

HANDBUCH DER MEDIZINISCHEN
RADIOLOGIE

ENCYCLOPEDIA
OF MEDICAL RADIOLOGY

HERAUSGEGEBEN VON · EDITED BY

L. DIETHELM O. OLSSON F. STRNAD

MAINZ

LUND

FRANKFURT/M.

H. VIETEN A. ZUPPINGER

DÜSSELDORF

BERN

BAND/VOLUME II

TEIL/PART 1



SPRINGER-VERLAG · BERLIN · HEIDELBERG · NEW YORK · 1966

STRAHLENBIOLOGIE

TEIL 1

RADIATION BIOLOGY

PART 1

VON · BY

P. ALEXANDER · W. M. DALE · W. DITTRICH

O. HUG · A. KELLERER · W. MINDER

J. S. MITCHELL · H. B. NEWCOMBE · A. ZUPPINGER

REDIGIERT VON · EDITED BY

A. ZUPPINGER

BERN

MIT 183 ABBILDUNGEN

WITH 183 FIGURES



SPRINGER-VERLAG · BERLIN · HEIDELBERG · NEW YORK · 1966

Preface

From a branch of research in which but a few decades ago only radiotherapists and biologists were engaged, *Radiobiology* has developed into a field of activity which must nowadays interest the whole medical world and biologists generally. Within the field of radiology, radiobiology is furthered by two different scientific trends. On the one hand — and this is where the origin of this science is located — clinical observation presents a certain set of problems that experts try to solve by way of experiments. On the other hand, a special team of biologists analyse their problems largely using ionising rays as their instrument. Both research fields are closely related and should stimulate each other a good deal. They can both, even if integrated in the same person, produce their practical effect. At first, radiobiology tried to elucidate its manifold problems empirically. With an increasing improvement in methods radiobiology will gain more and more importance for radiotherapy, so that one may feel tempted to express the hope that radiobiology will be called upon to transfer radiotherapeutics from a mainly empirical sphere into an exact discipline. To a still greater extent has the situation changed in the field of radio-diagnostics. Nowadays without a sound radiobiological knowledge the use of ionising radiation for examination purposes is no longer justifiable. It is nuclear medicine that, on its radiobiological sector combines all the requirements of radiotherapy and radio-diagnostics. This branch simultaneously constitutes the link between the experimental and the technical application of ionizing rays, especially in the form of isotopes, that, without radiobiological knowledge, would have caused severe and irreparable damage. The whole of biology has already derived great benefit from the application of ionizing radiation and will very probably obtain more findings, because in ionizing radiation we possess an instrument which is biologically very active and powerful and whose working mechanism has already been quite exactly clarified on its physical side.

Despite the short span of time that has elapsed since the systematic furtherance of this branch of investigation, knowledge in the field of radiobiology has assumed such proportions that even for those chiefly engaged in radiobiology it is almost impossible to survey the whole field. A survey will be much more difficult for those to whom radiobiology is important or worth knowing for a different main branch of research.

In this part of the encyclopedia we have tried to convey the present state of our knowledge while being fully aware of the fact that the subjects can scarcely be dealt with exhaustively in this short presentation. Nevertheless we have tried to indicate an instructive and useful method by giving hints on literature to those more deeply interested in the matter. Though we have tried to cut the individual subjects as short as possible, the size of the subject as a whole required a subdivision into several volumes.

A. ZUPPINGER

Inhaltsverzeichnis von Bd. II/1

	Seite
A. Direct and indirect effects of ionizing radiations. By W. M. DALE. With 15 figures	1
I. History	1
Primary physical steps	2
II. The direct action theory	3
1. Sigmoid-shape survival curves	4
2. Genetic effect caused by single hits in genes	6
3. Estimate of target sizes	6
4. Associated volume-method modified for very large targets and soft Roentgen rays.	8
a) Further factors involved in the estimation of target-sizes	8
b) Extension of experiments with dry substances	9
c) Summary	11
III. A contrasting point of view	11
IV. The indirect action theory	12
1. The formation of radicals in water by irradiation	13
2. Criterion of the indirect action: the "dilution effect"	14
3. The protection effect	16
4. Further yield --- dose relationships	17
5. The yield-concentration dependence for the deamination of amino acids	17
6. The protection effect as an analytical tool	18
7. Note on radiation "Yield"	19
8. Interrelation between direct and indirect mode of action of radiation	20
9. The oxygen effect	20
10. The effect of inert gases and of nitric oxide (NO) in relation to the oxygen effect	22
11. Water content as a modifying factor of radiation sensitivity	24
12. Phase effect	27
13. Radiation effects in polymers	28
14. The significance of microwave spectroscopy (electron spin resonance)	29
V. Clinical applications	31
VI. Concluding remarks	33
References	34
 B. Strahlenchemie des Wassers, wäßriger Lösungen und einfacher organischer Verbindungen. Von W. MINDER. Mit 34 Abbildungen	 39
I. Allgemeine Gesichtspunkte der Darstellung strahlenchemischer Ergebnisse	40
1. Begriff und Ziel der Strahlenchemie.	40
2. Strahlenchemische Ausbeute	42
3. Dosimetrische Grundlagen	43
4. Chemische Nachweisverfahren	47
a) Manometrie	48
b) Viscositätsmessung	48
c) Chromatographie und Elektrophorese	49
d) Titration	49
e) Colorimetrie und Spektralphotometrie	50
f) pH-Messung und Konduktometrie	50
g) Radioisotopennachweis	51
h) Die paramagnetische Resonanzabsorption	51
i) Massenspektrometrie	55
II. Strahlenchemie anorganischer wäßriger Systeme	57
1. Strahlenchemie des Wassers	57
a) Einleitung und Allgemeines	57
b) Strahlenchemische Primärreaktionen des Wassers	65
α) Hochionisierende Strahlungen	70
β) Strahlungen mit geringer spezifischer Ionisation	72

	Seite
γ) Einfluß des Sauerstoffes	74
δ) Elektronische Zustände in bestrahltem Eis	77
2. Die Strahlenoxydation von Eisensulfat	78
a) Allgemeines	78
b) Analytische Meßverfahren	78
c) Absolutmessung des Umsatzes	80
d) Phänomenologie der Eisen(II)-Strahlenoxydation	82
e) Natur der aktiven Wasserprodukte	84
f) Luft- respektive O ₂ -Gehalt	85
g) Strahlungen mit verschiedener spezifischer Energieabgabe	86
3. Strahlenchemie anderer wäßriger Elektrolytlösungen	92
a) Einfache Strahlenoxydationen	92
b) Einfache Strahlenreduktionen	96
c) Wirkungen in Stoffgemischen	100
4. Kritischer Ausblick	104
III. Strahlenchemie einfacher organischer Verbindungen	109
1. Abgrenzung des Gegenstandes	109
2. Die organische Molekülbindung	110
a) Allgemeines	110
b) Modellmäßige Darstellung der Molekülbindung	111
c) Verfeinertes wellenmechanisches Modell	115
d) Die Bindungsverhältnisse des Kohlenstoffatoms	117
e) Bindungsenergien	119
3. Strahlenreaktionen in der Gasphase	121
a) Einfachste Kohlenstoffverbindungen	121
b) Butane und ungesättigte C ₄ -Kohlenwasserstoffe	123
α) Butane	124
β) Butene	126
γ) Butadiene	127
c) Octane	129
4. Strahlenchemische Reaktionen in konventionellen Systemen	132
a) Kohlenwasserstoffe	133
α) Methan	134
β) Andere gasförmige Paraffine	134
γ) Höhere Paraffine	135
δ) Ungesättigte Kohlenwasserstoffe	138
ε) Cyclische Kohlenwasserstoffe	139
ζ) Gemische zwischen Benzol und anderen Stoffen	141
b) Organische Halogenverbindungen	142
c) Sauerstoffhaltige Verbindungen	145
α) Alkohole	146
β) Äther	147
γ) Aldehyde und Ketone	147
δ) Säuren	147
d) Stickstoff- und schwefelhaltige Verbindungen	149
e) Organische Lösungen	150
IV. Strahlenchemie wäßriger Lösungen einfacher organischer Stoffe	152
1. Allgemeines	152
2. Aliphatische Kohlenwasserstoffe	153
3. Benzol	154
4. Halogenverbindungen	155
5. Sauerstoffhaltige Verbindungen	157
a) Alkohole	157
b) Aldehyde	158
c) Säuren	158
6. Stickstoffhaltige Verbindungen	161
a) Amine	161
b) Aminosäuren	162
7. Schwefelhaltige Verbindungen	164
8. Farbstoffe	165
9. Stoffe verschiedener Zusammensetzung	168
10. Einige organische Synthesen	170
Literatur	171

C. Changes in macromolecules produced by ionizing radiations. By P. ALEXANDER. With 32 figures	183
I. Macromolecules as the site for the initial chemical lesion	183
II. The different types of effects produced in macromolecules	184
1. Influence of external factors on radiation effects in macromolecules	185
a) Oxygen	186
b) Protection by added substances	186
III. Crosslinking and degradation of synthetic polymers	189
1. Degradation	189
2. Inter-molecular crosslinking	191
3. Intra-molecular crosslinking	191
4. Relation between structure and radiation response	192
a) Direct action	192
b) Indirect action	194
5. Intra-molecular energy transfer and electron spin resonance of trapped radicals	194
IV. Effect of radiation on the structure of proteins	196
1. Indirect action	196
a) Oxygen effect	198
b) Difference between irradiation with α -particles and with Roentgen rays.	198
2. Direct action	199
Oxygen effect, protection and e.s.r. signals.	202
V. Effect of radiation in nucleic acids and nucleoproteins	203
1. Indirect action	203
a) Changes in size and shape	203
b) Chemical changes	205
c) Changes produced in cellular nucleoproteins.	206
2. Direct action	207
a) Effect on nucleoprotein	208
b) Action of polonium α -particles	208
c) Trapped radical and protection by added substances	208
VI. Changes produced in polysaccharides	210
VII. Biological implications	210
References.	211
D. Irradiation effects on enzymes (in vitro). By W. M. DALE. With 5 figures	214
1. Introduction	214
2. Earlier literature	214
I. Denaturation of proteins and enzymes	215
1. SH enzymes	216
2. The "mixed disulphide" hypothesis	218
3. Non-SH groups in protein molecules affected by radiation	219
II. Inactivation of enzymes in aqueous solutions	219
1. Radiation yields	219
2. Surface films of enzymes	221
3. Which of the primary or secondary radiation products from water are the active agents of radiation effects?	223
4. The effect of densely-ionizing radiations on enzymes (α -radiation)	226
5. Conjugated enzymes	227
III. Modification of enzymic characteristics	228
1. Change of the Michealis constant	228
2. Bifunctional enzymes	228
3. After-effects	229
IV. Irradiation of interrelated enzyme systems	229
V. Concluding remarks	232
References.	232
E. Einfluß der Strahlenqualität auf die Strahlenwirkung. Von W. DITTRICH. Mit 4 Abbildungen	236
I. Einleitung	236
II. Der lineare Energietransfer (LET)	238
III. Die Abhängigkeit physikalischer und chemischer Strahlenwirkungen von der Strahlenqualität	242

	Seite
IV. Die Abhängigkeit biologischer Strahlenwirkungen von der Strahlenqualität	248
1. Biologische Elementareinheiten	248
2. Zelle und Zellteilung	251
3. Organe und Gewebe	253
4. Letaleffekte und Wachstumshemmung bei höheren Organismen	255
5. Früh- und Spätreaktionen	258
6. Nebenbedingungen	259
V. Die biophysikalische Deutung	260
VI. Die RBW ionisierender Strahlenarten in Strahlentherapie und Strahlenschutz	262
Literatur	264
F. Der Zeitfaktor. VON O. HUG, A. KELLERER UND A. ZUPPINGER. Mit 35 Abbildungen	271
I. Einleitung	271
1. Historisches	271
2. Erläuterungen einiger Begriffe	273
II. Theoretischer Teil	273
1. Voraussetzungen für das Zustandekommen eines Zeitfaktors	274
2. Allgemeiner mathematischer Ansatz	278
a) Die Kinetik der Strahlenwirkung	278
b) Berücksichtigung des Zeitfaktors im mathematischen Modell	279
c) Die reversible und die irreversible Komponente der Strahlenwirkung	281
d) Die verschiedenen Wirkungsstufen, auf denen es zu einem Zeitfaktor kommen kann	282
e) Berücksichtigung der spontanen physiologischen Abläufe	282
3. Mathematische Modelle für komplexere Strahlenreaktionen	284
III. Experimenteller Teil	285
1. Celluläre Strahlenwirkungen	285
a) Celluläre Sofortreaktionen	286
b) Mitosestörungen	290
α) Mitosehemmung	290
$\alpha\alpha$) Kontinuierliche Bestrahlung	290
$\beta\beta$) Fraktionierung	291
c) Zelltod	292
d) Ultrafraktionierung	292
e) Neuere Zeitfaktorstudien an Zell- und Gewebekulturen	293
f) Zeitfaktor und RBW bei cellulären Strahlenwirkungen	295
2. Der Zeitfaktor bei geweblichen Strahlenwirkungen	295
a) Mausergewebe	296
α) Blutbildende Organe und peripheres Blut	296
$\alpha\alpha$) Kontinuierliche Bestrahlung	296
$\beta\beta$) Fraktionierung	298
β) Schleimhäute	299
γ) Gonaden	299
$\alpha\alpha$) Hoden	299
$\beta\beta$) Ovar	301
b) Nervensystem	302
α) Funktionelle Störungen	302
β) Morphologisch faßbare Veränderungen	303
γ) Das zentralnervöse Syndrom bei sehr hohen Strahlendosen	304
3. Die akute Strahlenmortalität	304
a) Die Erholung bei Totalbestrahlung (Fraktionierungsversuche)	305
b) Protrahierung	306
4. Störungen der Embryonalentwicklung	309
5. Wachstumsstörungen des Skelettsystems	310
6. Strahlenspätchäden unter besonderer Berücksichtigung des Strahlenkrebses	311
a) Der Strahlenkrebs	312
b) Strahlenkatarakt	313
c) Andere degenerative Strahlenspätchäden, Lebensverkürzung und vorzeitige Alterung	314
7. Strahlengenetik	315
a) Punktmutationen	315
b) Chromosomenaberrationen	317
8. Zeitfaktorstudien an Tiertumoren	319

	Seite
IV. Klinischer Teil	322
1. Einleitung	322
2. Übliche Methoden der Protrahierung und Fraktionierung	322
3. Formales zur graphischen Darstellung äquivalenter Röntgendosen	324
4. Der Zeitfaktor bei der Strahleneinwirkung auf Haut und Tumoren und seine Bedeutung für die Strahlentherapie	326
a) Haut	326
α) Protrahierung, Fraktionierung mit veränderter aktueller Dosisleistung	327
β) Zeitfaktor bei Fraktionierung	329
b) Andere Zeitfaktorbeobachtungen	332
c) RBW und Zeitfaktor	333
d) Klinische Beobachtungen über den Zeitfaktor an Tumoren	334
e) Kritik der klinischen Zeitfaktorbetrachtungen	335
5. Verschiedene Fraktionierungsverfahren	339
Literatur	342

G. Some aspects of the effects of radiations on the metabolism of tissues and tumours. By J. S.

MITCHELL. With 1 figure	355
Basic mechanisms	359
1. Effects of radiations on metabolic processes in relation to radiosensitivity	359
a) Introductory discussion	359
b) Highly radiosensitive biochemical changes: observed after small doses up to about 100–150 rads	367
α) Effects on the metabolism of organic phosphates and related biochemical changes	367
$\alpha\alpha$) Increase of organic acid-soluble phosphorus content of leukocytes and erythrocytes	367
$\beta\beta$) Increase in acid-hydrolysable phosphate in <i>Phycomyces Blakesleeanus</i>	368
$\gamma\gamma$) Decrease of mitochondrial phosphorylation and related biochemical changes, including loss of NAD (DPN)	368
$\delta\delta$) Inhibition of nuclear phosphorylation	371
β) Loss of sodium and potassium from cell nuclei after irradiation in vivo and in vitro	372
γ) Effects on nucleic acid metabolism and associated changes	372
$\alpha\alpha$) Inhibition of the incorporation of precursors into the DNA of highly radiosensitive cells	372
$\beta\beta$) Radiosensitivity of the synthesis of fractions of the nuclear RNA and related observations of fundamental biochemical interest	376
$\gamma\gamma$) Accumulation of nucleotides and RNA	380
$\delta\delta$) Changes in nucleoproteins and related compounds demonstrable by fluorescence microscopy	380
$\epsilon\epsilon$) Decrease of concentration of cytoplasmic solids of lymphocytes after irradiation	381
$\zeta\zeta$) Labilization of deoxyribonucleoproteins and effects on the nucleoprotein system of the nucleus after irradiation in vivo	381
$\eta\eta$) Effects of small doses of radiation on preparations of deoxyribonucleoproteins in vitro	384
δ) Highly radiosensitive changes in the matrix of connective tissues	385
ϵ) Temporary oedema after irradiation	386
ζ) Increase in the activity of certain enzymes and enzyme systems after irradiation	386
$\alpha\alpha$) Cathepsin	387
$\beta\beta$) Acid deoxyribonuclease	387
$\gamma\gamma$) Ribonucleases	387
$\delta\delta$) 5-Nucleotidase	388
$\epsilon\epsilon$) Acid phosphatase and β -glucuronidase	388
$\zeta\zeta$) Delta-aminoaevalic acid dehydrase (ALAD)	388
$\eta\eta$) Tryptophane-auxin enzyme of animal tissues	388
$\theta\theta$) Plasma peptidase	389
u) Transaminase activities of serum	389
$\kappa\kappa$) Synthesis of antibodies	389
$\lambda\lambda$) Level of 17-hydroxycorticosteroids in plasma in man	389
η) Decrease in enzyme activity after irradiation with small doses	389
$\alpha\alpha$) Nuclear catalase and evidence concerning its relationship to radio-sensitivity	390
$\beta\beta$) Cholinesterase activity of blood and serum, and some effects on acetyl-choline metabolism	391
ϑ) Increased rate of formation of methaemoglobin in mammalian red blood cells after total body irradiation with very small doses	392

	Seite
ι) Effects on iron metabolism	392
αα) Depression of tracer iron uptake curve in rat erythrocytes after total body irradiation with small doses	392
ββ) Effects on plasma iron concentration after total body irradiation with small doses	393
κ) Various biochemical effects of small doses of radiation	394
αα) Studies of blood cells using methionine- ³⁵ S	394
ββ) Depletion of the ascorbic acid content of the adrenal gland	394
γγ) Biochemical changes in the radiosensitive mould <i>Phycomyces Blakesleeanus</i>	395
λ) Relation between 5-hydroxy-tryptamine (serotonin) and the effects of irradiation at low dose levels	395
μ) Urinary excretion of metabolites after irradiation with particular reference to small doses	397
αα) Increased urinary excretion of taurine and other amino-acids, except BAIBA	397
ββ) Increased urinary excretion of beta-aminoisobutyric acid (BAIBA)	398
γγ) Increased urinary excretion of deoxycytidine	399
δδ) Urinary deoxyribonucleases	400
εε) End products of metabolism of 5-hydroxy-tryptamine	400
ζζ) Decreased urinary excretion of 2-aminoethanol after irradiation	401
ηη) "Corticoid-like substances"	401
ν) Relevant electronmicroscopical studies observed after small doses of radiation	401
ξ) Certain physiological and biophysical changes of biochemical interest observed after irradiation with small doses	403
αα) Effects of small doses of radiation on the nervous system	403
ββ) Effects on visual function	404
γγ) Reflex-like responses of lower animals to ionizing radiation	405
δδ) Effects of small doses of radiation on an electrical potential difference in the onion root	405
εε) Inhibition of salivary secretion	405
ζζ) Effects on mast cells	406
ο) Some relevant highly radiosensitive physical and physico-chemical changes	406
αα) Changes in the ζ-potential of colloids after irradiation at low dose levels	406
ββ) Some other studies of the effects of radiation on colloids	407
γγ) Electron spin resonance studies	407
2. The role of DNA in the effects of ionizing radiations on the metabolism of normal tissues and malignant tumours	408
a) Effects of radiation on the division cycle of proliferating cells and on the metabolism of DNA	408
b) Further evidence concerning the problem of the action of radiation on DNA synthesis	415
c) Relative biological efficiency for inhibition of DNA synthesis	420
d) Further evidence concerning the biochemical effects of irradiation, in relation to DNA synthesis, especially during the G ₁ phase	422
e) Relationship between the inhibition of DNA synthesis by ionizing radiation and the content of NAD (DPN)	428
f) Some general considerations including effects of irradiation in the G ₂ phase	431
3. Some aspects of the relationship between DNA and RNA and protein synthesis, with special reference to the effects of irradiation	432
4. Evidence concerning the effects of irradiation in vivo on DNA and nucleoproteins	441
5. Effects of irradiation in vitro on DNA and nucleoproteins	445
6. Tentative conclusions	448
Bibliography	450
H. Genetic effects of ionizing radiations. By H. B. NEWCOMBE. With 10 plates and 47 figures	487
I. Introduction and description of the genetic materials	487
1. Scope	487
2. The genetic apparatus	488
a) The bearers of the genetic information	488
b) Cell division	489
c) Chromosomal genes	490
d) Non-chromosomal genes	492
e) Meiosis	493
f) Somatic crossing over	496
g) Sex determination	496
h) Responses to radiation	497

	Seite
II. Effects on the genetic materials	499
1. Changes in the fine structure	499
a) Kinds of gene change	499
b) The nature of the mutated gene. Kinds of evidence	500
c) Evidence from recombination	500
d) Evidence from reversible and irreversible mutations	502
e) Evidence from comparisons of induced and spontaneous mutations	506
f) Mechanisms of mutation. Target theory and copy error theory	508
g) Evidence from the times of completion of mutations	509
h) Evidence from irradiated viruses	510
i) Evidence from chimaeras and sectorials	511
k) The coding of the genetic information	513
2. Coarse changes	515
a) Kinds of change in the gene string	515
b) Breakage and its consequences	518
c) The distance over which rejoining may occur	518
d) The proportion of breaks which reconstitute	520
e) The time over which the breaks remain open	521
f) Number of ionizations required to produce a break	521
g) Induced crossing over	522
3. Genetic consequences of physiological damage	522
a) Methods of study	522
b) Spindle effects and induced polyploidy	523
c) Chromosome stickiness	523
d) Division lag	523
4. Non-chromosomal structures	525
5. Effects during prolonged interphase	526
III. Response in relation to dose and its distribution in time and space	529
1. Linear responses with dose	529
a) Gene mutations	529
b) Single hit chromosome and chromatid aberrations	534
c) Changes of uncertain origin	535
2. Non-linear responses with dose	536
a) Two-hit rearrangements	536
b) High dose effects	537
3. Dose rate and fractionation effects	538
4. Ion density effects	540
IV. Sensitivity, resistance and the modification of genetic damage	543
1. Sensitivity of the nucleus and cytoplasm	543
a) Microbeam experiments	543
b) Other tests	543
2. Natural variations in sensitivity	544
a) Chromosome number and size	544
b) Polyploidy	544
c) Stages in the mitotic cycle	547
d) Diffuse centromeres	548
3. Mutations to radioresistance	550
4. Artificial modification of the effects	556
a) Oxygen and other gases	556
b) Temperature, infra-red and ultraviolet	563
c) Other modifying agents	565
5. Extent of the opportunity for post-irradiation repair of genetic damage	566
V. Radiomimetic effects	567
1. Ultraviolet and photoreversal	567
2. Mustard gas and other organic chemicals	569
3. Inorganic agents	570
4. Mutagenicity and carcinogenicity	572
VI. Effects in individuals, populations, mammals and man	573
1. Heritable effects in individuals	574
a) Dominant lethal changes	574
b) Hereditary partial sterility	576
c) Dominant sterility	577
d) Dominant gene mutations	577
e) Recessive lethal and deleterious mutations	577

	Seite
f) Sex linked mutations	579
g) Rate doubling dose	579
h) Continuously variable characters	580
i) Detriment versus benefit	583
k) Induced as compared with natural mutations	583
2. Effects in populations	584
3. Effects in somatic cells	586
a) Causes of cell destruction	586
b) Tumour induction	587
c) Cell population dynamics	590
d) Aging of exposed individuals	590
4. Mammalian studies relating to hazards	590
a) Chromosomal effects	590
b) Specific locus mutations	591
c) Induced mutation rates	591
d) Dose-rate effects	592
e) Male and female sensitivity	592
f) The possibility of recovery	593
g) Heritable effects on longevity	593
h) Other quantitative characters	594
i) Somatic mutations	594
k) Applications to man	594
5. Human studies	594
a) Congenital abnormalities	595
b) Effects on the sex ratio	596
c) Somatic mutation	599
6. Quantitative assessments of hazards	599
a) Frequencies of hereditary diseases	600
b) Mutation versus selection	607
c) Doubling dose for man	608
d) Calculations based on the prevalence of hereditary disease	611
e) Calculations based on total "genetic deaths"	612
f) Calculations based on consanguineous marriage data	613
g) Quantitative characters	615
h) Incompleteness of present information and methods of study	615
7. Problems of permissible exposures	616
Bibliography	618
Namenverzeichnis — Author-Index	633
Sachverzeichnis	671
Subject Index	699

F. Der Zeitfaktor

Von

O. Hug, A. Kellerer und A. Zuppinger

Mit 35 Abbildungen

I. Einleitung

1. Historisches

Die Radiotherapeuten hatten sich zwar von Anfang an Gedanken über die zweckmäßigste zeitliche Dosierung der Röntgenstrahlen gemacht und versucht, auf empirischer Basis durch Variation der Strahlenintensität und Fraktionierung der Dosis ihre therapeutischen Ergebnisse zu verbessern, aber erst im zweiten Jahrzehnt der medizinischen Radiologie setzten Experimente zum Problem des Zeitfaktors ein. Der Arbeit von REGAUD und NOGIER über die erhöhte Wirksamkeit einer fraktionierten Röntgenbestrahlung auf den tierischen Hoden bei gleichzeitiger stärkerer Schonung der Nachbargewebe folgten bis Anfang der dreißiger Jahre zahlreiche Untersuchungen, von denen insbesondere zu nennen sind weitere Arbeiten von REGAUD und seinen Mitarbeitern (1922, 1927, 1929) und von SCHINZ und SŁOTOPOLSKI am Hoden, von MARKOVITS, von CROWTHER u. a. an Einzellern und von HOLTHUSEN (1921), von DOGNON, von ZUPPINGER (1928) und von LIECHTI an Ascariseiern, von JÜNGLING (1920), von GLOCKER u. Mitarb. (1931), von MARTIUS und von MATONI an pflanzlichen Objekten und von RADOS und SCHINZ sowie ALBERTI und POLITZER (1923/24) am Hornhautepithel von Wirbeltieren, von LASER, sowie SPEAR und CANTI an Gewebekulturen, und von WOOD und PRIME, von NATHER und SCHINZ, von SAMSSONOW, von MOTTRAM u. Mitarb. sowie von JUUL an Tumorgewebe und -zellen. Diese tastenden Versuche an verschiedenartigen Objekten ergaben, zusammen mit den von KRÖNIG und FRIEDRICH 1918 eingeleiteten systematischen klinischen Zeitfaktorstudien an der Haut, trotz der damals begrenzten technischen Möglichkeiten und mancher, auch retrospektiv nicht ganz erklärbarer Widersprüche einzelner Ergebnisse, doch schon einige wichtige, grundsätzliche Einsichten, wie sie vor allem in zusammenfassenden Darstellungen von HOLTHUSEN (1926, 1931, 1933) niedergelegt sind. Bei manchen Objekten, vor allem in natürlicher oder künstlicher Stoffwechselruhe, hatten sich bestimmte Strahlenwirkungen als unabhängig von der zeitlichen Dosisverteilung erwiesen, so bei ruhenden Pflanzensamen oder bei Ascariseiern im anoxybiotischen Zustand, aber auch am Ovar. Insbesondere zeigten die inzwischen angelaufenen genetischen Strahlenstudien, daß die Ausbeute an Punktmutationen proportional zur Dosis und unabhängig von der zeitlichen Dosisverteilung ist. Innerhalb der geprüften Grenzen galt also in diesen Fällen das Bunsen-Roskoesche Gesetz von der Konstanz des Produkts aus Dosisleistung und Zeit.

Meistens aber, so bei der Abtötung von Einzellern, der Strahlenschädigung der Haut, der Schleimhäute, des Bindegewebes oder von Ascariseiern unter physiologischen Sauerstoffverhältnissen, nahm die Wirkung einer Strahlendosis mit der Verlängerung der Gesamtbestrahlungszeit ab, oder — anders ausgedrückt — zur Erzielung des gleichen Effekts waren bei größeren Bestrahlungszeiten höhere Dosen notwendig. Eine Korrektur nach dem Schwarzschild'schen Gesetz (s. S. 285) schien in einigen Fällen dem Zeitfaktor befriedigend Rechnung zu tragen; HOLTHUSEN hatte aber schon erkannt, daß damit keine generell befriedigende Interpretation gegeben sei. Die Erklärung dieses Zeitfaktors

wurde auf biologischer Ebene gesucht und in der Erholungsfähigkeit lebender Objekte gefunden, die ihrerseits aufs engste mit der Stoffwechselaktivität zusammenzuhängen schien. Über ihre Natur herrscht Unklarheit; man zog, wie schon KINGERY 1920, Entgiftungsprozesse und mit dem Baustoffwechsel verknüpfte Reparationsvorgänge in Erwägung. Für eine quantitative Analyse war wohl die Biologie als solche damals noch nicht reif.

Der umgekehrte Effekt, nämlich die Wirkungssteigerung bei Fraktionierung oder Protrahierung der Dosis, wie er an Keimdrüsen, an tierischen Deckepithelien, bei Tumorimplantaten und gelegentlich auch an Eizellen sowie an wachsenden Pflanzengewebe beobachtet worden war, hatte zunächst wesentlich größere praktische Bedeutung in der Strahlentherapie gewonnen. Er wurde damit erklärt, daß eine über einen größeren Zeitraum ausgedehnte Bestrahlung eine größere Zahl von Zellen in einer besonders strahlenempfindlichen Teilungsphase treffen kann, während eine einmalig und in kurzer Zeit zugeführte Dosis die Zellen ungeschädigt läßt, die sich gerade in einer strahlenresistenten Phase befinden. Ferner wußte man, daß die Bestrahlung selbst in Geweben mit hoher Teilungsaktivität phasenförmige Änderungen der Strahlenempfindlichkeit hervorrufen kann.

Rückblickend kann man vielleicht sagen, daß das Zeitfaktorproblem in diesen Jahren vor allem deshalb nicht recht vorwärts kam, weil man dazu neigte, aus Einzelversuchen an wenigen Objekten mittels einer bestimmten Testreaktion und bei Variation der zeitlichen Dosisverteilung innerhalb enger Grenzen generalisierende Schlußfolgerungen zu ziehen. Den ersten systematischen klinischen Studien über den Zeitfaktor von SEITZ und WINTZ, KRÖNIG und FRIEDRICH, SCHWARZ (1925), STENSTRÖM und MATTICK folgten in den dreißiger Jahren weitere Studien von REISNER (1930), MIESCHER (1930), PAPE (1931, 1932) und vor allem von HOLTHUSEN und BRAUN, in denen über weite Bereiche der Dosen und Dosisleistungen für charakteristische Strahlenreaktionen der Haut im Hinblick auf deren Schonung bei der Tumorthherapie der Zeitfaktor ermittelt wurde.

Inzwischen hatte die Treffertheorie den Grund für eine Interpretation der Dosiswirkungsbeziehungen gelegt und sich vor allem bei der Deutung der genetischen Strahlenwirkungen als fruchtbar erwiesen. Ihrem mathematisch-biophysikalischen Modell lagen einige zunächst durchaus berechnete Vereinfachungen zugrunde. So wurde das lebende Objekt mehr oder weniger als ruhend betrachtet, d.h. man ging davon aus, daß sich die Eigenschaften des Objekts unter der Bestrahlung und bis zur Manifestation des Effekts nur durch die Strahlenwirkung selbst, aber nicht aus anderen Gründen änderten. Ferner nahm man zunächst an, daß jeder Treffer in den empfindlichen Bereichen irreversible Veränderungen schaffe und mit dem Eintreten des jeweils letzten notwendigen Treffers die Wirkung determiniert sei. Wie im theoretischen Teil gezeigt wird, wurde erst später versucht, in dieses statische Modell Ergänzungen einzufügen, um wenigstens eine Art des Zeitfaktors berücksichtigen zu können.

In all den Jahren haben diese beiden verschiedenartigen Aspekte des Zeitfaktors — der klinisch-phänomenologische, der zu einer Deutung durch biologische Erholungsvorgänge gekommen war, und der biophysikalische, der den Zeitfaktor aus der zeitlichen Abfolge mehrerer Treffer innerhalb eines empfindlichen Volumens deutete — nie ganz zusammengefallen; aber beide Gesichtspunkte schlugen sich in der Unterscheidung eines „biologischen“ und eines „physikalischen“ Zeitfaktors nieder. Man dachte dabei daran, daß jener mehr von der Gesamtbestrahlungszeit, dieser mehr von der aktuellen Dosisleistung abhängen.

Erst in letzter Zeit zeichnet sich die Möglichkeit ab, allmählich ein geschlossenes Bild der Vorgänge zu gewinnen, die für das Zustandekommen eines Zeitfaktors bestimmend sind. In Übereinstimmung mit einer allgemeinen Tendenz der modernen Biologie zur kinetischen Betrachtungsweise verlegt sich auch das strahlenbiologische Interesse auf das Studium zeitlicher Abläufe strahleninduzierter Störungen. Insbesondere durch die mit radioaktiven Indikatoren gewonnenen Einblicke in die zum Teil mit erstaun-

licher Geschwindigkeit ablaufenden molekularen und cellulären Umsätze eines Organismus ist es uns bewußt geworden, daß das Lebende immer nur als ein funktionelles System gedacht werden kann, und daß deshalb bei jeder Strahlenwirkung und ihrer Erklärung von Anfang an die inhärente, physiologische Kinetik und der zeitliche Ablauf der Strahlenwirkung mitberücksichtigt werden müssen. Nur in Grenzfällen mag es einmal erlaubt sein, auf die statische Betrachtungsweise zurückzugreifen. Damit ist der Zeitfaktor nicht mehr nur ein die Dosiswirkungsbeziehung modifizierendes Geschehen, sondern die ihm zugrunde liegenden Vorgänge sind ein essentielles Moment jeder biologischen Strahlenwirkung.

Im theoretischen Teil wird versucht, diese neueren Aspekte zu vertiefen. Bei der Besprechung des unter ganz anderen Umständen gewonnenen experimentellen Materials dagegen wird es unmöglich sein, diese neue Linie konsequent durchzuhalten. Man wird dabei oft noch mit überholten Begriffen arbeiten müssen, vor allem, wenn man sich an die Schlußfolgerungen früherer Arbeiten halten will. So sind wir uns klar, daß es nicht zulässig ist, die Abhängigkeit einer Wirkung von der zeitlichen Dosisverteilung durch einen einzigen Faktor zu kennzeichnen. Der Begriff Zeitfaktor und seine auch heute noch übliche Definition stammen aus einer Zeit, da man glaubte, daß ein in einem Experiment ermittelter Wert auch in anderen Bereichen der Dosis und Dosisleistung anwendbar sein oder gar einem Gewebe oder einer Gewebegruppe als *Characteristicum* zugeordnet werden könne. Ein in der Zukunft liegendes Ziel muß es sein, nicht nur für jedes Objekt und jede Strahlenwirkung die Funktion zu erkennen, nach der sich die kritische Dosis mit der Variation der zeitlichen Dosisverteilung ändert, sondern auch quantitativ aus ihr die Zeitkonstanten der Prozesse abzuleiten, die jeweils für den Zeitfaktor verantwortlich sind.

Der jeweilige Stand des Zeitfaktorproblems ist in den vergangenen Jahrzehnten mehrfach zusammenfassend dargestellt worden, so von LIECHTI, HOLTHUSEN (1926, 1931, 1933), WACHSMANN (1943), BAUER, GRAY u. Mitarb., CHAOUl u. Mitarb., LEA, DUSAULT (1956) und in letzter Zeit von HUG (1957), FOWLER und STERN und von MOLE (1963).

2. Erläuterungen einiger Begriffe

Der „Zeitfaktor“ wird üblicherweise definiert als das Verhältnis einer „Langzeitdosis“ zu einer „Kurzzeitdosis“, die beide den gleichen biologischen Effekt hervorrufen. Ist also ein Effekt unabhängig von der zeitlichen Dosisverteilung, so ist der Zeitfaktor gleich 1; muß die Dosis bei der Verlängerung der Gesamtbestrahlungszeit erhöht werden, so ist der Zeitfaktor größer als 1; erniedrigt sie sich dabei, so ist der Zeitfaktor kleiner als 1.

Dieser Faktor kann also nur dazu dienen, die Wirksamkeit zweier Bestrahlungen mit unterschiedlicher zeitlicher Verteilung bei sonst konstanten Verhältnissen zu vergleichen. Es ist nicht zu erwarten, daß ihm eine generellere Bedeutung zukommt.

Unter „aktueller Dosisleistung“ verstehen wir die Dosisleistung während des eigentlichen Bestrahlungsaktes; „mittlere Dosisleistung“ nennen wir die Gesamtdosis dividiert durch die Gesamtbestrahlungszeit (einschließlich der bestrahlungsfreien Pausen).

Alle durch ein Primärteilchen direkt oder indirekt ausgelösten Ionisationen und Anregungen können als gleichzeitig angesehen werden und werden in dieser Arbeit als *ein Absorptionsergebnis* bezeichnet.

II. Theoretischer Teil

Es ist nicht zu erwarten, daß sich die Fülle außerordentlich inhomogenen experimentellen und klinischen Erfahrungsgutes zum Zeitfaktorproblem in ein einheitliches, mathematisch, biophysikalisch und medizinisch konsistentes Modell einordnen läßt; wir versuchen aber, ein möglichst viele Phänomene umfassendes Schema aufzustellen, das als Leitfaden bei der Durchsicht des experimentellen Materials dienen kann und vielleicht auch einen heuristischen Wert bei künftigen experimentellen und klinischen Arbeiten hat.

1. Voraussetzungen für das Zustandekommen eines Zeitfaktors

Die Wirksamkeit einer Strahlendosis ändert sich dann nicht mit der zeitlichen Verteilung, wenn die einzelnen Absorptionsereignisse unabhängig voneinander zum Effekt beitragen, und wenn sich außerdem die Strahlenempfindlichkeit des Systems höchstens mit der Dosis, aber nicht aus anderen Gründen ändert. Bei vielen Strahlenreaktionen aber kommt es zu einer Wechselwirkung der durch die einzelnen Absorptionsereignisse ausgelösten Zustandsänderungen. Eine solche Wechselwirkung ist auf jeder der Wirkungsstufen möglich, die von der Energieabsorption bis zum manifesten Effekt führen. Ein von eins abweichender Zeitfaktor kann dann auftreten, wenn die strahleninduzierten Zustandsänderungen auf einer der Stufen zeitlich begrenzt sind und deshalb, z.B. bei der kleineren der beiden verglichenen Dosisleistungen, stärker regeneriert oder restituiert werden, bevor die Wechselwirkung eintritt. Die Strahlenwirkung kann dann in komplexer Weise sowohl von der zeitlichen als auch von der räumlichen Dichte der Absorptionsereignisse abhängen. Häufig wird die Wirkung mit steigender zeitlicher Dichte der Absorptionsereignisse zunehmen, da dann rückläufige Prozesse weniger zur Geltung kommen. Es kann aber auch eine Art „zeitlicher Sättigungseffekt“ dadurch eintreten, daß etwa bei hoher Dosisleistung die entstehenden freien Radikale sich gegenseitig löschen und dadurch unschädlich gemacht werden, oder daß bei kurzen Bestrahlungszeiten nur der Teil einer Population geschädigt wird, der sich gerade in einem empfindlichen Stadium befindet. Auf der primären physikalisch-chemischen Stufe der Strahlenwirkung ist es also möglich, daß die Wirkung nicht durch die Gesamtzahl der strahleninduzierten „aktiven Zentren“ gegeben ist, sondern durch den zeitlichen Verlauf ihrer Konzentration. Auch auf den weiteren Wirkungsstufen kann es für das Zustandekommen des Effekts nötig sein, daß ein gewisser Schwellenwert momentaner Störung erreicht wird, so daß es nicht ausschließlich auf das zeitliche Integral dieser Veränderung ankommt. Das entspricht der Wirkungsweise eines sog. „Konzentrationsgiftes“ im Gegensatz zu einem „Summationsgift“.

Machen wir uns zunächst ein schematisches Bild der *zeitlichen Abfolge* der strahleninduzierten Veränderungen bis zum manifesten Effekt. Die initialen physikalischen Störungen führen meist innerhalb von weniger als 10^{-6} sec zu molekularen Veränderungen und insbesondere zur Bildung freier Radikale. Diese ihrerseits verursachen biologisch bedeutsame chemische Veränderungen. Dabei beträgt die Lebensdauer der meisten freien Radikale im wäßrigen Milieu nur Bruchteile einer Sekunde, wenn auch Messungen der Elektronenspinresonanz noch nach Minuten und Stunden in trockener Substanz freie Radikale nachweisen. Selbst an sich irreversible molekulare Veränderungen, die in Wechselwirkung zur weiteren Entwicklung des Schadens beitragen, können durch Ausscheidungsvorgänge oder im Zuge physiologischer Umsätze beseitigt und die durch sie hervorgerufenen sekundären Störungen des Stoffwechsels kompensiert werden. Auch physiko-chemische Zustandsänderungen makromolekularer Komplexe, wie etwa Permeabilitätsstörungen, können, wie neuere Experimente vermuten lassen, innerhalb von Minuten bis Stunden repariert oder kompensiert werden. Chromosomenbrüche können ausheilen, wobei die Restitutionszeiten in der gleichen Größenordnung liegen. Auch für Punktmutationen nimmt man in letzter Zeit ein prämutatives, erholungsfähiges Stadium an. Insgesamt kann man auf Grund zahlreicher cytologischer Experimente schließen, daß die meisten dieser intracellulären Erholungsvorgänge spätestens innerhalb eines Tages abgeschlossen sind. Dagegen können sich die Wechselwirkungen der durch zeitlich getrennte Absorptionsereignisse hervorgerufenen Störungen auf geweblicher oder gar organischer Ebene, vor allem bei der Ausbildung von Strahlenspätchäden, über Wochen, Monate und viele Jahre hinziehen.

Alle strahleninduzierten Zustandsänderungen auf den verschiedenen Wirkungsstufen vor dem letzten determinierenden Schritt haben offenbar bestimmte „Aufbauzeiten“ und „Abklingzeiten“, die beide im allgemeinen von der gleichen Größenordnung sind.

Jeder Zustandsänderung kann man vereinfachend eine „charakteristische Dauer“ zuschreiben; eine Wechselwirkung der von verschiedenen Absorptionseignissen ausgelösten Zustandsänderungen kommt nur in Frage, wenn der zeitliche Abstand der Absorptionseignisse nicht größer ist als die charakteristische Dauer der betreffenden Zustandsänderung.

Eine weitere wesentliche Voraussetzung für die Wechselwirkung der von verschiedenen Absorptionseignissen ausgelösten Zustandsänderung ist, daß sich auch die *Volumina*, in denen sie wirksam werden, überlappen. Das schränkt die Möglichkeit eines „physikalischen Zeitfaktors“ erheblich ein, da unmittelbarer Energietransport nur über etwa 100 Å erfolgen und auch der Großteil der für die Strahlenwirkung verantwortlichen freien Radikale innerhalb der Zelle nicht weiter als über Bruchteile eines μ diffundieren kann. Das bedeutet, daß nicht nur für dicht ionisierende Strahlung (bei der ja die

einzelnen Bahnschleifen an sich schon weiter voneinander entfernt sind), sondern auch für *locker ionisierende* Strahlung sehr hohe Dosen nötig sind, damit sich die Beiträge aus verschiedenen Absorptionseignissen so nahe kommen, daß ein primärer Zeitfaktor möglich ist. Zur Veranschaulichung dieser Verhältnisse ist in Abb. 1 der mittlere Abstand einer beliebigen Ionisation von der nächstgelegenen Ionisation eines anderen Absorptionseignisses in Abhängigkeit von der Dosis dargestellt, und zwar für eine dicht und eine locker ionisierende Strahlenart. Damit ist zugleich die Distanz gegeben, über die sich die Wirkung eines

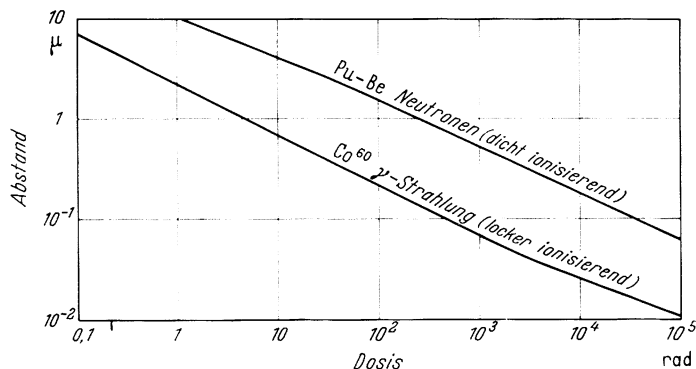


Abb. 1. Mittlerer Abstand einer Ionisation vom nächstgelegenen anderen Absorptionseignis. Die Kurve für konventionelle Röntgenstrahlung zur Tiefentherapie fällt praktisch mit der für ^{60}Co -Gammastrahlung zusammen. Für Strahlung niedriger Energie verschiebt sich die Kurve etwas nach oben, liegt aber nahe der Kurve für ^{60}Co -Gammastrahlung (s. dazu O. HUG und A. KELLERER, Stochastik der Strahlenwirkung, Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966)

Absorptionseignisses ausbreiten muß, damit es überhaupt zu einer Wechselwirkung kommen kann. Es sind nur grob abgeschätzte Werte wiedergegeben, die sich im wesentlichen auf Messungen von ROSSI u. Mitarb. über die Verteilung der lokalen Dichte der absorbierten Energie stützen. Erst im Bereich hoher Dosen also ist eine Wechselwirkung so kurzer Reichweite möglich, wie sie für einen physikalischen Zeitfaktor in Frage kommt.

So kann man etwa der Abb. 1 entnehmen, daß bei einer Wechselwirkungs-Reichweite von beispielsweise 1000 Å und einer charakteristischen Dauer von Bruchteilen einer Sekunde (z. B. 10^{-2} sec) die nötige Mindestdosis etwa 1000 rad für locker ionisierende Strahlung, etwa 100000 rad für dicht ionisierende Strahlung beträgt und die Dosisleistung von der Größenordnung 10^5 bzw. 10^7 rad/sec sein müßte. Nach Abb. 1 muß nämlich die Dosis etwa 1000 bzw. 100000 rad sein, damit ein nennenswerter Teil der Absorptionseignisse um weniger als 1000 Å voneinander entfernt ist, d. h. in die Reichweite der gegenseitigen Wechselwirkung fällt. Eine charakteristische Dauer von 10^{-2} sec bedeutet, daß die Wechselwirkung innerhalb von 10^{-2} sec nach Absorption erfolgen muß; damit aber innerhalb von 10^{-2} sec 1000 bzw. 100000 rad erreicht werden, muß die Dosisleistung 10^5 bzw. 10^7 rad/sec sein. Tritt bei kleineren Dosen und Dosisleistungen ein Zeitfaktor auf, so ist er, wenn nicht schon in komplexeren biologischen Vorgängen, so allenfalls in einer Wechselwirkung relativ langlebiger freier Radikale zu suchen, oder man muß an synergistische Funktionsstörungen in größeren submikroskopischen Strukturelementen denken. Nur wenn, wie etwa bei den Untersuchungen von HUBER und BRASCH et al., wirklich mit höchsten Dosen und Dosisleistungen gearbeitet wird, sollte man von einem physikalischen Zeitfaktor sprechen. Auch zum Problem der Ultrafraktionierung kann man auf diese Weise einige Hinweise gewinnen. Greifen wir ein Resultat aus neueren Untersuchungen von OBERHEUSER u. KÜNDEL heraus. Bei Abtötung von 6 Std alten Drosophilaembryonen durch ultrafraktionierte 15 MeV-Elektronen war bei einer mittleren Dosisleistung von 25 rad/min eine Bestrahlung mit 50 Hz wirksamer als eine solche mit 25 Hz. Das bedeutet nach Abb. 1, da die Einzel-

impulsdosis geringer als 0,02 rad ist, daß sich die für diese unterschiedliche Wirkung verantwortliche Wechselwirkung über mehrere μ ausbreiten muß, und zwar in weniger als 0,04 sec. Da die Natur einer solchen Wechselwirkung unbekannt ist (freie Radikale können kaum über einige μ in der Zelle wandern), ziehen wir der Bezeichnung „physikalischer Zeitfaktor“ im üblichen Sinne den weniger verpflichtenden Begriff „primärer Zeitfaktor“ vor.

Diese Überlegungen zur Rolle der räumlichen und zeitlichen Dichte der Absorptionseignisse erlauben, wenigstens bei einfacheren Formen der zeitlichen Dosisverteilung, gewisse Rückschlüsse auf die Natur der für den Zeitfaktor verantwortlichen rückläufigen Prozesse. Kompliziertere Arten der Dosisverteilung erfordern aber eine detaillierte Analyse. Die Durchsicht des experimentellen Materials zeigt mit aller Deutlichkeit, daß es meist eine vergebliche Mühe ist, die relative Wirksamkeit zweier zeitlich verschiedener Bestrahlungsarten auf die Änderung eines Parameters, wie Gesamtbestrahlungszeit, aktuelle oder mittlere Dosisleistung, Größe und Zahl der Fraktionen oder der bestrahlungsfreien Intervalle, zurückzuführen. Das folgende Schema soll zeigen, daß die Wirksamkeit der Strahlendosis tatsächlich eine Funktion des gesamten Spektrums der zeitlichen Abstände zwischen allen Absorptionseignissen ist. Man kann das jeweilige Muster der zeitlichen Dosisverteilung durch die Wahrscheinlichkeitsverteilung der zeitlichen Abstände zweier zufällig aus der Gesamtdosis herausgegriffener Absorptionseignisse charakterisieren, d.h. durch die Funktion $F(\tau)$, die angibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit zwei Absorptionseignisse einen zeitlichen Abstand haben, der τ nicht überschreitet. $D \cdot F(\tau)$ ist dann der Teil der Gesamtdosis, der durch Absorptionseignisse zustande kommt, die voneinander höchstens den zeitlichen Abstand τ haben, d.h. derjenige Dosisbetrag, der für eine Wechselwirkung der charakteristischen Dauer τ in Frage kommt und den man „Konfluenzdosis“ nennen kann. An Hand der Abb. 1 kann geprüft werden, ob die der Konfluenzdosis entsprechenden räumlichen Abstände der einzelnen Absorptionseignisse tatsächlich eine Wechselwirkung auf der entsprechenden Stufe erlauben.

Die der Verteilungsfunktion $F(\tau)$ zugeordnete Wahrscheinlichkeitsdichte $f(\tau)$ errechnet sich nach der Formel:

$$f(\tau) = \frac{1}{D^2} \int_0^T I(t) \cdot I(t + \tau) dt$$

wobei sich das Integral über die gesamte Bestrahlungszeit erstreckt und $I(t)$ die Dosisleistung in Abhängigkeit von der Zeit und D die Gesamtdosis ist.

Es sei auf eine quantitative Behandlung verzichtet und statt dessen lediglich eine Veranschaulichung gegeben, indem wir die Funktionen $D \cdot F(\tau)$ an je einem Beispiel für die gebräuchlichsten Arten der zeitlichen Dosisverteilung angeben.

In Abb. 2 ist für verschiedene Formen der Protrahierung und Fraktionierung einer gewissen Gesamtdosis — hier 1000 rad verteilt über 10 Tage — die Verteilungsfunktion $F(\tau)$ dargestellt. Man kann daraus also ablesen, wie hoch für eine Wechselwirkung bestimmter charakteristischer Dauer die jeweilige Konfluenzdosis $D \cdot F(\tau)$ ist.

Kurve a bezieht sich auf kontinuierliche Bestrahlung. Offensichtlich ist in diesem Fall keine Wechselwirkung mit kürzerer charakteristischer Dauer als einige Stunden möglich, da dann die Konfluenzdosis praktisch verschwindet; alle rückläufigen Prozesse mit einer Dauer von weniger als einigen Stunden, also alle primären und intracellulären Erholungsvorgänge, kommen voll zur Wirkung.

Anders für fraktionierte Bestrahlung: Kurve b entspricht einer Bestrahlung mit zehn Einzelfraktionen und einer aktuellen Dosisleistung von 100 rad/min. Hier ist die Konfluenzdosis für Wechselwirkungen der charakteristischen Dauer zwischen einer Minute und einigen Stunden gleich 100 rad und damit nicht mehr zu vernachlässigen. Bezüglich langsamer Erholungsprozesse im Bereich von Tagen entspricht Kurve b der Kurve a.

Noch deutlicher wird der Einfluß der Fraktionierung an der Kurve c, die einer Bestrahlung in zwei Einzelfraktionen entspricht. Für diese Bestrahlungsart ist die Konfluenzdosis für Wechselwirkungen der charakteristischen Dauer von Minuten bis zu

Stunden gleich 500 rad. Damit ist der Einfluß der rückläufigen Prozesse mit Dauern zwischen Minuten und Stunden wesentlich eingeschränkt.

Die Kurven d und e schließlich entsprechen den Kurven b und c bis auf die aktuelle Dosisleistung, die nun mit 10^4 rad/min angesetzt ist. Für diese Fälle ist die Konfluenzdosis für Wechselwirkungen innerhalb von Bruchteilen einer Sekunde bereits gleich 100 bzw. 500 rad. Die Erhöhung der aktuellen Dosisleistung führt also dazu, daß schon

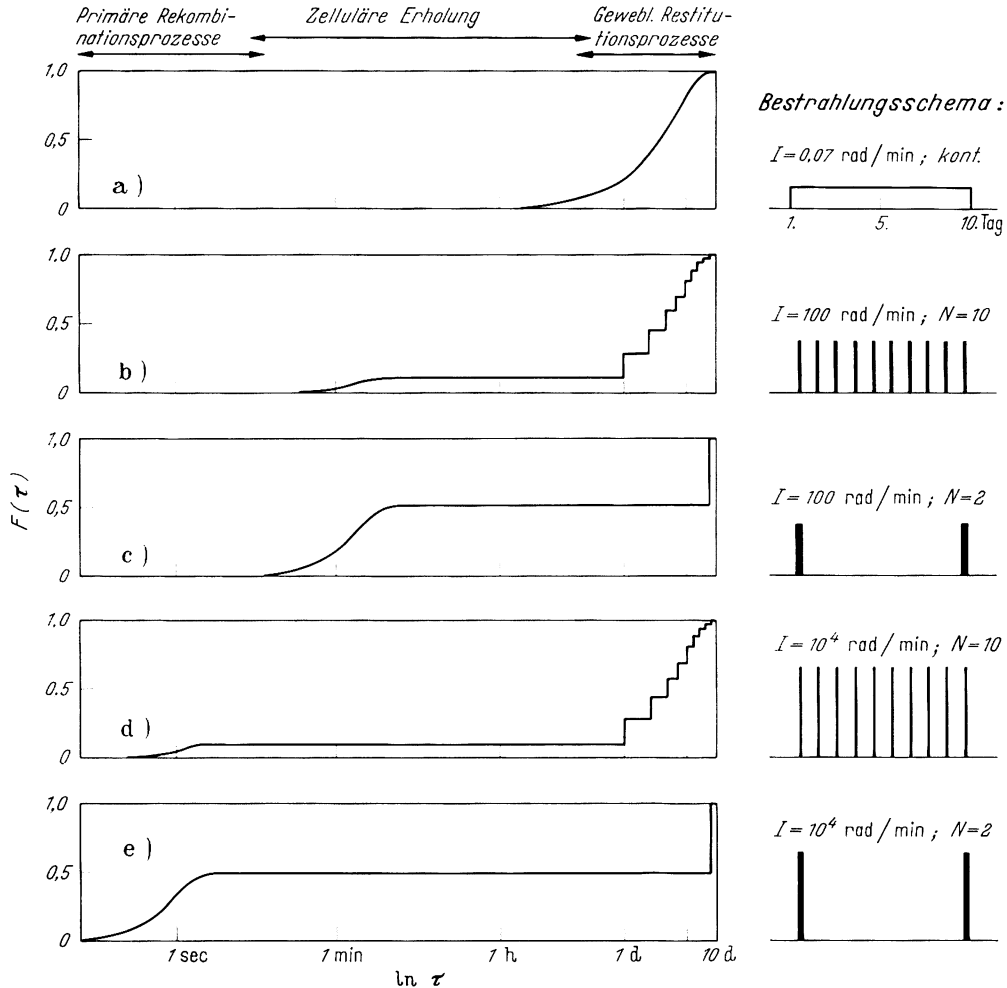


Abb. 2. $F(\tau)$ für verschiedene zeitliche Verteilung einer Dosis von 1000 rad innerhalb von 10 Tagen (berechnet nach der Definition auf S. 276)

sehr schnelle rückläufige Prozesse mehr oder minder stark ausgeschaltet werden. Für charakteristische Dauern von mehr als einigen Minuten sind die Kurven aber unabhängig von der aktuellen Dosisleistung. Der Vergleich der Kurven d und c zeigt insbesondere, daß, wenn nicht sehr schnelle rückläufige Prozesse entscheidend sind, bei gleicher Gesamtbestrahlungszeit eine Fraktionierung mit geringerer aktueller Dosisleistung durchaus wirksamer als eine Fraktionierung mit höherer aktueller Dosisleistung und größerer Zahl der Einzelfraktionen sein kann. In diesem Fall wirkt also die Bestrahlung mit geringerer aktueller Dosisleistung, als sei sie zeitlich konzentrierter. Dies ist wichtig für die Beurteilung mancher experimenteller Untersuchungen.

