

Biophysikalische Probleme der Strahlenwirkung

*Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biophysik
am 23./24. April 1965 in Homburg/Saar — Tagungsbericht*

Herausgegeben von

Prof. Dr. rer. nat. H. Muth

Direktor des Instituts für Biophysik der Universität
des Saarlandes - Boris Rajewsky-Institut - Homburg/Saar

Unter Mitarbeit von

G. Brefeld

K. Heuß

H. Pauly

K. Dose

W. Jacobi

J. Porstendorfer

D. Ernst

A. Kaul

B. Rajewsky

K. Flemming

K. Keck

L. Rausch

F. W. Froben

A. M. Kellerer

A. Redhardt

H. Glubrecht

R. Koch

W. F. Schmidt

E. H. Graul

H. Kröger

G. H. Schnepel

R. Grillmaier

H. A. Künkel

G. Schoffa

H. G. Grundner

E. Löhr

L. Schuchmann

A. Habermehl

H. Mönig

W. Siebert

U. Hagen

H. Mohrmann

K. Sommermeyer

G. Hasl

H. Muth

A. Trams

H. Henke

E. Oberhausen

K.-R. Trott

114 Abbildungen, 10 Tabellen



1966

Georg Thieme Verlag · Stuttgart



x Se 66:4437

Diejenigen Bezeichnungen, die zugleich eingetragene Warenzeichen sind, wurden nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus der Bezeichnung einer Ware mit dem für diese eingetragenen Warenzeichen nicht geschlossen werden, daß die Bezeichnung ein freier Warenname ist. Ebensowenig ist zu entnehmen, ob Patente oder Gebrauchsmuster vorliegen.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Photokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966 — Printed in Germany — Druck: K. Mayer, Stuttgart

Vorwort

Das vorliegende Bändchen enthält die auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biophysik e. V. in Homburg (Saar) am 23. und 24. April 1965 gehaltenen Vorträge. Es wurden auf dieser Tagung bevorzugt Themen aus den beiden folgenden Teilgebieten der Biophysik behandelt:

1. Strahlenbelastung durch inkorporierte Radionuklide, deren Metabolismus und neuere Meßmethoden,
 2. Chemische und biologische Wirkung ionisierender und nicht ionisierender Strahlen.
- Im 2. Teil der Tagung, der durch ein Referat über "Strahlenbiologische Anwendungen der Elektronenspinresonanz" eingeleitet wurde, standen unter Anwendung dieser Methode erhaltene neue Ergebnisse der Strahlenbiophysik im Vordergrund der Erörterungen. Auch einige Vorträge über Fragestellungen, die außerhalb der beiden Hauptthemen lagen, waren in das Programm aufgenommen worden. Eine einseitige themenmäßige Uniformierung der Tagung wurde bewußt vermieden. Leider war es aus zwingenden Gründen nicht möglich, die ausführlichen, interessanten und anregenden Diskussionen zu vielen Vorträgen in den Band mit aufzunehmen.

Am Vormittag des 23. April 1965, vor Beginn der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Biophysik, fand eine Feierstunde anlässlich der Fertigstellung des Neubaus des Instituts für Biophysik der Universität des Saarlandes statt, in welcher Herr Prof. Dr. B. RAJEWSKY, Direktor des Max Planck-Institutes für Biophysik in Frankfurt am Main den Festvortrag über "Strahlenbiophysik in Medizin und Forschung" hielt. Auf Beschluß des Senats der Universität des Saarlandes erhielt das neue Institut die verpflichtende Bezeichnung: "Boris Rajewsky-Institut". In Anbetracht der grundlegenden Bedeutung der Ausführungen von Herrn Prof. RAJEWSKY wurde sein Vortrag in das Bändchen aufgenommen und den Vorträgen der Tagung vorangestellt, ebenso findet sich im Anhang eine kurze Beschreibung des Aufbaues und der Einrichtung des neuen Institutes. Diese dürfte auch außerhalb der Fachkreise Interesse finden, da an anderen Universitäten ähnliche Institute entstehen sollen.

Möge die vorliegende Schrift eine nützliche Tradition einleiten, die darin bestehen sollte, daß die Ergebnisse der Tagungen der Deutschen Gesellschaft für Biophysik über den Kreis der Tagungsteilnehmer hinaus einer größeren Zahl von Wissenschaftlern, insbesondere auch der Nachbargebiete, zugänglich gemacht werden. Für die Entwicklung einer noch jungen Disziplin, wie der Biophysik, die Bindeglied sein soll zwischen der Physik, der Biologie und der Medizin, und die getrennte Forschungsrichtungen wieder zusammenführen will, ist eine solche Möglichkeit von entscheidender Bedeutung.

Dem Verlag Georg Thieme möchte ich für großzügiges Entgegenkommen, gewährte Hilfe und gute Ausstattung des Bandes herzlich danken.

