

Abb. 9. ε und σ von Fettgewebe (Rind) als Funktion von λ .

Cook³⁰ bekannt. Die Autoren haben biologische Substanzen im Bereich von 1, 3 und 10 cm Wellenlänge untersucht. England führte bei 37°C Mes-

³⁰ H. F. Cook, Brit. J. appl. Physics 3, 249 [1952].

sungen an Blut, Serum, Haut, Fettgewebe und Knochen durch, während Cook reines Wasser und Blut bei verschiedenen Temperaturen untersuchte. Da in beiden Fällen das Blut nicht zentrifugiert war und die Koagulation durch einen Zusatz von Heparin verhindert wurde, lassen sich die Meßwerte dieser Autoren mit den hier angeführten nicht ohne weiteres vergleichen. Bei Berücksichtigung dieser Faktoren scheint jedoch ein guter Anschluß an die in Abb. 6 dargestellte Dispersionskurve gesichert zu sein. Auch Cook stellt eine gute Übereinstimmung der Dispersion des Blutes mit der von reinem Wasser fest. Die von England ermittelten Materialkonstanten von Fettgewebe schließen sich ebenfalls gut an die hier angegebenen an, wobei man bedenken muß, daß die Meßtemperatur bei seinen Messungen um 15°C höher liegt als bei den Werten der Abb. 9.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. B. Rajewsky, danke ich für die Stellung des Themas und die mir bei der Durchführung dieser Arbeit stets gezeigte Förderung, Herrn Prof. Dr. O. Schäfer für eine Reihe fördernder Diskussionen. Herrn Dr. T. Fölsche bin ich für seine Anregungen, vor allem zu Beginn der Arbeit, zu großem Dank verpflichtet.

Zur Treffertheorie der indirekten Strahlen-Wirkung*

(Diffusion von Energieträgern bei der Wirkung biologisch aktiver Substanzen und Energiedepots)

Von E. SIX

Aus dem Max-Planck-Institut für Biophysik, Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. B. Rajewsky)

(Z. Naturforschg. 9b, 265—273 [1954]; eingegangen am 21. Oktober 1953)

Es wird versucht, die Treffertheorie auf die indirekte Strahlenwirkung auszudehnen. Dazu wird angenommen, daß durch die Strahlung „Energieträger“ erzeugt werden, die durch Diffusion zu den „empfindlichen Bereichen“ gelangen und diese verändern können.

Der Berechnung des Wirkvolumens für derartige „indirekte Treffer“ folgt eine reaktionskinetische Betrachtung der indirekten Wirkung.

Durch die Einschaltung physikalisch-chemischer Prozesse zwischen Strahlenabsorption und „Treffer“ erscheint eine Berücksichtigung der physikalischen und chemischen Gegebenheiten im bestrahlten Objekt viel eher möglich als in der „klassischen“ Theorie der „direkten Treffertwirkung“.

Nach der „Treffertheorie“^{1, 2, 3} erfolgt der Eingriff einer Strahlung in das biologische Geschehen durch einzelne molekulare Prozesse (Treffer), die an einem besonderen „empfindlichen Bereich“ (eB) der biologischen Einheit angreifen, dessen Steue-

rungs-Funktionen das Schicksal des gesamten biologischen Objektes entscheiden.

Bei dem einfachsten möglichen Zusammenhang zwischen der durch die Treffer bewirkten Veränderung

³ B. Rajewsky in „10 Jahre Forschung auf dem physikalisch-medizinischen Grenzgebiet“, Leipzig 1931.

* Herrn Prof. Dr. Dr. B. Rajewsky zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹ F. Dessauer, Z. Physik 12, 738 [1922].

² M. Blau u. K. Altenburger, Z. Physik 12, 315 [1922].

des eB und dem hierdurch ausgelösten biologischen Effekt spiegelt die Dosis-Effekt-Funktion die Wahrscheinlichkeit für das Zustandekommen der erforderlichen Treffer-Ereignisse wider.

Wurde anfangs nur die „direkte Wirkung“ unmittelbar im eB ablaufender Elementarprozesse betrachtet, so machen heute viele Beobachtungen auch eine „indirekte Wirkung“ primär außerhalb der eB deponierter Energie sehr wahrscheinlich⁴, die auf verschiedene Weise erfolgen könnte.

Im folgenden soll die Möglichkeit untersucht werden, daß die indirekte Wirkung durch die Diffusion materieller „Energieträger“ (ET) vermittelt wird, die bei der Strahlungsabsorption außerhalb des eB erzeugt werden. Insbesondere sollen für einige spezielle Fälle Dosis-Effekt-Funktionen angegeben, dagegen die Fragen nach der Bedeutung der einzelnen Mechanismen der Strahlenwirkung und nach der Natur der eB und ET nicht erörtert werden.

Das Wirkvolumen der indirekten Wirkung

Die Definition von Treffer und Trefferbereich korrespondieren stets miteinander. Zwischen mittlerer Trefferzahl x , Wirkvolumen v des eB und Dosismaß Q besteht folgende Beziehung

$$x = v \cdot Q. \quad (1)$$

Q stellt dabei die Anzahl der pro Raumeinheit während der Bestrahlung ablaufenden derartigen Elementarprozesse (z. B. Ionisationen) dar, die zu einem „Treffer“, in unserem Fall also zu einer bestimmten Reaktion zwischen Energieträger (ET) und empfindlichem Bereich (eB) führen können.