Eine zweite allgemeine Feststellung kann an Hand dieser Kurven gemacht werden. Mit zunehmender Zahl der Fraktionen wird ganz allgemein die Bedeutung der aktuellen

Dosisleistung abnehmen, weil dabei die Konfluenzdosis für charakteristische Dauern τ , die gegen die Gesamtdauer der Bestrahlung klein sind, abnimmt. So mag für ein bestimmtes Dosisleistungsverhältnis bei Einzeitbestrahlung ein Zeitfaktor auftreten, während bei Aufspaltung der Einzeldosen in mehrere getrennte Portionen die aktuelle Dosisleistung keine Rolle mehr spielt. Dies ist der Grund dafür, daß bei den heute in der Therapie üblichen, hoch fraktionierten Bestrahlungen die Protrahierung von untergeordneter Bedeutung ist, und man daher im wesentlichen nur den Fraktionierungsfaktor zu diskutieren braucht (s. klinischer Teil).

2. Allgemeiner mathematischer Ansatz

a) Die Kinetik der Strahlenwirkung

Wie bereits einleitend erwähnt, ging die Treffertheorie anfangs von der vereinfachenden Annahme aus, daß eine Testreaktion dann eintritt, wenn ein oder mehrere irreversibel wirkende Trefferereignisse in den empfindlichen Bereichen der biologischen Einheit erfolgt sind; die vitalen Systeme wurden zunächst als ruhend betrachtet. Es bereitete dann erhebliche Schwierigkeiten, nachträglich den Zeitfaktor in den treffertheoretischen Formalismus einzubauen. Während es lange Zeit als gesichert gelten konnte, daß Strahlenwirkungen, die nach einer Exponentialfunktion verlaufen und als Eintreffervorgänge gedeutet wurden, keinerlei Abhängigkeit von der zeitlichen Dosisverteilung aufweisen, wurde es bald notwendig anzunehmen, daß bei Mehrtreffervorgängen die einzelnen Trefferereignisse — solange das irreversible letzte noch nicht eingetreten ist — reversibel sind. SWANN und DEL ROSARIO behandelten mathematisch den Fall eines Zweitreffervorgangs und nahmen an, daß die Wirkung des ersten Treffers vor Eintritt des zweiten Treffers abklingen kann, wobei die Abklingzeiten exponentiell verteilt sind. Sie gelangten zu folgender Gleichung für den Bruchteil $\frac{N}{N_0}$ der bei der Dosis D Überlebenden:

$$\frac{N}{N_0} = \frac{(a-b) \left(b + \frac{\lambda}{2}\right)}{2b \left(b - \frac{\lambda}{2}\right)} \left(\frac{e^{-(a-b)t}}{a-b} - \frac{e^{-(a+b)t}}{a+b} \right), \quad \text{wobei:} \quad \begin{aligned} a &= \alpha D + \frac{\lambda}{2} \\ b &= \left(\alpha D \lambda + \frac{\lambda^2}{4} \right)^{\frac{1}{2}} \end{aligned}$$

α formales kritisches Volumen, λ Erholungskonstante, t Bestrahlungszeit.

Diese Beziehung ist trotz der sehr speziellen Voraussetzungen so kompliziert, daß sie kaum zu handhaben ist. Aus diesem Grunde nahmen RAJEWSKY und DÄNZER vereinfachend an, daß der Testeffekt genau dann eintritt, wenn n Treffer innerhalb eines bestimmten Zeitraumes τ erfolgen, weil die Wirkung eines jeden Einzeltreffers nur für diese scharf begrenzte Zeit bestehen bleibt. Ihre Formel für den Fall $n=2$ lautet:

$$\frac{N}{N_0} = 1 - e^{-\alpha I t} \left[1 + \alpha I t + \sum_r \frac{(\alpha I t)^r}{r!} \left(1 - (r-1) \frac{\tau}{t} \right)^r \right]$$

Die Summation erfolgt dabei über alle $r > 1$ mit $1 - (r-1) \frac{\tau}{t} > 0$.

DITTRICH leitete dann die Lösung für beliebiges n ab.

Mit dem Ziel, bei der Interpretation der Dosiswirkungsbeziehungen die den vitalen Objekten innewohnende Kinetik und die Kinetik strahleninduzierter Vorgänge von Anfang an zu berücksichtigen, haben HUG und KELLERER und KELLERER und HUG einen generellen Formalismus vorgeschlagen, der gerade für die Erfassung des Zeitfaktors brauchbar zu sein scheint. Bei einer Zelle, als einem bewegten System, kann allenfalls in der Ruhe des Fließgleichgewichtes eine statische Behandlung erlaubt sein. Das Verständnis einer von außen gesetzten Störung des Ablaufs aber ist nur möglich bei Kenntnis der innewohnenden Prozesse. Will man also die Strahlenwirkung auf ein solches System

beschreiben, so erfordert das eine Reihe von Gleichungen, die sowohl die physiologischen als auch die strahleninduzierten Abläufe wiedergeben. Man kann den physiologischen und den strahleninduzierten Zuständen der Einheiten einer Population ein Netz von Zustandspunkten zuordnen. Jedem dieser Punkte entspricht eine Besetzungszahl, die angibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Einheit sich gerade in diesem Zustand befindet, oder anders gesagt, welcher Prozentsatz einer Population in diesem Zustand ist. Bestimmt werden diese Besetzungszahlen durch die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Punkten. Wir bauen dabei das Punktenetz so auf, daß die horizontalen Übergänge den physiologischen Zustandsänderungen (molekularen oder cellulären Umsätzen) entsprechen, die vertikalen den durch die Bestrahlung erzeugten Zustandsänderungen (Abb. 3a).

Wählen wir als einfachstes Beispiel und um den Anschluß an die Treffertheorie zu wahren, den sog. Mehrtrefferansatz, so stellen die Zustände mit bestimmten Trefferzahlen eine Kette übereinanderliegender Punkte dar. Vom untersten Punkt, dem Ausgangszustand, gehen die Einheiten in den darüberliegenden Zustand „1-Treffer“ über, wenn sie zum ersten Mal getroffen werden. Von da können sie dann durch weitere Trefferereignisse schließlich den Zustand „ n -Treffer“ erreichen, der dem Eintritt der Testreaktion entspricht (Abb. 3b).

α_i ist dabei der auf die Dosis einbezogene Übergangskoeffizient von Punkt zu Punkt.

Die Abhängigkeit der Besetzungszahlen x_i von der Zeit und — bei festgehaltener oder in ihrem zeitlichen Verlauf bekannter Dosisleistung I — von der Dosis bestimmt die entsprechende Dosiseffektkurve.

Analytisch wird ein solcher Vorgang durch ein System linearer Differentialgleichungen beschrieben. Anschaulicher, bequemer niederzuschreiben und leichter in die Sprache automatischer Rechner zu übersetzen ist die Rechnung, wenn man die Matrixschreibweise benutzt. Über die Größe der einzelnen Übergangswahrscheinlichkeiten kann man von vornherein keine Aussagen machen; nur wenn man sie einander gleichsetzt, erhält man die sog. Mehrtrefferkurven nach BLAU und ALTENBURGER. Ähnlich spezielle Annahmen führen zu den sog. Mehrbereichskurven.

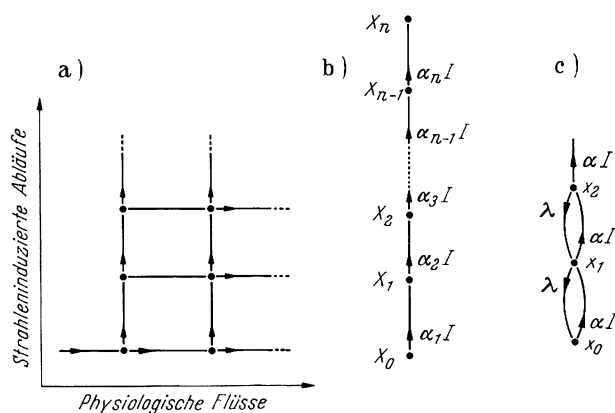


Abb. 3. a Allgemeines Schema zur Darstellung strahleninduzierter und physiologischer Abläufe. b Schema eines Mehrtreffervorganges, unter Vernachlässigung der physiologischen Abläufe. c Schema eines 3-Treffervorganges unter Berücksichtigung rüchläufiger Prozesse

b) Berücksichtigung des Zeitfaktors im mathematischen Modell

Ist die Schädigung auf irgendeiner Stufe der zum Endeffekt führenden Ursachenkette reversibel, so verringert sich die Wirkung einer Strahlendosis mit Verlängerung der Bestrahlungszeit. Rekombinationsvorgänge können in dem graphischen Schema durch nach unten gerichtete Pfeile symbolisiert und durch entsprechende Übergangskoeffizienten in die mathematische Analyse eingeschlossen werden.

Man kann auf die analytische Lösung der zugeordneten Gleichungen verzichten und das graphische Schema eines beliebigen Ansatzes in das Schaltschema eines Analogrechners übersetzen. Als Beispiel sei die Erweiterung des Ansatzes von SWANN und DEL ROSARIO auf einen Dreitreffervorgang gewählt. Das graphische Schema dafür ist in der Abb. 3c dargestellt. Die Zwischenstadien der Schädigung sind reversibel; die

Rekombinationskonstante ist mit λ bezeichnet. Die entsprechende Matrixgleichung für diesen Fall hat die Form

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x_0 \\ x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\alpha I & \lambda & 0 \\ \alpha I & -\alpha I & \lambda \\ 0 & \alpha I & -\alpha I \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_0 \\ x_1 \\ x_2 \end{pmatrix}$$

und die Dosiswirkungskurven lassen sich unmittelbar vom Analogrechner aufzeichnen.

Die halblogarithmische Darstellung dieser Kurven in Abb. 4 zeigt, daß sich die Dosiswirkungskurven nach einer anfänglichen „Schulter“ einer Exponentialfunktion anschmiegen, und daß sich mit abnehmender Dosisleistung die Schulter und damit die „Extrapolationsnummer“¹ verringert bei gleichzeitiger Verflachung des gesamten Kurvenverlaufs. Dies ist auch der Fall bei Ungleichheit der Übergangskoeffizienten oder Re-

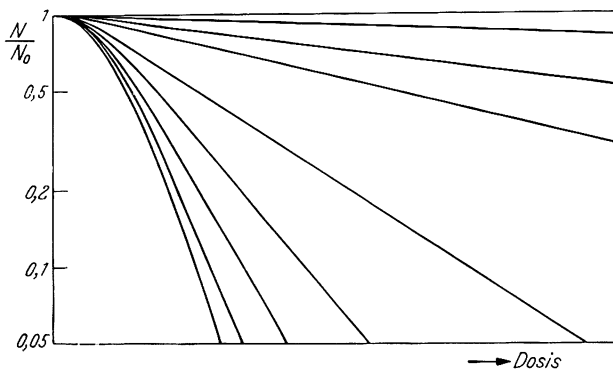


Abb. 4

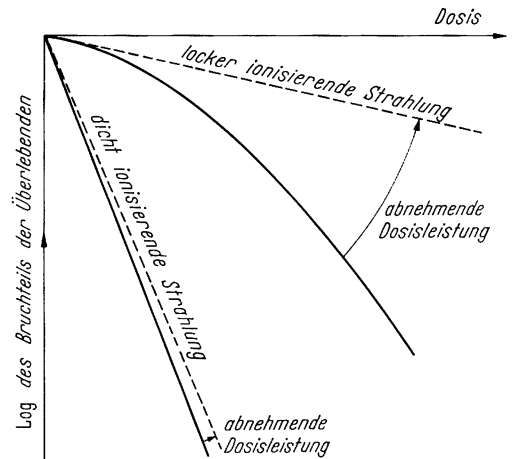


Abb. 5

Abb. 4. Dosiswirkungskurven für einen 3-Treffer-Vorgang unter Berücksichtigung rückläufiger Prozesse (nach dem Schema der Abb. 3c, mittels des Analogrechners gewonnene Kurven; die Kurven gehören von unten nach oben zu den Werten: $\frac{\alpha I}{\lambda} = \infty, 1, 0.32, 0.15, 0.075, 0.032, 0.015, 0.0075$). (KELLERER UND HUG)

Abb. 5. Vor allem aus strahlencytologischen Studien abgeleitetes Schema des Zeitfaktors bei locker und bei dicht ionisierenden Strahlen. (Nach Report of the RBE Committee to the International Commissions on Radiological Protection and on Radiological Units and Measurements, p. 357—384)

kombinationskonstanten. Es besteht also die Möglichkeit, daß manche der als Eintrefferkurven interpretierten, exponentiellen Dosiswirkungskurven in Wirklichkeit auf einer durch rückläufige Prozesse gehemmten Kumulation der Wirkung mehrerer Trefferereignisse beruhen.

Der spezielle Fall, daß sich exponentielle Dosiswirkungskurven ergeben, wenn die Erholungszeit klein gegenüber dem mittleren zeitlichen Abstand zweier Treffer ist, wurde bereits von DITTRICH und von SOMMERMEYER diskutiert.

Ermittelt man die Lösungskurven für einige spezielle Fälle des oben angegebenen Ansatzes, so zeigt sich auch ohne Einschluß des Zeitfaktors, daß scheinbare Mehrtrefferkurven und Mehrbereichskurven auf mannigfaltige Weise zustande kommen können; um so weniger kann man, wenn man auch noch den komplizierenden Zeitfaktor berücksichtigt, aus einem Kurvenverlauf auf den Inaktivierungsmodus schließen.

Aus Abb. 4 können die Zeitfaktoren in Abhängigkeit von der Dosisleistung und der Geschwindigkeit der rückläufigen Prozesse abgelesen werden. Es ergibt sich dabei, daß

¹ Verlängert man den geradlinigen Endteil einer halblogarithmischen Dosiswirkungskurve bis zur Ordinate, so gibt der Schnittpunkt mit dieser die Extrapolationsnummer an; sie wurde früher mit der Zahl der Trefferbereiche gleichgesetzt.

der Zeitfaktor nicht nur von $\alpha I/\lambda$, sondern auch vom Grad des Effektes abhängt. Tatsächlich ist diese Abhängigkeit meist ausgeprägter, als es aus der Abb. 4 hervorgeht. Dies erklärt sich dadurch, daß bisher alle Schädigungsschritte vor dem Endzustand als reversibel angesehen wurden. Eine irreversible Komponente der Strahlenwirkung, wie sie in vielen Experimenten zutage tritt, bestimmt vor allem den Verlauf des Anfangsteils der Dosiswirkungskurven. Die Kombination reversibler und irreversibler Veränderungen läßt sich am besten verstehen, wenn man zunächst von der cellulären Wirkung dicht ionisierender Strahlen ausgeht, bei der die irreversible Komponente bestimmend ist.

c) Die reversible und die irreversible Komponente der Strahlenwirkung

Viele celluläre Strahleneffekte, die bei Einwirkung locker ionisierender Strahlen eine sigmoide Dosisbeziehung aufweisen, gehorchen bei dicht ionisierenden Strahlen einer Exponentialfunktion (BARENSEN u. BEUSKER; BARENSEN et al.) und sind nicht oder wenig von der zeitlichen Dosisverteilung abhängig (Abb. 5). Dies ergibt sich im theoretischen Modell, wenn man berücksichtigt, daß bestimmte Effekte, die bei locker ionisierender Strahlung erst nach dem Zusammenwirken mehrerer zeitlich getrennter Absorptionsereignisse zustande kommen, schon durch den Durchgang eines einzelnen dicht ionisierenden Teilchens ausgelöst werden können. In der Matrixformulierung drückt sich dies dadurch aus, daß weiter unterhalb der Diagonalen stehende Übergangskoeffizienten auftreten. Graphisch läßt es sich durch aufwärtsgerichtete Verbindungslinien darstellen, die weiter voneinander entfernte Zustandspunkte verbinden. Die reversiblen Zwischenschritte werden dabei also übersprungen und der durch sie bedingte Zeitfaktor wird ausgeschaltet.

Die Lösungskurven erhalten dann eine Form, die kleineren Trefferzahlen entspricht als bei locker ionisierender Strahlung. Nach den klassischen Mehrtreffer- und Mehrbereichsansätzen geht die Wirksamkeit der Strahlung sowohl für sehr kleine Dosen als auch für sehr kleine Dosisleistungen gegen Null. Im Experiment jedoch, beispielsweise bei der Inaktivierung von Zellkulturen, beginnen auch Dosiswirkungskurven für locker ionisierende Strahlen häufig mit einer endlichen Neigung (s. Abb. 5). Dies kann nunmehr dadurch erklärt werden, daß ein Teil der Gesamtwirkung durch Eintrefferereignisse zustande kommt. Man hat dabei insbesondere an die Wirkung der dicht ionisierenden Deltastrahlen zu denken. Schließt man in die der jeweiligen Strahlenart entsprechende Übergangsmatrix auch rückläufige Glieder ein, so zeigt sich, daß die Dosiswirkungskurven sich im Einklang mit der Erfahrung bei Protrahierung oder Fraktionierung der Exponentialfunktion annähern, die sie im Anfangspunkt tangiert.

Statt von Eintreffer- oder Mehrtrefferanteil der Strahlenwirkung zu sprechen, kann man dann auch rein formal von einer reversiblen und irreversiblen Komponente des Strahlenschadens sprechen, wobei jene bei locker ionisierenden, diese bei dicht ionisierenden Strahlen überwiegt. Die irreversible Komponente ist für die exponentielle Form oder den exponentiellen Anfangsteil der Dosiswirkungskurve verantwortlich, während die reversible Komponente die sigmoide Form der Dosiswirkungskurve bedingt. Die sigmoide Form der Dosiswirkungskurve ist ja Ausdruck einer allmählich akkumulierten Schädigung, und nur in diesem Fall können rückläufige Prozesse eine Rolle spielen. Der reversible Anteil kann durch Verringerung der Dosisleistung bzw. Verlängerung der Bestrahlungszeit beliebig verkleinert werden. Der irreversible Anteil zeigt im allgemeinen keinen Einfluß des Zeitfaktors. Schematisch werden diese Verhältnisse durch Abb. 5 wiedergegeben, die den geringeren Einfluß des Zeitfaktors bei dicht ionisierenden Strahlen dem ausgeprägten Zeitfaktor bei locker ionisierender Strahlung gegenüberstellt. Der obige Ansatz bezieht sich auf einfache Protrahierung. Im Fall protrahiert-fraktionierter Bestrahlung kompliziert sich das Bild, wie auf S. 277 beschrieben. Dort wird auch erläutert, unter welchen Umständen die Protrahierung von Bedeutung sein kann.

d) Die verschiedenen Wirkungsstufen, auf denen es zu einem Zeitfaktor kommen kann

Entsprechend dem in Abschnitt I Gesagten kann auf den verschiedenen kausal hintereinander liegenden Stufen strahleninduzierter Störungen eine Wechselwirkung stattfinden, die einen Zeitfaktor bedingt. Man pflegt dann zwar von einem „Mehrtreffervorgang“ zu sprechen, sollte aber lieber, wenn man sich nicht ausdrücklich auf die quantenhafte Natur der Energieabsorption bezieht, die allgemeinere Bezeichnung „Reaktion höherer Ordnung“ benutzen. Das formale Schema ist auf den verschiedenen Stufen gleich gut anwendbar.

Eine Reaktion hängt um so stärker von der Konzentration der Reaktanten (z. B. der freien Radikale) ab, je höher ihre Ordnung ist. Es ist dann zu erwarten, daß der Zeitfaktor mit abnehmender Dosisleistung ansteigt. Jedoch kann dieser Zeitfaktor überdeckt werden, wenn auch die gegenläufigen Prozesse von höherer Ordnung sind.

Solche gegenläufigen Prozesse höherer Ordnung spielen vor allem bei höchster Dosisleistung eine Rolle, wenn nämlich, gemäß den Ausführungen auf S. 275, direkte Wechselwirkungen zwischen physikalisch angeregten Zuständen oder zwischen den primären freien Radikalen zur gegenseitigen Löschung führen können. Dementsprechend ist für höchste Dosisleistungen ein umgekehrter Zeitfaktor zu erwarten, und er ist auch tatsächlich beobachtet worden.

So steigt auf Grund der gegenseitigen Reaktion der strahleninduzierten freien Radikale die H_2O_2 -Konzentration in bestrahltem Wasser nicht proportional der Dosisleistung an (GIORMLEY). Analoges gilt sicher für andere anorganische Radikale, und entsprechende Vorgänge sind selbst für so relativ komplexe Vorgänge wie die Polymerisation von Vinyl-Monomeren nachgewiesen worden (DAINTON). Ein Vinyl-Monomeres reagiert mit einem freien Radikal und wird dadurch befähigt, mit weiteren Monomeren zu reagieren und so zu polymerisieren. Diese Kettenreaktion wird aber durch das Auftreffen auf ein anderes freies Radikal beendet, so daß der Zeitfaktor mit steigender Dosisleistung wächst. Eine wesentliche Rolle kann bei extremer Dosisleistung auch die Tatsache spielen, daß die dann auftretende Sauerstoffverarmung den Strahleneffekt verringert.

HUBER u. BRASCH et al. konnten unter anderem nachweisen, daß die Strahlenwirkung auf Ergosterin, Casein, Eialbumin, Butan und Heptan, Styran, Ricinusöl, Tungöl, Holzöl, Aceton, Hämoglobin und pflanzliche Gewebe bei hoher Dosisleistung stark abfällt.

Die sehr speziellen Bedingungen der räumlichen und zeitlichen Dichte der Absorptionsereignisse, die für eine Wechselwirkung auf primärer physiko-chemischer Ebene gegeben sein müssen, wurden bereits besprochen. Für strahlenchemische Reaktionen scheint ein Zeitfaktor demnach vor allem von Bedeutung zu sein, wenn entweder die Dosen und Dosisleistungen extrem hoch sind oder die Lebensdauer der für die Wirkung verantwortlichen freien Radikale als sehr groß angenommen werden darf (LOTZ, HÖFER).

Bei den meisten Zeitfaktorexperimenten zur biologischen Strahlenwirkung sind dagegen die Dosen und Dosisleistungen so gering, daß die besprochenen komplizierten Wechselwirkungen verschiedener Absorptionsereignisse auf der physiko-chemischen Ebene zu vernachlässigen sind. Zu den oben besprochenen *Rekombinationsvorgängen* physikalischer und chemischer Art, die man sich auch in einem toten System denken kann, kommen solche mehr biologischer Art an strahlengeschädigten komplexeren Strukturen und Funktionen. Auch das läßt sich im graphischen Schema symbolisieren und zwar durch abwärtsgerichtete Übergänge. Dazu aber kommt die *Restitution* geschädigter Einheiten im Zuge molekularer und cellulärer Umsätze.

e) Berücksichtigung der spontanen physiologischen Abläufe

Der physiologische Fluß molekularer oder cellulärer Einheiten in einem Organismus läßt sich in unserem Schema durch horizontal angeordnete Reihen von Zustandspunkten mit den zugehörigen Übergangswahrscheinlichkeiten beschreiben. Dabei entsprechen die Zustandspunkte innerhalb einer Stoffwechselkette den Anfangs-, Zwischen- und Endprodukten, bei einer Zellpopulation den verschiedenen Stadien des Mitoseablaufs oder bei einem Mausergewebe den Differenzierungsstadien und Zellarten, von denen eine

aus der anderen hervorgeht. Auch Rückkopplungsvorgänge und Regelmechanismen lassen sich in solchen zweidimensionalen Flußsystemen darstellen.

Insbesondere ergibt sich in einem solchen Modell unmittelbar, daß immer dann, wenn die bestrahlten Objekte eine Reihe verschieden empfindlicher Phasen durchlaufen, ein bestimmtes Optimum der zeitlichen Verteilung der Dosis resultiert, so daß bei Unterschreitung einer gewissen Bestrahlungszeit die Wirksamkeit einer Strahlendosis abnimmt, wie dies den alten Beobachtungen an Mausergeweben entspricht.

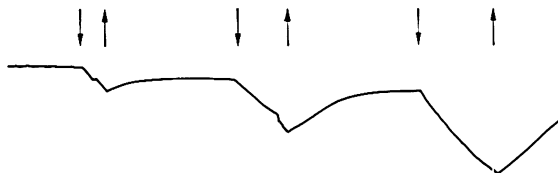


Abb. 6. Verlauf der Lumineszenz von Leuchtbakterienkolonien (Bact. phosphorescens) bei wiederholter Bestrahlung mit 16000 R/min. Abfall der Lichtintensität unter 1, 2 und 3 min langer Bestrahlung ($\downarrow \uparrow$) bis auf ca. 45% des Ausgangswertes und partielle Erholung in den Pausen mit Einstellung eines jeweils niedrigeren stationären Zustandes. (HUG, unveröffentlicht)

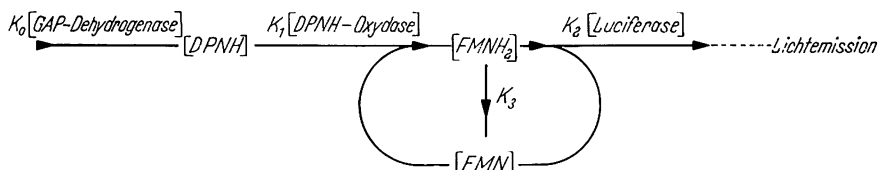


Abb. 7. Reaktionsschema der Biolumineszenz (Leuchtbakterien). *GAP* = Glycerinaldehydphosphat; *DPN* = Diphosphorpyridinnucleotid; *FMN* = Flavinmononucleotid = Luciferin; K_0, K_1, K_2, K_3 Geschwindigkeitskonstanten der entsprechenden Fermentreaktionen. (KELLERER und HUG)

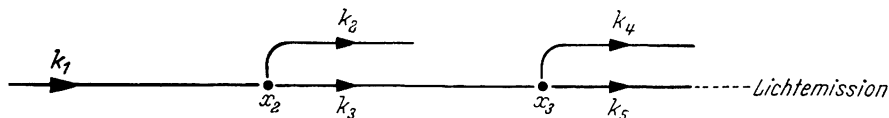


Abb. 8a. Vereinfachtes Schema der Enzymkette der Biolumineszenz. $x_2 = [DPNH], x_3 = [FMNH_2], k_1 = C_1 \cdot [GAP\text{-Dehydr.}] \cdot [DPN], k_3 = C_3 \cdot [DPNH\text{-Oxyd.}] \cdot [FMN], k_5 = C_5 \cdot [O_2] \cdot [RCHO] \cdot [Luciferase], C_i$, Geschwindigkeitskonstanten

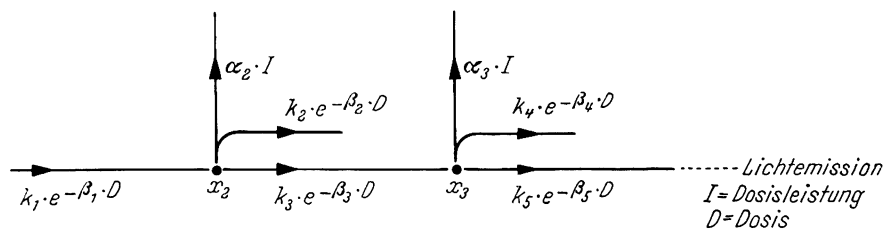


Abb. 8b. Das der Abb. 8a entsprechende Schema unter Berücksichtigung der Strahlenwirkung

Ein Beispiel für die Strahlenwirkung auf ein kinetisches System sind die von HUG und WOLF und HARDER und HUG durchgeführten Studien an Leuchtbakterien. Wie Abb. 6 zeigt, fällt unter Bestrahlung die Lichtintensität ab. Nach Ende der Bestrahlung steigt sie wieder an, doch ist nur ein Teil der Schädigung reversibel. Der nach Abschluß der Erholung erreichte stationäre Zustand liegt tiefer als der ursprüngliche. Man kann diese Vorgänge auf Grund des Schemas der zugrunde liegenden Enzymkette (Abb. 7) verstehen.

Das Reaktionsschema vereinfacht sich, wenn man berücksichtigt, daß sowohl $[DPN]$ groß ist gegen $[DPNH]$ als auch $[FMN]$ gegen $[FMNH_2]$. Der Weg des reduzierenden Wasserstoffs in der chemischen Reaktionskette ist dann durch das graphische Schema der Abb. 8a dargestellt. Dieser Ansatz entspricht dem Fall des stationären Gleichgewichts.

Die gemessene Lichtintensität ist proportional der Größe $k_5 x_3$. Um einen allgemeinen Ansatz für das Verhalten des Systems unter Bestrahlung zu gewinnen, kann man annehmen, daß sowohl die die Reaktionskonstanten bestimmenden Fermente als auch die Substrate sich unter Bestrahlung nach einem Eintreffervorgang vermindern. Dann nimmt das graphische Schema die in Abb. 8b dargestellte Form an. Dem entspricht die Matrixgleichung:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} 1 \\ x_2 \\ x_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ k_1 \cdot e^{-\beta_1 \cdot D} & -\alpha_2 \cdot I - k_2 \cdot e^{-\beta_1 \cdot D} - k_3 \cdot e^{-\beta_3 \cdot D} & 0 \\ 0 & k_3 \cdot e^{-\beta_3 \cdot D} & -\alpha_3 \cdot I - k_4 \cdot e^{-\beta_4 \cdot D} - k_5 \cdot e^{-\beta_5 \cdot D} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ x_2 \\ x_3 \end{pmatrix}$$

die — einem Analogrechner zugeführt — Kurvenverläufe ergibt, die mit den experimentellen Beobachtungen übereinstimmen. Dabei entspricht der irreversiblen Schädigung die Verminderung der die Reaktionskonstanten bestimmenden Fermente, während die reversible Komponente des Schadens der Verminderung der Substrate entspricht.

Der Ansatz enthält zu viele Freiheitsgrade, als daß bisher mit Sicherheit die Empfindlichkeit der einzelnen Komponenten ermittelt werden konnte. In den vereinfachenden Ansätzen von HUG und WOLF und HARDER und HUG, die Spezialfällen der obigen Gleichung entsprechen, wurde jedoch auch eine numerische Behandlung des Problems gegeben.

3. Mathematische Modelle für komplexere Strahlenreaktionen

Der Verlauf der Erholung wird im allgemeinen dadurch getestet, daß man Tiere mit einer subkritischen Dosis bestrahlt und in verschiedenen Zeitpunkten nach Bestrahlung bestimmt, um welchen Betrag die Dosis, die nunmehr noch nötig ist, um den Testeffekt zu erreichen, geringer ist als ohne Vorbestrahlung. Diese Differenz kann man „Residualdosis“ nennen, wobei man sich vorstellt, daß Erholungsvorgänge so wirken, als ob nur noch dieser Teilbetrag der Vorbestrahlungsdosis zu diesem Zeitpunkt „vorhanden“ sei. Selbstverständlich gilt das nur in bezug auf den jeweiligen getesteten Effekt. Bezieht man sich aber konsequent auf einen bestimmten Effekt, so ist der Begriff der Residualdosis eine nützliche Hilfsgröße für quantitative Überlegungen über den zeitlichen Verlauf der Erholung. Diesen theoretischen Überlegungen entspricht die „Sättigungsmethode“ nach KINGERY und PFAHLER.

Beobachtungen an totalbestrahlten Tieren verschiedener Species legen die Annahme nahe, daß das Abklingen der Schädigung bzw. der Residualdosis für jede Tierart in charakteristischer Weise erfolgt. Es ist zwar im allgemeinen nur in grober Näherung möglich, diese experimentell bestimmten Kurven durch einfache mathematische Funktionen auszudrücken; man pflegt aber für praktische Berechnungen solche Vereinfachungen zu wählen. Aus den Erholungskurven kann auf den Betrag der Residualdosis während und nach zeitlich ausgedehnter Bestrahlung geschlossen werden. Dafür wird vereinfachend angenommen, daß die Form der Erholungskurve unabhängig von der Höhe der Anfangsdosis sei. Wegen dieser Annahme pflegt man diesen Ansatz und die daraus abgeleiteten Formeln als „lineares Modell“ zu bezeichnen. Daraus folgt, daß die zur Zeit t wirksame Residualdosis gleich $D \cdot \Phi(t)$ ist, wenn zur Zeit $t=0$ die Dosis D zugeführt wurde. $\Phi(t)$ bezeichnet in diesem Ausdruck die „Erholungsfunktion“ oder „Impulsfunktion“, wie sie SACHER nennt. Mit der Zusatzannahme, daß sich die wirksamen Dosen, die von den einzelnen Zeitpunkten der Bestrahlung herrühren, einfach addieren, erhalten wir für die gesamte zur Zeit t akkumulierte Dosis den Ausdruck:

$$D_k = \int_0^t I(\tau) \cdot \Phi(t-\tau) d\tau, \quad I(\tau) \text{ Dosisleistung zur Zeit } \tau.$$

Diese Formel gilt für beliebige zeitliche Verteilung der Dosis. Praktisch wichtig ist aber vor allem der Fall kontinuierlicher Bestrahlung; dann vereinfacht sich die Formel zu:

$$D_k = I \int_0^t \Phi(\tau) d\tau.$$

Die Funktion $\int_0^t \Phi(\tau) d\tau$ wurde ebenfalls experimentell bestimmt (SACHER 1958) und wird als Kumulationsfunktion bezeichnet. Sie ist das Integral der Impulsfunktion.

Die vorstehenden Überlegungen ermöglichen das Verständnis des aus der Photochemie stammenden Schwarzschild'schen Ansatzes. Historisch kam man auf diesen Ansatz, indem man, um den Zeitfaktor zu berücksichtigen, das einfache Bunsen-Roskoesche Gesetz, nach dem die wirksame Dosis durch $D_k = It$ gegeben ist, durch die Beziehung $D_k = I \cdot t^\alpha$ ($0 < \alpha < 1$) ersetzte.

Hat man es mit fraktionierter Bestrahlung zu tun und ersetzt man in der Schwarzschild'schen Formel die Zeit t durch die Anzahl der Tage, die zwischen der ersten und der letzten Bestrahlung liegen, so erhält man die Formel, die der in III, 1 und im klinischen Teil ausführlicher besprochenen „Strandquist-Geraden“ entspricht. Die dem Schwarzschild'schen Ansatz entsprechende Erholungsfunktion hat die Form $\Phi(t) = ct^{\alpha-1}$. Sie wird also unendlich, wenn t gegen Null geht, und das führt zu Widersprüchen, die sich beispielsweise in der Strandquist-Darstellung darin ausdrücken, daß der Punkt für die Einzeitbestrahlung willkürlich auf 8 Std festgelegt werden muß.

Wegen dieser Inkonsistenz des Schwarzschild'schen Ansatzes wird im allgemeinen, und insbesondere bei Mortalitätsuntersuchungen, der sog. Blairsche Ansatz vorgezogen.

Wie in II, 2, c erwähnt, kann die Strahlenwirkung formal in eine reversible und eine irreversible Komponente aufgespalten werden. Der Blairsche Ansatz besteht dann darin, daß die Erholungsgeschwindigkeit in jedem Moment der reversiblen Komponente der kumulierten Dosis proportional ist. Mit anderen Worten, die Blairsche Form der Erholungskurve ist exponentiell unter Berücksichtigung einer irreversiblen Komponente:

$$\Phi(t) = a_{\text{rev}} \cdot e^{-\beta t} + a_{\text{irrev}}.$$

Dabei ist β die Erholungskonstante, a_{rev} ein Maß für den reversiblen und a_{irrev} ein Maß für den irreversiblen Anteil des Schadens, und die Kumulationsfunktion hat dementsprechend die Form:

$$D_k(t) = I \int_0^t \Phi(\tau) d\tau = a_{\text{rev}} \cdot \frac{I}{\beta} (1 - e^{-\beta t}) + a_{\text{irrev}} \cdot I \cdot t.$$

Das heißt insbesondere, daß sich unter Bestrahlung ein „steady state“ der Schädigung einstellen kann, solange die irreversible Schädigung vernachlässigbar ist. Spielt die irreversible Komponente eine Rolle, so trägt sie nach einer gewissen Zeit allein zur Erhöhung der kumulierten Dosis bei.

Man muß sich bewußt sein, daß das beschriebene lineare Modell nur in einem gewissen Dosis- und Dosisleistungsbereich bedingt anwendbar ist. Wie im experimentellen Teil gezeigt, weichen die beobachteten Erholungsvorgänge oft erheblich von dem Blairschen oder Schwarzschild'schen Ansatz ab. Darüber hinaus zeigt sich immer wieder, daß auch die Erholungskonstante von der Höhe der Dosis abhängt (STORER 1961), und daß sich das Verhältnis von reversibler Schädigungskomponente zu irreversibler mit wachsender Dosis verändert, wie dies ja auch nach dem in II, 2 Gesagten zu erwarten ist.

Die bisherigen Untersuchungen sind aber noch so lückenhaft, daß auch übermäßig vereinfachte Ansätze einen gewissen heuristischen Wert haben.

III. Experimenteller Teil

1. Celluläre Strahlenwirkungen

Bei der Strahlenwirkung auf die Zelle kann, außer dem primären Zeitfaktor, der auch in einem ruhenden System vorstellbar ist, eine Reihe vitaler Prozesse die Abhängigkeit von der zeitlichen Dosisverteilung bedingen. Energie- und Stoffumsatz, Wachstum und Teilung der Zelle sind strahlenempfindliche Vorgänge, und sowohl die Ausbildung eines Strahlenschadens als auch die Erholungsfähigkeit der Zelle sind an diese Vorgänge

gekoppelt. So hat jede Behandlung der cellulären Strahlenwirkung von Anfang an die Dynamik des Lebendigen einzuschließen, und damit umfaßt jede Diskussion der Strahlenwirkung stets auch das Zeitfaktorproblem.

Es würde den Rahmen dieses Referats sprengen, wenn man die außerordentlich wichtigen mikrobiologischen Arbeiten einbeziehen würde, die in den letzten Jahrzehnten unsere strahlenbiologischen Grundvorstellungen erweitert und auch zum Problem der Erholung und des Zeitfaktors Wesentliches beigetragen haben; auf zusammenfassende Darstellungen der letzten Zeit, wie die von STAPLETON et al., sei verwiesen. Auch auf die Besprechung strahlenchemischer Reaktionen konnte nur kurz im theoretischen Teil eingegangen werden; das mag um so eher erlaubt sein, als die Brücke zwischen diesen und den biologischen Endeffekten auch bei der Deutung des Zeitfaktors noch außerordentlich schmal ist.

a) Celluläre Sofortreaktionen

Es ist keineswegs so selbstverständlich, daß die Strahlendosis stets die zweckmäßigste physikalische Größe ist, zu der man den Effekt in Beziehung setzt, und daß ihre zeitliche Verteilung nur ein mehr oder weniger modifizierender Faktor ist. Eine Reihe strahleninduzierter Sofortreaktionen, also innerhalb von Sekunden und Minuten auftretende und meist reversible Funktionsstörungen von Zellen, Organen und pflanzlichen und tierischen Organismen im ganzen, denen die Strahlenbiologie erst in letzter Zeit stärkere Aufmerksamkeit geschenkt hat, weist darauf hin, daß ionisierende Strahlen — durchaus im Gegensatz zu bisherigen Lehrbuchmeinungen — als ein Stimulus im Sinn der Reizphysiologie wirken können und daß dabei, wie bei anderen Agentien, die Reizintensität und deren zeitlicher Gradient entscheidender sind als die Reizmenge. Das schon von BRANDES und von RÖNTGEN beobachtete, später von BORNSCHEIN et al. untersuchte „Röntgenphosphän“, eine Lichtwahrnehmung bei Bestrahlung des Auges, und seine elektrischen Begleiterscheinungen in der Retina und in einzelnen optischen Neuronen hat, wie bei jeder Erregung optischer Rezeptoren zu erwarten, eine ausgeprägte Abhängigkeit von der Reizintensität. LIPETZ fand für die Entladung eines einzelnen Neurons des Froschopticus bei Röntgenbestrahlung einen Schwellenwert der Dosisleistung von 0,2 R/sec, wobei die mindestnotwendige Expositionszeit 2 sec betrug. Wie bei sichtbarem Licht nimmt oberhalb der Schwellendosisleistung das Produkt aus Dosisleistung und mindestnötiger Bestrahlungszeit mit steigender Dosisleistung zunächst ab und erreicht dann einen konstanten Wert. Wie VENINGA an der Froschretina konnte NACHTIGALL am dunkeladaptierten Omnatidenaugen der Schmeißfliege *Calliphora* und anderer Insekten durch Röntgenstrahlenimpulse charakteristische Potentialschwankungen hervorrufen, die in ihrem Ablauf durchaus dem Elektoretinogramm bei gepulster Belichtung entsprechen, wobei nur die längere Latenzzeit bei Röntgenbestrahlung auf einen anderen Wirkungsmechanismus hinweist. Zwischen 0,1 und 100 kR/min nimmt mit steigender Dosisleistung die Amplitude des „Eineffekts“ zu, die „Gipfelzeit“ zwischen Reizbeginn und Amplituden maximum ab. Bei Bestrahlung mit gleicher Dosisleistung nimmt die Amplitude des Eineffekts bis zu 10 msec Bestrahlungsdauer zu und bleibt dann konstant. Bei Bestrahlungen mit konstanter Dosis und variierter Dosisleistung nimmt die Größe des Eineffekts zwischen 50 und 0,5 kR/min ab, während der Auseffekt konstant bleibt (Abb. 9). Der Schwellenwert der wirksamen Dosisleistung läßt sich durch Extrapolation für eine Reihe von untersuchten Tagfaltern auf ca. 1,7 R/sec, für Nachtfalter auf einen vielleicht um das 10fache niedrigeren Wert schätzen.

Zahlreiche niedere Tiere, wie Schnecken, Actinien, Muscheln, Würmer und Crustaceen reagieren reflexartig auf Bestrahlung, indem sie innerhalb von Sekunden nach Bestrahlungsbeginn Sinnes- und Bewegungsorgane einziehen, spontane rhythmische Bewegungen zeitweilig einstellen, unter Zeichen motorischer Unruhe aus dem Bestrahlungsfeld entweichen oder sonstige Verhaltensstörungen zeigen (HUG 1958, 1960a). Der Schwellenwert der Dosisleistung zur Auslösung dieser Reaktionen variiert ganz erheblich; er liegt

für den besonders empfindlichen Seeigel bei 0,4 R/sec, für die empfindlichste Schneckenart bei 1,5 R/sec und für die relativ unempfindliche Weinbergschnecke bei 15 R/sec. Für einige dieser Reaktionen konnte eine hyperbelartige Beziehung zwischen der Dosisleistung und der zur Auslösung der Reaktion notwendigen Mindestbestrahlungszeit nachgewiesen werden,

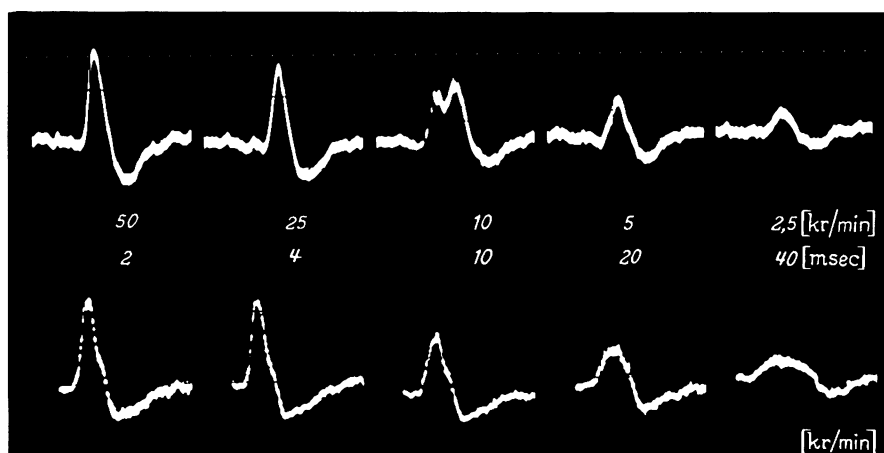


Abb. 9. Elektoretinogramme von zwei Exemplaren von *Calliphora* unter Röntgenstrahlenimpulsen. Dosis pro Impuls 1,67 R. Dosisleistungen von links nach rechts: 50, 25, 10, 5 und 2,5 kR/min, die entsprechenden Bestrahlungszeiten: 2, 4, 10, 20 und 40 msec. Die Amplitude des „Eineffektes“ nimmt mit fallender Dosisleistung ab. (Originalkurve nach NACHTIGALL)

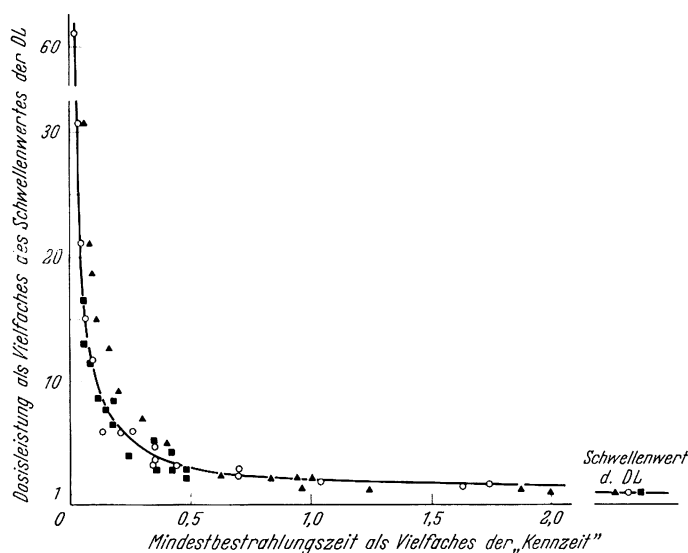


Abb. 10. Die Abhängigkeit der Mindestexpositionszeit von der Dosisleistung für die Fühlerretraktion von *Arion empiricorum* ○, die Füßchenretraktion des Seeigels ■, und die Kontraktion des Kaninchendarms ▲. Schwellenwert der Dosisleistung und „Kennzeit“ (Mindestbestrahlungszeit beim Doppelten des Schwellenwertes der Dosisleistung) sind für die verschiedenen Testreaktionen auf 1 normiert. Dabei gruppieren sich die Meßwerte um eine Hyperbel. (HUG 1960)

die an die bekannten Reizeitspannungskurven der Elektrophysiologie erinnert, wobei der „Rheobase“ der Schwellenwert der Dosisleistung entspricht und die Mindestexpositionszeit beim Doppelten dieses Wertes als „Chronaxie“ oder „Kennzeit“ bezeichnet werden kann (Abb. 10). Unmittelbares Einsetzen der Reaktion mit einer jeweils charakteristischen Latenzzeit beim Schwellenwert der Dosisleistung, Verkürzung der Latenzzeit mit zunehmender Dosisleistung bis zu einem nicht mehr unterschreitbaren Minimalwert, die

gelegentlich ganz ausgeprägte Refraktärzeit und die Gewöhnung an den Reiz bei wiederholter Bestrahlung, alles das sind Charakteristika, welche die strahleninduzierten Sofortreaktionen als echte Reizantworten ausweisen. Dabei ist es noch nicht geklärt, ob alle oder ein Teil dieser Reaktionen auf Erregung von Photorezeptoren beruhen; ebensogut kann die Erregung über Chemorezeptoren oder sogar durch eine direkte Beeinflussung nervöser Elemente erfolgen.

Bei einer Reihe anderer Sofortreaktionen isolierter Zellen und Gewebe kann die Rolle spezifischer Photorezeptoren ausgeschlossen werden (HUG und SCHLIEP). Die spontane

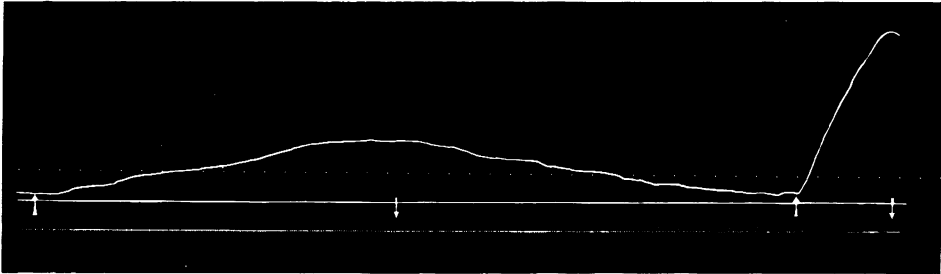


Abb. 11. Strahleninduzierte Kontraktur von Muskelpräparaten des Blutegels unter zwei verschiedenen Dosisleistungen. Unter Bestrahlung mit 594 R/min stellt sich der Tonus nach flachem Anstieg auf einen stationären Zustand ein und kehrt nach Bestrahlung zum Ausgangswert zurück. Unter der anschließenden Bestrahlung mit 4000 R/min steigt der Tonus mit kürzerer Latenzzeit steiler auf einen höheren Wert an. ↑ Beginn, ↓ Ende der Bestrahlung. 1 cm = 10 min. (HUG und SCHLIEP)

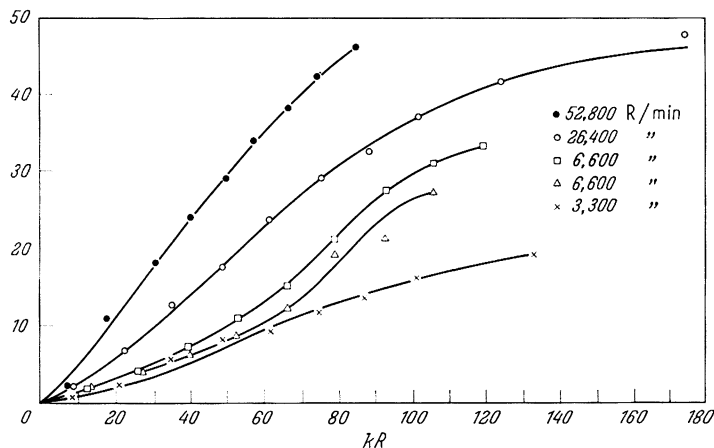


Abb. 12. Die strahleninduzierte Kontraktur von Muskelpräparaten des Blutegels in % der Ausgangslänge nach Ausschaltung der Relaxationsfähigkeit. (HUG und SCHLIEP)

Motilität von Nerv-Muskelpräparaten niederer Tiere oder des isolierten Kaninchendarms (HUG 1960 a; NOVÁK) wird durch Röntgenstrahlung gestört, wobei wiederum ein Schwellenwert der Dosisleistung besteht, die Reaktion innerhalb von Sekunden nach Bestrahlung einsetzt, oft aber selbst bei fortgesetzter Bestrahlung nach der initialen Störung der physiologische Ausgangszustand wiederhergestellt wird. Der isolierte Muskel der Bauchwand von Blutegeln und Regenwürmern reagiert auf Bestrahlung mit einer Kontraktur, die unmittelbar nach Bestrahlungsbeginn einsetzt und sich innerhalb von Minuten nach Aussetzen der Bestrahlung wieder löst (Abb. 11). Infolge dieser Erholung, die schon unter Bestrahlung einsetzen kann, wird die Wirkung kleiner Dosisleistungen teilweise oder schließlich völlig kompensiert, so daß sich unter Bestrahlung ein quasi-stationärer Zustand der Kontraktur einstellen kann und sich nur infolge einer irreversiblen Schädigung, die sich erst bei sehr viel höheren Dosen bemerkbar macht, eine allmähliche Verschiebung dieses Gleichgewichts ergibt. Aber auch wenn man die Relaxationsfähigkeit

des bestrahlten Muskels, z. B. durch Säuerung des Außenmediums oder durch Dinitrophenol aufhebt, besteht noch eine Abhängigkeit der dann irreversiblen Kontraktur von der Dosisleistung (Abb. 12). Zahlreiche andere in letzter Zeit beobachtete strahleninduzierte Sofortreaktionen haben einen sehr ähnlichen Charakter, der an sich schon auf eine starke Abhängigkeit von der Dosisleistung hinweist, auch wenn diese nicht eindeutig durch Versuche mit variiertem Dosisleistung nachgewiesen ist. Unmittelbar bei Bestrahlung einsetzende temporäre Störungen des Wachstums von Pilzfäden (FORSSBERG), der rhythmischen Potentialschwankungen wachsender Pflanzenwurzeln (HELDE), des Elektrolytaustausches von Pflanzenzellen (TANADA) sowie strahleninduzierte reversible Funktionsstörungen von Nervenzellen (BACHOFER und GAUTEREAUX) und polysynaptischen Systemen höherer Organismen (s. Internationale Symposien Wien 1962 — IAEA — und Chicago 1960 — HALEY und SNIDER — sowie S. 302ff.) können als Indizien dafür angesehen werden, daß auch hierbei die Dosisleistung der determinierende Faktor ist, während für die irreversiblen Schädigungen die Dosis entscheidender ist. Insbesondere dann, wenn sich das System nach einer initialen Störung trotz fortgesetzter Bestrahlung weitgehend wieder erholt, kann die Dosis nicht die für den Effekt ausschlaggebende Größe sein.

