

KFK-441

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM**

**KARLSRUHE**

Juni 1966

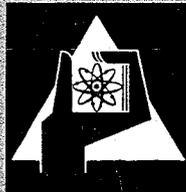
Gesellschaft für Kernforschung m. b. H.  
Zur 10. Jahrestagung

KFK 441

Institut für Strahlenbiologie

RBE schneller Neutronen bei der Auslösung von Mutationen  
bei *Drosophila Melanogaster*

F. Dauch, U. Apitzsch, A. Catsch, K.G. Zimmer



GESELLSCHAFT FÜR KERNFORSCHUNG M. B. H.  
KARLSRUHE



## RBE SCHNELLER NEUTRONEN BEI DER AUSLÖSUNG VON MUTATIONEN BEI *DROSOPHILA MELANOGASTER*

FRITZ DAUCH, URSULA APITZSCH, ALEXANDER CATSCH UND KARL G. ZIMMER  
*Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum Karlsruhe (Deutschland)*

(Received November 1st, 1965)

---

### SUMMARY

The RBE of fast neutrons (as compared with X-rays) was determined in *Drosophila melanogaster* for various "broods" (stages of germ cells) and for sex-linked recessive lethals as well as for translocations between 2nd and 3rd chromosome. A pronounced dependence of RBE on the stage of the germ cells was shown to occur and to account for most of the discrepancies reported in earlier work. Moreover, the RBE was demonstrated to be lower for recessive lethals than for translocations at all stages of spermatogenesis tested. These findings are discussed briefly as to their implications for problems of protection from radiation damage. A more fundamental discussion is, however, not entered into since it could only lead to speculation.

---

### EINLEITUNG

Die bisherigen Untersuchungen<sup>9-14,20,31,32</sup> über die Auslösung von geschlechtsgebundenen rezessiven Letalfaktoren bei *Drosophila melanogaster* zeigten keine widerspruchsfreien Ergebnisse<sup>30</sup>. Die Angaben über die RBE der Neutronen variieren von 0.4 bis 1.8. Auch für II/III-Translokationen wurden stark unterschiedliche RBE-Werte von 0.3 bis 1.9 (bezogen auf eine Mutationsrate von 10%) ermittelt<sup>6,9,10,21</sup>. Es ist unwahrscheinlich, dass diese ausgeprägten Diskrepanzen ausschliesslich durch Fehler bei der Dosimetrie oder Nichtberücksichtigung einer eventuellen Kontamination des Neutronenfeldes mit  $\gamma$ -Strahlen verursacht sind. Auf der anderen Seite wurde in den oben angeführten Arbeiten die Abhängigkeit der Mutabilität vom Reifestadium der Keimzellen überhaupt nicht oder in nicht miteinander vergleichbarer Weise berücksichtigt, so dass dies möglicherweise die widersprüchlichen Angaben erklären könnte. Die vorliegende Untersuchung stellt sich die Aufgabe, die Abhängigkeit der Mutationsraten von der Neutronendosis für definierte Reifestadien zu ermitteln und mit den Dosis-Effekt-Kurven zu vergleichen, wie sie für Röntgenstrahlen (150 kV, 15 mA, HWS 6 mm Al,  $\lambda_{\text{eff}} = 0.26 \text{ \AA}$ ) in unserem Institut unter identischen Versuchsbedingungen erhalten wurden<sup>27,28</sup>.

## MATERIAL UND METHODIK

Es wurde der sog. Zweizweckstamm von OSTER verwendet, der die Erfassung rezessiver Letalfaktoren im X-Chromosom und von Translokationen zwischen II- und III-Chromosomen in der Nachkommenschaft der gleichen bestrahlten  $P$ -♂♂ gestattet. Wir paarten 3–5 Tage alte bestrahlte  $B$ -♂♂ während der ersten 4 Tage nach Bestrahlung täglich mit neuen unbegatteten  $yc^{81}$  In  $49 sc^8$ ;  $bw$ ;  $st$ -♀♀, wobei das Verhältnis ♀/♂ während der ersten 3 Bruttage 10, am 4. Tag 5 betrug. Weitere methodische Einzelheiten sind der Darstellung bei TRAUT<sup>27,28</sup> zu entnehmen.

