Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 14 (1958)

Heft: 5-6: Symposium sur les effets nocifs de faibles doses de radiation : éléments physiques et aspectes biologiques = Symposium über schädliche Wirkungen schwacher Strahlendosen : physikalische Grundlagen und biologische Aspekte = Symposium on noxious effects of low level radiation : physical elements and biological aspects

Artikel: Die Beurteilung genetischer Schäden durch Strahlenquellen innerhalb und ausserhalb der Organismus

Autor: Marquardt, Hans

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307389

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 05.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D.K. 616.056.7:615.849: 539.17: [631.7:633.2]

Forstbotanisches Institut der Universität Freiburg i. Br.

Die Beurteilung genetischer Schäden durch Strahlenquellen innerhalb und außerhalb des Organismus

Von Prof. Dr. Hans Marquardt, Direktor des Institutes

A. Einleitung

Seit in Krieg und Frieden die Atomkernenergie in den vergangenen 12 Jahren eine Rolle zu spielen begann, hat sich die Erblichkeitsforschung, die Genetik, immer wieder die Frage vorgelegt, in welchem Umfang und in welcher Weise die von den Physikern festgestellte Strahlenbelastung auf das Erbgut der Organismen und unter ihnen auf das Erbgut des Menschen wirkt. Handelt es sich dabei um hohe Dosen, wie sie etwa in der Region einer Atomexplosion auftreten, dann bedarf es keiner großen Sachkenntnis, um zu begreifen, wie schwer dadurch das Lebendige und damit auch die erbtragenden Strukturen geschädigt werden müssen. Werden die Organismen dagegen nur von verhältnismäßig geringen Dosen getroffen, die über die Lebensdauer verteilt sind oder kontinuierlich einstrahlen, wird die Frage nach dem Grad eines Strahlenschadens, den das Erbgut erleidet, wesentlich schwieriger. Eine Antwort hierauf kann im Grunde nur noch derjenige Genetiker geben, der mit den neueren Ergebnissen und Methoden, insbesondere der Mutationsforschung, vertraut ist; schon dem auf einem anderen Gebiete arbeitenden Biologen und dem Mediziner, erst recht dem Chemiker oder Physiker, ist es bei der starken Spezialisierung unseres Wissens unmöglich gemacht, ein Urteil abzugeben, das auf experimentellen Ergebnissen fußend, dem gegenwärtigen Stand unserer Einsichten gerecht wird.

In den vergangenen Jahren ist nun von einzelnen Genetikern, in neuerer Zeit z. B. von *Haldane* (1955), *Muller* (1955, 1956 a, b, 1957 a, b, c, 1958), *Glass* (1956, 1957), *Carter* (1956 a, b), *Russell* (1956), *Stern* (1956), *Auerbach* (1957 a, b), *Fritz-Niggli* (1957), *Kaplan* (1956, 1957), *Lüers* (1957), *Nachtsheim* (1957), *v. Verschuer* (1957 a, b), *Westergaard* (1957 a, b), *Weaver* (1957), *Marquardt* (1957 a–f), und von Genetikergruppen in amtlichen Berichten (*Bhaba* u. a. [1956 a, b], Medical Research Council [1956], Natio-

nal Academy of Sciences [1956 a, b], *Neel* und *Shull* [1956], World Health Organization [1957]) immer von neuem versucht worden, Klarheit über Art und Ausmaß genetischer Schäden bei den Organismen zu gewinnen.

Es kann daher nicht unsere Aufgabe sein, nun nochmals von Grund auf das Problem der genetischen Strahlenfolgen Schritt für Schritt zu entwikkeln, es soll ja nicht ein Überblick über die Ergebnisse der Strahlengenetik und der Humangenetik gegeben werden, auch wenn es immer wieder notwendig erscheinen mag, um nicht mißverstanden zu werden. Wir wollen uns vielmehr damit begnügen, diejenigen experimentellen Tatsachen und Überlegungen in den Vordergrund zu stellen, die uns einen Eindruck davon geben können, welche Wege uns offen stehen, zu einem begründeten Urteil über Ausmaß und Gefahren einer genetischen Strahlenbelastung zu kommen und welcher Art die Schwierigkeiten auf diesem Wege sind.

Ionisierende Strahlen bewirken an den erbtragenden Strukturen der Zellen eines Organismus bleibende Veränderungen, die sogenannten *Mutationen*. Den Genetiker interessieren zunächst diejenigen Mutationen, die sich in den Keimzellen ereignet haben, denn ihre genetische Konstitution bestimmt den Zustand der neuen Generation und damit auch aller folgenden. Mit den Mutationen in den Keimzellen werden wir uns daher im ersten Kapitel zu beschäftigen haben.

Aber auch in den somatischen Zellen eines Organismus werden mutagene Agentien in gleicher Weise Mutationen auslösen. Sie werden sich freilich nicht auf die neue Generation vererben, sondern nur während der Lebenszeit des betroffenen Organismus sich entfalten können. So scheinen auf den ersten Blick die *somatischen Mutationen* genetisch wenig interessant zu sein; sie sind daher in dem uns interessierenden Problemkreis kaum beachtet worden. Dieses Urteil scheint sich aber neuerdings zu wandeln; so werden wir in einem zweiten Kapitel auf das Mutationsgeschehen in somatischen Zellen eingehen und dabei einige eigene experimentelle Ergebnisse zur Diskussion stellen.

B. Das Mutationsgeschehen in den Keimzellen

Nach den Ergebnissen der allgemeinen Genetik befinden sich erbtragende Strukturen der Zelle sowohl im Zellkern wie im Zytoplasma und seinen geformten Bestandteilen. Ionisierende Strahlen vermögen nach den bisherigen Ergebnissen nur die erbtragenden Strukturen des Zellkerns (Abb. 1), genauer die Chromosomen (Abb. 2) bleibend zu verändern, Ereignisse, die als *Mutationen* bezeichnet werden.