In einer Übersicht über solche biologische Sofortreaktionen (HUG 1960b) wurde bereits die Vermutung ausgesprochen, daß ein großer Teil dieser Phänomene erklärt werden kann durch eine temporäre Änderung der Zellpermeabilität, deren Grad von der Dosisleistung abhängt, und die entsprechend ihrer Dauer zu Verschiebungen der Elektrolytgleichgewichte und Störungen der bioelektrischen Vorgänge führt. Neuere Studien haben weitere Belege für diese Ansicht gebracht (HUG und MILTENBURGER; HUG et al.; ESCH et al.). Mimosen und andere „sensitive“ Pflanzen, die zu rasch ablaufenden reaktiven Bewegungen befähigt sind, reagieren auf Röntgenstrahlung mit hohen Dosisleistungen innerhalb von Sekunden mit „Radionastien“ (in Anlehnung an Begriffe, wie Seismonastie, Geonastie oder Nyktinastie gewählte Bezeichnung für strahleninduzierte Turgorbewegungen sensitiver Pflanzen). Der Schwellenwert der Dosisleistung lag für *Mimosa pudica* bei 4500 R/min. Mit Erhöhung der Dosisleistung über diesen Schwellenwert verkürzt sich die Latenzzeit. Elektrophysiologische Messungen an Mimosen und Einzelzellen der Süßwasseralge *Nitella* zeigten, daß unter Bestrahlung unmittelbar nach Bestrahlungsbeginn das Ruhepotential der Zellen sinkt, und zwar um so steiler, je höher die Dosisleistung ist, daß nach Erreichen eines Potentialminimums infolge kompensatorischer Prozesse eine Repolarisation z. T. über den Ausgangswert hinaus erfolgt — z. T. sogar noch unter anhaltender Bestrahlung —, und daß sich dann im Laufe von Stunden in Form einer gedämpften Schwingung allmählich das Ausgangspotential wieder herstellt. Erfolgt die strahleninduzierte Depolarisation bei genügend hoher Dosisleistung schnell genug, so wird innerhalb von Sekunden nach Bestrahlungsbeginn ein charakteristisches Aktionspotential ausgelöst. Der zeitliche Verlauf der langsamen Depolarisation von Pflanzenzellen in seiner Abhängigkeit von der Dosisleistung einerseits und dem physiologischen Zustand der Zelle andererseits ist dadurch charakterisiert, daß unmittelbar unter Bestrahlung die Depolarisation einsetzt, sehr schnell aber gegenseitig wirkende kompensatorische Mechanismen ausgelöst werden, so daß bei kleinen Dosisleistungen oft nur noch die hyperpolarisierende Wirkung registrierbar wird und schließlich jede Änderung des Ruhepotentials unterbleibt. Strahleninduzierte Störungen des Elektropotentials der Froschhaut (TROTT) haben eine auffallend ähnliche Dynamik. Dies und die Analogien zu den strahleninduzierten Tonusänderungen der Muskulatur niederer Tiere und glattemuskulärer Organe berechtigen zu der Annahme, daß ionisierende Strahlen imstande sind, prinzipiell in allen Zellen ähnlich verlaufende temporäre Funktionsstörungen hervorzurufen, und daß sich die verschiedenen Zelltypen nur quantitativ durch ihre Fähigkeit, den initialen Strahleneffekt zu kompensieren, unterscheiden. Die den Zellmembranveränderungen zugrunde liegenden Mechanismen sind unbekannt. Es ist aber zu erwarten, daß sich ähnliche Vorgänge nicht nur an der Lipoproteiddoppelschicht der Zellwandung sondern auch an identisch gebauten intracellulären Strukturen abspielen. Wir müssen also damit rechnen, daß eine Reihe cellulärer

Strahlenveränderungen, die wir im allgemeinen auf irreversible chemische Veränderungen zurückführen, Folgen temporärer physiko-chemischer Zustandsänderungen makromolekularer Strukturelemente darstellen, für die wir eine starke Abhängigkeit von der Dosisleistung postulieren.

b) Mitosestörungen

Der Mechanismus der strahleninduzierten Mitosestörungen ist weitgehend unbekannt. Viele im folgenden beschriebene Phänomene sprechen dafür, daß ihnen nicht immer eine unmittelbare chemische Schädigung der an der Kernteilung beteiligten Substanzen zugrunde liegt, sondern daß sie möglicherweise, ähnlich wie die im vorigen Abschnitt besprochenen Sofortreaktionen, auf temporären Funktionsstörungen makromolekularer Komplexe beruhen.

Seit den ersten Arbeiten von GLOCKER et al. (1923) an *Vicia faba*, von ALBERTI und POLITZER (1923/24) am Cornealepithel von Urodelenlarven und von CANTI und SPEAR an Gewebekulturen versuchten zahlreiche Autoren bis heute an den gleichen und an anderen Objekten, die Abhängigkeit der Mitosestörungen und verwandter Phänomene, des mitosegekoppelten Zelltodes und der Strahlenschädigung teilungsaktiver Gewebe von der Strahlenintensität und der Bestrahlungsdauer zu erfassen. Außer den primären physikalischen und chemischen Prozessen und den intracellulären Erholungsvorgängen können in einer sich vermehrenden Zellpopulation zusätzlich noch folgende Umstände für eine Abhängigkeit der Wirkung von der zeitlichen Dosisverteilung verantwortlich sein: 1. Innerhalb des Mitosecyclus sind bestimmte Phasen besonders strahlenempfindlich, so daß bei Variation der Bestrahlungszeit ein unterschiedlich großer Anteil der Gesamtdosis in die kritische Phase fällt und wirksam wird. Das kann zu einer optimal wirksamen Dosisverteilung führen — einem seit Jahrzehnten bekannten Phänomen. 2. Eine Einzeitbestrahlung löst einen phasenförmigen Ablauf der Mitoseaktivität einer Zellpopulation aus, indem einer temporären Hemmung der Teilung der in kritischer Phase getroffenen Zellen eine Erholungsphase, z.T. mit überschießenden Werten, aber auch mit anormalen Mitosen und degenerativen Zellformen folgt. Es muß angenommen werden, daß diese zeitlichen Abläufe mit Änderungen der Strahlenempfindlichkeit verbunden sind (LANGENDORFF 1943; LUTHER 1939). Somit wird sich unter entsprechend langer Bestrahlung die Empfindlichkeit des Systems laufend ändern. Daraus ergibt sich ein zweiter Grund für ein Optimum der Wirksamkeit bei bestimmter Dosisleistung oder bei einem bestimmten Fraktionierungsplan in Abhängigkeit von Gesamtbestrahlungszeit, Höhe der Einzeldosen und Pausendauer.

α) Mitosehemmung

αα) Kontinuierliche Bestrahlung

HENSHAW hatte 1932 und 1940 zeigen können, daß Bestrahlung von Spermien und Eiern des Seeigels die Dauer der ersten Teilung nach Befruchtung, und zwar insbesondere der Prophase, in einem mit der Dosis zunehmenden Maße verlängert, und daß bei genügend langem Intervall zwischen Bestrahlung und Befruchtung die Eier eine erhebliche, die Spermien aber praktisch keine Erholungsfähigkeit haben, was auf die Koppelung von Erholungsprozessen an die im Ei lebhafteren Stoffwechselvorgänge hinweist. Eine Verringerung der Dosisleistung auf ein Achtel setzte die teilungshemmende Wirkung bei Eiern erheblich, bei Spermien überhaupt nicht herab (HENSHAW und FRANCIS). Nach KOLLER (1953) nimmt auch die durch 200 R hervorgerufene Verzögerung der Mitose in *Tradescantiapollen* bei Verlängerung der Bestrahlungszeit von 4 auf 400 min ab und bleibt bei einer Bestrahlungsdauer von 800 und 2000 min ganz aus.

CANTI und SPEAR zählten in Hühnerfibroblastenkulturen die Mitosen 80 min nach einer Gammabestrahlung mit verschiedenen Dosisleistungen aus. Die notwendige Dosis zur Reduktion der Mitosen auf 50 % der Kontrollen war über 20 R/min unabhängig von der Dosisleistung, nahm aber mit niedrigeren Dosisleistungen zu. SPEAR und GRIM-

METT, welche die Dosisleistung zwischen 4 und 20 R/min variierten, fanden ein Wirkungsmaximum um 8,7 R/min. LASNITSKI beobachtete keine Abhängigkeit der mitosevermindernden Wirkung von 100 R auf Zellkulturen von der Dosisleistung zwischen ca. 10 und 100 R/min, sondern nur eine schnellere Erholung bei höheren Dosisleistungen. Bei 2500 R jedoch fanden sich nach 24 Std bei einer Dosisleistung von ca. 100 R/min 0% Mitosen, bei 30 R/min 0,4%, bei 10 R/min 1% gegenüber 2—8% in den Kontrollen. FRIEDENWALD und SIGELMAN studierten den Einfluß ionisierender Strahlen auf die Zellteilungsaktivität im Cornealepithel der Ratte und fanden zwischen 6,5 R/min und 430 R/min keine signifikante Abhängigkeit des Effekts von der Dosisleistung. CARLSON, der diese früheren Arbeiten 1954 zusammenfassend beschrieb, wies darauf hin, daß die Resultate schwer interpretierbar sind, wenn nur zu einem einzigen festgehaltenen Zeitpunkt nach Bestrahlungsende die Mitosenzahl ermittelt wird, da dann, besonders bei den kleinen Dosisleistungen, längst Erholungsprozesse abgelaufen sein können. In eigenen Experimenten an Neuroblastenkulturen von Heuschrecken bezog er seine in 20minütigen Abständen gemessenen Mitosewerte auf den Mittelpunkt der Bestrahlungszeit und fand dabei keine signifikant verschiedenen Kurvenverläufe für die Wirksamkeit von 8 bzw. 64 R bei 2 und 32 R/min. Auch Dosen von 128 bzw. 256 R bewirkten bei beiden Dosisleistungen einen gleich starken und gleich langen Mitosestop; jedoch verlief die Rückkehr zum Normalwert bei der hohen Dosisleistung langsamer. CARLSON et al. (1949) haben deshalb die Summe aller Mitosezahlen während einer bestimmten Nachbestrahlungsperiode bei verschiedenen Dosisleistungen gemessen. Die durch 8, 32 und 63 R Gammastrahlung hervorgerufene Verminderung der während einer 7 Std-Periode in Pro-, Meta- und Anaphasestadien befindlichen Zellen war annähernd die gleiche bei 2 und 32 R/min; bei höherer Dosis (218—256 R) war jedoch die höhere Dosisleistung wirksamer. Bei nicht zu hohen Dosisleistungen kann sich sogar nach einem initialen Mitoseabfall unter der Bestrahlung ein neuer stationärer Zustand der mitotischen Aktivität einstellen, wie das CARLSON et al. 1953 wiederum an Neuroblasten unter 0,8 R/h beobachtet haben. Auf dieses Phänomen der „Adaptation“ der Zellkinetik werden wir bei Besprechung der Strahlenwirkungen auf Mausergewebe zurückkommen.

ββ) Fraktionierung

Die meisten älteren Arbeiten befassen sich mit der Wirkung fraktionierter Bestrahlung auf teilungsaktive Gewebe, werden aber deswegen erst jetzt besprochen, weil hier die Verhältnisse noch komplizierter sind als bei kontinuierlichem Dosiszufluß; denn der Effekt kann von der Gesamtdosis, der Gesamtbestrahlungszeit, der Größe der Einzeldosis und der Länge der Intervalle abhängen, und diese Parameter können bei jedem Objekt wechselnde Wirksamkeit bedingen. ALBERTI und POLITZER (1923/24) hatten an der Cornea von Urodelenlarven und JÜNGLING und LANGENDORFF (1932) an *Vicia faba*-Wurzeln festgestellt, daß wiederholte Bestrahlung nicht in jedem Zeitintervall nach der vorhergehenden Bestrahlung gleich wirksam ist, sondern von den durch die Erstbestrahlung ausgelösten Mitosemaxima und -minima abhängt. Bei geeigneter Fraktionierung — nämlich, wenn die Teildosis jeweils in ein Mitosemaximum fällt — kann der Effekt 2—3mal größer sein als bei einer Einzeitbestrahlung. JÜNGLING und LANGENDORFF stellten bei Gesamtdosen von 80—350 R und Aufteilung in zwei Fraktionen fest, daß hinsichtlich der Mitoseverminderung bei Intervallen von weniger als 1 Std einfache Summation stattfindet, da das System in dieser Zeit noch nicht auf die Erstbestrahlung reagiert hat; bei größeren Intervallen kommt es zu einer Steigerung des Effekts gegenüber der Einzeitbestrahlung. Bei Intervallen von mehr als 200 Std addiert sich die (geringere) Wirkung der Einzeldosen. Spätere Studien an Pflanzenzellen bestätigten immer wieder diesen Fraktionierungseffekt. Diese Beobachtungen, zusammen mit solchen an Säugertiergeweben, vor allem an der Haut, sind eine wesentliche Stütze für die Entwicklung der heute noch üblichen Fraktionierungspläne gewesen. Die besonders eindrucksvollen

Experimente von SPEAR an Fibroblastenkulturen ergaben ebenfalls eine Abhängigkeit der Effekte gleicher Einzeldosen von der Intervalldauer. SPEAR und GLÜCKSMANN fanden 1941 ähnliche Verhältnisse an Augen- und Hirnzellen von embryonalen Kaulquappen, ebenso LASNITSKI an Hühnerfibroblasten, bei denen die Aufteilung von 2500 R in zwei Fraktionen mit 5stündigem Intervall wirksamer war als die Einzeitbestrahlung. Wie früher an *Vicia faba*, stellte LANGENDORFF 1943 am Cornealepithel von Salamandern fest, daß die Aufteilung einer Dosis in zweimal 150 R in ihrer Wirksamkeit von der Intervalllänge abhängt. Eine in den Wiederanstieg der Mitosekurve fallende Bestrahlung ist wirksamer als eine in der mitosearmen Zeit der Erstbestrahlung.

c) Zelltod

Bereits in einem Teil der bisher referierten Arbeiten wurden außer der Mitosehemmung auch die mit der Zellteilung gekoppelten degenerativen Zellveränderungen bis zum Zelltod erfaßt. Im folgenden soll zunächst über solche Arbeiten berichtet werden, bei denen der Zelltod selbst, d.h. in den meisten Fällen die Unfähigkeit einer bestrahlten Zelle zur Zellteilung und ihr schließliches Absterben, als Testreaktion zur Erfassung des Zeitfaktors verwendet wurde. Zahlreiche strahlenbiologische Untersuchungen seit den zwanziger Jahren bis heute bedienten sich dabei der Eier von Ascariden und Insekten, wie *Drosophila* oder dem Seidenspinner. Grundlegende Einsichten hatte bereits HOLTHUSEN (1921) gewonnen; später folgten nicht immer in ihren Ergebnissen übereinstimmende Studien von DOGNON, KAHLSTORF (1928), ZUPPINGER (1928) und LIECHTI an Ascariden-eiern, von LAMARQUE und BÉTOULLIERES an Eiern von *Bombyx mori*, von PACKARD, SIEVERT und FORSSBERG, ROESLER und HENSHAW, LANGENDORFF und SOMMERMEYER an *Drosophilaeiern* bzw. -embryonen. Im Prinzip haben die bereits von HOLTHUSEN zusammengefaßten Regeln ihre Gültigkeit bewahrt. Der biologische Zeitfaktor, wie er in den früheren Arbeiten fast ausschließlich erfaßt wurde, ist eine Folge der cellulären Erholungsvorgänge. Diese bewirken unter physiologischen Verhältnissen eine geringere Wirkung protrahierter oder fraktionierter Bestrahlung. Nicht nur die Strahlenempfindlichkeit, sondern auch die Zeitabhängigkeit des Effekts variiert mit dem Entwicklungsstadium der Eier (vor allem bei *Drosophila*). Dies kann bei günstiger zeitlicher Dosisverteilung zu einer größeren Wirkung kleiner Dosisleistungen führen. Der Zeitfaktor äußert sich nicht in allen Bereichen der Dosisleistung bzw. der Bestrahlungszeiten, sondern erst dann, wenn die Gesamtbestrahlungszeit genügend verlängert wird. Der Erholungsvorgang und damit der Zeitfaktor ist durch Änderung der Stoffwechselverhältnisse der Objekte beeinflussbar. Der ausgeprägte Zeitfaktor verschwindet, wenn die Zellen während der Bestrahlung und in der Nachbestrahlungszeit unter anoxischen Bedingungen gehalten werden, völlig oder ist sehr gering.

d) Ultrafraktionierung

Im folgenden sollen einige neuere Arbeiten besprochen werden, bei denen die gleichen Objekte benutzt wurden, um die Wirkung ultrafraktionierter Bestrahlung zu studieren, von der wir sprechen, wenn der zeitliche Abstand zwischen zwei Bestrahlungsimpulsen nur Bruchteile von Sekunden beträgt. Der Einfluß der zahlreichen Parameter, die bei ultrafraktionierter Bestrahlung den Effekt mitbestimmen, ist allerdings noch so wenig geklärt, daß die vorliegenden Ergebnisse nur Anhaltspunkte geben. ABELE konnte an *Drosophilaeiern* keinen Unterschied zwischen einer kontinuierlichen Bestrahlung und einer gepulsten Bestrahlung, deren Intervalle zwischen $\frac{1}{13}$ und $\frac{1}{2}$ sec variiert wurden, feststellen; die Abtötungsrate bei 150 R war stets die gleiche. Andere Untersucher stellten einen deutlichen Unterschied in der Wirkung ultrafraktionierter Bestrahlung gegenüber kontinuierlicher Bestrahlung fest. HOFMANN und MÜLLER bestrahlten Ascariseier mit Betastrahlen des Radium. Die ultrafraktionierte Bestrahlung führte zu einer geringeren Abtötungsrate als die kontinuierliche Bestrahlung. Für jedes Impuls-Pausenverhältnis

ergibt sich eine charakteristische, maximal wirksame Frequenz. Das Maximum wandert zu höheren Frequenzen, wenn die Pause gegenüber der Bestrahlungszeit vergrößert wird. Dieselben Autoren wiederholten die Versuche an *Drosophila*-Eiern und fanden auch dabei alle genannten Effekte. HOFMANN studierte mit KEPP und MÜLLER an *Drosophila*-Eiern den Einfluß der Protrahierung bei ultrafraktionierter Bestrahlung. Die Impulsfrequenz wurde festgehalten, das Impuls-Pausenverhältnis aber so variiert, daß bei Veränderung der Dosisleistung die Gesamtbestrahlungszeit konstant blieb. Für die Betastrahlung des ^{90}Sr ergaben sich Protrahierungsfaktoren kleiner als 1. Im Fall der Röntgenstrahlen liegen die Protrahierungsfaktoren über 1. HOFMANN und KEPP stellten bei vergleichender Verwendung kontinuierlicher und ultrafraktionierter Röntgen- und Betastrahlung auf Mäuseimpftumoren fest, daß die Ultrafraktionierung bei ^{90}Sr -Betastrahlen zu einer gleichsinnigen Verschiebung der Tumor- und Hautwirkung führt, während bei weichen Röntgenstrahlen die Ultrafraktionierung eine größere Tumorelektivität hat. Vor kurzem haben auch KÜNDEL und OBERHEUSER *Drosophila*-Eier ultrafraktioniert mit einer Mikrosekunde Pulsdauer und 2, 25 und 50 Pulsen pro Sekunde mit 15 MeV-Elektronen bestrahlt. Sie erhielten dabei schulterförmige Dosiswirkungskurven, deren Steilheit mit der Pulsfrequenz zunahm, aber bei 50 Hz immer noch geringfügig unter der Wirkung einer kontinuierlichen Gammabestrahlung lag. Dabei betrug in allen Fällen die mittlere Dosisleistung 17 rad/min. Auch bei einer konstanten Pulsdosis von 140 mrad, d.h. also bei einer Bestrahlung, bei der die Gesamtexpositionszeit reziprok zur Pulsfrequenz zunahm, waren die höheren Frequenzen wirksamer; die Gesamtexpositionszeit variierte in den Versuchen zwischen 0,25 und 35 min. Die kürzesten Intervalle betragen dabei 20 msec. JOHANSEN fand ebenfalls an *Drosophila*-Embryonen bei Verkürzung der Intervalle auf 40 msec keinen Unterschied zu einer kontinuierlichen Bestrahlung, aber eine geringe Änderung der Wirksamkeit bei Variation der Dosisleistung zwischen 25 und 470 R/min; dabei nahm die Extrapolationsnummer (s. S. 280) der Schulterkurven von 14 auf 3 ab.

e) Neuere Zeitfaktorstudien an Zell- und Gewebekulturen

Auf die Besprechung zahlreicher, an verschiedensten Zelltypen angestellten Studien, die wegen der Unvergleichbarkeit der Versuchsbedingungen keine sicheren Schlüsse auf den Zeitfaktor erlauben, kann um so eher verzichtet werden, als uns neuere Zeitfaktorstudien an Zellkulturen nach den weitgehend standardisierten Methoden von PUCK et al. und ELKIND und SUTTON entscheidende Einsichten gebracht haben. Alle bisher nach dieser Methode untersuchten Zellen normaler und maligner Säugetiergewebe ergeben bei Bestrahlung mit locker ionisierenden Strahlen gleichartige, in halblogarithmischer Darstellung „schulterförmige“ Dosiswirkungskurven (Abb. 13). Die Neigung der Kurve an jedem Punkt $\frac{d \log N}{dD}$ ist ein Maß für die Wirksamkeit der Strahlung oder die „Reaktivität“ (HUG und KELLERER). Diese nimmt also mit der Dosis zu, bis die Kurve in den exponentiellen Teil übergeht. ELKIND und SUTTON (1960) konnten nun durch fraktionierte Bestrahlung mit verschiedenen langen bestrahlungsfreien Intervallen nachweisen, daß die nach einem bestimmten Dosisbetrag noch überlebenden Zellen eine ausgeprägte Erholung zeigen, die aus dem Kurvenverlauf nach dem bestrahlungsfreien Intervall ablesbar ist. Mit Verlängerung des Intervalls bildet sich mehr und mehr wieder eine „Schulter“ aus. Die Erholungskurve hat einen oscillierenden Verlauf. Nach etwa 16 Std hat sich, gemessen an der Reaktivität, die überlebende Zellpopulation völlig erholt, d.h. nach einem Intervall von 16 Std oder mehr beginnt die Dosiseffektkurve wieder mit derselben Schulter wie bei der Erstbestrahlung (Nebenkurven der Abb. 13). Man kann die Schulter dieser Dosiswirkungskurve als Ausdruck einer Kompensationsfähigkeit der Zellen ansehen, die sich mit zunehmender Dosis erschöpft. Das beschriebene Elkind-Phänomen bedeutet also, daß sich die ursprüngliche Kompensationsfähigkeit der Zelle innerhalb von spätestens 24 Std wiederherstellen kann. Bei Bestrahlung in Intervallen von mehr als 24 Std Dauer wirkt jede Einzeldosis unabhängig von der anderen. Trägt man die Überlebensquote für eine

Anzahl von Einzeldosen halblogarithmisch gegen die akkumulierte Dosis auf, so ergeben sich Gerade, die um so flacher verlaufen, je kleiner die Einzeldosis ist. Bei sehr kleinen Einzeldosen aber, die noch im linearen Anfangsteil der Schulter liegen, ergibt sich schließlich eine flach verlaufende Gerade, deren Neigung sich durch weitere Unterteilung der Dosis nicht mehr ändert. Die Steigung einer jeden dieser Geraden ist ein Maß für die Wirksamkeit der Strahlung bei der jeweiligen Fraktionierungsart. Aus der Steigung kann man den Faktor errechnen, mit dem die Gesamtdosis zu multiplizieren ist, wenn sie statt in einer einzigen Portion in mehreren Fraktionen mit mindestens 24 Std Abstand verabreicht wird. Der Verlauf dieses Dosismultiplikationsfaktors, wie er sich ergibt, wenn nur

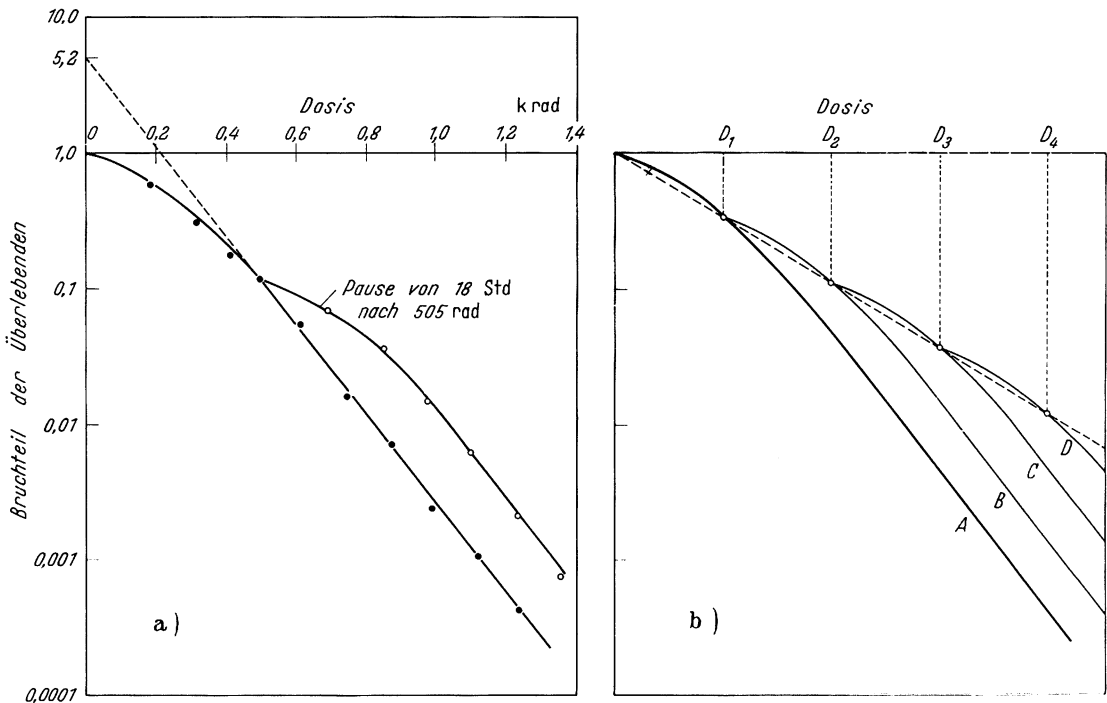


Abb. 13 a u. b. Inaktivierungskurven für isolierte Säugetierzellen (aus Lungengewebe des chinesischen Hamsters) in vitro. (ELKIND und SUTTON 1960.) a Nicht fraktionierte und einmal fraktionierte Bestrahlung. b Schema für mehrfach fraktionierte Bestrahlung mit Erholung während der Pausen

das Elkindische Phänomen zeitfaktorbestimmend ist, ist durch Abb. 19 (S. 321) dargestellt, wobei eine Dosiseffektkurve wie in Abb. 13 zugrunde gelegt wurde.

Unter den Zellkulturbedingungen haben die überlebenden Zellen nach einer von der Dosis abhängigen Mitosehemmung eine praktisch ungestörte Wachstumspotenz (ELKIND und SUTTON 1960) (Abb. 14). Aus dem Nachwachsen der Überlebenden einer bestrahlten Zellpopulation resultiert somit eine zweite Art von Zeitfaktor. Unter Bestrahlung mit konstanter Dosisleistung ergibt sich die Änderung der Zellzahl aus der Differenz der dosisleistungsabhängigen Abtötungsrate und der natürlichen Wachstumsrate. Wir haben hierin also ein ideales Modell, an dem in geeigneten Experimenten die Zellkinetik unter verschiedenartig zeitlich verteilter Bestrahlung studiert werden kann. Wenn bei fraktionierter Bestrahlung die Intervalle zwischen den Einzelbestrahlungen so groß sind, daß die strahlenbedingten Verluste immer wieder in nennenswertem Maße aufgeholt werden, so wird die Gesamtdosis, die zum gleichen Endeffekt führen soll, mit der Länge der Intervalle oder der Gesamtbestrahlungszeit zunehmen. Der Berechnung des Zeitfaktors sind dann die Kurven der Abb. 14 zugrunde zu legen. Ist dagegen die Gesamtbestrahlungsperiode so kurz, daß das Nachwachsen der Zellen vernachlässigt werden kann, so beruht, wie oben gezeigt, der Fraktionierungsfaktor allein auf dem Elkindischen Erholungsphänomen und ist bestimmt durch die Höhe der Einzeldosis (s. auch S. 321).

f) Zeitfaktor und RBW bei cellulären Strahlenwirkungen

In Generalisierung zahlreicher Beobachtungen an den verschiedensten Zelltypen kann man sagen, daß bei dicht ionisierenden Strahlen eine wesentlich geringere Abhängigkeit des cellulären Effekts von der zeitlichen Dosisverteilung besteht als bei locker ionisierenden Strahlen (Abb. 5). GRAY und READ bestrahlten die Meristemzellen der Wurzelspitze von *Vicia faba*. Während sich für harte Röntgenstrahlen bei Verlängerung der Expositionszeit von 8 min auf 12 Std ein deutlicher Zeitfaktor ergab, trat dieser bei Alphastrahlen auch dann nicht auf, wenn die Bestrahlungszeit auf 24 Std erhöht wurde.

GÄRTNER (1961) hat Hühnerherzfibroblasten und HeLa-Zellen in Kultur mit schnellen Elektronen und Röntgenstrahlen bestrahlt und dabei auch die Abhängigkeit von der zeitlichen Dosisverteilung studiert. Für Fibroblastenkulturen wurde sowohl bei Bestrahlung mit schnellen Elektronen als auch bei Röntgenbestrahlung kein Protrahierungsfaktor beim Übergang von 40 R/min zu 1000 R/min deutlich (Dosen 250—2000 R). Krebszellen dagegen wiesen im Bereich höherer Dosen einer Röntgenbestrahlung den größeren Effekt bei 1000 R/min auf, während bei Elektronenbestrahlung der größere Effekt bei 40 R/min erzielt wurde. Diese Befunde sind schwer zu deuten und bedürfen noch der weiteren detaillierten Untersuchung. Auf die unterschiedliche Wirkung einer Ultrafraktionierung bei Beta- und Röntgenstrahlen wurde bereits hingewiesen.

Insbesondere in den Studien an Zellkulturen wird die Beziehung zwischen Zeitfaktor und RBW, die auf Grund biophysikalischer Überlegungen zu erwarten ist, deutlich. BARENSEN konnte bei Alphabestahlung von Säugetierzellen *in vitro* keine Erholung und eine völlige Summation fraktionierter Dosen feststellen. Auch der bekannte Sauerstoffeffekt, der bei fraktionierter Röntgenbestrahlung ausgeprägt ist, tritt bei Alphastrahlen nicht auf. Allein die Tatsache, daß bei dicht ionisierenden Alphastrahlen und Neutronen die Dosiseffektkurven von Zellkulturen einen exponentiellen Verlauf haben, weist darauf hin, daß das Elkind'sche Phänomen in diesen Fällen nicht zur Wirkung kommen kann. Wir müssen uns vorstellen, daß — entsprechend dem Modell im theoretischen Teil — die lokale Energiedichte in der Zelle oder ihrem empfindlichen Bereich, vermutlich dem Zellkern, schon beim Durchgang eines einzigen dicht ionisierenden Teilchens so hoch ist, daß die zum Tode führende Veränderung irreversibel ist¹.

2. Der Zeitfaktor bei geweblichen Strahlenwirkungen

Wenn wir von der Betrachtung rein cellulärer Zeitfaktorprobleme übergehen zu solchen, die bei Strahlenveränderungen vielzelliger gemischter Gewebe auftreten, so können wir erwarten, daß zwar die zeitfaktorbestimmenden Prozesse der niedrigeren Organisationsstufe ihre Bedeutung behalten, aber Modifikationen unterliegen und überlagert werden

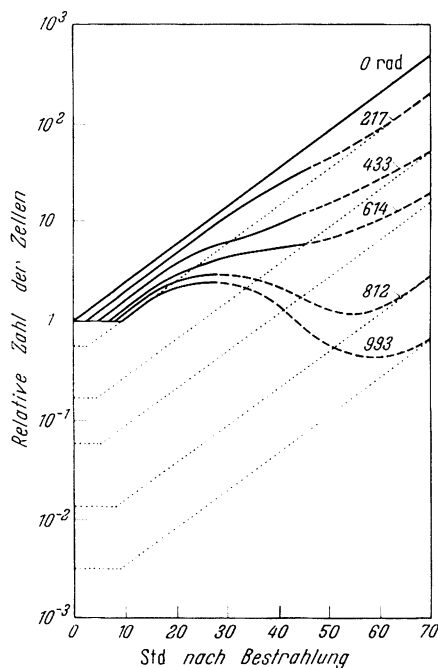


Abb. 14. Verlauf der Zellzahlen von während der exponentiellen Wachstumsphase bestrahlten Kulturen in Abhängigkeit von der Zeit nach Bestrahlung für verschiedene Strahlendosen. Ausgezogene Linien: Tatsächlich beobachtete Zellzahlen nach Meßwerten von ELKIND und SUTTON. Gestrichelte Linien: Extrapolierte Werte. Punktierete Linien: Zahl der vermehrungsfähigen Zellen

¹ Weitere Daten über den Zeitfaktor bei cellulären Strahlenwirkungen finden sich in den eben erschienenen Proceedings of the Conference on Mechanisms of the Dose Rate Effect of Radiation at the Genetic and Cellular Levels (The Genetics Society of Japan, 1965, Suppl. to the Jap. J. of Genetics Vol. 40).

von komplexeren Sachverhalten. Alle früheren Versuche, die Strahlenreagibilität und den Zeitfaktor der Gewebe ausschließlich nach ihrer cellulären mitotischen Aktivität zu gruppieren, wären nur dann berechtigt, wenn alle anderen Eigenschaften des Gewebes, die zum Zeitfaktor beitragen, zu vernachlässigen oder konstant wären, was sicher nicht der Fall ist.

a) Mausexgewebe

Die sog. Mausexgewebe, wie Haut, Schleimhäute, blutbildende Organe, Keimdrüsen, sind durch einen jeweils charakteristischen Cyclus der Zellerneuerung und -differenzierung gekennzeichnet, bei dem sich unter physiologischen Verhältnissen ein über lange Zeit als konstant zu betrachtender Wert der Zellzahlen ergibt — bedingt durch das Gleichgewicht zwischen Neubildung und Abbau. Wir haben also Fließgleichgewichte vor uns, die sich in unserem Modell auf S. 279 durch horizontal gerichtete Pfeile zwischen den Zustandspunkten beschreiben lassen. Zu allen bereits besprochenen cellulären Zeitfaktoren kommen also bei Bestrahlung von Mausexgeweben die Besonderheiten ihrer Zellkinetik, die Grad und Ablauf des Schadens bei unterschiedlicher Dosisverteilung bestimmen können.

Es kann nicht Aufgabe des Referats sein, aus der Unzahl von Studien über die Strahlenreaktion dieser Gewebe alle Fakten herauszulesen, die in irgendeiner Weise Wirkungsunterschiede bei unterschiedlicher zeitlicher Dosisverteilung belegen; wir können nur Beispiele für das Wechselspiel von Zeitfaktor und Zellkinetik geben. Wir stützen uns dabei vorwiegend auf jüngere Arbeiten; denn erst in letzter Zeit hat sich unter Heranziehung von Indicatormethoden (z. B. ^3H -Thymidin-Markierung) unsere Kenntnis der Zellkinetik verbessert, und damit bürgert sich auch erst allmählich die kinetische Betrachtungsweise in der Strahlenpathologie ein. Gegenüber diesen ersten Ergebnissen nehmen sich die früheren Arbeiten, in denen die Wirkungsunterschiede zeitlich unterschiedlich verteilter Dosen auf Mausexgewebe untersucht wurden, wie Momentaufnahmen gegenüber einem Film aus.

Der Zeitfaktor der Haut wird, da die meisten und wichtigsten Ergebnisse im klinischen Experiment gewonnen wurden, im Zusammenhang mit den übrigen klinischen Problemen besprochen (s. S. 326ff.).

α) Blutbildende Organe und peripheres Blut

Bei den besonders strahlenempfindlichen Geweben, dem Knochenmark und dem lymphatischen System, ist die Ausprägung des Strahlenschadens und seine Spiegelung im peripheren Blut an sich schon bestimmt durch die jeder Zellreihe eigentümliche Kinetik. Mitosehemmung und Untergang strahlenempfindlicher Stammzellen führen in einem jeweils charakteristischen zeitlichen Verlauf zu einer Verminderung der Zellzahlen. Die Geschwindigkeit des Einsetzens und Verlaufs der Regeneration bestimmt den zeitlichen Ablauf des Strahlenschadens. Somit tritt zu den rein cellulären Erholungsvorgängen der Zeitfaktor, der durch den Ersatz untergegangener Zellelemente aus den erhaltenen Stammzellen zustande kommt.

Den Arbeiten von PETERS, der schon 1910/11 die Wirkung lokalisierter, in Intervallen erfolgender Röntgenbestrahlung auf blutbildende Organe und Blut und außerdem auf Nieren und Hoden untersucht hatte, folgten viele andere, die BAUER 1940 kritisch besprochen hat. In eigenen Studien verglich er die Wirkung einmaliger, protrahierter, fraktionierter und protrahiert-fraktionierter Bestrahlung auf die Knochenmarkhistologie und das periphere Blut mit der Wirkung zeitlich ähnlich verteilter Dosen auf die Kaninchenhaut, um zu zeigen, daß ein teilungsaktives Gewebe, wie das Knochenmark (und Geschwülste), einen anderen Zeitfaktor aufweist als die Haut.

αα) Kontinuierliche Bestrahlung

Schon aus den Arbeiten von LANGENDORFF (1938) und MARDERSTEIG ging hervor, daß eine Bestrahlung mit geringerer Dosisleistung und längerer Dauer eine stärkere

Wirkung auf die Reticulocytenwerte der Maus bzw. des Kaninchens haben kann als Kurzzeitbestrahlung mit höherer Dosisleistung. BAUER beobachtete bei Einzeitbestrahlung mit Dosen von 50—9000 R (Dosisleistung 52 R/min) einen wellenförmigen Verlauf der Blutzellzahlen, resultierend aus der Interferenz von Schädigungs- und Reparationsprozessen. Bei 1000 und 2000 R hatten Dosisleistungen von 7,5 R/min und 153 R/min keine wesentlich verschiedene Wirkung; jedoch zeigte sich bei fraktionierter Bestrahlung, wobei die Einzelfractionen mit diesen beiden Dosisleistungen verabreicht wurden, daß hinsichtlich des Ausmaßes der Schädigung während oder am Ende der Bestrahlungsperiode und hinsichtlich der Reparationsfähigkeit die hohen Dosisleistungen wirksamer waren. Nach 3 Monaten aber hatte sich der Unterschied weitgehend ausgeglichen.

In den übrigen, außerordentlich zahlreichen Arbeiten, in denen — meist nach Ganzkörperbestrahlung — die Reaktion des peripheren Bluts, des Knochenmarks oder der lymphatischen Gewebe in Abhängigkeit von der zeitlichen Dosisverteilung studiert wurde, beobachtete man meist eine geringere Wirkung bei größerer zeitlicher Streckung der Dosis. Die zeitliche Dosisverteilung wurde dabei aber gewöhnlich so variiert, daß nur eine Auswirkung biologischer Erholungsvorgänge zu erwarten war. Nur aus Ultrafraktionierungsversuchen von HEEREN, der bei gepulster Bestrahlung mit 9 Pulsen/sec und einem Impuls-Pausenverhältnis von 1:2 einen etwas geringeren Reticulocytenabfall fand als bei kontinuierlicher Bestrahlung mit gleicher mittlerer Dosisleistung, kann man folgern, daß auch für den Zellschaden des hämopoietischen Systems ein primärer Zeitfaktor eine Rolle spielen könnte.

Obwohl uns die älteren Arbeiten schon wesentliche Aufschlüsse über den Zeitfaktor der Strahlenwirkung auf die Hämoποίηση gegeben hatten, beginnen sich unsere Vorstellungen erst zu konsolidieren, seitdem versucht wird, unter zellkinetischen Aspekten und unter Einsatz neuerer cytologischer Techniken den Ablauf des Strahlenschadens bei verschiedener zeitlicher Dosisverteilung zu erfassen. Dabei sind besonders die Arbeiten von LAMERTON et al. (1960) zu nennen. Sie bestrahlten Mäuse kontinuierlich mit den Gammastrahlen einer ^{137}Cs -Quelle mit 16, 50, 84, 176 und 415 rad/Tag, wobei die Tiere, entsprechend der Höhe der Tagesdosis, 320 — 12 Tage lebten. Bei Dosisleistungen von 84 rad/Tag und weniger kam es *unter* Bestrahlung nach einem initialen Abfall der peripheren Blutzellzahl zu einer Erholung der Leukocyten und Blutplättchen nach ca. 20 Tagen. Diese ist bei 84 rad/Tag passager, erreicht aber selbst noch bei 50 rad/Tag nahezu normale, für lange Zeit aufrechterhaltene Werte. Der mitotische Index des Knochenmarks fällt bei 50 rad/Tag nur anfangs und steigt in 20—30 Tagen über den Normalwert an. Dabei ist aber die Zahl der kernhaltigen Zellen im Knochenmark verringert. Der initiale Abfall der Zellzahl ist auf Mitosehemmung, Zelltod oder Verlängerung der Regenerationszeit zurückzuführen. Die Depression der Zellproduktion ruft aber offenbar Regulationsmechanismen hervor, die zur Einstellung eines neuen Gleichgewichts führen. Die Milz scheint dabei eine entscheidende Rolle zu spielen. Während bei 84 rad/Tag und höheren Dosisleistungen die Tiere frühzeitig mit einer hämorrhagischen Diathese infolge Plättchenverarmung sterben, beruht die lebensverkürzende Wirkung kleinerer Dosisleistungen sicher auf einem anderen, nicht hämatogenen Letalmechanismus.

Diese Art der Adaptation auch gegenüber relativ hohen Dosisleistungen infolge übergeordneter Regulationsmechanismen, die zu einer Akkumulation des Vielfachen der letalen Kurzzeitdosis führt (bis zu 10000 rad bei 50 rad/Tag), ist außerordentlich eindrucksvoll. Bei lebenslänglicher Bestrahlung mit sehr viel kleineren Dosisleistungen war die Einstellung eines lang anhaltenden Gleichgewichtszustandes des hämopoietischen Systems schon früher beobachtet worden. CLEMEDSON und NELSON haben in einem größeren strahlenpathologischen Referat die Arbeiten über die Wirkung einzeitiger, fraktionierter oder jahrelanger täglicher oder kontinuierlicher Bestrahlung verglichen. Demnach rufen z.B. einzeitige, kurzzeitig gegebene Dosen von 25—100 R in den meisten Tierspecies schon einen temporären Abfall der Leukocytenwerte hervor, während unter 0,25 R/a g

für 1 Jahr bei der Ratte keine Veränderungen in Knochenmark und peripherem Blut auftreten und eine vorübergehende reaktive Gewichtszunahme von Milz und Thymus auf eine kompensatorische extramyeloische Hämapoiese hinweist. Auch NEARY et al. und MOLE (1955) haben bereits die Einstellung eines lang anhaltenden stationären Zustandes des hämopoietischen Systems bei kleinen Tagesdosen beobachtet.

ββ) Fraktionierung

BAUER stellte in der bereits zitierten Studie fest, daß kleine tägliche Einzeldosen von 30×50 R oder 20×100 R am Ende der Bestrahlungsperiode eine geringere Schädigung des Knochenmarks und des peripheren Bluts bewirken als gleich große Einzeitdosen, daß jedoch die anschließende Erholung langsamer verläuft und deshalb im Endresultat im histologischen und im Differentialblutbild die fraktionierte Bestrahlung wirksamer ist; histologisch fiel die stärkere Marksklerosierung auf. Bei größeren Einzeldosen (30×200 R, 30×300 R) besteht eine noch stärkere Störung der Regenerationsfähigkeit im Vergleich zur Einzeitbestrahlung, so daß eine „Sterilisierung“ des Knochenmarks auftritt, die bei einmaliger Kurzzeitbestrahlung selbst mit 9000 R nicht zu erreichen ist. Mit den gleichen Methoden wie bei kontinuierlicher Bestrahlung haben PONTIFEX und LAMERTON die Zellkinetik des Knochenmarks bei Verabreichung geteilter Dosen untersucht.

Weitere größere Arbeiten über die Zellkinetik des hämopoietischen Systems im allgemeinen, seine erstaunliche Erholungs- und Anpassungsfähigkeit, aber auch über den irreversiblen Restschaden und den daraus resultierenden Zeitfaktor stammen von LANGENDORFF (1942), PAPE (1951), PEARSE et al., RUGH und CLUGSTON, MAISIN et al., BAUM et al., SMITH et al., THOMAS et al., MORCZEK und BUTTENBERG, SOKOLOV und insbesondere von FLIEDNER sowie FLIEDNER und STODTMEISTER, die vor allem auch die DNS-Synthese des hämopoietischen Systems und den zeitlichen Ablauf der Strahlenschädigung behandeln.

Eine Reihe von Autoren hat bereits versucht, den hämatologischen Strahlenschaden und den damit verbundenen Strahlentod auf der Basis der neueren strahlencytologischen in vitro-Studien zu erklären, auch in bezug auf den dabei beobachteten Zeitfaktor. TILL und McCULLOCH studierten die Aktivität des hämopoietischen Gewebes der Maus bei fraktionierter ^{60}Co -Gammabestrahlung in vivo. Sie fanden eine rasche Erholung von der Erstdosis während des ersten Tages mit einem phasenförmigen Verlauf, ähnlich dem von ELKIND und SUTTON in vitro beobachteten, und einen langsam verlaufenden Erholungsprozeß, der im Laufe von Tagen und Wochen, möglicherweise infolge der Zellnachlieferung, zustande kommt. So kehrt die Zahl der zur Kolonienbildung fähigen Zellen der Milz innerhalb von ca. 10 Tagen nach Bestrahlung zur Norm zurück. Auch KALLMAN und SILINI sehen im Ablauf des Strahlenschadens bei fraktionierter Bestrahlung eine auffällige Analogie zwischen dem Verhalten von Zellen in vitro, Knochenmarkszellen in vivo, spontanen Mäusetumoren und der Letalität total bestrahlter Tiere (s. auch MOLE 1963). In all diesen Fällen besteht insofern ein gemeinsamer cellulärer Mechanismus, als während der ersten 48 Std eine phasische Änderung der Strahlenempfindlichkeit nach der ersten Dosis eintritt.

Die gleichzeitige Erfassung der Lymphocytenzahlen in mancher der zitierten Arbeiten zeigte schon, daß — wenn auch mit anderen Zeitkonstanten — im Prinzip die gleichen zeitfaktorbestimmenden Prozesse wie im Knochenmark auch im lymphatischen Gewebe wirken. Mit den Erholungsvorgängen und dem Zeitfaktor des lymphatischen Systems haben sich LANGENDORFF (1938, 1942), LANGENDORFF und SAURBORN, HARRIS, PAPE und PIRINGER-KUCHINKA, KURNICK und NOKAY, DEBRUYN und TORNOVA-SVEHLIK befaßt. Auch hierbei wurde mehrfach, wie von LANGENDORFF, die außerordentlich hohe Anpassungsfähigkeit des Gewebes nach initialen Schadenszeichen unter fortgesetzter Bestrahlung selbst bei Tagesdosen von 5 und 10 R und bei Erreichen von Gesamtdosen von einigen hundert R beobachtet.

β) Schleimhäute

FRIEDMANN hat 1945 die Einwirkung der Strahlung auf Reifung und Differenzierung des Dünndarmepithels studiert, BLOOM sogar eine gelinde Adaptation gegenüber wiederholter Bestrahlung mit 60—80 R/Tag gefunden, und CZERWENKA et al. haben die Teilungsaktivität des Darmepithels von Albinoratten und ihre Rolle bei den Erholungsprozessen nach Röntgenbestrahlung beschrieben. Eine der eindrucksvollsten zellkinetischen Studien, bei der sich gerade ionisierende Strahlung als hervorragendes Instrument zur Aufklärung der physiologischen und pathologischen Mechanismen erwies und wenigstens einige der zeitfaktorbestimmenden Prozesse aufgeklärt werden konnten, stammt von QUASTLER et al. Sie bestrahlten den Rattendarm kontinuierlich mit 84—415 R/Tag und verglichen seine Reaktion mit dem Effekt der gleichen Dosis, die in wenigen Minuten verabreicht wurde. Das Dünndarmepithel befindet sich in einer kontinuierlichen Zellerneuerung, die von den Lieberkühnschen Krypten ausgeht. Der Mitosecyclus dauert ca. 36 Std; die neugebildeten Zellen wandern unter gleichzeitiger Differenzierung zur Spitze der Zotten, wo sie schließlich abgestoßen werden. Einzeitbestrahlungen mit Dosen über 1000 R führen bei zunächst ungestörtem Weiterwandern der Zellen infolge Mitosehemmung und Zelluntergang in den Krypten zur völligen Entblößung der Darmwand und damit innerhalb von ca. 3—5 Tagen zum intestinalen Strahlentod. Schon eine Verlängerung der Bestrahlungszeit auf 24 Std erhöht die Schwellendosis des intestinalen Todes auf 1500 rad (CORP und NEAL). Kleinere Dosen bewirken nur eine Reduktion der Zellzahl. Bei Dosisleistungen von 84—176 rad/Tag, zeitweilig sogar noch bei 415 rad/Tag, stellt sich, nach einem anfänglichen Abfall der Zellzahlen in den Krypten in den ersten 5 Tagen, ein stationärer Zustand ein, der um so niedriger liegt, je höher die Tagesdosis ist. Die Zahl der abgestorbenen Zellen nimmt in den ersten Stunden stark zu, wird dann aber wieder geringer. Auch die Zahl der Zellteilungen zeigt nach einem steilen Abfall in den ersten Tagen eine partielle Erholung unter fortgesetzter Bestrahlung, selbst bei 115 rad/Tag. Im stationären Zustand ist die DNS-Synthese der Zellen erhöht, was als eine Art Adaptation und Erhöhung der Strahlenresistenz angesehen werden kann.

Nach MOLE und TEMPLE ist der DNS-Phosphor der Dünndarmschleimhaut bei Mäusen 12 Std nach einer Einzeitbestrahlung verringert. Die Erholung ist nach 1000 R exponentiell; nach kleineren Dosen weicht die Erholungskurve von einer Exponentialfunktion ab. Bei Dauerbestrahlung mit wöchentlichen Dosen von 100 und 110 R für 10—19 Wochen treten nur ein mäßiger Gewichtsverlust des Darms und eine fragliche bis mäßige Abnahme der DNS-Konzentration auf. Auch hier also spielt sich unter chronischer Bestrahlung das System mit einer Art Anpassung auf die Dauerbestrahlung ein. Es ist verständlich, daß dieser durch die Zellerneuerung gegebene Zeitfaktor auch altersabhängig ist, da die Erneuerungsgeschwindigkeit mit dem Alter abnimmt. Weitere Studien über die Zellkinetik des Dünndarmepithels von Ratten unter kontinuierlicher Bestrahlung stammen von WIMBER und LAMERTON. Angaben über Strahlenschäden und Reparatur im Gastrointestinaltrakt nach supraletalen Dosen finden sich auch bei HAGER et al. Über den Zeitfaktor bei der Schädigung der übrigen Darmwandung und der anderen Teile des Magendarmkanals, die wesentlich strahlenresistenter sind als die Dünndarmschleimhaut, liegen mehr klinische als experimentelle Erfahrungen vor.

*γ) Gonaden**αα) Hoden*

Auch beim tierischen Hoden, dem ersten Objekt für Zeitfaktorstudien an einem Mausergewebe, erklärt sich der Zeitfaktor weitgehend aus dem charakteristischen Zellcyclus des Keimepithels und der mit seinen Phasen wechselnden Strahlenempfindlichkeit der Zellen.

Protrahierung. Bei insgesamt kurzen Bestrahlungszeiten ergaben die bisher durchgeführten Versuche mit Variation der Dosisleistung zwischen ca. 0,1 R und 100 R/min

keine Wirkungsunterschiede hinsichtlich der Histopathologie des Hodens, der Abnahme des Hodengewichts oder der Fertilität. KIRCHHOFF und KELBLING erzielten bei fraktionierter Bestrahlung des Kaninchenhodens mit 200—1800 R, aufgeteilt in 1—10 Tagesportionen, den gleichen Effekt mit aktuellen Dosisleistungen von 2 bzw. 73 R/min. KOHN und KALLMAN (1954, 1955), die das Hodengewicht zu einer Art biologischer Dosimetrie ausnutzten und den Kurvenverlauf nach Bestrahlung aus der jeweils exponentiell mit der Dosis zunehmenden Schädigung zweier unterschiedlich strahlenempfindlicher Zelltypen erklärten, finden keine Unterschiede bei Dosisleistungen von 1,6 und 64 R/min. Sie folgern daraus, daß die Zellenaktivierung im Keimepithel auf einem einzigen cellulären Absorptionseignis beruht.

Bei stärkerer Protrahierung kann sich der von REGAUD 1922 erstmalig am Widderhoden beobachtete Effekt ergeben, daß sich das Keimepithel bei Protrahierung mit kleineren Dosen oder bei gleicher Dosis unter besserer Schonung des umgebenden Gewebes inaktivieren läßt als bei Kurzzeitbestrahlung.

In den Dauerbestrahlungsversuchen an Mäusen von LORENZ et al. (1947) und ESCHENBRENNER et al., in denen die Mäuse während des ganzen Lebens mit 0,1 bis 8,8 R/Tag bestrahlt wurden, blieb der Hoden selbst bei 1,1 R/Tag über 16 Monate unverändert. Bei 4,4 R/Tag trat ein stärkerer Gewichtsabfall nur in den ersten 2 Monaten und ein wesentlich langsamerer in den folgenden Bestrahlungszeiten auf. Die Fertilität blieb bei Bestrahlung mit 4,4 R/Tag bis zu einer Gesamtdosis von 1100 R ungestört. Erst bei 8,8 R/Tag machte die gleiche Dosis einen größeren Effekt und führte zu zeitweiliger Verkleinerung der Wurfgröße, und erst nach Erreichen einer Dosis von 1760 R kam es zu monatelanger Sterilität. Histologische Untersuchungen zeigten an diesem Organ wiederum, daß sich die Zahl der Zellen im Keimgewebe auf einen stationären Zustand einstellt, dessen Höhe von der Dosisleistung abhängt. Es kommt dabei zu einer Verschiebung der relativen Zahl der verschiedenen Zelltypen.

LANGENDORFF (1952) fand bei 320 Tage langer Bestrahlung männlicher Mäuse mit 2,5 R/Tag bis zu 800 R und anschließender Paarung keine Veränderung der Zahl der Würfe. Von 300—400 R an nahm das Verhältnis von Wurfzahl und Paarungszahl ab. Die Wurfgröße blieb gleich. CARTER et al. bestrahlten Mäuse mit ca. 1,6, 8 oder 33 R/Woche, wobei die mittlere der benutzten Dosisleistungen die stärkere sterilisierende Wirkung hatte. Wir haben hier also wieder ein Beispiel für ein Wirkungsoptimum bei einer bestimmten zeitlichen Dosisverteilung. Nach ELY et al. scheint beim Rattenhoden sogar eine Art Dosisleistungsschwelle zu bestehen, da bei chronischer täglicher Bestrahlung mit 0,1—10 R/Tag nur die höchsten Tagesdosen einen merklichen Effekt zeigten. (Das alles bezieht sich natürlich nicht auf die hereditäre Strahlenwirkung.)

Nach CASARETT und CASARETT war eine Dosis von 325 R bei chronischer Bestrahlung mit 3,25 R/Tag zweimal so wirksam wie eine kurze Einzeitbestrahlung hinsichtlich der Verminderung der Prä spermatocyten vor Wiedereinsetzen der Erholungsphase; die Erholung war ebenfalls stärker gehemmt. Bei Kaninchen erzielten METCALF et al. bei fraktionierter Bestrahlung permanente Sterilität nur bei Dosisleistungen von 10 R/Tag nach Erreichen von 3100 R, nicht aber bei kleineren Dosisleistungen bis herab zu 0,1 R/Tag.

