

BERICHTE

DER

PHYSIKALISCH-MEDIZINISCHEN GESELLSCHAFT ZU WÜRZBURG

GEGRÜNDET 1849 VON
A. KÖLLIKER, F. RINECKER, J. SCHERER, R. VIRCHOW
UND ANDEREN

SCHRIFTFLEITUNG
K. HEMPEL H. L. DU MONT

ZU IHREN MITGLIEDERN GEHÖRTEN:
E. v. BERGMANN, TH. BOVERI, F. BRAUN, E. BUCHNER, E. BUMM, S. RAMON y CAJAL, V. CARUS,
R. CLAUDIUS, W. EINTHOVEN, A. FICK, EMIL FISCHER, M. v. FREY, C. GEGENBAUR, C. GERHARDT,
C. GOLGI, J. HENLE, M. HOFMEIER, HERZOG KARL THEODOR v. BAYERN, E. KLEES, F. KOHL-
RAUSCH, A. v. KÖLLIKER, GREGOR KRAUS, O. KÜLPE, A. KUNDT, A. KUSSMAUL, W. O. v. LEUBE,
E. LEYDIG, PRINZ LUDWIG FERDINAND v. BAYERN, M. PETTENKOFER, Gg. QUINCKE, F. v. RECK-
LINGHAUSEN, G. RETZIUS, F. v. RINECKER, W. C. RÖNTGEN, J. v. SACHS, F. V. SCANZONI,
J. SCHERER, O. SEIFERT, C. SEMPER, C. TH. v. SIEBOLD, PH. STÖHR, C. v. TEXTOR, A. v. TRÖLTSCHE,
C. THIERSCH, R. VIRCHOW, R. v. WELZ, W. WIEN, J. WISLICENUS

NEUE FOLGE · BAND 82

Ziedses Des Plantes Medaillen



W. C. RÖNTGEN

LEGTE AM 28. 12. 1895 DER GESELLSCHAFT DIE ERSTE MITTEILUNG
DER VON IHM ENTDECKTEN STRAHLEN VOR

WÜRZBURG

VERLAG DER PHYSIK.-MED. GESELLSCHAFT

Druck: Schmitt und Meyer, Würzburg

1974

Physikalisch-Medizinische Gesellschaft zu Würzburg

(PHYSICO - MEDICA)

Vorsitzender

Prof. Dr. M. Lindauer 87 Würzburg
Zoologisches Institut II der
Universität
Röntgenring 10

Schriftführer

Prof. Dr. H. L. du Mont 87 Würzburg
Josef Schneider Straße 2
Chirurgische Universitätsklinik
privat: Bohlleitenweg 13

für die medizinische Sektion

Prof. Dr. Dr. K. Hempel 87 Würzburg
Versbacher Landstraße 5
Institut für medizinische Strah-
lenkunde der Universität

Kassenwart

Priv.Do. Dr. H. Henrich 87 Würzburg
Röntgenring 9
Physiologisches Institut der
Universität

Bankverbindung: Bayerische Vereinsbank Würzburg Kto.Nr. 114 87 96

Postscheckkonto der Bayer. Vereinsbank: Nürnberg 655-855

INHALTSVERZEICHNIS

GESELLSCHAFTSJAHR 1973/74

(1. Vorsitzender: Wintersberger)

		Seite
<u>Sitzung 9. November 1973</u>		
H. SCHOECK	Zur Anthropologie des Leistungsverhaltens in der heutigen Gesellschaft	-
<u>Sitzung 30. November 1973</u>		
H. -J. P. EWERT	Neurobiologische Grundlagen der Lokalisation und Identifikation von Umweltreizen	-
 <u>Medizinische Sektion (Vorsitzender: K. Hempel)</u>		
<u>Sitzung 22. November 1973</u>		
G. HERTEL	Epidemiologische Aspekte der Syringomyelie	1
<u>Sitzung 8. Dezember 1973</u>		
B. FRIEDRICH	Experimentelle Untersuchungen zur posttraumatischen Osteomyelitis	5
W. PROTTE	Endoskopische Darstellung des Kleinhirnbrückenwinkels auf einem transpyramidalen Zugangsweg	15
<u>Sitzung 17. Januar 1974</u>		
B. MAURER-SCHULTZE	Voraussetzungen für eine Zellzyklusphasenspezifische Therapie von Tumoren	21
D. WIEBECKE	Gewinnung und therapeutische Anwendung von Blutkomponenten	25
<u>Sitzung 31. Januar 1974</u>		
R. GOSSRAU	Zur Enzymhistochemie resorbierender Oberflächen in Darm und Niere	41
K. FLEISCHER	Zur Beeinflussung der exokrinen Pankreasfunktion durch Antibiotika	45