Ein Mutationsvorgang kann entweder den Zellkern als Ganzes ergreifen, indem die Zahl der in ihm enthaltenen Chromosomen und damit die Gesamtzahl der Gene erhöht oder erniedrigt wird; in diesem

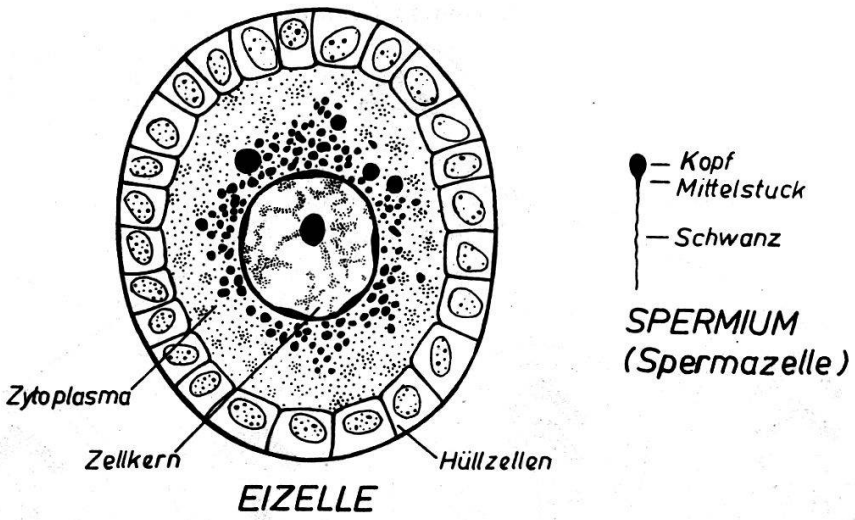

Abb. 1. Halbschematische Zeichnung menschlicher Keimzellen (verändert nach *Hamilton* und *Boyd*).

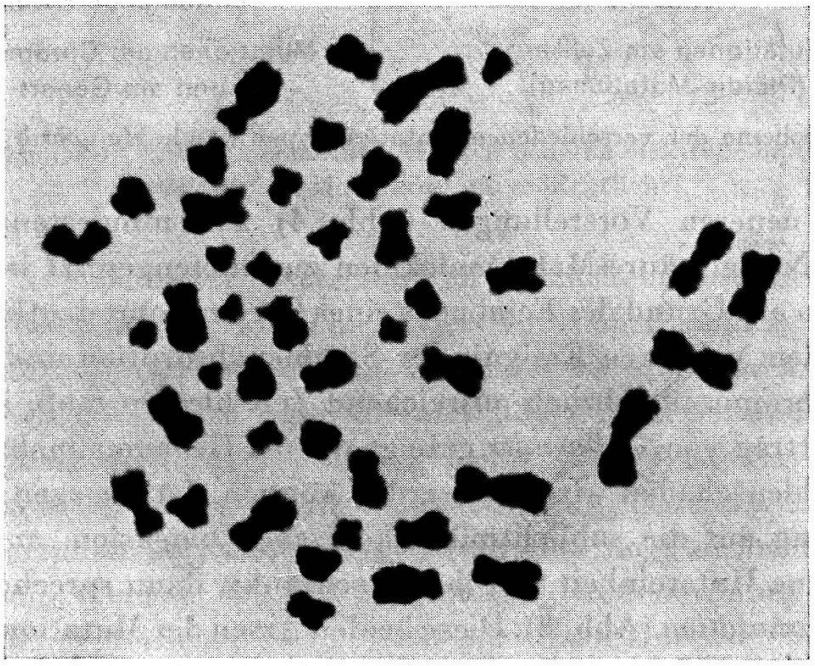

Abb. 2. Die Chromosomen des Menschen (nach *Levan*).

Falle sprechen wir von *Ploidiemutationen* (Abb. 3). Sie treten bei Bestrahlung von Keimzellen nur in seltenen Fällen auf, so daß wir sie in diesem Kapitel beiseite lassen können.

Im andern Fall betrifft der Mutationsvorgang innerhalb des Zellkerns einzelne Chromosomen. Geschieht er so eingreifend, daß die mikroskopische Gestalt des betroffenen Chromosoms abgeändert wird, dann sprechen wir von einer *Chromosomenmutation*. Wir dürfen uns diesen Vorgang nicht so vorstellen, daß einfach ein stäbchenförmiges, solides Gebilde, wie es äußerlich das Chromosom darstellt, zerbricht. Wir haben es vielmehr mit einer sehr komplex zusammengesetzten Gestalt zu tun,

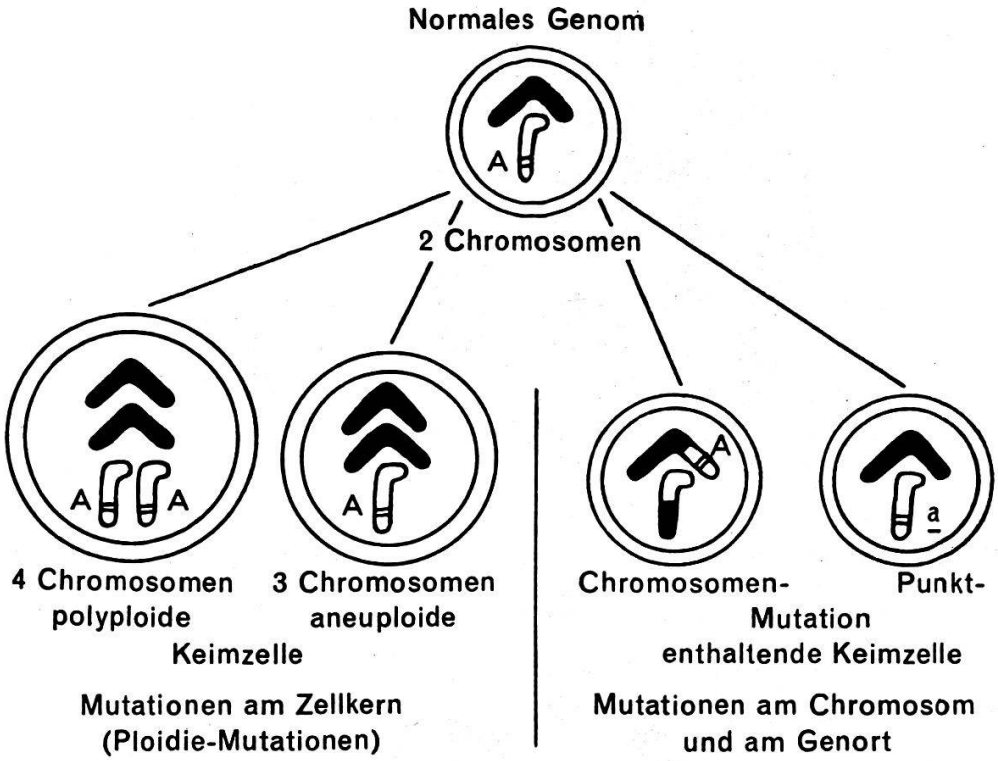

Abb. 3. Schema der verschiedenen Mutationstypen (nach *Marquardt* [1957a]).

