

rige Lösung), anschließende aufsteigende Alkoholreihe, ganz kurz in 70-proz. Alkohol, 5 Min. 96-proz. Alkohol, 5 Min. absolut. Alkohol I, 5 Min. absol. Alkohol II.

Im Gegensatz zu den üblichen Methoden hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Filmschicht an beiden Seiten etwa 2 mm vom histologischen Schnitt entfernt, aufzuschlitzen, damit ein besserer Abschluß des Schnittes mit Canadabalsam erfolgt.

10 Min. Xylol I, 10 – 30 Min. Xylol II. Anschließend eindecken mit Canadabalsam oder Caedax.

Zur Illustration der Leistungsfähigkeit unserer modifizierten Strippingfilm-Methodik sei auf die Abb. 1 * bis 3 hingewiesen.

Betrachtet man die bisher vornehmlich im Ausland veröffentlichten autoradiographischen Darstellungen, so muß nach unseren eigenen Erfahrungen mit allem Nachdruck auf die Möglichkeit der Täuschung durch Artefaktbildung hingewiesen werden.

* Abb. 1–3 s. Tafel S. 534 a u. b.

Reversible Treffer

VON WOLFGANG DITTRICH

Aus der Universitäts-Frauenklinik Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. G. SCHUBERT)

(Z. Naturforsch. 12 b, 536–541 [1957]; eingegangen am 1. April 1957)

Assuming that multi-hits cooperate in a target during a limited definite hit-time τ only, for any hit-number n and for any time of influence t a modified multi-hit equation is obtained simple integration steps. For $n=2$, for instance, a well known equation is obtained. For $n=3$ the numerical calculation is given for some steps. If the time t of influence is changed but not the dose-rate a simple exponential dose-effect dependence (time-curve) results from the generalized multi-hit equation for $\tau \ll t$. Conversely, if the dose-rate is varied, but not the time of influence (dose-rate curve), the effect increases exponentially with the n^{th} power of the dose. The quantitative relations are demonstrated by characteristic dose-effect curves and the far reaching resemblance of mathematical consequences resulting from different model conceptions and concerning the reversibility of hits is indicated. The importance of the developed theoretical conceptions in explaining certain new results of radiobiology is shown.

Biologische Wirkungen, die von der zeitlichen Verteilung einer „Dosis“ abhängen, werden manchmal schon durch offenbar nur einige wenige mikrophysikalische Primärereignisse ausgelöst. An Versuchen, solche Probleme, vor allem der Strahlenbiologie und Sinnesphysiologie, treffertheoretisch zu behandeln, hat es nicht gefehlt. Doch sind bisher nur für Sonderfälle modifizierte Treffergleichungen aufgestellt worden. Eine etwas allgemeinere Betrachtungsweise erscheint daher wünschenswert.

Es ist leicht einzusehen, daß cet. par. ein Einfluß der zeitlichen Dosisverteilung auf den Effekt nur bei Mehrtreffervorgängen möglich wird, nicht aber beim Eintreffer-Vorgang, da bei diesem per definitionem die zeitliche Aufeinanderfolge der Treffer bedeutungslos bleibt. Alle bisher in ihren mathematischen Konsequenzen mehr oder minder eingehend untersuchten Modellvorstellungen betreffen daher Mehrtreffervorgänge⁸.

Die Möglichkeit einer, u. U. auch nachträglichen, Beeinflussung der Wirkungs-Wahrscheinlichkeit von Treffern durch äußere Eingriffe in das biologische System kann gegeben sein. Sie wird durch Beobachtungen über Reaktivierungs-Vorgänge nahegelegt und betrifft dann allerdings in gleicher Weise Eintreffer- wie Mehrtreffer-Vorgänge. Auf die Problematik des Reaktivierungs-Vorganges soll im folgenden jedoch nicht näher eingegangen werden.

Den Modellvorstellungen über Mehrtreffer-Reaktionen mit reversiblen Eintreffer ist gemeinsam, daß sie dem Treffer nicht nur einen räumlichen Trefferbereich, sondern darüber hinaus eine „Trefferzeit“ zuordnen, d. h. die Möglichkeit des Zusammenwirkens mehrerer Eintreffer zu einem Mehrtreffer-Ereignis auf einen für jedes Modell jeweils etwas verschieden definierten Zeitraum begrenzen.