Zählen wir bei der Interpretation unseres Modells einer indirekten Trefferwirkung nicht von vornherein diejenigen Prozesse, die zur Erzeugung gerade eines ET führen, so läßt sich zur Anzahl Q^* der pro Raumeinheit gebildeten ET doch eine Beziehung:

$$Q^* = m \cdot Q \quad (2)$$

herstellen, bei der im allgemeinen m als unabhängig von Q anzusehen ist. v/m ist dann ein Maß für die Wahrscheinlichkeit, daß ein irgendwo gebildeter ET während seiner zufallsbedingten Wanderung auf einen eB trifft und hierbei die getestete Reaktion auslöst. Für die ET ist hierbei eine gegenüber der Beobachtungszeit kleine mittlere Lebensdauer T vorausgesetzt.

⁴ B. Rajewsky, Brit. J. Radiol. **25**, 550 [1952].

Die Bestimmung von v läßt sich auf die Aufgabe zurückführen, die Anzahl der bei gegebener gleichmäßiger Anfangskonzentration c auf einen eB treffenden ET („Kontaktzahl“ N) zu bestimmen. Hierzu lassen sich zwei Wege einschlagen, die beide eine Weiterentwicklung von Rechnungen darstellen, die seinerzeit auf Koagulations-Vorgänge angewandt wurden und nur für unbeschränkte Lebensdauer der diffundierenden Einheiten ($T = \infty$) gültig sind.

I. Nach v. Smoluchowski⁵ betrachten wir das Konzentrationsfeld $\gamma(x, t)$ der diffundierenden ET, das in Erweiterung des ursprünglichen Ansatzes den folgenden Gleichungen gehorchen soll:

$$\frac{\partial \gamma}{\partial t} = D \Delta \gamma - L \gamma. \quad (3)$$

D: Summe der Diffusions-Koeffizienten von eB und ET; L: Löschkoeffizient der ET. Zunächst gilt einfach:

$$L = 1/T = \text{const.} \quad (4)$$

$$\gamma(r_A, t) = 0; \quad t \geq 0 \quad \gamma(r, 0) = c; \quad r \neq r_A. \quad (5)$$

r_A : Koordinaten der Oberfläche (genauer: Adsorptions-Randfläche) des eB.

Die Kontaktzahl N bis zur Zeit t ergibt sich dann zu:

$$N(c, t) = \int_0^t dt \int_{r_A} dF D(\text{n grad } \gamma) \quad (6)$$

(unabhängig davon, ob beim Kontakt eine Adsorption oder Inaktivierung der ET stattfindet oder nicht).

II. Nach Fuchs⁶ betrachten wir die Wahrscheinlichkeit $W(x, t)$, daß ein zur Zeit 0 am Orte x befindlicher ET bis zur Zeit t mindestens einmal den eB getroffen hat. Es läßt sich in Verallgemeinerung des von Fuchs nur für kugelförmige eB und unbeschränkte Lebensdauer ($T = \infty$) geführten Beweises zeigen, daß W der Differentialgleichung:

$$\frac{\partial W}{\partial t} = D \Delta W - \frac{1}{T} W \quad (7)$$

genügt. Die Rand- und Anfangsbedingungen lauten jetzt:

$$W(r_A, t) = 1; \quad t \geq 0 \quad W(r, 0) = 0; \quad r \neq r_A. \quad (8)$$

Die gesuchte Anzahl N ergibt sich nunmehr aus der Gleichung:

$$N(c, t) = c \int_{\infty - a}^t dt W(x, t). \quad (9)$$

⁵ M. v. Smoluchowski, Ann. Physik IV **21**, 756 [1906].

⁶ N. Fuchs, Z. physik. Chem. **171**, 199 [1934].

α : Volumen innerhalb der Adsorptions-Randfläche des eB.

Beide Ausdrücke für N erweisen sich als mathematisch gleichwertig und lassen sich mittels der Beziehung:

$$W(r, t) = 1 - \frac{\gamma(r, t)}{c} - \frac{1}{cT} \int_0^t \gamma(r, t') dt' \quad (10)$$

ineinander überführen.

Zur Ableitung von Gl. 7 gehen wir aus von der Forderung:

$$W(r, t + \tau) = \overline{W(r + \bar{f}, t)} e^{-\tau/T} \quad (11)$$

Dabei bedeutet \bar{f} eine der sehr kleinen Zeitspanne τ zugehörige mögliche Verschiebung des ET, der Querstrich eine Mittelung über alle \bar{f} . Der Faktor $e^{-\tau/T}$ berücksichtigt die Verringerung der „Lebens-Wahrscheinlichkeit“ der ET während der zusätzlichen Zeitspanne τ .

Die erforderliche Mittelung in Gl. (11) hat über den vollen Raumwinkel Ω und über alle möglichen $|\bar{f}| = s$ zu erfolgen. Für die Verteilungsfunktion $f(s)$ setzen wir nach den Diffusionsgesetzen an:

$$f(s) = \frac{4 \pi s^2}{(\sqrt{4 D \tau})^3} e^{-\frac{s^2}{4 D \tau}} \quad (12)$$

$$\int_0^\infty f(s) ds = 1. \quad (13)$$

(Die damit verbundene Vernachlässigung des Einflusses der Randbedingungen am eB erscheint erlaubt, da τ infinitesimal klein ist.) Es folgt:

$$W(r + \bar{f}, t) = \int_0^\infty ds \int_{\Omega=4\pi} \frac{d\Omega}{4\pi} f(s) W(r + \bar{f}, t). \quad (14)$$

Wir entwickeln nun auf beiden Seiten von Gl. (11) nach Taylor:

$$W(r, t) + \tau \frac{\partial W}{\partial t} + \dots = e^{-\tau/T} \left\{ W(r, t) + \overline{(\bar{f} \text{ grad } W)} + \frac{1}{2} \overline{(\bar{f} \text{ grad})^2 W} + \dots \right\} \quad (15)$$

Bei der Mittelung verschwinden das Glied erster Ordnung ($\bar{f} \text{ grad } W$), ebenso die gemischten Glieder zweiter Ordnung wie $\frac{S_x S_y}{2} \frac{\partial^2 W}{\partial x \partial y}$. Die Ableitungen von W können für die Mittelung als konstant angesehen werden. Die Mittelung über s liefert das mittlere Verschiebungsquadrat, $\overline{s^2}$, für das nach der Einsteinschen Formel gilt:

$$s^2 = 6 D \tau. \quad (16)$$

Die Mittelung über Ω führt schließlich zu:

$$W + \tau \frac{\partial W}{\partial t} = e^{-\tau/T} (W + D \tau \Delta W). \quad (17)$$

Berücksichtigen wir noch, daß $\tau/T \ll 1$, so führt eine Reihenentwicklung von $e^{-\tau/T}$ zu Gl. (7).