Mitarbeiterverzeichnis

- BRETFELD, G., Dr. rer. nat., Institut für Biophysik der Universität des Saarlandes,
Boris-Rajewsky-Institut, Homburg/Saar
- DOSE, K., Priv.-Doz. Dr. rer. nat., Max-Planck-Institut für Biophysik,
Frankfurt a. M.
- ERNST, D., Dr., Institut für Strahlenbiologie der Technischen Hochschule Hannover
- FLEMMING, K., Prof. Dr. med., Heiligenberg-Institut, Institut für Experimentelle
Biologie, Heiligenberg, Kreis Überlingen/Bodensee
- FROBEN, F. W., Dr. rer. nat., Strahlenbiochemisches Laboratorium des Physiologisch-
Chemischen Institutes der Universität Göttingen
- GLUBRECHT, H., Prof. Dr. rer. nat., Direktor des Instituts für Strahlenbiologie der
Technischen Hochschule Hannover
- GRAUL, E. H., Prof. Dr. rer. nat. Dr. med., Direktor des Instituts für Strahlenbiologie
Medizinische Isotopenanwendung der Philipps-Universität Marburg/Lahn
- GRILLMAIER, R., Dr. rer. nat., Institut für Biophysik der Universität des Saarlandes,
Boris-Rajewsky-Institut, Homburg/Saar
- GRUNDNER, H. G., Dr. med., Abteilung für experimentelle Radiologie und Strahlen-
schutz, Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik der Universität Giessen
- HABERMEHL, A., Dipl.-Phys., Institut für Strahlenbiologie und Medizinische Isotopen-
anwendung der Philipps-Universität, Marburg/Lahn
- HAGEN, U., Priv.-Doz. Dr. med., Institut für Strahlenbiologie des Kernforschungs-
zentrums Karlsruhe
- HASL, G., Dipl.-Phys., Institut für Medizinische Strahlenforschung der Universität
Erlangen-Nürnberg, Erlangen
- HENKE, H., Dr. med., Frauenklinik der Universität Hamburg
- HEUSS, K., Dr. rer. nat., Max-Planck-Institut für Biophysik, Frankfurt a. M.
- JACOBI, W., Priv.-Doz. Dr. rer. nat., Leiter der Abt. Strahlenphysik am Hahn-
Meitner-Institut für Kernforschung, Berlin
- KAUL, A., Dr. rer. nat., Max-Planck-Institut für Biophysik, Frankfurt a. M.
- KECK, K., Dipl.-Chem., Radiologisches Institut der Universität Freiburg/Brsg.
- KELLERER, A. M., Dr. rer. nat., Strahlenbiologisches Institut der Universität München
- KOCH, R., Prof. Dr. med., Radiologisches Institut der Universität Freiburg/Brsg.
- KRÖGER, H., Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dr. med., Biochemisches Institut der Universität
Freiburg/Brsg.
- KÜNKEL, H. A., Prof. Dr. rer. nat., Direktor des Instituts für Strahlenbiologie der
Universität Hamburg
- LÖHR, E., Priv.-Doz. Dr. med., Städtische Krankenanstalten, Klinikum Essen der
Medizinischen Fakultät der Universität Münster, Essen-Holster-
hausen
- MÖNIG, H., Dr. rer. nat., Radiologisches Institut der Universität Freiburg/Brsg.

MOHRMANN, H., Dr. rer. nat., Strahlenbiochemisches Laboratorium des Physiologisch-Chemischen Institutes der Universität Göttingen

MUTH, H., Prof. Dr. rer. nat., Direktor des Instituts für Biophysik der Universität des Saarlandes, Boris Rajewsky-Institut, Homburg/Saar

OBERHAUSEN, E., Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dr. med., Institut für Biophysik der Universität des Saarlandes, Boris Rajewsky-Institut, Homburg/Saar

PAULY, H., Prof. Dr. med. Dr. rer. nat., Direktor des Instituts für Medizinische Strahlenforschung der Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

PORSTENDÖRFER, J., Dipl.-Phys., Institut für Biophysik der Universität Gießen

RAJEWSKY, B., Prof. Dr. phil. nat., Dr. med. h. c., Dr. med. h. c., Dr. med. et chirg. h. c., Dr. rer. hort. h. c., Dr. med. h. c., Direktor des Max-Planck-Instituts für Biophysik, Frankfurt a. M.

RAUSCH, L., Prof. Dr. med., Leiter der Abt. für Experimentelle Radiologie und Strahlenschutz, Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik der Universität Giessen

REDHARDT, A., Priv.-Doz. Dr. rer. nat., Max-Planck-Institut für Biophysik, Frankfurt a. M.

SIEBERT, W. Dipl.-Ing., Institut für Strahlenbiologie der Technischen Hochschule Hannover

SOMMERMEYER, K., Prof. Dr. rer. nat., Radiologisches Institut der Universität Freiburg/Brsg.

SCHMIDT, W. F., Dipl.-Phys., Institut für Biophysik der Freien Universität Berlin

SCHNEPEL, G. H., Radiologisches Institut der Universität Freiburg/Brsg.

SCHOFFA, G., Priv.-Doz. Dr. med., Physikalisches Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe

SCHUCHMANN, L., Dr. med., Biochemisches Institut der Universität Freiburg/Brsg.