So gingen RAJEWSKI und DÄNZER⁶ von der Annahme aus, daß ein Trefferfolg erst dann eintreten kann, wenn innerhalb einer oder mehrerer Treffergruppen die erforderliche Mindestzahl von Treffern erreicht wird und die Eintreffer in Zeitabständen, welche kleiner sind als die Zeit δ , aufeinander folgen.

Bei der treffertheoretischen Behandlung von Giftwirkungen auf Bakterien haben ENGELHARD und HOUTERMANS² vorausgesetzt, daß im Zeitintervall dt $a dt$ Treffer erfolgen, von denen $m \beta dt$ wieder rückgängig gemacht werden, wenn im Trefferbereich m noch „aktuelle“ Treffer vorhanden sind.

Einige Autoren haben, wie ZIMMER¹⁰ in einer kritischen Betrachtung feststellt, in offenbar nicht ganz konsequenter Anwendung der Ideen der Treffertheorie eine kontinuierliche Erholungsfunktion eingeführt.

Alle diese Ansätze führen auf erhebliche mathematische Verwicklungen, sobald man zu Trefferzahl-

len größer als 2 übergeht. Die spezielle Abhängigkeit der Dosis-Wirkungsbeziehung von der angewandten Dosisleistung ist nicht immer leicht erkennbar.

Das einfache Mehrtreffer-Modell, bei dem eine Mindestanzahl von n Treffern innerhalb der „Trefferzeit“ τ gefordert wird, ist bisher jedoch anscheinend noch nicht in allgemeiner Form untersucht worden. Im folgenden sollen für dieses, den eben erwähnten zumindest gleichberechtigte Modell die Besonderheiten von Mehrtreffer-Vorgängen mit reversiblen Einzeltreffern diskutiert werden. Dabei wird es möglich sein, auf die weitgehende Ähnlichkeit einiger, aus verschiedenen Modellvorstellungen folgenden mathematischen Konsequenzen hinzuweisen.

Setzt man die zeitliche Konstanz des Produktes $\sigma = \alpha I$ von Dosisleistung I und formalem Treffervolumen, bzw. Wirkungsquerschnitt α voraus, dann erfolgen nach der P o i s s o n'schen Formel während der Zeit im Trefferbereich genau m Treffer mit einer Wahrscheinlichkeit gleich

$$w_m = e^{-\sigma t} \cdot \frac{(\sigma t)^m}{m!}. \quad (1)$$

Von diesen m Treffern erfolgen mindestens n während der innerhalb t gelegenen Treffzeit τ mit der Wahrscheinlichkeit $1 - c_{nm}(t, \tau)$. Nur Trefferanordnungen, bei denen mindestens n Treffer in irgendeine Zeitspanne von der Länge τ fallen, seien als wirksam vorausgesetzt. $c_{nm}(t, \tau)$ bedeutet dann die Wahrscheinlichkeit einer unwirksamen Anordnung von m Treffern. N^* bedeute die Anzahl der reagierenden und N_0 die Anzahl der zur Zeit $t=0$ vorhandenen Einheiten. Mit diesen Bezeichnungen lautet die durch Zeitfaktor-Einfluß modifizierte Mehrtreffer-Gleichung:

$$\frac{N^*}{N_0} = \sum_{m=n}^{\infty} (1 - c_{nm}) w_m,$$

bzw.

$$N^* = N_0 \left(1 - e^{-\sigma t} \sum_{m=0}^{\infty} c_{nm} \frac{(\sigma t)^m}{m!} \right). \quad (2)$$

Die Bestimmung der Koeffizienten c_{nm} als Funktionen der Einwirkungszeit t und der Treffzeit τ bedeutet die Lösung des gestellten Problems.

Die Anzahl m der Treffer läßt sich als Summe in der Form

$$m = j(n-1) - r \quad (3)$$

mit $0 \leq r < n-1$ und positiv ganzzahligen j und r schreiben. Es gilt dann:

$$c_{nm} = 1 \quad \text{für } n > m \quad (4a)$$

$$c_{nm} = 0 \quad \text{für } n \leq m \quad \text{und } t < \tau(j-1). \quad (4b)$$

In allen anderen Fällen sind die c_{nm} Polynome vom Grade m in $\delta = \tau/t$, die sich durch elementare Integrationsprozesse gewinnen lassen und Werte zwischen 0 und 1 annehmen.