Zur Erzielung einer besseren Vergleichbarkeit mit unseren früheren Versuchen (Lit. 6, 31, 32) wurde wiederum die Reaktion  $d + Li$  als Neutronenquelle verwendet, wobei die Deuteronen ( $d$ ), mittels eines Van de Graaff-Gerätes auf etwa 2 MeV beschleunigt, auf eine intensiv gekühlte Schicht metallischen Lithiums ( $Li$ ) trafen. Diese Reaktion bietet bekanntlich den Vorteil der sehr geringen Kontamination des Neutronenfeldes mit  $\gamma$ -Strahlung, hat aber andererseits den Nachteil eines sehr breiten Geschwindigkeitsspektrums der Neutronen, das die Dosimetrie erheblich erschwert.

Die Bestimmung der in den Fliegen absorbierten Dosen erfolgte nach Verfahren, wie sie von anderen Autoren<sup>5,24</sup> eingehend erprobt und beschrieben wurden. Die Dosisangaben beruhen im wesentlichen auf Ionisationsmessungen in kugelförmigen Kondensatorkammern aus "Aerion"<sup>29</sup>, "CH-plastic"<sup>24</sup> und aus "muscle plastic"<sup>26</sup> mit verschiedenen Gasfüllungen sowie in Kammern aus Magnesium mit Argonfüllung. Von allen Kammermaterialien und auch von Fliegen in frischem Zustand (d.i. mit normalen Wassergehalt) wurden mehrere Elementaranalysen durchgeführt, um eine Umrechnung von den Ionisationsmessungen auf die Energieabsorption in der Fliege zu ermöglichen. Eine ausführliche Wiedergabe und kritische Diskussion der dosimetrischen Messungen soll einem speziellen Bericht<sup>8</sup> vorbehalten bleiben. Die  $\gamma$ -Kontamination wurde unter unseren Versuchsbedingungen zu etwa 10% bestimmt und die Genauigkeit der im folgenden angegebenen Neutronendosen zu  $\pm 20\%$  geschätzt.

Bei der Bestrahlung wurde für eine ausreichende Belüftung der Fliegen mit wassergesättigter Luft Sorge getragen. Ursprünglich war es beabsichtigt, die Bestrahlungsdauer bei allen Dosen konstant, d.h. die Dosisleistung variabel zu halten. Dies liess sich aus technischen Gründen nicht verwirklichen; die Bestrahlungsdauer betrug im Mittel 54 min, schwankte jedoch in den einzelnen Versuchen von 20 bis 150 min. Desgleichen liess sich in mehreren Fällen eine Fraktionierung der Dosis (mit Intervallen von durchschnittlich 20 min) nicht vermeiden. Einzelversuche, deren Dosen sich um nicht mehr als 10% voneinander unterschieden, wurden zusammengefasst und eine (unter Berücksichtigung der Zahl untersuchter Keimzellen gewichtete) mittlere Dosis berechnet.

Die statische Prüfung auf Heterogenität erfolgte mit Hilfe der  $\chi^2$ -Analyse. Der Berechnung der Dosis-Effekt-Kurven lag die von ARMITAGE<sup>2</sup> vorgeschlagene Methode zugrunde, welche die bei den einzelnen Dosen unterschiedliche Zahl getesteter Keimzellen berücksichtigt. Den Standardfehler der RBE, die als Quotient der Steigungskoeffizienten der Dosis-Effekt-Kurven definiert ist, berechneten wir nach dem von KOLLER<sup>15</sup> angegebenen Näherungsverfahren.

## ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die experimentell erhaltenen Mutationsraten sowie die Zahl der getesteten Keimzellen sind der Zusammenstellung in Tabelle I zu entnehmen. Da die  $\chi^2$ -Analyse bei der überwiegenden Zahl der Versuchsgruppen keine statistisch signifikante Heterogenität aufdecken konnte, muss gefolgert werden, dass die oben erwähnte Variabilität der Bestrahlungsdauer bzw. der Fraktionierung der Dosis ohne Einfluss auf die Mutationshäufigkeit war und dass—in Übereinstimmung mit analogen, an *Tradescantia* erhobenen Befunden<sup>14</sup>—die Auslösung von Mehrbruch-Chromosomenaberrationen durch Neutronen von der Dosisleistung unabhängig ist. Demgegenüber nimmt bei Röntgenstrahlen mit niedrigem LET die Translokationsrate in frühen Keimstadien bei prothahierter Bestrahlung ab<sup>7</sup>.

TABELLE I

ABHÄNGIGKEIT DER MUTATIONSRATE VON DER NEUTRONENDOSIS UND VOM REIFEGRAD

P = Signifikanzwahrscheinlichkeit der  $\chi^2$ -Analyse (Heterogenitätstest).