Im einfachsten Fall besitzt der eB — genauer: die ihn umgebende Adsorptions-Randfläche — Kugelgestalt und wird geometrisch durch seinen Adsorptions-Radius R charakterisiert (während die ET für die Rechnung als punktförmig angenommen werden). Wir erhalten dann die folgenden Ergebnisse:

(Φ : Fehlerintegral)

$$\gamma(r, t) = c \left\{ 1 - \frac{R}{r} + \frac{R}{r} \Phi \left(\frac{r-R}{\sqrt{4 D t}} \right) \right\} e^{-\int_0^t L dt'} \quad (18)$$

$$W(r, t) = \frac{R}{r} \left\{ 1 - \Phi \left(\frac{r-R}{\sqrt{4 D t}} \right) e^{-t/T} - \frac{1}{T} \int_0^t e^{-t'/T} \Phi \left(\frac{r-R}{\sqrt{4 D t'}} \right) dt' \right\}, \quad (19)$$

$$N(c, t) = 4 \pi R D T c \left\{ 1 - e^{-t/T} + \frac{R}{\sqrt{D T}} \Phi \left(\sqrt{\frac{t}{T}} \right) \right\} \quad (20)$$

speziell:

$$N(c, \infty) = 4 \pi R D T c (1 + R/\sqrt{D T}). \quad (21)$$

Bei Beschränkung auf letzteren, in der Folge hauptsächlich interessierenden Grenzfall, können wir auch von der Wahrscheinlichkeit $W_\infty = W(r, \infty)$ ausgehen, überhaupt den eB zu treffen. Für diese Funktion, durch welche die von Fano⁷ in die Treffertheorie eingeführte Vorstellung vom „verschmierten“ Treffbereich nähere Gestalt gewinnt, gilt die einfache Differentialgleichung:

$$0 = \Delta W_\infty - \frac{1}{D T} W_\infty. \quad (22)$$

Die kugelsymmetrische Lösung lautet:

$$W_\infty(r) = \frac{R}{r} e^{-\frac{r-R}{\sqrt{D T}}}. \quad (23)$$

(21) weist zwei interessante Grenzfälle auf. Es wird:

$$N(c, \infty) = 4 \pi R D T c \quad \text{für } R \ll \sqrt{D T} \quad (21a)$$

$$N(c, \infty) = 4 \pi R^2 \sqrt{D T} c \quad \text{für } R \gg \sqrt{D T} \quad (21b)$$

Entsprechende Grenzfälle können wir offenbar auch für nicht kugelförmige eB erwarten, wenn die

⁷ U. Fano [1938/39], zit. nach N. Timoféeff-Ressovsky u. K. G. Zimmer, „Das Trefferprinzip in der Biologie“, Leipzig 1947.

linearen Abmessungen der eB sehr viel größer bzw. kleiner sind als die durch \sqrt{DT} bestimmte mittlere Reichweite der ET. Zur näheren Untersuchung setzen wir:

$$\gamma(r, t) = c e^{-\int_0^t L dt'} \cdot \{\varphi(r) + \psi(r, t)\}, \quad (24)$$

wobei folgende Gleichungen zu erfüllen sind:

$$\left\{ \begin{array}{l} \Delta\varphi = 0 \\ \varphi(r_A) = 0 \\ (\varphi(\infty) < \infty) \end{array} \right. \quad (25) \quad \left\{ \begin{array}{l} D\Delta\psi - \frac{\partial\psi}{\partial t} = 0 \\ \psi(r_A, t) = 0; t \geq 0 \\ \psi(r, 0) = 1 - \varphi; r = r_A. \end{array} \right. \quad (26)$$

Da für $t \rightarrow \infty$ γ gegen $\gamma' = c e^{-\int_0^t L dt'}$ φ geht, liefert ψ nur für kleine t einen wesentlichen Beitrag, d. h. für solche Zeiten t , deren zugehörige Diffusions-Strecken $\sqrt{Dt} \ll R$ sind. Da aber der gesamte Prozeß im wesentlichen auf Zeiten $t \approx T$ beschränkt ist, ergibt für $\sqrt{DT} \gg R$ φ den Hauptbeitrag zu N , und wir können näherungsweise γ durch seinen Grenzwert γ' ersetzen, ebenso N durch N' :

$$N'(c, t) = \int_0^t e^{-\int_0^{t'} L dt''} dt' c D \int_{r_A} dF (n \text{ grad } \varphi). \quad (27)$$

Wie sich leicht zeigen läßt, ist das Oberflächen-Integral über $\text{grad } \varphi$ bis auf einen Faktor 4π gerade mit der in elektrostatischen Einheiten gemessenen elektrischen Kapazität C eines dem eB (genauer der Adsorptions-Randfläche) gleichgeformten Metallkörpers identisch (während die Konzentrations-Funktion $c [1 - \varphi]$ dem elektrischen Potential und die Diffusions-Konstante D der Dielektrizitäts-Konstanten entsprechen). Wir können daher schreiben:

$$N'(c, t) = 4\pi CD c \int_0^t e^{-\int_0^{t'} L dt''} dt', \quad (28)$$

$$N'(c, \infty) = 4\pi CDT c. \quad (28a)$$

Nach Abschluß dieser Arbeit wurde mir eine Veröffentlichung von Müller⁸ über Koagulations-Probleme bekannt, in der bereits von dem formalen Zusammenhang zwischen Elektrostatik und stationärer Diffusion Gebrauch gemacht wird.