Gl. (4b) drückt die Tatsache aus, daß sich für $t < \tau(j-1)$ und $n \leq m$ keine unwirksame Trefferanordnung angeben läßt, d. h. eine Trefferanordnung, bei der niemals mindestens n Treffer in irgendeine Zeitspanne von der Länge τ fallen.

Insbesondere folgt aus Gl. (4a), (4b), daß die modifizierte Mehrtreffer-Gleichung (2) für $t < \tau$ in die gewöhnliche Mehrtreffer-Gleichung übergeht.

Abb. 1 zeigt für $n=3$ und $m=5$ ($j=3$ und $r=1$ nach Gl. (3)) für jeden Treffer die Zeitkoordinaten der frühesten ($t'_1, t'_2, t'_3, t'_4, t'_5$) und der spätesten ($t''_1, t''_2, t''_3, t''_4, t''_5$) unwirksamen Trefferanordnung. Die Pfeile deuten den Wertevorrat an,

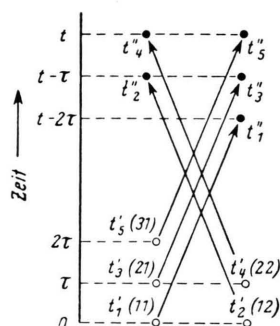


Abb. 1. Zeitkoordination der frühesten (O) und spätesten (●) unwirksamen Anordnung von 5 Treffern ($n=3$).

den jeder Treffer durchlaufen darf, wobei die Nummerierung allgemein nach der zeitlichen Aufeinanderfolge der Treffer

$$t_1 < t_2 < \dots < t_{l-1} < t_l < \dots < t_m \quad (5)$$

vorgenommen wird. Der Index $l=1, 2, \dots, m$ kennzeichnet also die Stellung des Treffers in die Trefferreihe. l läßt sich durch 2 Indizes i und k ersetzen, welche durch die Gleichung

$$l = (i-1)(n-1) + k \quad (6)$$

mit ganzzahlig positivem i und k und $k < n-1$ eingeführt werden. Gl. (5) geht dann über in

$$(i, k) < (i, k+1) \quad (k=1, 2, \dots, n-2)$$

und

$$(i, n-1) < (i+1, 1) + \tau, \quad (7)$$

wo $(i, k) = t_l - (i-1)\tau$ bedeutet* und i und k durch Gl. (6) bestimmt sind. Diese andere Art der Trefferbezeichnung ist gleichfalls aus Abb. 1 zu sehen.

Notwendig und hinreichend für die Unwirksamkeit einer gegebenen Trefferanordnung mit den Zeitkoordinaten t_l der Einzeltreffer ist neben Gl. (7) die Bedingung:

$$(i, k) < (i+1, k), \quad (k=1, 2, \dots, n-1), \quad (8)$$

wenn das zeitliche Zusammenfallen mehrerer Treffer außer acht bleibt. Die Bedingung Gl. (8) besagt, daß sich n Treffer niemals auf Zeitstrecken verteilen, die kürzer sind als τ .

Der Wertevorrat der unwirksamen Trefferanordnungen – entsprechend einem bestimmten Volumen im Phasenraum der t_l – läßt sich durch eine Integralsumme ausdrücken. Berücksichtigt man, daß sich der Wertevorrat aller möglichen Trefferanordnungen nach Gl. (6) im Phasenraum als Pyramide vom Volumen $t^m/m!$ darstellt, dann gilt:

$$c_{nm} t^m/m! = S \prod_{i,k}^{\beta_{ik}} \int_{\alpha_{ik}} d(i, k), \quad (9)$$

wobei der Buchstabe S auf der rechten Seite der Gl. (9) bedeutet, daß über alle, den Bedingungen Gl. (7), (8) genügenden Permutationen der (i, k) summiert werden soll und wobei sich zudem das Integrationsgebiet für jede Variable (i, k) unter Berücksichtigung ihres Wertevorrats aus Gl. (7), (8) ergibt.

