorption und beobachtbarer biologischer Reaktion sein können. Um Mißverständnissen vorzubeugen, sei abschließend betont, daß der Deutungsversuch strahlenbiologischer Effekte durch Radikale, die in lebenswichtigen Molekülen oder Strukturen gebildet werden, die in einem früheren Abschnitt diskutierte Vorstellung von diffusiblen Radikalen, die bei Bestrahlung (vorzugsweise aus Wasser) entstehen, weder stützt noch ausschließt.

c) Anregungen, Ionisationen, Triplettzustände oder Polarisierungseffekte als frühe Glieder der Ereigniskette

Wenn in einem letzten Abschnitt noch einige andere Ansätze zur weiteren Entwicklung kurz erwähnt werden, so geschieht das nicht etwa im Streben nach einer kompulatorischen Vollständigkeit, sondern um zu vermeiden, daß die in den beiden vorhergehenden Abschnitten beschriebenen Untersuchungen und Vorstellungen über freie Radikale, zu denen wir selbst beitragen konnten, ein zu großes Gewicht erhalten. Denn nichts wäre dem Fortgang strahlenbiologischer Arbeit so schädlich wie Eingeleisigkeit des Denkens und Experimentierens.

Eine solche Eingeleisigkeit könnte für das Gesamtgebiet der quantitativen Strahlenbiologie vielleicht schon darin gesehen werden, daß man sich bei der Diskussion möglicher Wirkungsmechanismen ionisierender Strahlen überwiegend mit den Ionisationen beschäftigte und viel seltener mit den daneben erzeugten Anregungen. Das aber hat außer historischen, wie bereits erwähnt, auch sachliche Gründe, da nach vielen Befunden Anregungen nur mit sehr geringer Ausbeute dieselben biologischen Wirkungen hervorzubringen scheinen wie Ionisationen (LEA 1946). Eine systematische Untersuchung der Abhängigkeit der Quantenausbeute φ bei der Wirkung des ultravioletten Lichtes auf Enzyme und Viren (McLAREN 1949, 1950) ergab folgenden empirischen Zusammenhang mit dem „Molekulargewicht“ M

$$\varphi = \text{const} \cdot M^{-2/3}, \quad (5; 2)$$

also eine ausgeprägte Abnahme mit steigendem Molekulargewicht. Im gleichen Sinne spricht auch die einzige uns bekannte Untersuchung, bei der die Strahlenwirkung auf Proteine bis ins Vakuum-Ultraviolett hinein untersucht wurde (SETLOW 1958). Im Bereich von 1600–1250 Å wurde ein starkes Ansteigen der Quantenausbeute gefunden, das eine Ausbeute von 1 bei Erreichen des Ionisationspotentials wahrscheinlich macht und auf die besondere Wirksamkeit des Ionisationsvorganges hinweist. Dennoch sind weitere Diskussion wie experimentelle Bearbeitung des Problems nötig (PLATZMAN und FRANCK 1958).

Es wurde oben schon bemerkt, daß die Verstärkung der biologischen Strahlenwirkung durch O_2 und NO außer durch deren Radikalcharakter auch auf andere Weise gedeutet werden könnte. Beide Gase sind als Radikale paramagnetisch und können, wie man aus physikalischen Untersuchungen weiß, durch ihre Anwesenheit an sich verbotene Übergänge von Singulett- zu Triplettzuständen der Moleküle ermöglichen.

Solche Triplettzustände sind verhältnismäßig langlebig, wodurch die Wahrscheinlichkeit erhöht wird, daß die so angeregten Moleküle reagieren. Eine derartige Deutung strahlenbiologischer Effekte ist sicherlich vorerst stark hypothetisch, aber die Bemühungen um ihre Prüfung sehr interessant (REID 1957, MASON 1959, PORTER und WRIGHT 1959). Übrigens sei angemerkt, daß die Beobachtungen über die Beeinflussung einiger biologischer Strahlenwirkungen durch andere Gase (CO: KING, SCHNEIDERMAN und SAX 1952; CO₂: KING und SCHNEIDERMAN 1953; Edelgase: EBERT, HORNSEY und HOWARD 1958) durch keine der in der vorliegenden Arbeit besprochenen Annahmen deutbar sind und um so dringender einer Erklärung bedürfen.

Schließlich scheint uns eine eingehende theoretische Untersuchung von großem Interesse, in der die Strahlenwirkung auf Proteine der Zerstörung der sekundären Bindungen (Wasserstoffbrücken) durch die auf den Durchgang eines geladenen Teilchens folgende Polarisationswelle zugeschrieben wird (PLATZMAN und FRANCK 1958, siehe auch ALEXANDER, HAMILTON und STACEY 1959).

Es liegt somit eine ganze Reihe von Ansätzen vor, deren Weiterverfolgung sicherlich unsere Kenntnis von den ersten physikalischen und physikochemischen Reaktionsschritten verbessern wird. Ein Unterstreichen dieser Forschungsrichtung bedeutet keine Kritik an der Arbeit der augenblicklich wohl viel zahlreicheren Autoren, die mit morphologischen, zytochemischen oder biochemischen Untersuchungen die zum beobachtbaren biologischen Effekt führende Reaktionskette gewissermaßen vom anderen Ende her zu klären suchen. Aber wir sehen um so weniger einen Grund, die in früheren Jahren wenig aussichtsreiche Untersuchung der ersten Reaktionsschritte zu vernachlässigen, als uns jetzt neue experimentelle Methoden dafür zur Verfügung stehen.

6. Schlußbemerkungen

Im Anschluß an ein Referat über die Entwicklung und Aussichten der quantitativen Strahlenbiologie (ZIMMER 1960), das die Einführung zu einer internationalen Tagung bildete, wurde vom Vorsitzenden diese Entwicklung verglichen mit der „Geschichte eines Schlachtfeldes, auf dem nur Schlachten verloren wurden“ (A. HOLLAENDER). In der Tat läßt sich die kritische Analyse der „Theorien“ der quantitativen Strahlenbiologie, wie sie im vorhergehenden mit ausführlicher Begründung gegeben wurde, kaum kürzer und treffender zusammenfassen. Das darf jedoch nicht dazu verleiten, die oben ebenfalls dargelegten Ansätze für

eine sehr positive weitere Entwicklung zu übersehen, noch die Tatsache zu vergessen, daß die erwähnten Ansätze und ein Fortschreiten unserer Kenntnisse nur nach den vorhergegangenen Untersuchungen möglich waren und auf diesen aufbauen.

Dazu kommt aber noch eine ganz andere, höchst bemerkenswerte Wirkung der Arbeiten über quantitative Strahlenbiologie auf die Entwicklung zunächst der Genetik und durch diese auf die allgemeine Biologie. Die Anwendung der Denk- und Arbeitsweise der quantitativen Strahlenbiologie auf einige wichtige Grundprobleme der Genetik führte bereits vor 25 Jahren zu etwas durchaus Neuem: . . . "something quite new happened: the introduction of ideas (not techniques) from the realm of physics into the realm of genetics, particularly applied to the problems of the size, mutability, and self-replication of genes. The names of JORDAN, FRANK-KAMENETSKI, FRIEDRICH-FREKSA, ZIMMER, and DELBRÜCK, with MULLER and TIMOFÉEFF-RESSOVSKY as their biological interpreters, are linked to this development. Though this first application of physical ideas to a particular set of problems did not work out too well, the whole outlook in theoretical genetics has since been perfused with a physical flavour. The debt of genetics to physics, and to physical chemistry, for ideas began to be substantial then, and it has been growing steadily all the time. Techniques from physics and physical chemistry, on the other hand, have contributed very little to genetics. This is in sharp contrast to the relation of genetics with chemistry and biochemistry, which have contributed innumerable techniques and facts, but few, if any, ideas" (PONTECORVO 1958).

Diese Ausführungen kennzeichnen unseres Erachtens eine außerordentlich positive Auswirkung der Arbeiten zur quantitativen Strahlenbiologie. Darüber hinaus unterstreichen sie nachdrücklich unsere Ansicht über die Wege zur Herausbildung einer Biophysik als eines echten, selbständigen Wissenschaftszweiges: „Es erscheint uns sehr unzumutbar, in einer vagen und verschwommenen Form das Wort ‚Biophysik‘ zu verwenden. Benutzt man dieses Wort in allen den verschiedensten Fällen, wo mehr oder weniger komplizierte Apparaturen bei der Durchführung von biologischen und besonders von medizinischen Arbeiten verwendet werden, so entstehen die größten Schwierigkeiten, das biophysikalische Forschungsgebiet auch nur einigermaßen klar zu definieren und abzugrenzen. Für die Biophysik kann man dann weder eine brauchbare Definition, noch ein eigenes Material, Aufgabenkreis und Methoden angeben. . . . Wir möchten die biophysikalische Forschung in unserem Sinne etwa folgendermaßen kurz definieren. Die Biophysik besteht in

mathematisch-physikalischen und theoretischen (soweit ‚theoretisch‘ im Sinne der allgemeinen naturwissenschaftlichen Methodologie verstanden wird) Analysen elementarer biologischer Strukturen und Vorgänge“ (TIMOFÉEFF-RESSOVSKY und ZIMMER 1947). Gerade entsprechend dieser Definition hat die quantitative Strahlenbiologie auf die moderne Genetik Einfluß genommen und sich somit als Teil einer echten Biophysik erwiesen.