Fraktionierung. Die Fraktionierungsversuche von REGAUD und FERROUX und von SCHINZ und SLOPOLSKI an Widderhoden beeinflussten die Strahlentherapie entscheidend (s. S. 271), da man die Beobachtung einer stärkeren Wirkung geeigneter Fraktionierung gegenüber einer Einzeitbestrahlung auf die Reaktionsweise anderer teilungsaktiver Gewebe und insbesondere maligner Tumoren übertrug. Spätere Untersuchungen von SARTORY et al. und FERROUX et al. zeigten, daß es offenbar ein günstigstes Fraktionierungsschema gibt, daß aber bei größerer zeitlicher Unterteilung, kleineren Einzeldosen und langen Intervallen die Wirkung wieder abnimmt. KOHN und KALLMAN (1955) stellten an Hand des Hodengewichtes fest, daß eine Aufteilung von Dosen zwischen 80 und 240 R in 2—3 über 1—4 Tage verteilte Fraktionen den Effekt nicht beeinflusst, dagegen stärkere Fraktionierung zu einer Verminderung des Schadens führt. Neuere Arbeiten

von TRAUTMANN et al. sind insofern interessant, als eine 80—100 Tage lange Vorbestrahlung mit $\frac{1}{4}$ R/Tag die Letalwirkung und die histologische Wirkung einer anschließenden massiven Dosis von 600—3000 R auf das Keimepithel herabsetzt.

Somit läßt sich sagen, daß eine Variation der Dosisleistung im Bereich von 0,1 bis ca. 100 R/min keine wesentliche Änderung der Wirksamkeit bedingt, daß Fraktionierung oder Protrahierung über Tage und Wochen im ganzen gesehen den Effekt infolge biologischer Erholungsvorgänge verringert, daß aber wegen der mit Bestrahlungsbeginn einsetzenden Störungen des Zellcyclus und phasischen Verschiebungen der Strahlenempfindlichkeit unter bestimmten Bedingungen eine Fraktionierung auch einen größeren Effekt als eine Einzeitbestrahlung haben kann. Auch beim Hodengewebe erklärt sich die unterschiedliche Wirksamkeit zeitlich verschieden verteilter Dosen weitgehend aus der organspezifischen Zellkinetik, und deshalb können auch die Beobachtungen an diesem Organ nicht, wie das früher angenommen wurde, generell für alle Mausergewebe gelten.

ββ) Ovar

Wenn auch das Ovar des erwachsenen Organismus nur bedingt als Mausergewebe angesprochen werden kann, sei es doch im Anschluß an den Hoden diskutiert.

Die Eizelle des erwachsenen Weibchens nimmt insofern eine Sonderstellung unter den verschiedenen Zelltypen des Säugetierorganismus ein, als sie sich nicht mehr teilt, der Zelltod vor einer Befruchtung also sicher nicht mit Mitoseabläufen gekoppelt ist und der unreife Oocyt dennoch eine hohe Strahlenempfindlichkeit hat und rasch nach Bestrahlung der Degeneration anheimfällt.

WINTZ hatte schon 1931 im Tierexperiment bei fraktionierter Bestrahlung ($1 \times 34\%$ HED, $2 \times 17\%$ HED in viertägigen Intervallen) eine Abnahme der Wirkung auf die Graafschcn Follikel, aber eine volle Akkumulation hinsichtlich der Schädigung der Primordialfollikel festgestellt. LANGENDORFF und LANGENDORFF (1957) bestrahlten weibliche Mäuse 40 Tage lang mit 2,5 R/Tag und fanden keinen Unterschied gegenüber Einzeitbestrahlungen bei Dosen zwischen 50 und 450 R hinsichtlich des Prozentsatzes steriler Tiere. Die Wurfgröße war bis zu 200 R im Fall akuter und chronischer Bestrahlung unverändert. Die sorgfältigsten und ausführlichsten Studien stammen von L. B. RUSSELL et al. (1959). Die Autoren bestrahlten weibliche Mäuse, beginnend im Alter von 6 Wochen, kurzzeitig, fraktioniert und kontinuierlich, setzten nach Ende der Bestrahlungsperiode die Tiere für das weitere Leben sofort mit Männchen zusammen und bestimmten über die ganze weitere Lebenszeit in 3-Wochen-Perioden den Prozentsatz der Weibchen, die in dieser Periode wenigstens einen Wurf hatten, sowie die Gesamtzahl der Jungen pro Weibchen. Infolge der größeren Strahlenempfindlichkeit der unreifen Oocyten und der während der Eireifung abnehmenden Strahlenempfindlichkeit setzten Sterilität und Veränderung der Geburtenzahl erst nach einer gewissen Latenzzeit ein. Mit dieser Testmethode konnte gezeigt werden, daß 1. fraktionierte Röntgenbestrahlung über Wochen weniger wirksam ist als eine einzeitige Bestrahlung, 2. 2×25 R/Woche wirksamer waren als 5×10 R/Woche, 3. langdauernde kontinuierliche Gammabestrahlung weniger wirksam war als eine Einzeitbestrahlung, 4. die Wirkung kontinuierlicher Bestrahlung bei gleicher insgesamt akkumulierter Dosis mit der Dosisleistung zwischen 88,2 R/Woche und 10,1 R/Woche abnahm. Die Autoren glauben mit einem gewissen Recht, die Widersprüche zu älteren Arbeiten und dieser Arbeiten untereinander folgenderweise erklären zu können: 1. wurden oft nur die Fertilität und Wurfgröße kurz nach Applikation getestet, während sie die Fertilität über das ganze weitere Leben verfolgten, 2. wurde die Änderung der Strahlenempfindlichkeit während längerer Expositionszeiten infolge des Heranwachsens der Tiere nicht genügend berücksichtigt, 3. kann bei großen Unterschieden der Bestrahlungsperioden a) die mit dem Alter sich ändernde Strahlenempfindlichkeit mitspielen und können b) bei kurzen Bestrahlungsperioden z. T. nur die im unempfindlichen reifen Stadium bestrahlten Eier zur Ovulation kommen, bei längeren solche, die noch im strahlenempfindlichen unreifen Stadium einen Teil der Strahlendosis abbekommen

haben. Die Abhängigkeit von der zeitlichen Dosisverteilung wird mit der erheblichen Erholungsfähigkeit der Oocyten erklärt. Zu bedenken ist allerdings, daß all diese Überlegungen auf der histologisch begründeten, aber nicht absolut sicheren Annahme aufbauen, daß es sich bei den beschriebenen Effekten um eine reine Direktwirkung auf die Eizelle handelt. Es ist jedoch bekannt, daß das Ovar hinsichtlich sowohl akuter als auch chronischer Schäden auch indirekt durch die Allgemeinschädigung des Organismus in Mitleidenschaft gezogen werden kann. Gerade beim Ovar bestehen außerordentliche Speciesunterschiede der Strahlenempfindlichkeit, so daß es sehr schwierig ist, von den Tierexperimenten Rückschlüsse auf die menschlichen Verhältnisse zu ziehen.

Auch die cellulären Effekte sind im Ovar bei dicht ionisierenden Strahlen weniger von der Dosisleistung abhängig als bei locker ionisierenden Strahlen. RUGH (1954), L. B. RUSSELL et al. (1959) und KITAEVA haben weitere Literatur zur Dosisleistungsabhängigkeit der Ovarschädigungen ausführlich besprochen.

b) Nervensystem

Das lange Zeit — vorwiegend vom morphologischen Standpunkt aus — für sehr strahlenresistent angesehene ZNS ist aus mehreren Gründen in den letzten Jahren stärker in den Vordergrund des strahlenbiologischen Interesses gerückt. Erstens zeigt sich bei genügend langer Beobachtung und mit neueren Untersuchungsmethoden, daß auch morphologische Schäden schon bei Einzeitdosen unter 2000 R auftreten, zweitens übernimmt das ZNS bei sehr hohen Strahlendosen die führende Rolle für den akuten Strahlentod, und drittens wurden in den letzten Jahren mehr und mehr funktionelle Störungen des Nervensystems aufgedeckt, die z.T. schon bei sehr kleinen Strahlendosen und sehr frühzeitig — z.T. schon unter der Bestrahlung — einsetzen. Gerade diese beanspruchen hinsichtlich des Zeitfaktorproblems, entsprechend den Ausführungen im Abschnitt III, 1, a, besonderes Interesse.

α) Funktionelle Störungen

Eine ganze Reihe von Momentanreaktionen höherer Organismen auf ionisierende Strahlen, die in letzter Zeit beschrieben wurden, erwecken den Verdacht, daß dabei die Dosisleistung eine wichtige, wenn nicht die entscheidende Rolle spielt. Es sind dies, außer den bereits erwähnten Beobachtungen an niederen Tieren (HUG), Verhaltensstörungen von Säugetieren, wie sie insbesondere von GARCIA et al. und OVERALL et al. beschrieben wurden, Veränderungen bedingter und unbedingter Reflexe, wie sie vor allem im russischen Schrifttum behandelt wurden (LEBEDINSKIY und NAKHIL' NITSKAYA) und strahleninduzierte elektrophysiologische Veränderungen. Die wichtigsten Ergebnisse finden sich in den Berichten internationaler Symposien über die Strahlenwirkung auf das Nervensystem (Wien 1962 — IAEA; Chicago 1960 — HALEY und SNIDER; Los Angeles 1962 — HALEY) und in Übersichten von FURCHTGOTT sowie HUG (1960).

Der Verdacht auf eine ausgeprägte Dosisleistungsabhängigkeit ist immer dann gegeben, wenn die Veränderungen unmittelbar bei Bestrahlungsbeginn einsetzen, unter fortgesetzter Bestrahlung keine weitere Steigerung des Effekts erfolgt und die strahleninduzierte Veränderung sehr rasch nach Bestrahlung wieder zum Ausgangswert zurückkehrt. In einigen Fällen wurde die Dosisleistungsabhängigkeit bereits geprüft. So haben charakteristische „Arousal“-Reaktionen im Elektroencephalogramm eine Dosisleistungsabhängigkeit (LIVANOV). Auf einige Arbeiten, die auch bei den Funktionsstörungen des peripheren Nervensystems eine starke Dosisleistungsabhängigkeit vermuten lassen, wurde bereits hingewiesen. Auch Sofortreaktionen des vegetativen Nervensystems scheinen z.T. ähnlichen Bedingungen zu unterliegen. Wie bei isolierten Nerv-Muskelpräparaten niederer Tiere (s. S. 288), ändern sich auch Tonus und Motilität glattemuskulärer, vegetativ innervierter Organe der Wirbeltiere unter Bestrahlung. Zahlreiche ältere und neuere Beobachtungen über sofort unter Bestrahlung auftretende Störungen der Funktion des

Herzens, der Lunge, des Magendarmkanals, des Uterus sollten genauer als bisher auf die Dosisleistungsabhängigkeit geprüft werden. So ist durchaus zu erwarten, daß die Verzögerung der Magenentleerung, die nach HULSE bei Ratten schon bei Dosen um 20 R auftritt, ebenfalls dosisleistungsabhängig ist. Die Schwelle der Dosisleistung für solche funktionellen Störungen kann sehr wohl gerade in dem Bereich liegen, der üblicherweise bei therapeutischer Strahlenapplikation verwendet wird.

Ein Teil dieser Veränderungen wird möglicherweise durch eine unmittelbare Änderung der Zellpermeabilität verursacht, verbunden mit Potentialänderungen und Elektrolytverschiebungen, die auf S. 289 beschrieben sind, und für die HUG et al. bereits eine starke Abhängigkeit von der Dosisleistung ermittelten. Es ist durchaus möglich, daß diese funktionellen Störungen zum Symptomenkomplex der akuten Strahlenkrankheit beitragen, und daß dabei Änderungen der Dosisleistung, die üblicherweise keine Effektänderungen bedingen (z.B. zwischen 10 und 100 R/min), von Bedeutung sind. Noch ist es verfrüht, eine Brücke zwischen temporären Funktionsstörungen und irreversiblen Strahlenschäden herzustellen, außer bei außerordentlich hohen Strahlendosen, bei denen die schwere Störung des ZNS unmittelbare Todesursache wird. Es erhebt sich die Frage, ob die funktionellen Störungen auf cellulärer und komplexerer Ebene nicht bei der sog. Entzündungsbestrahlung und sog. Schwachbestrahlung, bei den initialen Störungen der Gefäßfunktion, bei der Freisetzung toxischer Substanzen selbst aus nicht abgetöteten aber geschädigten Zellen eine Rolle spielen, und ob nicht in diesen Fällen die Dosisleistung ein entscheidender Faktor ist.

β) Morphologisch faßbare Veränderungen

Vom strahlentherapeutischen Standpunkt aus studierte BODEN die Abhängigkeit der Strahlenschäden des Gehirns von der zeitlichen Dosisverteilung und fand bei täglicher Fraktionierung, daß sich die Toleranzdosen des Hirnstammes im relativ engen geprüften Bereich nach einer Strandquist-Geraden (s. S. 325) auftragen lassen. Auch BERG und LINDGREN haben sich bei ihren Studien an das Strandquistsche Konzept angelehnt und die Zeit-Dosiseffekt-Beziehung für die Strahlenschädigung des Hirngewebes und der Haut bei Einzeit- und fraktionierter Bestrahlung behandelt. Die Dosen für bestimmte Stufen morphischer Schäden des Hirngewebes lagen — in der Strandquistschen Art aufgetragen — auf parallelen Geraden, ebenso die für Hautreaktionen. Man sollte aber diese Tatsache nicht überbewerten, schon im Hinblick darauf, daß die Streubreite der Ergebnisse außerordentlich groß ist und leicht zu einer scheinbaren Übereinstimmung führt. Außerdem waren die Beobachtungszeiten relativ kurz (30 und 42 Wochen), so daß der klinisch wichtige Spätzustand nicht oder nur unvollständig erfaßt wurde. ERNST bestrahlte 1959 mit einem 31 MeV-Betatron fraktioniert die Köpfe von sechs Kaninchen, und zwar mit 12000—15000 R und Einzeldosen von 250 R. Er fand, daß das Ausmaß des Schadens bei diesen Dosen und Fraktionierungsarten in das Strandquist-Schema paßt. McLAURIN et al. stellten fest, daß der Früheffekt auf das Rückenmark von Affen stark dosisleistungsabhängig ist.

Eine Arbeitsgruppe um SCHOLZ (SCHOLZ et al., BREIT 1958) bestrahlte das Thorakalmark von Kaninchen mit 250 R/Tag, wobei Dosen von 3000—11000 R innerhalb von 12—40 Tagen verabreicht wurden. Neurologische Zeichen der Schädigung traten nach $6\frac{1}{2}$ —33 Wochen auf. Bei Einzeitbestrahlung des syrischen Goldhamsters entwickelte sich der akute Strahlenschaden nach 20—30 R innerhalb von 7 Tagen. Verlängerung der Bestrahlungszeit verzögerte den Eintritt der Nekrose. BREIT (1964) hat in einer größeren Arbeit, in Fortsetzung dieser Studien am Rückenmark des Kaninchens, das Auftreten von Paraplegien in Abhängigkeit von der Dosis und dem Fraktionierungsschema untersucht und dabei die Beobachtungszeiten auf über 4 Jahre ausgedehnt. Dabei zeigte sich, daß die Zahl der Paraplegien mit letalem Ausgang mit der Dosis, aber auch mit der Dauer der Beobachtungszeit zunimmt und der Effekt bei gleichen Dosen im ganzen bei einer Fraktionierung mit 2×500 R/Woche häufiger ist und

früher einsetzt als mit 5×200 R/Woche. Die höhere Einzeldosis scheint also eine stärkere Wirkung zu haben. Dies gilt sowohl für die Gesamtzahl der Lähmungen wie für ihr zeitliches Auftreten. Analoge Verhältnisse ergaben sich bei isolierter Bestrahlung des Rückenmarks vom Hund. Die Dosen, bei denen noch Strahlenspätchäden in 20—30% der Tiere beobachtet wurden, liegen wesentlich niedriger, als man früher auf Grund kürzerer Beobachtungszeiten für Einzeitbestrahlung annahm, und sicherlich niedriger, als man bei Ableitung aus einer fälschlicherweise generalisierten Strandquist-Funktion annehmen würde. Es sei ferner auf die histopathologischen Studien von HICKS und WRIGHT und HICKS et al. hingewiesen, die den Zeitfaktor bei der Strahlenschädigung des Rattenhirns durch 250 kV-Röntgenstrahlen und hochenergetische Röntgen- und Elektronenstrahlen auch bei sehr hohen Dosen und Dosisleistungen beschreiben.

Nach HICKS et al. ist die akute Granulosazellnekrose des Kleinhirns von Mäusen nach Bestrahlung mit 10000 R ausgeprägter, wenn die Dosisleistung von 100 R auf 2000 R erhöht wird.

γ) Das zentralnervöse Syndrom bei sehr hohen Strahlendosen

Der akute zentralnervöse Tod und die damit verbundenen morphologischen und elektroencephalographischen Veränderungen scheinen bei insgesamt kurzen Bestrahlungszeiten von Stunden und weniger eine erhebliche Abhängigkeit von der Dosisleistung zu haben, wenn auch die verschiedenen Arbeiten schwer vergleichbar sind, weil gerade in dieser Hinsicht große Speciesunterschiede bestehen. Während bei kleinen Laboratoriumstieren der zentralnervöse Tod erst von 10000 R an das Krankheitsbild beherrscht, erzielten KUHN und BROWN sowie RUST bei Eseln schon mit über 200 rad letale cerebrale Veränderungen und beobachteten eine starke Abhängigkeit von der zeitlichen Dosisverteilung. KUHN und BROWN schließen aus anderen und ihren eigenen Experimenten bei Kopfbestrahlung an Eseln mit Neutronen-Gammastrahlung, daß der cerebrale Frühtod bei diesen Tieren durch relativ niedrige Gesamtdosen hervorgerufen werden kann, vorausgesetzt, daß die Dosisleistung genügend hoch ist. Es kann mit ziemlicher Sicherheit angenommen werden, daß die durch hohe Dosen und mit sehr hohen Dosisleistungen erzielten schwersten zentralnervösen Veränderungen mit elektroencephalographischen Störungen und Beeinträchtigungen des gesamten vegetativen Nervensystems, wie sie von RAJEWSKY et al., BROOKS, MOOS et al. u. a. beschrieben wurden, ganz entscheidend von der Dosisleistung abhängen, indem mit abnehmender Dosisleistung die Überlebenszeit immer länger wird und schließlich die zentralnervösen Symptome überhaupt zurücktreten.

RUGH und CLUGSTON beobachteten, daß unter einer Dosisleistung von 1500 R/min der Tod von Mäusen in etwa 85 min, also nach Erreichen einer Dosis von 125000 R, eintritt; während die Tiere bei 365 R/min nach etwa 3 Std sterben, wenn erst eine Dosis von 66000 R erreicht wurde. Wird diese Dosis mit der höheren Dosisleistung, also in etwa 44 min, verabreicht, so leben die Tiere etwa 7 Std länger. Die Autoren schließen aus dieser Beobachtung, daß es hinsichtlich des akuten zentralnervösen Todes eine wirksamste Dosisleistung gibt, was vielleicht darauf hinweist, daß unter der Bestrahlung im Zentralnervensystem verschiedenartige pathologische Prozesse mit unterschiedlichen Zeitkonstanten ablaufen, von denen ein früher zum Tode führender bei geringerer Dosisleistung das Geschehen bestimmt.

3. Die akute Strahlenmortalität

Die Komplexität der Vorgänge, die durch Ganzkörperbestrahlung in höheren Organismen ausgelöst werden, die Mannigfaltigkeit der primären Angriffsorte und der strahlensensiblen Elementareinheiten, die Überschneidung und Verzweigung zahlreicher Ursachenkette bis zum manifesten Schaden, das Eingreifen von Regulationen und Gegenregulationen, Kompensationen und Überkompensationen lassen nicht erwarten, daß sich einheitliche, für den Zeitfaktor entscheidende Prinzipien herauschälen lassen, und wir müssen uns deshalb sehr oft auf das Phänomenologische beschränken.

a) Die Erholung bei Totalbestrahlung (Fraktionierungsversuche)

Die Großzahl der Arbeiten befaßt sich mit dem Vergleich kurzzeitiger Einzeitbestrahlung und kontinuierlich oder fraktioniert über Stunden, Tage oder Wochen ausgedehnter Ganzkörperbestrahlung, meist bei kleinen Laboratoriumstieren und in dem Dosisbereich der LD_{50} , in dem der hämopoietisch bedingte Strahlentod im Vordergrund steht. In allen diesen Versuchen kommt die ausgeprägte Erholungsfähigkeit des Organismus dadurch zum Ausdruck, daß der Grad der Strahlenschädigung, die Latenzzeit bis zum Eintreten einer bestimmten Allgemeinreaktion und des Strahlentodes, die Zahl der Todesfälle oder die Absterbeordnung im allgemeinen einen mit der Zunahme der Bestrahlungsdauer abnehmenden Effekt erkennen lassen. Mehrere Studien dienten speziell dem Ziel, diese Erholungsfähigkeit quantitativ zu erfassen.

Seit HAGEN u. SIMMONS besteht die gebräuchlichste Methode darin, daß die Tiere zunächst eine Dosis erhalten, die unter der LD_{50} für eine Einzeitbestrahlung liegt, und daß zu verschiedenen Zeitpunkten nach dieser Erstbestrahlung ermittelt wird, welche zusätzliche Dosis notwendig ist, um 50 % der Tiere innerhalb eines festgelegten Zeitraums abzutöten (s. dazu S. 284). Vieles wies zunächst auf eine annähernd exponentiell verlaufende Erholung hin. Die Halbwertszeit dieser Erholung ist abhängig von der Tierspecies und innerhalb der gleichen Tierart vom Stamm, zeigt aber auch erhebliche Variationen mit dem Geschlecht, dem Alter der Tiere und schließlich auch dem Stoffwechselzustand. Zusammenstellungen über die Halbwertszeiten der Erholung bei verschiedenen Tieren finden sich bei BRAUER et al., KOHN und KALLMAN (1957), HUG (1959), MICHAELSON und ODLAND, KREBS und BRAUER und bei LEONG et al. Sie beträgt z. B. in den Experimenten verschiedener Autoren bei der Maus 1,6—7,4 Tage, beim Hamster 6 Tage, bei der Ratte 5—9 Tage, beim Hund 7—14 Tage, beim Affen 4,8 Tage, beim Esel 20—28 Tage. MICHAELSON und ODLAND glaubten, daß im großen und ganzen die Halbwertszeit umgekehrt proportional zum Logarithmus des Grundumsatzes der betreffenden Tierspecies ist. Wenn diese Regel allgemeine Gültigkeit hätte, müßte man annehmen, daß die Halbwertszeit der Erholung vom akuten allgemeinen Strahlenschaden beim Menschen zwischen 15 und 22 Tagen liegt. Nach LEONG et al. haben große Tiere, wie Esel, Schafe, Ziegen, eine wesentlich längere, nämlich bis auf 60 Tage ausgedehnte Halbwertszeit der Erholung als kleine Laboratoriumstiere. Die Erholungskurven des peripheren Blutes weisen auf eine speciesverschiedene Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks hin. Die Granulocytenzahlen von Eseln und Schafen erreichen ein Minimum erst 170—200 Tage nach Bestrahlung, und auch die mononuclearen Zellen sind noch nach 200—300 Tagen vermindert. Hier liegen die ersten Versuche vor, den artspezifischen Zeitfaktor, wie er sich bei der Ganzkörperbestrahlung manifestiert, mit der Zellkinetik des jeweiligen kritischen Organs in Beziehung zu setzen.

Detaillierte Untersuchungen haben allerdings gezeigt, daß die beschriebene exponentielle Erholung nur dem Ablauf in großen Zügen entspricht, und daß eine ganze Reihe von Besonderheiten besteht. Zunächst einmal wurde festgestellt, daß in den ersten 6 Std bei vielen Tieren eine sehr rapide Erholung erfolgt (MOLE 1956, 1957; HURSH und CASARETT), und daß ein phasenförmiger Verlauf den Erholungsvorgang besser beschreibt als eine einfache Exponentialfunktion (SACHER, STORER 1964). Eine phasenförmige Erholung wird auch von KALLMAN und SILINI und von LEONG et al. erwähnt. AURAND hatte schon vorher mit größeren Gesamtdosen (1200 R) durch Aufsplitterung in zwei Teildosen von 350 und 850 R, die in verschiedenen Intervallen gegeben wurden, zeigen können, daß nach der Erstbestrahlung eine phasenförmig wechselnde Empfindlichkeit der Maus gegenüber der zweiten Bestrahlung besteht. Auch zeigte sich, daß die Erholungsgeschwindigkeit von der Dosis abhängt. Nach STORER (1961) soll die Erholungskonstante umgekehrt proportional zum Quadrat der Dosis sein. Die Angaben darüber sind jedoch nicht einheitlich; so beträgt umgekehrt nach SPALDING et al. die Halbwertszeit der Erholung von weiblichen Mäusen bei 205 R 181 Std (bei einem

insgesamt linearen Abfall) und bei 600 R 161 Std (mit einem exponentiellen Abfall). Bei sechs weiteren, mit 205—692 R bestrahlten Mäusegruppen bestand keine wesentliche Abhängigkeit von der Höhe der Erstdosis, und die Halbwertszeit betrug stets ca. 7 Tage. MOLE (1957) bestrahlte CBA-Mäuse fünfmal wöchentlich mit täglich 25,5 und 100 und 200 R und bestimmte die Todesfälle und die jeweilige LD_{50} innerhalb von 30 Tagen nach Bestrahlungsende. Dabei stieg die LD_{50} von 1444 bei täglich 200 R in einer Woche auf 3600 bei täglich 25 R in 29 Wochen, und unter Annahme einer exponentiellen Erholung sank die entsprechende Erholungskonstante von 12 % auf 2,5 % ab. Nach CLAUS nimmt die Erholungskonstante bei höheren Testdosen zwischen der LD_{50} und der LD_{84} zu. Auch hier scheinen zu kleine Einzeldosen die übergeordneten regulatorischen Prozesse, die für die Erholung verantwortlich sind, nicht genügend stark anzuregen. Wie nach allen sonstigen strahlenbiologischen Erfahrungen zu erwarten, ist die Erholungsfähigkeit bei Neutronenbestrahlung und anderen dicht ionisierenden Strahlen wesentlich geringer und der Residualschaden, getestet durch erneute Bestrahlungen, größer (STORER 1959).

b) Protrahierung

Bei keinem der uns bekannt gewordenen Experimente zur Ermittlung des Zeitfaktors beim akuten Strahlentod wurde mit so hohen Dosisleistungen gearbeitet, daß ein primärer Zeitfaktor hätte aufgedeckt werden können.

Am ehesten wäre noch bei den Versuchen von LINDOP und ROTBLAT damit zu rechnen gewesen. Sie fanden aber, daß bei einer gepulsten Elektronenbestrahlung (400 Hz und 1,5 msec Pausendauer), selbst bei einer Variation der mittleren Dosisleistung zwischen 1,3 und 2600 rad/sec, die LD_{50} von Mäusen sich um nicht mehr als 10 % änderte.

Bei allen anderen, ebenfalls an Mäusen durchgeführten Versuchen kommt der offenbar auf die biologischen Erholungsvorgänge zurückzuführende Zeitfaktor erst hinreichend zur Geltung, wenn sich die protrahierte Bestrahlung über mehr als eine Stunde erstreckt.

Die experimentellen Resultate zeigen weitgehende Übereinstimmung, wenn man berücksichtigt, daß in manchen Versuchen die Dosisleistung zu geringfügig variiert wurde, als daß sich ein deutlicher Effekt hätte bemerkbar machen können. Die meist als Testgröße verwendete LD_{50} oder die mittlere Überlebenszeit nach Letaldosen nahm bei Mäusen nur wenig ab, wenn die Dosisleistung im Bereich zwischen ca. 10 und 100 R/min sogar um den Faktor 5—10 erhöht wurde (BROWN et al., DACQUISTO und BLACKBURN, FOWLER und LAWREY, LEITCH). Erst beim Übergang zu kleineren Dosisleistungen bis zu 1 R/min — also bei protrahierter Bestrahlung während mehr als 1 Std — wurde der Zeitfaktor ausgeprägter; so bei Versuchen von MAURER und MINDER, die zwischen Dosisleistungen von 50 und 500 R/min noch keine, bei 5 R/min jedoch eine deutliche Wirkungsabnahme — gemessen an der Überlebenszeit der Mäuse — sahen. Nach CORP und NEAL erhöht sich die LD_{50} , die bei Kurzzeitbestrahlung ermittelt wurde, bei einer über 24 Std protrahierten Bestrahlung schon um den Faktor 1,66. Einen Zeitfaktor > 1 beobachteten auch THOMSON und TOURTELLOTTE bei Mäusen, wenn die Bestrahlungszeit von 0,3 auf 3,3 Std oder gar auf 576 Std erhöht wurde.

Bei Protrahierung über Tage und Wochen schließlich werden, selbst wenn die Tagesdosen schon erhebliche Bruchteile der LD_{50} ausmachen, außerordentlich hohe Dosen akkumuliert, bevor der Tod eintritt. Nach LAMERTON et al. beträgt die bei 415 R/Tag während zehntägiger Überlebenszeit der Mäuse akkumulierte Dosis 4150 R, bei 176 R/Tag während 20tägiger Überlebenszeit 3520 R. Die geringere Dosisakkumulation bei kleinerer Dosisleistung erklärt sich wohl dadurch, daß bei den höheren Dosisleistungen ein größerer Teil der Gesamtdosis vor Eintritt des Todes „verschwendet“ wird.

Vergleichende Studien zeigen, daß der Zeitfaktor der akuten Strahlenkrankheit auf Grund der unterschiedlichen Erholungskonstanten speciescharakteristisch ist. STEARNER und TYLER verglichen die Zeitfaktorabhängigkeit der akuten LD_{50} bei drei Vogelspecies und Mäusen zwischen 7 und 30 Tagen. Bei kontinuierlicher Bestrahlung nahm die LD_{50}

in allen vier Species bei Verlängerung der Bestrahlungszeit von 10 min auf 6 Std deutlich, bei Verlängerung von 6 auf 24—25 Std nur noch wenig zu. Diese starke Änderung der LD_{50} bei Protrahierung auf 6 Std ist nach MOLE (1963) als ein generelles Phänomen zu betrachten und steht möglicherweise in einem gewissen Zusammenhang mit dem Elkind'schen Erholungsphänomen der Zellen im kritischen Gewebe, z. B. im Knochenmark. Der in den ersten 2 Tagen bei Küken zu beobachtende kreislaufbedingte Tod hat eine wesentlich größere Dosisleistungsabhängigkeit als die in späteren Zeiten nach Bestrahlung auftretenden Todesfälle, weil dieser perakute Schaden offenbar einer kompletten und schnelleren Erholung unterliegt.

Die von STEARNER u. TYLER durchgeführten mathematischen Analysen ihrer Resultate stellen den ersten erfolgreichen Versuch dar, die summarische Behandlung des Zeitfaktors beim akuten Strahlentod durch eine Einsicht in die Erholungsprozesse zu ersetzen, die für den Zeitfaktor der verschiedenen pathogenetischen Mechanismen entscheidend sind. Auf die unterschiedlichen Zeitfaktoren beim gastrointestinalen und beim zentralnervösen Strahlensyndrom wurde bereits in den betreffenden Kapiteln hingewiesen. Daraus folgt, daß der Zeitfaktor auch von der Größe der Dosis abhängt, weil in den verschiedenen Dosisbereichen ganz unterschiedliche Letalmechanismen determinierend sind.

Somit ist also sowohl bei Protrahierungs- als auch bei Fraktionierungsversuchen, mittels derer die Erholungsvorgänge studiert wurden, im großen und ganzen der Zeitfaktor durch species-eigentliche, aber auch für die verschiedenen Letalmechanismen unterschiedlichen Erholungsprozesse zu erklären. Allerdings können auch bei gleichen Gesamtbestrahlungszeiten Unterschiede zwischen Fraktionierung und Protrahierung bestehen, wie das theoretisch nach dem Schema auf S. 277 zu postulieren ist. Sie werden in der Praxis recht verschieden gedeutet. Meist wird beobachtet, daß die Fraktionierung um so stärker gegenüber der kontinuierlichen Bestrahlung wirkt, je höher die Dosis der Einzelfraktionierungen ist. Gelegentlich — so in der zitierten Studie von STEARNER und TYLER an Küken — wurde auch eine stärkere Wirkung der kontinuierlichen Bestrahlung beschrieben.

Bei sehr stark protrahierter kontinuierlicher Bestrahlung kann es schließlich soweit kommen, daß infolge der verschiedenartigsten Erholungsprozesse überhaupt kein akutes Strahlensyndrom und kein akuter Strahlentod nach den üblichen Mechanismen eintreten, sondern daß sich mit der Zeit in bezug auf die einzelnen geschädigten Systeme wiederum — wie bereits mehrfach gezeigt — ein stationärer Zustand einstellen kann. Dies gilt hinsichtlich der Zahl der weißen Blutzellen, der Organengewichte, der Fertilität der männ-

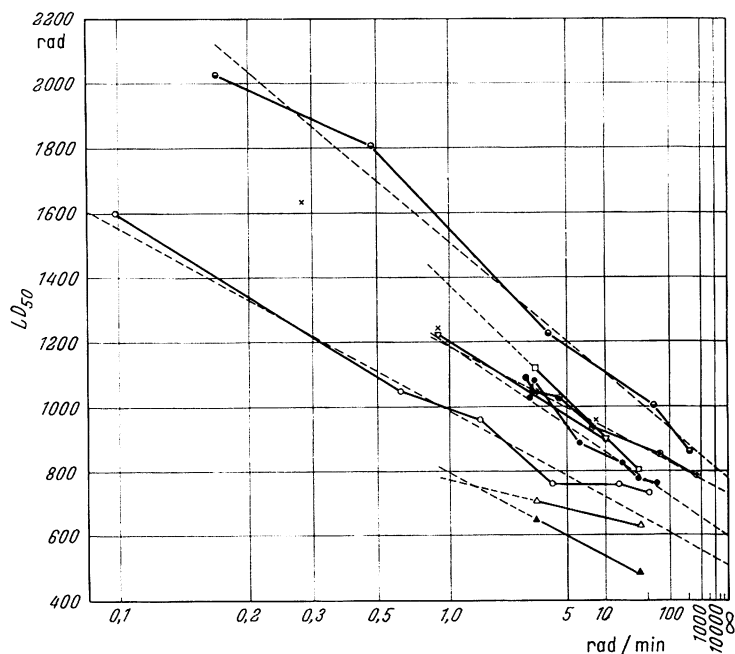


Abb. 15. Die LD_{50} von Mäusen und Ratten in Abhängigkeit von der Dosisleistung. Zusammenstellung von BATEMAN et al. (1962) nach Daten von THOMSON und TOURTELLOTE \circ , LOGIE et al. \bullet , NEAL \bullet , BROWN et al. \bullet , VOGEL et al. ∇ , HENSHAW et al. (1947) \square , und DACQUISTO und BLACKBURN \triangle und \blacktriangle . Zum Vergleich einige Werte von MACCOMB und QUIMBY \blacklozenge über die Strahlenreaktion der menschlichen Haut

lichen Maus und verschiedener anderer Testreaktionen. Diese Veränderungen können weitgehend durch die celluläre Strahlenreaktion bestimmter empfindlicher Organe erklärt werden. Bei sehr kleiner mittlerer Tagesdosis wird schließlich jegliche Form der akuten Strahlenkrankheit und des akuten Strahlentodes ausbleiben, und die Tiere werden mit mehr oder weniger langen Latenzzeiten an chronischen Strahlenschäden sterben.

Vor kurzem haben BATEMAN et al. (1962) die wichtigsten Arbeiten zum Problem des Zeitfaktors bei der akuten Strahlenmortalität zusammengestellt, wobei es sich meist um kontinuierliche Röntgen- und Gammabestrahlung an Mäusen oder Ratten und um einzelne Studien mit fraktionierter Bestrahlung handelt. In der ihrer Arbeit entnommenen Abb. 15 ist die LD_{50} gegen die reziproke dritte Wurzel der Dosisleistung aufgetragen. Dabei

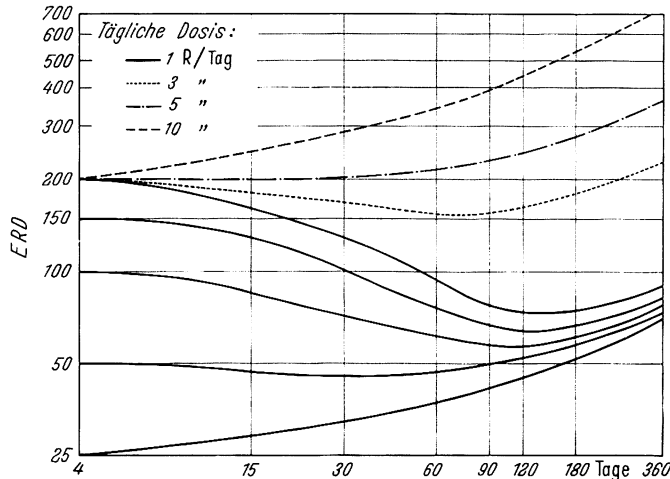


Abb. 16. Äquivalente Dosis (ERD) für Zeiten bis zu einem Jahr nach kombinierter Kurzzeit- und Dauerbestrahlung. Es ist dabei angenommen, daß die Kurzzeitbestrahlung am Ende des 4. Tages abgeschlossen ist, und daß dann die ERD gleich der zugeführten Dosis ist. Die Kurven zeigen den Einfluß der Erholung von der anfänglichen kurzzeitigen Bestrahlung und der kontinuierlichen Bestrahlung mit konstanter täglicher Dosis. (Nach LEROY)

resultate bzw. die Formeln anderer Autoren, in denen bisher eine Abhängigkeit der Effektdosis von der Dosisleistung bzw. Gesamtbestrahlungszeit dargestellt wurde, mit ihren eigenen und fanden, daß viele experimentelle Ergebnisse ganz gut auf ihren Kurven liegen, aber die Extrapolationen zu kleinen und großen Dosisleistungen z.T. grundsätzlich differieren.

LEROY hat für die Praxis der Strahlenmedizin, z.B. für den Fall einer nuclearen Katastrophe, Faustregeln für den Zeitfaktor bei wiederholter oder protrahierter Bestrahlung und einigen typischen Kombinationen beider, wie sie bei Kernexplosionen wahrscheinlich sind, aufgestellt. Er geht von einer Reihe vereinfachender Annahmen aus, darunter folgenden: 1. 10 % der Wirkung einer Dosis sind irreparabel und akkumulieren sich ohne Abhängigkeit von der zeitlichen Verteilung. 2. Von den restlichen 90 % der Wirkung erholt sich der Körper in einem Monat zur Hälfte und in ca. 3 Monaten völlig. 3. Diese Erholung ist ein kontinuierlicher Prozeß und kann auch gleichzeitig mit der Addition weiterer Strahlenwirkungen verlaufen. 4. Die Erholungsrate in den ersten 4 Tagen kann außer acht gelassen werden.

LEROY führt, entsprechend dem Blairschen Ansatz (s. S. 285), den Begriff der äquivalenten Residualdosis (ERD) ein, stellt graphisch ihren Verlauf nach einer subletalen Einzeitbestrahlung dar und ermittelt Multiplikationsfaktoren für protrahierte Bestrahlung bis zu 400 Tagen und den Verlauf der ERD nach einer Einzeitbestrahlung mit 25 bis 200 R, wenn anschließend eine tägliche Bestrahlung mit 1—10 R/Tag im Lauf von 1 Jahr

liegen die Meßwerte auf einer durch folgende Formel beschriebenen Geraden:

$$ED_{50}(I) = ED_{50}(\infty) (1 + K \cdot I^{-\frac{1}{3}})$$

$ED_{50}(I) = ED_{50}$ bei Dosisleistung I ,

$ED_{50}(\infty) =$ auf unendlich große Dosisleistung extrapolierte ED_{50} ,
 $K =$ Konstante, in den meisten Versuchen bei 0,95, wenn I in rad/min gemessen ist.

Transformiert man die Kurven, indem man die Dosen in Prozent der bei 1 R/min ermittelten LD_{50} angibt, so liegen alle Werte annähernd auf einer Geraden und fächern nur gegen sehr hohe Dosisleistungen hin auf. Bei 0,1 R/min beträgt dann die LD_{50} etwa 150 %, bei 10000 R/min etwa 60 % der LD_{50} bei 1 R/min. Die Autoren verglichen die Re-

erfolgen würde. Daraus läßt sich ablesen (Abb. 16), daß z.B. die ERD einer 200 R-Einzeitbestrahlung durch eine tägliche Dosisleistung von 3 R mit mäßigen Fluktuationen ungefähr 1 Jahr lang aufrechterhalten wird, diejenige von 50 R durch eine Tagesdosis von 1 R. Der zusätzliche Schaden macht sich erst nach etwa 3 Monaten allmählich bemerkbar.

Wir können hier die Zeitfaktorabhängigkeit zahlreicher einzelner, bei Ganzkörperbestrahlung geschädigter Funktionen nicht angeben, verweisen aber noch einmal darauf, daß für die verschiedenartigsten Strahlenschäden keine gleichartigen Erholungskonstanten und damit Zeitfaktoren zu erwarten sind.

4. Störungen der Embryonalentwicklung

Bekanntlich hängen die Art der intrauterinen Strahlenschädigung, ihre Schwere und die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens ganz entscheidend von dem Entwicklungsstadium des Keims zum Zeitpunkt der Bestrahlung ab, und zwar so, daß in den Anfangsstadien die Abtötung des Keims im Vordergrund steht und später, vom Beginn der Organogenese an, Mißbildungen bestimmter Gewebe- und Organsysteme z.T. überhaupt nur in einer schmalen, oft auf Stunden begrenzten Zeitspanne hervorgerufen werden können. Dadurch muß zwangsläufig eine Abhängigkeit von der zeitlichen Dosisverteilung auftreten, einfach deshalb, weil es ganz darauf ankommt, welche kritischen Phasen betroffen werden und welcher Betrag der Gesamtdosis bei einer bestimmten Zeitverteilung in diese fällt. Unterschiedliche zeitliche Dosisverteilung kann also qualitativ wie quantitativ verschiedene Wirkungen haben. Da man voraussetzen kann, daß sowohl die Keimabtötung als auch die Entstehung von Mißbildungen zustande kommen, wenn eine bestimmte kritische Zahl von Zellen abstirbt oder mutiert, muß man annehmen, daß alle bereits besprochenen intracellulären Vorgänge, welche zeitfaktorbestimmend sein können, auch bei der Strahlenwirkung auf den Embryo mitspielen. Das embryonale Gewebe hat aber eine erhebliche Fähigkeit zur Reparation, Regeneration und Restitution, indem Zelluntergänge durch vermehrte Zellteilung gleichartiger Zellen und durch das Einspringen undifferenzierter, pluripotenter Zelltypen kompensiert werden können. Auch diese Kompensation muß sich nach Art und Grad während der Keimentwicklung ändern.

Man kann also unterscheiden zwischen Versuchen, bei denen die Dosisleistung innerhalb von Zeiträumen variiert wurde, die insgesamt sehr klein sind gegenüber den kritischen Phasen der Keimentwicklung und solchen, bei denen die Dosis über größere Zeiträume verteilt ist.

Nur wenige Untersucher haben sich um die Erfassung der Dosisleistungsabhängigkeit bei insgesamt kleinen Bestrahlungszeiten bemüht. Nach BOLAND wurden 6 Tage alte Hühnerembryonen (bei denen die meisten Organe bereits angelegt sind) durch 887 R zu 50 % in 6 Std und durch 717 R zu 50 % innerhalb von 10 Tagen abgetötet; eine Erhöhung der Dosisleistung von 36 auf 151 R/min erhöhte die Sterblichkeit nur um etwa 9 %. AUERBACH zeigte, daß bei Bestrahlung von 9 $\frac{1}{2}$ Tage alten Mäuseembryonen die Teilung einer Gesamtdosis in drei Fraktionen mit 30 min-Intervallen die Häufigkeit der Spina bifida-Bildung erhöht und erklärte dies durch die cyclische Wiederkehr sensibler Phasen, z.B. der Mitose. Die meisten anderen Autoren untersuchten die Wirkung einer Protrahierung und Fraktionierung über wesentlich größere Zeiträume, und stellten dabei, wie SIKOV und LOFSTROM, eine geringere Wirkung bei stärkerer zeitlicher Streckung der Dosis fest. Nach RUGH (1960) erzeugen 50 R bei Mäuseembryonen sowohl 2,5 Tage nach Konzeption (wenn sich die Keime noch im Stadium der Gastrulation befinden) als auch 8,5 Tage nach Konzeption (während die Zellen des sich entwickelnden Gehirns als Neuroblasten vorliegen) Fälle von Exencephalie, während 25 R zu einem der beiden Zeitpunkte keine drastischen Effekte hervorrufen. Wird jedoch eine Dosis von 50 R in zwei Fraktionen von 25 R an diesen beiden Tagen gegeben, so treten schwerere Veränderungen auf. Diese Beobachtungen sprechen gegen die übliche scharfe Abgrenzung

kritischer Phasen für ganz spezifische Mißbildungen und weisen auf eine Zusammenwirkung von Strahlenschäden der Frucht in den verschiedenen Entwicklungsstadien hin. Die ausführlichste Studie über die Wirkung akuter kontinuierlicher und fraktionierter Bestrahlung während der Embryonalentwicklung wurde von L. B. RUSSELL et al. (1960) vorgelegt. Sie verglichen bei Mäusen die Wirkung von etwa 200 R in den ersten 2 Wochen der pränatalen Entwicklung a) bei einer kontinuierlichen Gammabestrahlung während dieser 2 Wochen mit 8,6 mR/min, b) bei einer Kurzzeitbestrahlung zu sieben verschiedenen Zeitpunkten der gleichen Periode und c) bei einer täglich fraktionierten Bestrahlung in diesen 2 Wochen, wobei die Einzeldosis mit 83 R/min verabreicht wurde. Sie erfaßten dabei die Mortalität vor, bei und nach Geburt, das Gewicht bei Geburt und nach 36 Tagen, die Fertilität und morphologische Veränderungen. Kurzzeitbestrahlung rief die bekannten Mißbildungen, entsprechend den verschiedenen Stadien der Strahlensensibilität, hervor. Kontinuierliche Bestrahlung und täglich fraktionierte Bestrahlungen erzeugten keine Mißbildungen, sondern hatten nur eine Wirkung auf die spätere Fertilität der geborenen Weibchen. Zu beachten ist, daß die Aufteilung in Tagesportionen auch keine sonstigen Veränderungen im Embryo hervorrief, obwohl die aktuelle Dosisleistung dabei etwa 350mal größer war als bei kontinuierlicher Bestrahlung. Die Autoren nehmen an, daß die Dosen, die bei kontinuierlicher und fraktionierter Bestrahlung jeweils in die kritischen Phasen fielen, zu gering waren, um überhaupt einen Effekt hervorzurufen, so daß die möglichen Wirkungsunterschiede verschiedener aktueller Dosisleistungen nicht erfaßt werden konnten. Die Schlußfolgerung ist, daß zwar schon Dosen von 25 R und möglicherweise auch darunter, in den kritischen Zeitpunkten der Embryonalentwicklung gegeben, durchaus imstande sind, einen erheblichen Prozentsatz von Mißbildungen hervorzurufen, daß aber selbst Dosen von 200 R, über größere Zeiträume der Gestationsperiode verteilt, mit der Entwicklung normaler Früchte vereinbar sind.

5. Wachstumsstörungen des Skeletsystems

Über die unterschiedlichen Zeitfaktorverhältnisse des jugendlichen gegenüber dem erwachsenen Organismus ist sehr wenig bekannt. Man kann nur vermuten, daß die unterschiedliche Stoffwechsel- und Zellaktivität nicht ohne Einfluß auf den Zeitfaktor bleibt, ohne daß wir dafür eindeutige experimentelle oder klinische Bestätigungen haben. Aus therapeutischem Interesse wurden einige Studien über den Zeitfaktor bei der Schädigung des wachsenden Knochens unternommen. Anfangs glaubte man, daß Bestrahlung des wachsenden Knochens mit wiederholten kleinen Dosen das Wachstum fördere. SCHWARZ hat 1914 gezeigt, daß die Knochenschädigung bei Unterteilung der Dosis geringer ist, und empfahl deshalb eine Therapie mit kleineren Tagesdosen, wenn Teile des Skeletsystems im Strahlenkegel liegen. Auch DAHL (1935) stellte fest, daß eine Unterteilung der Bestrahlungsdosen eine schwächere Wirkung auf das Knochenwachstum hat. Nach MONTAG rufen bereits Herddosen von 420—440 R am wachsenden menschlichen Knochen Hemmungen oder Verzögerungen des Wachstums hervor, während Herddosen von 225—300 R auch bei wiederholter Verabreichung ohne Wirkung bleiben. CANEGHEM und SCHIRREN haben 1956 am wenige Tage alten Hahnenküken den Einfluß der Fraktionierung auf die Störung der Wachstumszonen im Tarsometatarsalgelenk untersucht. Bei Kurzzeitbestrahlung traten erst von 1200 R an deutliche Schädigungen des Wachstums auf. Bei einer Gesamtdosis von 2000 R und täglicher Bestrahlung machte eine Aufteilung in vier Portionen einen wesentlich geringeren Effekt als Einzeitbestrahlung, während die Wirkung von 8×500 R überhaupt nicht mehr erfaßt werden konnte. GAUWERKY hat in einer großen Studie bei jugendlichen Ratten, beginnend im Alter von 20 Tagen, das rechte Knie mit einer aktuellen Dosisleistung von 125 R/min einmalig oder fraktioniert bestrahlt und in der Nachbestrahlungsperiode das Längenwachstum von Femur und Tibia im Vergleich zum unbestrahlten Bein gemessen. Einzeitdosen von 700—2500 R wurden mit verschiedenen Fraktionierungsarten verglichen, die in

Anlehnung an das Strandquistsche Schema aufgestellt worden waren. Die bei langen Bestrahlungszeiten auftretenden altersbedingten Sensibilitätsänderungen wurden bei entsprechenden Versuchen berücksichtigt. Für jede Dosis der Einzeitbestrahlung wurde ein Fraktionierungsversuch mit 2—40 Tagesfraktionen angelegt, bei dem mit dem Grade der Fraktionierung, in Anlehnung an STRANDQUIST, die Dosis erhöht wurde, also z.B. von 700 R bis auf 1960 R oder von 2500 R bis auf 7040 R. Der Autor ging dabei zunächst davon aus, daß das Strandquist-Schema auch für die Störung des Knochenwachstums gelten könne. Die so gewählten Fraktionierungsfaktoren waren aber nicht groß genug, um auch am Knochen gleiche Schädigungen wie bei Einzeitbestrahlungen hervorzurufen. Die Kurven der gleich wirksamen Dosen verlaufen steiler als die Strandquist-Gerade und werden bei stärkerer Fraktionierung immer steiler (s. Abb. 17). Sie laufen im ganzen und besonders gegen Ende um so steiler, je höher die Einzeitdosis ist, von der ausgegangen wurde. Es besteht also eine Dosisabhängigkeit des Zeitfaktors,

und zwar in umgekehrtem Sinn wie nach WACHSMANN (1943) bei Hauttumoren. Man kann annehmen, daß es sich hierbei um einen Kompensationsmechanismus handelt, der — ähnlich wie bei der Strahlenwirkung auf das Knochenmark (s. S. 297) — um so wirksamer wird, je größer der Anfangsschaden und die Gesamtbestrahlungszeit sind. Außerdem läßt sich aus den Kurven ablesen, daß bei wachsendem Gewebe schließlich bei

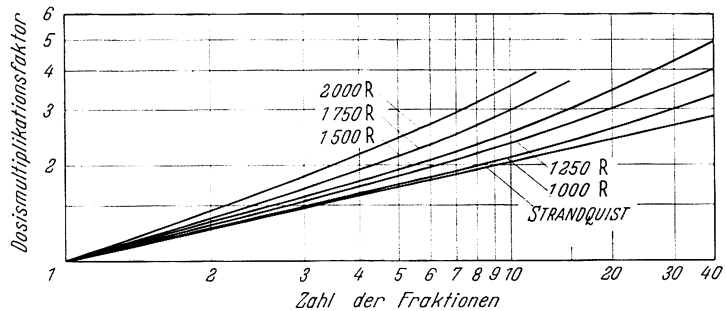


Abb. 17. Dosismultiplikationsfaktor für verschieden schwere Schädigung des Längenwachstums der Rattentibia bei täglicher Bestrahlung bezogen auf Einzeitdosen von 1000—2000 R. Zum Vergleich die Strandquist-Gerade. (GAUWERKY 1956)

sehr kleinen Einzeldosen die pro Zeiteinheit gesetzte Schädigung des Wachstums völlig kompensiert wird. Es sei dies verglichen mit der Abweichung von der Strandquist-Geraden nach unten, wie sie etwa von ZUPPINGER für Spätchäden der Haut (vgl. Abb. 27) festgestellt wurde. Beide Möglichkeiten liegen in der Art des jeweiligen Gewebes begründet: Im ersten Fall kein Residualschaden, völlige Erholungsfähigkeit und eine Schwelle für die Höhe der Einzeldosis; im anderen Fall ein reversibler Schaden, der bei Verlängerung der Bestrahlungszeit immer weniger zur Auswirkung kommt und schließlich ganz unbemerkt bleibt, aber außerdem ein nicht erholungsfähiger Schaden, der voll akkumuliert wird und im Bereich sehr großer Bestrahlungszeiten schließlich eine konstante Wirksamkeit, unabhängig von der Fraktionierung, ergibt.