die nach neueren Vorstellungen (Abb. 4) aus mindestens 64 Desoxyribose-Nucleinsäure-Makromolekülen zusammengesetzt ist. Es wird somit allein auf Grund des Feinbaues eines Chromosoms deutlich, warum zwischen dem primären Ereignis der Strahlenabsorption und dem vollzogenen Chromosomenbruch ausreichend Zeit bleiben muß, in der, wie in dem Vortrag von *Hollaender* gezeigt wurde, Gegenmaßnahmen gegen einen Strahlenschaden wirksam werden können. Ist dagegen der Mutationsvorgang auf die sublichtmikroskopische Dimension, auf das Gen oder auf eine Untereinheit von ihm beschränkt, dann sprechen wir von einer *Punktmutation* (Abb. 3). Diese beiden Arten der Mutationsvorgänge werden durch ionisierende Strahlen an den Keimzellen in erster Linie ausgelöst und stehen auch im spontanen Mutationsgeschehen im Vordergrund.

1. Die strahleninduzierten Mutationen

Die Grundlage für jede quantitative Abschätzung genetischer Strahlenschäden und für ein Urteil über das Ausmaß der Gefährdung menschlichen Erbgutes ist die Angabe der Häufigkeit, mit der an Keimzellen Mutationsvorgänge nachweisbar werden. Da scheinbar ohne äußere Einwirkung, d. h. spontan in geringer Häufigkeit Mutationen auftreten, bezeichnen wir als strahleninduzierte Mutationsrate diejenige Zahl von Mutationen, die nach einer Strahleneinwirkung zusätzlich zu den spontanen Mutationen vorhanden sind.

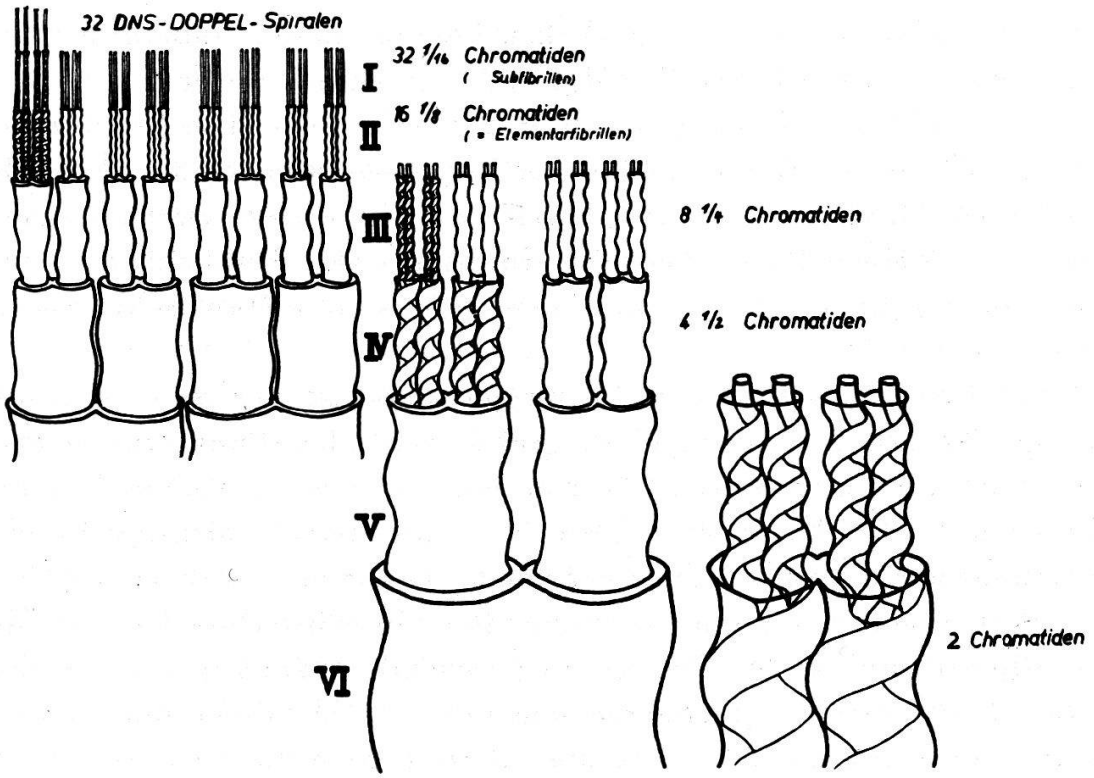

Abb. 4. Schema des Chromosomenfeinbaues nach neueren elektronenoptischen Untersuchungen (*Marquardt*, unveröffentlicht).

Um die Angabe dieser Werte sinnvoll zu machen, muß die Dimension der Zeit berücksichtigt werden. In der Mutationsforschung hat es sich als zweckmäßig erwiesen, die im Laufe der *Generationszeit* erfaßbaren Mutationen zugrunde zu legen. Bei den höheren Tieren und beim Menschen ist damit derjenige Zeitraum gemeint, der von der Entstehung der Keimzellen in der frühen Embryonalentwicklung bis zu ihrem Gebrauch bei der Fortpflanzung dauert. Bei Drosophila liegt sie in der Größenordnung von Wochen, bei der Maus in der Größenordnung von einem Jahr und beim Menschen rechnen wir mit einem Durchschnittswert von 30 Jahren, da bis zu dem Ende dieses Zeitraumes in der Mehrzahl der Ehen die Kinder geboren sind. In der Notwendigkeit, mit einer 30 Jahre dauernden Generationszeit beim Menschen zu rechnen und in der später zu erwähnenden Tatsache der Summationsfähigkeit einzelner Strahlendosen ist es begründet, warum zunächst ganz gering erscheinende Wochen- oder Jahresdosen genetisch bedeutungsvolle Größenordnungen erreichen.