Im entgegengesetzten Grenzfall $\sqrt{DT} \ll R$ können wir φ gegenüber ψ vernachlässigen. Außerdem verliert dann die spezielle Gestalt des eB (Krümmungsradius R) ihren Einfluß auf die Struktur des Kon-

zentration-Feldes, so daß wir die Rechnung weiter zu einem eindimensionalen Problem vereinfachen können, dessen Lösung lautet:

$$N''(c, t) = c F \sqrt{DT} \Phi\left(\sqrt{\frac{t}{T}}\right). \quad (29)$$

F : Oberfläche des eB.

Insbesondere:

$$N''(c, \infty) = c F \sqrt{DT}. \quad (29a)$$

Fassen wir beide Ergebnisse zusammen, so erhalten wir die als Interpolations-Formeln zu wertenden Gleichungen:

$$N \approx N' + N''. \quad (30)$$

speziell:

$$N(c, \infty) \approx (4\pi CDT + F \sqrt{DT}) c \quad (30a)$$

Multiplizieren wir die Kontaktzahl N mit der Wahrscheinlichkeit, daß ein zum Kontakt gekommener ET auch mit dem eB reagiert (Adsorptions-Wahrscheinlichkeit p_A) sowie mit der Wahrscheinlichkeit p_R , daß hierbei die zu untersuchende Reaktion ausgelöst wird, so erhalten wir als mittlere Trefferzahl für eine einmalige „Stoßapplikation“ der ET:

$$x(c, t) = p_A p_R N(c, t) = pN. \quad (31)$$

In dieser Form erhalten wir eine Grundlage für die treffer-theoretische Behandlung der Wirkung von Giften und anderen einmalig in bestimmter Anfangskonzentration c applizierter Wirkstoffe. Dabei kann unter Umständen $T \rightarrow \infty$ gehen. Dann geht für $t \rightarrow \infty$ auch $x \rightarrow \infty$.

Dagegen ergibt sich für die mittlere Trefferzahl bei Bestrahlungen, wobei die Beobachtungszeit groß sei gegen T , und unter der zumeist gerechtfertigt erscheinenden Annahme, daß die Wirkungen der in den einzelnen Zeitelementen applizierten Dosis-elemente sich ungestört überlagern, für „Stoßapplikation“ wie für „Dauerapplikation“:

$$x(Q) = pN(Q^*, \infty). \quad (32)$$

Durch Vergleich mit (1) finden wir damit für das gesuchte Wirkvolumen:

a) für kugelförmige eB als exakten Ausdruck:

$$v = 4\pi RDT (1 + R/\sqrt{DT}) pm, \quad (33)$$

b) für beliebig gestaltete eB als Interpolations-Formel:

$$v = (4\pi CDT + F \sqrt{DT}) pm, \quad (34)$$

c) die meist ausreichende Näherung (für $C \ll \sqrt{DT}$):

$$v = 4\pi R_{\text{eff}} DTm. \quad (35)$$

⁸ H. Müller, Kolloidchem. Beih. 27, 223 [1928].

Dabei bedeutet:

$$R_{\text{eff}} = pC \tag{36}$$

den „effektiven Adsorptions-Radius“ des eB.

Wird die Strahlung mit gleichmäßiger Intensität I appliziert,

$$Q = It, \tag{37}$$

so läßt sich unter der Voraussetzung $C \ll \sqrt{DT}$ auch schreiben:

$$x(Q) = x(\varepsilon, t). \tag{38}$$

Dabei stellt:

$$\varepsilon = mIT = I^*T \tag{39}$$

die stationäre ET-Konzentration dar.

Fassen wir noch R_{eff} und D in einem „Reaktions-Koeffizienten“:

$$A = 4\pi R_{\text{eff}}D \tag{40}$$

zusammen, so erhalten wir die mittlere Trefferzahl in der besonderen, für reaktionskinetische Untersuchungen geeigneten Form:

$$x = A\epsilon t. \tag{41}$$

Unsere bisherigen Überlegungen gingen von der Annahme eines konstanten Löschkoeffizienten L für die ET aus, dessen Kehrwert dann die mittlere Lebensdauer T der ET darstellte.

Während sich nun die auf das Wahrscheinlichkeitsfeld W zurückgehenden Überlegungen als an die Konstanz von L gebunden erweisen, läßt sich auch für $L = L(t)$ die Kontaktzahl N weiterhin aus dem Konzentrationsfeld gemäß (3), (5) und (6) berechnen. Auch (24) behält ihre Gültigkeit. Wir erhalten damit:

$$N(c, t) = \int_0^t e^{-\int_0^{t'} L dw} \left\{ CD + \int_{r_A}^c dF(n \text{ grad } \psi) \right\} dt'. \tag{42}$$

Für $C \ll \sqrt{DT}$ läßt sich weiterhin (27) und (28) anwenden. Wir können dann (28 a) als Definitions-Gleichung für die mittlere Lebensdauer T auffassen:

$$T = \int_0^\infty e^{-\int_0^{t'} L dw} dt' \tag{43}$$

und somit — wenigstens soweit $C \ll \sqrt{DT}$ — auch alle weiteren Überlegungen übernehmen.