Es wäre nicht reizlos, dem Einfluß der quantitativen biophysikalischen Untersuchungen zur Strahlenbiologie auf andere Zweige nachzugehen, die äußerlich verwandt erscheinen wie etwa die medizinisch oder züchterisch orientierte Strahlenbiologie. Doch das würde den Rahmen der vorliegenden Studien überschreiten. Wir wollen lediglich auf die Gefahr hinweisen, die darin liegt, daß die eben doch nur äußerliche Verwandtschaft zur oft unkritischen Übernahme und Verwendung nicht nur der apparativen, sondern auch der Denk-Methoden geführt hat. Gar nicht selten werden die „Theorien“ der quantitativen Strahlenbiologie in einer fast unterbewußten Weise angewandt, offensichtlich ohne Kenntnis ihrer Grundlagen und Grenzen. Dies kann zu um so schlimmeren Folgen führen, als, wie wir dargelegt haben, es zwar eine ganze Reihe von Hypothesen über Mechanismen der biologischen Strahlenwirkung gibt, die oft „Theorien“ genannt werden, nicht jedoch eine wirkliche Theorie. Eine solche könnte und wird sich hoffentlich durch unvoreingenommene und von praktischen Zielen unbeeinflusste Untersuchungen aus den vorhandenen Ansätzen heraus entwickeln und dann nach allgemeiner Erfahrung um so wertvoller auch für die Anwendung sein.

Literatur

AHNSTRÖM, G., and v. EHRENSTEIN, G.:

Luminescence of aqueous solutions of substances irradiated with ionizing radiation in the solid state.

Acta chem. scand. **13**, 855 (1959).

ALEXANDER, P.:

Effect of oxygen on inactivation of trypsin by the direct action of electrons and alpha-particles.

Radiation Res. **6**, 653 (1957).

ALEXANDER, P.:

The relative importance of direct and indirect radiochemical processes in radiobiology.
In: "Advances in Radiobiology" (eds. DE HEVESY, FORSSBERG, ABBATT) Oliver & Boyd, Edinburgh and London 1957.

ALEXANDER, P., and CHARLESBY, A.:

Energy transfer in macromolecules exposed to ionizing radiations.

Nature (London) **173**, 578 (1954).

ALEXANDER, P., FOX, M., STACEY, K. A., and ROSEN, D.:

Comparison of some direct and indirect effects of ionizing radiations in proteins.

Nature (London) **178**, 846 (1956).

ALEXANDER, P., HAMILTON, L. D. G., and STACEY, K. A.:

Disorganization of the secondary structure in proteins exposed to ionizing radiations in the solid state.

Nature (London) **184**, 226 (1959).

ALEXANDER, P., and TOMS, D. J.:

Protection provided by added substances against the direct action of ionizing radiations.

Radiation Res. **9**, 509 (1958).

ALPER, T.:

The modification of damage caused by primary ionization of biological targets.

Radiation Res. **5**, 573 (1956).

ALPER, T.:

A mechanism for the oxygen effect suggested by some recent experiments.

In: "Organic Peroxydes in Radiobiology" (ed. R. LATARJET) Masson & Cie and Pergamon Press. Paris and London 1958.

ALPER, T., and HOWARD-FLANDERS, P.:

The role of oxygen in modifying the radiosensitivity of E. coli B.

Nature (London) **178**, 978 (1956).

ARLEY, N., and IVERSEN, S.:

On the mechanism of experimental carcinogenesis. III. Further development of the hit theory of carcinogenesis.

Acta path. et microbiol. scandinav. **30**, 21 (1952).

ATWOOD, K. C.:

Cellular radiobiology.

Ann. Rev. Nucl. Sci. **9**, 553 (1959).

ATWOOD, K. C., and NORMAN, A.:

On the interpretation of multi-hit survival curves.

Proc. Nat. Acad. Sci. (Washington) **35**, 696 (1949).

BACHOFER, C. S., and POTTINGER, M. A.:

Oxygen protection against ionizing radiations.

Science **119**, 378 (1954).

BANNISTER, T. T.:

Energy transfer between chromophore and protein in phycocyanine.

Arch. Biochem. Biophys. **49**, 222 (1954).

BARDEEN, C. R.:

Abnormal toad and frog larvae from eggs fertilized by spermatozoa exposed to Roentgen rays.

Science **27**, 953 (1908).

BARNES, R. B., und CZERNY, M.:

Läßt sich ein Schroteffekt der Photonen mit dem Auge beobachten?

Z. Physik **79**, 436 (1932).

BAUER, H., und LE CALVEZ, J.:

Das Verhalten der Chromosomen von Ascaris megalocephala nach Röntgenbestrahlung.

Chromosoma (Berlin) **2**, 593 (1944).

BAUMGARDT, E.:

Schmechismus und Quantenstruktur des Lichts.

Naturwissenschaften **39**, 388 (1952).

BENZER, S.:

Resistance to ultraviolet light as an index to the reproduction of bacteriophage.

J. Bacteriol. **63**, 59 (1952).

BIRGE, A. C., and SAYEG, J. A.:

The effects of accelerated carbon nuclei and other radiations on the survival of haploid yeast. I. Dosimetry of the cyclotron beams.

Radiation Res. **10**, 433 (1959).

BLACK, R. M.:

Effect of crosslinking in polyethylene.

Nature (London) **178**, 305 (1956).

BLACKWELL, H. R.:

Studies of the form of visual threshold data.

J. Optic. Soc. America **43**, 456 (1953).

BLACKWOOD, O.:

X-ray evidence as to the size of the gene.

Physic. Rev. **37**, 1698 (1931).

BLACKWOOD, O.:

Further evidence as to the size of the gene, and as to the energy of mutation by UV-rays.

Physic. Rev. **40**, 1034 (1932).

BLAU, M., und ALTENBURGER, K.:

Über einige Wirkungen von Strahlen II.

Z. Physik **12**, 315 (1922).

BLUMENFELD, L. A., i KALMANSON, A. E.:

Spektry elektronogo paramagnitnogo rezonanza biologitscheskich objektov.

Biofizika (Moskva) **3**, 87 (1958).

BOAG, J. W.:

On the interpretation of the dose-frequency curve in radiogenetics.

Genetics **36**, 281 (1951).

BOAG, J. W.:

The relative biological efficiency of different ionizing radiations.

National Bureau of Standards Report 2946. Washington 1953.

BOAG, J. W.:

The distribution of linear energy transfer on ion density for fast neutrons in water.

Radiation Res. **1**, 323 (1954).

BOAG, J. W., and MÜLLER, A.:

Changes in the electron spin resonance spectrum of glycine with increasing doses of radiation.

Nature (London) **183**, 831 (1959).

BOAG, J. W., and MÜLLER, A.:

Electron spin resonance in irradiated desoxyribonucleic acid.

Nature (London) **183**, 831 (1959).

BOHR, N.:

Licht und Leben.

Naturwissenschaften **21**, 245 (1933).

BOX, H. C., and FREUND, H. G.:

Paramagnetic resonance shows radiation effects.

Nucleonics **17**, No. 1, 66 (1959).

BRAAMS, R., HUTCHINSON, F., and RAY, D.:

Changes in the sensitivity of enzymes in the dry state to radiation.

Nature (London) **182**, 1506 (1958).

BRAUN, R., und HOLTHUSEN, H.:

Einfluß der Quantengröße auf die biologische Wirkung verschiedener Röntgenstrahlenqualitäten.

Strahlentherapie **34**, 707 (1929).

BREGER, J. A.:

Transformation of organic substances by alpha particles and deuterons.

Journ. Phys. Colloid Chem. **52**, 551 (1948).

BRUMBERG, E. M., i VAVILOV, S. I.:

Visuelle Messungen der statistischen Photonenschwankungen.

Bull. Acad. Sci. URSS **7**, 919 (1933).

BÜCHER, TH.:

Systeme des Energietransports in der lebendigen Substanz.

Angew. Chemie **62**, 256 (1950).

BURCH, P. R. J.:

Calculations of energy dissipation characteristics in water for various radiations.

Radiation Res. **6**, 289 (1957).

BURCH, P. R. J.:

Some physical aspects of relative biological efficiency.

Brit. J. Radiol. **30**, 524 (1957).

BUTLER, J. A. V.:

The action of ionizing radiations on biological material. Facts and theories.

Radiation Res. **4**, 20 (1956).

BUZZATI-TRAVERSO, A. A., e CAVALLI, L. L.:

Teoria dell'urto ed unità biologiche elementari.

Longanesi & C. Milano 1948.

CALDECOTT, R. S.:

Inverse relationship between the water content of seeds and their sensitivity to X-rays.

Science **120**, 809 (1954).

CASPERSSON, T.:

Über den chemischen Aufbau der Strukturen des Zellkerns.