Die Mutationsforschung hat bei Lebewesen aller Organisationsstufen, bei Viren, Bakterien, Algen, Pilzen, tierischen Einzellern und bei höheren Pflanzen und Tieren die strahleninduzierten Mutationsraten sehr zahlreicher Gene ermittelt (repräsentative Zusammenstellungen in *Fritz-Niggli* [1957], *Kaplan* [1957]). Die folgenden Grundeinsichten über das

strahleninduzierte Mutationsgeschehen können diesem außerordentlich umfangreichen experimentellen Material entnommen werden:

1. Es gibt keine «Standard-Mutationsrate» der Gene eines bestimmten Objektes. Wird auf Grund zahlreicher Einzelbestimmungen eine durchschnittliche Mutationsrate des betreffenden Erbgutes ermittelt, dann kann im einzelnen Experiment die Mutationswahrscheinlichkeit einzelner Gene weit über oder weit unter dem sogenannten Durchschnittswert liegen.

2. Es besteht eine lineare Dosisproportionalität der bei verhältnismäßig niederen Dosen im Vordergrund stehenden Punktmutationen.

3. Auch niedrigste Dosen lösen in entsprechend geringem Umfang Mutationen aus. Keimzellen besitzen somit keine Toleranzschwelle, unterhalb derer Strahlen ohne genetische Reaktion vertragen würden.

4. Eine chronisch oder intermittierend verabreichte Dosis löst dieselbe Mutationshäufigkeit aus wie die entsprechende kurzzeitig verabreichte Dosis, die Keimzellen summieren somit die Strahlendosen über die gesamte Generationszeit. Es muß aber ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht werden, daß dieses experimentelle Ergebnis an der Taufliege Drosophila erarbeitet wurde und bei der Maus noch kein ausreichendes Zahlenmaterial vorliegt.

5. Die im Erbgut induzierten Mutationen sind irreparabel. Wir kennen keine Maßnahme, abgelaufene Mutationsvorgänge ungeschehen zu machen. Jeder mutagene Eingriff am Erbgut ist zum unausweichlichen Schicksal für die gesamten Generationsreihen aus den betroffenen Individuen geworden.

6. Die Folgen von Mutationen werden in einer Population erst nach zahlreichen Generationen – etwa zwischen 40 und 80 – in vollem Umfang faßbar. Sie treten somit nicht gehäuft in wenigen Generationen auf, sondern verteilt über einen verhältnismäßig langen Zeitraum. Aus der Tatsache, daß nach einer oder nach zwei Generationen keine statistisch gesicherten genetischen Phänomene in einer Population auftreten, kann deshalb nicht geschlossen werden, es seien keine Mutationen erfolgt oder die vorhandenen seien wirkungslos und blieben es.

7. Mutationen manifestieren sich als Tod*, als Krankheit, durch Herabsetzung der Vitalität und der durchschnittlichen Lebensdauer sowie durch Abänderung der durchschnittlichen Erbkonstitution einer Population. Gerade der letzte Vorgang erscheint dadurch gefährlich, daß wir nicht voraussehen können, welche Phänomene damit verbunden sind.

---

* Nur wenn wir diese Toten als eine Art «Verkehrstote der Genetik» bezeichnen wollen, können wir sie statistisch mit den Toten des Straßenverkehrs vergleichen, wie dies in einem vorhergehenden Vortrag versucht wurde.

8. Genetisch bedeutungsvoll ist nicht eine in der Umgebung oder an einer beliebigen Stelle der Oberfläche eines Organismus gemessene Dosis, sondern allein die *Gonadendosis*, d.h. die Strahlenmenge, welche die Keimzellen selbst erreicht. Von ihr ist wiederum nur der während der Generationszeit eingestrahlte Anteil zu berücksichtigen, da nach ihrem Abschluß weitere Keimzellenmutationen nicht mehr auf die Nachkommenschaft weitergegeben werden.

Unter diesen heute unbestrittenen Ergebnissen seien nur zum Problem der Gonadendosis einige Bemerkungen angefügt, weil in der Mehrzahl der heute vorliegenden experimentellen Arbeiten von außen kommende Röntgen-, γ- oder Neutronenstrahlen mit hoher Durchdringungsfähigkeit verwendet worden sind, in unserem Zusammenhang aber chronisch und in niederen Dosen verabreichte Strahlen als Sonderverhältnisse berücksichtigt werden müssen.

Es werden in der bestehenden Situation von den Organismen und damit auch vom Menschen radioaktive Isotope inkorporiert. Die physikalischen Daten sagen unter biologischem Aspekt nicht viel mehr aus, als daß außer γ-Strahlen in vielen Fällen auch die wesentlich weniger das Zellgewebe durchdringenden α- und β-Strahlen jeweils mit einer bestimmten Energie über eine bestimmte Zeitdauer abgestrahlt werden. Um ihre Rolle als mutationsauslösende Agentien beurteilen zu können, muß zunächst die Physiologie untersuchen, in welcher Weise die radioaktive Substanz in den betreffenden Organismus gelangt, wieviel davon im Körper zurückbehalten wird und ob überhaupt bzw. in welchen Organen sie selektiv gespeichert wird. Je nach dem Verhalten der inkorporierten radioaktiven Isotope in dieser Hinsicht und je nach der Reichweite ihrer Strahlung wird die Gonadendosis höher oder niedriger sein. Darüber hinaus muß damit gerechnet werden, daß die einzelnen Keimzellen je nach ihrer Lage im Organ verschieden große Strahlenmengen erhalten, was bei Röntgen-, γ- oder Neutronenbestrahlung in der Regel nicht der Fall ist. Besondere cytochemische Verhältnisse scheinen außerdem dann vorzuliegen, wenn die Isotopen in die Keimzelle selbst, und zwar in die Chromosomen des Zellkerns (*Ficq* und *Pavan* 1957, *Gross* 1957), im Extremfall in die Gene eingebaut wurden und nun zerfallen. Nach dem, was wir in den vorhergehenden Vorträgen der Physiker gehört haben, muß der Genetiker, im Hinblick auf das Sr^{90}, ein wenig enttäuscht sein, denn er hörte viel von dem Speicherungsgeschehen im Knochen, aber erhielt keine genauen zahlenmäßigen Unterlagen für die Sr^{90}-Menge in den Gonaden und Keimzellen. Desgleichen sind für ihn Durchschnittswerte eines ganzen Organs oder Organsystems nicht ausreichend; in dem Augenblick, in dem eine an sich