TRAMS, A., Dr. med., Strahlenbiologisches Institut der Universität Hamburg

TROTT, K.-R., Dr., Strahlenbiologisches Institut der Universität München

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
B. RAJEWSKY, Strahlenbiophysik in Medizin und Forschung	1
H. MUTH/R. GRILLMAIER/E. OBERHAUSEN, Ergebnisse biophysikalischer Untersuchungen an Thorotrastpatienten und deren Bedeutung für die Festlegung maximal zulässiger Mengen von Radionukliden	10
R. GRILLMAIER/H. MUTH/E. OBERHAUSEN, Die Strahlenbelastung von Skelett und Lunge bei Thorotrastpatienten	18
E. OBERHAUSEN, Die Strahlendosis und deren zeitlicher Verlauf nach Inkorporation von Radium 226 und Radium 224 (Th X-Therapie)	22
¹³⁷ Cs BRETFFELD/H. MUTH/E. OBERHAUSEN, Allgemeine und organspezifische Cs-Retention bei Ratten nach einmaliger i. p. Injektion	26
A. KAUL/B. RAJEWSKY, Zur Frage der minimalen Schädigungsdosis durch Strahlung: Berechnung der Strahlendosis im Knochenmark und markfreien Skelett nach Inkorporation von kolloidalen ThO ₂ ("Thorotrast")	34
J. POKSTENDÖRFER, Radon 222- bzw. $\bar{\text{R}}$ adon 220- Diffusion in verschiedenen Substanzen	48
W. JACOBI, Die natürliche Strahleneinwirkung auf den Atemtrakt durch Inhalation von kurzlebigen Radon- und Thoron- Zerfallsprodukten	53
A. REDHARDT, Strahlenbiologische Anwendungen der Elektronenspinresonanzmethode	65
G. SCHOFFA, Diffusionskinetik bei Rekombination der strahlenerzeugten Radikale durch Strahlenschutzstoffe	76
H. MÖNIG/R. KOCH, Freie Radikale in uv- und röntgenbestrahlten schwefelhaltigen organischen Substanzen	77
H. MOHRMANN/F.W. FROBEN, Messung der Röntgenstrahlenwirkung auf die Systeme Eisen (II) / Eisen (III) und Hexacyanoferrat (II)/ Hexacyanoferrat (III) ..	84
A. M. KELLERER, Maximal zulässige Interpretation von Dosiswirkungsbeziehungen	91

K. SOMMERMEYER/G. H. SCHNEPEL, Die Inaktivierung des Pepsins durch Röntgenstrahlen in ihrer Abhängigkeit vom Wassergehalt und ihr Verhältnis in den ESR-Spektren des Pepsins	99
W. SIEBERT/K. DOSE, Aminosäure-Analyse als Hilfsmittel beim Nachweis der Strahlenwirkung auf Proteine	108
K. KECK/U. HAGEN, Über die Fluoreszenz von uv- und röntgenbestrahlten DNS-Lösungen.....	112
U. HAGEN/K. KECK/H. KRÖGER/L. SCHUCHMANN, Über die Strahlenempfindlichkeit der Desoxyribonukleinsäure in der Zelle	116
G. HASL/H. PAULY, Über den Kalium- und Natrium- Transport in Ehrlich-Ascitestumorzellen nach Röntgenbestrahlung	120
K. -R. TROTT, Strahlenwirkung auf Potential und Widerstand der Froschhaut ...	125
E. LÖHR, Die Enzymaktivität glykolytischer Fermente und der Gehalt an Adennukleotiden und Glutathion im bestrahlten Knochenmark der Ratte	130
K. FLEMMING, Zur Strahlenschutzwirkung von Pyrexal	138
H. G. GRUNDNER/L. RAUSCH, Weitere Studien über schnell ablaufende Erholungsvorgänge in röntgenbestrahlter Haut	141
K. HEUß, Zur Dosisleistungsabhängigkeit des akuten Strahlentodes bei der Maus	150
A. TRAMS/H. A. KÜNKEL/H. HENKE, Neuere Untersuchungen zur Mutagenität der Nitrose-Verbindungen	156
D. ERNST/H. GLUBRECHT, Untersuchungen zur Sterilisation von Kulturböden..	163
A. HABERMEHL/E. H. GRAUL, Zur Anwendung des Analogrechners in der biologischen und medizinischen Forschung	168
W. F. SCHMIDT, Zum Glycerin- Schutzeffekt bei der Inaktivierung von Hefezellen (Sacch. cer.) durch Röntgenstrahlen	177
H. MUTH, Das Institut für Biophysik der Universität des Saarlandes - Boris Rajewsky-Institut -	182

Maximal zulässige Interpretation von Dosiswirkungsbeziehungen

von A. M. Kellerer

Da man schon seit einem halben Jahrhundert nach den möglichen Interpretationen der Dosiswirkungsbeziehungen fragt, kann nicht versucht werden, in wenigen Minuten eine vollständige Antwort zu geben. Andererseits ist es von Vorteil, wenn die Darstellung einmal auf wenige Grundgedanken eingeengt wird.