Für $n=3$, $m=5$ sind z. B. die folgenden 5 Gruppen von Ungleichungen mit den Bedingungen Gl. (7), (8) vereinbar:

a) $(3,1) > (2,2) > (2,1) > (1,2) > (1,1)$

b) $(3,1) > (2,2) > (1,2) > (2,1) > (1,1)$

und $(2,1) > (1,2) - \tau$

c) $(2,2) > (3,1) > (2,1) > (1,2) > (1,1)$

und $(3,1) > (2,2) - \tau$

d) $(2,2) > (3,1) > (1,2) > (2,1) > (1,1)$

und $(2,1) > (1,2) - \tau$, $(3,1) > (2,2) - \tau$

e) $(2,2) > (1,2) > (3,1) > (2,1) > (1,1)$

und $(2,1) > (1,2) - \tau$, $(3,1) > (2,2) - \tau$,

von denen jede einen Summanden der Integralsumme in Gl. (9) liefert, z. B. die Gruppe d den Summanden

* Der Übersichtlichkeit halber steht hier und im folgenden das Symbol (i, k) statt der üblicheren Schreibweise $t(i, k)$ oder t_{ik} .

$$S_d = \int_0^{t-\tau} d(2,2) \int_{<(2,2)-\tau,0>}^{t-2\tau} d(3,1) \int_0^{(1,2)} d(1,2) \int_{<(1,2)-\tau,0>}^{(2,1)} d(2,1) \int_0^{(2,1)} d(1,1) . \quad (10)$$

Dabei bedeuten $>a, b<$ die kleinere und $<a, b>$ die größere der beiden Zahlen a und b .

Die in dieser Weise durch eine Reihe elementarer Integrationen berechneten Koeffizienten für $n=3$, $m=3, 4, 5, 6$ lauten:

$$\begin{aligned} c_{33} &= <1-\delta, 0>^3 + 3\delta <1-\delta, 0>^2, \\ c_{34} &= 2 <1-\delta, 0>^4 - <1-2\delta, 0>^4, \\ c_{35} &= 3 <1-2\delta, 0>^5 + 5\delta <1-2\delta, 0>^4 + \\ &\quad + 10\delta^2 <1-2\delta, 0>^3 + 14 <1-3\delta, 0>^5 - \\ &\quad - 5(1-\delta) <1-3\delta, 0>^4 + \\ &\quad + 20\delta(1-2\delta) <1-3\delta, 0>^3 - \\ &\quad - 10(1-2\delta)^2 <1-3\delta, 0>^3 - \\ &\quad - <1-4\delta, 0>^5, \end{aligned} \quad (11)$$

$$c_{36} = 5 <1-2\delta, 0>^6 + 8 <1-3\delta, 0>^6 - 12(1-2\delta) <1-3\delta, 0>^5$$

und liefern für $0 \leq t \leq 3\tau$ nach Gl. (2), (4b) die modifizierte 3-Treffergleichung

$$N^* = N_0 \left[1 - e^{-\sigma t} \left(\sum_{m=0}^2 \frac{(\sigma t)^m}{m!} + \sum_{m=3}^6 c_{3m} \frac{(\sigma t)^m}{m!} \right) \right]. \quad (12)$$

Für $n=2$ liegen die Verhältnisse einfacher. Es ist nämlich stets $r=0$ wegen $(n-1)=1$ und es ist $j=m$, so daß sämtliche Integrationsvariablen in der Form $(i, 1)$ geschrieben werden können. Wegen Gl. (8) ist nur eine einzige Gruppe von Ungleichungen, nämlich:

$$(i, 1) < (i+1, 1), \quad (i=1, 2, \dots) \quad (13)$$

zulässig und die Integralsumme der Gl. (9) reduziert sich für jedes $m \geq 2$ auf einen einzigen Summanden vom Betrage

$$c_{2m} t^m/m! = <1 - (m-1)\delta, 0>^m t^m/m!, \quad (14)$$

denn der Wertevorrat jeder einzelnen Variablen (i, l) beträgt $t = \tau(j-1)$. Mit den Koeffizienten c_{2m} der Gl. (14) ergibt sich die bereits von RAJEWSKI und DÄNZER⁶ und unabhängig von LEA⁵ gefundene modifizierte Zweitreffergleichung

$$N^* = N_0 \left[1 - e^{-\sigma t} \left(1 + \frac{(\sigma t)}{1!} + \frac{(\sigma t)^2}{2!} <1-\delta, 0>^2 + \frac{(\sigma t)^3}{3!} <1-2\delta, 0>^3 + \dots \right) \right]. \quad (15)$$

Die Übereinstimmung ist notwendig, da das hier behandelte Mehrtreffer-Modell für $n=2$ in seinen Vor-

aussetzungen mit dem der genannten Autoren identisch ist.