6. Strahlenspätchäden unter besonderer Berücksichtigung des Strahlenkrebses

Ganz generell kann man sagen, daß auch Strahlenspätchäden eine wesentlich größere Abhängigkeit von der zeitlichen Dosisverteilung haben, als man früher annahm, vor allem unter der Vorstellung, daß z.B. der Strahlenkrebs auf somatische Mutationen zurückzuführen ist, und diese, nach klassischen Vorstellungen, unabhängig von der Dosisleistung sein sollen. Zwei Formen von Spätchäden können schematisch unterschieden werden: die chronischen Folgen einer schweren akuten Strahlenschädigung und die Folgen latenter „Engramme“ in Zellen und Geweben, die auch bei Dosen und Dosisleistungen auftreten können, die zu keinerlei akuten, lokalen oder generalisierten Schädigungen führen. Dementsprechend haben wir auch verschiedene Möglichkeiten einer Zeitfaktorabhängigkeit. Erstere sollten, wie die akuten Schäden selbst, eine ausgeprägte Dosisleistungsabhängigkeit haben; aber auch bei der zweiten Form ist nach den cytologischen Überlegungen, die in diesem Referat bereits angestellt wurden, eine Abhängigkeit

von der zeitlichen Dosisverteilung möglich. Zusammenfassend kann man mit ODELL et al. sagen, daß hohe Dosen in bezug auf die meisten Spätfolgen, wie Lebensverkürzung (BLAIR), Leukämieinduktionen (MOLE 1958), Kataraktbildung (MERRIMAN und FOCHT), ca. 2—5mal wirksamer sind, wenn sie in einer einmaligen kurzen Exposition gegeben werden, als wenn sie in aufeinanderfolgenden kleinen Inkrementen über eine Periode von Wochen oder Monaten verabreicht werden.

a) Der Strahlenkrebs

Bei der Entwicklung des Strahlenkrebses scheint eine außerordentlich verwickelte Zeit-Effektbeziehung zu bestehen. Sehr kurze Expositionszeiten sind sicherlich wirksamer als eine Protrahierung über Monate oder Jahre oder eine Fraktionierung über solche Zeiten mit kleinen Einzeldosen. Dagegen gibt es eine Reihe von Untersuchungen, nach denen eine Aufteilung der großen Dosis in wenige Einzeldosen, die über Tage und Wochen verteilt sind, die Wirkung gegenüber einer Einzeitbestrahlung erhöhen. Das gilt besonders für die strahleninduzierte Leukämie, wobei allerdings fast nur Mäuse untersucht wurden. Nach BRUES et al. sind 400 R Ganzkörperbestrahlung leukämogener, wenn sie fraktioniert innerhalb von 10 Tagen gegeben werden, als bei Einzeitbestrahlung oder Fraktionierung über 40 Tage. Nach COLE et al. ist eine fraktionierte Bestrahlung mit 85 R alle 8 Tage bis zu 680 R wirksamer als die gleiche Dosis einzeitig oder in 2 bzw. 4 Fraktionen innerhalb von 4 Wochen gegeben. Zu nennen sind die Studien von KAPLAN und BROWN und von MOLE (1958, 1959) über das Mäuselymphom, in denen ein optimal wirksamer Fraktionierungsmodus nachgewiesen wurde. Die Induktion der Leukämie in der Maus variiert nicht nur mit der Dosis sondern auch mit der Dosisleistung und der Art der Fraktionierung. Alles, was imstande ist, die akute Strahlenwirkung herabzusetzen, mindert auch die Häufigkeit der Lymphominduktion. Die Unterteilung der Tagesdosis ist dabei relativ wenig wirksam. Intervalle von 4—8 Tagen sollen eine höhere Incidenz geben und eine kürzere Latenzperiode bewirken. Bei Intervallen über 16 Tage ist der Effekt wieder verringert. KRÖNING und SIGMUND bestrahlten Mäuse (C57-Black) a) wie KAPLAN und BROWN mit 5×160 R in zweitägigem Abstand; b) in 322 Tagen mit 79×50 R = 3950 R und c) im gleichen Zeitraum mit 8×500 R. Die Incidenz lymphatischer Tumoren betrug bei a) 95%, bei b) 62%, bei c) 40%. Nur bei b) traten außerdem in 35% der Tiere nichtlymphatische, nichtepitheliale Tumoren auf. Auch bei lebenslanger Bestrahlung mit ^{60}Co -Gammastrahlen besteht für die leukämogene Wirkung eine optimale mittlere Dosisleistung (LESHER et al.). In einer ausführlichen Studie untersuchte MOLE 1959 die Rolle der Dosisleistung und der Bestrahlungszeit für die lebensverkürzende und tumorerzeugende Wirkung verschiedener Strahlenarten an Mäusen. Auch hierbei zeigte sich, daß eine Verlängerung der Gesamtexpositionszeit die Wirksamkeit einer Strahlendosis erhöhen und die aktuelle Dosisleistung ebenfalls eine Rolle spielen kann. UPTON et al. stellten fest, daß die Incidenz der myeloischen Leukämie bei Mäusen nach Kurzzeitbestrahlung sigmoidförmig mit der Dosis bis zu einem Maximum von 40% bei 300 R ansteigt, um bei höheren Dosen abzufallen. Fraktionierung mit großen Einzeldosen, die über Monate verteilt sind, verringert den Effekt. Die Dosiseffektkurve für kontinuierliche Bestrahlung mit 15 R/Tag verläuft wesentlich flacher, und die für 3 R/Tag hebt sich kaum mehr von der Spontanincidenz ab. Auch für andere Tumoren scheint zu gelten, daß die carcinogene Wirkung mit sehr starker Protrahierung und Fraktionierung der Dosis abnimmt, daß aber bei Aufteilung der Dosis über wenige Tage und eventuell Wochen auch einmal eine stärkere Wirkung gegenüber einer Einzeitbestrahlung erzielt werden kann.

Nach HENSHAW et al. besteht für die Induktion von verschiedenen Typen von Hauttumoren durch die Betastrahlen von ^{32}P in Ratten nicht nur eine optimale Dosis im Bereich von 4000—6000 R sondern auch eine optimale Fraktionierung mit der höchsten Ausbeute bei 59 R/Tag. Zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang auch die Arbeiten

von SCHUBERT et al., die bei Implantation von ^{90}Sr -Perlen bei Ratten feststellten, daß die Tumorraten proportional zum Logarithmus der Aktivität und die Latenzperiode umgekehrt proportional zur Aktivität waren. Allerdings ist bei den meisten dieser Versuche, die mit Dauerbestrahlung angestellt wurden, insofern keine eindeutige Aussage möglich, als meistens nicht nach Erreichung einer bestimmten Gesamtdosis mit verschiedenen Dosisleistungen und Fraktionierungsarten die Bestrahlung abgebrochen wurde, so daß die Aufstellung echter Dosiswirkungskurven für die verschiedenen Dosisleistungen nicht möglich ist. STUTZ et al. bestrahlten Ratten mit einer Gesamtdosis von 900 R, beginnend am 100. Lebenstag, wobei in einer Serie wöchentlich 6mal und insgesamt 90mal 10 R, und in einer anderen in etwa monatlichen Abständen 3mal 300 R appliziert wurden. Während die mittlere Lebenszeit durch die größeren Einzeldosen stärker verkürzt wurde, war der Anfall von benignen und malignen Tumoren, einschließlich Leukämien, bei beiden Fraktionierungsarten praktisch gleich. Am Rattenschwanz konnte von STUTZ und BLÜTHGEN nur dann ein Carcinom erzeugt werden, wenn die Fraktionierung so gewählt wurde, daß es zu Erythem und Entzündung kam und dann weiter bestrahlt wurde — eine Analogie zum UV-Krebs der Haut.

Besonders komplizierte Zeit-Dosis-Effekt-Verhältnisse bestehen bei der carcinogenen Wirkung inkorporierter radioaktiver Nuclide. Sind schon die Berechnungen der mittleren, in einem Organ zustande kommenden Dosen außerordentlich schwierig, so ist es noch schwieriger festzustellen, wie sich diese Dosis zeitlich auf die verschiedenen, für die carcinogene Wirkung verantwortlichen Gewebe und Zellen, z.B. im Knochen auf die Osteoblasten, verteilt. BENSTED et al. führten Ratten einmalig und wiederholt Dosen von ^{32}P zu, bestimmten die Dosen und Dosisleistungen in verschiedenen Gewebearealen und studierten das Auftreten von histologischen Veränderungen und von Knochentumoren. Die Einzeldosen betragen 0,25—3 $\mu\text{Ci/g}$ Körpergewicht. Die wiederholten Dosen erstreckten sich über mehr als 1 Jahr. Die Schwierigkeiten liegen darin, daß schon bei einer einmaligen Zufuhr infolge der Bewegung der ^{32}P -Depots innerhalb des Knochens während des Wachstums wandernde Zonen unterschiedlich starker Strahlenbelastung auftreten und dieses Bild bei wiederholter Injektion noch komplizierter wird. Da bei der höchsten Einzeldosis eine relativ hohe, durch die Schädigung des Knochenmarks bedingte Mortalität besteht, ist natürlich die Ausbeute an Tumoren bei aufgesplitterten Dosen größer. Im histologischen Bild sind bei wiederholten Dosen die akuten Veränderungen geringer und von frühzeitig einsetzenden regenerativen Prozessen überlagert. Im ganzen aber sind bei wiederholter Injektion die Tumorzinzidenz und die allgemeinen histologischen Schäden größer als bei einmaliger Injektion. Wiederholte Dosen erzeugen praktisch keine Wachstumsstörungen, werden aber in einem größeren Knochenbereich abgelagert, so daß die maximalen Dosisleistungen und die in einem bestimmten Gewebsvolumen maximal akkumulierte Dosis kleiner, das insgesamt bestrahlte Volumen aber größer sind. Somit resultiert eine größere Zahl subletal bestrahlter Zellen, und es ist sehr wohl möglich, daß die Ursache der größeren Tumorzinzidenz darin zu suchen ist. In einer Arbeit von BLACKETT wurde die Beziehung zwischen zeitlicher Programmierung der Isotopenzufuhr und dem Effekt noch detaillierter untersucht. Es läßt sich aus der Arbeit noch kein quantitatives Modell der Zeitfaktorverhältnisse bei Isotopeninkorporation ableiten; sie weist aber auf einige relevante Faktoren hin. FINKEL und BISKIS zeigten bei Mäusen, daß wiederholte Injektionen von ^{90}Sr keine größere Wirkung haben als einmalige. Diskutiert wird noch, ob bei der sarkomogenen Wirkung osteotroper Nuclide die Gesamtdosis oder die Höhe der initialen Dosisleistung entscheidend ist.

b) Strahlenkatarakt

Der Zeitfaktor der kataraktogenen Strahlenwirkung wurde unter anderem von ROHR-SCHNEIDER und GLAUNER, MOSES et al., MERRIMAN und FOCHT, FAVRE und ZUPPINGER, RILEY et al. und EVANS et al. untersucht. Summarisch kann man aus diesen Arbeiten

ableiten, daß bei locker ionisierenden Strahlen bei genügender zeitlicher Streckung der Dosis die karaktogene Wirkung abnimmt, und zwar sowohl bei Protrahierung wie bei Fraktionierung der Dosis. Demgegenüber besteht bei dicht ionisierenden Strahlen, vor allem Neutronen, eine sehr geringe oder keine Abhängigkeit von der zeitlichen Dosisverteilung, wie aus den vergleichenden Arbeiten von RILEY et al., EVANS et al., BROWN et al., UPTON et al. und BATEMAN et al. (1964) hervorgeht. Das bestätigt wieder die im theoretischen Teil vorgelegten Regeln über den Zusammenhang von RBW und Zeitfaktor (s. Abb. 5). Praktisch bedeutet es, daß man bei beruflicher Strahlenbelastung mit relativ geringen Einzeldosen und Dosisleistungen locker ionisierender Strahlen das Auge nicht als kritisches Organ anzusehen braucht, bei Neutronenbestrahlung aber stets an eine Summation der kataraktogenen Strahlenwirkung zu denken ist.

c) Andere degenerative Strahlenspätchäden, Lebensverkürzung und vorzeitige Alterung

Sehr wenig ist bekannt über die Zeitabhängigkeit anderer degenerativer Strahlenspätchäden. Nephrosklerose tritt bei Mäusen nach einmaliger Bestrahlung mit 690 R häufiger auf als bei Fraktionierung über 8 Wochen (COLE et al.).

Zahlreiche Studien hatten jedoch gezeigt, daß auch nach Abzug der akuten Mortalität sowohl Einzeit- wie chronische Bestrahlungen eine Verringerung der mittleren Lebenserwartung bedingen, teils im Gefolge der besprochenen malignen Neubildungen, teils auf Grund einer unspezifischen Schädigung mit der Entwicklung degenerativer Erkrankungen und erhöhter Anfälligkeit gegenüber interkurrenten Krankheiten, so daß man von einer vorzeitigen Alterung durch ionisierende Strahlen spricht. BLAIR sowie SACHER haben sich in den bereits unter II, 3 zitierten Arbeiten bemüht, die Lebensverkürzung und den Grad des chronischen Strahlenschadens mathematisch zu fassen, indem sie einerseits Erholungsfähigkeit des Organismus, andererseits einen irreversiblen Restschaden annehmen (s. auch BRUES und SACHER). Nach SACHER sowie GOWEN und STADLER nimmt die lebensverkürzende Wirkung mehr als linear mit der Dosis zu. Fraktionierte Bestrahlungen weisen darauf hin, daß sich diese Kurve aus einem flach verlaufenden, linear mit der Dosis ansteigenden Anteil und einer Komponente zusammensetzt, die annähernd mit dem Quadrat der Dosis zunimmt. Im kleinen Dosisbereich scheint der lineare Anteil zu überwiegen. Es ist anzunehmen, daß dieser nur wenig durch Variation der Dosisleistung beeinflusst wird. Der annähernd quadratisch mit der Dosis ansteigende Effektanteil, der im höheren Dosisbereich bestimmend wird, scheint erheblich von der Dosisleistung abhängig zu sein und mit abnehmender Dosisleistung mehr und mehr zu verschwinden. Bei dicht ionisierenden Strahlen, insbesondere bei Neutronen, ist die Wirkung wesentlich weniger abhängig von der zeitlichen Dosisverteilung. Im folgenden seien einige Arbeiten, die dieses generelle Schema bestätigen, zitiert.

Nach HURSH beträgt bei Ratten die lebensverkürzende Wirkung von 1000 R Röntgen- oder Gammastrahlung bei Einzeitbestrahlung 25—50 %, bei chronischer Bestrahlung ca. 10 %. LINDOP und ROTBLAT studierten am gleichen Tiermaterial, an dem sie die Dosisleistungsabhängigkeit der akuten LD_{50} untersuchten, die Lebensverkürzung bei den Tieren, welche die akute Phase überlebt hatten, und lasen aus den Ergebnissen eine Abhängigkeit des Effekts von der mittleren Dosisleistung ab. BOONE und RIVERA untersuchten ebenfalls die lebensverkürzende Wirkung, und zwar von 1500 R Gesamtdosis a) bei täglicher Röntgenbestrahlung mit 50 R/min, b) bei 21 Tage dauernder kontinuierlicher Bestrahlung mit 0,05 R/min und c) bei fraktionierter Gammabestrahlung mit 13 rad/min und drei Sitzungen in monatlichem Intervall. Eine nach c) fraktionierte Bestrahlung mit 800 R bewirkte eine größere Lebensverkürzung als die tägliche und kontinuierliche Bestrahlung. LAMSON et al. erzielten bei weiblichen Ratten mit 120, 240 und 480 R, einzeln gegeben, eine signifikante Lebensverkürzung von 13 %, ca. 20 % und 33 %. Fraktionierung der Dosen in drei bis sechs gleich große Portionen mit 3, 5, 7 und 14 Tagen Intervall hatte insgesamt eine geringere lebensverkürzende Wirkung; dabei war eine sechs-

fache Fraktionierung weniger lebensverkürzend als eine dreifache. Schließlich kommt die Zeitabhängigkeit der lebensverkürzenden Wirkung besonders deutlich bei den zahlreichen Versuchen zum Ausdruck, in denen die Tiere mit unterschiedlicher Tagesdosis oder unterschiedlicher Dosisleistung einer kontinuierlichen Bestrahlung über viele Monate und z.T. während des ganzen Lebens unterworfen wurden. Es sei auf die Arbeiten von BLAIR, SACHER, MOLE (1959), NEARY (1960), VOGEL und JORDAN, HENSHAW et al., LORENZ et al. (1946), RAJEWSKY und SCHRAUB, BOONE und RIVERA, CURTIS und GEBHARD, HAGEN und SIMMONS verwiesen.

Der Zeitfaktor bei dicht ionisierenden Strahlen ist auch in Hinblick auf die lebensverkürzende Wirkung wesentlich geringer (VOGEL et al.; STORER 1958). Nicht immer aber kommt eine höhere RBW von Neutronen bei geringerer mittlerer Dosisleistung zustande. So war nach CURTIS und GEBHARD die RBW schneller Neutronen gegenüber locker ionisierenden Strahlen sowohl für die akute wie für die chronische Letalität in Mäusen stets 1,7, gleichgültig, ob mit großen Einzeldosen oder kleinen Dosen mit 7—14tägigem Intervall bestrahlt wurde.

Die Gesamtheit der Beobachtungen unter 6. können wir unter Vernachlässigung einiger abweichender Feststellungen folgendermaßen zusammenfassen:

1. Die initiiierende carcinogene Strahlenwirkung auf die Zelle kann, wie manche anderen cytotogenetischen Wirkungen, dosisleistungsabhängig sein.

2. Sehr hohe Dosisleistungen können, wie zu hohe Dosen, die Zahl der überlebenden, potentiell malignen Zellen herabsetzen.

3. Geeignet fraktionierte oder protrahierte Bestrahlung kann deshalb eine stärkere Wirkung haben, weil schon während längerer Bestrahlungszeiten regenerative Prozesse einsetzen, durch die das Gewebe für den carcinogenen Strahlensinsult empfänglicher werden kann.

4. Es ist noch ungeklärt, ob bei extrem langen Expositionszeiten die carcinogene Strahlenwirkung generell abnimmt, wenn auch bestimmte Formen des Krebses (auf dem Boden eines schweren lokalen Strahlenschadens) dabei seltener zu sein scheinen.

5. Es kann noch nicht entschieden werden, ob allgemein oder für gewisse maligne Strahlenkrankheiten ein Schwellenwert der Dosis und der Dosisleistung besteht. Auf Grund allgemeiner strahlenbiologischer Vorstellungen über die Kumulation irreversibler Strahlenschäden muß die Möglichkeit offengehalten werden, daß eine Komponente der carcinogenen Strahlenwirkung unabhängig von der mittleren Dosisleistung ist.

6. Solange über die Natur degenerativer lebensverkürzender Strahlenspätchäden nicht mehr bekannt ist, können auch über die entsprechenden Zeitfaktoren nur empirische Angaben gemacht werden. Sollten somatische Mutationen dabei eine Rolle spielen (CURTIS und CROWLEY), so wären die bei cytotogenetischen Strahlenwirkungen auftretenden Zeitfaktoren zu beachten.

7. Strahlengenetik

a) Punktmutationen

Die Strahlengenetik hatte die besten Bestätigungen für die Konzeption der Treffertheorie erbracht, indem sich Genmutationen zunächst als Eintreffervorgänge erwiesen und — wie zu erwarten — keine Abhängigkeit von den zeitlichen Dosisleistungen zeigten. MULLER hat 1954 die älteren Arbeiten über die Rolle der Dosisleistung bei der mutagenen Strahlenwirkung zusammengefaßt, bei denen vor allem reife Drosophila-Spermatozoen untersucht wurden und zwischen 0,002—2000 rad/min kein Zeitfaktor nachgewiesen worden war. Der erste Verdacht gegen die Allgemeingültigkeit dieser Regel erhob sich auf Grund einer Arbeit von CASPARI und STERN, die allerdings nicht unwidersprochen blieb. Sie hatten bei einer 21 Tage dauernden täglichen Bestrahlung mit 2,5 R Gammastrahlen, nicht wie bei einmaliger Verabreichung von 52,5 R, eine Erhöhung der Mutationsrate

in männlichen *Drosophila*-fliegen gefunden. Zunächst wurde dies durch eine unterschiedliche Empfindlichkeit der Spermien in den verschiedenen Reifestadien gedeutet.

KIMBALL, dessen Arbeiten an *Paramaecia aurelia* entscheidende Aufschlüsse über die Erholungsvorgänge bei der Ausbildung recessiv-letaler Mutationen brachten, konnte einen unterschiedlichen Zeitfaktor in den verschiedenen Wachstumsphasen der Protozoen feststellen. In der stoffwechselträgen stationären Wachstumsphase hatte die Änderung der Dosisleistung einer kontinuierlichen Bestrahlung zwischen 0,03 und 1,7 kR/min keine

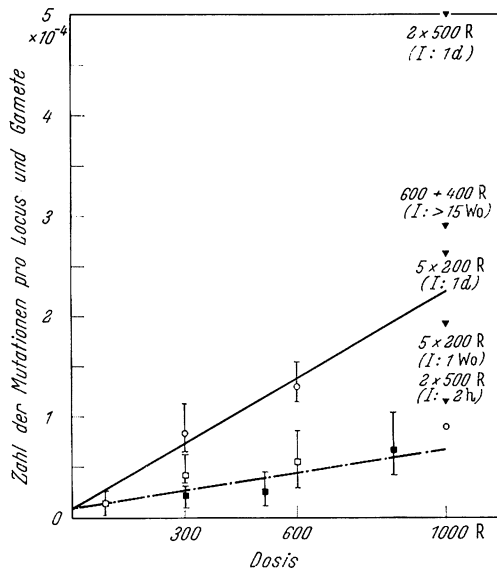


Abb. 18. Die Mutationen von sieben spezifischen Loci in den Keimzellen der männlichen Maus in Abhängigkeit von Dosis und zeitlicher Dosisverteilung nach RUSSELL (1963). Die eingetragenen Versuchspunkte entsprechen einmaliger oder fraktionierter Bestrahlung, wobei Dosis und Zahl der Einzelfraktionen und die Dauer der Intervalle I angegeben sind. Die eingezeichneten Geraden geben die Dosiswirkungsbeziehungen bei kontinuierlicher Bestrahlung wieder, und zwar die durchgezogene für eine Dosisleistung von 90 R/min (Meßpunkt [○]), die unterbrochene für 0,009 R/min, also ca. 90 R/Woche (Meßpunkt [□]) und 0,001 R/min (Meßpunkt [■])

keine weitere effektreduzierende Wirkung. Wurde eine Dosis von 1000 R, die — vermutlich wegen des stärkeren zelltötenden Effektes — bei Einzeitbestrahlung eine geringere mutagene Wirkung hat als etwa 600 R, in zwei Fraktionen zu 600 und 400 R mit 15 Wochen Abstand gegeben, so entsprach der mutagene Effekt wieder dem bei einer linearen Dosiswirkungsbeziehung zu erwartenden. Eine extrem hohe Mutationsausbeute resultierte, wenn 2×500 R mit einem Intervall von 1 Tag gegeben wurden, so daß bei diesem Abstand die Erstbestrahlung wohl die Zellpopulation in einen empfindlichen Zustand versetzte. Noch ausgeprägter war der Dosisleistungseffekt bei den Oocyten der Maus. Diese Effekte betrafen Versuche, bei denen Keimzellen zur Befruchtung kamen, die während der Bestrahlungszeit als Spermatogonien vorlagen. Demgegenüber war bei Bestrahlung der Spermatocyten keine Dosisleistungsabhängigkeit der Mutationsrate feststellbar.

Inzwischen wurde, angeregt durch die Arbeiten der RUSSELLS, auch an Insekten erneut die Dosisabhängigkeit der mutagenen Strahlenwirkung geprüft, so von PURDOM, von TAZIMA und KONDO (1963), BALDWIN sowie MULLER et al., die ihre Ergebnisse in einer von SOBELS herausgegebenen Monographie veröffentlichten.

signifikant verschiedene mutagene Wirkung, während die Teilung einer mit hoher Dosisleistung verabreichten Dosis in mehrere, auf 2 Tage verteilte Fraktionen die mutagene Wirkung der Gesamtdosis herabsetzte. In der stoffwechselaktiven logarithmischen Wachstumsphase hatte die Fraktionierung einen geringeren Effekt; bei kontinuierlicher Einzeitbestrahlung war jedoch die größere Dosisleistung signifikant wirksamer. KIMBALL schloß daraus und aus seinen früheren Arbeiten auf zwei Erholungsprozesse, die im prämitotischen Stadium die endgültige Fixierung des Schadens verhindern können und folgerte, daß die Punktmutationen ein erholungsfähiges Stadium haben.

Die bedeutsamsten Schlußfolgerungen für unsere Vorstellungen über die genetischen Strahlenwirkungen wurden aus den Versuchen der beiden RUSSELLS gezogen, die ihre seit 1958 laufenden Beobachtungen 1963 zusammenfaßten (s. Abb. 18). Bei Bestrahlung von Mäusen mit 300—600 R ist die Zahl der induzierten Mutationen sieben spezifischer Loci bei einer Dosisleistung von 0,009 R/min (90 R/Woche, ^{60}Co -Gammastrahlung) um den Faktor 4 geringer als bei 90 R/min (Röntgenstrahlen). Die Autoren konnten dabei ausschließen, daß die Ergebnisse durch eine unterschiedliche Wirksamkeit beider Strahlenarten bestimmt sind. Eine weitere Verringerung der Dosisleistung auf 0,001 R/min hatte

PURDOM und MCSHEEHY (1961) und PURDOM (1963) glaubten zunächst, auch an unreifen männlichen *Drosophilakeimzellen* eine Dosisleistungsabhängigkeit feststellen zu können, schlossen dies aber bei einer systematischen Fortsetzung ihrer Studien an Spermatiden und Spermatogonien aus (PURDOM und MCSHEEHY 1963). Eine Dosis von 800 rad ^{60}Co -Gammastrahlung ergab bei 0,05, 0,5 und 5 rad/min die gleiche Zahl rezessiver Letalmutationen.

Das Ergebnis der Untersuchungen von MULLER et al. an *Drosophila*, von TAZIMA et al. und TAZIMA und KONDO (1962) an männlichen Seidenspinnern und von BALDWIN an *Dahlbomius*-Oogonien erlaubt bisher entweder keine eindeutigen Aussagen über den Zeitfaktor oder läßt sich durch stärkere Selektion mutierter Zellen bei höheren Dosisleistungen erklären. RUSSELL et al. glauben eine Erklärung durch Zellauswahl bei ihren Mäuseexperimenten ausschließen zu können. PURDOM hält allerdings in seiner jüngsten Veröffentlichung daran fest, daß sich die Russellschen Beobachtungen doch durch Selektionsmechanismen erklären lassen; es sei durchaus möglich, daß ein bestimmter Teil der Zellpopulation im Keimgewebe bei höheren Dosisleistungen bevorzugt abgetötet wird, und daß dieser Teil zugleich weniger empfindlich für die mutagene Strahlenwirkung ist.

Nach wie vor ist also die Frage noch nicht eindeutig entschieden, ob strahleninduzierte Punktmutationen dosisleistungsabhängig sind oder nicht. Die erwähnten Beobachtungen, die auf einen prämutativen, reparablen Schaden schließen lassen, könnten einen Zeitfaktor verständlich machen. Eine Übersicht über die bei der genetischen Strahlenwirkung mitspielenden Erholungsvorgänge gab WOLFF (1961). Zu beachten ist, daß es sich bei den zitierten Arbeiten noch um Einzelbeobachtungen handelt, so daß aus ihnen — insbesondere hinsichtlich der Bedeutung dieses Zeitfaktors für den genetischen Strahlenschaden beim Menschen — noch keine bindenden Schlüsse gezogen werden können. Nach wie vor steht ihnen eine außerordentlich große Zahl von Experimenten gegenüber, bei denen für die Erzeugung von Punktmutationen das einfache $I \times t$ -Gesetz gültig ist, wie das aus einer großen tabellarischen Zusammenstellung aller bisherigen Daten über Zeitabhängigkeit von Mutationen im 2. Report des United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation hervorgeht. Erst weitere sorgfältige Studien können dazu führen, das genetische Strahlenrisiko des Menschen, das ja im allgemeinen aus Experimenten mit hohen Dosen und Dosisleistungen abgeleitet wurde, geringer als bisher anzusetzen.

b) Chromosomenaberrationen

Chromosomenaberrationen stellen einen der wenigen strahleninduzierten Vorgänge da, bei denen die Zeitfaktorabhängigkeit einigermaßen befriedigend auf erkannte biologische Vorgänge zurückführbar ist. Es kann als bekannt vorausgesetzt werden, daß Aberrationen, die auf einen einzigen Bruch zurückgehen, linear, und solche, die zwei und mehr Brüche erfordern, annähernd mit dem Quadrat der Dosis zunehmen. Seit langem war bekannt, daß letztere eine Dosisleistungsabhängigkeit haben, da der initiale Bruch heilen kann, bevor der zweite eintritt. So erklärte SAX auf Grund seiner Studien an *Tradescantia* die geringere Wirkung fraktionierter und protrahierter Bestrahlung in diesem Sinne und stellte fest, daß sich die Rate der Austauschaberrationen, die bei hohen Dosisleistungen quadratisch mit der Dosis zunehmen, erniedrigt und die Dosiseffektkurven sich einem linearen Verlauf annähern. Er stellte ferner fest, daß bei entsprechenden Intervallen zwischen den Dosisfraktionen die Zahl der Zweitreffera-berrationen abnimmt, die der Eintreffera-berrationen dagegen nicht. Dies dürfte nach neueren Untersuchungen nur noch bedingt richtig sein. NEWCOMBE stellte 1942 fest, daß alle Typen von Chromosomenaberrationen, gleichgültig, ob auf ein oder zwei Brüchen beruhend, dosisleistungsabhängig sind und postulierte, daß dies auf besonderen Verhältnissen der Heilungsmechanismen (rejoining) beruht, die — wie sich später zeigte — nur bei erhaltenem ADP- und Proteinstoffwechsel erfolgen, und die unter physiologischen Bedingungen einen gewissen Prozentsatz der initialen Brüche innerhalb einer begrenzten Zeit zur Heilung

bringen, die aber mit zunehmender Dosis und Dosisleistung geschwächt werden. Für die Erzeugung einer Art von somatischen Mutationen in Maispflanzen — das Auftreten gelber Streifen in den grünen Blättern nach Bestrahlung der Pflanzenembryonen —, welche auf einfache Chromosomenbrüche mit Verlust eines spezifischen Locus zurückzuführen sind, hat H. H. SMITH für Dosen zwischen 1500 und 12000 rad eine annähernd lineare Wirkungsbeziehung ermittelt und dabei keine Änderung der Ausbeute erzielt, wenn die Dosisleistung zwischen ca. 10 und 1800 rad variiert wurde. Nach WOLFF (1959) fällt die geringere Wirksamkeit fraktionierter Bestrahlung hinsichtlich der Erzeugung von Zweitrefferraberrationen in *Vicia faba* weg, wenn die Proteinsynthese während der Bestrahlungsintervalle mit Chloramphenicol inhibiert wird. Er postuliert zwei Arten von Chromosomenbrüchen: rapid und vermutlich über Metallionenbrücken ausheilende und solche, deren Reparatur mit der Proteinsynthese gekoppelt ist. Auf Grund dieser Annahmen, die sich in weiteren Studien bestätigten, kann man sich folgende Möglichkeiten für das Zustandekommen eines Zeitfaktors bei der Ausbildung von Chromosomenaberrationen vorstellen: 1. Der Vorgang der initialen Chromosomenbrüche kann — zumindest bei locker ionisierenden Strahlen — im Sinne eines primären Zeitfaktors dosisleistungsabhängig sein, wenn eine genügend hohe lokale Energiedichte erst durch das Zusammenwirken einer gewissen Anzahl ionisierender Teilchen zustande kommt. 2. Aberrationen, die mehr als einen Bruch erfordern, werden um so unwahrscheinlicher, je kleiner die Dosis ist, müssen aber auch mit der Dosisleistung abnehmen, wenn die Brüche innerhalb einer begrenzten Zeit ausheilen können. 3. Die Zahl der Eintrefferraberrationen könnte auch dann abhängig von der zeitlichen Dosisverteilung sein, wenn sich das Verhältnis zwischen restitutio ad integrum und persistenten Brüchen mit der Dosisleistung verändern würde. Dies kann dadurch zustande kommen, daß sich die Schädigung des Heilungssystems bei Kurzzeitbestrahlung stärker auswirkt als bei protrahierter Bestrahlung. Bei Kurzzeitbestrahlung würden alle Heilungsvorgänge gleich stark gehemmt, während bei Verteilung der Dosis über längere Zeit die bei Bestrahlungsbeginn erzeugten Brüche noch mit nahezu ungestörten Mechanismen ausheilen können. Es braucht nicht erwähnt zu werden, daß der aus solchen komplexen Vorgängen resultierende Zeitfaktor von zahlreichen Parametern, wie Zellart, Reifestadium, Stoffwechselaktivität, O_2 -Gehalt, Temperatur, abhängt und auch durch artifizielle Eingriffe unter und während der Bestrahlung beeinflussbar ist. Auch in Säugetierzellen wurde inzwischen mit neuen cytologischen Techniken die Dosisleistungsabhängigkeit von Chromosomenaberrationen geprüft, wenn auch immer noch nicht so, daß daraus Schlüsse über die Wirkung sehr kleiner Strahlendosen gezogen werden könnten. BENDER und GOOCH fanden, daß die Chromosomenbrüche in Knochenmarkzellen des chinesischen Hamsters linear mit der Dosis zunehmen, daß aber die Neigung der Geraden flacher wird, wenn das Intervall zwischen Bestrahlung und Untersuchung von 2 auf 6 Std verlängert wird. BREWEN bestrahlte das Cornealepithel von chinesischen Hamstern mit 2, mit 60 und mit 600 R/min und fand sowohl für Chromosomenbrüche als auch für Chromatidaustausch bei jeder Dosisleistung eine annähernd lineare Zunahme mit der Dosis, jedoch eine um so steilere Gerade, je höher die Dosisleistung war. Bei Inaktivierung der Proteinsynthese verschwand dieser Dosisleistungseffekt. NOWELL und COLE interessierten sich für den Zeitfaktor bei der Entstehung persistenter Chromosomenaberrationen in Knochenmarkzellen von weiblichen LAF₁-Mäusen bei Bestrahlung im Alter von 2—3 Monaten. Sie bestrahlten a) mit 300 rad Röntgenstrahlen einmalig bei 30 rad/min, b) mit 100 rad täglich bis 900 rad bei 30 rad/min und c) mit kontinuierlicher ⁶⁰Co-Gammastrahlung mit 1,45 rad/h bis 935 oder 926 rad. 4—76 Wochen nach Bestrahlung wurden Chromosomenpräparationen hergestellt. In den Blutzellen der Tiere fanden sich meist nur ein oder zwei Typen von Aberrationen, was darauf hinweist, daß sich Stämme von einzelnen strahlengeschädigten Zellen ausbilden und daß diese persistieren. Solche Stämme abnormaler, aberrierender Zellen konnten bei a) und b), jedoch nicht in der Gruppe der Tiere, die kontinuierlich mit kleinen Dosisleistungen bestrahlt worden waren, nachgewiesen werden.

Hier finden sich Ansätze für eine systematische Erfassung der Zeitabhängigkeit der Chromosomenaberrationen, die nicht nur genetisch, sondern auch im Hinblick auf somatische Strahlenspätchäden mehr und mehr an Bedeutung gewinnen. Über die Dosisleistungsabhängigkeit strahleninduzierter numerischer Chromosomenaberrationen, wie sie in den letzten Jahren ebenfalls wachsende Bedeutung erlangen, liegen noch keine Untersuchungen vor.

Wie zu erwarten, bestehen engste Beziehungen zwischen RBW, LET und Zeitfaktor, auch hinsichtlich der verschiedenen genetischen und cytogenetischen Strahlenwirkungen. Dies geht besonders klar aus den Arbeiten von NEARY (1962, 1963) an *Tradescantia* hervor. Das generelle Modell des theoretischen Teils (Abb. 5) stützt sich weitgehend auf diese Studien und die Arbeiten an Zellkulturen.

Abschließend kann festgestellt werden, daß die neueste Entwicklung der Strahlen-genetik zu der Vermutung Anlaß gibt, daß bei sehr kleinen Dosisleistungen, wie sei bei der natürlichen Strahlenbelastung, der derzeitigen Falloutkonzentration oder der üblichen beruflichen Strahlenbelastung zustande kommen, die gesamte genetische Wirksamkeit der Strahlung geringer ist, als aus Experimenten mit hohen Dosen und Dosisleistungen geschlossen wurde¹.

8. Zeitfaktorstudien an Tiertumoren

Obwohl eigentlich in den ersten Jahrzehnten das Hauptanliegen aller strahlenbiologischen Forschung zum Zeitfaktorproblem die Ermittlung eines günstigen Behandlungsplans für maligne Tumoren war, waren bis etwa 1950 direkte Studien an experimentellen Tiertumoren relativ spärlich. Als Nachteil erwies sich, daß man oft glaubte, auf Grund der Untersuchungen an *einem* Objekt durch eine bestimmte Variation der zeitlichen Dosisverteilung generelle Aussagen machen zu können, die sich unmittelbar auf die Strahlentherapie übertragen ließen.

Die früheren Arbeiten von WOOD und PRIME, NATHER und SCHINZ, SAMSSONOW, LASER, JUUL u.a. an soliden Tumoren, Ehrlich-Ascitestumoren oder Tumortransplantaten haben zunächst immer wieder eine stärkere Wirkung bei einer Fraktionierung oder Protrahierung der Dosis über Stunden und Tage oder zum mindesten eine bessere elektive Wirkung auf die Tumoren ergeben. Diese und andere ältere Arbeiten wurden in den eingangs erwähnten Übersichtsarbeiten zum Zeitfaktor immer wieder zitiert.

Im folgenden seien einige neuere Arbeiten besprochen.

LUTHER (1943) bestrahlte Ehrlich-Mäusecarcinome mit je 5×1000 R und unterschiedlich langen Zeitabständen zwischen den Fraktionen und beobachtete die Verkleinerung der Geschwulst, die Mitosezahl und die Zahl der ungeschädigten Telophasezellen. Die stärkste Rückbildung fand er bei einzeitiger Verabreichung von 5000 R. Mit einer Verlängerung der Pause von 12 Std auf 2 Tage nahm die Wirkung deutlich und mit einer weiteren Verlängerung auf 4 Tage nur wenig ab. Bestrahlungen während der Mitosemaxima, die nach den jeweils vorhergehenden Bestrahlungen auftraten, hatten keine stärkere Wirkung. TIMOFEEVSKIJ et al. bestrahlten Explantate von menschlichem Fettgewebe und verschiedenen menschlichen Tumorgeweben mit 1×2000 und 3000 R oder täglich 500 R. Sie fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen einmaliger und fraktionierter Bestrahlung bei Normalgeweben. Bei verschiedenen Tumorgeweben (Melanoblastom, Rundzellensarkom, Lymphom, Fibrosarkom, Osteosarkom) war zwar die Wachstumshemmung nach einmaliger und fraktionierter Bestrahlung unterschiedlich stark, aber doch war im ganzen die Fraktionierung nicht wirksamer. BARTH et al. fanden am relativ langsam wachsenden Ehrlich-Carcinom ein Optimum der Wirkung bei 48stündiger Pausendauer und ein ähnliches bei einem schnell wachsenden Sarkom. Beim Sarkom wurde die Bestrahlungsdauer konstant gehalten und zweimal täglich 150 R, einmal täglich 300 R und jeden zweiten Tag 510 R und jeden dritten Tag 675 R miteinander verglichen.

¹ Im übrigen wird auf die Literatur in der Fußnote S. 295 verwiesen.

Auch dabei hatte die Bestrahlung mit 48stündigem Intervall die günstigsten Erfolge, wenn man Zahl der überlebenden Tiere und Reduktion des Tumolvolumens in Relation setzte.

DUSAULT (1962) und DUSAULT et al. (1959) bestrahlten das spontane Mammacarcinom der Maus mit 2000 R pro Woche bis zu 6000 R und 8000 R unter Variation der Sauerstoffspannung, deren Erhöhung stets einen günstigeren Heilungserfolg hat. Eine Aufsplitterung der Wochendosis in drei Fraktionen war dabei wirksamer als eine tägliche Bestrahlung. Sonst aber waren die Dosiswirkungskurven bei konstanter Bestrahlungszeit für alle Fraktionierungsarten ziemlich gleich; die Strandquist-Geraden (s. S. 325) für die verschiedenen Effektgrößen liefen parallel.

Schließlich knüpfte sich an die von ELKIND eingeleiteten Zeitfaktorstudien an Kulturen isolierter Zellen (s. Abschnitt A, III, 1, c) eine Reihe von Studien an, die sehr ähnliche Vorgänge bei Bestrahlung maligner Zellen in vivo nachwiesen.

KALLMANN und TAPLEY konnten die Wirkung einzeitiger Strahlendosen auf spontane Mammatumoren der Maus und ihre Transplantabilität mit der Annahme in Einklang bringen, daß die Zellinaktivierung in vivo annähernd nach der gleichen Dosiseffektrelation erfolgt wie in vitro. Bei Bestrahlung in zwei Fraktionen konnten die Autoren eine phasische Erholung feststellen, wenn auch die zeitlichen Verhältnisse anders waren als in vitro. Die Nachwirkung einer Erstdosis von 1120 R wies — getestet mit einer zweiten Bestrahlung — bereits am zweiten Tag ein Minimum auf und war nach 6 Tagen auf die Hälfte abgesunken.

BEER et al. haben die Strahlenempfindlichkeit von Mäuseleukämiezellen in vitro in ihrer Abhängigkeit von verschiedenen Milieubedingungen getestet. Sie erhielten unter optimalen Verhältnissen die übliche Dosiswirkungskurve mit anfänglicher Schulter. In einem reduzierten Nährmedium erhöhte sich die Strahlenempfindlichkeit erheblich, und die Kurven verliefen exponentiell; ähnliche Verhältnisse liegen nach BERRY und ANDREWS bei der Strahlenwirkung auf die lymphatische Mäuseleukämie vor, wenn die Überlebensrate der Zellen durch Überimpfung getestet wird. Bei 1—4fach fraktionierter Bestrahlung mit eintägigem Intervall resultierten exponentielle Dosiswirkungskurven, die wesentlich flacher verliefen als die Schulterkurven bei Einzeitbestrahlung.

Es ist durchaus möglich, daß im Hinblick auf den akuten cellulären Effekt auch bei Bestrahlung menschlicher Tumoren das Elkindsche Phänomen für den therapeutisch auszunutzenden Zeitfaktor maßgeblich ist. Unter einer Reihe sehr einengender Annahmen haben ELKIND sowie WILSON versucht, die Brücke von den cytologischen Effekten zur Strahlentherapie maligner Tumoren zu schlagen. Sie nahmen unter anderem an, daß eine Heilung nur dann erfolgt, wenn auch die letzte Zelle im Tumor abgetötet wird, eine Vorstellung, die wohl kaum mit den üblichen radiotherapeutischen Erfahrungen über die kurative Wirkung ionisierender Strahlen im Einklang steht. LAJTHA, OLIVER, ELLIS (zit. bei OLIVER) haben sich in dieser Richtung bemüht und bei ihren Kalkulationen verschiedene Faktoren berücksichtigt, wie die größere Strahlenresistenz der Zellen in anoxischen Tumorbereichen oder die unterschiedlichen Reproduktionsraten normaler und maligner Gewebezellen, die zu einem Wiederaufstieg der Zellzahlen während der Bestrahlungsintervalle führen können. FOWLER und STERN (1963) haben versucht zu prüfen, ob sich die klinisch-empirischen Strandquist-Geraden erklären lassen, wenn man ausschließlich das Elkindsche celluläre Erholungsphänomen berücksichtigt. Sie verglichen theoretische Kurven, die bei Annahme verschiedener Extrapolationsnummern und verschiedener Werte der D_0 gewonnen wurden, kamen aber nur dann zu einer befriedigenden Deckung mit den empirischen Strandquist-Geraden, wenn außergewöhnlich hohe Extrapolationsnummern (um 10) zugrunde gelegt wurden. Das Prinzip dieses Vergleichs ist in der Abb. 19 dargestellt. Die ausgezogenen Kurven geben für verschiedene Überlebensfraktionen an, in welcher Weise die Gesamtdosis mit zunehmender Zahl der Fraktionen erhöht werden müßte, wenn die Inaktivierung der Zellen nach dem Kurventyp der

Abb. 13 erfolgen würde und nur das Elkindische Erholungsphänomen zeitfaktorbestimmend wäre. Wenn auch die mittlere Neigung dieser Kurven einigermaßen der Neigung der Strandquist-Geraden entspricht, so wird doch deutlich, daß noch wesentlich mehr experimentelle Daten gewonnen werden müssen, bevor entschieden werden kann, welche cellulären Zeitfaktoren der Strandquist-Funktion zugrunde liegen, und ob und in welchem Ausmaß zu ihrer Erklärung Erholungsvorgänge auf geweblicher Ebene herangezogen werden müssen. BURNS hat, ausgehend von einer cellulären Dosiseffektkurve WILSONs, ein Nomogramm für die äquivalenten therapeutischen Dosen in Abhängigkeit von der Größe und Zahl der Fraktionen angegeben. Man muß sich jedoch auch bei diesem Versuch darüber klar sein, daß solche hypothetischen Anleitungen aus einem der vielen zeitfaktorbestimmenden Mecha-

nismen nur Anregungen zu klinisch-empirischen Überprüfungen geben können. Es sei noch einmal darauf hingewiesen, daß bei einem 24stündigen oder längeren Intervall zwischen den Einzelbestrahlungen der auf dem Elkindischen Phänomen beruhende Fraktionierungsfaktor ausschließlich von der Höhe der Einzeldosis abhängt. In gewissem Gegensatz dazu hängt aber bei den üblichen therapeutischen Erfahrungen der Zeitfaktor eher von der Gesamtbestrahlungszeit ab und ist auf Erholungsprozesse zurückzuführen, die sich über einen wesentlich längeren Zeitraum als 24 Std erstrecken. Möglicherweise beruht dieser Zeitfaktor auf dem Nachwachsen des Tumors aus den überlebenden Zellen.

Auch die Tatsache, daß die von Dosiswirkungskurven an Zellkulturen abgeleiteten Kurven (Abb. 19) bei ausgedehnter Fraktionierung flacher und schließlich horizontal werden, liegt daran, daß sich in der endlichen Anfangsneigung der Dosiswirkungskurve eine irreversible Komponente der Schädigung ausdrückt, die bei genügend ausgedehnter Bestrahlungszeit allein den Effekt bestimmt. Die nötige Gesamtdosis erhöht sich dann nicht mehr bei weiterer Ausdehnung der Bestrahlung. Jedoch kann die Schädigung durch die bei extremer Fraktionierung sicher weiterlaufende Zellvermehrung ausgeglichen werden. Man kann annehmen, daß ein gewisser Mindestwert der täglichen Dosis auch bei beliebiger Ausdehnung der Bestrahlung notwendig ist, um einen Tumor irreversibel zu schädigen. Die Tatsache aber, daß von einer gewissen Ausdehnung der Bestrahlungszeit ab die tägliche Dosis nicht mehr vermindert werden kann, bedeutet, daß von da ab die Gesamtdosis proportional der Bestrahlungszeit ist, oder anders ausgedrückt, daß sich die Strandquist-Gerade auf 45° aufsteilt. Kommen auch aus praktischen Gründen nicht derartig ausgedehnte Bestrahlungen in Frage, daß dies tatsächlich der Fall ist, so haben doch HOLTHUSEN und HAMANN sowie REISNER, wie im klinischen Teil ausführlicher erörtert, gezeigt, daß die Fraktionierungsfaktoren für höhere Anzahl der Einzelfraktionen verstärkt ansteigen.

Von einer Ableitung therapeutischer Bestrahlungspläne aus der Kenntnis cellulärer Strahlenwirkungen sind wir noch weit entfernt, und wenn man im Auge behält, daß an der strahlenbedingten Tumorregression keineswegs nur der primäre Zelluntergang, sondern in äußerst komplizierter Weise Tumorbett und -stroma mit dem versorgenden Gefäßsystem beteiligt sind, wird man überhaupt bezweifeln müssen, ob die celluläre Betrachtungsweise allein zum Ziel führt.

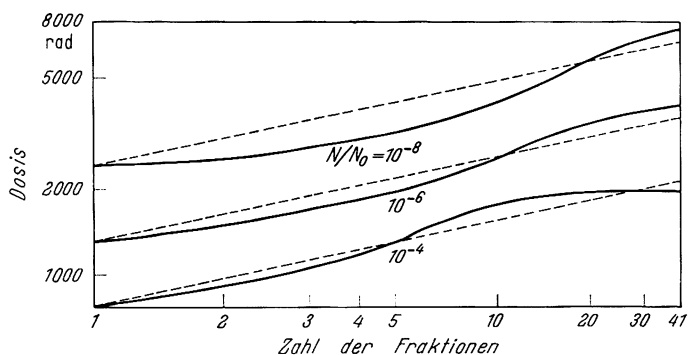


Abb. 19. Dosis zur Erreichung eines bestimmten Zellabtötungsgrades in Abhängigkeit von der Anzahl der Einzelfraktionen, abgeleitet aus der Dosiswirkungsbeziehung der Abb. 13 nach ELKIND und SUTTON. (Gestrichelte Kurven: Fraktionierungsschema nach STRANDQUIST) (s. S. 325)

Dagegen erscheint es aussichtsreich, dann die rein cellulären Aspekte in den Vordergrund zu rücken und die geweblichen Faktoren zu vernachlässigen, wenn wie etwa bei der präoperativen Tumorbestrahlung, nur temporär die Zahl der vitalen Zellen und damit die Gefahr ihrer Streuung vermindert werden soll. HUG (1964) hat vor kurzem auf die prospektive Bedeutung dieser Studien für Dosierungspläne zur präoperativen Tumorbehandlung hingewiesen, also für eine Therapie, bei der es darauf ankommt, entweder die Operabilität zeitweilig zu verbessern oder die Streuung vitaler Zellen zu verhindern. Hierbei können durchaus die cellulären Verhältnisse ausschlaggebend sein, während für die kurative Wirkung viel komplexere, den Zeitfaktor bestimmende Prozesse mitspielen. Zu bedenken ist dabei immer, daß sich nicht alle Zellen eines Tumors während der Bestrahlungszeit in Teilung befinden oder sich zur Teilung anschicken, und daß bei Inaktivierung von ruhenden Zellen, die sicherlich hohe Dosen erfordert, ein ganz anderer Zeitfaktor auftreten kann. Die Bedeutung der räumlichen Variation der Sauerstoffspannung innerhalb einer Geschwulst für die Strahlenempfindlichkeit der Geschwulstzellen ist von GRAY et al. ausführlich diskutiert worden. Auch dabei bestehen gewisse Zusammenhänge mit dem Zeitfaktorproblem.

IV. Klinischer Teil

1. Einleitung

Seit den Anfängen der Strahlentherapie wird über den Einfluß des Zeitfaktors diskutiert. Es mag den praktisch tätigen Radiologen, der sich tagtäglich mit diesem Problem auseinandersetzen muß, erstaunen, daß trotz intensiver Arbeit noch wenig Klarheit in dieser Frage besteht. Der Grund ist einfach: Wir besitzen nur spärliche Methoden zur Beurteilung der biologischen Wirkung auf die menschlichen Gewebe, die zudem sehr ungenau sind.

Unsere Kenntnisse beruhen vor allem auf Beobachtungen an der menschlichen Haut, wobei insbesondere das Erythem und nur ausnahmsweise schwerere Hautreaktionen oder Spätveränderungen der Beurteilung zugrunde gelegt sind. Daneben gibt es viele Beobachtungen über die Ansprechbarkeit bösartiger Tumoren. Wir besitzen ferner Angaben über die Toleranzen verschiedener Gewebe, die vornehmlich auf dosimetrischer Auswertung und Beobachtung von Schäden basieren. Wenn wir an der Haut noch die Möglichkeit haben, unter bestimmten Voraussetzungen zu experimentieren, so gestattet uns doch die Berufsethik nur ausnahmsweise, von den als optimal betrachteten Bestrahlungsbedingungen abzuweichen. Erschwerend kommt hinzu, daß neben der zeitlichen Verteilung der Dosis noch eine ganze Reihe anderer Parameter, die vielfach schwierig oder überhaupt nicht quantitativ zu erfassen sind, das endgültige Resultat beeinflussen. Noch heute ist das Problem der unterschiedlichen Reaktionsweise verschiedener Objekte, auf das ZUPPINGER schon 1928 hingewiesen hat, offen oder noch größtenteils unbefriedigend gelöst.

2. Übliche Methoden der Protrahierung und Fraktionierung

Die Frage der *Protrahierung* wurde besonders durch die Empfehlungen von COUTARD, der neben der Fraktionierung eine intensive Protrahierung mit Dosisleistungen von etwa 4 R/min verlangte, in den Vordergrund gestellt. COUTARD stützte sich dabei auf Erfahrungen, die man bei Bestrahlungen mit Radium gemacht hatte. Die ausgedehnte Protrahierung hatte zur Folge, daß man stundenlang bestrahlen mußte, was für den Patienten sehr mühsam und für den Betrieb kostspielig war. Obwohl schon frühzeitig erkannt wurde, daß die Heraufsetzung der für das normale Gewebe zulässigen Dosen im Vergleich zur einmaligen Höchstdosis im wesentlichen auf die Fraktionierung zurückzuführen war, wagten es viele Kliniker nicht, auf die Protrahierung vollständig zu verzichten, da sie annahmen, daß ein gewisser Grad der Protrahierung die Zahl der Spätschäden doch reduzieren könnte. Sie stützten sich, abgesehen von ihren klinischen Eindrücken, vor

allem auf die Untersuchungen von HOLTHUSEN und HAMANN, die für das Erythem der menschlichen Haut bei Dosisleistungen unter 50 R/min. eine wesentliche Abhängigkeit von der Dosisleistung feststellten (s. S. 327), sowie auf die Experimente von REISNER. In gewissem Gegensatz zum Ergebnis dieser Untersuchungen, glaubte später doch die Mehrzahl der Therapeuten, gestützt vor allem auf die Publikationen von McWHIRTER (s. S. 328), daß die Protrahierung bei der Tumorbehandlung von untergeordneter Bedeutung oder gar vollständig zu vernachlässigen sei.

Die in den folgenden Abschnitten zusammengefaßten Beobachtungen zeigen, daß Untersuchungen mit verbesserter Methode, die genauere quantitative Aussagen gestatten, unbedingt erforderlich sind, daß aber der Fraktionierungsfaktor in der Therapie zweifellos von größerer Bedeutung ist als der Protrahierungsfaktor.

Während der ersten drei Dezennien des 20. Jahrhunderts bemühte man sich, die zur Sterilisation des Tumors notwendige Dosis möglichst auf einen Schlag zu verabreichen. Das typische Beispiel ist die Behandlung mit einmaliger Höchstdosis. Sie hatte bei Haut- und Lippentumoren beachtliche Erfolge. Bei tieferliegenden Geschwülsten konnte man aber die Dosis wegen der schweren Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes nicht an einem einzigen Tag applizieren. Man mußte zwangsläufig die beabsichtigte Carcinom- oder Sarkomdosis (SEITZ und WINTZ) auf einige Tage oder 1—2 Wochen verteilen. So kam man, gegen die Intention der Therapeuten, auf eine über kurze Zeit sich erstreckende Fraktionierung, die in der Gesamtdosierung berücksichtigt werden mußte. Die Fraktionierung über 1—2 Wochen wurde von HOLTHUSEN „Kurzzeitbestrahlung“, von SCHINZ und ZUPPINGER „Kurzbestrahlung“ genannt. Besser erscheint uns die Bezeichnung *kurzzeitig fraktionierte Bestrahlung*. Dieser Typ der Fraktionierung ist heute nur noch bei Haut- und Lippentumoren und bei palliativer Tumorbestrahlung, bei der keine voll-kurative Dosis verabreicht wird, üblich.

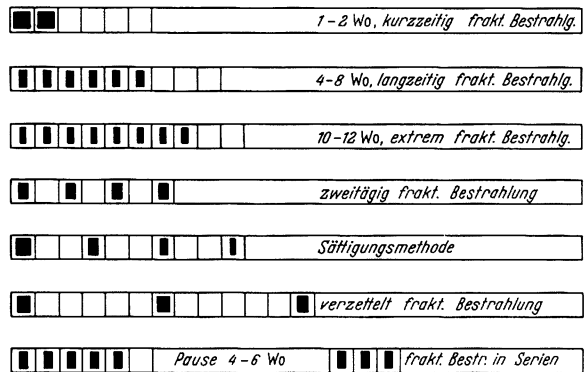


Abb. 20. Schema der häufigsten Fraktionierungstypen

Es gibt zwar viele Möglichkeiten der Fraktionierung; weitaus am häufigsten ist jedoch heute die kurative Bestrahlung, über 4—6 Wochen fraktioniert, gelegentlich auch über 6—8 Wochen, bei täglicher oder fünfmaliger Bestrahlung pro Woche. In Abb. 20 sind die häufigsten klinisch verwendeten Fraktionierungstypen zusammengestellt. Diese Behandlung wurde als Lang- oder Langzeitbestrahlung bezeichnet. Wir glauben, daß der Ausdruck *langzeitig fraktionierte Bestrahlung* besser ist. Bei dieser Behandlung erzeugt man mit Absicht eine kräftige Gewebereaktion.

Bei weiterer Ausdehnung der Bestrahlung und gleichzeitig mäßiger Heraufsetzung der Gesamtdosis lassen sich die bisherigen unangenehmen und das Allgemeinbefinden erheblich belastenden Gewebereaktionen vermeiden. In dieser Absicht hat BACLESSE die Bestrahlung über 10—12 Wochen fraktioniert. Wir möchten dies die Methode der *extrem fraktionierten Bestrahlung* nennen.

Man kann auch das Intervall zwischen den einzelnen Bestrahlungen vergrößern. Wird jeden zweiten oder dritten Tag bestrahlt, spricht man von einer zwei- oder dreitägig fraktionierten Bestrahlung. Bei der Wahl eines größeren Intervalls entstehen Verzettelungseffekte; wir sprechen dann von verzettelt-fraktionierter Bestrahlung.