Die folgenden Überlegungen beschränken sich auf alternative Effekte, d. h. auf Reaktionen des biologischen Objektes, von denen nur Eintritt oder Nichteintritt festgestellt werden. Ein Beispiel für ein alternatives Kriterium ist die Fähigkeit oder Unfähigkeit isolierter Säugetierzellen, *in vitro* nach Bestrahlung eine Kolonie bestimmter Größe zu bilden.

a) Die verschiedenen Möglichkeiten der Interpretation

Ausgangspunkt seien zwei beliebige der an Zellkulturen *in vitro* ermittelten Dosiswirkungsbeziehungen. Abb. 1a gibt eine von SINCLAIR (1) an Zellen des chinesischen Hamsters ermittelte Dosiswirkungskurve wieder; Abb. 1b stellt die Dosiswirkungskurve dar, die sich ergibt, wenn man eine synchronisierte Kultur derselben Zellen in der S-Phase des Generationszyklus bestrahlt (2). Auf alle interessanten Einzelheiten, mit denen man es bei den Versuchen zu tun hat, kann und braucht hier nicht

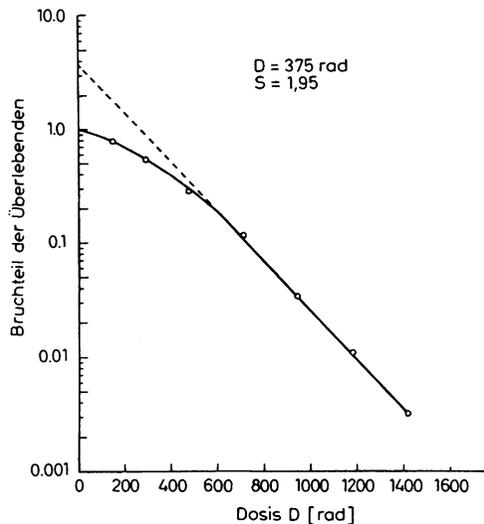


Abb. 1a. Inaktivierung isolierter Säugetierzellen durch Röntgenstrahlung. (Zellen aus dem Lungengewebe des chinesischen Hamsters; nach SINCLAIR (1)).

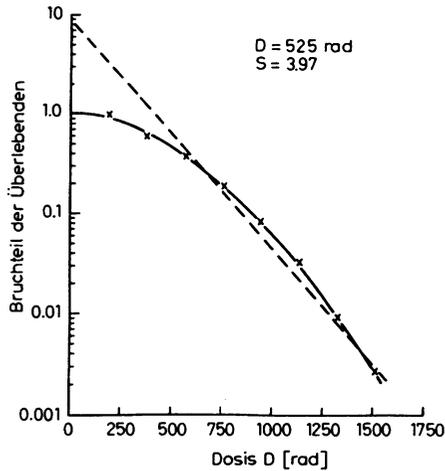


Abb. 1b. Inaktivierung isolierter Säugetierzellen durch Röntgenstrahlung. (Bestrahlung einer synchronisierten Kultur von Zellen des chinesischen Hamsters in der S- Phase; nach SINCLAIR u. MORTON (2)).

eingegangen zu werden. Es wird auch einfach angenommen, die von den Autoren aus den Versuchspunkten extrapolierte Kurve sei die tatsächlich gültige; die Konfidenzbe-
reiche der Kurve werden also nicht diskutiert.

Von der Treffertheorie her könnte man zumindest die Kurve der Abb. 1a als Mehr-
bereichskurve deuten. Man wird sicher nicht mehr so weit gehen, die Extrapolations-
nummer - sie ist an den Kurven eingezeichnet - als die Anzahl der empfindlichen Be-
reiche anzusehen; aber die Vorstellung mehrerer kritischer Bereiche wird doch wenig-
stens als ein heuristisches Prinzip gewählt. Auf diese Deutung stützen sich selbst noch
neuere Übersichtsarbeiten über die Strahlenzytologie (3).

Demgegenüber kann eine allgemeinere Darstellung der Treffertheorie zeigen, daß
nicht, wie es nach den einfachsten Ansätzen aussieht, eine endliche Extrapolationsnum-
mer auf einen Mehrbereichsansatz, eine unendliche Extrapolationsnummer dagegen
auf einen Mehrtrefferansatz hinweist. Die Unterscheidung solcher Ansätze auf Grund
der Form der Dosiswirkungskurve ist durchaus nicht möglich (4). Insbesondere kann
ein Einmünden der Dosiswirkungskurve in einen exponentiellen Teil auch Ausdruck ein-
es Gleichgewichts schädigender und rückläufiger Prozesse sein. Selbst rein exponen-
tielle Dosiswirkungsbeziehungen weisen nicht zwingend auf einen Eintreffermechanis-
mus hin, sie können auch bei 'disperser' Schädigung zustandekommen (5). Nur neben-
bei sei erwähnt, daß sich viele der in einen logarithmischen Teil übergehenden 'Schul-
terkurven' sehr gut durch eine logarithmische Normalverteilung annähern lassen.

Es gibt, kurz gesagt, eine große Anzahl von Faktoren, die die Dosiswirkungsbeziehung
beeinflussen, und in den möglichen Ansätzen stecken so viele freie Parameter, daß
ein bestimmter Ansatz im allgemeinen durch die Form einer Dosiswirkungsbeziehung
weder verifiziert noch falsifiziert werden kann. Dies wurde schon in den grundlegen-
den Arbeiten zur Treffertheorie betont (6). Es bleibt aber das Dilemma, daß man in

Ermangelung anderer Charakteristika doch die anfechtbaren Größen "Extrapolationsnummer" und "Trefferzahl" weiterbenützt.