Für den Fall konstanter Dosisleistung und variabler Einwirkungszeit sowie für den Fall konstanter Einwirkungszeit und variabler Dosisleistung lassen sich mit Hilfe der modifizierten Mehrtreffer-Gleichung (2) Dosis-effekt-Kurven* aufstellen, vorausgesetzt, daß die Koeffizienten $c_{nm}(t, \tau)$ als Funktionen der Einwirkungszeit t und der Treffzeit τ bekannt sind. Zur gleichen Trefferzahl gehörige „Zeitkurven“ und „Dosisleistungs-Kurven“ stimmen im allgemeinen weder untereinander, noch auch mit der gewöhnlichen Mehrtreffer-Kurve überein. Im Hinblick auf biologische Anwendungen erscheint es nützlich, auf diese Tatsache ganz besonders hinzuweisen. Bei Zeitkurven findet sich nämlich mit abnehmender Dosisleistung schließlich eine Zunahme der Halbwertdosis $D_{1/2}$ neben einer Abnahme der sogenannten formalen Trefferzahl, die die Steilheit der Dosis-effekt-Kurve charakterisiert. Bei Dosisleistungs-Kurven hingegen findet sich mit zunehmender Einwirkungszeit schließlich zwar gleichfalls eine Zunahme der Halbwertdosis, die jedoch mit einem Anstieg der formalen Trefferzahl einhergeht. In Tab. 1 sind zur Veranschaulichung der letzten Behauptung für die Trefferzahlen $n = 2, 3, 4, 5$ die relativen Halbwertdosen $D_{1/2}(2\tau)/D_{1/2}(\tau)$ der Dosisleistungs-Kurven bei der Einwirkungszeit $t = 2\tau$ angegeben, bezogen auf die Halbwertdosen $D_{1/2}(\tau)$ des gewöhnlichen Mehrtreffer-Vorgangs.

n	$D_{1/2}(2\tau)/D_{1/2}(\tau)$
2	1,14
3	1,23
4	1,32
5	1,37

Tab. 1. Verhältnis $D_{1/2}(2\tau)/D_{1/2}(\tau)$ der Halbwertdosen bei der Einwirkungszeit 2τ und τ für verschiedene Trefferzahlen n .

Wie man sieht, nimmt die Halbwertdosis bei höheren Trefferzahl relativ stärker zu.

Abb. 2 zeigt den Verlauf der zugehörigen Dosis-effekt-Kurven, wobei, wie üblich, $D/D_{1/2}$ als Abszissenmaßstab gewählt wurde. Die Abweichungen von den gewöhnlichen Mehrtreffer-Kurven ($t \leq \tau$) sind für $t = 2\tau$ noch gering, die höheren formalen Trefferzahlen jedoch bereits deutlich zu erkennen. So verläuft z. B. die Kurve V ($n = 5, t = 2\tau$) bei höheren Wirkungsgraden oberhalb der gewöhnlichen 6-Trefferkurve. Bei großen Einwirkungszeiten sind die Abweichungen so bedeutend, daß sie bei der üblichen Versuchsgenauigkeit biologischer Untersuchungen nicht übersehen werden können.

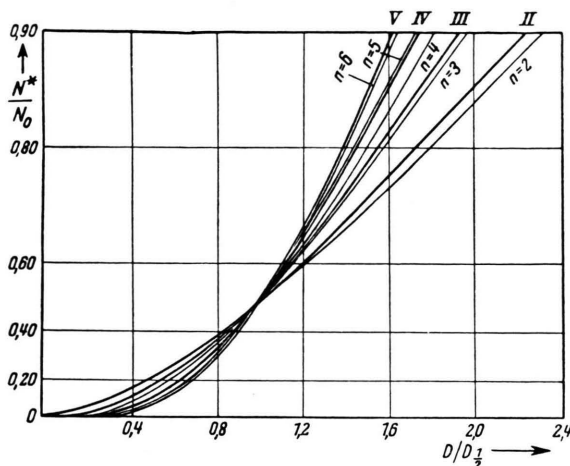


Abb. 2. II. $c_{22} = \frac{1}{4}$; III. $c_{33} = \frac{1}{2}$, $c_{34} = \frac{1}{8}$; IV. $c_{44} = \frac{1}{16}$, $c_{45} = \frac{5}{16}$, $c_{46} = \frac{5}{64}$; V. $c_{55} = \frac{1}{16}$, $c_{56} = \frac{3}{32}$, $c_{57} = \frac{7}{32}$, $c_{58} = \frac{1}{128}$. ($c_{nm} = 0$ für $m > 2(n-1)$).

Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang das asymptotische Verhalten der modifizierten Mehrtreffer-Gleichung (2) für $\tau \ll t$. Es ergibt sich dann nämlich in erster Näherung bei konstanter Dosisleistung eine lineare Zunahme der Wirkung mit der Zeit. Dies ist insofern bemerkenswert als danach aus einem beobachteten linearen oder exponentiellen Verlauf von Zeit-Effekt-Kurven noch kein Rückschluß auf einen Eintreffer-Vorgang erlaubt ist, bevor die Abhängigkeit der Wirkung von der zeitlichen Dosisverteilung ausgeschlossen werden konnte.

Die Beweisführung kann von der Tatsache ausgehen, daß die Größen c_{nm} für $m \geq n$ und $t > \tau(j-1)$ Polynome in δ vom Grade m darstellen, die u. a. dadurch gekennzeichnet sind, daß die Koeffizienten der Potenzen δ^v für $v = 1, 2, \dots (n-2)$ verschwinden, für $v = 0$ gleich 1 und für $v = (n-1)$ gleich $n \binom{n}{m}$ werden. Dies sieht man am einfachsten ein, wenn man bedenkt, daß sich die Wahrscheinlichkeit wirksamer Treffer-Anordnungen $(1 - c_{nm})$ für $\tau \ll t$ im Phasenraum der in erster Näherung als Summe der $\binom{m}{n}$ untereinander gleichen Phasen-

* In Gl. (2) werden die Variablen (I, t) entweder durch (D, I) oder (D, t) mit $D = I t$ ausgedrückt und I („Zeitkurve“), bzw. t („Dosisleistungskurve“) konstant gehalten.

volumina darstellen läßt, welche jeweils einer bestimmten wirksamen Kombination von n unter den insgesamt m Treffern — ohne Rücksicht auf deren Reihenfolge entsprechen. Zu jeder wirksamen Kombination gehört ein Phasenvolumen von der Größe:

$$V_n = n \delta^{n-1} - (n-1) \delta^n. \quad (16)$$

Die Verhältnisse lassen sich nur für $n=2$ (Abb. 3) und $n=3$ anschaulich darstellen. Das dick umrandete Gebiet in Abb. 2 entspricht der Gesamtheit aller Anordnungen von 2 Treffern, für die $|t_1 - t_2| \leq \tau$ ist.

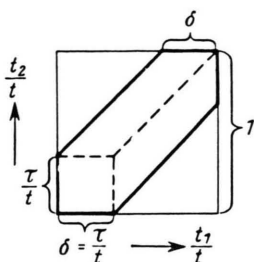


Abb. 3. Gesamtheit aller wirksamen Anordnungen von 2 Treffern im 2-dimensionalen Phasenraum (dick umrandetes Gebiet).

Es gilt allgemein: $c_{nn} = 1 - V_n$.
Aus Gl. (16) folgt also

$$\lim_{\delta \rightarrow 0} (1 - c_{nn}) = n \binom{n}{m} \delta^{n-1} \quad (17)$$

und weiter aus den Gln. (1), (2), (17)

$$\begin{aligned} \lim_{\delta \rightarrow 0} N^*/N_0 &= e^{-\sigma t} \sum_{m=n}^{\infty} n \delta^{n-1} \binom{m}{n} \frac{(\sigma t)^m}{m!} \\ &= n \sigma^n \tau^{n-1} e^{-\sigma t} \sum_{m=n}^{\infty} \frac{1}{n!} \frac{(\sigma t)^{m-n}}{(m-n)!} \cdot t \\ &= \frac{\sigma^n \tau^{n-1}}{(n-1)!} e^{-\sigma t} \sum_{v=0}^{\infty} \frac{(\sigma t)^v}{v!} \cdot t \\ &= \frac{\sigma^n \tau^{n-1}}{(n-1)!} \cdot t. \end{aligned}$$

Mit der Abkürzung

$$C = \frac{\sigma^n \tau^{n-1}}{(n-1)!} \quad (18)$$

gilt also

$$\lim_{\delta \rightarrow 0} N^*/N_0 = C \cdot I^n t, \quad (19)$$

w. z. b. w.

Für große Einwirkungszeiten $t \gg \tau$ nimmt der Effekt nach Gl. (19) bei konstanter Dosisleistung und variabler Einwirkungszeit t in erster Näherung linear

mit der Dosis, bei konstanter Einwirkungszeit und variabler Dosisleistung hingegen mit der n -ten Potenz der Dosis zu.