Modifikationen dieser Fraktionierungstypen ergeben sich, wenn die Tagesdosis auf zwei Einzeldosen aufgeteilt oder wenn die Einzeldosis bei auftretenden Gewebereaktionen herabgesetzt wird. Eine Behandlungsmethodik, die kurze Zeit vor der Einführung der protrahiert fraktionierten Bestrahlung von COUTARD große Beachtung fand, ist die

Sättigungsmethode (KINGERY, PFÄHLER, HOLFELDER), bei der initial eine hohe Dosis und nach regelmäßigen Intervallen Zusatzdosen verabreicht werden, die so hoch gewählt sind, daß sie die einsetzende Erholung des Tumors kompensieren. Der Effekt einer Volldosis soll damit über etwa 14 Tage aufrechterhalten werden.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, daß man die Bestrahlung in zwei oder drei Serien aufteilt. Dies ist gewöhnlich der Modus bei palliativer Bestrahlung, doch auch bei einer besonderen Form der kurativen Behandlung.

Grundsätzlich können all diese Fraktionierungstypen mit der Protrahierung kombiniert werden, was häufig bei der langfristig fraktionierten Bestrahlung geschah, heute aber — zumindest in dem von COUTARD empfohlenen Maß — aufgegeben worden ist.

Da es sich gezeigt hat, daß bei den meisten Tumorsituationen eine fraktionierte Behandlungsweise derjenigen mit einmaliger Höchstdosis überlegen ist, mußte für die praktischen Bedürfnisse die Größe des Fraktionierungseinflusses auf die Haut, auf die den Tumor umgebenden tieferen Gewebe sowie auf den Tumor selbst bestimmt werden. Zunächst werden die praktisch wichtigsten quantitativen Schemata besprochen, deren Kenntnis zur Beurteilung der klinischen Erfahrungen an Haut und Tumoren notwendig ist.

3. Formales zur graphischen Darstellung äquivalenter Röntgendosen

Da im folgenden bei der Besprechung der Strahlenwirkung sowohl auf die Haut als auch auf Tumoren immer wieder auf mathematische Ansätze bezug genommen werden muß, werden die gebräuchlichsten Modelle, insbesondere das sog. Strandquist-Schema, zunächst unabhängig von der historischen Einordnung und ohne auf die experimentellen Resultate einzugehen, vorweg besprochen.

STRANDQUIST versuchte eine dem sog. Schwarzschild'schen Gesetz der Photochemie (S. 285) analoge Formel für wirkungsäquivalente Gesamtdosen D bei verschiedener Bestrahlungszeit T anzugehen. Er nahm an, die nötige Gesamtdosis sei proportional einer Potenz der Bestrahlungszeit.

$$D = k \cdot T^n \text{ mit } n > 0.$$

Die Beziehung stellt sich in doppellogarithmischer Darstellung, also wenn man den Logarithmus der Bestrahlungszeit gegen den Logarithmus der nötigen Dosis aufträgt, als Gerade dar (Abb. 21). Diese Darstellung hat sich bei Zeitfaktoruntersuchungen allgemein eingebürgert. Man spricht von der Strandquist-Geraden. Empirisch ergab sich für die kurative Wirkung auf Hautcarcinome ein n von 0,22. STRANDQUIST setzt die Dauer der Bestrahlung gleich der Anzahl der Tage zwischen der ersten und der letzten Bestrahlung. Einer Bestrahlung in Fraktionen mit 24stündiger Pause wird demnach die Bestrahlungszeit von 1 Tag zugeordnet, und k ist also gleich der in diesem Falle erforderlichen Gesamtdosis. Offenbar kann man jedoch der Bestrahlung in einer Sitzung nicht einfach die Bestrahlungszeit Null Tage zuordnen; dann ergäbe sich nämlich auch die Dosis Null. Hier versagt die Formel. STRANDQUIST suchte daher auf seiner Geraden den Abszissenwert, der der empirisch ermittelten Einzeitdosis entspricht, und fand den Wert 0,35. Dieser Wert entspricht einer Zeitdauer von 8 Std. Die Einzeitdosis ist also nach STRANDQUIST:

$$D_1 = k \cdot 0,35^{0,22} = 0,79 \cdot k$$

also gleich 79% der Dosis, die bei einer Bestrahlung in zwei Fraktionen nötig ist.

Schon STRANDQUIST betonte, daß die angenommene Beziehung durchaus keine absolute Gültigkeit besitze, sondern nur innerhalb eines gewissen Bereichs eine praktisch brauchbare Darstellung des Fraktionierungsfaktors gibt. Keinesfalls darf man die Strandquist-Gerade über die experimentell getesteten Bereiche hinaus extrapolieren.

Bei extrem ausgedehnter Fraktionierung sind Abweichungen zu erwarten und auch klinisch beobachtet worden. Auch im Bereich weniger Einzelfraktionen wird die Strandquist-Darstellung problematisch, und zwar deswegen, weil der Einfluß der Protrahierung

nicht mehr zu vernachlässigen ist. Auch kann man nicht annehmen, daß die Neigung n der Strandquist-Geraden, der sog. Winkelkoeffizient, ganz unabhängig von der Art des bestrahlten Gewebes und, wie bei STRANDQUIST, immer gleich 0,22 ist. In der Möglichkeit, daß die Strandquist-Gerade für das maligne Gewebe weniger steil ansteigt als für das normale, könnte eine Rechtfertigung der fraktionierten Bestrahlung liegen (s. auch S. 338).

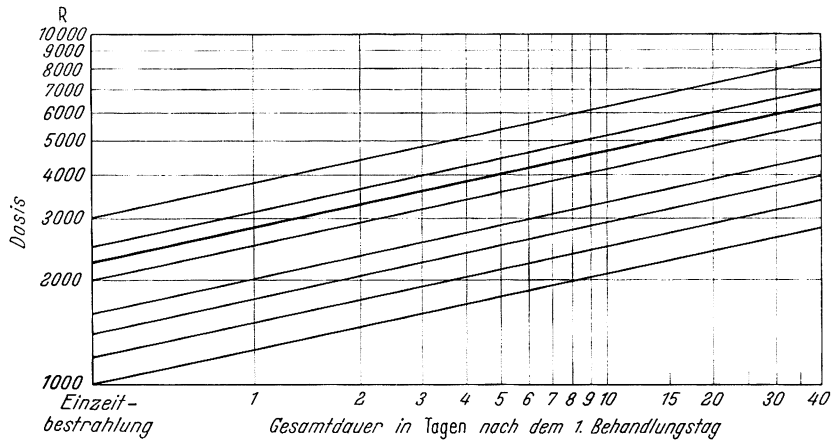
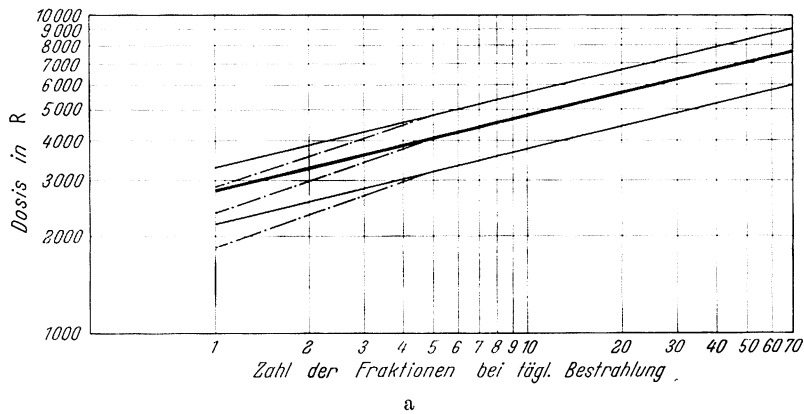
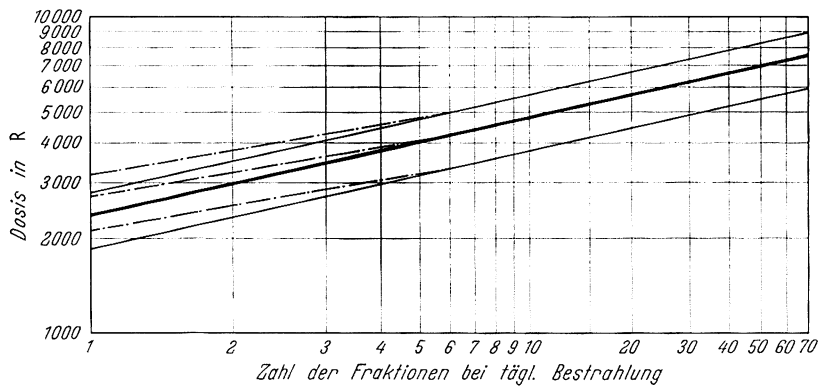


Abb. 21. Fraktionierungsdiagramm zur Berechnung äquivalenter Röntgendosen nach STRANDQUIST. Einzeldosis 3000 R Hautnekrose; Einzeldosis 2250 R Heilung von Hautcarcinomen; Einzeldosis 2000 R Epidermitis exsudativa; Einzeldosis 1600 R Epidermitis sicca; Einzeldosis 1000 R Erythem



a



b

Abb. 22a u. b. a Modifizierte Strandquist-Darstellung (gestrichelt: ursprüngliches Fraktionierungsschema von STRANDQUIST nach Abb. 22b). b Strandquist-Darstellung (gestrichelt: modifiziertes Fraktionierungsschema nach Abb. 22a)

Die Strandquistsche Formel ist eine zu einem gewissen Grade willkürliche Interpolation der empirischen Daten; andere Formeln können die Erfahrungen ebensogut wiedergeben. Es ist auch tatsächlich eine von der Strandquistschen Formel etwas abweichende Darstellung im Gebrauch; sie wird meist als *modifizierte Strandquist-Darstellung* bezeichnet und ergibt sich, wenn man anstelle des Intervalls zwischen erster und letzter Bestrahlung auf der Abszisse einfach den Logarithmus der Zahl der Fraktionen aufträgt, wenn man also

$$D = k \cdot N^n$$

setzt, wobei N die Anzahl der Fraktionen ist. Eine solche Darstellung wurde schon vor STRANDQUIST in der ersten Aufzeichnung im doppellogarithmischen Raster von WITTE, der die Werte von REISNER analysierte, gewählt. Für therapeutische Anwendung wurde diese Darstellung insbesondere von ANDREWS und MOODY eingeführt. Wir möchten deswegen, um der Historie gerecht zu werden, für diese modifizierte Strandquist-Darstellung die Bezeichnung Witte-Strandquist-Darstellung vorschlagen.

Eine gewisse Schwierigkeit besteht darin, daß in der Literatur nicht immer klar zwischen diesen beiden ähnlichen, aber doch nicht ganz äquivalenten Darstellungen unterschieden wird. Es ist darauf hinzuweisen, daß die modifizierte Strandquist-Darstellung insbesondere bei kurzzeitig fraktionierter Bestrahlung zu etwas höheren Dosen führt.

In Abb. 22b ist in das ursprüngliche Strandquistsche Fraktionierungsdiagramm gestrichelt die modifizierte Strandquist-Gerade eingezeichnet, entsprechend den Werten für die optimale Dosis-Zeit-Beziehung für die Zerstörung von Plattenepithelcarcinomen der Haut mit der $\pm 20\%$ igen Abweichung nach ANDREWS und MOODY. Abb. 22a zeigt umgekehrt die modifizierte Strandquist-Darstellung und darin gestrichelt die ursprüngliche Strandquist-Gerade. Eine Gerade in der einen Aufzeichnung entspricht nicht mehr der Geraden in der anderen, also sind die beiden Arten der zeitlichen Applikation der Dosen nicht völlig äquivalent.

Die Streuung der empirischen Werte ist allerdings noch so groß, daß man sich für die eine ebenso wie für die andere Darstellung entscheiden kann. Problematisch ist aber insbesondere noch die Frage, ob es in erster Linie auf die Gesamtdauer der Bestrahlung oder auf die Anzahl der Fraktionen ankommt. Möglicherweise spielt es keine große Rolle, ob die Bestrahlungspausen 1 Tag oder 2 oder 3 Tage lang sind (s. S. 323). Längere Pausen machen aber sicherlich eine Erhöhung der Gesamtdosis nötig. Es ist jedoch ein noch ungelöstes Problem, nach welchem formalen Schema in solchen Fällen verfahren werden könnte.

4. Der Zeitfaktor bei der Strahleneinwirkung auf Haut und Tumoren und seine Bedeutung für die Strahlentherapie

a) Haut

Die akuten und chronischen Strahlenreaktionen der Haut sind ein besonders eindrucksvolles und dazu ein seit langem gut untersuchtes Beispiel dafür, daß die Strahlenreaktion eines Gewebes nicht ausschließlich durch den Zelluntergang entsteht. Die cellulären Schäden sind mit komplizierten funktionellen Störungen verbunden, deren Entstehung zusätzlich von der zeitlichen Dosisverteilung abhängt. Die zahlreichen Studien zum Zeitfaktor der Haut sind in mehreren zusammenfassenden Arbeiten von HOLT-HUSEN (1926), PACK und QUIMBY, CHAOLU u. Mitarb., ZUPPINGER (1941/42 und 1949), GRAY u. Mitarb., STRANDQUIST, DUSAULT (1958), FOWLER und STERN (1960) übersichtlich publiziert worden, wobei das Problem der Hautschonung bei der Strahlentherapie maligner Tumoren im Vordergrund stand. Bei der Hochvolttherapie tritt die

Hautreaktion als Kriterium zurück, dafür gewinnt die Beobachtung der Reaktionen tieferliegender Gewebe an Bedeutung. Da ihre quantitative Erfassung noch schwieriger ist als diejenige der Haut, gewinnen die zahlenmäßigen Überlegungen, wie sie sich aus den Studien der Hautreaktion sowie der Tumorrückbildung ergeben, noch größere Bedeutung. Wenn auch nicht erwiesen ist, daß diese Analogieschlüsse erlaubt sind, so weisen die bisherigen Erfahrungen doch in diese Richtung.

α) Protrahierung, Fraktionierung mit veränderter aktueller Dosisleistung, Ultrafraktionierung

Den ersten Arbeiten von KRÖNIG und FRIEDRICH und von SEITZ und WINTZ, bei denen eine Abnahme der Wirksamkeit mit geringerer Strahlenintensität festgestellt worden war, folgte eine Reihe anderer, in denen der Protrahierung wechselnd starke Bedeutung zugesprochen wurde. So glaubte MIESCHER (1930), den Einfluß der Dosisleistung relativ gering einschätzen zu müssen. Retrospektiv kann man sagen, daß wohl die meisten Widersprüche in den Ergebnissen nur scheinbar sind. Sie erklären sich dadurch, daß damals angenommen wurde, daß ein Zeitfaktor nur vom Verhältnis der Dosisleistungen abhängt, obwohl SCHWARZ bereits 1924 darauf hingewiesen hatte, daß der Zeitfaktor für ein bestimmtes Dosisleistungsverhältnis in den verschiedenen Dosisleistungsbe-

reichen durchaus verschieden sein kann. Richtungweisend wurden, und zwar nicht nur für das Zeitfaktorproblem der Haut, die Untersuchungen von HOLTHUSEN und HAMANN (s. Abb. 23). Bei kontinuierlicher Bestrahlung mit Dosisleistungen zwischen 0,5 und 50 R/min nahm die Schwellendosis für die verschiedenen Hautreaktionen mit abnehmender Dosisleistung und entsprechend zunehmender Bestrahlungsdauer zu, und zwar war die Zunahme im Bereich kleiner Dosisleistungen besonders ausgeprägt. Die Abbildung zeigt ferner, daß die Zunahme für die Hauttoleranzdosis und daß schließlich für die Epilation ein ganz anderer Kurvenverlauf besteht. WITTE hat die Erythemversuche erstmals doppellogarithmisch aufgetragen und stellte im praktisch wichtigen mittleren Abschnitt einen geradlinigen Verlauf fest (Abb. 24) mit deutlichen Abweichungen bei geringen und sehr hohen Intensitäten. Weitere Arbeiten anderer Autoren mit Variationen der Dosisleistung in ähnlichen Bereichen fügen sich leidlich gut in das generelle Bild ein, wenn man davon ausgeht, daß die Streubreite solcher Versuche relativ groß ist, der Zeitfaktor mit der Effektgröße variiert und in manchen Versuchen das gewählte Dosisleistungsverhältnis zu klein war, um eine unterschiedliche Wirksamkeit nachzuweisen. Bei Untersuchungen von CHAOUÏ u. Mitarb. blieb

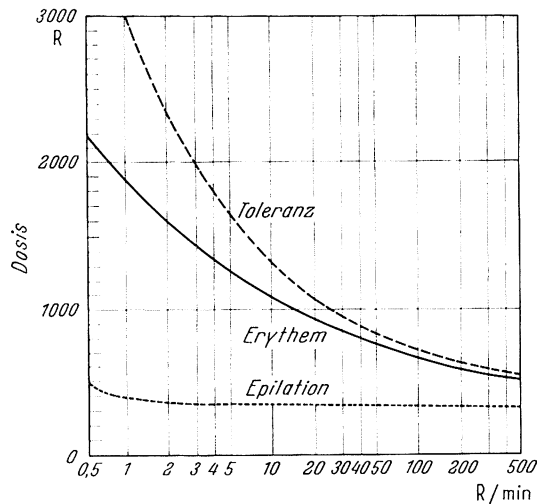


Abb. 23. Die Änderung der Epilations-, Erythem- und Toleranzdosis mit der Dosisleistung. (Nach HOLTHUSEN und HAMANN)

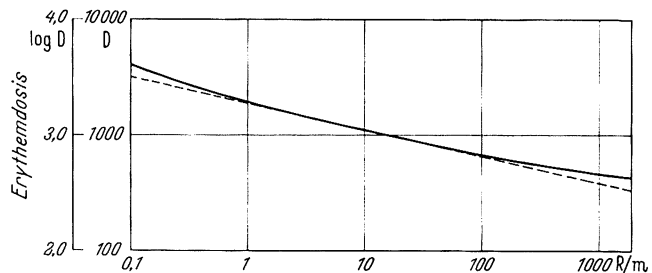


Abb. 24. Erythemdosis als Funktion der Dosisleistung. (Nach WITTE)

weiter, daß die Zunahme für die Erythemdosis wesentlich geringer ist als für die Hauttoleranzdosis und daß schließlich für die Epilation ein ganz anderer Kurvenverlauf besteht. WITTE hat die Erythemversuche erstmals doppellogarithmisch aufgetragen und stellte im praktisch wichtigen mittleren Abschnitt einen geradlinigen Verlauf fest (Abb. 24) mit deutlichen Abweichungen bei geringen und sehr hohen Intensitäten. Weitere Arbeiten anderer Autoren mit Variationen der Dosisleistung in ähnlichen Bereichen fügen sich leidlich gut in das generelle Bild ein, wenn man davon ausgeht, daß die Streubreite solcher Versuche relativ groß ist, der Zeitfaktor mit der Effektgröße variiert und in manchen Versuchen das gewählte Dosisleistungsverhältnis zu klein war, um eine unterschiedliche Wirksamkeit nachzuweisen. Bei Untersuchungen von CHAOUÏ u. Mitarb. blieb

unter Kontaktbestrahlungsbedingungen und Kleinfeldbestrahlung die Wirksamkeit der Strahlung bei Dosisleistungen zwischen 5000 und 25 R/min annähernd konstant und fiel erst bei Bestrahlungsdauern von 250 min merklich ab. Nach KEPP (1952) ist bei schnellen Elektronen im Dosisleistungsbereich über 100 R/min kein wesentlicher Zeitfaktor zu bemerken; zwischen 200 und 20 R/min steigt der Zeitfaktor eben bemerkbar, unter 20 R/min sehr stark an.

Auch bei Protrahierung mit Fraktionierung kann sich ein Zeitfaktor bemerkbar machen. WITTE hat die Werte von REISNER (Abb. 25) logarithmisch aufgetragen und gelangt bei 40 R/min für das Erythem, unter Einengung seiner früheren Schlußfolgerungen (1939), zum Schluß, daß mit einer Vergrößerung der Sitzungszahl die aktuelle Dosisleistung eine immer kleinere Rolle spielt. Bei zwölf und mehr Sitzungen war das Erythem praktisch unabhängig von der Dosisleistung. Die Kombination mit den Protrahierungsergebnissen von HOLTHUSEN und HAMANN ergibt die im Bild dargestellte Kurvenschar. Die meisten Autoren (MCWHIRTER, STRANDQUIST, KEPP, SCHÖTTELNDREYER)

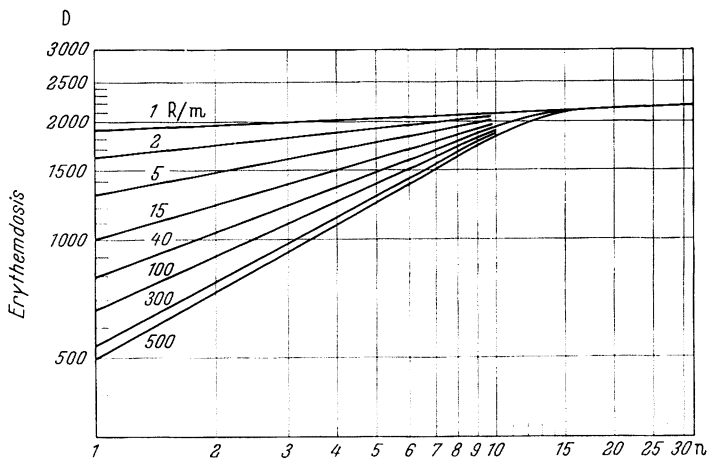


Abb. 25. Erythemdosis D als Funktion der Sitzungszahl nach WITTE (1943; nach Werten von REISNER) in Abhängigkeit von der Dosisleistung

konnten keine oder nur eine geringe Abhängigkeit der Wirksamkeit von der aktuellen Dosisleistung feststellen. Als Kriterium wurde fast ausschließlich das Hauterythem oder ausnahmsweise die exsudative Hautreaktion bei kurzzeitiger Fraktionierung gewählt. Ob diese Schlußfolgerung aber bei stärkeren Hautreaktionen und Fraktionierung über mehrere Wochen ihre Gültigkeit beibehält, ist noch nicht erwiesen. PAPE (1931) fand, wenn er 1400 R, aufgeteilt in zwei gleiche Dosen, mit 24stündigem Intervall verab-

reichte, bei 4 R/min eine schwächere Wirkung auf die Haut als bei 10,7 R/min. Schließlich hat KEPP (1942) Erythemversuche mit fraktionierter Röntgenbestrahlung verschiedener Dosisleistungen angestellt. Die erythem erzeugende Einzeitdosis betrug für 92,5 R/min 660 R, für 40 R/min etwa 800 und für 5,55 R/min etwa 1300 R. Bei Fraktionierung mit 24stündigem Intervall ergaben sich in doppellogarithmischer Darstellung — und zwar in der sog. modifizierten Strandquist-Darstellung — für die drei untersuchten Dosisleistungen Gerade, die nach einem Punkt hin konvergieren, der bei etwa 2000 R für eine zwölf tägige Fraktionierung liegt.

Wird innerhalb kurzer Gesamtbestrahlungszeiten das Muster der zeitlichen Dosisverteilung variiert, wie das bei der *Ultrafraktionierung* der Fall ist, so treten deutliche Unterschiede der Wirksamkeit zutage. HOLFELDER machte schon 1915 die Beobachtung, daß Bestrahlung mittels einer Röhre mit Spar- und Sperrschaltung, die Röntgenstrahlung in einzelnen Impulsen emittierte, einen ungewohnt großen Effekt hervorrief. DENIER fand ebenfalls einen verstärkten Effekt bei Bestrahlung der Haut mit Impulsdauern von jeweils 4 sec und Pausendauern von 2 sec. BELLUCCI bestrahlte die Haut ultrafraktioniert und fand eine deutliche Abhängigkeit der Wirkung von der Frequenz der Impulse. Bei Verwendung von Röntgenstrahlen ergab sich die größte Verstärkung des Erythems bei 10—20 Impulsen/sec, bei Bestrahlung mit UV-Licht bei 5 Impulsen/sec.

HEEREN und MÜLLER zeigten in histologischen Untersuchungen an Haut- und Hodenewebe des Kaninchens, daß bei gleicher Dosis und Bestrahlungszeit Ultrafraktionierung

den Effekt von 180 kV-Röntgenstrahlen beeinflusst. Für die Haut ergab sich ein Maximum des Effekts bei 53 Unterbrechungen/sec, bei Hodengewebe bei 28 Unterbrechungen/sec. Bei einem Bestrahlungszeit-Pausen-Verhältnis von 1:1 erhielten die Autoren stärkere Effekte als bei einem solchen von 1:5. KEPP u. Mitarb. (1950, 1951, 1952) bestrahlten die Haut mittels ultrafraktionierter Elektronenstrahlung eines Betatrons. Sie fanden, daß 500 R bei 1800 R/min und 15 sec Impulsdauer äquivalent waren einer Dosis von 1000 R bei 300 R/min und einer Impulsdauer von 20 sec.

Die Zusammenfassung der vorliegenden Resultate protrahierter Bestrahlung mit variiertem Dosisleistung, fraktionierter Bestrahlung mit Variation der momentanen Dosisleistung und der Ultrafraktionierungsversuche ergibt folgendes Bild: Allenfalls bei Ultrafraktionierung zeigte sich, daß bei insgesamt sehr kurzen Bestrahlungszeiten die Mikrostruktur der zeitlichen Dosisverteilung die Wirksamkeit beeinflusst. Es ist dabei dann denkbar, daß ein auf primäre Rekombinationsvorgänge zurückzuführender Mechanismus zeitfaktorbestimmend ist. In dem Dosisleistungsbereich, in dem HOLTHUSEN seine grundlegenden Zeitfaktorversuche anstellte und vermutlich auch beiderseits dieses Bereichs — also etwa zwischen 1000 und 0,1 R/min — erhöht sich die gleich wirksame Dosis mit abnehmender Dosisleistung bzw. zunehmender Bestrahlungszeit. Der bei Bestrahlung über größere Zeiten auftretende ausgeprägte Zeitfaktor wird seit KINGERY auf Erholungsprozesse zurückgeführt. Dieser Autor stellte sich eine Art Entgiftungsvorgang mit einem exponentiellen Verlauf vor. Allerdings stimmen spätere experimentelle und klinische Befunde mit dieser vereinfachten Annahme nicht überein (MACCOMB und QUIMBY). Auch REISNER (1933) ist es nicht gelungen, seine Versuchsergebnisse durch ein einfaches chemisch-kinetisches Gesetz darzustellen. Es ist anzunehmen, daß für die verschiedenen Strahlenreaktionen der Haut ganz verschiedenartige Erholungsvorgänge von Bedeutung sein können. Das erklärt die Abhängigkeit des Zeitfaktors von der Art und Stärke des Effekts, aber auch von physiologischen Bedingungen, wie etwa der Stoffwechsel- und Zellaktivität oder dem Sauerstoffgehalt. Geht es ausschließlich um die Erfassung reversibler akuter Effekte, wie etwa des Erythems, so wird es auf Grund solcher Erholungsvorgänge verständlich, daß im Bereich sehr kleiner Dosisleistungen und sehr großer Bestrahlungszeiten schließlich überhaupt nicht mehr die notwendige „Konzentration“ der latenten Schädigung erreicht wird, die zur Auslösung des Effekts nötig ist.

ZUPPINGER (1944, 1945) hatte bei sehr ausgedehnter Fraktionierung, selbst mit Dosen von 6500 bis 10000 R, keine exsudative Hautreaktion und keine Schleimhautreaktion mehr erzeugen können. Bei geeigneter zeitlicher Dosisverteilung ist es sogar möglich, daß sich nach einer initialen Schädigung, trotz fortgesetzter Bestrahlung, keine Zunahme des Effekts, sondern sogar ein Abklingen ergibt, wie MARTIUS bei einer Fraktionierung in 56 Tagesdosen zu 150 R festgestellt hat. Für andere Effekte dagegen, für die es eine irreversible Wirkungskomponente gibt, müßte im Bereich sehr kleiner Dosisleistungen, bei denen durch die Erholungsprozesse die reversible Komponente völlig ausgeschaltet ist, eine weitere Variation der Dosisleistung schließlich keinen Wirkungsunterschied mehr machen.

β) Zeitfaktor bei Fraktionierung

Das Verständnis für die Wirkung unterschiedlich fraktionierter Bestrahlung wird dadurch erschwert, daß meistens zu viele Parameter gleichzeitig variiert werden müssen und damit schwer entschieden werden kann, ob die Wirkungsunterschiede auf Variation der Gesamtbestrahlungszeit, der Zahl und Dosis der Einzelfraktionen oder der Dauer der bestrahlungsfreien Intervalle beruhen.

Im allgemeinen nimmt bei Fraktionierung über Tage und Wochen die Wirksamkeit der gleichen Dosen mit zunehmender Gesamtbestrahlungszeit infolge biologischer Erholungsvorgänge ab. Aus dem jeweiligen Muster der zeitlichen Dosisverteilung ergeben

sich jedoch Besonderheiten. Wenn man das Schema der Abb. 2 im Auge behält, erscheint es wenig sinnvoll, bei jedem Zeitfaktorexperiment entscheiden zu wollen, welche der variierten Parameter — Gesamtbestrahlungszeit, integrale Dosisleistung, Zahl und Dosis der Einzelfractionen oder aktuelle Dosisleistung — bestimmend sind und dann generelle Aussagen über die zeitfaktorbestimmenden Mechanismen zu machen. Zu beachten ist jedoch, daß die dem Zeitfaktor zugrunde liegenden Erholungsvorgänge ihrerseits durch die Bestrahlung verändert werden können.

Da bei allen Strahlentherapeuten ein großes Bedürfnis bestand, die Dosierung zum mindesten annähernd zu standardisieren und nicht allein nach Beobachtung der biologischen Reaktion vorzunehmen, haben QUIMBY und MACCOMB und MACCOMB und QUIMBY, vor allem im Hinblick auf die Pfahlersche Sättigungsmethode, unter Verwer-

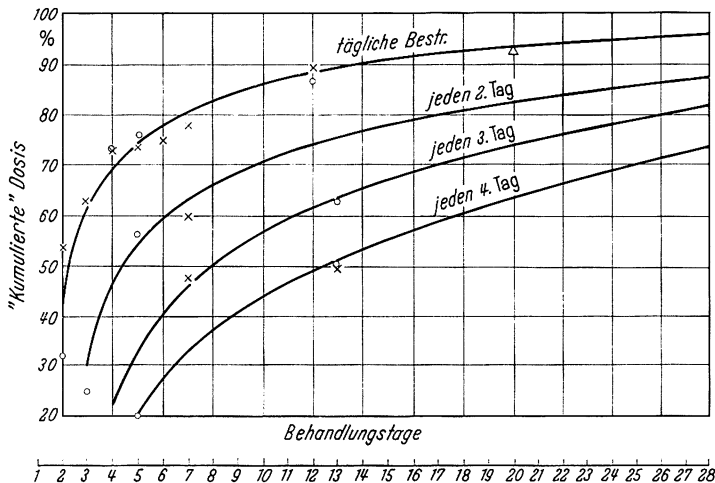


Abb. 26. Die kumulativen Dosen nach QUIMBY und MACCOMB auf Grund ihrer Versuche (O), der Versuche von REISNER (+) und eines Wertes von LÖW-BEER und REDISCH (Δ)

tung eigener und der Versuche von REISNER (1933) sowie eines Wertes von LÖW-BEER und REDISCH, ein Kurvensystem (Abb. 26) publiziert, um bei verschiedenen Fraktionierungen die kumulativen Dosen zu berechnen. Diese kumulativen Dosen sind als der in einem beliebigen Zeitpunkt nach der Bestrahlung in der Haut zurückbleibende Strahleneffekt zu betrachten. In bezug auf die klinische Verwertung sei auf die Originalarbeit verwiesen. Die Autoren betonen ausdrücklich, daß sich diese Angaben nur auf die Hautreaktion bezie-

hen und machen auf die Bedeutung der Beobachtung der Tumorregression und der Allgemeinreaktionen während der Behandlung aufmerksam.

MACCOMB und QUIMBY benutzten, ähnlich wie DUFFY u. Mitarb., die Dosis als Kriterium, die bei 80% der Patienten sichtbare Pigmentierung in einem Monat herbeiführt. Bei Bestrahlung mit 200 kV und 40—60 R/min stellten sie schon bei einem dreistündigen Intervall und Zweiteilung der Dosis ein Absinken der Residualdosis um etwa 25% fest. Eine Dosis von 525 R fällt nach 24 Std auf die Hälfte ab, innerhalb von 72 Std sinkt die Residualdosis noch etwas weiter ab, um anschließend fast gleich zu bleiben. Die Autoren haben ihre Resultate, diejenigen von DUFFY u. Mitarb. sowie von REISNER mathematisch auszudrücken versucht und kommen zum Schluß, daß die Erholungsfunktion keine einfache Exponentialfunktion ist, hingegen — wie dies bei derartigen Kurven sehr häufig der Fall ist — eine Summe verschiedener Exponentialfunktionen, wobei die einzelnen Summanden allerdings nicht zu deuten sind. Die Ergebnisse sind in den ersten 2 Wochen experimentell durch Beobachtungen der Hautreaktionen gut belegt, im weiteren aber größtenteils hypothetisch, da nach 2 Wochen nur ein einziger experimenteller Wert vorliegt. Sie waren vor allem als Basis für die Sättigungsmethodik gedacht und berücksichtigten keineswegs eine über die Zeit von 4 Wochen hinausgehende Fraktionierung, sind aber für kurzzeitig fraktionierte Bestrahlung auch heute noch wertvoll.

Die ersten systematischen Untersuchungen über Fraktionierungseffekte hat REISNER (1933) angestellt. Er bestrahlte mit verschiedenen Einzeldosen bis zum gleichen Erythemgrad, wobei das Erythem mit dem Erythemmesser von SCHALL und ALIUS bestimmt wurde, oder bis zur Dermatitis II. Grades (Blasenbildung). Als Resultat zahlreicher

Untersuchungen erhielt er die in Tabelle 2 und 3 dargestellten Werte für Erythem und Dermatitis II. Grades. Man sieht, daß bei einer Fraktionierung auf 27 Tage die Gesamtdosen auf das 2,7fache erhöht werden müssen, bis ein gleiches Erythem auftritt, während eine 2,6fache Erhöhung schon bei einer Verteilung auf 16 Tage zu einer gleichen Reaktion II. Grades führt. Bei verschiedenen Kriterien der Frühreaktion der Haut wurden demnach unterschiedliche Werte des Fraktionierungsfaktors erhalten.

WITTE hat 1943 als erster die Werte von REISNER in ein doppellogarithmisches Raster eingetragen, und zwar entsprechend der modifizierten Strandquist-Darstellung. Er findet im großen und ganzen einen geradlinigen Verlauf der Kurve mit deutlichen Abweichungen bei zunehmender Sitzungszahl, im gleichen Sinn wie bei der Darstellung der Dosisleistungsabhängigkeit (Abb. 25).

REISNER kommt ferner zu folgenden Feststellungen: Bei gleicher Gesamtdosis und Gesamtbestrahlungszeit ist die Höhe der Einzeldosis viel wichtiger als die Länge der

Tabelle 2. *Gleiches Erythem trat auf nach täglichen Bestrahlungen (nach REISNER)*

(Die Einzeildosis für das Erythem wurde gleich 100 % gesetzt.)	
mit 10 % 27mal = 270 % in 27 Tagen	mit 50 % 3mal = 150 % in 3 Tagen
mit 20 % 12mal = 240 % in 12 Tagen	mit 65 % 2mal = 130 % in 2 Tagen
mit 30 % 7mal = 210 % in 7 Tagen	mit 100 % 1mal = 100 % in 1 Tag
mit 40 % 4mal = 160 % in 4 Tagen	

Tabelle 3. *Dermatitis II. Grades trat auf nach täglichen Bestrahlungen (nach REISNER)*

mit 20 % etwa 16mal = 320 % in 16 Tagen	mit 60 % etwa 3mal = 180 % in 3 Tagen
mit 30 % etwa 9mal = 270 % in 9 Tagen	mit 70 % etwa 2mal = 140 % in 2 Tagen
mit 40 % etwa 6mal = 240 % in 6 Tagen	mit 120 % etwa 1mal = 120 % in 1 Tag
mit 50 % etwa 4mal = 200 % in 4 Tagen	

Pausen. Seine Ergebnisse weisen darauf hin, daß die Haut sich schon nach 4 Std zu erholen beginnt und daß der Erholungsprozeß nach 24 Std zur Hauptsache abgelaufen ist. Wenn aber die Pausen über die zweite Erythemwelle hinaus verlängert wird, resultiert ein stärkeres Erythem, womit eine Änderung der Empfindlichkeit des Substrats nachgewiesen ist. Der Abschluß des Erholungsvorgangs nach etwa 24 Std ist insofern von einem gewissen Interesse, als die von ELKIND und SUTTON (1960) beschriebene celluläre Erholung in annähernd gleichem Zeitraum abgeschlossen ist.

Schließlich hat STRANDQUIST seine bekannten Studien zum Zeitfaktor der Haut durchgeführt, die hinsichtlich ihrer theoretischen Konsequenzen bereits besprochen wurden. Hier sei nur noch einmal hervorgehoben, daß zahlreiche weitere Studien, die in Anlehnung an STRANDQUIST gemacht wurden, gezeigt haben, daß eine Verlängerung der Geraden in doppellogarithmischer Darstellung über die experimentell belegten Punkte hinaus nicht ohne weiteres zulässig ist, daß aus biophysikalischen Gründen anzunehmen ist, daß bei sehr langen und sehr kurzen Bestrahlungszeiten Abweichungen von dieser Geraden auftreten, und zwar bei verschiedenen Testreaktionen durchaus verschiedenartig, und daß die Neigung n dieser Geraden für verschiedene Gewebereaktionen und selbstverständlich für die verschiedenen Gewebearten durchaus verschieden sein kann.

Die den praktischen Strahlentherapeuten längst bekannte Tatsache, daß unterschiedliche Zeitfaktoren bei Epilation, Erythem und stärkerer Reaktion bestehen, ohne daß man die exakten Relationen kannte, sind durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt und präzisiert worden (REISNER und WACHSMANN, JUUL, KAHLSTORF, MIESCHER, DAHL, FABER u. a. m.). Trotzdem sind unsere Kenntnisse noch ungenügend und besonders für tiefergelegene Gewebe, die der direkten Beobachtung nicht zugänglich sind, sehr lückenhaft.

Auf das deutlich von anderen Reaktionen abweichende Verhalten der Epilation sei hingewiesen. Ähnlich wie bei der Protrahierung, stellten SCHIRREN und CAN sowohl tierexperimentell als auch klinisch bei Änderung der zeitlichen Dosisverteilung

innerhalb gewisser Grenzen eine weitgehende Summation der epilierenden Strahlenwirkungen fest. Auf Grund von 1000 Epilationen an der Kopfhaut konnten sie nachweisen, daß diese weitgehend unabhängig von der Fraktionierung sind, wenn die Fraktionierung nicht über mehr als 10—12 Tage ausgedehnt wird. Bei Fraktionierung auf 20 Tage mußte die Dosis auf 500 R erhöht werden. Bei Fraktionierung auf 10 Tage fanden sie sogar einen unter 1 liegenden Zeitfaktor, indem bei 360 R die Epilation erst nach 31 Tagen, bei 5×60 R schon 14 Tage nach der letzten Bestrahlung auftrat. Diese Feststellungen sind wichtig, da die fraktionierte Technik der Epilation anscheinend die übrigen Gewebe schont.

Über die Abhängigkeit der *Strahlenspät Schäden* der Haut von der zeitlichen Dosisverteilung kann wenig Quantitatives gesagt werden. Nur einige Autoren bezogen die Spät Schäden in ihre Untersuchungen ein. ZUPPINGER (1941) fand für Spätveränderungen der Epidermis und Subcutis eine erhebliche Abweichung von der Strandquist-Funktion (s. Abb. 27). Die Kurve verläuft bei stärkerer Fraktionierung erheblich steiler und entspricht viel mehr den Werten für die exsudative Hautreaktion, wie sie später von ANDREWS und MOODY festgestellt wurden. In bezug auf die praktischen Folgerungen sei auf S. 335 verwiesen. LÖW-BEER und REDISCH stellten einen geringeren Effekt bei fraktionierter

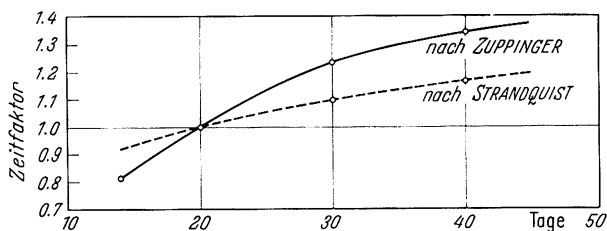


Abb. 27. Zeitfaktor für Fraktionierung über 20—40 Tage

Bestrahlung auf die Capillaren des Bestrahlungsgebietes fest. TRÄNKLE und MULAY, die sich in einer klinischen Studie mit den Teleangiektasien als Spätsymptom beschäftigten, fanden nach 7 und mehr Jahren geringere Effekte bei fraktionierter Bestrahlung. QUEVEDO und GRAHN untersuchten die Pigmentierung bei Mäusen unter lebenslänglicher Bestrahlung mit 6—1650 R/Tag (täglich 12—14 Std Bestrahlungszeit). Bei Dosisleistungen von 6—170 R/Tag bestand eine starke Abhängigkeit von der Dosisleistung.

Wie bei der Protrahierung, scheint also bei den in der Strahlentherapie üblichen Fraktionierungsarten der Zeitfaktor vorwiegend auf Erholungsvorgänge der Haut zurückzugehen, wobei angenommen werden muß, daß die Erholungsgeschwindigkeiten für die verschiedenen Hautveränderungen verschieden groß sind, daß die Erholungskonstante aber auch durch die Bestrahlung und ihre zeitliche Verteilung beeinflusst werden kann, und zwar einerseits so, daß sie mit der Höhe der getesteten Effektstärke abnehmen kann (REISNER 1933, WACHSMANN 1943), daß aber andererseits auch Erholungsvorgänge erst durch genügend hohe Dosen und Dosisleistungen ausgelöst werden (CHAOUl et al.). Es gibt Erholungsvorgänge, die bei kleinen Dosen nicht auftreten; erst bei höheren Dosen setzen nachweisbare Regulations- und Kompensationsmechanismen ein. In bezug auf manche Effekte kann von einer kompletten Erholung gesprochen werden, so beim Erythem, für das man einen Schwellenwert der mittleren Dosisleistung annehmen muß. Vor allem im Hinblick auf Strahlenspät Schäden ist mit einer irreversiblen Komponente der Strahlenwirkung zu rechnen, die dazu führt, daß zwar bei sehr kleinen Dosisleistungen die *Gesamtwirkung* geringer ist als bei Kurzzeitbestrahlung, daß aber auch bei äußerster Verringerung der mittleren Dosisleistung eine irreversible Komponente des Schadens auftritt. Ferner muß berücksichtigt werden, daß offenbar verschiedene Erholungsprozesse vorliegen, wie z.B. vom Elkind-Typ und andere, die mehr als 24 Std beanspruchen (FOWLER und STERN).

b) Andere Zeitfaktorbeobachtungen

Es liegen nur sehr wenig Beobachtungen über den Zeitfaktor bei anderen Geweben als der äußeren Haut vor. Für die *Schleimhaut* finden sich einige Angaben bei ZUPPINGER (1954). Er kommt zum Schluß, daß für den Zeitfaktor im Vergleich zu den Werten

bei der äußeren Haut keine großen Differenzen bestehen, doch scheint der Erholungsfaktor bei kürzerer Fraktionierung eher kleiner zu sein. Zahlenmäßige Angaben über die verschiedenen Erscheinungen an der Schleimhaut finden sich in Band XIX, Kapitel Pharynx-tumoren.

LUCILLE A. DUSAULT hat die für das normale Gewebe zulässigen Dosen auf Grund verschiedener Mitteilungen der Literatur zusammengestellt (Abb. 28). Auch diese Angaben dürfen nur als Richtlinien betrachtet werden. Die Kurven würden nämlich besagen, daß ein inneres Larynxcarcinom ohne Inkaufnahme eines Knorpelschadens gar nicht heilbar sei. Andererseits sind nach den neuesten Ergebnissen die Werte für den Hirnstamm eher etwas niedriger anzusetzen.

c) RBW und Zeitfaktor

Die Beziehungen zwischen RBW und Zeitfaktor bei den Strahlenreaktionen der Haut sind zwar vorwiegend tierexperimentell untersucht worden, sollen aber wegen des sachlichen Zusammenhanges hier besprochen werden.

Die cellulären Vorgänge, die für den Zeitfaktor bei der Strahlenwirkung auf Tumoren entscheidend sind, müssen die bereits mehrfach besprochene Abhängigkeit von der LET haben. Nur wenige in vivo-Studien liegen vor. Eine Reihe von Autoren interessierte sich im Hinblick auf die Therapie für die Unterschiede des Zeitfaktors bei konventioneller Röntgenbestrahlung und bei Einwirkung hochenergetischer Quanten- und Elektronenstrahlung. CLEMENS et al. haben die Wirkung von 50 kV-Röntgenstrahlen

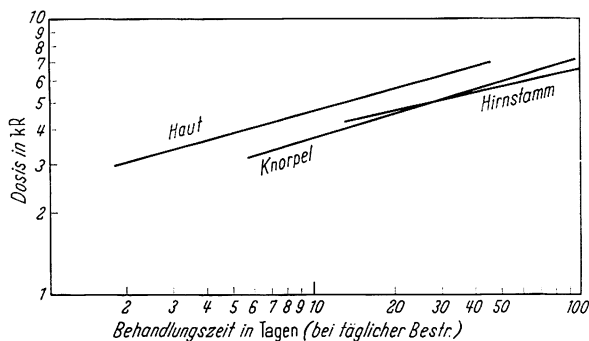


Abb. 28. Zulässige Dosen für normale Gewebe nach L. DUSAULT. Werte für Haut: ELLIS, JOLLES und MITCHELL, PATERSON; Hirnstamm: BODEN; Knorpel: BACLESSE

und den Betastrahlen eines ^{90}Sr -Präparats bei Einzeitbestrahlung und 3-, 5- und 7facher Fraktionierung mit je 48 Std Intervall hinsichtlich der Hautreaktion am Rattenschwanz und hinsichtlich der Wirkung auf das Ascitescarcinom der Maus untersucht. Die Reaktion nahm mit zunehmender Fraktionierung ab, wobei Elektronenstrahlung im ganzen etwas schwächer wirkte. Der Ablauf der Reaktion nach Röntgenbestrahlung war jedoch schneller. Der Nekrosegrad wurde bei Fraktionierung geringer, bei Elektronen- noch mehr als bei Röntgenstrahlen, und bei 7facher Fraktionierung der Elektronenbestrahlung bildet sich überhaupt keine Nekrose mehr aus. Die Heilung des Ascitescarcinoms war nach Elektronenbestrahlung im ganzen langsamer; jedoch machte sich in bezug auf die gleichzeitige Schonung der Haut bei Elektronen ein günstigerer Fraktionierungseffekt bemerkbar. In dieser Arbeit finden sich auch Hinweise auf andere Beiträge zum Thema. Bei solchen Vergleichen ist zu berücksichtigen, daß bei einer Betatronbestrahlung auch ein Ultrafraktionierungseffekt auftreten kann. Es sei auf Zusammenstellungen von WITTE, CLEMENS, KEPP und auf die Ausführungen auf S. 329 verwiesen.

Auf Grund unserer generellen Erfahrungen, daß bei vielen Objekten die Erholungsfähigkeit gegenüber locker ionisierenden Strahlen ausgeprägter ist, könnte man annehmen, daß für hochenergetische Röntgen- und Elektronenstrahlen ein ausgeprägter Zeitfaktor besteht als für konventionelle Röntgenstrahlen. YIANNAKOPOULOS und SCHEER bestrahlten die Haut mit den Betastrahlen von ^{90}Sr - ^{90}Y -Präparaten und zeigten, daß eine Dosisleistung von 4400 R/min nicht nur bei Einzeitbestrahlung, sondern auch bei einer über 5 Tage ausgedehnten Fraktionierung wirksamer ist als eine Dosisleistung von 180 R/min. KEPP (1952) fand, daß sich für schnelle Elektronen ein Zeitfaktor bereits in einem Dosisleistungsbereich bemerkbar macht, in dem für klassische Röntgenstrahlen die Wirkung konstant ist.

d) Klinische Beobachtungen über den Zeitfaktor an Tumoren

STRANDQUIST hatte seine Ausführungen vor allem auf die Beobachtungen von Hautreaktionen, die Rückbildung von Hautcarcinomen und die dabei auftretenden Schäden gestützt. In der Folge wurden vor allem Heilungsergebnisse und Fälle von Schädigungen bei malignen Tumoren ausgewertet.

NIELSEN wertete im Anschluß an STRANDQUIST die Ergebnisse an lymphoepithelialen Tumoren des Epipharynx aus und fand eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Fraktionszahl (Abb. 29). Überträgt man diese Werte auf ein logarithmisches Raster, so findet man mit zunehmender Fraktionierung verstärkt steigende Endwerte. Würde man, entsprechend der logarithmischen Darstellung, bezogen auf die stärkere Fraktionierung, mit geradlinigem Kurvenverlauf dosieren, so wäre eine Unterdosierung mit Rezidiven die Folge. Diese Folgerungen sind aber wegen der geringen Zahl von Beobachtungen unsicher.

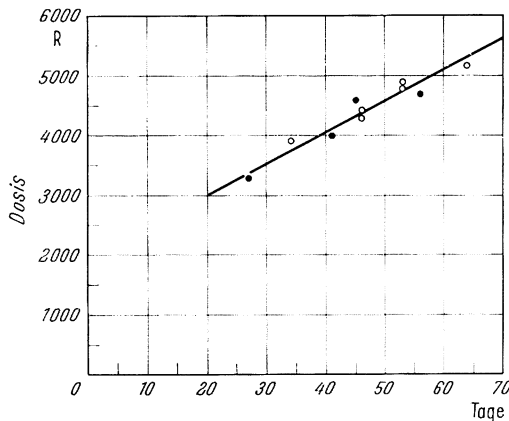


Abb. 29. Tumordosis und Gesamtbestrahlungszeit bei zehn lokal symptomfreien Fällen von Lymphoepitheliom des Nasopharynx. (Nach NIELSEN)

COHEN (1949, 1952) hat in mehreren Mitteilungen, in Anlehnung an die Untersuchungen von STRANDQUIST, Winkelkoeffizienten für Haut- und Epidermoidcarcinome und für die Hautreaktion aufgestellt und findet das bemerkenswerte Ergebnis, daß sich die Werte für die Hautreaktion und für die Epidermoidcarcinome wesentlich unterscheiden, indem der Wert für die Hautreaktion 0,33, für die Carcinome 0,22 beträgt. Dies könnte für die Fraktionierung sprechen.

COHENs Untersuchungen führten zu einem weiteren auffallenden Ergebnis, daß nämlich bei Mammacarcinomen die Dosis für einmalige Bestrahlung wesentlich tiefer liegt als bei Plattenepithelcarcinomen. Eigenartigerweise ergeben sich aber für Brustkrebs gleiche Winkelkoeffizienten wie für Hautreaktionen, nämlich ein n von 0,34. Konsequenterweise folgert COHEN, daß es beim Brustcarcinom keinen Sinn hat, über lange Zeit zu fraktionieren. Er verlangt — weil die Differenz zwischen den Dosen für Hautreaktion und Mammacarcinom nur gering ist — eine äußerst exakte Dosierung. Man könnte aber auch sagen, daß es noch unentschieden ist, ob kurz- oder langfristig zu fraktionieren ist, d.h. daß man nur deshalb größere Freiheiten in bezug auf die Fraktionierung besitzt, weil die vorliegenden Daten noch zu wenig genau sind.

Auch ANDREWS und MOODY haben die Werte verschiedener Autoren (HALE und HOLMES, JACOBSEN, STRANDQUIST, GARCIA, PATERSON) unter Berücksichtigung der RBE untersucht und fanden bei modifizierter Strandquist-Darstellung für Plattenepithelcarcinome ebenfalls die höheren Werte von $n=0,32$ (Abb. 30).

NOLAN et al. und NOLAN und DUSAULT untersuchten die Ergebnisse bei Uteruscarcinomen und ermittelten daraus eine optimale Dosis, die bei $6000 R \pm 1000 R$ in 8 Wochen liegt. DUSAULT fand später (1956) bei vergleichenden Untersuchungen über den Erholungsfaktor der Haut Werte für n , die zwischen 0,22 und 0,33 schwanken, also Dosischwankungen von ungefähr 50%. Für Larynxcarcinome wurde die gleiche Neigung der Reduktionswerte im logarithmischen Raster wie für die Hautreaktion festgestellt. Man sollte demnach den Schluß ziehen, daß es keinen Sinn hat zu fraktionieren, was allerdings der klinischen Erfahrung widerspricht.

Zu ähnlichen Werten kommt auch GARCIA auf Grund von 703 durchbehandelten Cervixcarcinomen. Seine auf einen Tag und eine Bestrahlung reduzierte Dosis beträgt 2575 R. Der Winkelkoeffizient liegt bei 0,23, also nahe demjenigen von STRANDQUIST.

ANDREWS und MOODY haben die Streubreite der für die Behandlung verschiedener Tumoren notwendigen Dosen untersucht und erhalten einen Streubereich von $\pm 20\%$ um die modifizierte Strandquist-Gerade, in dem 82% der Werte liegen (Abb. 31). Aus praktischen Gründen interessiert besonders der für die einmalige Bestrahlung von Larynxcarcinomen erhaltene Wert von 2700 R (s. S. 337).

Exakte Untersuchungen über die Ansprechbarkeit der Schleimhäute mit dem Versuch einer quantitativen Aussage sind mit den bisherigen Methoden kaum möglich. FLETCHER hat aber eine sehr aufschlußreiche Kurvenschar publiziert, bei der — mit ^{60}Co -Bestrahlung und Bestrahlungszeiten von 4—6½ Wochen — die Tumorrückbildung in Abhängigkeit von der Schleimhautreaktion verglichen wird (Abb. 32a—c). Man erkennt einwandfrei, daß mit kräftigerer Schleimhautreaktion die Tumorrückbildung viel schneller und vollständiger ist als bei längerfraktionierter Bestrahlung und geringerer Schleimhautreaktion.

e) Kritik der klinischen Zeitfaktorbetrauchtungen

ZUPPINGER zog aus der Beobachtung, daß bei sehr starker Fraktionierung schwere Spätveränderungen auftreten, auch ohne eine exsudative Hautreaktion, den Schluß, daß für die Aufstellung der Zeitfaktoren nicht die Frühreaktionen im Sinn des Erythems und der exsudativen Hautreaktion, sondern die Spätveränderungen maßgebend sein müssen. Auch hier sind — genau wie bei der exsudativen Reaktion oder beim Erythem — die Kriterien zur Beurteilung leider relativ wenig exakt. Trotzdem ließ sich einwandfrei eine Abhängigkeit der Spätveränderungen von der Fraktionierung feststellen. Die Werte wurden vor allem bei Pharynx-tumoren, Struma maligna und Geschwülsten im Bereich des Gesichts gewonnen. Bei Fraktionierung auf 20, 30 oder bis 40 Tage zeigten sich deutliche Differenzen. Der Autor äußerte Bedenken, die Kurve (Abb. 27) auf die Zeit Null, d.h. auf die einmalige Höchstdosis zu extrapolieren, weil bei Fraktionierung auf wenige Tage keine Beobachtungen mehr vorlagen und grundsätzliche Bedenken bestanden, die Veränderungen bei einmaliger Bestrahlung denjenigen bei Fraktionierung gleichzusetzen.