Scand. Arch. Physiol. **73**, Suppl. 8 (1936).

CATCHESIDE, D. G., LEA, D. E., and THODAY, J. M.:

The production of chromosome structural changes in Tradescantia microspores in relation to dosage, intensity, and temperature.

J. Genet. **47**, 137 (1946).

CHARLESBY, A.:

Cross-linking of polythene by pile radiation.

Proc. Roy. Soc. (London) A **215**, 187 (1952).

COMBRISSON, J., et UEBERSFELD, J.:

Détection de la résonance paramagnétique dans certaines substances organiques irradiées.

Compt. rend. Acad. Sci. (Paris) **238**, 1397 (1954).

CONGER, A. D., and RANDOLPH, M. L.:

Magnetic centres (free radicals) produced in cereal embryos by ionizing radiation.

Radiation Res. **11**, 54 (1959).

CONGER, A. D., RANDOLPH, M. L., SHEPPARD, C. W., and LUIPPOLD, H. J.:

Quantitative relation of RBE in Tradescantia and average LET of gamma-rays, X-rays and 1,3; 2,5 and 14 MeV fast neutrons.

Radiation Res. **9**, 525 (1958).

CORMACK, D. V., and JOHNS, H. E.:

Electron energies and ion densities in water, irradiated with 200 keV, 1 MeV and 25 MeV radiation.

Brit. J. Radiol. **25**, 369 (1952).

CORMACK, D. V., and SCHNEIDER, D. O.:

Calculation of electron flux and LET distributions using a Monte Carlo method.

Radiation Res. **9**, 102 (1958).

CROWTHER, J. A.:

Some considerations relative to the action of X-rays on tissue cells.

Proc. Roy. Soc. (London) B 96, 207 (1924).

CROWTHER, J. A.:

The action of X-rays on Colpidium colpoda.

Proc. Roy. Soc. (London) B 100, 390 (1926).

CROWTHER, J. A.:

A theory of the action of X-rays on living cells.

Proc. Cambridge Phil. Soc. 23, 284 (1927).

CROWTHER, J. A.:

An analysis of some observations on the action of X-rays on Drosophila eggs.

Brit. J. Radiol. 23, 292 (1927).

CROWTHER, J. A.:

Die biologische Wirkung der Röntgenstrahlen.

Strahlentherapie 62, 569 (1938).

CROWTHER, J. A.:

The biological action of X-rays, a theoretical review.

Brit. J. Radiol. 11, 132 (1938).

CROZIER, W. J.:

On the visibility of radiation at the human fovea.

J. Gen. Physiol. 34, 87 (1950).

CURIE, Mme. P.:

Sur l'étude des courbes de probabilité relatives à l'action des rayons X sur les bacilles.

Compt. rend. Acad. Sci. (Paris) 188, 202 (1929).

DÄNZER, H.:

Über einige Wirkungen von Strahlen VII.

Z. Physik 89, 421 (1934).

DALE, W. M.:

The effect of X-rays on enzymes.

Biochem. J. 34, 1367 (1940).

DALE, W. M.:

Effect of X-rays on the conjugated protein d-aminoacid oxidase.

Biochem. J. 36, 80 (1942).

DALE, W. M.:

Effect of X-rays on aqueous solutions of biologically active compounds.

Brit. J. Radiol. 16, 171 (1943).

DALE, W. M., GRAY, L. H., and MEREDITH, W. J.:

The inactivation of an enzyme (carboxypeptidase) by X- and alpha-radiation.

Philos. Trans. Roy. Soc. (London) A 242, 33 (1949).

DALE, W. M., MEREDITH, W. J., and TWEEDIE, M. C. K.:

Mode of action of ionizing radiations on aqueous solutions.

Nature (London) 151, 280 (1943).

DELBRÜCK, M.:

A physicist looks at biology.

Trans. Connecticut Acad. Sci. 38, 173 (1949).

DESSAUER, F.:

Über einige Wirkungen von Strahlen I.

Z. Physik **12**, 38 (1922).

DESSAUER, F.:

Über primäre Vorgänge der Strahlenwirkung.

Arch. Experim. Zellforschg. **11**, 65 (1931).

DESSAUER, F.:

Untersuchungen über das Grundproblem der biologischen Strahlenwirkungen.

In: „Zehn Jahre Forschung auf dem physikalisch-medizinischen Grenzgebiet“.

G. Thieme, Leipzig 1931.

DESSAUER, F.:

Quantenphysik der biologischen Röntgenstrahlenwirkungen.

Z. Physik **84**, 218 (1933).

DESSAUER, F.:

Quantenbiologie.

Springer-Verlag. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954.

DITTRICH, W.:

Indirekte Strahlenwirkung und zeitliche Dosisverteilung.

Z. Naturforschg. **8b**, 10 (1953).

DITTRICH, W.:

Reversible Treffer.

Z. Naturforschg. **12b**, 536 (1957).

DITTRICH, W.:

Treffermischkurven.

Z. Naturforschg. **15b**, 261 (1960).

DOERMAN, A. D.:

see WATSON, J. D.: *The properties of X-ray inactivated bacteriophage.*

J. Bacteriol. **63**, 473 (1952).

DOLE, M., and WILLIAMS, T. F.:

Energy transfer in polyethylene and polyethylene-polybutadiene mixtures during gamma irradiation.

Discussions Faraday Soc. Nr. **27**, 74 (1959).

DUTTON, H. J., MANNING, W. M., and DUGGAR, B. M.:

Chlorophyll fluorescence and energy transfer in the diatom Nitzschia closterium.

Journ. Phys. Chem. **47**, 308 (1943).

EBERT, M., HORNSEY, S., and HOWARD, A.:

Effect of inert gases on oxygen-dependent radiosensitivity.

Nature (London) **181**, 613 (1958).

EHRENBERG, A., and EHRENBERG, L.:

The decay of X-ray induced free radicals in plant seeds and starch.

Arkiv för Fysik (Stockholm) **14**, 133 (1958).

EHRENBERG, A., EHRENBERG, L., and ZIMMER, K. G.:

On the production of magnetic centers in glycine.

Acta chem. scand. **11**, 199 (1957).

EHRENBERG, L.:

Ion density and biological effectiveness of radiation. Radiobiology Symposium Aarhus 1953.

Acta radiologica (Stockholm) Supplement 116, 680 (1954).

EHRENBERG, L., and ZIMMER, K. G.:

Die Bedeutung der Mikrowellenspektroskopie für die Strahlenbiologie.

Hereditas (Lund) 42, 515 (1956).

EIDUS, L. Ch.:

O pervitschnom mehanisme biologitscheskogo deistviya islutschenii.

Biofizika (Moskva) 1, 544 (1956).

EIDUS, L. Ch., i GANASSI, E. E.:

Izutschenije mehanisma radiazionnogo "posledeistviya" v bjelkach.

Biofizika (Moskva) 4, 215 (1959).

EIDUS, L. Ch., KALAMKAROVA, M. B., i OTAROVA, G. K.:

Migracionnyi mehanism saschity ot lutshevoego vosdeistviya.

Biofizika (Moskva) 2, 573 (1957).

EIDUS, L. Ch., KOKDAKOVA, N. V., i OTAROVA, G. K.:

O mehanisme "kislородnogo efekta" v radiobiologii.

Biofizika (Moskva) 3, 215 (1958).

ELDJARN, L., and PIHL, A.:

On the mechanism of chemical protection against ionizing radiation. The interaction of cysteamine and cystamine with proteins.

In: "Progress in Radiobiology" (ed. MITCHELL, HOLMES, SMITH) Oliver & Boyd, Edinburgh and London 1956.

ELDJARN, L., and PIHL, A.:

The cysteine-cysteamine group of protective agents: chemical structure, protective ability and mixed disulphide formation.

Radiation Res. 9, 110 (1958).

ELKIND, M. M., and BEAM, C. A.:

Variation of biological effectiveness of X-rays and alpha-particles on haploid Saccharomyces cerevisiae.

Radiation Res. 3, 88 (1955).

ENGELHARD, H., BÜLOW, H., und CANEL, E.:

Die Denaturierung von Serum-Protein durch Röntgenstrahlen.

Z. Naturforschg. 13 b, 413 (1958).

ENGELHARD, H., SCHNEWEIS, K. E., und BÜLOW, H.:

Strahlenschädigung und Mineralstoffwechsel. Versuche mit Röntgenbestrahlung von Saccharomyces cerevisiae.

Z. Naturforschg. 14 b, 152 (1959).

EPHRUSSI-TAYLOR, H., et LATARJET, R.:

Inactivation, par les rayons X, d'un facteur transformant du pneumocoque.

Biochim. Biophys. Acta 16, 183 (1955).

EPSTEIN, H. T., and SCHARDL, D.:

Hyperprotection against radiation by combining addition of cysteine with lyophilization.

Nature (London) 179, 100 (1957).

ERRERA, M.:

Effets biologiques des radiations. Aspects biochimiques.
Springer Verlag. Wien 1957.

ERRERA, M., et HERVE, A.:

Mécanismes de l'action biologique des radiations.
Desoer et Masson & Cie., Liège et Paris 1951.