Die bisherigen Überlegungen lassen sich einen Schritt weiter führen. Unter der Voraussetzung $\tau \ll t$ wird für jede beliebige Einheit die Wahrscheinlichkeit wirksam getroffen zu werden, zeitunabhängig. Daher darf aus Gl. (19) weiter geschlossen werden.

$$N^* \sim N_0 (1 - e^{-C I^n t}) \quad (\tau \ll t). \quad (20)$$

Bei vorgegebener fester Einwirkungszeit $t_g \gg \tau$ und variabler Dosisleistung I folgt aus Gl. (18), (20) für die Halbwertdosis $D_{1/2}(t_g)$ der Dosisleistungskurve:

$$D_{1/2}(t_g) \sim \frac{1}{\alpha} [0,7 \cdot (n-1)!]^{1/n} \cdot \left(\frac{t_g}{\tau}\right)^{1-1/n}. \quad (21)$$

Die Halbwertdosis nimmt also mit der $(1 - 1/n)$ ten Potenz der Einwirkungszeit t_g zu*.

Für kleine Einwirkungszeiten $t_k \leq \tau$ gilt bekanntlich⁸

$$D_{1/2}(t_k) = D_{1/2}(\tau) \sim \frac{1}{\alpha} (n - \frac{1}{3}). \quad (22)$$

Aus Gln. (21), (22) ergibt sich daher das Verhältnis der Halbwertdosen bei großen zu den Halbwertdosen bei kleinen Einwirkungszeiten. In Tab. 2 ist das Ergebnis dieser Rechnung, abgerundet auf ganze Zahlen, für den speziellen Fall $t_g = 100 \tau$ und einige Trefferzahlen n angegeben.

n	$D_{1/2}(100 \tau) / D_{1/2}(\tau)$
2	5
3	9
4	12
5	15
6	17

Tab. 2. Verhältnis der Halbwertdosen $(D_{1/2}(100 \tau) / D_{1/2}(\tau))$ bei den Einwirkungszeiten $t_g = 100 \tau$ und $t_k \leq \tau$ für verschiedene Trefferzahlen n .

Das Verhältnis der Halbwertdosen nimmt mit der Trefferzahl n zu, wie früher schon festgestellt wurde.

Für festes $t_g \gg \tau$ führt Gl. (20) auf erheblich steiler verlaufende Dosisleistungskurven (Parabeln n -ten Grades in Abb. 4) als die gewöhnliche n -Treffergleichung. Bei ähnlichem Kurventyp ergeben sich

* Die Halbwertdosis $D_{1/2}(I)$ der zu Gl. (20) gehörigen Zeitkurve ist

$$D_{1/2}(I) = \frac{(n-1)! \ln 2}{\alpha^n \tau^{n-1}} \cdot I^{1-n}.$$

schon für kleine n aus Gl. (20) mehrfach höhere „formale“ Trefferzahlen n'^* und es gilt allgemein in guter Näherung

$$n' \sim \frac{3}{4} n^2. \quad (23)$$

Gl. (23) folgt aus dem Vergleich der Tangenten bei $D_{1/2}$ an die durch Gl. (20) gegebene Kurvenschar und an die gewöhnlichen Mehrtreffer-Kurven. Die formale Trefferzahl n' von Dosisleistungs-Kurven nimmt also bei großen Einwirkungszeiten proportional dem Quadrat der wahren Trefferzahl zu.

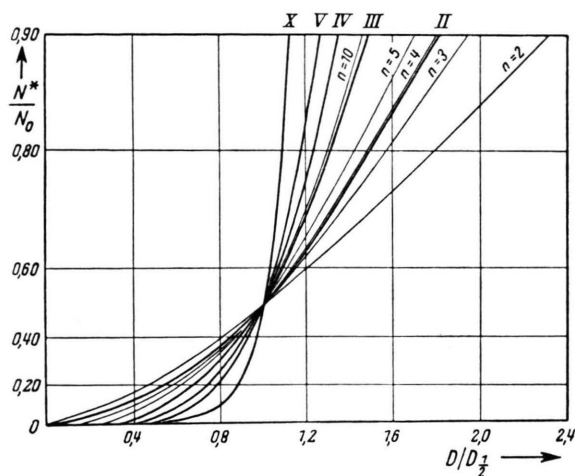


Abb. 4. Dosisseffekt-Kurven (—) für lange Einwirkungszeit ($t \gg \tau$) und verschiedene Trefferzahlen: II ($n=2$), III ($n=3$), IV ($n=4$), V ($n=5$) sowie gewöhnliche Mehrtreffer-Kurven ($t \leq \tau$) (---) für die Trefferzahlen $n=2, 3, 4, 5, 10$.