Die bisherigen Untersuchungen lassen sich zu folgendem Bild der indirekten Wirkung zusammenfassen:

Die in der Umgebung eines eB stattfindenden Absorptionsakte können durch hierbei gebildete ET den

eB beeinflussen. Je nach seinem Entstehungsort kommt einem solchen ET eine bestimmte Wahrscheinlichkeit zu, den eB zu treffen. Diese nimmt mit wachsender Entfernung des ET-Entstehungsortes vom eB ab. Der Abstand, aus dem eine wesentliche indirekte Wirkung auf den eB erfolgen kann, ist durch die mittlere Reichweite des ET ($\sim \sqrt{DT}$) bestimmt.

Für kugelförmige eB mit dem Radius R läßt sich das den eB umgebende Wirkwahrscheinlichkeits-Feld nach (23) beschrieben durch:

$$P(r) = pW_\infty(r) = p \frac{R}{r} e^{-\frac{r-R}{\sqrt{DT}}}; r \geq R. \tag{44}$$

Absorptionsprozesse innerhalb des eB ($r < R$) führen dagegen definitionsgemäß zur direkten Wirkung.

Das Verhältnis von indirekter zu direkter Wirkung ergibt sich im einfachsten Fall ($p = 1$) zu:

$$\frac{V_{\text{(ind)}}}{V_{\text{(dir)}}} = \frac{4\pi RDT + 4\pi R^2 \sqrt{DT}}{\frac{4\pi}{3} R^3} = 3 \left\{ \left(\frac{\sqrt{DT}}{R} \right)^2 + \frac{\sqrt{DT}}{R} \right\}. \tag{45}$$

Ist die Reichweite der ET von gleicher Größenordnung wie der Durchmesser des eB, so ist nach Gl. 45 bereits eine erhebliche indirekte Wirkung zu erwarten (falls $p \approx 1$).

Während die Ergebnisse einer direkten Strahlenwirkung relativ einfach einen Rückschluß auf die Abmessungen des eB erlauben, stößt deren Bestimmung auf Grund von Resultaten einer indirekten Strahlenwirkung auf viel größere Schwierigkeiten. Diese liegen darin begründet, daß das Wirkvolumen der indirekten Wirkung nicht nur von den Eigenschaften des eB (R_{eff}) abhängt, sondern auch von solchen, zunächst gleichfalls als unbekannt anzusehenden der ET (mDT).

Andererseits bleiben selbst bei einer Bestimmung von R_{eff} prinzipielle Bedenken gegenüber der angewandten Beschreibung der tatsächlichen Verhältnisse durch die gewählten Randbedingungen und damit gegenüber der Bedeutung des „effektiven Adsorptionsradius“. Dieser kann nur als Approximation der um den eB vorhandenen Kraftfelder angesehen werden und daher von den geometrischen Abmessungen des eB erheblich abweichen.

Außerdem geraten wir, falls die eB mit kleineren molekularen Einheiten identisch sind, an die Grenze der Gültigkeit der angewandten kontinuums-theoretischen Behandlung. Jedoch läßt eine überschlagsmäßige Abschätzung des Einflusses der freien Weg-

länge der diffundierenden Einheiten keine wesentliche Änderung der hier abgeleiteten Ergebnisse erkennen.

Dosis-Effekt-Funktionen der indirekten Strahlenwirkung

Die üblichen n -Treffer-Funktionen der „klassischen“ Treffertheorie stellen vom Standpunkt der allgemeinen Reaktionskinetik aus sehr spezielle Typen von Reaktionsabläufen dar, die Unabhängigkeit des Wirkvolumens von der bereits applizierten Dosis und Fehlen von Rückreaktionen (Erholung) voraussetzen.

Sind diese Voraussetzungen auch bei der indirekten Wirkung gegeben, so lassen sich die Formeln der klassischen Treffertheorie, aufbauend auf der mittleren Trefferzahl x , ohne weiteres übertragen und auch nach den Vorschriften der Wahrscheinlichkeitsrechnung die Gleichungen für kombinierte Wirkungen (z. B. direkte + indirekte Wirkung) aufstellen. Dabei erscheinen verschiedene Kombinationsregeln denkbar. Sind die einzelnen Treffer-Arten gleichwertig — z. B. stets dann, wenn nur Eintreffer-Reaktionen zu betrachten sind — so sind einfach die Wirkvolumina der beteiligten Treffer-Prozesse zu addieren.

Konstanz des Wirkvolumens bedeutet für die hier betrachtete indirekte Wirkung einerseits Konstanz des effektiven Adsorptionsradius R_{eff} , andererseits Konstanz der mittleren Lebensdauer T der ET bzw. Konstanz ihrer mittleren Reichweite ($\sim \sqrt{DT}$). Ein unveränderlicher Wert von R_{eff} setzt unbegrenzte Adsorptions-(oder „Lösch“-)-fähigkeit des eB voraus. Diese Idealisierung erscheint am ehesten für relativ große eB berechtigt. Bei den kleinen eB (= einfachen Molekülen), wie sie vor allem bei radiochemischen Experimenten vorliegen, ist nur mit beschränkter Adsorptionsfähigkeit und daher mit einem Abnehmen von R mit steigender Trefferzahl zu rechnen. Hierdurch kann wiederum T beeinflusst werden.