Sitzung 7. Februar 1974

Seite

J. WALTER	Kann das Franksche EKG die konventionelle Elektrokardiographie ersetzen?	53
H. KORR	Autoradiographische Untersuchungen zur Proliferation der Neuroglia im Gehirn erwachsener Mäuse	61

GESELLSCHAFTSJAHR 1974/75

(1. Vorsitzender: Lindauer)

Sitzung 25. April 1974

W. KLEY	Schwierigkeiten der operativen Behandlung von Fehlbildungen des äußeren und mittleren Ohres	69
---------	---	----

Sitzung 2. Mai 1974

K. H. VOSTEER	Überlegungen zur Krebsbehandlung in der Hals-Nasen-und Ohrenheilkunde	-
---------------	---	---

Sitzung 9. Mai 1974

V. BLÜM	Zur hormonalen Steuerung des Verhaltens: Brutpflege bei Fischen unter dem Einfluß von Prolaktin	89
---------	---	----

Sitzung 30. Mai 1974

A. WESSING	Untersuchungen zur Funktion der Nierentubuli (Malpighische Gefäße der Insekten)	101
------------	---	-----

Sitzung 6. Juni 1974

H. PAULI	Elementare Mechanismen der biologischen Strahlenwirkung	-
----------	---	---

Sitzung 27. Juni 1974

B. RENSCH	Begriffsbildung und Planhandlungen bei Tieren	111
-----------	---	-----

Sitzung 4. Juli 1974

SZÉKELY	Morphologie und Physiologie neuronaler Schaltsysteme	125
---------	--	-----

Medizinische Sektion (Vorsitzender: K. Hempel)

	Seite
<u>Sitzung 30. April 1974</u>	
J. BOCKEMÜHL	Die Bedeutung und Epidemiologie von <i>Vibrio parahaemolyticus</i> als Erreger choleriformer Gastroenteritisefälle während der Cholera-Epidemie in Togo (Westafrika) 139
S. ZEHM	Die Rehabilitation von operativen Defekten im Gebiete der oberen Luft- und Speisewege 143
<u>Sitzung 7. Mai 1974</u>	
D. BRACHTEL	Blutdruckverhalten und Nierenfunktion bei Galactosamin induzierter experimenteller Leberschädigung 149
H. FELDMANN	Frontobasale Verletzungen 155
<u>Sitzung 16. Mai 1974</u>	
J. KULT	Wertigkeit der Spurenproteine in der nephrologischen Diagnostik 161
A. M. KELLERER	Zur Wirkung kleiner Dosen ionisierender Strahlung 177
<u>Sitzung 7. Juli 1974</u>	
S. R. WULLSTEIN	Die Cholesteatomtheorien gewertet mit Hilfe mikrochirurgischer Befunde 191
H. LENZ	Über die kryochirurgische Behandlung des Morbus-Rendu-Osler-Weber im Hals-Nasen-Ohren-Bereich 205
W. ZILLY	Toleranz von Digoxin und Methyl-digoxin bei Leberkranken 221
<u>4. Oktober 1974</u>	
Verleihung der ZIEDESSES DES PLANTES Medaillen	
aus der MAIN-POST, Wbg.	Hilfen für Ärzte und Patienten 235
M. LINDAUER	Laudation für William H. OLDENDORF (Los Angeles, USA) und Godfrey N. HOUNSFIELD (Hayes, England) 237
W. H. OLDENDORF	An early attempt at radiographic Transmission Section Scanning 239
MITGLIEDERLISTE	251

A. M. KELLERER

ZUR WIRKUNG KLEINER DOSEN IONISIERENDER STRAHLUNG

(Radiological Research Laboratories Columbia University,
New York)

vorgetragen am 16. Mai 1974

Durch die Entwicklung nuklearer Technologie, die Ausdehnung nuklearmedizinischer Methoden und die Einführung neuartiger, hochenergetischer Strahlenquellen für die Therapie sind Probleme des Strahlenschutzes in den Vordergrund allgemeiner Diskussion berückt.

Gleichzeitig hat die Frage der Wirksamkeit kleiner Strahlendosen erneut Bedeutung im Hinblick auf die noch immer unverstandenen Mechanismen der Strahlenwirkung auf die Zelle gefunden. Es handelt sich hier um eine alte Frage, eine Frage, die sich gerade vor der Physikalisch-Medizinischen Gesellschaft zu Würzburg bereits im Jahre 1895 stellte. Die Antwort ist wenigstens teilweise neuartig, läßt sich aber auch da, wo sie neuartig ist, am besten auf dem Hintergrund früherer Interpretationen verstehen.