Dosis (rad)	1. Tag		2. Tag		3. Tag		4. Tag	
	%	P	%	P	%	P	%	P
<i>rezess. Letalfaktoren</i>								
245	1.38 (24/1737)	0.77	0.87 (12/1373)	0.60	2.13 (28/1311)	0.45	2.85 (32/1123)	0.04
460	2.66 (123/4630)	0.10	2.75 (92/3349)	0.06	2.43 (77/3171)	10 <sup>-4</sup>	4.08 (74/1816)	0.03
820	3.96 (95/2390)	0.04	2.85 (75/2633)	0.09	3.63 (101/2784)	0.35	7.07 (81/1146)	0.99
1060	4.23 (48/1134)	0.52	3.11 (52/1670)	0.09	4.36 (110/2527)	0.48	7.78 (111/1424)	0.29
1460	5.44 (27/496)	0.32	7.57 (66/872)	0.31	5.38 (67/1247)	0.86	7.30 (64/877)	0.72
<i>II/III-Translokationen</i>								
245	0.57 (9/1569)	0.63	0.94 (12/1279)	0.45	1.05 (12/1149)	0.96	1.69 (17/1009)	0.91
460	1.96 (84/4286)	0.12	1.26 (37/2940)	0.15	1.66 (46/2777)	0.07	3.64 (59/1622)	0.18
820	3.53 (64/1815)	0.27	2.53 (55/2178)	0.30	2.96 (74/2497)	0.04	6.83 (63/922)	0.23
1060	3.49 (37/1059)	0.38	2.87 (42/1462)	0.99	4.28 (76/1774)	0.28	6.33 (62/979)	0.43
1460	8.20 (27/329)	0.95	5.87 (41/699)	0.52	7.58 (77/1014)	0.05	7.82 (50/639)	0.45

Die Bestimmung der RBE stösst insofern auf eine Komplikation, als sie eine konstante Steigung der zu vergleichenden Dosis-Effekt-Kurven zur Voraussetzung hat. Dies ist jedoch bei Röntgenbestrahlung nicht der Fall: Die Häufigkeit der Chromosomenaberrationen nimmt bei steigender Dosis mit einem Dosisexponenten  $> 1$  zu<sup>6,27,28</sup>. Auch die Dosisabhängigkeit rezessiver Letalfaktoren zeigt keine einfache Dosisproportionalität, sondern einen "stufenförmigen" Verlauf und—zumindest bei bestimmten Bruttagen—Dosisexponenten  $> 1$  (Lit. 27, 28). Beschränkt man jedoch den Vergleich auf einen niederen Dosisbereich, so sind, wie die Fig. 1–3 zeigen, die Abweichungen von der Linearität vernachlässigbar. Eine stärkere Abweichung im Sinne einer "Stufe" liegt nur bei den rezessiven Letalfaktoren des 4. Bruttages vor, und zwar sowohl bei Neutronen als auch bei Röntgenstrahlen. Bezüglich der möglichen Ursachen für den stufenförmigen Verlauf verweisen wir auf die ausführliche Diskussion bei TRAUT<sup>27</sup>.

Bei der Berechnung der Dosis-Effekt-Kurven im Falle der Neutronen wurde der (etwa 10% ausmachenden)  $\gamma$ -Kontamination Rechnung getragen, indem von den experimentellen Mutationsraten der dem jeweiligen  $\gamma$ -Anteil entsprechende