STRANDQUIST übertrug die Werte von ZUPPINGER in sein Kurvenschema. Es zeigte sich eine ziemlich starke Streuung, doch glaubte der Verfasser, die Kurven als Bestätigung seiner Auffassung interpretieren zu können, weil sie, unter Annahme einer beträchtlichen Streubreite, in der Fortsetzung der Geraden seiner Versuche lagen. Analysiert man die Werte etwas genauer, so fällt auf, daß bei stärkerer Fraktionierung deutlichere

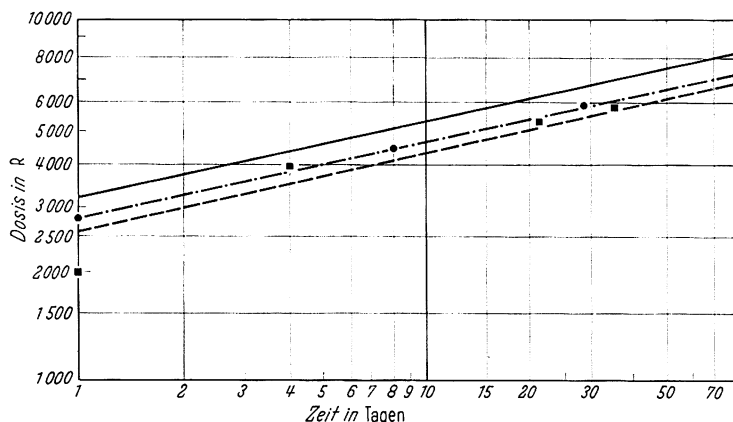


Abb. 30. Dosis-Zeit-Beziehung bei der Tumorthherapie nach ANDREWS und MOODY. — Modifizierte Darstellung für Hautkarzinome (STRANDQUIST); ● ····· Plattenepithelkarzinome nach HALE und HOLMES bei einmaliger Dosis, bei 7- und 28tägiger Fraktionierung nach JACOBSEN; - - - - Regressionskurve von C. GARCIA; ■ Werte von PATERSON

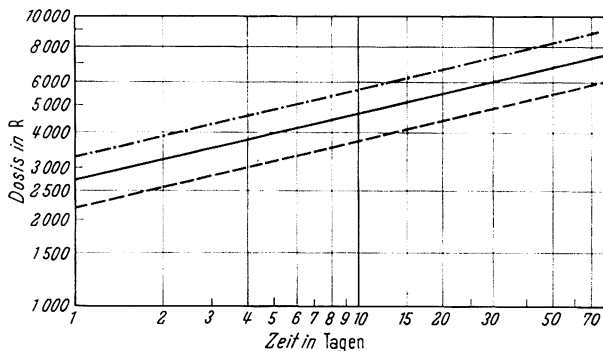
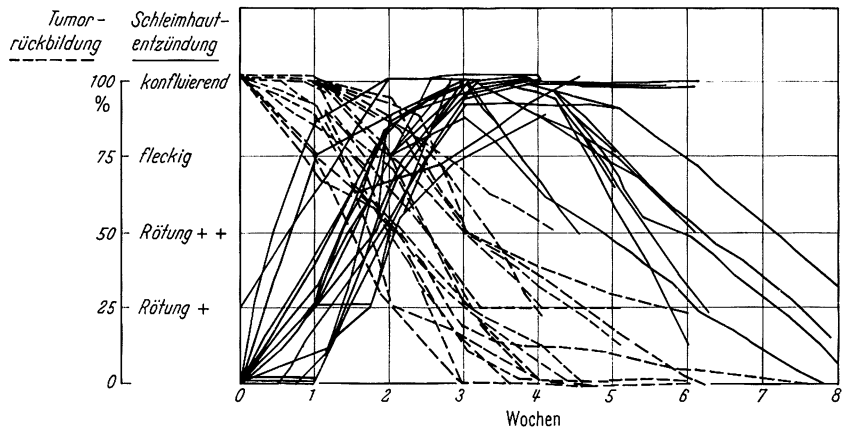
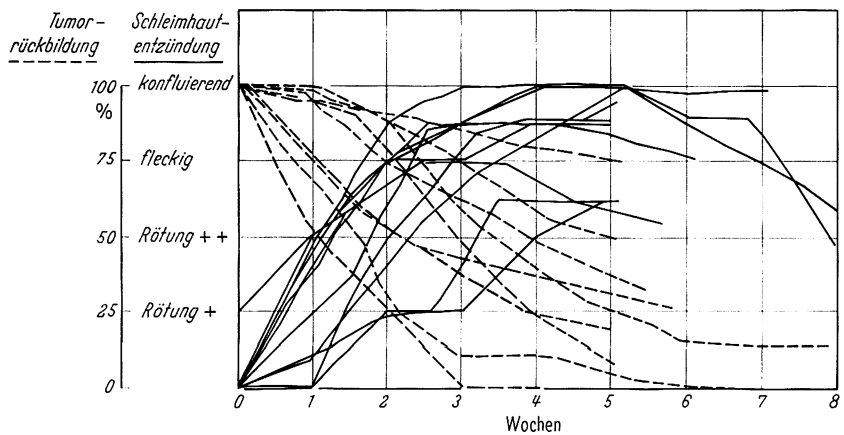


Abb. 31. Dosis-Zeit-Beziehung bei der Röntgentherapie nach ANDREWS und MOODY

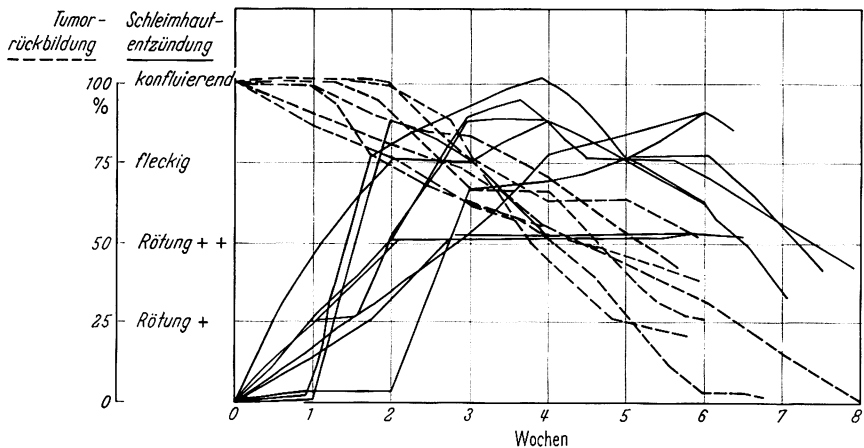
Erholungsfaktoren auftreten. Die Werte stärkerer Fraktionierung liegen mehr als 20% über den nach STRANDQUIST'S Angaben zu erwartenden. Versucht man, die Werte in ein logarithmisches Raster einzutragen und sie kurvenmäßig darzustellen, so kommt man auf einen Wert von n , der bei 0,3, also ähnlich demjenigen von ANDREWS und MOODY,



a



b



c

Abb. 32a—c. Tumorrückbildung in Abhängigkeit von der Schleimhautreaktion bei Fraktionierung über 4—6½ Wochen. (Nach FLETCHER)

liegt und nicht bei 0,22 wie bei STRANDQUIST. 1949 hat ZUPPINGER deshalb Bedenken dagegen geäußert, die Beobachtungen von STRANDQUIST auf Fraktionierungen über mehr als 30 oder 40 Tage anzuwenden, weil es zu starken Unterdosierungen kommen muß. JOLLES und MITCHELL äußerten dieselben Bedenken gegen eine Weiterführung der Kurve gegen den Nullpunkt, weil auch sie keine Gleichheit der Veränderungen bei einmaliger Bestrahlung und Fraktionierung voraussetzen. Ihre Werte, in Abhängigkeit von verschiedenen Feldgrößen, sind für die Praxis so wertvoll, daß wir sie in Tabelle 4 wiedergeben (Abb. 33).

Eine weitere Beobachtung aus dem Radiumhemmet mahnt zudem zu großer Vorsicht, die Strandquistsche Interpretation bei Fraktionierung generell anzuwenden. JACOBSEN hat die Reaktionen von Pharynxtumoren in bezug auf Heilung und Schädigung in Abhängigkeit von der Dosis untersucht. Er fand bei einer Fraktionierung auf 30 Tage einen optimalen Wert von 6000 R. Steigerte er die Dosen nur um 10%, so traten in allen Fällen schwere Schädigungen auf. Nimmt man aber für die Strandquistschen Kurven Schwankungsbreiten von bis zu 20% an — wie sie auch von ANDREWS und MOODY angenommen wurden — so kann man bereits in den Bereich schwerer Schädigungen geraten.

Wegen praktisch wichtiger Folgerungen müssen wir diese Frage weiterhin erörtern, besonders im Hinblick auf die unverkennbare Tendenz, das Zeitfaktorproblem zu simplifizieren.

STRANDQUIST hat bei seinen Beobachtungen an der Haut die Ergebnisse bei Einzeitbestrahlung und fraktionierter Technik bis etwa 14 Tage verglichen und kommt zum Schluß, daß sich „klinisch fast genau dieselben biologischen Wirkungen mit Einzeitbestrahlung wie mit fraktionierter Behandlung bei verschiedener Gesamtdauer erzielen lassen, wenn nur die Dosis richtig gewählt wird“. Dies mag wohl zutreffen, wenn man

mit kleinen Feldern und geringem Volumen (Kontaktbestrahlung) bestrahlt, wie dies STRANDQUIST getan hat. Es ist dann aber kaum mehr einzusehen, weshalb man überhaupt fraktionieren sollte. Hier müssen die schweren Bedenken aller Kenner der Entwicklung der fraktionierten Methode einsetzen. Betrachtet man die Werte zur Sterilisation eines Larynx- und Pharynxtumors, wie sie sich aus der Regressionsgeraden mit einmaliger Dosis ergeben, so findet man nach ANDREWS und MOODY eine Dosis von 2700 R. Als Mahnung seien die Beobachtungen von JÜNGLING erwähnt: selbst die Applikation von 100—110% der Hauterythemdosis (600 bis höchstens 900 R konventioneller Strahlung) bedeuten für den Kehlkopf eine große Gefahr. Steigern wir diese Dosis auf mehr als das Doppelte, so wird ohne Zweifel eine Larynxnekrose entstehen. STRANDQUIST schrieb

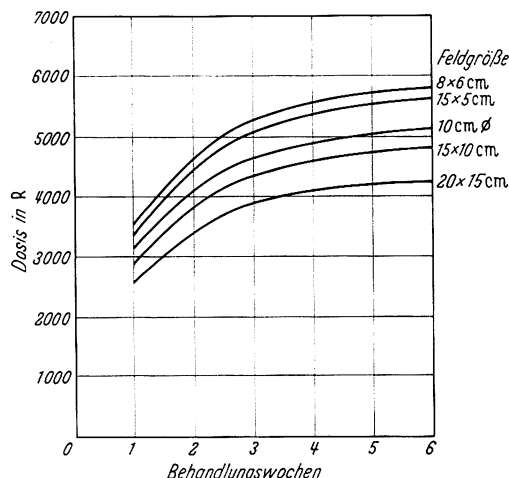


Abb. 33. Kurven der optimalen Toleranzdosis in Abhängigkeit von Feldgröße und Behandlungsdauer. (JOLLES und MITCHELL)

Tabelle 4. Toleranzdosen in Abhängigkeit von verschiedenen Feldgrößen (nach JOLLES und MITCHELL)

Duration of Treatment	Tolerance Dose—r					
	7 cm dia	8 × 6 cm	15 × 5 cm	10 cm dia	15 × 10 cm	20 × 15 cm
1 Woche	3430	3460	3350	3050	2850	2550
2 Wochen	4550	4580	4450	4050	3800	3400
3 Wochen	5160	5200	5050	4600	4300	3850
4 Wochen	5450	5500	5325	4850	4550	4050
5 Wochen	5600	5660	5500	5000	4700	4175
6 Wochen	5700	5750	5575	5075	4750	4250

zwar später, er meine nicht, daß eine fraktionierte Dosis durch eine Einzeitdosis ersetzt werden könne und wolle den Begriff der kumulierten Dosis nur als die einfachste Art, den Schaden auszudrücken, angewandt wissen. Er sagt, daß eine Auseinandersetzung über Einzeit- und fraktionierte Bestrahlung aus dem Rahmen seiner Arbeit falle, und daß jedes Verfahren sein bestimmtes Anwendungsgebiet habe, begründet jedoch nicht, wann dieses oder jenes Verfahren anzuwenden sei. Aus seinen Ausführungen und auch aus

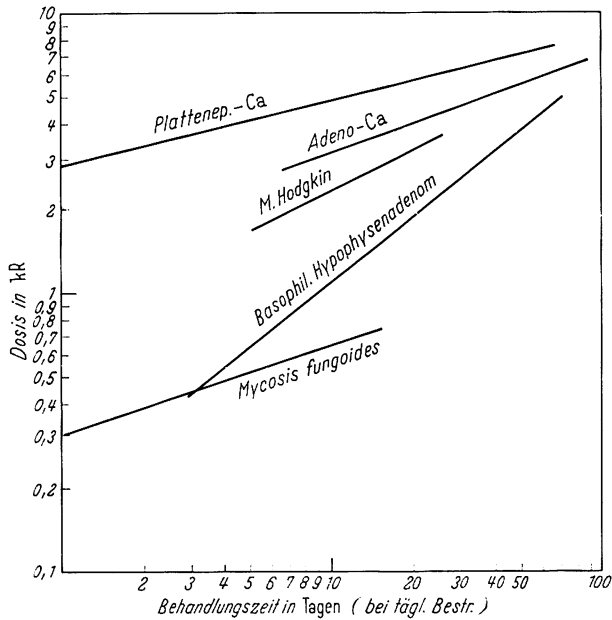


Abb. 34. Zeitfaktor bei verschiedenen Tumoren.
(Nach LUCILLE DUSAUT)

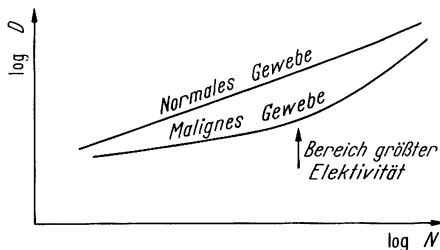


Abb. 35. Toleranzdosis und kurative Dosis in Abhängigkeit von der Anzahl der Einzelfraktionen; ein hypothetischer Fall, in dem sich ein Bereich maximaler Elektivität ergibt

herigen Beobachtungen größer wird. Dabei ist es, wie bereits bemerkt, keineswegs sicher gestellt, daß der Reaktionsverlauf bei Darstellung im doppellogarithmischen Raster tatsächlich einer Geraden entspricht.

Unter der vereinfachenden Annahme, daß in den unter gewöhnlichen Therapiebedingungen herrschenden Verhältnissen die Kurve für normale Gewebe geradlinig ansteigt, müßte bei ebenfalls geradlinigem aber flacherem Verlauf der Zeitfaktorkurve des malignen Gewebes mit zunehmender Fraktionierung die Situation immer günstiger werden. Dies widerspricht aber jeder Erfahrung. Der flachere Verlauf der „Regressionsgeraden“ bei einigen malignen Tumoren ist einwandfrei gezeigt worden. Die Auflösung dieses Widerspruchs kann offensichtlich nur durch die Annahme geschehen, daß bei

zahlreichen späteren Publikationen anderer Autoren gewinnt man den Eindruck, daß das Ausmaß der Fraktionierung entlang der Geraden beliebig gewählt werden könne. Unserer Auffassung nach ist dies aber nicht gestattet.

Wir glauben, daß man konsequenterweise der Diskussion dieser Fragen nicht aus dem Weg gehen darf. Allein schon der Vergleich der Ähnlichkeit der Reaktionen bei Einzeit- und fraktionierter Bestrahlung unter den Bedingungen von STRANDQUIST und den grundlegenden Differenzen bei Larynxbestrahlungen zeigt, daß eine generelle Übertragung der Strandquistschen Folgerungen auf die Klinik der fraktionierten Bestrahlung unstatthaft ist. Wenn der Winkelkoeffizient für die Reaktion der normalen Gewebe und für die Tumorrückbildung gleich ist, müßte man folgern, daß eine Fraktionierung sinn-

los ist. Spätere Untersuchungen haben — wie erwähnt — gezeigt, daß sich die Winkelkoeffizienten der Reaktionen von normalen Geweben und von Tumoren tatsächlich unterscheiden. Eine Fraktionierung ist unter gewissen Bedingungen also auch theoretisch zu begründen. Nach LUCILLE DUSAUT unterscheiden sich auch die Winkelkoeffizienten verschiedener Tumorarten (Abb. 34), selbst bei Berücksichtigung der großen Streubreite der mitgeteilten Resultate, sehr deutlich. Wir müssen bedenken, daß selbst Abweichungen von 10% von der optimalen Dosis schon zu schweren Schädigungen führen können, aber die Streubreite der bis-

weiterer Fraktionierung der Zeitfaktor für die malignen Geschwülste steiler ansteigt als für normale Gewebe. Konsequenterweise müssen wir zur Auffassung gelangen, daß es eine optimale Fraktionierung gibt. Diese Überlegungen sind schematisch in Abb. 35 angedeutet.

Mit dieser kritischen Einstellung wollen wir nicht sagen, daß die Bemühungen, Zeitfaktoren für die Reaktionen der normalen Gewebe und die Tumorrückbildung zu ermitteln, wertlos gewesen sind. Es sind ihnen wichtige Ergebnisse zu verdanken. Wir müssen aber wissen, daß die Streubreite der Werte sehr groß ist und die Zahlenwerte nur in erster Annäherung Gültigkeit haben können. Die in der Folge der Bestrahlung auftretenden Reaktionen sind durch noch weitgehend unbekannte Parameter bestimmt. Dies gilt vor allem für die individuellen Empfindlichkeitsdifferenzen, die von ZUPPINGER mit 10—15% veranschlagt werden, also ebenfalls von einer für die Erzeugung eines Schadens kritischen Größe sind.

Somit ist konsequenterweise das formale Schema nur eine Richtlinie, die Reaktion des Patienten aber maßgebend für die individuelle Dosis.

5. Verschiedene Fraktionierungsverfahren

An zahlreichen Kliniken hat sich zwischen 1940 und 1950 eine Behandlung eingebürgert, bei der in 4—6 Wochen eine Dosis von durchschnittlich 6000 R konventioneller Röntgenstrahlen oder das Dosisäquivalent für Hochvoltstrahlung appliziert werden. Wir möchten sie als *Standard-Fraktionierungsverfahren* bezeichnen. Diese Behandlung hat den entschiedenen Nachteil, besonders bei Bestrahlung im Gebiet des Larynx, daß ziemlich schwere Reaktionen auftreten, die oft nicht ungefährlich sind, auf alle Fälle aber eine erhebliche Belastung für den Patienten bedeuten. Zum Teil kommt es zu deutlichen Spätveränderungen in Form von Trockenheit, Atrophie und Narbenbildung der Schleimhäute. Die Hautveränderungen sind mehr lästig als gefährlich und treten bei Hochvoltphotonenbestrahlung stark zurück. Ulcerationen kommen nur ausnahmsweise vor, meistens bei unrichtiger Technik oder bei sehr fortgeschrittenen Geschwülsten. Sehr unangenehm und mit erheblicher Letalität verbunden war und ist noch die Komplikation der Kiefernekrose.

BACLESSE hat versucht, durch eine neue Technik mit sehr langer Fraktionierung über 8, 10—12 Wochen und Steigerung der Dosis auf über 8000 R am Herd, sowohl die lästigen und teilweise gefährlichen Frühreaktionen zu vermeiden als auch die Zahl der Spätkomplikationen herabzusetzen. Im Bereich des *Pharynx* war die Steigerung auf hohe Dosen nur möglich, indem kleine Felder gewählt wurden, wobei das einzelne Feld vielfach nur jeden 2. Tag belastet wurde. Er konnte mit seiner Technik beim *Brustkrebs* bemerkenswerte Ergebnisse erzielen, die den operativen Resultaten gleichzusetzen sind. Beachtenswert sind auch seine Ergebnisse beim *inneren Larynxcarcinom*. Es bleibt hierbei allerdings fraglich, ob die Resultate denjenigen mit der üblichen auf 4—6 Wochen fraktionierenden Behandlungsmethode gleichzusetzen sind. Eine Analyse der Ergebnisse bei den *Hypopharynx-tumoren* zeigt bei Fraktionierung über 8 Wochen (Tabelle 5) Resultate, die zum mindesten den Spitzenergebnissen der üblichen fraktionierten Therapie nachstehen. Deswegen wird bei Plattenepithelcarcinomen von den meisten Therapeuten der Standpunkt vertreten, daß das Optimum der lokalen Wirkung erzielt wird, wenn

Tabelle 5. *Fünfjahresresultate bei Pharynx-tumoren in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdauer* (nach BACLESSE)

Bestrahlungsdauer in Wochen	Zahl der Fälle	Symptomfrei	%	Differenz
bis 2	98	2	2,0	} nicht gesichert
2—4	112	11	9,8	
4—6	153	27	17,6	
6—8	167	28	16,8	
8—10	182	13	7,1	
10—12	251	14	5,6	} nicht gesichert

Die Werte von 2—4 und 4—6 Wochen wurden nicht verglichen, weil sie heute kein Interesse mehr beanspruchen.

eine mittelstarke Reaktion der Schleimhaut oder der Haut von 2—4 Wochen Dauer auftritt.

Eine Modifikation der Standard-Fraktionierungsmethode über 4—6 Wochen ist an vielen Orten gebräuchlich: gegen Abschluß der Bestrahlung werden die Einzeldosen herabgesetzt mit gleichzeitiger Verkleinerung der Felder. Die Verkleinerung der Felder ist möglich, weil periphere Partien ohne makroskopischen Tumorbefall zur Sterilisation nicht die volle Dosis benötigen. Eine Herabsetzung der Einzeldosen wurde von uns damit begründet, daß die Sensibilität der Haut und der Schleimhäute im Höhepunkt der Reaktion, wie bei Entzündungen infektiöser Ätiologie, erhöht wird. Wenn das Tumorbett reaktiv entzündlich reagiert, ist möglicherweise auch der Tumor selbst sensibler, so daß die anfängliche Einzeldosis jetzt zu hoch ist. ZUPPINGER glaubt, durch dieses Verfahren die Zahl der Komplikationen herabsetzen zu können.

Sehr aufschlußreich war der Versuch einer Dosissteigerung gegen Ende der Bestrahlung. Mit erhöhter Sensibilität bei sich einstellender Reaktion besteht die Möglichkeit, daß eine Steigerung der Dosis mit einem letzten Schlag zur verbesserten Heilung führen könne. Von dieser Überlegung ausgehend, hat ZUPPINGER 1943 bei einer Reihe von Patienten mit Pharynx Tumoren, die als hoffnungslos betrachtet werden mußten, eine Steigerung der Einzeldosis um 30—50 % vorgenommen, ohne Steigerung der Gesamtdosis. Das Resultat war sehr schlecht: Es traten keine vermehrten Heilungen, sondern in vielen Fällen perichondritische Symptome ein.

Der Versuch einer *extremen Fraktionierung* wurde 1943 von ZUPPINGER, ohne Kenntnis der Versuche von BACLESSE, gemacht. Er verabreichte 45—65 R zweimal am Tag und behandelte während 60—80 Tagen mit Herddosen von 6500—10000 R. Es traten ebenfalls keine nachteiligen Reaktionen auf. Die Frühergebnisse waren verblüffend gut, doch stellten sich viel mehr Rezidive als bei der üblichen Therapie ein, so daß dieses Behandlungsverfahren aufgegeben wurde.

Schließlich sei noch die früher vielfach angewandte *Zweiteilung der täglichen Dosis* kurz besprochen. Sie ist umständlich und steht in Widerspruch zu den meisten Auffassungen (MCWHIRTER, WACHSMANN u. v. a. m.). Wenn aber die experimentelle und auch klinisch untermauerte Auffassung richtig ist, daß bei einem Intervall von mehr als 5 Std schon eine deutliche Erholung der Haut und der übrigen normalen Gewebe einsetzt und die Regressionsgerade für die Tumoren steiler verläuft als für die Hautreaktion, dann wäre die Unterteilung doch sinnvoll. ZUPPINGER wendet sie klinisch bei kritischen Fällen an, d.h. bei Larynx- und Hypopharynx Tumoren, wenn der Tumor ausgedehnt ist und schon Anhaltspunkte für perichondritische Veränderungen vorliegen. Er vermutet, daß die Unterteilung der täglichen Dosis wesentlich dafür verantwortlich ist, daß weniger perichondritische Veränderungen und damit auch weniger Spätveränderungen auftreten (s. Band XIX).

Es gibt selbstverständlich noch sehr viele andere Fraktionierungsmöglichkeiten: Das Intervall, die Dosis oder beide zusammen können variiert werden. Bei palliativen Bestrahlungen hat BOTSTEIN in einer größeren Serie nur jeden 2. Tag bestrahlt und günstige Effekte erzielt. Vergleichende Studien wurden von SAMBROOK et al. bei Hautcarcinomen und Mammatumoren vorgenommen. Bei Hautcarcinomen erzielten sie gute Resultate, wenn sie fünfmal 200 R pro Woche applizierten, bei Brusttumoren erwies sich aber die Behandlung mit zweimal 500 R pro Woche als günstiger.

In neuester Zeit nahm SCHUMACHER bei palliativer Bestrahlung der Lungencarcinome mit schnellen Elektronen nur eine Bestrahlung wöchentlich mit 1500 R vor und erzielte eine bedeutende Verlängerung der durchschnittlichen Überlebensdauer.

Schließlich kann auch in *Serien* behandelt werden. Im allgemeinen erweist sich eine Unterbrechung der Behandlung als ungünstig. Wird die Indikation weit gestellt, so ist bei der kurativen Standardbestrahlung wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes vielfach eine Unterbrechung nötig. Bei gefährdeten Patienten wurde nur bis zur beginnenden Schleimhautreaktion bestrahlt, was im allgemeinen bei einer Dosis von 4000 bis

5000 R am Herd erreicht wurde. Es folgte eine Pause von einem Monat, oder zum mindesten so lange, bis die Reaktion abgeklungen war. Anschließend wurde ein Zusatz von rund 3000 R am Herd gegeben. Obwohl es sich dabei um eine Auswahl schlechten Materials handelte, wurde bei Hypopharynx-tumoren (1959) die gleiche Zahl von lokalen Heilungen erzielt. Das Gesamtergebnis lag nur wenig unter demjenigen des Gesamtmaterials. Da die Zahl der Beobachtungen aber noch zu klein ist, möchte ZUPPINGER diese Behandlungsmethode mit Unterbrechungen vorläufig noch für Fälle mit schlechtem Allgemeinbefinden reservieren, bei denen man keine stärkere Reaktion wagen darf, bei denen die Reaktion spät auftritt und bei denen man praktisch fast sicher weiß, daß mit einer Serie keine Heilung erzielt werden kann.

Naheliegender ist es, die Bestrahlung jeweils in oder vor das Mitosemaximum zu legen und dabei möglichst die sensibelste Phase zu erfassen. Diese Idee geht von ALBERTI und POLITZER aus und wurde von KOLLER und SMITHERS, SPEAR und GLÜCKSMANN und vielen anderen aufgegriffen und auf ihre praktische Durchführbarkeit untersucht. Die verschiedenen darauf sich stützenden Methoden haben bisher aber zu keiner deutlichen Verbesserung der Ergebnisse geführt. Neuerdings setzten sich, zunächst auf der Beobachtung aufbauend, daß Patienten mit Behandlungsunterbrüchen bessere Ergebnisse aufwiesen als bei normalen 4—6wöchigen ununterbrochenen Fraktionierungen, SCANLON und SAMBROOK für eine neue zeitliche Verteilung ein, die sie als Split-dose Bestrahlungsmethode bezeichnen. Sie teilen die Dosen in 2—3 kleinere Serien (SCANLON) oder in größere Einzeldosen mit wöchentlicher Dosis (SAMBROOK) auf, zunächst mit dem Ziel, die empfindlichen Zellphasen besser zu treffen. Dieser zeitlichen Unterteilung der Dosen haftet noch ein großes Maß von Unsicherheit an, aber ihre Früherfahrungen sind günstig.

Als weiteres Extrem sei die Rückkehr zu hohen Dosen (ATKINS) mit Hochvoltstrahlen (22,5 MeV) bei Mammacarcinomen mit einer Totaldosis von 2500 R in zwei Sitzungen in 1 Woche erwähnt, mit guten Frühergebnissen aber doch auffallend starken Strahlenfolgen. Bei Pharynx-tumoren gibt derselbe Autor bei sehr fortgeschrittenen Fällen 1000 R in wöchentlichen Abständen bis total 4000 R mit guten palliativen Ergebnissen. Hier wie dort müssen bis zur möglichen Beurteilung des endgültigen Wertes der Methoden weiterhin Berichte abgewartet werden.

Die Sensibilität kann auch in Abhängigkeit von der Sauerstoffzufuhr eine Änderung erfahren. Weist der Tumor eine bessere Durchblutung auf, dann sollte er sensibler sein, weil die Sauerstoffspannung im Gewebe zunimmt. Nach Beginn der Bestrahlung sinkt der Sauerstoffdruck mit nachfolgender besserer Sauerstoffzufuhr. Entsprechend dem Vorschlag von GRAY und GRAY et al. sollte man nach der ersten Bestrahlung die günstigste Phase abwarten, doch sind die zeitlichen Verhältnisse noch keineswegs klar-gestellt.

Die Übersicht über die klinischen Erfahrungen zum Zeitfaktor zeigt, daß anscheinend bei vielen Geschwülsten eine Fraktionierung über 30—50 Tage zu den besten Ergebnissen führt. Es liegen aber Hinweise vor, daß bei bestimmten Geschwulstarten andere Fraktionierungsarten günstiger sind. Leider fehlen exakte Methoden, um am klinischen Material die Auswirkungen der verschiedenen Fraktionierungen zu messen, so daß wir bisher allein empirisch den besten Weg suchen müssen. Solange wir keine besseren Methoden besitzen, sind wir gezwungen, die Dosis approximativ nach den bekannten Verfahren zu berechnen, die Reaktion der Patienten genauestens zu beobachten und die Dosierung im Einzelfall individuell auf Grund der festzustellenden reaktiven Veränderungen am Tumor und an den normalen Geweben zu bestimmen.

Alle diese Ausführungen zeigen, daß wir noch weit davon entfernt sind, klare eindeutige Aussagen über die besten zeitlichen Dosisverteilungen in der Strahlenbehandlung der Tumoren machen zu können. Wir haben den Eindruck, in einer Zeit zu leben, in der die bisher als richtig anerkannten Basen in Zweifel gezogen werden, wobei man sich eifrig bemüht zu exakteren Erkenntnissen zu gelangen. Das den einzelnen Zentren zur Verfügung stehende Material ist zu klein und zu uneinheitlich, um in absehbarer Frist

eine Lösung auch nur der dringendsten Fragen zu ermöglichen. Dem Geist der Zeit entsprechend müssen sich hier, wie schon auf anderen Gebieten der Tumorbekämpfung, größere Arbeitsgruppen zusammenschließen, um mit gezielten Großversuchen die Lösung der Zeitfaktorprobleme zu erleichtern und zu beschleunigen. Einen ersten Ansatz finden wir bereits in England, indem die Working Party of the British Institute of Radiology eine Umfrage an zahlreiche strahlentherapeutische Zentren gemacht hat, ob sie bereit wären, an einem klinischen Versuch teilzunehmen.

Zunächst sollen zwei verschiedene Fraktionierungstypen untersucht werden. Die bisher übliche Bestrahlung an 5 Tagen pro Woche soll mit einer 3mal wöchentlichen Bestrahlung verglichen werden, wobei die Einzelfälle durch ein Zufallsverfahren ausgewählt werden. Weitere derartige Versuche sind sehr zu begrüßen.

Die Hoffnung ist nicht unbegründet, daß sich in Zukunft eine tragfähige Brücke schlagen läßt zwischen dem theoretischen und experimentellen Teil der strahlenbiologischen Erkenntnisse und der klinischen Praxis.

Wir danken Fr. Annemarie Kuftner und Fr. Helen Griesemer für ihre fleißige und sorgfältige Unterstützung bei der Literatursammlung und der Korrektur des Manuskriptes.

Literatur

- ABELE, A.: Versuche mit rhythmischer Bestrahlung von Eiern der *Drosophila mel.* Meig. *Strahlentherapie* **67**, 293—307 (1940).
- ALBERTI, W., u. G. POLITZER: Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Zellteilung. *Arch. mikr. Anat.* **100**, 82—109 (1923); **103**, 284—307 (1924).
- — Das zweckmäßige Intervall bei mehrzeitiger Bestrahlung maligner Tumoren. *Strahlentherapie* **21**, 535—549 (1926).
- ANDREWS, I. R., and J. M. MOODY: The time-dose relationship in radiotherapy. *Amer. J. Roentgenol.* **75**, 590—596 (1956).
- ANDREWS, J. R., and T. O. COPPEDGE: Dose-time relationship for cure of squamous cell carcinoma. *Amer. J. Roentgenol.* **65**, 934—939 (1951).
- ATKINS, H. L.: Massive dose technique in radiation therapy of inoperable carcinoma of the breast. *Amer. J. Roentgenol.* **91**, 80—89 (1964).
- Massive single dose weekly fractionation technique in treatment of head and neck cancer. *Amer. J. Roentgenol.* **91**, 50—60 (1964).
- AUERBACH, R.: Effects of single and fractionated doses of X-rays on mouse embryos. *Nature (Lond.)* **177**, 574 (1956).
- AURAND, K.: Fraktionierte Ganzkörperbestrahlung der weißen Maus. *Fortschr. Röntgenstr.* **81**, Beih. **37**, 50—51 (1955).
- BACHOFER, C. S., and M. E. GAUTEREAUX: Bioelectric response in situ of mammalian nerves exposed to X-rays. *Amer. J. Physiol.* **198**, 715—717 (1960).
- BACLESSE, F.: L'étalement ou le „fractionnement“ dans la roentgentherapie seule des epitheliomas du pharynx et du larynx, de l'uterus et du vagin, du sein. *Acta Un. int. Cancr.* **9**, 29—33 (1953).
- BACLESSE, H., and R. W. GUNDERSON: Report on 216 cases of cancer of larynx treated with x-rays only at Fondation Curie Paris. *Brit. J. Radiol., Suppl.* **3**, 22, 63—68 (1949).
- BALDWIN, W. F.: The effect of radiation dose rate on the production of eye colour mutations in the Chalcid *Dahlbomius*. *Radiat. Res.* **17**, 127—132 (1962).
- BARENDSSEN, G. W.: Modification of radiation damage by fractionation of the dose, anoxia and chemical protectors in relation to LET. *Proc. of the Conference on Physical Factors Modifying Response to Radiation*, ed. by H. E. WHIPPLE. New York: Annals of the Academy of Sciences, vol. 114, p. 96—114, 1964.
- , and T. L. J. BEUSKER: Effects of different ionizing radiation on human cells in tissue cultures. I. Modern technique and dosimetry. *Radiat. Res.* **13**, 832—840 (1960).
- — A. J. VERGOESEN, and L. BUDKE: Effects of different ionizing radiations on human cells in tissue culture. II. Biological experiments. *Radiat. Res.* **13**, 841—849 (1960).
- BARTH, G., D. BÖHMER u. F. WACHSMANN: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Pausendauer bei der Strahlentherapie bösartiger Tumoren. *Strahlentherapie* **109**, 599—608 (1959).
- H. GRAEBNER u. F. WACHSMANN: Zur Frage der optimalen Pausendauer bei der Strahlentherapie schnell wachsender bösartiger Tumoren. *Strahlentherapie* **112**, 280—286 (1960).
- BATEMAN, J. L., V. P. BOND, and J. S. ROBERTSON: Dose-rate dependence of early radiation effects in small mammals. *Radiology* **79**, 1008—1014 (1962).
- —, and H. H. ROSSI: Lens opacification in mice exposed to monoenergetic fast neutrons. *Symposium on biological effects of neutron and proton irradiations*. Brookhaven National Laboratories. Internat. Atomic Energy Agency Wien 1964, vol. II, p. 321—336.
- BAUER, R.: Untersuchungen über die Einwirkung unterschiedlich verabfolgter Röntgenstrahlung auf das Knochenmark und seine Zellelemente.

- Zugleich ein Beitrag zum Zeitfaktorproblem. *Strahlentherapie* **67**, 424—501 (1940).
- BAUM, S. J.: Erythropoietic recovery and residual injury in rats exposed repeatedly to X-rays. *Amer. J. Physiol.* **200**, 155—159 (1961).
- , and E. L. ALPEN: Residual injury caused in the erythropoietic system of the rat by periodic exposures to X-radiation. *Radiat. Res.* **11**, 844—860 (1959).
- A. K. DAVIS, and E. L. ALPEN: Effect of repeated roentgen or neutron irradiation on the hematopoietic system. *Radiat. Res.* **15**, 97—108 (1961).
- BEER, J. Z., J. T. LETT, and P. ALEXANDER: Influence of temperature and medium on the X-ray sensitivity of leukemia cells in vitro. *Nature (Lond.)* **199**, 193—194 (1963).
- BELLUCCI, B.: Sull'importanza del fattore frequenza. *Scr. ital. Radiobiol. med.* **3**, 3 (1936).
- BENDER, M. A., and P. C. GOOCH: Spontaneous and X-ray induced somatic chromosome aberrations in the Chinese hamster. *Int. J. Radiat. Biol.* **4**, 175—184 (1961).
- BENSTED, J. P. M., N. M. BLACKETT, and L. F. LAMERTON: Histological and dosimetric considerations of bone tumour production with radioactive phosphorus. *Brit. J. Radiol.* **34**, 160—175 (1961).
- BERG, N. O., and M. LINDGREN: Time-dose relationship and morphology of delayed radiation lesions of the brain in rabbits. *Acta radiol. (Stockh.)*, Suppl. **167**, 5—118 (1958).
- BERRY, R. J., and J. R. ANDREWS: Quantitative relationship between radiation dose and the reproductive capacity of tumour cells in a mammalian system in vivo. *Radiology* **77**, 824—830 (1961).
- BLACKETT, N. M.: An effect of dose fractionation on the incidence of bone tumours using radioactive phosphorus. *Nature (Lond.)* **184**, 565—566 (1959).
- BLAIR, H. A.: Data pertaining to shortening of life span by ionizing radiation. US Atomic Energy Commission Unclassified Report UR-442 (1956).
- BLAU, M., u. K. ALTENBURGER: Über einige Wirkungen der Strahlen. II. *Z. Physik* **12**, 315—329 (1922).
- BLOOM, M. A.: Acquired radioresistance of the crypt epithelium of the duodenum. *Radiology* **55**, 105—115 (1950).
- BODEN, I.: Radiation myelitis of brain-stem. *J. Fac. Radiol. (Lond.)* **2**, 79—94 (1950).
- BOLAND, J.: The lethal effects of X-rays on the chick embryo: The mode and time of death and their bearing on the determination of the LD₅₀. *Brit. J. Radiol.* **27**, 680—687 (1954).
- BOONE, I. U., and L. T. RIVERA: The effect of dose rate on the incidence of leukemia in several strains of mice. Semiannual Report University of Los Alamos, January to June 1961, p. 121.
- BORNSCHEIN, H., R. PAPE u. J. ZAKOVSKY: Über die Röntgenstrahlenempfindlichkeit der menschlichen Netzhaut. *Naturwissenschaften* **40**, 251 (1953).
- BOTSTEIN, CH.: Periodic fractionation of treatment. *Progress in Radiation Therapy*, Vol. II. New York and London: Grune & Stratton Inc. 1962.
- BRANDES, G.: Über die Sichtbarkeit der Röntgenstrahlen. *S.-B. preuß. Akad. Wiss.* **24**, 547—550 (1896), *Beibl. z. Ann. Physik* **20**, 718 (1896).
- BRASCH, A., W. HUBER, and A. WALY: Radiation effects as a function of dose rate. *Arch. Biochem.* **39**, 245—247 (1952).
- BRAUER, R. W., J. S. KREBS, and R. PESSOTTI: The "non-recuperable" fraction of X-irradiation injury as the basis for an experimental approach to the problem of delayed effects of ionizing radiation. In: *Progress in radiobiology*, ed. by J. S. MITCHELL, B. E. HOLMES and C. L. SMITH, p. 396—402. London: Oliver & Boyd 1955.
- BREIT, A.: Über die Wirkung fraktionierter Röntgenbestrahlung auf das Rückenmark beim Tier. *Strahlentherapie* **106**, 446—450 (1958).
- Spätschäden des Rückenmarks nach Röntgenbestrahlung. *Habil.-Schr. München* 1964.
- BREWEN, J. G.: Dependence of frequency of X-ray induced chromosome aberrations on dose rate in the Chinese hamster. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **50**, 322—329 (1963).
- British Institute of Radiology: *Brit. J. Radiol.* **36**, 382—383 (1963).
- BROOKS, P. M.: The prompt effects of whole-body irradiation at a high dose rate on the EEG of monkeys. *Radiat. Res.* **4**, 206—216 (1956).
- BROWN, J. A. H., M. J. CORP, and D. R. WESTGARTH: Effect of dose rate and fractionation of X-ray dose on acute lethality in mice. *Int. J. Radiat. Biol.* **2**, 371—383 (1960).
- BRUES, A. M., M. P. FINKEL, H. LISCO, and G. A. SACHER: Age and lymphoma incidence in CF-1 mice. *Cancer Res.* **9**, 604 (1949).
- , and G. A. SACHER: Analysis of mammalian radiation injury and lethality. In: *Symposium on radiobiology*, ed. by J. J. NICKSON, p. 441—465. New York: J. Wiley & Sons 1952.
- BURNS, J. E.: Nomogram for radiobiologically-equivalent fractionated doses. *Brit. J. Radiol.* **38**, 545—547 (1965).
- CANEGHEM, P. VAN, u. C. G. SCHIRREN: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Röntgenstrahlenempfindlichkeit von Knochenwachstumszonen. *Strahlentherapie* **100**, 433—444 (1956).
- CANTI, R. G.: Biological effects of radium irradiation. *Acta radiol. (Stockh.)* **10**, 320—331 (1929).
- , and F. G. SPEAR: The effect of gamma irradiation on cell division in tissue culture in vitro. *Proc. roy. Soc. B* **102**, 92—101 (1927).
- CARLSON, J. G.: Immediate effects on division, morphology and viability of the cell. In: *Radiation Biology*, ed. by A. HOLLAENDER, vol. I, part II, p. 763—824. New York: McGraw-Hill Book Co. 1954.
- N. G. HARRINGTON, and M. E. GAULDEN: Mitotic effects of prolonged irradiation with low-intensity gamma rays on the *Chortophaga* neuroblast. *Biol. Bull.* **104**, 313—322 (1953).

- CARLSON M. L. SNYDER, and A. HOLLAENDER: Relation of gamma-ray dosage rate to mitotic effect in the grasshopper neuroblast. *J. cell. comp. Physiol.* **33**, 365—372 (1949).
- CARTER, T. C., M. F. LYON, and H. J. S. PHILLIPS: Induction of sterility in male mice by chronic gamma irradiation. *Brit. J. Radiol.* **27**, 418—422 (1954).
- CASARETT, A. P., and G. W. CASARETT: Comparative histological effects of acute and chronic X-irradiation on the rat testis. *Radiat. Res.* **9**, 99 (1958).
- CASPARI, E., and C. STERN: The influence of chronic irradiation with gamma rays at low dosages on the mutation rate in *Drosophila mel.* *Genetics* **33**, 75—95 (1948).
- CHAOU, H., F. WACHSMANN u. H. ROSENBERGER: Über den Einfluß der Protrahierung in der Strahlentherapie. *Strahlentherapie* **76**, 224—259 (1947).
- CLAUS, W. C.: Radiation biology and medicine, p. 287. Reading, Mass.: Addison-Wesley Publ. Co. 1958.
- CLEMEDSON, C. J., and A. NELSON: The adult organism. In: *Mechanisms in radiobiology*, ed. by M. ERRERA and A. FORSSBERG, vol. II, p. 95—205. New York and London: Academic Press 1960.
- CLEMENS, H., D. HOFMANN u. R. K. KEPP: Über die Auswirkung der Fraktionierung auf die Elektivität bei Bestrahlung mit schnellen Elektronen. *Strahlentherapie* **109**, 169—178 (1959).
- COHEN, L.: Clinical radiation dosage. *Brit. J. Radiol.* **22**, 160—163, 706—713 (1949).
- Radiotherapy in breast cancer. I. Dose-time in relationship: Theoretical considerations. *Brit. J. Radiol.* **25**, 636—642 (1952).
- , and T. G. KERRICH: Estimation of biological dosage factors in clinical radiotherapy. *Brit. J. Cancer* **5**, 180—194 (1951).
- COLE, L. C., P. C. NOWELL, and J. S. ARNOLD: Late effects of X-radiation. The influence of dose fractionation on life span, leukemia and nephrosclerosis incidence in mice. *Radiat. Res.* **12**, 173—185 (1960).
- CORP, M. J., and F. E. NEAL: The modification of acute mortality in mice by variation of the dose rate and the overall time of irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* **1**, 256—265 (1959).
- COUTARD, H.: Zusammenfassung der Grundlagen der röntgentherapeutischen Technik der tiefgelegenen Krebse. *Strahlentherapie* **37**, 50—58 (1930).
- CROWTHER, J. A.: The action of X-rays on *Colpidium Colpoda*. *Proc. roy. Soc. B* **100**, 390—404 (1926/27).
- CURTIS, H. J., and C. CROWLEY: Chromosome aberrations in liver cells in relation to the somatic mutation theory of aging. *Radiat. Res.* **19**, 337—344 (1963).
- , and K. GEBHARD: The relative biological effectiveness of fast neutrons and X-rays for life shortening in mice. *Radiat. Res.* **9**, 278—284 (1958).
- CZERWENKA, C., J. GREGG, W. PARR, W. LUTHER, and A. KREBS: A study of mitotic activity in the intestine epithelium of the albino rat and its role in the recovery process after X-irradiation. NP 5116, 1950.
- DACQUISTO, M. P., and E. W. BLACKBURN: The influence of delivery rate of whole-body 250 kv-roentgen irradiation (30 or 3 R/min) on mice, rats and Guinea pigs. *Amer. J. Roentgenol.* **84**, 699—704 (1960).
- DAHL, B.: Die Strahlenbehandlung der osteogenen Sarkome und die Reaktion des Knochengewebes auf Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie* **54**, 35—51 (1935).
- Tierexperimentelle Untersuchungen über die epilatorische Wirkung der Röntgenstrahlen in ihrer Beziehung zur Röntgendumatitis sowie über den Einfluß der Bestrahlungstechnik auf diese Wirkung. *Strahlentherapie* **58**, 336—344 (1937).
- DAINTON, F. S.: On the existence of free atoms and radicals in water and aqueous solutions subjected to ionizing radiation. *J. physic. Chem.* **52**, 490—517 (1948).
- DEBRUYN, P. P.-H., and M. M. TORNOVA-SVEHLIK: Quantitative aspects of the effects of X-rays on lymphatic tissue. *Radiat. Res.* **6**, 573—584 (1957).
- DENIER, A.: Atti 4. Congr. naz. radiobiol.
- DITTRICH, W.: Reversible Treffer. *Z. Naturforsch.* **12b**, 536—541 (1957).
- DOGNON, A.: Influence of temperature on action of roentgen rays on ascaris eggs. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **92**, 1389—1392 (1925).
- Action of temperature on radiosensibility of ascaris eggs. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **94**, 466—468 (1926).
- DUFFY, T. T., A. N. ARNESON, and E. L. VOKE: The rate of recuperation of human skin following irradiation. A preliminary study. *Radiology* **23**, 486—490 (1934).
- DUSAULT, L.: The time-dose relationship. *Amer. J. Roentgenol.* **75**, 597—606 (1956).
- The time-dose relationship in radiotherapy. In: F. BUSCHKE, *Progress in Radiation Therapy*, p. 100—114. New York and London: Grune & Stratton 1958.
- The influence of the time factor on the dose-response curve. *Amer. J. Roentgenol.* **87**, 567—573 (1962).
- W. R. EYLER, and W. M. BURNS: Studies of time-dose relationship: The effect of fractionation. *Radiology* **71**, 709—715 (1958).
- — and G. D. DOBBEN: The combination of oxygen and optimum fractionation in radiation therapy of adenocarcinoma. *Amer. J. Roentgenol.* **82**, 688—692 (1959).
- ELKIND, M.: Cellular aspects of tumor therapy. *Radiology* **74**, 529—541 (1960).
- , and H. SUTTON: X-ray damage and recovery in mammalian cells in culture. *Nature (Lond.)* **184**, 1293—1295 (1959).
- — Radiation response of mammalian cells grown in culture. I. Repair of X-ray damage

- in surviving Chinese hamster cells. *Radiat. Res.* **13**, 556—593 (1960).
- ELLIS, F.: Tolerance dosage in radiotherapy with 200 kv X-rays. *Brit. J. Radiol.* **15**, 348—350 (1942).
- ELY, J., M. H. ROSS, R. G. METCALF, F. A. INDA, T. B. BARNETT, and G. W. CASARETT: Clinical, pathological and hematological effects of chronic radiations. In: *Biological effects of external X- and gamma radiation*, ed. by H. BLAIR. Div. VI, vol. 2, p. 419—497. New York: McGraw Hill Book Co. 1954.
- ERNST, H.: Fraktionierte Bestrahlung des Kaninchengehirns mit dem 31-MeV-Betatron. *Strahlentherapie* **110**, 518—528 (1959).
- ESCH, H., H. MILTENBURGER u. O. HUG: Die Beeinflussung elektrischer Potentiale von Algenzellen durch Röntgenstrahlen. *Biophysik* **1**, 380—388 (1964).
- ESCHENBRENNER, A. B., E. MILLER, and E. LORENZ: Quantitative histologic analysis of the effect of chronic whole-body irradiation with gamma rays on the spermatogenic elements and the interstitial tissue of the testes of mice. *J. nat. Cancer Inst.* **9**, 133—147 (1948).
- EVANS, T. C., R. D. RICHARDS, and E. F. RILEY: Histologic studies of neutron and X-irradiated mouse lenses. *Radiat. Res.* **13**, 737—750 (1960).
- FABER, B.: Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Protrahierung und Fraktionierung. *Acta radiol. (Stockh.)* **20**, 170—184 (1939).
- FAVRE, M., u. A. ZUPPINGER: Experimentelle Untersuchungen über den Strahlenkatarakt. *Acta radiol. (Stockh.)*, Suppl. **188**, 81—86 (1959).
- FERROUX, R., C. REGAUD et N. SAMSSONOW: Comparison des effets produits sur les testicules du lapin, au point de vue de la stérilisation de l'épithélium séminal, par une même dose de rayons X. Selon qu'elle a été administrée sans fractionnement ou bien fractionnée et étalée dans le temps. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **128**, 173—176 (1938).
- FINKEL, M. P., and B. O. BISKIS: The induction of malignant bone tumors in mice by radioisotopes. *Acta Un. int. Cancr.* **15**, 99—106 (1959).
- FLETCHER, G. H.: Clinical evaluation of super-voltage roentgentherapy. *Acta radiol. (Stockh.)*, Suppl. **188**, 86—110 (1959).
- FLIEDNER, T. M.: Strahlenwirkung und Hämo-poese. In: *Die Supervolttherapie*. Hrsg. J. BECKER und G. SCHUBERT, S. 209—224. Stuttgart: Georg Thieme 1961.
- , u. R. STODTMEISTER: Experimentelle und klinische Strahlenhämatologie. München: J. F. Lehmann 1962.
- FORSBERG, A.: Studien über einige biologische Wirkungen der Röntgen- und Gammastrahlen, insbesondere am *Phycomyces Blakesleeanus*. *Acta radiol. (Stockh.)*, Suppl. **49**, 1—143 (1943).
- FOWLER, J. F., and J. M. LAWREY: Dose-rate effects on mice and rats in the range 2 — 340 rad/min. *Brit. J. Radiol.* **33**, 382—389 (1960).
- FOWLER, J. F., and B. E. STERN: Dose-rate effects: Some theoretical and practical considerations. *Brit. J. Radiol.* **33**, 389—396 (1960).
- — Dose time relationship in radiotherapy and the validity of cell survival curves. *Brit. J. Radiol.* **36**, 163—173 (1963).
- FRIEDENWALD, J. S., and S. SIGELMAN: Influence of ionizing radiation on mitotic activity in rat's corneal epithelium. *Exp. Cell Res.* **4**, 1—31 (1953).
- FRIEDMAN, M., and B. W. PEARLMAN: Time-dose studies in irradiation of mycosis fungoides, its effect curve and tumor lethal dose. *Radiology* **66**, 374—379 (1956).
- FRIEDMANN, N. B.: Cellular dynamics in the intestinal mucosa. The effect of irradiation on epithelial maturation and migration. *J. exp. Med.* **81**, 553—557 (1945).
- FURCHTIGOTT, E.: Behavioural effects of ionizing radiation. *Psychol. Bull.* **53**, 321—334 (1956).
- GÄRTNER, H.: Experimentalforschung an Gewebekulturen als Grundlage für die Behandlung mit energiereichen Strahlen. *Strahlentherapie* **114**, 1—13 (1961).
- GARCIA, J., N. A. BUCHWALD, B. H. FEDER, and R. A. KOELLING: Immediate detection of X-rays by the rat. *Nature (Lond.)* **196**, 1014—1015 (1962).
- D. J. KIMELDORF, and E. L. HUNT: The use of ionizing radiation as a motivating stimulus. *Psychol. Rev.* **68**, 383—395 (1961).
- GARCIA, M.: Further observations on tissue dosage in cancer of the cervix uteri. *Amer. J. Roentgenol.* **73**, 35—58 (1955).
- GAUWERKY, F.: Studien über die Strahlenschädigung des wachsenden Knochens unter besonderer Berücksichtigung des Zeitfaktoreinflusses. *Habil.-Schr. Hamburg* 1956.
- Über die Strahlenschädigung des wachsenden Knochens. I. *Mitt. Strahlentherapie* **113**, 325—350 (1960).
- GHORMLEY, J. A.: Lifetime of intermediates in water subjected to electron irradiation. *Radiat. Res.* **5**, 247—251 (1956).
- GLOCKER, R., H. LANGENDORFF u. A. REUSS: Gesetzmäßigkeiten der Zeitfaktorwirkung bei Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie* **42**, 148—156 (1931).
- O. ROTHACKER u. W. SCHÖNLEBER: Eine neue Methode zur Messung der Tiefendosis im Wasserphantom. *Strahlentherapie* **14**, 389—422 (1923).
- GOWEN, J. W., and J. STADLER: Life spans of different strains of mice as affected by acute irradiation with 100 kv X-rays. *J. exp. Zool.* **132**, 133—155 (1956).
- GRAY, L. H.: Oxygen and radiotherapy. *Brit. med. J.* **1961** II, No 5253, 692—693.
- F. ELLIS, G. C. FAIRCHILD, and E. PATERSON: Dosage rate in radiotherapy. *Brit. J. Radiol.* **17**, 327—342 (1944).
- , and J. READ: The effects of ionizing radiations on the broad bean root. I. General notes. *Brit. J. Radiol.* **15**, 11—16 (1942).