Das Trefferprinzip in der Strahlenbiologie

Schon in den ersten mikrobiologischen Studien mit ionisierenden Strahlen erhielt man Dosiswirkungsbeziehungen, die in charakteristischer Weise von den von der Toxikologie her vertrauten Relationen abwichen (13, 20, 21). Solche an Viren, jedoch auch an gewissen Bakterien gewonnenen Überlebenskurven entsprechen einer exponentiellen Abhängigkeit der Überlebenswahrscheinlichkeit, $S(D)$, von der Strahlendosis, D :

$$S(D) = e^{-\alpha D}$$

Diese Relation ist dadurch gekennzeichnet, daß durch ein gleiches Dosisinkrement stets ein gleicher Bruchteil der noch überlebenden

Objekte abgetötet wird. Dementsprechend und in Analogie zum radioaktiven Zerfall wurden daher diese Kurven dadurch gedeutet, daß in der bestrahlten Zelle keine allmähliche Akkumulation des Strahlenschadens eintrete, sondern daß die Zelle durch ein einziges kritisches Zufallsereignis, einen Treffer, abgetötet werde. Während DESSAUER (6) das Treffereignis als Punktwärme charakterisierte, setzte es CROWTHER (5) mit dem Auftreten einer einzelnen Ionisation in der bestrahlten Zelle gleich. Spätere Arbeiten an Enzymen, an Viren und auch Bakterien bestätigten diese Interpretation. Die Erkenntnis, daß sich in der Strahlenwirkung auf die Zelle ein einzelnes quantenmechanisches Elementarereignis in einem makroskopischen Effekt, nämlich dem Ausfall der Zelle, äußern kann, erklärt die besondere Faszination, die die Strahlenbiologie von Anfang an für den Physiker hatte.

Die Erfolge der Treffervorstellung führten zu dem Versuch, das Trefferprinzip auch auf kompliziertere Kurvenverläufe, nämlich diejenigen Dosiswirkungskurven anzuwenden, die den von der Toxikologie her vertrauten sigmoiden Verlauf haben. Man nahm an, daß solche Kurven, die sich mit wachsender Dosis allmählich aufsteilen, durch die Akkumulation mehrerer Trefferereignisse - bis hin zu einer kritischen Schwelle - erklärbar sind. Auf dieser Annahme wurde der ausgedehnte mathematische Formalismus der Mehrtreffertheorie aufgebaut. Aus diesem Formalismus ergeben sich Kurvenverläufe, die mit fast allen experimentell erhaltenen Daten in Übereinstimmung gebracht werden können. Solche formale Übereinstimmung hat jedoch nicht zu neuen Einsichten über die Mechanismen der Strahlenwirkung auf die Zelle geführt. Heute verstehen wir, daß dies nicht anders sein konnte, da einige für die zelluläre Strahlenwirkung entscheidende Faktoren in der mathematischen Behandlung unberücksichtigt blieben. Abgesehen davon, daß in der Mehrtreffertheorie nur einige ganz willkürlich herausgegriffene statistische Modelle behandelt wurden, kam die Beschränkung

vor allem dadurch zustande, daß keinerlei Zufallsfaktoren, außer denjenigen der Energiedeposition, berücksichtigt wurden. Daß die Zelle ihrer Natur nach eine inhärente Labilität aufweist und daher, insbesondere in kritischen Phasen wie etwa der Mitose, versagen kann (8), wurde nicht berücksichtigt. Auch die biologische Variabilität, beispielsweise die Verteilung einer bestrahlten Population über die verschiedenen Phasen des Zellzyklus, wurde stets nur als Korrektur nachträglich berücksichtigt. Vor allem aber versagt die formale Mehrtreffertheorie bereits in der Behandlung des einen Faktors, den sie allein zur Klärung der Dosiswirkungsbeziehung heranzieht. Die mathematische Behandlung geht nämlich von der Annahme gleicher und statistisch unabhängiger Trefferereignisse aus. Diese Annahme ist jedoch nur in dem Grenzfall der Wirkung locker ionisierender Strahlen auf einfachste biologische Objekte, wie z.B. Viren, anwendbar.

Für die Strahlenwirkung auf die Säugetierzelle ist zwar die Trefferatur der Energiedeposition durch einzelne ionisierende Teilchen von größter Bedeutung; diese Energiedeposition erfolgt jedoch in so komplizierten mikroskopischen Mustern, daß sich in jüngsten Jahren ein eigener Zweig der biophysikalischen Strahlenkunde, nämlich die sogenannte Mikrodosimetrie, um dieses Problem entwickelt hat.