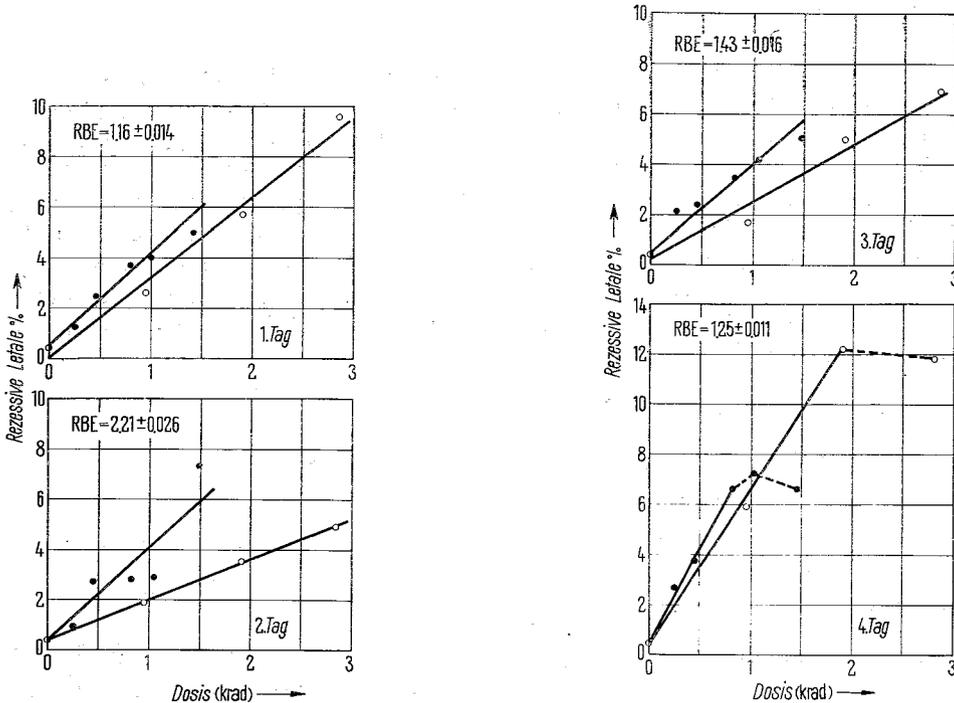


Fig. 1. Dosisabhängigkeit rezessiver Letalfaktoren am 1. und 2. Bruttag. ●, Neutronen (Li + d). ○, Röntgenstrahlen ( $\lambda_{\text{eff}} = 0.26 \text{ \AA}$ ).

Fig. 2. Dosisabhängigkeit rezessiver Letalfaktoren am 3. und 4. Bruttag. ●, Neutronen (Li + d). ○, Röntgenstrahlen ( $\lambda_{\text{eff}} = 0.26 \text{ \AA}$ ).

Prozentsatz (unter Verwendung der Röntgendaten) subtrahiert wurde. Wir gingen dabei davon aus, dass in der Wirksamkeit von  $\gamma$ - und Röntgenstrahlen ( $\lambda_{\text{eff}} = 0.26 \text{ \AA}$ ) kein Unterschied besteht; eine Annahme, die im Hinblick auf zahlreiche frühere Untersuchungen begründet erscheint. Die spontanen Mutationsraten—0.42% (22/5296) für rezessive Letalfaktoren und 0.05% (2/4221) im Falle der II/III-Translokationen—wurden von den experimentellen Raten nicht abgezogen, gingen jedoch in die Berechnungen der Dosis-Effekt-Kurven als zusätzliche Punkte ein. Die Standardfehler der RBE-Werte sind zwar sehr klein, täuschen jedoch eine Genauigkeit vor, die tatsächlich wegen der oben erwähnten Ungenauigkeit der Neutronendosimetrie nicht gegeben ist.

Das für Röntgenstrahlen charakteristische Brutmuster<sup>3,18,19</sup>, d.i. die unterschiedliche Mutabilität verschiedener Reifestadien, bleibt auch bei Neutronenbestrahlung weitgehend erhalten: Die Mutationsraten sind in beiden Fällen am 2. und 3. Bruttag, denen aller Wahrscheinlichkeit nach späte Spermatozoen zuzuordnen sind (vgl. hierzu TRAUT<sup>27</sup>), niedriger als in reifen Spermatozoen und als in früheren Spermatozoen (4. Bruttag). Die Faktoren, welche der Reifegradabhängigkeit ursächlich zugrunde liegen, sind offensichtlich von dem LET der Strahlung weitgehend unabhängig.

Der besseren Übersichtlichkeit halber ist die Abhängigkeit der RBE vom

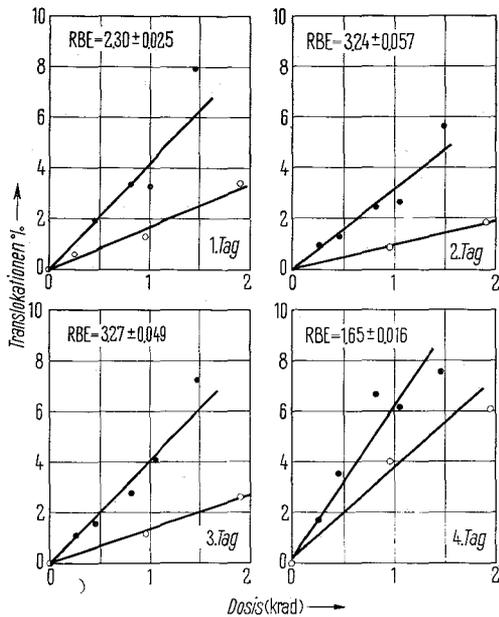


Fig. 3. Dosisabhängigkeit von II/III-Translokationen am 1. bis 4. Brutttag. ●, Neutronen (Li + d). ○, Röntgenstrahlen ( $\lambda_{\text{eff}} = 0.26 \text{ \AA}$ ).