Man kann eine bescheidenere Beschreibung der Dosiswirkungsbeziehungen wählen, indem man einfach feststellt: das Steilerwerden der Kurve in halblogarithmischer Darstellung ist Ausdruck einer Vorschädigung, auch der bei der betræffenden Dosis überlebenden Zellen. Die Steigung der Dosiswirkungsbeziehung in halblogarithmischer Darstellung gibt die Wirksamkeit eines Dosiselementes bei der jeweiligen Dosis an, d. h. den Bruchteil der jeweils Überlebenden, der durch eine zusätzliche Dosisseinheit inaktiviert wird. Man kann diese Größe als Inaktivierungsrate oder vielleicht besser als Reaktivität bezeichnen (5). Eine Dosiswirkungsbeziehung ist dann durch die Dosisabhängigkeit der Reaktivität gekennzeichnet. Dies ist zunächst nichts weiter als eine Beschreibung und hat mit einer Deutung noch nichts zu tun.

Verschiedene Deutungen bieten sich aber an. Man könnte das Ansteigen der Reaktivität mit der Dosis treffertheoretisch interpretieren, indem man annimmt, zur Auslösung des Testeffektes sei es nötig, daß eine gewisse kritische Schwelle der deponierten Energie im Objekt erreicht wird; der Anstieg der Reaktivität mit der Dosis zeige, wie die einzelnen Objekte immer stärker vorgeschädigt werden, so daß ein immer größerer Bruchteil der noch nicht irreversibel geschädigten in den kritischen Zustand kommt, in dem ein weiteres Absorptionsereignis hinreicht, den Effekt herbeizuführen.

Man kann aber auch mehr biologisch denken und von der Vorstellung ausgehen, daß jedes vitale Objekt eine inhärente Labilität besitzt, die auch spontan zum Versagen führen kann. Wird die Entgleisungswahrscheinlichkeit in der Mitose zu groß, so bringt die einzelne Zelle nur mehr selten eine Kolonie der gewünschten Mindestgröße hervor. Die Reaktivität ist dann als der Faktor anzusehen, der die Erhöhung der Versagenswahrscheinlichkeit pro Dosisseinheit bestimmt. Dies entspricht der von RAJEWSKY von Anfang an betonten Möglichkeit (6) eines "chemischen Treffers" oder, anders ausgedrückt, eines elementaren Vergiftungsvorganges in der Zelle.

Die Erhöhung der Reaktivität wäre dann als der Verlust einer Kompensationsfähigkeit des vitalen Systems gegenüber dem Strahleninsult anzusehen. Sicherlich sind eine Reihe sehr verschiedenartiger Faktoren für eine solche Kompensationsfähigkeit verantwortlich, und ihre Analyse ist eine biologische Aufgabe. Wenn man jedoch einmal ganz summarisch annimmt, die Kompensationsfähigkeit nehme exponentiell mit der Dosis ab, so erhält man Kurven, die mit manchen der an Zellkulturen beobachteten Dosiswirkungsbeziehungen gut übereinstimmen. Es sei nur nebenbei erwähnt, daß in neueren Arbeiten die sich ergebenden Formeln ganz ohne Kenntnis der theoretischen Ableitung allein durch den Vergleich verschiedener analytischer Ausdrücke mit experimentellen Daten postuliert wurden (1).

Grundsätzlich ist zu sagen, daß keine der erwähnten klassischen oder neueren Vorstellungen von vornherein auszuschließen ist. Für die eine oder die andere Deutung kann man sich im Einzelfall nur auf Grund zusätzlicher, über die Kenntnis der Form der Dosiswirkungsbeziehung hinausgehender Argumente entscheiden. Rein formal aus der Dosiswirkungsbeziehung ein bestimmtes der möglichen Modelle zu erschließen, ginge über die zulässige Interpretation hinaus.

Da keiner der möglichen Ansätze der allein oder allgemein gültige ist, muß es unbe-

frühdigend bleiben, Kenngrößen einer Dosiswirkungsbeziehung zu verwenden, die sich auf ein bestimmtes Modell beziehen. Es sind allerdings keine von den gebräuchlichen Ansätzen unabhängige, praktisch brauchbare Charakteristika bekannt. Solche Charakteristika lassen sich jedoch finden, wenn man die Dosiswirkungsbeziehung als die Verteilungsfunktion der Inaktivierungsdosis ansieht.

b) Die Dosiswirkungsbeziehung als Verteilungsfunktion der Inaktivierungsdosis

Ist $W(D)$ der Bruchteil der Population, der durch Zufuhr der Dosis D inaktiviert wird, so ist $W(D)$ die Wahrscheinlichkeit, daß eine zufällig aus der Population herausgegriffene Einheit nach der Dosis D vom Testeffekt betroffen wird. Nimmt man an, diese Wahrscheinlichkeit $W(D)$ steige mit wachsender Dosis monoton gegen den Wert 1 an, so hat $W(D)$ die Eigenschaft einer Verteilungsfunktion. Nimmt man weiter an, $W(D)$ sei differenzierbar, so kann man mit $w(D) = \frac{dW(D)}{dD}$ die zugehörige Wahrscheinlichkeitsdichte bezeichnen.