Das Konzept der Mikrodosimetrie

Alle ionisierenden Strahlen wirken durch die gleichen elementaren Mechanismen, nämlich durch die Loslösung von Elektronen aus dem Molekularverband. Elektronen oder schwerere geladene Teilchen rufen die Ionisationen direkt längs ihrer Bahn durch Stoß mit den Elektronen des durchstrahlten Gewebes hervor. Ungeladene Teilchen, wie Photonen oder Neutronen, übertragen zunächst ihre Energie an geladene Teilchen und rufen dann indirekt durch diese geladenen Teilchen den Großteil der Ionisationen hervor. Die unter-

schiedliche Wirksamkeit der einzelnen Strahlenarten geht nicht auf unterschiedliche physikalische Elementarereignisse, sondern auf das unterschiedliche mikrogeometrische Muster zurück, in dem die Ionisationen erfolgen. Je langsamer geladene Teilchen sind, desto dichter folgen die längs ihrer Bahn erzeugten Ionisationen aufeinander. In erster Annäherung pflegt man eine Strahlenart durch die mittlere pro Weglängeneinheit der Teilchen abgegebene Energie zu charakterisieren (9). Für schnelle Elektronen ist dieser sogenannte lineare Energietransfer (LET) etwa $0,2 \text{ keV}/\mu\text{m}$; dies entspricht etwa 20 Ionisationen beim Durchqueren des Zellkerns. Die durch Neutronen losgeschlagenen Atomkerne, dies sind zum größten Teil Protonen, können jedoch Hunderte oder auch Tausende von Ionisationen beim Durchqueren des Zellkerns hervorrufen. Der maximale LET für Protonen ist nahezu $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$, also 500 mal größer als der schneller Elektronen. Der Begriff des LET ist nur für grobe Näherungen brauchbar; in Wirklichkeit haben die Bahnsuren ionisierender Teilchen eine sehr komplizierte Struktur. Es ist daher zweckmäßiger, direkt von der in gewissen Zellbereichen deponierten Energie und von den zugehörigen Wahrscheinlichkeitsverteilungen auszugehen, anstatt die Berechnung auf idealisierte Bahnsuren zu beziehen (13, 7).

Die Mikrodosimetrie geht von der Überlegung aus, daß die Dosis lediglich als Erwartungswert der in einem gewissen Bereich deponierten Strahlungsenergie geteilt durch die Masse des Bereiches definiert ist. Der Strahlenschaden in der Zelle ist jedoch allein durch die tatsächlich in der Zelle deponierte Energie bestimmt, und man hat es daher mit der der Dosis entsprechenden Zufallsvariablen zu tun. Diese Zufallsvariable wird als spezifische Energie, z , bezeichnet (10, 11). Sie ist definiert als Verhältnis der in einem gewissen Bereich deponierten Energie, E , zur Masse dieses Bereiches, m :

$$z = E/m$$

Vor allem wenn man es mit kleinen, subzellulären Bereichen oder mit dicht ionisierenden Strahlen zu tun hat, können die Werte der spezifischen Energie sehr beträchtlich von der Dosis, D , abweichen. Beispielsweise werden bei einer α -Strahlendosis von 10 rad 9 von 10 Zellen keinerlei Energiedeposition erleiden, während eine von 10 Zellen eine Energiedeposition erfährt, die im Durchschnitt 100 rad entspricht. Für alle Strahlenarten und alle Bereichsgrößen ist es jedoch charakteristisch, daß die statistischen Schwankungen bei weitem die Fluktuationen übertreffen, die sich ergeben müßten, wenn Ionisationen in der einfachen Weise zufällig verteilt wären, wie es bei UV-Strahlen der Fall ist.

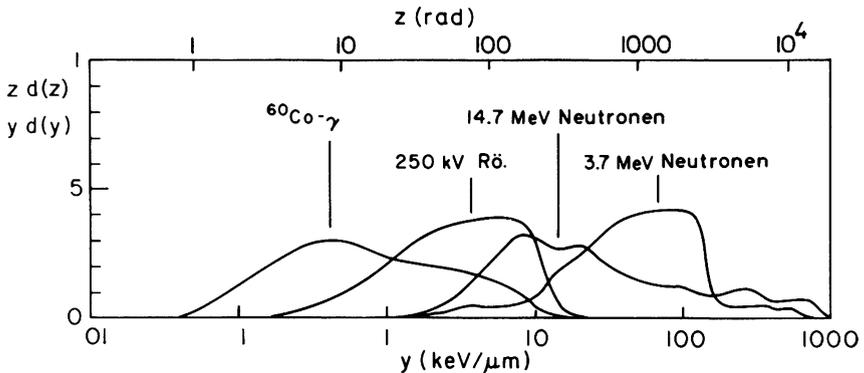


Abb. 1: Wahrscheinlichkeitsverteilungen der durch einzelne geladene Teilchen erzeugten Inkremente von z und y in einem kugelförmigen Gewebsbereich von $1 \mu\text{m}$ Durchmesser (12).