Reifestadium in Fig. 4 noch einmal wiedergegeben. Die Verhältnisse sind für beide Mutationstypen gleichsinnig, indem die RBE am 2. und 3. Brutttag gesichert höher ist. Der Umstand, dass die RBE für Translokationen durchgehend grösser als für rezessive Letale ist, sowie der weiter unten zu besprechende unterschiedliche Charakter der Dosis-Effekt-Kurven (Fig. 5 und 6) weisen darauf hin, dass die gelegentlich geäußerte Ansicht, dass rezessive Letalfaktoren keine Punktmutationen und ausnahmslos mit Chromosomenaberrationen vergesellschaftet sind (ausführliche Diskussion bei LEA<sup>18</sup>, MULLER<sup>22</sup>), nicht zutreffend ist.

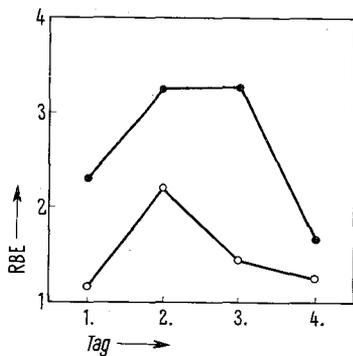


Fig. 4. RBE schneller Neutronen in Abhängigkeit vom Brutttag. ○, rezessive Letale. ●, Translokationen.

Eine einfache Addition aller für eine bestimmte Dosis erhaltener Mutationen, d.h. die rechnerische Summierung über alle Reifegrade, ergibt die in Fig. 5 und 6 wiedergegebenen Dosis-Effekt-Kurven. Hierbei wurden auch die Mutationsraten bei höheren Neutronendosen herangezogen, die bei der Auswertung der einzelnen Bruttage in den Fig. 1-3 wegen der sehr kleinen Zahl getesteter Keimzellen unberücksichtigt blieben. Die nichtlineare Abhängigkeit der Translokationsrate von der Röntgenstrahlendosis kommt nunmehr klar zum Ausdruck, während bei Neutronen in Übereinstimmung mit unseren früheren Befunden<sup>6</sup> eine eindeutig lineare Beziehung vorliegt.

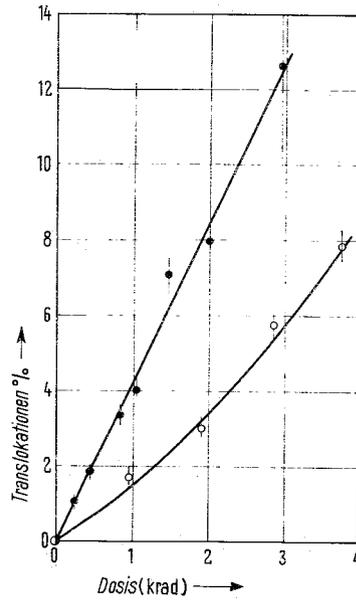
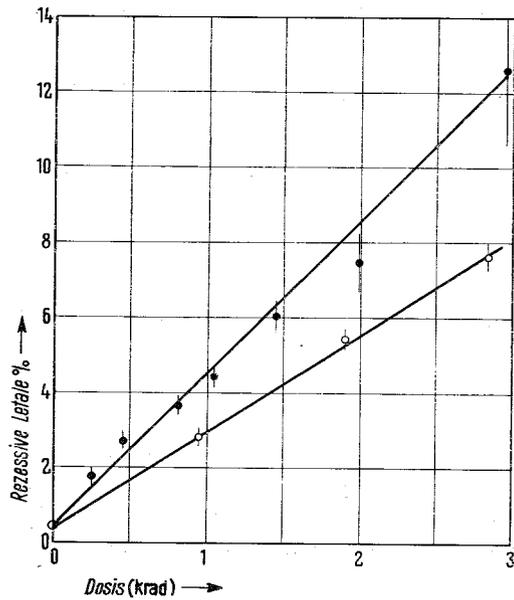


Fig. 5. Dosisabhängigkeit rezessiver Letalfaktoren nach rechnerischer Summierung über die Bruttage. Einfache Standardfehler. RBE = 1.52. ●, Neutronen (Li + d). ○, Röntgenstrahlen ( $\lambda_{\text{eff}} = 0.26 \text{ \AA}$ ).