* Handelt es sich bei den ET um angeregte molekulare Einheiten, so begrenzt die Verweilzeit im angeregten Zustand die Lebensdauer T , handelt es sich um chemische Radikale, so führen Reaktionen der Radikale miteinander zu einer begrenzten Lebensdauer der ET. Das Ausmaß der Eigenlösch-Prozesse zwischen radikalartigen ET hängt von der räumlichen Verteilung der ET bei ihrer Erzeugung und damit von der linearen Ionisierungsdichte der sie erzeugenden Strahlung ab. Wir sind hier allerdings von einer gleichmäßigen Verteilung der ET ausgegangen, doch ist durch Einführung eines geeigneten, eventuell zeitabhängigen Löschkoeffizienten L_E eine näherungsweise Berücksichtigung einer ungleichmäßigen Verteilung möglich. L_E kann etwa aus den — ebenfalls nur approximativ — Untersuchungen l. c. ^{9, 10} abgeleitet werden.

T wird je nach der Art der ET und des Milieus durch verschiedene „Löschprozesse“ bestimmt. Bei fehlender oder vernachlässigbar kleiner Wirkung besonderer löschender Substanzen wird die Lebensdauer der ET durch die „Eigenlöschung“ der ET bestimmt*. Der Gesamtlösch-Koeffizient L ergibt sich als Summe der Löschkoeffizienten der verschiedenen beteiligten Löschprozesse:

$$L = \sum_n L_n. \quad (46)$$

Insbesondere läßt sich die Bedeutung besonderer, die ET inaktivierender Schutzsubstanzen durch Einführung eines Lösch-Koeffizienten L_S erfassen, der sich in erster Näherung als proportional der Konzentration c_S dieser Schutzstoffe erweist:

$$L_S = A_S c_S. \quad (47)$$

Dabei bedeutet A_S analog A den Reaktions-Koeffizienten des Schutzstoffs.

Einen Sonderfall hiervon stellt die Schutzwirkung dar, welche die eB selbst aufeinander ausüben und die durch den Lösch-Koeffizienten:

$$L_B = A_B c_B \quad (48)$$

zu berücksichtigen ist. Dabei stellt c_B die eB-Konzentration dar, ferner ist:

$$A_B = A/p_R = 4 \pi p_A CD. \quad (49)$$

Bei genügend hoher Konzentration c_B der eB wird L allein durch L_B bestimmt. Dann wird:

$$v = p_R m \cdot 1/c_B, \quad (50)$$

wobei meist $p_R m = 1$ zu setzen ist. Dann bedeutet (50), daß das Wirkvolumen der indirekten Wirkung so groß ist wie der einem eB im Mittel zur Verfügung stehende Raum, daß also die an die ET übergebene Energie verlustlos an die eB herangebracht wird.

Für Eintreffer-Reaktionen wird damit der absolute Umsatz g (Zahl der getroffenen eB pro Raumeinheit) im Bereich kleiner Dosen:

$$g = x c_B = p_R m Q, \quad \text{für } x = v Q \ll 1 \quad (51)$$

also unabhängig von c_B .

Die angedeutete Abhängigkeit des Wirkvolumens von der eB-Konzentration kann dazu benutzt wer-

⁹ D. E. Lea, Brit. J. Radiol. Suppl. Nr. 1, 59 [1947].

¹⁰ W. M. Dale, J. V. Davies u. C. W. Gilbert, Biochem. J. 45, 93 [1949].

den, um aus ihrer Kenntnis Rückschlüsse auf die Reichweite der ET ($\sim \sqrt{DT}$) zu ziehen.

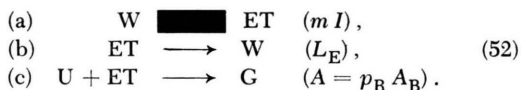
Lassen wir die Voraussetzungen der „klassischen“ Treffertheorie: Konstanz des Wirkvolumens und Fehlen von Erholungs-Reaktionen, fallen, so ergeben sich allein für Eintreffer-Reaktionen eine große Zahl von Möglichkeiten für den Reaktionsablauf und damit für die Dosis-Effekt-Funktionen. Minder¹¹ hat bereits einige typische Reaktions-Verläufe zusammengestellt. Wir wollen hier drei weitere Reaktionen untersuchen, die im Hinblick auf die Radiochemie bzw. Radiobiologie von Interessen erscheinen. Wir beschränken uns dabei auf den Verlauf bei stationärer ET-Konzentration.

I. Eintreffer-Reaktion für eB, die nur einen einzigen Treffer aufnehmen können

Reaktionsschema:

- a) Erzeugung der ET (im Wasser),
- b) Löschung der ET durch verschiedene Prozesse außer der Reaktion mit den eB,
- c) Treffer-Reaktion: Überführung ungetroffener eB (U) in getroffene (G).

Dem entsprechen die Reaktionsgleichungen:



In Klammer sind hinter den Reaktions-Gleichungen die jeweils maßgebenden Reaktions-Koeffizienten angegeben.

Im stationären Zustand gilt für die mittlere ET-Konzentration:

$$\epsilon = \frac{m I}{L_E + A_B u} \tag{53}$$

und deshalb weiter:

$$\frac{dg}{dt} = \frac{A m I}{L_E + A_B (c_B - g)} (c_B - g). \tag{54}$$

Daraus folgt:

$$Q^* \equiv m I t = \frac{g}{p_R} - \frac{1}{A T_E} \ln \left(1 - \frac{g}{c_B} \right). \tag{55}$$

Hierdurch wird als Umkehrfunktion zu (55) die Dosis-Effekt-Funktion H definiert. Sie hängt außer von einer der Dosis Q bzw. Q^* proportionalen Größe von den Parametern c_B und $A_B T_E$ ab:

$$g = c_B H(p_R m Q, c_B, A_B T_E). \tag{56}$$

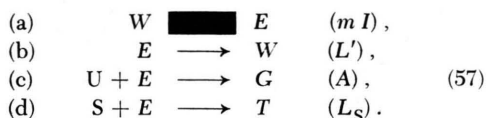
¹¹ W. Minder, Radiol. clin. [Basel] 15, 30 [1946].