EVANS, M. G., and GERGELY, J.:

A discussion of the possibility of bands of energy levels in proteins. Electronic interaction in non bonded systems.
Biochim. biophys. acta **3**, 188 (1949).

FABERGÉ, A. C.:

Relation between the action of cold and of nitrogen in decreasing the frequency of chromosome aberrations.
Genetics **35**, 663 (1950).

FAIRBANKS, A. J.:

Paramagnetic resonance determination of free radicals in irradiated cells with and without a protective agent.
Radiation Res. **7**, 314 (1957).

FANO, U.:

On the theory of ionization yield of radiations in different substances.
Physical Rev. **70**, 44 (1946).

FÖRSTER, Th.:

Energiewanderung und Fluoreszenz.
Naturwissenschaften **33**, 166 (1946).

FORSBERG, A. G.:

Studien über einige biologische Wirkungen der Röntgen- und Gammastrahlen, insbesondere am Phycomyces Blakesleeanus.
Acta radiol. (Stockholm) Suppl. **49** (1943).

FRANCK, J., and LIVINGSTON, R. O.:

Remarks on intra- and intermolecular migration of excitation energy.
Reviews Mod. Physics **21**, 505 (1949).

FRICKE, H.:

The chemical properties of X-ray activated molecules with special reference to the water molecule.
Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. **3**, 55 (1935).

FRICKE, H.:

The denaturation of proteins by high frequency radiations.
Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. **6**, 164 (1938).

FRITZ-NIGGLI, H.:

Abhängigkeit der Mutationsentstehung von der Strahlenqualität.
Naturwissenschaften **45**, 117 (1958).

FRITZ-NIGGLI, H.:

Strahlenbiologie.
G. Thieme. Stuttgart 1959.

FURCH, R.:

Über die asymptotische Halbierung der Exponentialreihe und der Gammafunktion bei großem Argument.

Z. Physik **112**, 92 (1939).

GAGER, C. S.:

Effects of exposing germ cells to the rays of radium.

Science **27**, 335 (1908).

GAGER, C. S.:

Effects of radium rays on mitoses.

Science **27**, 336 (1908).

GAGER, C. S.:

Effects of the rays of radium on plants.

Mem. New York Bot. Garden **4**, 1 (1908).

GINOZA, W., and NORMAN, A.:

Radiosensitive molecular weight of tobacco mosaic virus nucleic acid.

Nature (London) **179**, 520 (1957).

GLOCKER, R.:

Das Grundgesetz der physikalischen Wirkung von Röntgenstrahlen und seine Beziehung zum biologischen Effekt.

Strahlentherapie **26**, 147 (1927).

GLOCKER, R.:

Quantenphysik der biologischen Röntgenstrahlenwirkung.

Z. Physik **77**, 653 (1932).

GLOCKER, R.:

Die physikalischen Grundlagen der Strahlenbiologie.

Strahlentherapie **48**, 1 (1933).

GLOCKER, R., und REUSS, A.:

Über die Wirkung von Röntgenstrahlen verschiedener Wellenlänge auf biologische Objekte I.

Strahlentherapie **46**, 137 (1933).

GORDY, W.:

Electron spin resonance in the study of radiation damage.

In: "Symposium on Information Theory in Biology" (eds. YOCKEY, PLATZMAN, QUASTLER) Pergamon Press. London 1958.

GORDY, W.:

Free radicals as a possible cause of mutations and cancer.

In: "Symposium on Information Theory in Biology" (eds. YOCKEY, PLATZMAN, QUASTLER) Pergamon Press. London 1958.

GORDY, W.:

Electron spin resonance of free radicals in irradiated biochemicals.

Radiation Res. Suppl. **1**, 491 (1959).

GORDY, W., ARD, W. B., and SHIELDS, H.:

Microwave spectroscopy of biological substances. I. Paramagnetic resonance in X-irradiated amino acids and proteins.

Proc. Nat. Acad. Sci. (Washington) **41**, 983 (1955).

GORDY, W., ARD, W. B., and SHIELDS, H.:

Microwave spectroscopy of biological substances. II. Paramagnetic resonance in X-irradiated carboxylic and hydroxy acids.

Proc. Nat. Acad. Sci. (Washington) **41**, 996 (1955).

GORDY, W., and SHIELDS, H.:

Electron spin resonance studies of radiation damage to proteins.

Radiation Res. **9**, 611 (1958).

GORDY, W., SMITH, W. V., and TRAMBARULO, R. F.:

Microwave spectroscopy.

J. Wiley & Sons. New York 1953.

GRAY, L. H.:

Biological actions of ionizing radiations.

Progr. Biophysics and Biophys. Chem. **2**, 240 (1951).

GRAY, L. H.:

Actions of radiations on living cells, 1946 and after.

Brit. J. Radiol. **25**, 235 (1952).

GRAY, L. H.:

The energy transfer from ionizing particles to an aqueous medium and its bearing on the interpretation of radiochemical and radiobiological change.

J. Cell. Compar. Physiol. **39**, Suppl. 1, 57 (1952).

GRAY, L. H.:

The initiation and development of cellular damage by ionizing radiations.

Brit. J. Radiol. **26**, 609 (1953).

GRAY, L. H.:

Conditions which affect the biological damage resulting from exposure to ionizing radiation.

Acta radiol. (Stockholm) **41**, 63 (1954).

GRAY, L. H.:

Some characteristics of biological damage induced by ionizing radiations.

Radiation Res. **1**, 189 (1954).

GRAY, L. H.:

Problème des relations entre le rendement radiochimique et les aspects physiques de la qualité des radiations.

J. chim. physique **52**, 519 (1955).

GRAY, L. H.:

Cellular radiobiology.

Ann. Rev. Nuclear Sci. **6**, 353 (1956).

GRAY, L. H., GREEN, F. O., and HAWES, C. A.:

Effect of nitric oxide on the radiosensitivity of tumour cells.

Nature (London) **182**, 952 (1958).

GUILLEMINOT, H.:

Effets des rayons X et des rayons du radium sur la cellule végétale.

J. Physiol. et Pathol. gén. **10**, 1 (1908).

HALL, T. A.:

The interpretation of exponential dose-effect curves.

Bull. Math. Biophysics **51**, 43 (1953).

HARM, W.:

Multiplicity reactivation, marker rescue, and genetic recombination in phage T 4 following X-ray inactivation.

Virology 5, 337 (1958).

HAYDEN, B., and SMITH, L.:

Relation of atmosphere to biological effects of X-rays.

Genetics 34, 26 (1949).

HEARON, J. Z., and Kimball, R. F.:

Tests for a role of H₂O₂ in X-ray mutagenesis. Estimations of the concentration of H₂O₂ inside the nucleus.

Radiation Res. 3, 283 (1955).

HECHT, S., SHLAER, S., and PIRENNE, M.:

Energy, quanta and vision.

J. Gen. Physiol. 25, 819 (1942).

HENNESSY, T. G., HOWTON, D. R., LEVEDAHL, B. H., MEAD, J. F., MYERS, L. S., and SCHJEIDE, O. A., eds.:

Radiobiology at the intra-cellular level.

Pergamon Press, London 1959.

HENRIKSEN, T., and PIHL, A.:

Electron paramagnetic resonance. Observations on irradiated thiols and disulphides.

Nature (London) 185, 307 (1960).

HERČIK, F.:

Polonium und die Treffertheorie bei Bakterien.

Strahlentherapie 47, 374 (1933).

HERČIK, F.:

Action of ultraviolet light on spores and vegetative forms of B. megatherium Sp.

J. Gen. Physiol. 20, 589 (1937).

HEWITT, H. B., and READ, J.:

Search for an effect of oxygen on the direct X-ray inactivation of bacteriophage.

Brit. J. Radiol. 23, 416 (1950).

HOLLAENDER, A. (ed.):

Radiation Biology.

McGraw-Hill. New York 1955.

HOLLAENDER, A., BAKER, W. K., and ANDERSON, E. H.:

Effect of oxygen tension and certain chemicals on the X-ray sensitivity of mutation production and survival.

Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 16, 315 (1951).

HOLLAENDER, A., and KIMBALL, F.:

Modification of radiation induced genetic damage.

Nature (London) 177, 726 (1956).

HOLLAENDER, A., and STAPLETON, G. E.:

Fundamental aspects of radiation protection from a microbiological point of view.

Physiol. Rev. 33, 77 (1953).

HOLLAENDER, A., and STAPLETON, G. E.:

The influence of chemical pre- and post-treatments on radiosensitivity of bacteria and their significance for higher organisms.

In: "Ciba Foundation Symposium on Ionizing Radiations and Cell Metabolism" (ed. WOLSTENHOLME). J. & A. Churchill. London 1956.

HOLLAENDER, A., STAPLETON, G. E., and MARTIN, F. L.:

X-ray sensitivity of E. coli as modified by oxygen tension.

Nature (London) **167**, 103 (1951).

HOLTHUSEN, H.:

Beiträge zur Biologie der Strahlenwirkung. Untersuchungen an Ascarideneiern.
Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. **187**, 1 (1921).