Fig. 6. Dosisabhängigkeit von II/III-Translokationen nach rechnerischer Summierung über die Bruttage. Einfache Standardfehler. ●, Neutronen (Li + d). ○, Röntgenstrahlen ( $\lambda_{\text{eff}} = 0.26 \text{ \AA}$ ).

Die von uns festgestellte ausgeprägte Abhängigkeit der RBE vom Reifestadium der Keimzellen dürfte aller Wahrscheinlichkeit nach, wie wir in der Einleitung vermuteten, auch für die widersprüchlichen Befunde der früheren Autoren verantwortlich sein. Auffallend niedrig bleibt allerdings immer noch der von ZIMMER UND TIMOFÉEFF-RESSOVSKY<sup>31,32</sup> mit 0.4 ermittelte RBE-Wert für rezessive Letalfaktoren; auffallend deswegen, weil alle von uns erhaltenen RBE-Werte eindeutig  $>1$  sind. Von EDINGTON UND RANDOLPH<sup>12</sup> wurde vermutet, dass dieser niedrige Wert insofern ein methodisch bedingtes Artefakt sein könnte, als in dem fraglichen Versuch die mit Neutronen bestrahlten ♂♂ nicht wie bei Röntgenstrahlen sofort, vielmehr erst ca. 48 h nach der Bestrahlung mit ♀♀ gepaart wurden. BAKER UND VON HALLE<sup>4</sup> und LEFEVRE<sup>17</sup> konnten nämlich zeigen, dass die röntgeninduzierten Mutationsraten bei verzögerter Paarung gesichert niedriger sind. Zur Prüfung der Frage, ob dies auch

für Neutronenbestrahlung gilt, führten wir einen Versuch durch, in dem ein Teil der mit 1120 rad Neutronen bestrahlten ♂♂ sofort, ein anderer erst 72 h nach Bestrahlung gepaart wurden. Die sonstige Versuchsanordnung war bewusst die gleiche wie in der Untersuchung von ZIMMER UND TIMOFÉEFF-RESSOVSKY<sup>31</sup>: Das ♀/♂-Verhältnis betrug 1, und die P-Tiere wurden für die Dauer von 5 Tagen zusammengehalten, d.h. die Reifegradabhängigkeit der Mutabilität blieb unberücksichtigt. Das Versuchsergebnis in Tabelle II zeigt, dass die Mutationsrate bei sofort gepaarten ♂♂ auch bei Neutronenbestrahlung etwa 1.5 mal höher ist. Die fragliche Diskrepanz dürfte somit eine befriedigende Erklärung gefunden haben.

TABELLE II

RATE REZESSIVER LETALFAKTOREN NACH NEUTRONENBESTRAHLUNG MIT 1120 rad  
Die bestrahlten ♂♂ wurden sofort bzw. 3 Tage nach der Bestrahlung gepaart.

Paarung	%
sofort	6.77 (176/2600)
nach 3 Tagen	4.88 (130/2662)

$\chi^2 = 8.2; P = 0.004$

Auffallend niedrig ist schliesslich auch der von CATSCH *et al.*<sup>6</sup> für die in reifen Spermien induzierten Translokationen ermittelte RBE-Wert von 0.3. Da die Paarung der P-Tiere in diesem Fall jedoch sofort nach der Bestrahlung erfolgte, muss an einen systematischen Fehler bei der Neutronendosimetrie der Autoren gedacht werden.

Da die von uns verwendeten (d + Li)-Neutronen ein sehr breites Geschwindigkeitsspektrum aufweisen, ist eine biophysikalische Auswertung der Ergebnisse im Sinne von RANDOLPH<sup>25</sup> unmöglich. Weiterhin nehmen wir bewusst davon Abstand, aus unseren Ergebnissen praktische Konsequenzen für Fragen des Strahlenschutzes zu ziehen, und begnügen uns mit der Feststellung, dass schnelle Neutronen bei genetischen Schäden eine RBE von mindestens 3.5 bzw. 4.4 (bei Annahme, dass die Neutronendosen um 20% zu hoch berechnet wurden; vgl. S. 186) aufweisen können. Diese Werte haben jedoch aus folgenden Gründen eine nur bedingte Gültigkeit:

(1) Unsere Untersuchungen beschränken sich auf einen relativ engen Bereich der Keimzellenentwicklung. Die Frage der RBE in Spermatozyten und vor allem in Spermatogonien ist noch offen. Es sei hier erwähnt, dass die RBE bei der Auslösung von dominanten Letalfaktoren in meiotischen Keimzellstadien von *Drosophila virilis* niedriger als in reiferen Keimzellen zu sein scheint<sup>1</sup>.