Diese Funktion ähnelt einer einfachen Exponentialfunktion von Q . Sie dürfte für viele einfache radiochemische Reaktionen in wässriger Lösung — wie etwa die Oxydation von Fe^{++} zu Fe^{+++} oder die Reduktion von Metylenblau zur Leukoform — maßgebend sein, wenigstens solange die ebenfalls durch die Strahlung bewirkte Rückbildung des Ausgangsstoffes (U) aus dem Reaktionsprodukt (G) fehlt oder zu vernachlässigen ist. Auch für nach (56) verlaufende Reaktionen gelten unsere Überlegungen über die Konzentrations-Unabhängigkeit des Umsatzes g bei hinreichend großer Konzentration c_B , wie sie experimentell bereits bei einer großen Zahl radiochemischer Reaktionen nachgewiesen wurde.

Förster¹² fand eine derartige Dosis-Effekt-Funktion auch bei seinen Untersuchungen über den Mechanismus der Photosynthese, für die nach seinen Überlegungen der Diffusion von Exzitonen eine besondere Bedeutung zukommt. Eine Deutung des Reaktions-Koeffizienten A (bzw. A_B) nach (40) ist in diesem Fall natürlich besonders fragwürdig.

II. Empfindlicher Bereich in einem Medium mit begrenzter Schutzwirkung

Nicht allein die begrenzte Löschfähigkeit der eB selbst (wie in Beispiel I), sondern auch ein begrenztes Schutzvermögen des den eB umgebenden Mediums kann zu einer Vergrößerung der mittleren Lebensdauer der ET bzw. ihrer stationären Konzentration ϵ im Verlauf der Bestrahlung führen und damit zu einer Dosisabhängigkeit des Wirkvolumens v . Wir erweitern daher unser Reaktionsschema (52) durch die Stufe (d): Reaktion der ET mit dem Schutzstoff, der hierdurch verbraucht wird:



Eine etwaige (konstante) Löschwirkung der eB berücksichtigen wir in L' :

$$L' = L_E + A_B c_B. \tag{58}$$

Ist die Löschwirkung der eB nicht zeitlich konstant, so beschränken wir uns auf so geringe eB-Konzentrationen, daß die Löschwirkung der eB gegen L_E zu vernachlässigen ist:

$$L' = L_E. \tag{58b}$$

¹² Th. Förster, Z. Naturforschg. 5b, 174 [1947].

Für die stationäre ET-Konzentration ergibt sich:

$$\varepsilon = \frac{mI}{L' + A_S s}. \quad (59)$$

Ferner gilt:

$$-\frac{du}{dt} = A u \varepsilon, \quad (60)$$

$$-\frac{ds}{dt} = A_S s \varepsilon. \quad (61)$$

Aus (60) und (61) folgt:

$$\frac{1}{n} \frac{du}{dt} = \frac{1}{s} \frac{ds}{dt} \quad (62)$$

und weiterhin mit:

$$\alpha = A/A_S, \quad (63)$$

$$\beta = L'/A_S \quad (64)$$

$$u = c_B \left(\frac{s}{c_S} \right)^\alpha. \quad (65)$$

Aus (65) und

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{mI s}{\beta + s} \quad (66)$$

folgt dann schließlich (vgl. Gl. 54 bis 56!)

$$g/c_B = 1 - \left\{ 1 - H(Q^*, c_S, 1/\beta) \right\}^\alpha. \quad (67)$$

Die hierdurch wiedergegebene Dosis-Effekt-Kurve verläuft für $\alpha < 1$ ($A < A_S$) sigmoidal, unterscheidet sich jedoch von den S-Kurven der „klassischen“ Mehrtreffer-Reaktionen dadurch, daß sie im Nullpunkt ($Q = 0$) die endliche Steigung:

$$\frac{1}{c_B} \frac{dg}{dQ} \Big|_{Q=0} = \frac{m A}{L' + A_S c_S} \quad (68)$$

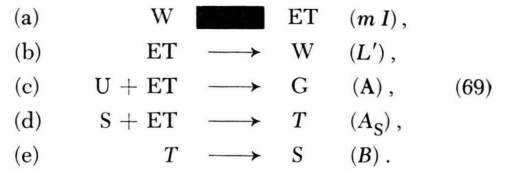
besitzt. Experimentell dürfte in vielen Fällen kaum zu entscheiden sein, ob die Anfangssteigung der Kurven von 0 verschieden ist oder nicht. Damit eröffnet sich aber die Möglichkeit, derartige Dosis-Effekt-Kurven auch durch das hier betrachtete Reaktionsschema zu deuten. Versuchen wir das z. B. für die Schädigung von *Saccharomyces ellipsideus* durch Röntgenstrahlen¹³, so läßt sich $c_S \approx m \cdot 5 \cdot 10^{16}$ Moleküle/cm³ abschätzen.

III. Verdauungs-Zeitfaktor

Nahm im zuvor untersuchten Beispiel die Schutzstoff-Konzentration mit wachsender Dosis ab, so wollen wir nun ein Reaktionsschema betrachten, bei dem die Schutzstoff-Konzentration mit wachsender Dosisleistung abnimmt (vgl. l. c. 4!). Die Strahlenwirkung

¹³ R. Glocker, H. Langendorff u. A. Reuss, Strahlentherapie 46, 517 [1933].

ist dann nicht mehr allein eine Funktion der Dosis, sondern auch der Dosisleistung, sie ist also mit einem „Zeitfaktor“ behaftet. Um dies zu erreichen, nehmen wir an, daß der nach der Reaktion mit einem ET verbrauchte Schutzstoff sich wieder regenerieren kann. Unser Reaktionsschema lautet dann:



Der Einfachheit halber treffen wir noch folgende Annahmen:

1. Die Bestrahlungs-Intensität sei konstant.
2. Auch für die Schutzstoff-Konzentration beschränken wir uns auf den stationären Wert.