HOLTHUSEN, H.:

Die Wirkung der Röntgenstrahlen in biologischer Hinsicht.

Strahlentherapie **18**, 241 (1924).

HOLWECK, F.:

Mesure des dimensions élémentaires des virus par la méthode d'ultramicrométrie statistique.

Compt. rend. Acad. Sci. (Paris) **207**, 380 (1938).

HOLWECK, F., et LACASSAGNE, A.:

Action sur les levures des rayons X mous (K du fer).

Compt. rend. Soc. Biol. **103**, 60 (1930).

HOUTERMANS, T.:

Kritische Diskussion der Argumente für die Interpretation der Inaktivierung von Bakterien durch Strahlen als Eintreffvorgang.

Strahlentherapie **92**, 423 (1953).

HOUTERMANS, T.:

Über den Einfluß der Temperatur auf biologische Strahlenwirkungen.

Z. Naturforschg. **9b**, 600 (1954).

HOUTERMANS, T.:

Über den Verlauf der Inaktivierungskurven für Escherichia coli bei sehr kleinen Bestrahlungsdosen.

Strahlentherapie **93**, 130 (1954).

HOUTERMANS, T.:

Über den Einfluß der Temperatur auf biologische Strahlenwirkungen II.

Z. Naturforschg. **11b**, 636 (1956).

HOUTERMANS, T.:

Über den Einfluß intrazellulärer Hämifermente auf die Strahlen-Inaktivierung von Bakterien.

Z. Naturforschg. **12b**, 437 (1957).

HOWARD-FLANDERS, P.:

Effect of nitric oxide on the radiosensitivity of bacteria.

Nature (London) **180**, 1191 (1957).

HOWARD-FLANDERS, P.:

Physical and chemical mechanisms in the injury of cells by ionizing radiations.

Adv. Biol. Med. Physics **6**, 544 (1958).

HOWARD-FLANDERS, P., and ALPER, T.:

The sensitivity of microorganisms to irradiation under controlled gas conditions.
Radiation Res. 7, 518 (1957).

HOWARD-FLANDERS, P., and MOORE, D.:

The time interval following pulsed irradiation within which injury to bacteria can be modified by dissolved oxygen.
Radiation Res. 9, 422 (1958).

HUTCHINSON, F.:

Radiation sensitivity of molecules in intact cells.

In: "Advances in Radiobiology" (ed. de HEVESY, FORSSBERG, ABBATT) Oliver & Boyd, Edinburgh & London 1957.

HUTCHINSON, F.:

The distance that a radical formed by ionizing radiation can diffuse in a yeast cell.

Radiation Res. 7, 473 (1957).

HUTCHINSON, F.:

Magnitude of the indirect effect in cells.

Radiation Res. 9, 132 (1958).

HUTCHINSON, F.:

Reduced yield in dilute solutions irradiated at very high dose rates.

Radiation Res. 9, 13 (1958).

HUTCHINSON, F., and PRESTON, A.:

The effect of ionizing radiation on invertase in cells.

Radiation Res. 3, 236 (1955).

HUTCHISON, C. A., and MANGUM, B. W.:

Paramagnetic resonance absorption in naphthalene in its phosphorescent state.

J. Chem. Physics 29, 952 (1958).

INGRAM, D. J. E.:

Spectroscopy at Radio- and Microwave Frequencies.

Butterworths Sci. Publ. London 1956.

INGRAM, D. J. E.:

Free Radicals as Studied by Electron Spin Resonance.

Butterworths Sci. Publ. London 1958.

JORDAN, P.:

Biologische Strahlenwirkung und Physik der Gene.

Physikal. Z. 39, 345 (1938).

JORDAN, P.:

Die Verstärkertheorie der Organismen in ihrem gegenwärtigen Stand.

Naturwissenschaften 26, 537 (1938).

JORDAN, P.:

Die Stellung der Quantenphysik zu aktuellen Problemen der Biologie.

Arch. ges. Virusforschg. 1, 1 (1939).

JORDAN, P.:

Strahlenbiologie der Bakterien.

Protoplasma 32, 464 (1939).

JORDAN, P.:

Zur Quanten-Biologie.

Biol. Zbl. 59, 1 (1939).

KALMANSON, A. E., i BLUMENFELD, L. A.:

O spektrach elektronnogo paramagnitnogo rezonansa nativnykh i denaturirovannykh bjelkov.

Biofizika (Moskva) 3, 735 (1958).

KAPLAN, R. W.:

Zur Kritik an der Deutung linearer Dosis-Effekt-Kurven in der Strahlenbiologie als Eintrefferfunktionen.

Naturwissenschaften 38, 120 (1951).

KIHLMAN, B. A.:

The effect of oxygen, nitric oxyde and respiratory inhibitors on the production of chromosome aberrations by X-rays.

Exp. Cell Research 14, 639 (1958).

KIHLMAN, B. A.:

Effect of nitric oxide on the production of chromosomal aberrations by X-rays.

Exper. Cell Research 17, 588 (1959).

KIHLMAN, B. A., MERZ, Z., and SWANSON, C. P.:

Experimentally induced chromosome aberrations in plants. II. The effect of cyanide and other heavy metal complexing agents on the production of chromosome aberrations by X-rays.

J. Biophysic. and Biochem. Cytology 3, 381 (1957).

KIMBALL, A. W.:

The fitting of multi-hit survival curves.

Biometrics 9, 201 (1953).

KIMBALL, R. F., HEARON, J. Z., and GAITHER, N.:

Tests for a role of H₂O₂ in X-ray mutagenesis. II. Attempts to induce mutations by peroxyde.

Radiation Res. 3, 435 (1955).

KING, E. D., and SCHNEIDERMAN, H. A.:

The effect of CO₂ on the frequency of X-ray induced chromosome aberrations in Tradescantia.

Proc. Nat. Acad. Sci. (Washington) 38, 809 (1953).

KING, E. D., SCHNEIDERMAN, H. A., and SAX, K.:

The effects of carbon monoxide and oxygen on the frequency of X-ray induced chromosome aberrations in Tradescantia.

Proc. Nat. Acad. Sci. (Washington) 38, 34 (1952).

KLINGMÜLLER, W., und SAXENA, M. C.:

Nachweis freier Radikale in röntgenbestrahlten Samen von Vicia faba mittels Elektronspin-Resonanz-Absorption.

Naturwissenschaften 46, 475 (1959).

KÖHNLEIN, W., und MÜLLER, A.:

Ein Doppelhohlraum für Präzisionsmessungen freier Radikale.

Z. Naturforschg. 15 b, 138 (1960).

KOTVAL, J. P., and GRAY, L. H.:

Structural changes produced in microspores of Tradescantia by alpha radiation.
J. Genetics 48, 135 (1947).

KOYENUMA, N.:

Beiträge zur Theorie der biologischen Strahlenwirkung.

Z. Physik 120, 185 (1943).

LANGENDORFF, H., und SOMMERMEYER, K.:

Strahlenwirkung auf Drosophilaeier I.

Fundamenta radiologica (Berlin) 4, 196 (1939).

LANGENDORFF, H., und SOMMERMEYER, K.:

Strahlenwirkung auf Drosophilaeier II.

Strahlentherapie 67, 110 (1940).

LANGENDORFF, H., und SOMMERMEYER, K.:

Strahlenwirkung auf Drosophilaeier III.

Strahlentherapie 67, 119 (1940).

LANGENDORFF, H., und SOMMERMEYER, K.:

Strahlenwirkung auf Drosophilaeier IV.

Strahlentherapie 68, 42 (1940).

LANGENDORFF, H., und SOMMERMEYER, K.:

Strahlenwirkung auf Drosophilaeier V.

Strahlentherapie 68, 656 (1940).

LANGENDORFF, H., und SOMMERMEYER, K.:

Die Abtötung von Drosophila-Eiern durch energiereiche Strahlen als biophysikalisches Problem.

Strahlentherapie 82, 316 (1950).

LATARJET, R.:

L'effet biologique primaire des radiations et la structure des microorganismes.

Revue canadienne de Biologie 5, 9 (1946).

LATARJET, R.:

Intracellular growth of bacteriophage studied by roentgen irradiation.

J. Gen. Physiol. 31, 529 (1948).

LATARJET, R.:

An X-ray study of a colicine and of its relationship to bacteriophage T 6.

Virology 1, 100 (1955).

LATARJET, R.:

Effects of radiations and peroxides on viral and bacterial functions linked to DNA specificity.

In: "Ciba Foundation Symposium on Ionizing Radiations and Cell Metabolism" (ed. WOLSTENHOLME) J. & A. Churchill. London 1956.

LATARJET, R. (ed.):

Les peroxydes organiques en radiobiologie.

Masson & Cie et Pergamon Press. Paris et London 1958.

LATARJET, R., et EPHRUSSI, B.:

Courbes de survie de levures haploïdes et diploïdes soumises aux rayons X.

Compt. rend. Acad. Sci. (Paris) 229, 306 (1949).

LATARJET, R., EPHRUSSI-TAYLOR, H., and REBEYROTTE, N.:

On the target size of a transforming factor based on X-ray inactivation.