niedere durchschnittliche Isotopenmenge *inhomogen* in einem Gewebe verteilt ist und bestimmte Zellgruppen eine hohe, andere dagegen überhaupt keine nennenswerte Strahlung erhalten, muß mit bedenklichen genetischen Konsequenzen gerechnet werden, obwohl die Durchschnittswerte als solche zunächst harmlos erscheinen.

Unklar ist ferner noch, welche Isotope in die Keimzellen selbst gelangen, dort in den Stoffwechsel aufgenommen werden und als eingebaute Bestandteile der Chromosomen und Gene zerfallen; die Genetik hat noch keine ausreichende Erfahrung, ob dabei zusätzliche genetische Folgen auftreten, welche über die in der entsprechenden Zeiteinheit ausgesandten Strahlenmenge hinausgehen.

Aus diesen Gründen tragen die bisher vorliegenden Untersuchungen über die Mutationsraten nach Inkorporation radioaktiver Isotope nur informatorischen Charakter (*King* [1953], *Bateman* [1955], *Suomalainen* u. a. [1956], *Fleischer* u. a. [1957], *Oftedal* und *Mossige* [1957]).

Ohne weiter in Einzelheiten vorzudringen, ergibt sich somit für die Möglichkeit, die strahleninduzierte Mutationsrate bei Versuchstieren und beim Menschen zu bestimmen, das folgende Bild:

Für die durchdringenden, von außen kommenden Röntgen- und γ-Strahlen liegt bei zahlreichen Versuchsobjekten einwandfreies Zahlenmaterial vor. Bei den Mutationsraten, hervorgerufen durch inkorporierte radioaktive Isotope herrscht dagegen große Unsicherheit, da die physiologischen Untersuchungen und damit in Zusammenhang die physikalischen Daten im einzelnen Fall nicht ausreichen, um überhaupt die Größenordnung der Gonadendosis zu ermitteln.

Die bisher am Menschen durchgeführten Strahlenexperimente, der Atombombenabwurf in Japan und die steigende, chronische Strahlenbelastung lassen noch längere Zeit die Strahlenempfindlichkeit menschlicher Gene nicht bestimmen. Es müssen daher experimentell an Versuchstieren ermittelte Werte auf den Menschen übertragen werden; die damit verbundene Unsicherheit der Schätzung ist in Kauf zu nehmen.

2. Die chemisch induzierten Mutationen

Es ist in der *experimentellen* Mutationsforschung üblich und wird allen Gegebenheiten gerecht, bei einem Urteil über Ausmaß und Gefahren einer Mutationsbelastung durch Strahlen die spontane und die strahleninduzierte Mutationsrate zugrunde zu legen. Die Kultur der im genetischen Versuch befindlichen Organismen erfolgt ja unter Standardbedingungen; alle Mutationen, die nicht durch die jeweils genau dosierte Strahlenmenge hervorgerufen worden sind, werden unter der Rubrik «spontane Mutationen» erfaßt. Hierher gehören unter anderem diejeni-

gen Mutationen, die durch mutagen wirkende chemische Verbindungen ausgelöst werden. Nachdem zunächst körperfremde Substanzen als starke mutagene Agentien entdeckt wurden (*Oehlkers* [1943], *Auerbach* [1943]), konnten auch unter physiologischen Bedingungen im Stoffwechsel der Organismen gebildete Stoffe mit mutagener Wirkung gefunden werden (*Marquardt* [1949 a, b], Literaturzusammenstellung *d'Amato* und *Hoffmann-Ostenhoff* [1956]). Daß auch besondere Ernährungsbedingungen die Mutationsrate leicht erhöhen, ist seit längerer Zeit bekannt (*Stubbe* und *Döring* [1938]).

Andere Verhältnisse liegen aber beim Menschen vor. Es gehört zu seinen Wesenszügen, die ihm ursprünglich zugemessene Umwelt nach seinem Willen zu gestalten. So sind unsere heutigen Lebensbedingungen entscheidend geprägt von Zivilisation und Technik; konkret gesprochen heißt das in unserem Zusammenhang, daß der menschliche Organismus mit einer großen Zahl von Chemikalien in Kontakt kommt und sie in seinen Stoffwechsel aufnimmt, die in einer natürlichen Umwelt nicht vorhanden sind. Unter ihnen befinden sich einerseits zahlreiche Stoffe, die, zwar in geringer Konzentration, chronisch während der ganzen Generationszeit aufgenommen werden, wie die freiwilligen oder unfreiwilligen Zusätze zu den Grundnahrungsmitteln, dem Wasser und der Luft. Auf der anderen Seite werden bei verschiedenen Anlässen zwar über kürzere Zeiträume, aber mit möglichst hohem Blutspiegel bestimmte Pharmaka zu therapeutischen Zwecken verabreicht. In beiden Fällen, bei der chronischen Zufuhr minimaler Mengen über lange Zeiträume und bei kurzzeitiger Zufuhr maximaler Mengen, sind aber drei Fragen zu stellen: Sind die betreffenden Substanzen mutagen, reicht die jeweils sich einstellende Gonadendosis aus, die spontane Mutationsrate zu erhöhen und treten im Laufe der Verarbeitung aufgenommener chemischer Verbindungen im Stoffwechsel Abbauprodukte oder sonstige Störungen auf, die sekundär eine mutagene Wirkung entfalten?