(2) Die Dosisleistung bei den von uns zum Vergleich herangezogenen Röntgenversuchen betrug 500 R · min<sup>-1</sup>. Wie weiter oben bereits erwähnt wurde, ist bei Strahlung mit kleinem LET die in unreiferen Keimzellen induzierte Chromosomenaberrationsrate bei niedriger Dosisleistung vermindert, während dies bei Neutronen nicht, zumindest aber in weniger starkem Masse, der Fall ist. Dies bedeutet, dass einige unserer RBE-Werte sich im Falle einer stark protrahierten bzw. fraktionierten Röntgenbestrahlung nicht unwesentlich erhöhen würden.

(3) Der unterschiedliche Charakter der Dosis-Effekt-Kurven von Chromosomenaberrationen bei Röntgen- und Neutronenbestrahlung (vgl. Fig. 6) bedingt, dass eine dosisunabhängige RBE nicht angegeben werden kann und dass die RBE mit fallenden Dosen zunimmt. Von NEARY *et al.*<sup>23</sup> wurden für Chromosomenaberrationen

bei *Tradescantia* Näherungsberechnungen durchgeführt, denen zufolge die RBE schneller Neutronen im niederen Dosisbereich und bei kleiner Dosisleistung maximale Grenzwerte in der Grössenordnung von 100 erreichen kann.

## DANK

Aufrichtigen Dankes bedarf die äusserst grosszügige Unterstützung unserer Arbeit durch Überlassung von Plastik-Proben seitens der Herren Dr. G. J. NEARY, Harwell, Dr. H. H. ROSSI, New York, und der Firma Bakelite Ltd., Birmingham, sowie durch Ausführung zahlreicher Elementaranalysen seitens des Hauptlaboratoriums der Badischen Anilin- und Soda-Fabrik A.G., Ludwigshafen.

## LITERATUR

- 1 ALEXANDER, M. L., Radiation damage in the developing germ cells of *Drosophila virilis* from fast neutron treatment, *Genetics*, 43 (1958) 458-469.
- 2 ARMITAGE, P., Tests for linear trends in proportions and frequencies, *Biometrics*, 11 (1955) 375-386.
- 3 AUERBACH, C., Sensitivity of the *Drosophila* testis to the mutagenic action of X-rays, *Z. Induktive Abstammungs-, Vererbungslehre* 86 (1954) 113-125.
- 4 BAKER, W. K. UND E. S. VON HALLE, The basis of the oxygen effect on X-irradiated *Drosophila* sperm, *Proc. Natl. Acad. Sci., (U.S.)*, 39 (1953) 152-161.
- 5 BREGADZE, YU. I., B. M. ISAEV UND V. A. KVASOV, Determination of energy absorption in a mixed flux of fast neutrons and  $\gamma$ -rays by an ionisation method (in Russian), *Atomnaya Energiya*, 9 (1960) 126-131; *Soviet J. At. Energy (English Transl.)*, 9 (1961) 630-636.
- 6 CATSCH, A., O. PETER UND P. WELT, Vergleich der chromosomenmutationsauslösenden Wirkung von Röntgenstrahlen und schnellen Neutronen, *Naturwissenschaften*, 32 (1944) 230-231.
- 7 CATSCH, A. UND GH. RADU, Die Abhängigkeit der röntgeninduzierten Translokationsrate bei *Drosophila melanogaster* von der Intensität der angewandten Bestrahlungsdosis, *Naturwissenschaften*, 31 (1943) 419-420.
- 8 DAUCH, F., *Inauguraldissertation*, Heidelberg, 1966.
- 9 DEMEREC, M., B. P. KAUFMAN UND E. SUTTON, Genetic effects produced by neutrons in *Drosophila melanogaster*, *Genetics*, 27 (1942) 140.
- 10 DEMPSTER, E. R., Dominant vs. recessive lethal mutation, *Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.)*, 27 (1941) 249-250.
- 11 EDINGTON, C. W., The induction of recessive lethals in *Drosophila melanogaster* by radiations of different ion density, *Genetics*, 41 (1956) 814-821.
- 12 EDINGTON, C. W. UND M. L. RANDOLPH, A comparison of the relative effectiveness of radiations of different linear energy transfer on the induction of dominant and recessive lethals in *Drosophila*, *Genetics*, 43 (1958) 715-727.
- 13 FANO, U., Experiments on mutations induced by neutrons in *Drosophila melanogaster* sperms, *Genetics*, 29 (1944) 361-369.
- 14 GILES, N. H., Comparative studies of the cytogenetical effects of neutrons and X-rays, *Genetics*, 28 (1943) 398-418.
- 15 KOLLER, S., Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse. In HOPPE-SEYLER-THIERFELDER, *Handbuch der Physiologisch- und Pathologisch-Chemischen Analyse*, Bd. II/2., Springer, Berlin, 1955, p. 971-972.
- 16 LEA, D. E., *Actions of Radiations on Living Cells*, Cambridge University Press, Cambridge, 1955, p. 154-160.
- 17 LEFEVRE, G., Factors modifying mutation frequency patterns detected after irradiation of *Drosophila melanogaster* males, *Mutation Res.*, 2 (1965) 22-28.
- 18 LEFEVRE, G. UND U.-B. JONSSON, X-ray induced mutability in male germ cells of *Drosophila melanogaster*, *Mutation Res.*, 1 (1964) 231-246.
- 19 LÜNING, K. G., X-ray induced dominant lethals in *Drosophila melanogaster*, *Hereditas*, 38 (1952) 321-338.