Die Abbildung 1 gibt Beispiele für die Wahrscheinlichkeitsverteilungen der durch einzelne ionisierende Teilchen hervorgerufenen spezifischen Energie in einem Gewebsbereich von $1 \mu\text{m}$ Durchmesser an. Zum Vergleich ist in dieser Darstellung auch eine andere

mikrodosimetrische Größe angegeben, die das statistische Analogon des linearen Energietransfers ist. Dies ist die sogenannte lineale Energiedichte, y ; diese Größe ist definiert als absorbierte Strahlenenergie geteilt durch den mittleren Durchmesser des Bezugsbereiches (10, 11). Die Darstellung zeigt, daß die dicht ionisierenden Neutronen Einzelereignisse hervorrufen, welche die der Röntgenstrahlen um Größenordnungen übertreffen. Es ist jedoch bemerkenswert, daß auch bei locker ionisierender Strahlung sich ein äußerst breites Spektrum ergibt, das sich von sehr kleinen Einzelereignissen bis hin zu hohen Werten von z erstreckt, die Hunderten von Ionisationen im Bezugsbereich entsprechen. Diese sehr ausgeprägten statistischen Schwankungen und die außerordentlichen Unterschiede zwischen den verschiedenen Strahlenarten sind der Grund dafür, daß in der Strahlenbiophysik die Zufallsvariablen z und y als wesentliche Grundgrößen eingeführt wurden (10). In der Physik hat man es an sich häufig mit zufälligen Größen zu tun, jedoch lassen sich im allgemeinen die statistischen Schwankungen durch elementare Korrekturen berücksichtigen. Demgegenüber spielen in der Biophysik der Strahlenwirkung die statistischen Schwankungen die entscheidende Rolle; sie allein sind für die bemerkenswerten Wirkungsunterschiede der verschiedenen Arten ionisierender Strahlen verantwortlich.

Die Wahrscheinlichkeitsverteilungen der spezifischen Energie können für die verschiedenen Strahlenarten experimentell bestimmt werden. Man benützt dafür mit gewebeäquivalentem Gas gefüllte, kugelförmige Proportionalzähler (3, 14). Die Spektren können jedoch auch theoretisch, allerdings mit beträchtlichem numerischen Aufwand, abgeleitet werden (8, 4).

Bereits LEA (13) zeigte, daß bei der Erzeugung dizentrischer Chromosomen durch ionisierende Strahlung die Ausbeute dem Quadrat der tatsächlichen in kritischen Bereichen der Zelle deponierten Energie proportional ist. Jedoch erhält man auch in solchen Fällen

nicht eine quadratische Abhängigkeit des Effektes von der Dosis. Dies liegt daran, daß wegen der durch einzelne geladene Teilchen in der Zelle ausgelösten Ionisationsgruppen auch bei kleinster Dosis beträchtliche Energiekonzentrationen auftreten. Die mathematische Analyse zeigt (12), daß der quadratischen Abhängigkeit des Effektes, E , von der spezifischen Energie:

$$E = k z^2$$

eine linear-quadratische Abhängigkeit von der Dosis, D , entspricht:

$$E = k (\xi D + D^2).$$

Dabei ist von besonderer Bedeutung, daß die Größe ξ der mittleren durch ein geladenes Teilchen in der Zelle hervorgerufenen spezifischen Energie entspricht. Diese Größe kann also mikrodosimetrisch bestimmt werden; wenn man die Ausdehnung der kritischen Bereiche der Zelle kennt, so kann man die relative Größe der linearen und der quadratischen Komponente in der Dosiswirkungsbeziehung voraussagen.

Die linear-quadratische Dosiswirkungsbeziehung

Es hat sich in den letzten Jahren ergeben, daß die linearquadratische Abhängigkeit des zellulären Strahleneffektes von der Dosis überraschend weite Gültigkeit für die verschiedensten an Eukaryoten beobachteten Strahleneffekte hat (12). Mit besonderer Genauigkeit ist dies für die Erzeugung von Chromosomenaberrationen und für verschiedene Mutationen nachgewiesen worden.

Abbildung 2 zeigt als Beispiel die Dosisabhängigkeit von rosa Mutationen in den Staubfädenhaaren von *Tradescantia* (19). Wenn man von der bei hoher Dosis durch Zelltötung bedingten Sättigung absieht, so erhält man für Röntgenstrahlen einen quadratischen Verlauf im mittleren Dosisbereich und einen linearen Verlauf bei kleinen Dosen. Die lineare und die quadratische Komponente sind gleich bei einer