Nach (41) ergibt sich für die mittlere Zahl der Treffer

$$x = A \varepsilon t \quad (70)$$

und daraus für einen Eintreffer-Vorgang speziell folgender Reaktionsverlauf:

$$g = c_B (1 - e^{-A \varepsilon t}). \quad (71)$$

Dabei ist

$$\varepsilon = \frac{mI}{L' + A_S s}. \quad (72)$$

Für die Schutzstoff-Konzentration s gilt die Reaktionsgl.:

$$\frac{ds}{dt} = B(c_S - s) - A_S \varepsilon s = 0. \quad (73)$$

Führen wir die dimensionslosen Größen

$$\sigma = \frac{A_S}{L'} s, \quad (74) \quad \zeta = \frac{A_S}{L'} c_S, \quad (75) \quad \xi = \frac{m A_S}{B} J \quad (76)$$

ein, so folgt aus (72) und (73)

$$\sigma^2 + \sigma(1 + \xi - \zeta) = 0 \quad (77)$$

als Bestimmungsgl. für σ bzw. s in Abhängigkeit der Parameter ξ (bzw. I) und ζ (bzw. c_S). Setzen wir ferner:

$$\eta = \frac{1}{1 + \sigma} = \eta(\xi, \zeta) \quad (78)$$

und

$$v_0 = \frac{m A}{L'}, \quad (79)$$

so folgt wegen (72)

$$x = v_0 \eta Q. \quad (80)$$

η ist dabei ein Maß für die Schutzwirkung.

Aus (77) folgt:

$$\eta = \frac{1}{1 - \frac{1 + \xi - \zeta}{2} + \sqrt{\frac{1}{4} (1 + \xi - \zeta)^2 + \zeta}}, \quad (81)$$

mit den Grenzwerten

$$\eta \xrightarrow[\substack{\xi \rightarrow 0 \\ (I \rightarrow 0)}]{} \frac{1}{1 + \zeta}, \quad (81a)$$

$$\eta \xrightarrow[\substack{\xi \rightarrow \infty \\ (I \rightarrow \infty)}]{} 1. \quad (81b)$$

Der für die Wirksamkeit der Strahlung maßgebende Faktor wird also in erster Linie durch die der Dosisleistung I proportionale Größe ξ bestimmt.

Bemerkenswert ist, daß Eintreffer-Kurven nach (71) zwar, bei konstant gehaltener Dosisleistung I in Abhängigkeit von der Zeit t aufgetragen, eine einfache Exponentialkurve darstellen, nicht aber, falls die Dosis $Q = It$ bei fester Bestrahlungszeit t durch Änderung der Dosisleistung I variiert wird.

Wurden bisher auch noch keine regenerationsfähigen Schutzstoffe gegenüber Strahlenwirkungen aufgefunden, so kennen wir doch andererseits in den Fermenten katalytisch wirkende Moleküle, welche bestimmte Stoffe umwandeln und nach einer gewissen „Verdauungszeit“ für eine neuerliche Umwandlung wieder zur Verfügung stehen. Es erscheint daher nicht ausgeschlossen, daß sich unter den Fermenten (besonders bei den Peroxydasen?) die betrachteten Schutzstoffe befinden.

Größere Bedeutung als der Regenerations-Fähigkeit besonderer Schutzstoffe kommt im bestrahlten Organismus vermutlich der Nachlieferung beliebiger nicht regenerations-fähiger Schutzstoffe zu. Die für das Auftreten eines „Zeitfaktors“ maßgebliche Gl. 69 läßt sich dann als ein der Menge des verbrauchten

Schutzstoffs (T) proportionaler Nachschub neuen Schutzstoffs (S) deuten. Dieser kann den Zellen ständig etwa durch den Kreislauf in der konstanten Konzentration c_S angeboten werden. Die Nachlieferung in die Zelle ist dann dem Konzentrationsgefälle $c_S - S$ (also der Konzentration von T) proportional, die „Regenerations-Konstante“ B dem Diffusions-Koeffizienten dieses Vorgangs.

IV. Erholungsfähigkeit des eB

Auch das Eingreifen von Erholungs-Vorgängen am eB selbst führt zu einer Abhängigkeit der Strahlenwirkung (x) von der Dosisleistung (I). Erweitern wir (52) durch den der Erholungsfähigkeit der eB entsprechenden Zusatz:

$$G \rightarrow U \quad (1/T^*) \quad (52a)$$

und definieren wir η als Maß für die Wirksamkeit der Bestrahlung nach (80), so folgt während der Bestrahlung im Grenzfall schneller Erholung:

$$\eta = \frac{1 - e^{-t/T^*}}{t/T^*}, \quad (\text{für } \frac{1}{T^*} \ll Iv). \quad (82)$$

Diese Gleichung ist der von Lea¹⁴ auf andere Weise abgeleiteten Formel:

$$Q_{\text{eff}} = I T^* (1 - e^{-t/T^*}) \quad (83)$$

gleichwertig.

Die vorliegende Arbeit stellt — durch einige weitere Untersuchungen ergänzt — den wesentlichen Inhalt einer Diplomarbeit dar, die 1949 am Max-Planck-Institut für Biophysik unter Leitung von Herrn Professor Dr. B. R. A. jewsky angefertigt wurde, dem ich für die Anregung und stete Unterstützung sowie sein ständiges förderndes Interesse auch an dieser Stelle herzlich danken möchte.

¹⁴ D. E. Lea, Brit. J. Radiol. **11**, 489 [1938].