- GRAY, L. H., and J. READ: II. The lethal action of gamma radiation. *Brit. J. Radiol.* **15**, 39—42 (1942).
- — III. The lethal action of neutron radiation. *Brit. J. Radiol.* **15**, 72—76 (1942).
- — IV. The lethal effect of alpha radiation. *Brit. J. Radiol.* **15**, 320—336 (1942).
- HAGEN jr., C. W., and E. L. SIMMONS: Effects of total-body X-irradiation in rats. Lethal action of single, paired, and periodic exposures. University of Chicago Report CH-3815 (MDDC-1210) 1947, p. 281—299.
- HAGER, E. B., J. W. FERREBEE, and E. D. THOMAS: Damage and repair of the gastrointestinal tract after supralethal radiation. *Radiobiol. Radiother.* **4**, 1—11 (1963).
- HALE, C. H., and G. W. HOLMES: Carcinoma of skin, influence of dosage on success of treatment. *Radiology* **48**, 563—569 (1947).
- HALEY, T. J.: 2nd International symposium on the response of the nervous system to ionizing radiation, Los Angeles 1963. New York and London: Academic Press (im Druck).
- , and R. S. SNIDER: International symposium on the response of the nervous system to ionizing radiation, Chicago 1960. New York and London: Academic Press 1962.
- HARDER, D., u. O. HUG: Über die Wirkung von Elektronenstrahlen auf das reaktionskinetische Verhalten. *Strahlentherapie* **106**, 245—252 (1958).
- HARRIGAN, W. D., H. L. ATKINS, and TAPLAY: Massiv-dose rapid palliative radiotherapy. *Radiology* **78**, 439—444 (1962).
- HARRIS, P. F.: Changes in thymus and lymph node activity and alterations in bone marrow lymphocyte levels during recovery of the Guinea pig from whole body gamma irradiation. *Brit. J. exp. Path.* **39**, 557—573 (1958).
- HEEREN, I. G.: Die Wirkung der diskontinuierlichen Röntgenbestrahlung auf die Retikulozytenwerte der Maus. *Strahlentherapie* **77**, 383—386 (1948).
- , u. E. MÜLLER: Die Wirkung diskontinuierlicher Röntgenbestrahlung. Experimentelle Untersuchungen auf Haut und Hoden. *Strahlentherapie* **64**, 449—463 (1939).
- HELDE, M.: Observations on rhythmical-potential difference fluctuations in onion roots and the radiosensitivity of this reaction. *Int. J. Radiat. Biol.* **6**, 523—527 (1963).
- HENSHAW, P. S.: Studies of the effect of roentgen rays on the time of the first cleavage in some marine invertebrate eggs. I. Recovery from roentgen-ray effects in *Arbacia* eggs. *Amer. J. Roentgenol.* **27**, 890—898 (1932).
- Further studies on the action of roentgen rays on the gametes of *Arbacia punctulata*. I. Delay in cell division caused by exposure of sperm to roentgen rays. *Amer. J. Roentgenol.* **43**, 899—906 (1940).
- II. Modification of the mitotic time schedule in the eggs by exposure of the gametes to roentgen rays. *Amer. J. Roentgenol.* **43**, 907—912 (1940).
- HENSHAW, P. S., and D. S. FRANCIS: The effect of X-rays on cleavage in *Arbacia* eggs: Evidence of nuclear control of division rate. *Biol. Bull.* **70**, 28—35 (1936).
- E. F. RILEY, and G. E. STAPLETON: The biologic effects of pile radiation. *Radiology* **49**, 349—359 (1947).
- R. S. SNIDER, and E. F. RILEY: Aberrant tissue development in rats exposed to beta rays. *Radiology* **52**, 401—414 (1949).
- HICKS, S. P., and K. A. WRIGHT: Variation of pathologic response to radiation with time-intensity factors. *Amer. J. clin. Path.* **24**, Suppl., 70 (1954).
- and C. J. D'AMATO: Time-intensity factors in radiation response. II. Some genetic factors in brain damage. *Arch. Path.* **66**, 394—402 (1958).
- HÖFERT, M.: Versuche über strahleninduzierte Chemilumineszenz. Diss. München 1964.
- HOFMANN, D.: Bisherige Ergebnisse über die biologische Wirkung ultrafraktionierter Strahlungen. III. Mitt. *Strahlentherapie* **98**, 552—557 (1955).
- , u. R. K. KLEPP: Bisherige Ergebnisse über die biologische Wirkung ultrafraktionierter Strahlungen. II. Mitt. *Strahlentherapie* **98**, 543—551 (1955).
- , u. K. MÜLLER: Über die Wirkung einer ultrafraktionierten Radium-Beta-Bestrahlung auf einzellige Eier von *Ascaris megaloccephala*. *Strahlentherapie* **95**, 296—301 (1954).
- — Mitteilung über erweiterte Untersuchungen des biologischen Effekts ultrafraktionierter Bestrahlungen. *Strahlentherapie* **96**, 402—407 (1955).
- HOHLFELDER, H.: Die geeignete zeitliche Verteilung der Röntgendosis „das Problem“ in der Strahlentherapie. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **134**, 647—661 (1925).
- Aktuelle Fragen in der biologischen Dosierung in der Tiefentherapie. *Strahlentherapie* **35**, 54—61 (1930).
- Die Röntgentiefentherapie. Leipzig: Georg Thieme 1938.
- HOLTHUSEN, H.: Beiträge zur Biologie der Strahlenwirkung. Untersuchungen an Askarideniern. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **187**, 1—24 (1921).
- Der Zeitfaktor bei der Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie* **21**, 275—305 (1926).
- Der Grundvorgang der biologischen Strahlenwirkung. *Strahlentherapie* **25**, 157—173 (1927).
- Biologische Wirkungen der Röntgenstrahlen bei besonderer Berücksichtigung des Einflusses der Wellenlänge, der Intensität und der Bestrahlungsdauer. *Strahlentherapie* **31**, 509—517 (1929).
- Die biologischen Grundlagen der Langzeitbestrahlung. *Strahlentherapie* **42**, 881—889 (1931).
- , u. R. BRAUN: Grundlagen und Praxis der Röntgenstrahlendosierung. Stuttgart: Georg Thieme 1933.
- , u. H. HAMANN: In: HOLTHUSEN, H., u. R. BRAUN.

- HUBER, W.: Ergebnisse und Analyse unterschiedlicher Mechanismen der Strahlenwirkungen bei einigen biologischen Systemen. *Naturwissenschaften* **38**, 21—29 (1951).
- HUG, O.: Abhängigkeit der Strahlenwirkung von der zeitlichen Dosisverteilung. In: *Die wissenschaftlichen Grundlagen des Strahlenschutzes* (Hrsg. B. RAJEWSKY), S. 164—176. Karlsruhe: K. Braun 1957.
- Die Auslösung von Fühlerreflexen bei Schnecken durch Röntgen- und Alphastrahlen. *Strahlentherapie* **106**, 155—160 (1958).
- Die akuten Allgemeinreaktionen bei Ganz- und Teilkörperbestrahlung. In: *Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung* (Hrsg. H. R. SCHINZ et al.), S. 583—662. Stuttgart: Georg Thieme 1959.
- Reflex-like responses of lower animals and mammalian organs to ionizing radiation. In: *Immediate and low level effects of ionizing radiation*, ed. by A. A. BUZZATI-TRAVERSO, p. 217—226. London: Taylor and Francis Ltd. 1960a. A Suppl. to *Int. J. Radiat. Biol.*
- Biologische Sofortreaktionen auf schwache Strahlendosen. *Abhandl. IXth Int. Congr. of Radiology* (Hrsg. B. RAJEWSKY), p. 1181—1195. Stuttgart: Georg Thieme und München: Urban & Schwarzenberg 1960b.
- Hypotheses on the action mechanism of the effect of ionizing radiation on the nervous system. In: *Effects of ionizing radiation on the nervous system*. International Atomic Energy Agency, Wien 1962, p. 489—498.
- Cytologische Aspekte der Strahlentherapie. *Radiologia Austriaca* **XV/2**, 147—159 (1964).
- , u. A. KELLERER: Zur Interpretation der Dosiswirkungsbeziehungen in der Strahlenbiologie. *Biophysik* **1**, 20—32 (1963).
- , u. H. MILTENBURGER: Strahleninduzierte Turgorbewegungen (Radionastien) bei Mimosen und anderen sensitiven Pflanzen. *Naturwissenschaften* **49**, 499—500 (1962).
- — u. H. ESCH: Elektrophysiologische Begleiterscheinungen strahleninduzierter Bewegungen bei Mimosen. *Biophysik* **1**, 374—379 (1964).
- , and H.-J. SCHLIEP: Immediate reactions of nerves and muscles to ionizing radiation. In: *The initial effects of ionizing radiations on cells*, ed. by R. J. C. HARRIS, p. 287—300. London and New York: Academic Press 1961.
- , u. I. WOLF: Das Verhalten eines Ferment-systems unter und nach Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie, Sdbd.* **35**, 209—219 (1956a).
- — Kinetics of open systems applied in radiation biology. In: *Progress in radiobiology*, ed. by J. S. MITCHELL, B. E. HOLMES and C. L. SMITH, p. 23—31. London: Oliver & Boyd 1956b.
- HULSE, E. V.: Radiation "sickness" in the rat. *Brit. R. Radiol.* **31**, 339 (1958).
- HURSH, J. B.: The effect of ionizing radiation on longevity. *US Atomic Energy Commission Report UR-506*, 1957.
- , and G. W. CASARETT: The lethal effect of acute X-irradiation on rats as a function of age. *Brit. J. Radiol.* **29**, 169—171 (1956).
- International Atomic Energy Agency: Effects of ionizing radiation on the nervous system. *Proceedings of a symposium*. Wien 1962.
- JACOBSEN, F.: Carcinoma of the hypopharynx. *Acta radiol. (Stockh.)* **35**, 1—21 (1951).
- JOHANSEN, I.: The effect of fractionated irradiation under various oxygen concentrations on the radiosensitivity of the *Drosophila* embryo. *Zit. R. H. MOLE* in: *Radiation effects in physics, chemistry and biology*, ed. by M. EBERT and A. HOWARD, p. 22. Amsterdam: North-Holland Publ. Co. 1963.
- JOLLES, B., and R. G. MITCHELL: Optimal skin tolerance dose levels. *Brit. J. Radiol.* **20**, 405—409 (1947).
- JÜNGLING, O.: Die praktische Verwendbarkeit der Wurzelreaktion von *Vicia faba equina* zur Bestimmung der biologischen Wertigkeit der Röntgenstrahlung. *Münch. med. Wschr.* **1920**, Nr 40, 1141.
- Röntgenbehandlung chirurgischer Krankheiten. Leipzig: S. Hirzel 1924a.
- Zur Frage der Latenz und Kumulierung der Röntgenwirkung. *Verh. dtsh. Röntg.-Ges.* **15**, 134—137 (1924b).
- , u. H. LANGENDORFF: Über die Wirkung zeitlich verteilter Dosen auf den Kernteilungsablauf von *Vicia faba equina*. *Strahlentherapie* **44**, 771—782 (1932).
- — Kann der Mitoserhythmus Bedeutung gewinnen für die Dosierung beim Krebs? Quantitative Untersuchungen über das Verhalten der Mitosen bei bestrahlten Krebsen. *Strahlentherapie* **69**, 181—230 (1941).
- JUUL, J.: Einmalige Höchstdosis, fraktionierte Bestrahlung oder Sättigungsmethode. *Strahlentherapie* **38**, 623—640 (1930a).
- Significance of the time factor in radium radiation: Studies on cancer mice. *Acta radiol. (Stockh.)* **11**, 226—236 (1930b).
- KAHLSTORF, A.: Experimentelle Untersuchungen an Ascariseiern über die Wirkung fraktionierter Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie* **31**, 199—206 (1928).
- Untersuchungen über die Hauttoleranz bei protrahiert-fraktionierter Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie* **38**, 499—520 (1930).
- KALLMAN, R. F., and G. SILINI: Some observations and an hypothesis concerning the early stages of radiation recovery. In: *Physical factors modifying response to radiation*, ed. by H. E. WHIPPLE. New York: Annals of the Academy of Science, vol. 114, p. 173—184, 1964.
- , and N. V. DU TAPLEY: The dose-cure relationships of spontaneous and isologously transplanted mouse tumours exposed to single and split X-ray doses. *Zit. R. H. MOLE* in: *Radiation effects in physics, chemistry and biology*, ed. by M. EBERT and A. HOWARD, p. 245. Amsterdam: North-Holland Publ. Co. 1963.
- KAPLAN, H. S., and M. B. BROWN: A quantitative dose-response study of lymphoid tumour development in irradiated C 57-mice. *J. nat. Cancer Inst.* **13**, 185—208 (1952).

- KELLERER, A., u. O. HUG: Zur Kinetik der Strahlenwirkung. *Biophysik* **1**, 33—50 (1963).
- KENNETH, D. A., and J. H. FREED: Skin cancer: Correlation of field size and cancerocidal dose in roentgen treatment. *Amer. J. Roentgenol.* **75**, 581—589 (1956).
- KEPP, R. K.: Ergebnisse von Erythemversuchen mit fraktionierter Röntgenbestrahlung verschiedener Intensität. *Strahlentherapie* **72**, 195—201 (1942).
- Ergebnisse von Erythemversuchen mit fraktionierter Röntgenbestrahlung bei ungleicher Größe der Einzeldosen. *Strahlentherapie* **74**, 331—339 (1944).
- Der Erholungsverlauf in der Haut nach Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie* **78**, 273—276 (1949).
- Die Wirkung der Bestrahlung mit schnellen Elektronen auf die menschliche Haut. *Strahlentherapie* **81**, 201—214 (1950).
- Die Elektronenschleuder. *Dtsch. med. Wschr.* **77**, 1213—1215 (1952).
- , u. K. F. MICHEL: Elektrophoretische Untersuchungen über die Wirkung von Röntgenstrahlen auf wäßrige Proteinlösungen. *Strahlentherapie* **92**, 416—422 (1953).
- , u. K. MÜLLER: Zur Frage der physikalischen Erklärung verschiedener Zeitfaktorwirkungen am biologischen Objekt. *Strahlentherapie* **88**, 139—149 (1952).
- u. H. REICH: Die Bedeutung des Zeitfaktors bei Bestrahlung der menschlichen Haut mit schnellen Elektronen. *Strahlentherapie* **84**, 225—244 (1951).
- , u. L. SEYFARTH: Die Beeinflussung der Hautreaktion durch längere Bestrahlungspausen bei fraktionierter Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie* **76**, 573—583 (1947).
- KIMBALL, R. F.: The effect of radiations on genetic mechanisms of *Paramecium aurelia*. *J. cell. comp. Physiol.* **35**, Suppl. 1, 157 (1950).
- KINGERY, L. B.: Saturation in roentgen therapy. Its estimation and maintainance. *Arch. Derm. Syph. (Chic.)* **1**, 423—433 (1920).
- KIRCHHOFF, H., u. W. KELBLING: Experimenteller Beitrag zum Zeitfaktorproblem. *Strahlentherapie* **60**, 444—465 (1937).
- KITAEVA, O. N.: The effect of fractionated X-ray treatment on the ovary of mice. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **120**, 514—517 (1958).
- KOHN, H. I., and R. F. KALLMAN: Testes weight loss as a quantitative measure of X-ray injury in the mouse, hamster and rat. *Brit. J. Radiol.* **27**, 586—591 (1954).
- The effect of fractionated X-ray dosage upon the mouse testis. I. Maximum weight loss following 80 to 240 R given in 2 to 5 fractions during 1 to 4 days. *J. nat. Cancer Inst.* **15**, 891—899 (1955).
- Acute X-ray lethality studies with the hamster: The LD₅₀ death rate. Recovery rate. *Radiat. Res.* **6**, 137—147 (1957).
- KOLLER, P. C.: Chromosome breakage. In: *Progress in biophysics and biophysical chemistry*, ed. by J. A. V. BUTLER and J. T. RANDALL, vol. IV, p. 195—243. London: Pergamon Press Ltd. 1953.
- KOLLER, P. C., and D. W. SMITHERS: Cytological analyses of response of malignant tumors of irradiation as an approach to biological bases for dosage in radiotherapy. *Brit. J. Radiol.* **19**, 89—100 (1946).
- KREBS, J. S., and R. W. BRAUER: Comparative accumulation of injury from X-, gamma and neutron irradiation — the position of theory and experiment. Symposium on biological effects of neutron and proton irradiations, Brookhaven National Laboratories. Internat. Atomic Energy Agency Wien 1964, vol. II, p. 347—364.
- KRÖNIG, B., u. W. FRIEDRICH: Physikalische und biologische Grundlagen der Strahlentherapie. Sonderband Strahlentherapie 3. Hrsg. W. FALTA, C. J. GAUSS, H. MEYER und R. WERNER, S. 215. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1918.
- KRÖNING, F., u. R. SIGMUND: Die Induktion leukämischer und nicht-leukämischer Tumoren nach Röntgenganzbestrahlungen bei Mäusen des C 57-Black-Inzuchtstammes. *Strahlentherapie* **95**, 574—586 (1954).
- KÜNKEL, H. A., and F. OBERHEUSER: Ultrafractionation and biological efficiency of fast electrons, investigations on "eggs" of *Drosophila melanogaster* of different stages of development. *Zit. R. H. MOLE* in: *Radiation effects in physics, chemistry and biology*, ed. by M. EBERT and A. HOWARD, p. 21. Amsterdam: North-Holland Publ. Co. 1963.
- KUHN, U. S. G., and D. G. BROWN: Head irradiation of the burro with Cobalt-60. *J. Amer. med. Ass.* **180**, 671—675 (1962).
- KURNICK, N. B., and N. NOKAY: Changes induced in the mouse spleen by graded doses of total-body X-irradiation. *Radiat. Res.* **17**, 140—144 (1962).
- LAMARQUE, P., and P. BÉTOULLIERES: New experimental researches on restoration in radiobiology. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **229**, 308—310 (1949).
- LAMERTON, L. F., A. H. PONTIFEX, N. M. BLAKETT, and K. ADAMS: Effects of protracted irradiation on the bloodforming organs of the rat. I. Continuous exposure. *Brit. J. Radiol.* **33**, 287—301 (1960).
- LAMSON, B. G., M. S. BILLINGS, and L. R. BENNETT: Effect of dose fractionation on longevity of irradiated rats. In: *Semiannual Progress Report University Los Angeles, UCLA* **460**, p. 32 (1960).
- LANGENDORFF, H.: Das Verhalten des Retikulozytenwertes der weißen Maus nach Röntgenbestrahlung. III. Mitt. *Strahlentherapie* **62**, 304—314 (1938).
- Biologische Reaktionen nach wiederholter Verabreichung kleiner Strahlendosen. I. Das Verhalten des Retikulozytenwertes der Maus. *Strahlentherapie* **71**, 275—284 (1942).
- Das Verhalten der Salamandercornea nach einzeitiger und fraktionierter Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie* **72**, 505—526 (1943).

- LANGENDORFF, H.: Die Wirkung chronisch verabreichter kleiner Strahlendosen auf die Fertilität der Maus. *Fortschr. Röntgenstr.* (Beiheft) **76**, 71—73 (1952).
- , and M. LANGENDORFF: The effect of repeated small doses on the fertility of the white mouse. In: *Advances in radiobiology*, ed. by G. HEVESEY, A. FORSSBERG and J. D. ABBATT, p. 257—260. Springfield: C. C. Thomas Publ. 1957.
- , u. G. SAURBORN: Biologische Reaktionen nach wiederholter Verabreichung kleiner Röntgenstrahlendosen. I. Beobachtungen am Milzgewebe der weißen Maus. *Strahlentherapie* **73**, 91—99 (1943).
- , u. K. SOMMERMEYER: Strahlenwirkung auf Drosophilaeeier. III. Zeitfaktoruntersuchungen mit Röntgenstrahlen. *Strahlentherapie* **67**, 119—129 (1940).
- — Die Abtötung von Drosophilaeeiern durch energiereiche Strahlen als biophysikalisches Problem. *Strahlentherapie* **82**, 316—320 (1950).
- LASER, H.: Strahlenbiologische Untersuchungen an Gewebekulturen. *Strahlentherapie* **38**, 391—437 (1930).
- LASNITSKI, I.: The effect of dose rate variations on mitosis and degeneration in tissue cultures of avian fibroblasts. *Brit. J. Radiol.* **19**, 250—256 (1946).
- LEA, D. E.: *Actions of radiations on living cells*. New York: MacMillan Co. 1947.
- LEBEDINSKIY, A. V., and Z. N. NAKHIL-NITSKAYA: Effects of ionizing radiation on the nervous system. Amsterdam: Elsevier Publ. Co. 1963.
- LEITCH, J. L.: X-irradiation protection studies. I. Dose rate effect and statistical determination of significance in survival time curves. Report University Los Angeles UCLA-455, 3—17 (1960).
- LEONG, G. Y., W. G. WISECUP, and J. W. GRISHAM: Effects of divided doses of X-ray on mortality and hematology of small and large domestic animals. In: *Physical factors modifying response to radiation*, ed. by H. E. WHIPPLE. New York: Annals of the Academy of Sciences, vol. 114, p. 138—149, 1964.
- LEROY, G. V.: Emergency exposures. In: *Exposure of man to radiation in nuclear warfare*, ed. by J. H. RUST and D. J. MÉWISSEN, p. 5—33. Amsterdam: Elsevier Publ. Co. 1963.
- LESHER, S., D. GRAHN, and G. SACHER: Thymic lymphoma induction by duration-of-life daily doses Co-60 Gamma-irradiation. *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* **2**, 230 (1958).
- LIECHTI, A.: Über den Zeitfaktor der biologischen Strahlenwirkung. *Strahlentherapie* **33**, 1—54 (1929).
- LINDOP, P. J., and J. ROTBLAT: The effect of anaesthesia on radiation sensitivity to whole-body exposure of mice. *Zit. R. H. MOLE* in: *Radiation effects in physics, chemistry and biology*, ed. by M. EBERT and A. HOWARD, p. 23. Amsterdam: North-Holland Publ. Co. 1963.
- LIPETZ, L. E.: Electrophysiology of the X-ray phosphene. *Radiat. Res.* **2**, 306—339 (1955).
- LIVANOV, M. N., u. I. N. KONDRATIEVA: Über die Empfindlichkeit des Nervensystems gegen schwache Strahleneinwirkung. In: *Effects of ionizing radiation on the nervous system*. Wien: International Atomic Energy Agency 1962.
- LOGIE, L. C., M. D. HARRIS, R. E. TATSCH, and E. N. VAN HOOSER: Analysis of the LD_{50/30} as related to radiation intensity. *Radiat. Res.* **12**, 349—356 (1960).
- LORENZ, E., W. E. HESTON, A. B. ESCHENBRENNER, and M. K. DERINGER: Biological studies in the tolerance range. *Radiology* **49**, 274—285 (1947).
- — L. O. JACOBSEN, A. B. ESCHENBRENNER, M. SHIMKIN, M. DERINGER, and J. DOMIGER: Biological effects of long continued whole-body irradiation with gamma rays on mice, Guinea pigs and rabbits. III. Effects on life span, weight, blood picture, and carcinogenesis, and the role of the intensity of radiation. Report University Chicago CH-3698 (1946).
- LOTZ, H. P., u. K. SCHMIDT: Reaktionskinetische Untersuchungen an einem strahlenchemischen System mit kontinuierlicher und impulsmodulierter Röntgenstrahlung. *Biophysik* **1**, 96—107 (1963).
- LÖW-BEER, B. V. A., u. W. REDISCH: Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Hautkapillaren. *Strahlentherapie* **55**, 85—91 (1936).
- LUTHIER, W.: Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Zellteilung. *Strahlentherapie* **66**, 40—49 (1939).
- Über die Wirkung unterteilter Röntgenbestrahlungen auf das Ehrlichsche Mäusecarcinom. *Strahlentherapie* **73**, 671—692 (1943).
- MACCOMB, W. S., and E. H. QUIMBY: The rate of recovery of human skin from the effects of hard or soft roentgen rays or gamma rays. *Radiology* **27**, 196—207 (1936).
- MAISIN, J., H. MAISIN, A. DUNJIC, and P. MALDAGUE: Cellular and histological radiolesions, their consequences and repair. *Proc. Int. Conf. Geneva Aug. 1955 (UN)*, vol. 11, p. 315—329.
- MARDERSTEIG, K.: Über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Erythropoese. II. Mitt. Experimentelle Untersuchungen über die Retikulozyten nach Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie* **61**, 107—129 (1938).
- MARKOVITS, E.: Über die Einwirkung des Mesothorium auf Einzeller. *Fortschr. Röntgenstr.* **28**, 22—26 (1921/22).
- MARTIUS, H.: Bohnenversuche mit Röntgenstrahlen. *Fortschr. Röntgenstr.* **32**, 361—365 (1924).
- MATONI, H.-H.: Die Abhängigkeit der Stärke der biologischen Wirkung von der Intensität der Röntgenstrahlen bei gleicher Dosis. *Strahlentherapie* **18**, 375—394 (1924).
- MAURER, H. J., u. W. MINDER: Untersuchungen über die Bedeutung des Zeitfaktors bei Ganzkörperbestrahlungen. *Int. J. Radiat. Biol.* **2**, 171—176 (1960).
- MCLAURIN, R. L., O. T. BAILEY, G. R. HARSH, and F. D. INGRAHAM: Effects of gamma and roentgen radiation on intact spinal cord of

- monkey. *Amer. J. Roentgenol.* **73**, 827—835 (1955).
- MCWHIRTER, R.: Radiosensitivity relation to the time intensity factor. *Brit. J. Radiol.* **9**, 287—299 (1936).
- MERRIMAN jr., G. R., and E. F. FOCHT: A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. *Amer. J. Roentgenol.* **77**, 759—785 (1957).
- METCALF, R. G., F. A. INDA, T. B. BARNETT, and G. W. CASARETT: Pathology in animals subjected to repeated daily exposure to X-rays. In: *Biological effects of external radiation*, ed. by H. A. BLAIR, p. 268—338. New York: McGraw-Hill Book Co. 1954.
- MICHAELSON, S. M., and L. T. ODLAND: Relationship between metabolic rate and recovery from radiation injury. *Radiat. Res.* **16**, 281—285 (1962).
- MIESCHER, G.: Das Röntgenerythem. *Strahlentherapie* **16**, 331—371 (1924).
- Karzinomtherapie mit superponierter (verzettelter) Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie* **36**, 434—471 (1930).
- Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Fraktionierung auf den Späteeffekt. *Acta radiol. (Stockh.)* **16**, 25—38 (1935).
- I. PLÜSS u. B. WEDER: Die Röntgenteleangi-ektasie als Spätsymptom. *Strahlentherapie* **94**, 223—233 (1954).
- MOLE, R. H.: On wasted radiation and the interpretation of experiments with chronic irradiation. *J. nat. Cancer Inst.* **15**, 907—914 (1955).
- Quantitative observations on recovery from whole-body irradiation in mice. I. Recovery after single large dosis of radiation. *Brit. J. Radiol.* **29**, 563—569 (1956).
- Quantitative observations on recovery from whole-body irradiation in mice. II. Recovery during and after daily irradiation. *Brit. J. Radiol.* **30**, 40—46 (1957).
- The development of leukemia in irradiated animals. *Brit. med. Bull.* **14**, 174—177 (1958).
- Patterns of response to whole-body irradiation: The effect of dose intensity and exposure time on duration of life and tumour production. *Brit. J. Radiol.* **32**, 497—501 (1959).
- Dose rate and time factor. In: *Radiation effects in physics, chemistry and biology*, ed. by M. EBERT and A. HOWARD, p. 18—33. Amsterdam: North-Holland Publ. Co. 1963.
- , and D. M. TEMPLE: The DNA content of the small intestine as a quantitative measure of damage and recovery after whole-body irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* **1**, 28—42 (1959).
- MONTAG, C.: Über Schädigungen des wachsenden Knochens bei der Röntgenbestrahlung und ihre Vermeidung. *Strahlentherapie* **84**, 314—324 (1951).
- MOOS, W. S., H. C. MASON, and M. COUNELIS: Physiological effects of extremely high X-ray intensities and dosages on mice. *Amer. J. Physiol.* **199**, 1101—1104 (1960).
- MORCZEK, A., u. H. BUTTENBERG: Wiederherstellung des Blutbildes nach Schädigungen durch die Strahlenbehandlung. *Radiobiol. Radiother. (Berl.)* **1**, 286—292 (1960).
- MOSES, C., I. G. LINN, and A. J. ALLEN: Experimental production of radiation cataracts by fast neutrons. *Arch. Ophthalm.* **50**, 609—612 (1953).
- MOTTRAM, J. C., G. M. SCOTT, and S. RUSS: Effects of gamma rays upon division and growth of cancer cells. *Proc. roy. Soc. B* **100**, 326—335 (1926).
- MULLER, H. J.: The nature of the genetic effects produced by radiation, p. 351—473. The manner of production of mutations by radiation, p. 475—626. In: *Radiation Biology*, ed. by A. HOLLAENDER, vol. 1/1. New York: McGraw-Hill Book Co. 1954.
- I. I. OSTER, and S. ZIMMERING: Are chronic and acute gamma irradiation equally mutagenic in *Drosophila*? In: *Repair from genetic radiation damage*, ed. by F. H. SOBELS, p. 275—304. Oxford: Pergamon Press 1963.
- NACHTIGALL, W.: Untersuchungen am Elektrotretinogramm über die Wirkung ionisierender Strahlen auf das Komplexauge von Insekten. *Biophysik* **2**, 145—165 (1965).
- NATHIER, K., u. H. R. SCHINZ: Tierexperimentelle Röntgenstudien zum Krebsproblem. *Mitt. Grenzgeb. Med. Chir.* **36**, 620—660 (1923).
- NEAL, F. E.: Variation of acute mortality with dose rate in mice exposed to single large doses of whole-body X-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* **2**, 295—300 (1960).
- NEARY, G. J.: Ageing and radiation. *Nature (Lond.)* **187**, 10—18 (1960).
- in: Report of the RBE Committee to the International Commission on Radiological Protection and on Radiological Units and Measurements. *Health Phys.* **9**, 357—384 (1963).
- Dose rate dependence with radiations of different LET. In: Abstracts of the conference on physical factors modifying response to radiation. New York: Academy of Sciences 1962.
- R. J. MUNSON, and R. H. MOLE: Chronic irradiation of mice by fast Neutrons. In: *Chronic radiation hazards*, ed. by G. J. NEARY, R. J. MUNSON and R. H. MOLE. London: Pergamon Press 1957.
- NEWCOMBE, H. B.: The action of X-rays on the cell. II. The external variable. *J. Genet.* **43**, 237—248 (1942a).
- Effects of X-rays on chromosomes. *J. Genet.* **43**, 145—147 (1942b).
- NIELSEN, J.: Malignant tumors of the nasopharynx. *Acta radiol. (Stockh.)* **26**, 133—154 (1945).
- NOLAN, T. F., W. E. COSTOLOW, and L. DUSAULT: Radium treatment of carcinoma of the cervix uteri. *Radiology* **54**, 821—831 (1950).
- , and L. DUSAULT: Optimum dosage studies for radiotherapy of carcinoma of uterine cervix. *Radiology* **62**, 862—867 (1954).
- NOVÁK, R.: Die Latenzzeit der Strahlenwirkung. *Strahlentherapie* **103**, 125—128 (1957).
- NOWELL, P. C., and L. J. COLE: Reduced incidence of persistent chromosome aberrations in

- mice irradiated at low dose rates. *Science* **141**, 524—526 (1963).
- OBERHEUSER, F., u. H. A. KÜNKEL: Ultrafraktionierung und relative biologische Wirksamkeit schneller Elektronen. *Biophysik* **1**, 11—19 (1963).
- ODELL jr., T. T., G. E. COSGROVE, and A. C. UPTON: Modification of delayed somatic effects of ionizing radiation. In: *Radiation protection and recovery*, ed. by A. HOLLAENDER, p. 303—315. London: Pergamon Press 1960.
- OLIVER, R.: Theoretical implications of cell survival data in relation to fractionated radiotherapy treatments. *Brit. J. Radiol.* **36**, 178—182 (1963).
- OVERALL, J. E., W. L. BROWN, and L. C. LOGIE: Instrumental behaviour of albino rats in response to incident X-radiation. *Brit. J. Radiol.* **32**, 411—414 (1959).
- L. C. LOGIE, and W. L. BROWN: Changes in the shuttle-box behaviour in albino rats in response to X-irradiation at 1 R/min. *Radiat. Res.* **11**, 589—599 (1959).
- PACK, G. T., and E. H. QUIMBY: The time-intensity factor in irradiation. *Amer. J. Roentgenol.* **28**, 650—667 (1932).
- PACKARD, C.: Measurement of quantitative biological effects of X-rays. *J. Cancer Res.* **10**, 319—339 (1926).
- PAPE, R.: Zur Frage der Bedeutung des Minuten-R-Zuflusses für die Strahlenreaktion. *Fortschr. Röntgenstr.* **44**, 123—125 (1931).
- Die Hauttoleranz bei Langsambestrahlung in möglichst unfraktionierter Applikationsform (innerhalb 24 Stunden). *Strahlentherapie* **45**, 461—486 (1932).
- Biologische Effekte von 1 Jahr lang täglich wiederholten kleinsten Röntgendosen. *Strahlentherapie* **84**, 245—254 (1951).
- , u. A. PRINGER-KUCHINKA: Über die Wiederherstellung des lymphoretikulären Gewebes nach Strahlenschäden. (Nach Untersuchungen am Follikelapparat der Rattenmilz.) *Strahlentherapie* **101**, 523—535 (1956).
- PATERSON, R.: *Treatment of malignant disease by radium and x-rays*. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1948.
- *Studies in optimum dosage*. *Brit. J. Radiol.* **25**, 505—516 (1952).
- , and S. THOMPSON: Time intensity factors in X-irradiation. *Brit. J. Radiol.* **21**, 414—419 (1948).
- PEARSE, M. L., M. A. GREENFIELD, and W. N. VALENTINE: Radiosensitivity of bone marrow. *Blood* **7**, 207—213 (1952).
- PETERS, E.: Die Wirkung lokalisierter, in Intervallen erfolgender Röntgenbestrahlung auf Blut, blutbildende Organe, Niere und Testikel. *Fortschr. Röntgenstr.* **16**, 31—56 (1910/11).
- PFAHLER, G. E.: Über die Sättigungsmethode in der Röntgenbestrahlung verschiedener tiefliegender Geschwülste. *Strahlentherapie* **25**, 597—610 (1927).
- PONTIFEX, A. H., and L. F. LAMERTON: Effects of protracted irradiation on the bloodforming organs of the rat. II. Divided doses. *Brit. J. Radiol.* **33**, 736—747 (1960).
- PUCK, TH., PH. MARCUS, and S. CIECIURA: Clonal growth of mammalian cells in vitro. Growth characteristics of colonies from single HeLa cells with and without a "feeder" layer. *J. exp. Med.* **103**, 273—289 (1956).
- D. MORKOVIN, PH. MARCUS, and S. CIECIURA: Action of X-rays on mammalian cells. *J. exp. Med.* **106**, 485—503 (1957).
- PURDOM, C. E.: The effect of intensity and fractionation on radiation-induced mutation in *Drosophila*. In: *Repair from genetic radiation damage*, ed. by F. H. SOBELS, p. 219—230. Oxford: Pergamon Press 1963.
- , and T. W. MCSHEEHY: Radiation intensity and the induction of mutation in *Drosophila*. *Int. J. Radiat. Biol.* **3**, 579—586 (1961).
- — Dose rate and the induction of mutation in *Drosophila*. *Int. J. Radiat. Biol.* **7**, 265—275 (1963).
- QUASTLER, H.: Cell renewal and acute radiation damage. *Radiology* **73**, 161—165 (1959).
- Time-dose relation in radiation effects. *Proc. Amer. Ass. Cancer* **4**, 100—109 (1960).
- J. P. M. BENSTED, L. F. LAMERTON, and S. M. SIMPSON: Effects of dose-rate and protraction. A symposium. II. Adaptation to continuous irradiation: Observations on the rat intestine. *Brit. J. Radiol.* **32**, 501—512 (1959).
- QUEVEDO jr., W. C., and D. GRAHN: Hyperpigmentation in mice. Effect of chronic gamma irradiation. Report No. 5696 Argonne National Laboratory, p. 57 (1956).
- QUIMBY, E., and W. S. MACCOMB: Further studies on the rate of recovery of human skin from the effects of roentgen or gamma rays irradiation. *Radiology* **29**, 305—312 (1937).
- RADOS, A., u. H. R. SCHINZ: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Röntgenstrahlenempfindlichkeit der einzelnen Teile des Auges. *Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal.* **110**, 354—369 (1922).
- RAJEWSKY, B., u. H. DÄNZER: Über einige Wirkungen von Strahlen. *Z. Physik* **89**, 412—420 (1934).
- O. HEUSE u. K. AURAND: Weitere Untersuchungen zum Problem der Ganzkörperbestrahlung der weißen Maus. Sofortiger Tod durch Strahlung. *Z. Naturforsch.* **8b**, 157—158 (1953).
- , u. A. SCHRAUB: Allgemeine Schädigungskurven. *Naturforschung und Medizin in Deutschland 1939—1946*. *Biophysik* **21/I** (Hrsg. B. RAJEWSKY und M. SCHÖN), S. 123—131. Wiesbaden: Dieterich'sche Verlagsbuchhandlung W. Klemm 1949.
- REGAUD, C.: Influence de la durée d'irradiation sur les effets déterminés dans le testicule par le radium. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **86**, 787—790, 822 (1922).
- et R. FERROUX: Discordance de effets des rayons X, d'une part dans la peau; d'autre part dans le testicule, par le fractionnement de la dose; diminution de l'efficacité dans la peau,

- maintien de l'efficacité dans le testicule. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **97**, 431—434 (1927).
- REGAUD, C., et R. FERROUX: Über den Einfluß des Zeitfaktors auf die Sterilisation des normalen und des neoplastischen Zellwachstums durch Radiotherapie. *Strahlentherapie* **31**, 495—508 (1929).
- , et T. NOGIER: Les effets produits sur la peau par les hautes doses de rayons X sélectionnés par la filtration à travers 3 à 4 mm d'Aluminium. *Arch. Élect. méd.* **21**, 49—97 (1913); **22**, 4—66 (1913).
- REISNER, A.: Der Hauterythemverlauf bei fraktionierter Verabreichung großer Strahlenmengen. *Strahlentherapie* **37**, 779—787 (1930).
- Untersuchungen über die Veränderungen der Hauttoleranz bei verschiedener Unterteilung der Strahlendosis. *Fortschr. Röntgenstr.* **45**, 293—307 (1932).
- Hauterythem und Röntgenbestrahlung. *Ergebn. med. Strahlenforsch.* **6**, 1—60 (1933).
- Die Bedeutung der Röntgen- und Radiumbehandlung für die Krankheiten der Haut. *Strahlentherapie* **67**, 584—603 (1940).
- Report of the RBE Committee to the International Commissions on Radiological Protection and on Radiological Units and Measurements. *Hlth Phys.* **9**, 357—384 (1963).
- of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations New York, 1962.
- RILEY, E. F., R. D. RICHARDS, and P. J. LEINFELDER: Recovery of X-irradiated rabbit lenses. *Radiat. Res.* **11**, 79—89 (1959).
- RÖNTGEN, W. C.: Weitere Beobachtungen über die Eigenschaften der X-Strahlen. *S.-B. preuß. Akad. Wiss.* **1**, 576—592 (1898).
- ROESLER, H., and P. S. HENSHAW: The influence of the time factor in the irradiation of *Drosophila* eggs. *Amer. J. Cancer* **16**, 631—63 (1932).
- ROHRSCHEIDER, W., u. R. GLAUNER: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der fraktionierten und protrahierten Röntgenbestrahlung auf die Linse des Kaninchens. *Albrecht v. Graefes Arch. Ophthalm.* **140**, 700—708 (1939).
- ROSSI, H. H., M. H. BIAVATI, and W. GROSS: Local energy density in irradiated tissue. I. Radiobiological significances. *Radiat. Res.* **15**, 431—439 (1961).
- RUGH, R.: Chronic low level exposures of young mice to ionizing radiation and the effect on fertility. *J. Pediatr.* **44**, 248—257 (1954).
- General biology: Gametes, the developing embryo, and cell differentiation. In: *Mechanisms in radiobiology*, ed. by M. ERRERA and A. FORSSBERG, vol. II, p. 2—94. New York and London: Academic Press 1960.
- , and H. CLUGSTON: The time-intensity relations of whole body acute X-irradiation and protection by β -mercaptoethylamine. *Radiat. Res.* **1**, 437—447 (1954).
- RUSSELL, L. B., S. K. BADGETT, and C. L. SAYLORS: Comparison of the effects of acute, continuous and fractionated irradiation during embryo development. In: *Immediate and low level effects of ionizing radiations*, ed. by A. A. BUZZATI-TRAVERSO, p. 343—359. London: Taylor and Francis Ltd. 1960. A Suppl. to *Int. J. Radiat. Biol.*
- RUSSELL, L. B., K. F. STELZNER, and W. L. RUSSELL: Influence of dose rate on radiation effect on fertility of female mice. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **102**, 471—479 (1959).
- RUSSELL, W. L.: Effect of radiation dose rate on mutation in mice. *J. cell. comp. Physiol.* **58**, Suppl. 1, 183—187 (1961).
- The effect of radiation dose rate and fractionation on mutation in mice. In: *Repair from genetic radiation*, ed. by F. H. SOBELS, p. 205—217. Oxford: Pergamon Press 1963.
- L. B. RUSSELL, and E. M. KELLY: Dependence of mutation rate on radiation intensity. In: *Immediate and low level effects of ionizing radiations*, ed. by A. A. BUZZATI-TRAVERSO, p. 311—320. London: Taylor & Francis Ltd. 1960. A Suppl. to *Int. J. Radiat. Biol.*
- RUST, J. H.: Effects of 50 R and 25 R fractional daily total gamma irradiation in burro. *Radiat. Res.* **2**, 475—482 (1952).
- SACHER, G. A.: Reparable and irreparable injury. A survey of the position in experiment and theory. In: *Radiation biology and medicine*, ed. by W. D. CLAUD, p. 283—313. Reading, Mass.: Addison-Wesley Publ. Co. Inc. 1958.
- SAMBROOK, B. K., A. C. THACKRAY, and P. B. WOODYAT: Comparative study of radiotherapy techniques. *Brit. J. Cancer* **4**, 63—76 (1950).
- SAMBROOK, D. K.: Split-course radiation therapy in malignant tumours. *Amer. J. Roentgenol.* **91**, 37—45 (1964).
- SAMSSONOW, N.: Sur les conditions les meilleures pour stériliser par les rayons X, les greffes d'un sarcome de rats. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **92**, 575—577 (1925).
- SARTORY, A., R. SARTORY et J. MEYER: Phénomènes apportés par l'irradiation sur le tissu cutané et sur la glande génitale mâle de lapin en fonction du mode d'application durayonnement. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **192**, 447—449 (1931).
- SAX, K.: The time factor in X-ray production of chromosome aberrations. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **25**, 225—233 (1939).
- SCANLON, P. W.: Initial Experience with split-dose periodic radiation therapy. *Amer. J. Roentgenol.* **84**, 632—644 (1960).
- SCHALL, L., u. H. J. ALIUS: Zur Biologie des Ultraviolettlichtes. IV. Mitt. Die Reaktion der menschlichen Haut auf wiederholte Ultraviolettbestrahlungen. *Strahlentherapie* **27**, 769—783 (1928).
- SCHINZ, H. R., u. B. SLOPOLSKI: Der Röntgenhoden. *Ergebn. med. Strahlenforsch.* **1**, 445—526 (1925).
- SCHIRREN, C. G.: Über eine gefahrlosere Röntgenepilation des behaarten Kopfes. *Strahlentherapie* **101**, 393—399 (1956).
- Weitere Erfahrungen mit der fraktionierten Röntgenepilation des behaarten Kopfes. *Acta derm.-venereol. (Stockh.)* **2**, 438—441 (1957).

- SCHIRREN, C. G., u. A. CAN: Über die Summationsfähigkeit der menschlichen Haarpapille des Kopfhaares gegenüber Röntgenstrahlen. *Arch. klin. exp. Derm.* **206**, 110—116 (1957).
- SCHÖTTELNDREYER, H.: Studies of the effects of the protraction of X-radiation by 12 fractionations on the erythema reactions. *Brit. J. Radiol.* **22**, 386—392 (1949). Diss. Göttingen 1943.
- SCHOLZ, W., E.-G. DUCHO u. A. BREIT: Experimentelle Röntgenspätschäden am Rückenmark des erwachsenen Kaninchens. *Psychiat. Neurol. jap.* **61**, 417—442 (1959).
- SCHUBERT, G., H. A. KÜNKEL, L. OVERBECK u. G. UHLMANN: Untersuchungen zur experimentellen Krebsauslösung durch lokale Betastrahleneinwirkung. *Strahlentherapie* **100**, 335—351 (1956).
- SCHUMACHER, W.: Reaction on skin and mucous membrane. Electron-Symposium 1964 Montreux. (Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965.)
- SCHWARZ, G.: Mitteilung über merkwürdige Schwankungen der Röntgenstrahlenempfindlichkeit. *Münch. med. Wschr.* **61**, 1317 (1914).
- Zur Kenntnis der Röntgenreaktion der Haut, Reversion und Allergie. *Strahlentherapie* **18**, 483—485, 845—848 (1924).
- Die fortgesetzte Kleindosis und deren biologische Begründung. *Strahlentherapie* **19**, 325—332 (1925).
- SEITZ, L., u. H. WINTZ: Unsere Methode der Röntgentiefentherapie und ihre Erfolge. *Strahlentherapie, Sdbd. 5*. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1920.
- SIEVERT, R., and A. FORSSBERG: The time factor in the biological action of X-rays. *Acta radiol. (Stockh.)* **12**, 535—550 (1931).
- SIKOV, M. R., and J. E. LORSTROM: Influence of energy and dose rate on the responses of rat embryos to radiation. *Radiology* **79**, 302—310 (1962).
- SMITH, H. H.: Cytogenetic efficiency of different ionizing radiations. 6th IBM Medical Symposium, Brookhaven Natl. Lab., Oct. 1964 (unveröffentl.).
- , W. W., R. Q. MARSTON, and J. CORNFIELD: Patterns of hemopoietic recovery in irradiated mice. *Blood* **14**, 737—747 (1959).
- SOBELS, F. H.: Repair from genetic radiation damage. Oxford: Pergamon Press 1963.
- SOKOLOV, V. V.: Restoration of hematopoiesis in rabbits in varying severity of acute radiation sickness. *Med. radiol.* **6**, H. 2, 27—32 (1961) [Russisch mit engl. Zus.fass.].
- SOMMERMEYER, K.: Die Entwicklung der Treffertheorie seit dem Jahre 1946 unter besonderer Berücksichtigung ihrer Anwendung auf die biologische Wirkung energiereicher Strahlen. In: *Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung* (Hrsg. H. R. SCHINZ et al.), S. 1—65. Stuttgart: Georg Thieme 1959.
- SPALDING, J. F., T. T. TRUJILLO, and W. L. LESTOURGEON: Dependence of rate of recovery from acute gamma ray exposure on size of the conditioning dose. *Radiat. Res.* **15**, 378—389 (1961).
- SPEAR, F. G.: Immediate and delayed effects of radium (gamma rays) on tissue cultures in vitro. *Brit. J. Radiol.* **4**, 146—165 (1931).
- The effect of spaced radiation on tissue cultures in vitro. *Proc. roy. Soc. B* **110**, 224—234 (1932).
- , and A. GLÜCKSMANN: The effect of gamma radiation on cells in vivo. III. Spaced radiation. *Brit. J. Radiol.* **14**, 65—76 (1941).
- , and L. G. GRIMMETT: The biological response to gamma rays of radium as a function of the intensity of radiation. *Brit. J. Radiol.* **6**, 387—402 (1933).
- STAPLETON, G. E., A. J. SBARRA, and A. HOLLAENDER: Some mutational aspects of bacterial recovery from ionizing radiation. *J. Bact.* **70**, 7—14 (1955).
- STEARNER, S. P., and S. A. TYLER: Comparative aspects of the acute radiation response. *Zit. R. H. MOLE in: Radiation effects in physics, chemistry and biology*, ed. by M. EBERT and A. HOWARD, p. 24. Amsterdam: North-Holland Publ. Co. 1963.
- STENSTRÖM, W., and W. MATTICK: Study of skin reactions after divided roentgen-ray dosage. *Amer. J. Roentgenol.* **15**, 513—519 (1926).
- STORER, J. B.: Late recovery from radiation damage and its possible relationship to life shortening of mice. Report University Los Angeles LA-2224, 45 (1958).
- Rate of recovery from radiation damage and its possible relationship to life shortening in mice. *Radiat. Res.* **10**, 180—196 (1959).
- Effect of dose size on rate of recovery from radiation damage in mice. *Radiat. Res.* **14**, 206—212 (1961).
- Evaluation of radiation response as an index of aging in mice. *Radiat. Res.* **17**, 878—902 (1962).
- Recovery from radiation injury in mammals. In: *Physical factors modifying response to radiation*, ed. by E. H. WHIPPLE. New York: Annals of the Academy of Sciences, vol. 114, p. 126—137, 1964.
- STRANDQUIST, M.: Studien über die kumulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung. *Acta radiol. (Stockh.)*, Suppl. **55**, 1—300 (1944).
- STUTZ, E., u. U. BLÜTHGEN: Krebserzeugung am Rattenschwanz durch fraktionierte Röntgenbestrahlungen. *Strahlentherapie* **102**, 559—562 (1957).
- W. HUNSTEIN u. U. REINCKE: Zur Frage der Summation der kanzerogenen Strahlenwirkung bei fraktionierten Röntgenganzbestrahlungen weißer Ratten. *Naturwissenschaften* **48**, 505 (1961).
- SWANN, W. F. G., and C. DEL ROSARIO: The effect of radioactive radiations upon *Euglena*. *J. Franklin Inst.* **211**, 303 (1931).
- TANADA, T.: A short-lived effect of X-irradiation on rubidium absorption by excised mung bean roots. *Radiat. Res.* **9**, 552—559 (1958).
- TAZIMA, Y., and S. KONDO: Further studies on two types of dose-rate dependence of radiation-induced mutation rates in spermatogonia and

- oogonia of the silkworm. 2nd Int. Congr. of Radiation Research Harrogate 1962, Abstracts S. 7.
- TAZIMA, Y., and S. KONDO: Differential radiation sensitivity of germ cells as a possible interpretation of sex difference in dose-rate dependence of induced mutation rates in the silkworm. In: Repair from genetic radiation damage, ed. by F. H. SOBELS. Oxford: Pergamon Press 1963.
- — and T. SADO: Two types of dose-rate dependence of radiation-induced mutation rates in spermatogonia and oogonia of the silkworm. *Genetics* **46**, 1337—1345 (1961).
- THOMAS, E. D., H. I. LOCHTE, J. MANNIK et J. FERREBEE: Etudes récentes sur la restauration médullaire après irradiation. *Sang* **30**, 766 (1959).
- THOMSON, J. F., and W. W. TOURTELLOTT: The effect of dose rate on the LD₅₀ of mice exposed to gamma radiation from Co-60 sources. *Amer. J. Roentgenol.* **69**, 826—829 (1953).
- TILL, J. E., and E. A. McCULLOCH: A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat. Res.* **14**, 213—222 (1961).
- — Repair processes in irradiated mouse hematopoietic tissue. In: Physical factors modifying response to radiation, ed. by E. H. WHIPPLE. New York: Annals of the Academy of Sciences, vol. 114, p. 115—125, 1964.
- TIMOFEEVSKIJ, A. D., A. A. GORODECKIJ u. M. CALAJA: Vergleichende Untersuchung der Wirkung von Röntgenstrahlen bei ein- und mehrmaliger Bestrahlung von Explantaten von normalem und Tumorgewebe des Menschen. *Vestn. Rentgenol. Radiol. H.* **6**, 15—22 (1953) [Russisch].
- TOD, M.: Optimum dosage in the treatment of cancer of the cervix by radiation. *Acta radiol. (Stockh.)* **28**, 564—575 (1947).
- TRÄNKLE, H. L., and D. MULAY: Further observations on late radiation necrosis following therapy of skin cancer. The results of fractionation of the total dose. *Arch. Derm. Syph. (Chic.)* **81**, 908—913 (1960).
- TRAUTMANN, J., J. G. FREY u. J. SCHAAF: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung kleinster Röntgendosen auf das Keimepithel des Rattenhodens. *Strahlentherapie* **91**, 602—616 (1953).
- TROTT, K.-R.: Unveröffentlichte Arbeit aus dem Strahlenbiologischen Institut München.
- UPTON, A. C., V. K. JENKINS, and J. W. CONKLIN: Myeloid leukemia in the mouse. In: Physical factors modifying response to radiation, ed. by E. H. WHIPPLE. New York: Annals of the Academy of Sciences, vol. 114, p. 189—202, 1964.
- VENINGA, T. S.: The frog's electroretinogram as an immediate X-ray effect. *Proc. kon. ned. Akad. Wet., Ser. C* **64**, 208—211 (1961).
- VOGEL, H. H., J. W. CLARK, and B. L. JORDAN: Comparative mortality after 24-hours whole-body exposures of mice to fission neutrons and Co-60 gamma rays. *Radiat. Res.* **6**, 460—468 (1957).
- VOGEL, H. H., and D. L. JORDAN: Fractionated, low-dose rate irradiation of mice with fission neutrons and Co-60 gamma rays. In: Physical factors modifying response to radiation, ed. by E. H. WHIPPLE. New York: Annals of the Academy of Sciences, vol. 114, p. 185—188, 1964.
- WACHSMANN, F.: Grundsätzliches zur Frage der Fraktionierung bei der Röntgenbehandlung bösartiger Geschwülste. I. Mitt. *Strahlentherapie* **73**, 636—648 (1943).
- II. Mitt. Experimentelle Untersuchungen an einem Fall von multiplem Hautkarzinom unter besonderer Berücksichtigung der Frage der Zweckmäßigkeit der Fraktionierung. *Strahlentherapie* **73**, 649—662 (1943).
- III. Mitt. Auswirkungen der Dosisabhängigkeit des Zeitfaktors auf die fraktionierte Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie* **73**, 663—670 (1943).
- WILSON, C. W.: Possible implications of recent radiobiological observations for tumour-dose-fractionation schedules. *Radiology* **77**, 940—947 (1961).
- Cell-survival data and the irradiation. Response of some normal tissues. *Amer. J. Roentgenol.* **83**, 120—130 (1964).
- WIMBER, D. R., and L. F. LAMERTON: Cell population studies on the intestine of continuously irradiated rats. *Radiat. Res.* **18**, 137—146 (1963).
- WINTZ, H.: Untersuchungen über den Zeitfaktor. *Strahlentherapie* **42**, 591—598 (1931).
- WITTE, E.: Über die Umrechnung der r-Dosis auf Einheiten biologischer Wirkung bei der protrahiert-fraktionierten Bestrahlung unter besonderer Berücksichtigung der Bestrahlung mit kleinen Raumdosens. *Strahlentherapie* **65**, 630—638 (1939).
- Dosierung in biologischem Maß. *Strahlentherapie* **72**, 177—194 (1943).
- WOLFF, S.: Interpretation of induced chromosome breakage and rejoining. *Radiat. Res., Suppl.* **1**, 453—462 (1959).
- Radiation genetics. In: Mechanisms in radiobiology, ed. by M. ERRERA and A. FORSSBERG, vol. I, p. 419—475. New York and London: Academic Press 1961.
- WOOD, F. C., and F. PRIME jr.: The action of radium on transplanted tumors of animals. *Ann. Surg.* **62**, 751—765 (1915).
- YIANNAKOPOULOS, A., u. K. E. SCHEER: Der Einfluß der Protrahierung und Fraktionierung auf das Hauterythem bei Bestrahlung mit Sr-90. *Strahlentherapie* **100**, 165—168 (1956).
- ZUPPINGER, A.: Radiobiologische Untersuchungen an Ascarisiern. *Strahlentherapie* **28**, 3—122, 639—758 (1928).
- Spätveränderung nach protrahiert-fraktionierter Röntgenbestrahlung im Bereich der oberen Luft- und Speisewege. *Strahlentherapie* **70**, 361—442 (1941); **71**, 183, Nachtrag (1942).
- Die Strahlentherapie der Larynx- und Pharynx-tumoren. *Strahlentherapie* **78**, 481—500 (1949).
- Die heutige Indikationsstellung bei der Behandlung der Mundhöhlen-, Larynx- und Pharynx-tumoren. *Strahlentherapie* **95**, 161—177 (1954)