*Mutation Res.*, 3 (1966) 185-193

- 20 MICKEY, G. H., Visible and lethal mutations in *Drosophila*, *Am. Naturalist*, 88 (1954) 241-255.
- 21 MULLER, H. J., The relation of neutron dose to chromosome changes and point mutations in *Drosophila*. I. Translocations, *Am. Naturalist*, 88 (1954) 437-459.
- 22 MULLER, H. J., The manner of production of mutations by radiation, in A. HOLLAENDER (Ed.), *Radiation Biology*, Vol. I/1, McGraw-Hill, New York, 1954, p. 496-507.
- 23 NEARY, G. J., J. R. K. SAVAGE, H. J. EVANS UND J. WHITTLE, Ultimate maximum values of the RBE of fast neutrons and  $\gamma$ -rays for chromosome aberrations, *Intern. J. Radiation Biol.*, 6 (1963) 127-136.
- 24 NEARY, G. J. UND F. S. WILLIAMSON, A simple method of fast neutron dosimetry for use in radiobiology, in *Selected Topics in Radiation Dosimetry*, International Atomic Energy Agency, Vienna, 1961, p. 463-474.
- 25 RANDOLPH, M. L., Genetic damage as a function of LET, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 114 (1964) 85-95.
- 26 ROSSI, H. H. UND G. FAILLA, Tissue-equivalent ionization chambers, *Nucleonics*, 14, No. 2 (1956) 32-37.
- 27 TRAUT, H., *Die Dosisabhängigkeit der strahleninduzierten Mutationsrate bei Berücksichtigung des Reifegrads der Keimzellen, untersucht an Drosophila melanogaster*, Habilitationsschrift, Heidelberg, 1962.
- 28 TRAUT, H., Dose-dependence of the frequency of radiation-induced recessive sex-linked lethals in *Drosophila melanogaster*, with special consideration of the stage sensitivity of the irradiated germ cells, in F. H. SOBELS (Ed.), *Repair from Genetic Radiation Damage*, Pergamon, Oxford, 1963, p. 359-372.
- 29 ZIMMER, K. G., Über Materialien und Verfahren zur Herstellung von Ionisationskammern, *Strahlentherapie*, 51 (1934) 47-50.
- 30 ZIMMER, K. G., A physicist's comments on some recent papers on radiation genetics, *Hereditas*, 43 (1957) 201-210.
- 31 ZIMMER, K. G. UND N. W. TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, Dosimetrische und strahlenbiologische Versuche mit schnellen Neutronen, *Strahlentherapie*, 63 (1938) 528-536.
- 32 ZIMMER, K. G. UND N. W. TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, Über einige physikalische Vorgänge bei der Auslösung von Genmutationen durch Strahlung, *Z. Induktive Abstammungs-, Vererbungslehre*, 80 (1942) 353-372.