Bei Mehrtreffer-Vorgängen mit Treffer-Reversibilität könnte ebenso gut wie die Dosisseffekt-Kurve für $t \leq \tau$ auch die Beziehung Gl. (20) und (23) zur

Bestimmung der Trefferzahl n herangezogen werden**.

Seit sich nachweisen ließ, daß mit einer nicht nur räumlichen, sondern auch zeitlichen Massierung von Strahlungsenergie in wenigen „schweren“ Treffern (SCHUBERT⁷, DITTRICH¹) eine Zunahme der relativen biologischen Wirksamkeit ionisierender Strahlenarten verbunden sein kann (Konzentrationseffekt nach JORDAN³), bestehen die gelegentlich geäußerten Zweifel an der Bedeutung des sogenannten physikalischen Zeitfaktors (LANGENDORFF⁴) für die Strahlenbiologie sicherlich nicht mehr zu Recht. Chromosomenbrüche bei *Tradescantia* werden beispielsweise bevorzugt durch schwerere Treffer ausgelöst, die bei Strahlenarten mit hoher linearer Energieübertragung relativ häufiger sind. Nun wurde beobachtet (WOLFF⁹), daß gerade bei *Tradescantia* die Bruchhäufigkeit sehr erheblich ansteigt, wenn man zu kurzen Bestrahlungszeiten kleiner als 1 sec übergeht. Es liegt daher die Annahme nahe, daß man hier schon in die Größenordnung einer Trefferzeit τ gelangt, welche das Zusammentreten mehrerer „leichter“ Treffer zu einem einzigen „schweren“ Treffer beherrscht***. Ausgehend von einem Schwellenwert müßte bei diesen kurzen Bestrahlungszeiten dann die Anzahl der bevorzugt wirksamen schweren Treffer sprunghaft ansteigen und sich schließlich auf ein neues, höheres Niveau einstellen. Von Untersuchungen mit Strahlenquellen hoher Dosisleistung sind in dieser Hinsicht noch manche Fortschritte zu erhoffen.

Ich möchte nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. K. G. ZIMMER an dieser Stelle für wertvolle Ratschläge bei der Darstellung der Ergebnisse herzlich zu danken.

* n' bedeutet die Trefferzahl der gewöhnlichen Mehrtreffer-Kurve annähernd gleicher Steilheit bei $D_{1/2}$, wenn, wie z. B. in Abb. 2, 4, $D/D_{1/2}$ als Abszissenmaßstab gewählt wird.

** Bei sinngemäßer Umdeutung der Bezeichnungen ergibt sich Gl. (20) auch aus dem von ENGELHARD und HOUTERMANS² diskutierten Modell.

*** WOLFF selbst hat die Existenz zweier verschiedener Typen von Chromosomenbrüchen angenommen.

¹ W. DITTRICH u. G. SCHUBERT, Strahlentherapie **92**, 554 [1953].

² H. ENGELHARD u. T. HOUTERMANS, Z. Naturforsch. **5b**, 204 [1950].

³ P. JORDAN, Radiologica [Berlin] **2**, 16, 166 [1938].

⁴ H. LANGENDORFF u. K. SOMMERMEYER, Fundamenta radiol. [Berlin] **4**, 196 [1939]; Strahlentherapie **67**, 110, 129 [1940]; Strahlentherapie **68**, 42, 656 [1940].

⁵ D. E. LEA, Brit. J. Radiol. **11**, 489 [1938].

⁶ B. RAJEWSKI u. H. DÄNZER, Z. Phys. **89**, 412 [1934].

⁷ G. SCHUBERT, Ärztl. Forsch. **III**, 15, 377 [1949].

⁸ N. W. TIMOFEEFF-RESSOVSKY u. K. G. ZIMMER, Biophysik I, Leipzig 1947.

⁹ S. WOLFF, V. Int. Conf. on Radiobiol. Stockholm 1956, London 1957, im Druck.

¹⁰ K. G. ZIMMER, Acta radiologica [Stockholm] **46**, 595, [1956].