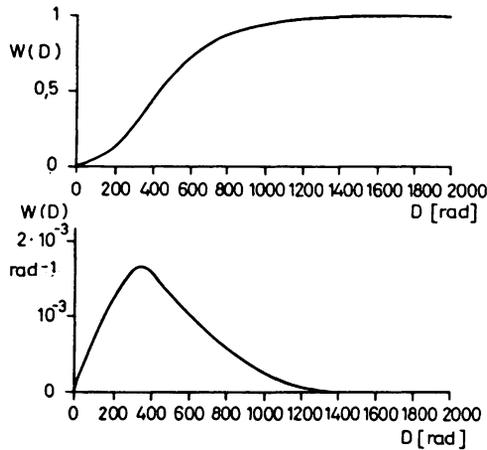


Abb. 2a. Verteilungsfunktion $w(D)$ der Inaktivierungsdosis und Wahrscheinlichkeitsdichte $w(D)$ der Inaktivierungsdosis zu der in Abb. 1a wiedergegebenen Dosiswirkungsbeziehung.

Mittlere Inaktivierungsdosis: $\bar{D} = 375 \text{ rad}$

Relative Steilheit: $S = 1,95$

In der Abb. 2 sind die Verteilungsfunktion $W(D)$ und die Wahrscheinlichkeitsdichte $w(D)$ der Inaktivierungsdosis für die beiden in Abb. 1 dargestellten Dosiswirkungsbeziehungen dargestellt. Grundlegende Charakteristika einer Verteilungsfunktion sind Mittelwert und Streuung. Der Mittelwert \bar{D} der Inaktivierungsdosis ist gleich dem ersten Moment:

$$\bar{D} = \int_0^{\infty} D \cdot dW(D) = \int_0^{\infty} D \cdot w(D) \cdot dD .$$

Die Streuung ist aus dem ersten und zweiten Moment der Verteilungsfunktion gebildet:

$$\sigma^2(D) = \int_0^{\infty} D^2 dW(D) - \bar{D}^2 = \int_0^{\infty} D^2 w(D) dD - \bar{D}^2 ;$$

sie ist umso größer, je mehr die Verteilungsfunktion von der Stufenform abweicht.

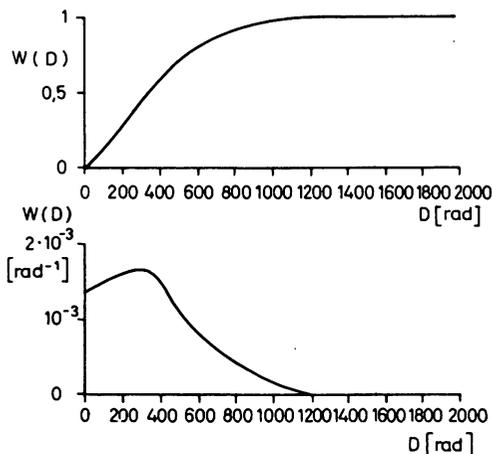


Abb. 2b. Verteilungsfunktion $w(D)$ der Inaktivierungsdosis und Wahrscheinlichkeitsdichte $w(D)$ der Inaktivierungsdosis zu der in Abb. 1b wiedergegebenen Dosiswirkungsbeziehung.

Mittlere Inaktivierungsdosis: $\bar{D} = 525 \text{ rad}$

Relative Steilheit: $S = 3,97$

Es soll hier jedoch vorgeschlagen werden, neben dem Mittelwert \bar{D} der Inaktivierungsdosis nicht die Streuung selbst, sondern eine von der Maßeinheit der Dosis unabhängige Größe zu benutzen. Eine geeignete Größe ist die folgende:

$$S = \frac{\bar{D}^2}{\sigma^2(D)} .$$

Dieses S ist umso größer, je näher die Dosiswirkungskurve der Stufenform ist; es sei daher als relative Steilheit bezeichnet. Für eine exponentielle Dosiswirkungsbeziehung ist - wie man leicht ableitet - die relative Steilheit S gleich 1; für eine "Schulterkurve" ist S größer als 1.

Denkt man sich eine Population identischer biologischer Einheiten und stellt man sich vor, die Strahlung wirke ganz gleichmäßig auf diese Einheiten, so könnte man eine stufenförmige Dosiswirkungskurve erwarten. Tatsächlich wird eine solche jedoch nie beobachtet. Es sei daher zunächst kurz auf die verschiedenen Faktoren eingegangen, die für die Abweichung der Dosiswirkungskurve von der Stufenform, d. h. für die Streuung der Inaktivierungsdosis, verantwortlich sind. Die drei hauptsächlichen Faktoren sind:

1. Biologische Variabilität
2. Mikroskopische Schwankungen in der Verteilung der absorbierten Energie
3. Stochastische Natur der vitalen Prozesse.

Jede Population vitaler Einheiten weist eine "biologische Variabilität" auf, einige Einheiten sind der Strahlung gegenüber empfindlicher, andere unempfindlicher. Dies führt zu einer Streuung der Inaktivierungsdosis.