Radiation Res. Suppl. 1, 417 (1959).

LEA, D. E.:

A theory of the action of radiations on biological materials capable of recovery.

Brit. J. Radiol. 11, 489 (1938).

LEA, D. E.:

Radiation method for determining the number of genes in the X-chromosome of Drosophila.

J. Genetics 39, 181 (1940).

LEA, D. E.:

Action of radiations on living cells.

Univ. Press. Cambridge 1946.

LEA, D. E., and HAINES, R. B.:

The bactericidal action of ultraviolet light.

J. Hygiene 40, 162 (1940).

LEA, D. E., HAINES, R. B., and BRETSCHER, E.:

The bactericidal action of X-rays, neutrons and radioactive radiations.

J. Hygiene 41, 1 (1941).

LEA, D. E., HAINES, R. B., and COULSON, C. A.:

The mechanism of the bactericidal action of radioactive radiations.

Proc. Roy. Soc. (London) B 120, 47 (1936).

LEA, D. E., HAINES, R. B., and COULSON, C. A.:

The action of radiations on bacteria.

Proc. Roy. Soc. (London) B 123, 1 (1937).

LEA, D. E., and SMITH, K. M.:

The inactivation of plant viruses by radiation.

Parasitology 32, 405 (1941).

LEA, D. E., and SMITH, K. M.:

The inactivation of plant viruses by radiation II.

Parasitology 34, 227 (1942).

LURIA, S.:

Radiobiologie quantique.

Paris méd. 1, 305 (1940).

MAGEE, J. L., KAMEN, M. D., and PLATZMAN, R. L., eds.:

Physical and Chemical Aspects of Basic Mechanisms in Radiobiology.

Nat. Acad. Sci. — Nat. Res. Council. (Washington) Publ. No. 305. Washington 1953.

MARCOVICH, H.:

A quantitative biological test sensitive to low doses of ionizing radiations.

Nature (London) 174, 796 (1954).

MARCOVICH, H.:

Étude radiobiologique du système lysogène d'Escherichia coli K 12.

Thèses. Faculté des Sciences. Univ. Paris 1957.

MARCOVICH, H.:

Étude de l'action de la cystéamine sur la radiosensibilité du bactériophage T 2 au cours de son cycle de reproduction.

Radiation Res. **9**, 149 (1958).

MASON, R.:

Charge transfer processes in biological systems.

Discussions Faraday Soc. No. **27**, 129 (1959).

MCCORMICK, G., and GORDY, W.:

Electron spin resonance studies of radiation damage to peptides.

J. Physic. Chem. **62**, 783 (1958).

MCLEROY, W. D., and SWANSON, C. P.:

The theory of rate processes and gene mutation.

Quart. Rev. Biol. **26**, 348 (1951).

MCGREGOR, J. H.:

Abnormal development of frog embryos as a result of treatment of ova and sperm with Roentgen-rays.

Science **27**, 445 (1908).

MCILWAIN, H.:

The magnitude of microbial reactions involving vitamine-like substances.

Nature (London) **158**, 898 (1946).

MCLAREN, A. D.:

Photochemistry of enzymes, proteins and viruses.

Adv. in Enzymology **9**, 75 (1949).

MCLAREN, A. D.:

Apparent relations between molecular weights and quantum yields for the inactivation of enzymes and viruses.

Acta chem. scand. **4**, 386 (1950).

MINDER, W.:

Über die Intensitätsabhängigkeit der Strahlenschädigung.

Radiologia clinica (Basel) **8**, 138 (1939).

MİYAGAWA, I., GORDY, W., WATABE, N., and WILBUR, K. M.:

On the nature of free radicals detected by paramagnetic resonance in biological systems.

Proc. Nat. Acad. Sci. (Washington) **44**, 613 (1958).

MOLE, R. H.:

Whole body irradiation — radiobiology or medicine?

Brit. Journ. Radiol. **28**, 234 (1953).

MÜLLER, A., und ZIMMER, K. G.:

Einige Anwendungsmöglichkeiten der Mikrowellenspektroskopie in der quantitativen Strahlenbiologie.

Strahlentherapie **109**, 192 (1959).

NICKSON, J. J. (ed.):

Symposium on Radiobiology.

J. Wiley & Sons. New York 1952.

NORMAN, A., and FIELD, J. A.:

Electric birefringence studies of irradiated deoxyribonucleic acid.

Arch. Biochem. Biophys. **71**, 170 (1957).

NORMAN, A., and GINOZA, W.:

Molecular interactions in irradiated solids.

Radiation Res. **9**, 77 (1958).

OORE, A.:

Interpretation of radiation results based on target theory.

Radiation Res. **6**, 27 (1927).

OPATOWSKI, I.:

On the interpretation of the dose-frequency curve in radiogenetics.

Genetics **35**, 56 (1950).

OPATOWSKI, I., and CHRISTIANSEN, A. M.:

On the single event hypothesis in radiogenetics.

Bull. Math. Biophys. **12**, 19 (1950).

OWEN, M. E., and MORTIMER, R. K.:

Dominant lethality induced by X-rays in haploid and diploid Saccharomyces cerevisiae.

Nature (London) **177**, 625 (1956).

PARR, W. H., KERELAKES, J. O., and KREBS, A. T.:

Effect of soft X-rays on the luminescence excited in solutions of biological compounds by cobalt-60 radiation.

Transact. Kentucky Acad. Sci. **18**, 14 (1957).

PEI-GEN, Sch., BLUMENFELD, L. A., KALMANSON, A. E., and PASYNSKII, A. G.:

Spektry elektronnogo paramagnitnogo rezonansa biologitscheskich objektov. III. Deistviye ionisirujuschtschego islutschenija na nukleinovyye sojedenenija.

Biofizika (Moskva) **4**, 263 (1959).

PETROVÁ, J.:

Über den Vergleich der Alphastrahlen-Empfindlichkeit von Kern und Plasma.

Ber. Dtsch. Bot. Ges. **60**, 148 (1942).

PEYROU, Ch., et PIATIER, H.:

Emploi de méthodes statistiques dans l'étude de la sensibilité de l'œil.

Compt. rend. Acad. Sci. (Paris) **223**, 589 (1946).

PIHL, A., and ELDJARN, L.:

Pharmacological aspects of ionizing radiation and of chemical protection in mammals.

Pharmacol. Rev. **10**, 437 (1958).

PIRENNE, M. H.:

Quantum physics of vision. Theoretical discussion.

Progr. Biophysics and Biophys. Chem. **2**, 193 (1951).

PLATZMAN, R. L.:

The physical and chemical basis of mechanisms in radiation biology.

In: "Radiation Biology and Medicine". (ed. W. D. CLAUS). Addison-Wesley Publishing Company. Reading, Mass. 1958.

PLATZMAN, R., and FRANCK, J.:

A physical mechanism for the inactivation of proteins by ionizing radiation.

In: "Symposium on Information Theory in Biology". (eds. YOCKEY, PLATZMAN, QUASTLER). Pergamon Press. London 1958.

POLLARD, E. C.:

Primary ionization as a test of molecular organization.

Advanc. Biol. Med. Physics **3**, 153 (1953).

- POLLARD, E. C., GUILD, W. R., HUTCHINSON, F., and SETLOW, R. B.:
The direct action of ionizing radiations on enzymes and antigens.
Progr. Biophysics and Biophys. Chem. **5**, 72 (1955).
- POLLARD, E. C., and WHITMORE, G. F.:
Deuteron bombardment of oriented tobacco mosaic virus preparations.
Science **122**, 335 (1955).
- PONTECORVO, G.:
Trends in genetic analysis.
Columbia University Press. New York 1958.
- PORTER, G., and WRIGHT, M. R.:
Intramolecular and intermolecular energy conversion involving change of multiplicity.
Discussions Faraday Soc. No. **27**, 18 (1959).
- POWERS, E. L., KALETA, B. F., and WEBB, R. B.:
Nitric oxide protection against radiation damage.
Radiation Res. **11**, 461 (1959).
- PREER, J. R.:
The killer cytoplasmic factor kappa. The rate of reproduction, the number of particles per cell, and its size.
Amer. Naturalist **82**, 35 (1948).
- PUCK, Th. T.:
In: "Symposium on Radiobiology" (ed. NICKSON) p. 384. J. Wiley & Sons. New York 1952.
- PUCK, Th. T.:
Quantitative studies on mammalian cells in vitro.
Rev. Modern Physics **31**, 433 (1959).
- PUGSLEY, A. T., ODDIE, T. H., and EDDY, C. E.:
The action of X-rays on certain bacteria.
Proc. Roy. Soc. (London) **B 118**, 276 (1935).
- RAHN, O.:
The non-logarithmic order of death of some bacteria.
J. Gen. Physiol. **13**, 395 (1929).
- RAHN, O.:
The size of bacteria as the cause of the logarithmic order of death.
J. Gen. Physiol. **13**, 179 (1929).
- RAHN, O.:
The order of death of organisms larger than bacteria.
J. Gen. Physiol. **14**, 315 (1931).
- RAJEWSKY, B.:
Physikalische Darstellung des Schädigungsvorganges und ihre experimentelle Prüfung.
In: „Zehn Jahre Forschg. phys. mediz. Grenzgebiet“. G. Thieme. Leipzig 1931.
- RAJEWSKY, B., und DÄNZER, H.:
Über einige Wirkungen von Strahlen VI.
Z. Physik **89**, 412 (1934).
- RANDOLPH, M. L.:
Energy deposition in tissue and similar materials by 14,1-MeV neutrons.
Radiation Res. **7**, 47 (1957).