Die Substanzen, welche möglicherweise in den Stoffwechsel des Menschen gelangen, werden im allgemeinen unter pharmakologischen Gesichtspunkten auf ihre Unschädlichkeit, d.h. auf das Fehlen einer nachweisbaren *toxischen* Wirkung geprüft. Seit neuerer Zeit ist als schärferer Test die Prüfung auf cancerogene Wirkung im Tierversuch hinzugekommen; die systematische Untersuchung einer möglichen Mutagenität wird aber nicht vorgenommen, sofern von genetischer Seite nicht besondere Verdachtsmomente vorliegen. Ebenso wenig ist unseres Wissens über die Gonadendosis bekannt, die bei chronischer oder kurzzeitiger Applikation der verschiedenen Stoffe jeweils erreicht wird.

Es erscheint uns aber etwas besorgniserregend, daß trotz des Fehlens

Tabelle 1

Zusammenstellung einiger mutagener Chemikalien aus der Umwelt des Menschen nach Versuchen an höheren Organismen

Chemikalien	Art des Testes auf Mutagenität		Autor
	Zytologische Methode	Kreuzungs-analyt. Meth.	
Pflanzenschutzmittel und Wuchsstoffe			
z. B. Endothal	+ ?	+	*Wilson* u. a. 1956
Ceepryn	+	—	*Smith* und *Lofty* 1955
Hexa-Verbindungen	+	—	*D'Amato* 1950 *Pielou* 1952
Maleinhydrazid	+		*McLeish* 1953
Konservierungsmittel, Aromastoffe			
z. B. Formaldehyd	+	+	*Auerbach* 1956 *Slizynska* 1957
Cumarin	+		*D'Amato* und *D'Amato-Avanzi* 1954
Cytostatica			
z. B. Lost-Verbindungen	+	+	*Auerbach* 1949
Epoxyde	+	+	*Bird* und *Fahmy* 1953
Urethane	+	+	*Oehlkers* 1943 *Vogt* 1946
Triäthylenmelamin	+		*Deysson* und *Truhaut* 1955
Ariazin		+	*Fahmy* und *Fahmy* 1955
Amethopterin		+	*Gellhorn* und *Hirschberg* 1955
Benzochinon-Verbind.		+	*Lüers* 1956
Antibiotica			
z. B. Azaserin	+ ?	+	*Truhaut* und *Deysson* 1956 *Gellhorn* und *Hirschberg* 1955
Sarkomycin		+	*Nakao* u. a. 1956
Alkaloide			
z. B. Morphin	+	+ ?	*Oehlkers* 1953
Codein	+	+	*Bergfeld* 1958
8-Äthoxycoffein	+		*Kihlman* 1955

einer systematischen Prüfung auf Mutagenität allein auf Grund der Initiative von Chemogenetikern unter den Cytostatica, Alkaloiden, Antibiotica sowie verschiedenartigen Pflanzenwuchsstoffen mutagene Verbindungen bereits heute bekannt sind (vgl. Tab. 1, ferner *Barthelmess*

[1956]). Ohne Frage wird sich die Zahl der in einer so stark beeinflußten Umwelt vorhandenen mutagenen Substanzen in dem Augenblick sprunghaft erhöhen, wenn an dieser Stelle einmal systematische Prüfungen einsetzen. Weiterhin scheint uns eine hohe Wahrscheinlichkeit dafür vorhanden zu sein, daß ein Teil derartiger, über die ganze Lebenszeit chronisch in geringen Konzentrationen aufgenommener Substanzen eine Gonadendosis erreichen kann, die im Laufe der Generationszeit zu einer geringen Zunahme der Mutationsrate ausreicht.

Zusammenfassend ergibt sich somit, daß hinsichtlich der chemisch induzierten Mutabilität ein charakteristischer Unterschied zwischen den Objekten im Mutationsversuch und dem Menschen besteht; während die Organismen im Versuch unter kontrollierten Standardbedingungen gehalten werden, muß in der Umwelt des Menschen mit dem Vorhandensein und mit der Ingestion mutagener Verbindungen gerechnet werden, vor allen Dingen seit der starken Entwicklung der Lebensmittelzusätze, des Pflanzenschutzes und der Konservierungstechnik in den vergangenen Jahrzehnten.

3. Das Urteil über die Gesamt-Mutationsbelastung

Die experimentelle Mutationsforschung sucht nach qualitativen und quantitativen Gesichtspunkten, um das Mutationsgeschehen aufzuklären. Da sich Mutationsvorgänge stets an einzelnen Genen innerhalb des Erbgutes eines Organismus vollziehen, erfaßt sie daher die Mutationsraten einzelner Gene oder, wenn es methodisch möglich ist, die Mutationsrate einer Gengruppe wie etwa die Gesamtzahl der auf dem X-Chromosom von Drosophila lokalisierten, geschlechtsgebunden-rezessiven Mutationen oder die Gesamtzahl der in früher Embryonalentwicklung dominant letal wirkender Mutationen.

Für ein Urteil über Ausmaß und Gefahren der induzierten Mutationsbelastung ist es aber nicht ausreichend, die jeweiligen Mutationsraten einzelner Gene zu wissen, entscheidend ist vielmehr die Gesamtzahl der Mutationen in dem Erbgut einer Keimzelle. Auch bei dem für Erbversuche günstigsten Objekt ist die Genetik außerstande, diesen Wert einer Gesamtmutationsrate methodisch unmittelbar zu erfassen, sie kann ihn nur auf indirektem Weg gewinnen, indem sie zunächst die Einzelmutationsraten möglichst zahlreicher Gene ermittelt und zudem das proportionale Verhältnis der einzelnen Mutationstypen bestimmt, die unter der Wirkung des mutagenen Agens ausgelöst werden.