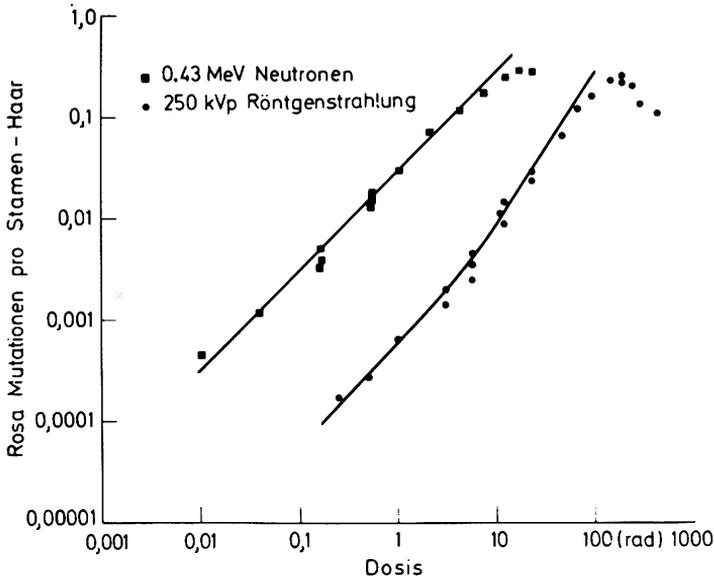


Abb. 2: Dosisabhängigkeit der Ausbeute von rosa Mutationen in Tradescantia für 430 keV Neutronen und 250 kV Röntgenstrahlen.

Dosis von etwa 15 rad; dies heißt, daß die mikrodosimetrische Größe in diesem Fall den Wert 15 rad hat. Dies entspricht einer Bereichsgröße von etwa $2 \mu\text{m}$ Durchmesser, also einem kritischen Bereich, der vergleichbar ist mit den Dimensionen des Zellkerns. Nach mikrodosimetrischen Messungen ist die entsprechende Größe für Neutronen von 430 keV etwa gleich 450 rad. Dementsprechend sollte die Wirksamkeit kleiner Neutronendosen etwa 30 mal die kleiner Röntgendosen übertreffen. Dies wurde, wie man aus der Abbildung 2 abliest, auch tatsächlich beobachtet.

Beim Studium der durch Röntgenstrahlung und durch Neutronen hervorgerufenen dizentrischen Chromosomenaberrationen in menschl-

chen Lymphocyten ergeben sich ganz entsprechende Kurvenverläufe (2, 16). Jedoch sind in diesem Falle die kritischen Bereiche, über die Subläsionen miteinander in Wechselwirkung treten können, etwa um den Faktor 2 kleiner. Es ist ferner bemerkenswert, daß selbst in einem so relativ komplexen Prozeß wie der Inaktivierung von Säugetierzellen *in vitro* oder *in vivo* die Dosiswirkungskurve in recht guter Annäherung der linear-quadratischen Relation entspricht (18, 7). Die meisten der an Säugetierzellen beobachteten Überlebenskurven lassen sich durch einen Ansatz darstellen, in dem der Logarithmus der Überlebenswahrscheinlichkeit der Summe eines linearen und eines quadratischen Ausdrucks in der Dosis proportional ist. Auch hier ergeben sich kritische Bereiche, deren Durchmesser von der Größenordnung eines μm ist. Dies ist deshalb von besonderem Interesse, weil die Ähnlichkeit der Kurvenverläufe mit den für die Erzeugung von dizentrischen Chromosomenaberrationen erhaltenen Beziehungen ein Hinweis darauf ist, daß Chromosomenaberrationen einer der wesentlichen Faktoren in der Abtötung der Zelle durch ionisierende Strahlung sind. Wichtig sind die aufgrund der Mikrodosimetrie erhaltenen Schlußfolgerungen auch deswegen, weil sie eindeutig die Annahme widerlegen, daß die linearen und quadratischen Ausdrücke in der Dosiswirkungsbeziehung der Erzeugung von Einzel- oder Doppelbrüchen in der DNS entsprechen. Ein Doppelbruch in der DNS kann zwar im Prinzip durch zwei Einzelbrüche hervorgerufen werden, die durch zwei verschiedene ionisierende Teilchen verursacht sind. Man hat es jedoch dann gemäß der begrenzten intrazellulären Diffusion freier Radikale mit Wechselwirkungsdistanzen der Größenordnung 100 \AA zu tun. Aus den mikrodosimetrischen Daten folgt selbst für locker ionisierende Strahlung, daß solche räumliche Nähe von zwei ionisierenden Teilchen erst bei Dosen von etwa 10^6 rad , d.h. also beim Tausendfachen der für die Zellinaktivierung nötigen Dosis, wahrscheinlich wird. Daß jedoch die DNS der entscheidende Angriffspunkt der

Strahlenwirkung auf die Zelle ist, ist nach den in jüngster Zeit erhaltenen Resultaten mehr als wahrscheinlich. Dies ist insbesondere auch deshalb anzunehmen, weil die aus mikrodosimetrischen Daten erschlossenen Wechselwirkungsdistancen in der späten Synthesephase am größten sind und damit dem in dieser Zellphase weniger kondensierten Zustand des chromosomalen Materials entsprechen.