RANDOLPH, M. L., and PARRISH, D. L.:

Measurements of electron spin resonances induced in amino acids by radiation.
Radiation Res. **9**, 170 (1958).

READ, J.:

The lateral distribution of ions across the track of an ionizing particle.
Brit. J. Radiol. **22**, 366 (1949).

READ, J.:

Lateral distribution of ions across the track of an ionizing particle. II. Further observations on the equilibrium distributions.
Brit. J. Radiol. **24**, 345 (1951).

READ, J.:

The breakage of Tradescantia chromatids by ionizing radiations.
Physics in Med. Biol. **2**, 258 (1958).

READ, J.:

Radiation biology of Vicia faba: In Relation to the General Problem.
Blackwell Scient. Publ. Oxford 1959.

REBOUL, J.:

Action des rayons X sur les éléments biologiques: le facteur de récupération.
Compt. rend. Acad. Sci. (Paris) **209**, 792 (1939).

REBOUL, J.:

Le facteur de récupération.
Compt. rend. Acad. Sci. (Paris) **208**, 17 (1939).

REBOUL, J.:

Théorie générale de l'action des rayons X sur les éléments biologiques.
Compt. rend. Acad. Sci. (Paris) **208**, 229 (1939).

REGAUD, CL., et DUBREUIL, G.:

Perturbations dans le développement des œufs fécondés par des spermatozoides x-rayés chez le lapin.
Compt. rend. Soc. Biol. **64**, 1014 (1908).

REID, C.:

Excited states in chemistry and biology.
Butterworths Sci. Publ. London 1957.

REINHOLZ, E.:

Beiträge zur indirekten Strahlenwirkung.
Strahlentherapie **95**, 131 (1954).

REXROAD, H. N., and GORDY, W.:

Electron spin resonance studies of radiation damage to certain lipids, hormones and vitamins.
Proc. Nat. Acad. Sci. (Washington) **45**, 256 (1959).

RIEHL, N.:

Die Energiewanderung in Kristallen und Molekülkomplexen.
Naturwissenschaften **28**, 601 (1940).

RIEHL, N. (RIL', N.):

Migracija energii. Novyi vid peredatschi energii v mjortvoi i zhivoi materii.
Gostechisdat. Moskva-Leningrad 1948.

RIEHL, N.:

Elektrische Leitfähigkeit von organischen Isolatoren, Eis und Proteinen im Zusammenhang mit der Energiewanderung.

Naturwissenschaften **43**, 145 (1956).

RIEHL, N.:

Über die elektrische Leitfähigkeit fester organischer Isolatoren.

Annalen der Physik 6. Folge **20**, 93 (1957).

RIEHL, N.:

Zum Zusammenhang zwischen elektrischer Leitfähigkeit und Energiewanderung in Proteinen.

Kolloid Z. **151**, 66 (1957).

RIEHL, N., TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, N. W., und ZIMMER, K. G.:

Mechanismus der Wirkung ionisierender Strahlen auf biologische Elementareinheiten.

Naturwissenschaften **29**, 625 (1941).

RILEY, H. P. und GILES, N. H.:

The effect of oxygen on the frequency of X-ray induced chromosomal aberrations in Tradescantia.

Genetics **35**, 131 (1950).

RILEY, H. P., GILES, N. H., and BEATTY, A. V.:

The oxygen effect on X-ray induced chromatid aberrations in Tradescantia microspores.

Genetics **36**, 572 (1951).

RISSE, O.:

Einige Bemerkungen zum Mechanismus chemischer Röntgenreaktionen in wäßrigen Lösungen.

Strahlentherapie **34**, 578 (1929).

ROSMAN, I. M., i KILIN, S. F.:

Ljumineszenzija plastmassovykh szintilljatorov.

Uspechi fisitscheskich nauk **64**, 459 (1959).

ROSMAN, I. M., i ZIMMER, K. G.:

Povreshdenije plastmassovykh szintilljatorov ionisirujuschimi islutschenijami.

Atomnaja Energija **2**, Nr. 1, 54 (1957).

SANDEN, K. von:

Zur treffertheoretischen Deutung des Zusammenhanges zwischen Steilheit der Dosis-Effekt-Kurve und Ionisationsdichte.

Z. Naturforschg. **4b**, 257 (1949).

SAYEG, J. A., BIRGE, A. C., BEAM, C. A., and TOBIAS, C. A.:

The effect of accelerated carbon nuclei and other radiations on the survival of haploid yeast.

Radiation Res. **10**, 449 (1959).

SCHECHEMAN, Ja. L.:

Vlijanije vysuschivanija na radiobiologičeskii efekt v semenach pschenizy.

Biofizika (Moskva) **1**, 137 (1956).

SCHECHEMAN, Ja. L.:

O pervitschnom mehanisme biologičeskogo deistvija radiazii.

Isvestija Akademii Nauk SSSR, Serija biologičeskaja **172** (1959).

SCHOLES, G., WEISS, J., and WHEELER, C. M.:

Formation of hydroperoxides from nucleic acids by irradiation with X-rays in aqueous systems.

Nature (London) **178**, 157 (1956).

SERLIN, I., and COTZIAS, G. C.:

States of tissue acetylcholinesterase as determined by Co-60 gamma radiation in-activation.

Radiation Res. **6**, 55 (1957).

SETLOW, R. B.:

The radiation sensitivity of catalase as a function of temperature.

Proc. Nat. Acad. Sci. (Washington) **38**, 166 (1952).

SETLOW, R. B.:

The effect of ionizing ultraviolet radiation on proteins.

Radiation Res. **9**, 179 (1958).

SETLOW, R. B., and DOYLE, B.:

The effect of temperature on the direct action of ionizing radiation on catalase.

Arch. Biochem. Biophys. **46**, 46 (1953).

SHIELDS, H., and GORDY, W.:

Electron spin resonance studies of radiation damage to amino acids.

J. Physic. Chem. **62**, 789 (1958).

SHIELDS, H., and GORDY, W.:

Electron spin resonance studies of radiation damage to the nucleic acids and their constituents.

Proc. Nat. Acad. Sci. (Washington) **45**, 269 (1959).

SHORE, V. G., and PARDEE, A. B.:

Energy transfer in conjugated proteins and nucleic acids.

Arch. Biochem. Biophys. **62**, 355 (1956).

SMALLER, B., and AVERY, E. C.:

Radiation protection and free radicals.

Nature (London) **183**, 539 (1959).

SOMMERMEYER, K.:

Zur statistischen Analyse der Wirkung harter Strahlen auf biologische Objekte I.

Strahlentherapie **68**, 645 (1940).

SOMMERMEYER, K.:

Zur statistischen Analyse der Wirkung harter Strahlen auf biologische Objekte II.

Strahlentherapie **69**, 715 (1941).

SOMMERMEYER, K.:

Zur statistischen Analyse der Wirkung harter Strahlen auf biologische Objekte III.

Strahlentherapie **70**, 184 (1941).

SOMMERMEYER, K.:

Zur statistischen Analyse der Wirkung harter Strahlen auf biologische Objekte IV.

Strahlentherapie **70**, 522 (1941).

SOMMERMEYER, K.:

Ergebnisse und Probleme der Treffertheorie in der Strahlenbiologie.

Naturwissenschaften **38**, 289 (1951).

SOMMERMEYER, K.:

Quantenphysik der Strahlenwirkung in Biologie und Medizin.

Akad. Verl. Ges. Leipzig 1952.

SOMMERMEYER, K.:

Zur Physik der Genmutation bei Drosophila nach der Einwirkung energiereicher Strahlung.

Strahlentherapie **98**, 255 (1955).

SOMMERMEYER, K.:

Die Entwicklung der Treffertheorie seit dem Jahre 1946.

In: „Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung“

(ed. H. R. SCHINZ et al.) G. Thieme. Stuttgart 1959.

SPARRMAN, B., EHRENBURG, L., and EHRENBURG, A.:

Scavenging of free radicals and radiation protection by nitric oxide in plant seeds.

Acta chem. scand. **13**, 199 (1959).

SPARROW, A. H., BINNINGTON, J. P., and POND, V.:

Bibliography on the effects of ionizing radiations on plants.

Brookhaven Natl. Lab. Report BNL 504 (L-103).

Office of Technical Services, Dept. of Commerce, Washington 1958.

STEIN, W., und LASKOWSKI, W.:

Zur mathematischen Analyse der Strahleninaktivierung mikrobiologischer Objekte verschiedenen Ploidiegrades unter Berücksichtigung genetischer und nicht-genetischer Anteile.