Darüber hinaus haben wir zu Beginn unseres Kapitels über die induzierten Mutationen auf das Vorhandensein der spontanen Mutationsrate hingewiesen, von der aus als Basis erst der genaue Wert einer induzierten

Mutationsrate berechnet werden kann. Anders ausgedrückt heißt das aber, daß auch der in irgend einer Weise ermittelte Wert einer *induzierten* Gesamtmutationsrate für unsere Zwecke noch nicht ausreicht, sondern noch auf die basale, spontane Mutationsrate bezogen werden muß.

Aus diesem Grunde ist als Maßstab, an dem der Umfang einer Strahlenbelastung gemessen werden kann, die sogenannte *Verdoppelungsdosis* eingeführt worden; sie gibt diejenige Dosis an, bei welcher die spontane Mutationsrate gerade verdoppelt wird. Auf diese Weise kann in jedem genetischen Strahlenversuch mit der spontanen, mit der strahleninduzierten Mutationsrate und mit der ermittelten Verdoppelungsdosis ein begründetes Urteil über den Umfang der Strahlenschädigung abgegeben werden. Im allgemeinen wird dabei die Verdoppelungsdosis selbst als für den Menschen zu hoch und als untragbar abgelehnt, in der Regel wird ein Betrag zwischen 20 und 30% der Verdoppelungsdosis als noch vertretbar angegeben.

Dabei ist aber die besondere Situation beim Menschen, charakterisiert durch das Vorhandensein einer chemischen Mutationsbelastung, noch nicht berücksichtigt. Bei ihm setzt sich die Gesamtmutationsrate der Keimzellen aus *drei* Komponenten zusammen, aus der spontanen Mutationsrate, wie sie sich im Laufe der langen Menschheitsentwicklung eingespielt hat, aus der chemischen Rate sowie aus der durch ionisierende Strahlen induzierten Rate. Selbstverständlich beruht dabei die spontane Mutationsrate neben eventuellen autonomen Mutationsvorgängen auf den die Keimzellen treffenden chemischen Noxen sowie auf der Grundstrahlung durch natürliche Radioaktivität und kosmische Strahlung. Da die gegenwärtige Höhe der spontanen Rate aber auf den Mutationsvorgängen an den Generationen des vergangenen Jahrtausends beruht, und die von Technik und Zivilisation bestimmte, «neue» Umwelt den Menschen noch nicht einmal ein Jahrhundert trifft, kann von dem «Neuen» noch nichts in die spontane Rate eingegangen sein.

Die Mutationsbelastung durch Chemikalien und durch Strahlen – beide in der Regel in niedersten Dosen und über die gesamte Generationszeit verteilt einwirkend – wird also im Laufe der kommenden Jahrhunderte mit Sicherheit zunehmen müssen. Für das Ausmaß dieses Anstieges und der damit verbundenen Gefahr begründete Werte zu erarbeiten, ist der Genetik als Aufgabe gestellt.

Bisher versuchte sie dieser Aufgabe gerecht zu werden, indem sie ausschließlich das strahleninduzierte Mutationsgeschehen berücksichtigte und einen bestimmten Betrag der Verdoppelungsdosis als allenfalls erträglich für einzelne Individuen oder für die Gesamtbevölkerung zuließ. Nach unserer Auffassung sollte in diese Rechnungen die vorhandene

Mutationsbelastung durch Chemikalien einbezogen werden. Leider sind unsere Kenntnisse noch nicht so ausgebaut, daß hier bereits experimentell gesicherte Einzelwerte eingesetzt werden könnten; wir müssen uns begnügen, einen zusätzlichen Spielraum in der für zulässig erklärten Dosisangabe zu lassen, der neben der Strahlenbelastung für die chemische Mutationsrate offen bleibt.

Gerade darin scheint sich uns die Besonderheit der genetischen Betrachtungsweise gegenüber derjenigen auszuprägen, die oft von Physikern eingenommen wird: Während der Physiker in der Lage ist, durchschnittliche Strahlendosen aus den verschiedenartigsten Quellen sauber voneinander zu trennen, kann der Genetiker allein mit der induzierten Gesamtmutationsrate arbeiten; er fragt nicht zuerst nach der Mutationsbelastung durch eine *einzelne* Ursache, sondern er ist darüber besorgt, daß ihm die Physik und eventuell auch noch die Chemie eine so große Zahl von mutagenen Ursachen zur Berücksichtigung empfiehlt.

Wir haben in dem Kapitel über das Mutationsgeschehen in den Keimzellen einige Ergebnisse der experimentellen Mutationsforschung und einige daraus zu ziehende Folgerungen herausgegriffen, um die Situation zu kennzeichnen, aus der heraus ein Urteil über die genetischen Schäden in den Keimzellen von Pflanze, Tier und Mensch möglich wird. Dabei kam es uns darauf an, die tatsächlich bestehenden Schwierigkeiten aufzuzeigen und nicht darauf, ein harmonisch erscheinendes und die Unsicherheiten verdeckendes Bild zu entwerfen.

Mancher Nichtbiologe wird sich dabei erstaunt fragen, ob denn bei einer so unvollständigen experimentellen Basis und bei der, mindestens für einen Genetiker bestehenden, experimentellen Unzugänglichkeit des Menschen überhaupt ein begründetes Urteil über Ausmaß und Gefahr einer Strahlenbelastung möglich ist. Legen wir den Maßstab der *exakten* Naturwissenschaften an, in der das Geschehen weitgehend berechenbar ist und manche Zahlenangaben den Charakter von Naturkonstanten tragen, dann möchte man diese Frage tatsächlich eher verneinen als bejahen.

In der Biologie liegen jedoch andere Verhältnisse vor. Die lebende Materie ist sehr viel komplexer aufgebaut als die nichtlebende, ihre Reaktionen und Verhaltensweisen unter konstanten und wechselnden Bedingungen sind unendlich vielfältig. Es ist somit bereits im Wesen des Lebendigen begründet, daß zahlenmäßige Angaben über ein bestimmtes Verhalten von sehr viel mehr Parametern abhängen als etwa im physikalischen oder chemischen Bereich, und daß dadurch die quantitative Aussage wesentlich unschärfer werden muß.