Die linear-quadratische Dosiswirkungsbeziehung kann nur in Sonderfällen direkt beobachtet werden. Die generelle Anwendbarkeit der mikrodosimetrischen Analyse beruht jedoch darauf, daß man nicht stets von der expliziten Form der Dosiswirkungsbeziehung ausgehen muß. Man kann stattdessen die relative biologische Wirksamkeit (RBW) zweier verschiedener Strahlenarten studieren. Die RBW ist definiert als das Verhältnis zweier Strahlendosen, die den gleichen Effekt hervorrufen. Analysiert man die RBW von Neutronen gegenüber Röntgenstrahlen als Funktion der Neutronendosis, so hat man es allein mit physikalischen Größen zu tun, nämlich dem Verhältnis zweier Dosen und der Neutronendosis. Dadurch erübrigt sich die Benützung einer oft unvermeidlicherweise willkürlichen Skala, in der der biologische Effekt gemessen wird. Besonders wichtig ist dies, wenn man es mit geweblichen Effekten, wie etwa der Hautreaktion oder der Linsentrübung zu tun hat. Weiterhin hat diese Analyse den Vorteil, daß zufällige Faktoren, die neben der Statistik der Energiedeposition eine Rolle spielen und die Form der Dosiswirkungskurve beeinflussen, insoweit ausgeschaltet werden, als sie für beide zu vergleichende Strahlenarten in gleicher Weise in das Geschehen eingreifen.

Beim Studium der Effekte von Neutronen unterschiedlicher Energie auf höhere Organismen hat sich der überraschende Befund ergeben, daß in allen Fällen die Abhängigkeit der RBW von der Dosis mit einer linear-quadratischen Abhängigkeit des Zellschadens von der Dosis vereinbar ist. Darüber hinaus ergaben sich in allen Fällen Größen der kritischen Bereiche von einem oder mehreren μm (12).

Dies heißt, daß die Subläsionen, die möglicherweise mit Chromosomenbrüchen zu identifizieren sind, über Distanzen in Wechselwirkung treten, die den Dimensionen des Zellkerns nahekommen.

Beispiele, in denen sich die erwähnte Schlußfolgerung bestätigt, sind die Linsentrübung an der Maus (1) und die Erzeugung von Mammatumoren an der Ratte (17). Von besonderer Wichtigkeit schließlich, weil sie sich direkt auf Erfahrungen am Menschen beziehen, sind die Beobachtungen zur Induktion von Leukämie durch die Neutronenstrahlung in Hiroshima und die γ -Strahlung in Nagasaki (15).

Abbildung 3 gibt als ein Beispiel, in dem sich die Analyse über einen außerordentlich großen Dosisbereich erstreckt, die Daten zur Linsentrübung an der Maus wieder. Details zur experimentellen Technik und zur statistischen Analyse sind an anderer Stelle zu fin-

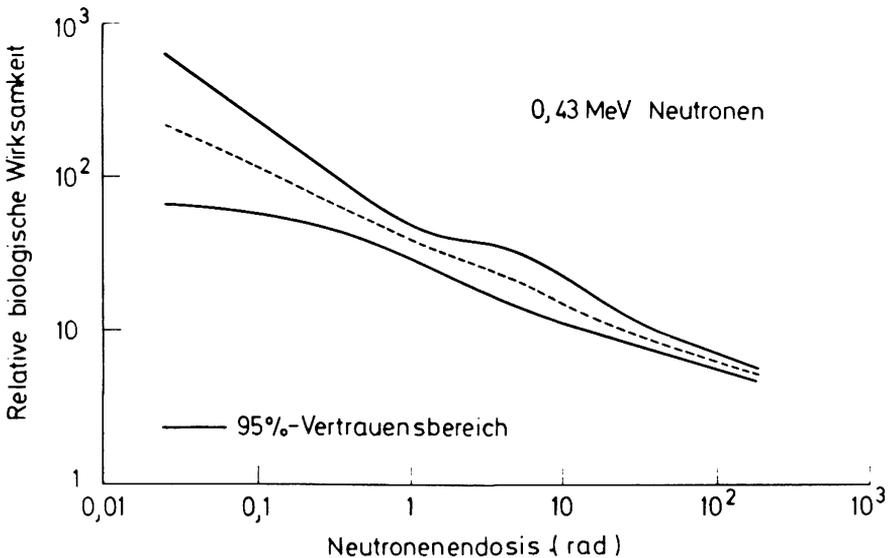


Abb. 3: Relative biologische Wirksamkeit für die Linsentrübung in der Maus durch 430 keV Neutronen relativ zur Röntgenstrahlung (1).