Darüberhinaus ist bei gegebener Dosis der Betrag der im Kern oder an anderen subzellulären Strukturen absorbierten Energie eine zufällige Größe; also kann auch aus diesem Grunde der Effekt nicht an allen Einheiten bei Überschreitung ein und derselben Dosis eintreten. Die räumlichen Schwankungen der Energiedeposition bewirken also ebenfalls eine Verschleifung der Stufenform der Dosiswirkungskurve. Diese Faktoren sind in der Literatur ausführlich diskutiert als die beiden gegensätzlichen Aspekte, auf die sich die Argumente für und wider die Treffertheorie stützen.

Doch selbst wenn man von biologischer Variabilität und inhomogener Verteilung der absorbierten Energie absieht, ist noch nicht unbedingt eine stufenförmige Dosiswirkungsbeziehung zu erwarten. Auch bei gegebener Ausgangslage unterliegt das Verhalten einer biologischen Einheit stets einer gewissen Unbestimmtheit. Man kann von der Stochastik der vitalen Prozesse sprechen, denn das nie exakt verfolgbare Wechselspiel der zahlreichen Komponenten eines komplexen biologischen Systems untereinander und mit den milieubestimmenden Faktoren erlaubt grundsätzlich keine anderen als statistische Aussagen über die vitalen Abläufe.

Bei der Interpretation der Dosiswirkungskurven ist also stets an den gemeinsamen Einfluß der biologischen Variabilität, der Stochastik der vitalen Prozesse und der Inhomogenität der mikroskopischen Verteilung der absorbierten Energie zu denken.

Bei Effekten an größeren biologischen Objekten wie z. B. multizellulären Organismen steht die biologische Variabilität und bei der Bestrahlung submikroskopischer Einheiten wie Phagen oder Viren oder genetischer Strukturelemente die Inhomogenität der Energieabsorption im Vordergrund. Im allgemeinen jedoch - und dies gilt insbesondere bei der Strahlenwirkung auf die Zelle - ist der Einfluß der drei möglichen Faktoren nicht zu trennen. Man hat sich daher zunächst auf die Angabe der beiden Größen \bar{D} und S und auf eine sehr allgemeine Deutung zu beschränken. \bar{D} ist die im Mittel zur Inaktivierung nötige Dosis; und der gemeinsame Einfluß der zufälligen Faktoren ist umso größer, je stärker die Inaktivierungsdosis um diesen Wert schwankt, d. h. je kleiner die relative Steilheit ist. In der Bescheidenheit dieser Interpretation ist keine Schwäche der gewählten Kenngrößen \bar{D} und S zu sehen, denn es zeigt sich dadurch nur, daß diese Größen nicht an ein bestimmtes Modell gebunden sind. Da \bar{D} und S durch die beiden ersten Momente der Dosiswirkungsbeziehung gegeben sind, haben sie neben ihrer prinzipiellen Bedeutung auch den praktischen Vorteil, daß sie durch die Reaktion der gesamten Population und nicht, wie etwa die Extrapolationsnummer, allein durch das Verhalten eines kleinen Bruchteils der Population bestimmt sind. Obwohl die Dosiswirkungsbeziehung der Abb. 1b bzw. 2b sehr exakt bestimmt ist, ist die Berechnung der Extrapolationsnummer und selbst die Feststellung, ob eine solche existiert, nicht möglich; die Größe S dagegen kann ohne weiteres berechnet werden, sie hat den Wert $S = 3,97$.

Tatsächlich erlaubt die Größe S jedoch auch eine nähere Deutung, nämlich eine Aussage über die Anzahl der zum Strahleneffekt zusammenwirkenden Absorptionsergebnisse. Obwohl diese Aussage hier weder bewiesen noch hinreichend erläutert werden kann, sei sie doch angeführt.

Aus der Streuung der Inaktivierungsdosis ist grundsätzlich nicht auf den Einfluß der trefferartigen Natur der Strahlenwirkung zu schließen, da ja auch biologische Variabilität und Stochastik der vitalen Prozesse für diese Streuung verantwortliche sein können. Ein Schluß in umgekehrter Richtung allerdings ist möglich. Man kann zeigen, daß die Verwendung der Größe S eine Verallgemeinerung des Vorschlages von SOMMERMEYER (7) ist, die sogenannte scheinbare Trefferzahl als Charakteristikum einer Dosiswirkungsbeziehung zu verwenden.

Ohne Rücksicht auf den Mechanismus der Strahlenwirkung gilt folgender Satz:

Ist S die relative Steilheit einer Dosiswirkungsbeziehung, so müssen im Mittel wenigstens S statistisch unabhängige Absorptionsergebnisse zusammenwirken, um den Testeffekt auszulösen.

Die Anzahl der nötigen Absorptionsergebnisse kann wesentlich größer als S sein; sie ist insbesondere dann größer als S , wenn die Faktoren biologische Variabilität und Stochastik der vitalen Prozesse eine Rolle spielen. Die Anzahl S ist jedoch eine absolute untere Schranke, die sich rein formal aus der Gültigkeit der Dosiswirkungsbeziehung ergibt.