Z. Naturforsch. **13b**, 651 (1958).

STEIN, W., und LASKOWSKI, W.:

Zur mathematischen Analyse der Strahleninaktivierung homozygoter Hefestämme verschiedenen Ploidiegrades.

Naturwissenschaften **46**, 88 (1959).

STENSTROM, W., and LOHMANN, A.:

Effect of Röntgen-radiation on solutions of tyrosine and cystine.

Journ. Biol. Chem. **79**, 673 (1929).

SVEDBERG, T.:

Über Größe und Empfindlichkeit der Körner in photographischen Emulsionen.

Z. wissensch. Photographie **20**, 36 (1920).

SVEDBERG, T.:

Reducibility of the individual halide grains in a photographic emulsion.

Photogr. J. **62**, 183 (1922).

SWANN, W. F. G., and ROSARIO, C. del:

The effect of radioactive radiations upon Euglena.

J. Franklin Inst. **211**, 303 (1931).

SWANSON, C. P.:

Relative effects of qualitatively different ionizing radiations on the production of chromatid aberrations in air and in nitrogen.

Genetics **40**, 193 (1955).

SWANSON, C. P., and KIHLMAN, B.:

The induction of chromosomal aberrations by ionizing radiations and chemical mutagens.

In: "Ciba Found. Symp. on Ionizing Radiations and Cell Metabolism" (ed. WOLSTENHOLME) J. & A. Churchill. London 1956.

SZENT-GYÖRGYI, A.:

The study of energy-levels in biochemistry.

Nature (London) **148**, 157 (1941).

SZENT-GYÖRGYI, A.:

Bioenergetics.

Academic Press. New York 1957.

TARUSOV, B. N.:

Osnovy biologičeskogo deistvija radioaktivnych islutschenii.

Medgis. Moskva 1954.

THODAY, J., and READ, J.:

Effect of oxygen on the frequency of chromosome aberrations produced by X-rays.

Nature (London) **160**, 608 (1947).

THODAY, J., and READ, J.:

Effect of oxygen on the frequency of chromosome aberrations produced by alpha-rays.

Nature (London) **163**, 133 (1949).

THOMAS, J. B.:

Structure and function of the chloroplast.

Progr. Biophysics and Biophys. Chem. **5**, 109 (1955).

THORNDIKE, F.:

Applications of Poissons probability summation.

Bell System Techn. J. **5**, 604 (1926).

TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, N. W.:

Mutabilità sperimentale in genetica.

U. Hoepli e C. Milano 1938.

TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, N. W.:

Eine biophysikalische Analyse des Mutationsvorganges.

Nova Acta Leopoldina (Halle) **9**, 60 (1940).

TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, N. W.:

Biofizičeskaja interpretacija javlenii radiostimulazii rastenii.

Biofizika (Moskva) **1**, 616 (1956).

TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, N. W.:

Primenenije islutschenii i islutschatelei v eksperimentalnoi biogeozenologii.

Botan. Zh. (Moskva-Leningrad) **42**, 161 (1957).

TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, N. W., und ZIMMER, K. G.:

Biophysik I. Das Trefferprinzip in der Biologie.

S. Hirzel. Leipzig 1947.

TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, N. W., ZIMMER, K. G., und DELBRÜCK, M.:

Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur.

Nachr. Ges. Wiss. Göttingen VI N. F. **1**, 189 (1935).

TOBIAS, C. A.:

The dependence of some biological effects of radiation on the rate of energy loss.

In: "Symposium on Radiobiology" (ed. NICKSON). J. Wiley & Sons. New York

1952.

ULRICH, H.:

Die Bedeutung von Kern und Plasma bei der Abtötung des Drosophila-Eies durch Röntgenstrahlen.

Naturwissenschaften **42**, 468 (1955).

ULRICH, H.:

Ein Vergleich der Röntgenstrahlenwirkung auf Kern und Plasma des Drosophila-Eies.

Biol. Zbl. **74**, 498 (1955).

ULRICH, H.:

Radiation effects on nucleus and cytoplasm and their dependence upon oxygen.

Radiation Res. **9**, 196 (1958).

VLADIMIROV, Ju. A., i KONJEV, S. V.:

Original in Biofizika (Moskva) nicht zugänglich.

On the possibility of energy transfer in protein molecules.

Physics (London) **2**, 1 (1957).

VELDEN, A. van der:

Over het aantal lichtquanta dat nodig is voor een lichtprikkel bij het menselijk oog.

Physica (den Haag) **11**, 179 (1944).

WASSINK, E. C., et KERSTEN, J. A. H.:

Observations sur le spectre d'absorption et sur le rôle des carotenoides dans la photosynthèse des diatomées.

Enzymologia **12**, 3 (1946).

WATSON, J. D.:

The properties of X-ray inactivated bacteriophage. I. Inactivation by direct effect.

J. Bacteriol. **60**, 697 (1950).

WATSON, J. D.:

The properties of X-ray inactivated bacteriophage. II. Inactivation by indirect effect.

J. Bacteriol. **63**, 473 (1952).

WEBB, J. H.:

Absolute sensitivity measurements on single-grain-layer photographic plates for different wave-lengths.

J. Opt. Soc. Amer. **38**, 312 (1948).

WEISS, J.:

Radiochemistry of aqueous solutions.

Nature (London) **153**, 748 (1944).

WEISS, J.:

Biological action of radiations.

Nature **157**, 584 (1946).

WIJSMAN, R. A.:

On the interpretation of the dose-frequency curve in radiogenetics.

Genetics **36**, 478 (1951).

WIJSMAN, R. A.:

A new approach to the mathematical theory of the action of high energy radiation on single cells. I. Formulation of the theory.

Radiation Res. **4**, 257 (1956).

WIJSMAN, R. A.:

A new approach to the mathematical theory of the action of high energy radiation on single cells. II. Consequences of the theory.

Radiation Res. 4, 270 (1956).

WOLFF, Sh., and LUIPPOLD, H. E.:

Metabolism and chromosome break rejoining.

Science 122, 231 (1955).

WOOD, Th. H., and TAYLOR, A. L.:

Dependence of X-ray sensitivity of yeast on phase state and anoxia.

Radiation Res. 6, 611 (1957).

WOOD, Th. H., and TAYLOR, A. L.:

X-ray inactivation of yeast at freezing temperatures.

Radiation Res. 7, 99 (1957).

YOCKEY, H. P.:

On the role of information theory in mathematical biology.

In: "Radiation Biology and Medicine". (ed. CLAUS). Addison Wesley Publ. Co. Reading, Mass. 1958.

ZIMMER, K. G.:

Zur Berücksichtigung der biologischen Variabilität bei der Treffertheorie der biologischen Strahlenwirkung.

Biol. Zbl. 61, 208 (1941).

ZIMMER, K. G.:

Ergebnisse und Grenzen der treffertheoretischen Deutung von strahlenbiologischen Dosis-Effekt-Kurven.

Biol. Zbl. 63, 72 (1943).

ZIMMER, K. G.:

Statistische Ultramikrometrie mit Röntgen-, Alpha- und Neutronenstrahlung.

Physikal. Z. 44, 233 (1943).

ZIMMER, K. G.:

Mechanismus der Wirkung ionisierender Strahlen auf Lösungen.

Naturwissenschaften 32, 375 (1944).

ZIMMER, K. G.:

The development of quantum biology during the last decade.

Acta radiol. (Stockholm) 46, 595 (1956).

ZIMMER, K. G.:

Entwicklung und Stand der Hypothesenbildung in der quantitativen Strahlenbiologie.

Naturwissenschaften 45, 325 (1958).

ZIMMER, K. G.:

Evidence for free radical production in living cells exposed to ionizing radiation.

Radiation Res. Suppl. 1, 519 (1959).

ZIMMER, K. G.:

The development and prospects of quantitative radiobiology.

Intern. J. Radiation Biol. Suppl. 1, 1 (1960).

ZIMMER, K. G., EHRENBERG, L., und EHRENBERG, A.:

Nachweis langlebiger magnetischer Zentren in bestrahlten biologischen Medien und deren Bedeutung für die Strahlenbiologie.

Strahlentherapie **103**, 3 (1957).

ZIRKLE, R. E.:

Biological effectiveness of alpha particles as a function of ion concentration produced in their paths.

Amer. J. Cancer **23**, 558 (1935).

ZIRKLE, R. E.:

Speculations on cellular actions of radiations.

In: "Symposium on Radiobiology". (ed. NICKSON) J. Wiley & Sons. New York 1952.

ZIRKLE, R. E.:

The radiobiological importance of linear energy transfer.

In: "Radiation Biology". (ed. HOLLAEENDER) McGraw-Hill. New York 1954.

ZIRKLE, R. E., and BLOOM, W.:

Irradiations of parts of individual cells.

Science **117**, 487 (1953).

ZIRKLE, R. E., and TOBIAS, C. A.:

Effects of ploidy and linear energy transfer on radiobiological survival curves.

Arch. Biochem. Biophys. **47**, 282 (1953).

ZUPPINGER, A.:

Radiobiologische Untersuchungen an Ascariseiern.

Strahlentherapie **28**, 639 (1928).