den (1); der wesentliche Punkt im gegenwärtigen Zusammenhang ist der, daß sich über einen weiten Bereich der Neutronendosis Proportionalität zwischen der RBW und der inversen Quadratwurzel der Neutronendosis ergibt. Diese Relation muß dann auftreten, wenn die Wirkung der Neutronen der Dosis proportional ist, während die Wirkung der Röntgenstrahlen quadratisch von der Dosis abhängt. Von besonderem Interesse ist hier auch, daß sich bei geringsten Dosen eine RBW der Neutronen ergibt, die den Wert 100 überschreitet. Bei der Erzeugung von Mammatumoren in der Ratte ergaben sich ganz ähnliche Resultate.

Diese Beispiele stehen stellvertretend für eine weite Reihe von Beobachtungen an höheren Organismen. Es ergibt sich hier zum ersten Mal die Möglichkeit, die charakteristischen Wirkungsunterschiede verschiedener ionisierender Strahlen auch quantitativ vorauszusagen. Allerdings sind wir, gerade soweit es die direkt auf den Menschen übertragbaren Erfahrungen betrifft, noch sehr am Anfang. Das experimentelle Studium zellulärer und insbesondere geweblicher Effekte muß hier noch beträchtlich erweitert werden. Auch die mikrodosimetrischen Daten bedürfen der Ergänzung, vor allem im Hinblick auf neuartige hochenergetische Strahlenarten, wie Mesonen und schwere Ionen.

Bedenkt man jedoch, daß nach Abb. 3 bei kleinen Dosen ein einzelnes durch Neutronen ausgelöstes Proton in der Zelle denselben Effekt hervorruft wie 50 000 schnelle Elektronen, so ist es bemerkenswert, daß sich in der Abhängigkeit des zellulären Strahlenschadens vom Quadrat der Energiedeposition ein Prinzip andeutet, das zwei so außerordentlich verschiedene Situationen umfaßt.

Literatur

1. BATEMAN, J. L., ROSSI, H. H., KELLERER, A. M., ROBINSON, C. V., and BOND, V. P.: *Radiation Res.* 51, 381 (1972).
2. BAUCHINGER, M., SCHMID, E., and RIMPL, G.: *Mutation Res.* 25, 83 (1974).
3. BIAVATI, M. H., ROSSI, H. H., and BOER, E.: NYO-2740-2, USAEC (Washington, D. C.) (1965).
4. CASWELL, R. S.: *Radiation Res.* 27, 92 (1966).
5. CROWTHER, J. A.: *Proc. Royal Society (London)* B 96, 207 (1924).
6. DESSAUER, F.: *Z. F. Physik* 12, 28 (1922).
7. HALL, E. J.: *Proc. 6th L. G. Gray Conference (London)* (1974), in preparation.
8. HUG, O., and KELLERER, A. M.: *Stochastik der Strahlenwirkung*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg (1966).
9. ICRU: Report 16, *Linear Energy Transfer*, Washington, D. C. (1970).
10. ICRU: Report 19, *Quantities and Units*, Washington, D. C. (1971).
11. KELLERER, A. M., and ROSSI, H. H.: *Proc. 2nd Symposium on Microdosimetry*, Euratom 4452 d-f-e (Brussels) (1969).
12. KELLERER, A. M., and ROSSI, H. H.: *Current Topics in Radiat. Research Quarterly* 8, 85 (1972).
13. LEA, D. E.: *Actions of Radiation on Living Cells*, Cambridge University Press (1946).
14. ROSSI, H. H.: *Radiation Dosimetry*, Academic Press, New York 1, 43 (1968).
15. ROSSI, H. H., and KELLERER, A. M.: *Radiation Res.* 58, 131 (1974).
16. SCHMID, E., and BAUCHINGER, M.: *Chromosome aberrations in human lymphocytes after in vitro irradiation with 15 MeV neutrons*, *Mutation Research*, in preparation (1974).
17. SHELLABARGER, C. J., BROWN, R. D., KELLERER, A. M., ROSSI, H. H., GOODMAN, L. J., and MILLS, R. E.: *IAEA-SM-179/26*, 391 (1973).
18. SINCLAIR, W. K.: *Panel on Biophysical Aspects of Rad. Quality*, IAEA, Vienna (1968).
19. SPARROW, A. H., UNDERBRINK, A. G., and ROSSI, H. H.: *Science* 176, 916 (1972).
20. TIMOFEEFF-RESSOVSKY, N. M., ZIMMER, K. G.: *Das Trefferprinzip in der Biologie*, Hirzel-Verlag Leipzig (1947).
21. ZIMMER, K. G.: *Studies on Quantitative Radiation Biology* (1961), Oliver and Boyd (London).