Der Beweis dieses Satzes ist involviert, stützt sich aber auf keine Annahme über den Mechanismus der Strahlenwirkung oder die Art der bestrahlten Objekte, sondern benutzt lediglich die Tatsache, daß man es bei der Energiedeposition im biologischen Objekt mit einem Poissonprozeß zu tun hat.

Ähnlichkeiten mit treffertheoretischen Aussagen sollten nicht zu einer Identifizierung der Gedankengänge führen. S ist keine "Trefferzahl", sondern ist lediglich eine formal abgeleitete untere Schranke für die im Mittel nötige Anzahl der Absorptionsergebnisse. Da der obige Satz allgemein gilt, darf er natürlich nicht im Widerspruch zu den treffertheoretischen Modellen stehen, denn diese sind, wenn sie auch praktisch nicht verwirklicht sind, immerhin prinzipiell möglich. Insbesondere ist für Gammaverteilungen, d. h. für die sogenannten "Mehrtrefferkurven", der Wert S gleich der sogenannten Trefferzahl. Zur Berechnung von S ist nur die Kenntnis der beiden ersten Momente der Dosiswirkungsbeziehung nötig, dies zeigt, daß sogar innerhalb des treffertheoretischen Formalismus die Größe S von praktischem Wert ist.

Ersetzt man in obigem Satz das Wort Absorptionsergebnis durch Giftmolekül, so ist der Satz auf die in der Toxikologie beobachteten Dosisbeziehungen anzuwenden, spricht man von der Absorption einzelner Photonen, so läßt sich die Beziehung auf die Versuche zur Bestimmung der Anzahl der für einen Lichteindruck nötigen Photonen anwenden.

Als ein historisches Beispiel aus der Strahlenbiologie könnte man die unmittelbare Abtötung von Colpidium Colpoda durch Röntgenstrahlung benutzen. CROWTHER (8) deutete die von ihm erhaltene Dosiswirkungskurve durch einen 49-Treffer-Vorgang. Wie RAJESKY (6) betont, ist diese Interpretation haltlos; eine der Normalverteilung so nahe Kurve wie die von CROWTHER abgeleitete kann ebensogut durch biologische Variabilität gedeutet werden. Der obige Satz erlaubt aber eine präzise Aussage. Der Wert der relativen Steilheit S ist etwa gleich 50, also müssen im Mittel wenigstens 50 Absorptionsergebnisse zum Strahleneffekt zusammenspielen. Die tatsächlich nötige Anzahl ist vermutlich sehr viel größer; 50 aber ist eine absolute untere Schranke, die sich rein formal aus der Dosiswirkungsbeziehung ergibt.

Das ist eine auch biologisch interessante Aussage.

Die in Abb. 1 und 2 dargestellten Dosiswirkungsbeziehungen haben eine mittlere Inaktivierungsdosis \bar{D} von 375 bzw. 525 rad, und eine relative Steilheit von 1,95 bzw. 3,97. In der S-Phase müssen also im Mittel mindestens 4 Absorptionseignisse zusammenwirken, um eine Zelle zu inaktivieren. Da in diesem Fall biologische Variabilität und stochastische Natur der vitalen Prozesse auch eine Rolle spielen, kann man schließen, daß die tatsächliche nötige Anzahl größer als 4 ist.

Zum Abschluß dieses sehr summarischen Überblicks sei noch darauf hingewiesen, daß man, in Analogie zu diesen Überlegungen über die Mindestzahl der zusammenwirkenden Absorptionseignisse, aus der Dosiswirkungskurve auch eine untere Schranke für die Ausdehnung der empfindlichen Bereiche erschließen kann (9). Man muß dazu die lokalen Schwankungen der absorbierten Energie in Relation zur Streuung der Inaktivierungsdosis setzen. Die Bestimmung der Verteilungen der lokalen Energiedichte erfordert ausgedehnte numerische Berechnungen. Es sei hier lediglich das Ergebnis erwähnt, daß bei Inaktivierung von Säugetierzellen in vitro mehrere Absorptionseignisse über μ -Distanzen zusammenwirken.

Literatur

- (1) SINCLAIR, W. K. : Panel on Biophysical Aspects of Radiation Quality. Vienna, March 1965; to be published by IAEA, Vienna
- (2) SINCLAIR, W. K. , R. A. MORTON: Biophys. J. 5 (1965), 1
- (3) ROBINSON, J. E. : In: The Science of Ionizing Radiation. p. 240. Ed. by L. E. ETTER, Springfield, Ill.
- (4) KELLERER, A. , O. HUG: Biophysik 1(1963), 33-50
- (5) HUG, O. , A. KELLERER: Biophysik 1 (1963), 20-32
- (6) RAJEWSKY, B. : In: Zehn Jahre Forschung auf dem physikalisch-medizinischen Grenzgebiet. Thieme, Leipzig 1931
- (7) SOMMERMEYER, K. : In: F. DESSAUER, Quantenbiologie. 2. Aufl., hsg. u. erg. von K. SOMMERMEYER, Springer, Berlin-Heidelberg-Göttingen 1964
- (8) CROWTHER, J. A. : Proc. Roy. Soc. B 100 (1926), 390
- (9) HUG, O. , A. KELLERER: Stochastik der Strahlenwirkung. Springer, Berlin-Heidelberg-Göttingen 1966