In dieser Situation ist der Biologe und auch der Genetiker gewohnt,

entsprechend der geringeren Vorausberechenbarkeit des Geschehens am Lebendigen, viel mit Näherungs- und Wahrscheinlichkeitswerten zu arbeiten. Konkret gesprochen darf der Genetiker beispielsweise bei der Bestimmung der Gesamtmutationsrate, die nur indirekt ermittelt werden kann, gar nicht einen genauen Standardwert, gültig für ein bestimmtes Objekt bei einer bestimmten verabreichten Strahlendosis erwarten; er wird sich vielmehr von vornherein bemühen, die wahrscheinlichen oberen und unteren Grenzwerte zu bestimmen, wobei für das einzelne konkrete Experiment offen bleiben muß, ob ein Ergebnis mehr dem einen oder mehr dem anderen Extrem nahe kommt.

Aber auch dann, wenn sich der Genetiker dieser Lage bewußt ist, möchte er sich dennoch in manchen Stunden der Aufgabe entziehen, auf schwankendem Boden fortschreitend, zu einem Urteil über Ausmaß und Gefahr einer Strahlenbelastung zu kommen. Aber er kann es nicht, denn er weiß, daß Mutationen irreparabel sind und für lange Generationsreihen, beim Menschen also über Jahrtausende, zum Schicksal werden. Induzierte Mutationen bedeuten dabei einen Nachteil für den durchschnittlichen Zustand des Erbgutes einer Population in längeren Zeiträumen. In seltenen Fällen mögliche Vorteile werden mit einer großen Zahl von Todesfällen aus genetischen Ursachen bezahlt. Der Genetiker muß also unter allen Umständen seine Kenntnisse einsetzen, um mitzuhelfen, diese nicht wieder gutzumachenden Eingriffe am Erbgut des Menschen möglichst nicht eintreten zu lassen; wo nach seiner experimentellen Erfahrung ein Verdacht auf Mutationsauslösung besteht, muß dies so lange als Realität gewertet werden, bis im Experiment das Gegenteil bewiesen ist. Diese Auffassung hat Angelpunkt jedes genetischen Urteils zu bleiben; sie ist von keinem Genetiker, der in eigener experimenteller Arbeit mit Mutationen und ihren Folgen vertraut ist, bis heute preisgegeben worden.

C. Das Mutationsgeschehen in den somatischen Zellen

In derselben Weise, in der die ionisierenden Strahlen an den erbtragenden Strukturen der Keimzellen angreifen, tun sie dies auch an denjenigen der somatischen Zellen, und wir können daher an ihnen dieselben Typen der Mutationsvorgänge finden: die Chromosomenmutationen, bestehend im wesentlichen aus Umbauten der Chromosomen, und die Punktmutationen, bestehend in einem sublichtmikroskopischen Eingriff an einem Chromosomenort. Die Auswirkungen der Mutationsvorgänge in den somatischen Zellen sind ebenfalls dieselben wie an Keimzellen: Die betroffenen Zellen sind nicht mehr lebensfähig, ihre funktionelle Leistung ist herabgesetzt, und einzelne Eigenschaften oder Ver-

haltensweisen sind abgeändert. Aber diese Reaktionen treten auch auf, wenn nicht die Chromosomen und Gene, sondern die funktionstragenden Strukturen einer Zelle durch die Strahlen geschädigt worden sind. Da die beiden Angriffspunkte der Strahlen meist nicht klar zu trennen sind, hat sich mit Recht der Genetiker an dieser Stelle etwas zurückgehalten und das somatische Geschehen der allgemeinen Strahlenbiologie überlassen. Er konnte es um so mehr, als feststellbare Mutationsvorgänge verhältnismäßig selten geschehen und daher in einem Organ in der Regel stets nur einzelne, mutierte Zellen eingestreut sein können, denen schwer mit physiologischen Methoden nachweisbare Wirkungen zugeschrieben werden können.

Anders liegen die Dinge dagegen, wenn Punktmutationen in einem Zellgewebe geschehen, das sich in intensiver Teilung befindet, also etwa zur Zeit der frühen Embryonalentwicklung oder im blutbildenden System. Auch hier werden zunächst nur einzelne Zellen eine Mutation aufweisen, aber durch das Teilungsgeschen werden sie sich im Laufe der Zeit gegenüber den nichtmutierten Zellen desto rascher durchsetzen, je größer ihr Selektionsvorteil ist; sind die mutierten Zellen und ihre Abkömmlinge aber gegenüber den Normalzellen mit einem Selektionsnachteil behaftet, wird eine entsprechend längere, eventuell die Lebensdauer übersteigende Zeit, notwendig sein, um sich Geltung zu verschaffen.

Ein neuer Aspekt ist durch die Arbeiten der vergangenen Jahre für das somatische Mutationsgeschehen dadurch entstanden, daß neben Punkt- und Chromosomenmutationen die *Ploidiemutationen*, d.h. die chromosomenzahl-abändernden Vorgänge als bedeutungsvoll erkannt wurden.

Über die Chromosomenzahl der Zellen in verschiedenen Säugetierorganen ist verhältnismäßig wenig Genaues bekannt; noch am besten untersucht ist heute die Leber der Ratte, von der wir wissen, daß sie ein «Kernmuster» besitzt, d.h. ein bestimmter Prozentsatz der Zellen weist die typische diploide Chromosomenzahl auf, ein anderer Teil polyploide Zahlen, also ein ganzzahliges Vielfaches der Grundzahl, und ein dritter Teil ist aneuploid, es sind also zu einer Diploid- oder Polyploidiezahl noch einige Chromosomen hinzugefügt oder weggenommen.

Gerade die Leber der Säugetiere hat die besondere Fähigkeit, nach teilweiser operativer Entfernung wieder zur alten Größe zu regenerieren. Dies geschieht durch Zellteilungen, und wenn wir während des Regenerationsvorganges die partiell hepatektomierte Leber, etwa einer Ratte, untersuchen, dann finden wir ein *Mitosemuster*, d.h. zu einem bestimmten Zeitpunkt befindet sich ein gewisser Prozentsatz diploider, polyploider oder aneuploider Zellen in Kernteilung und kann in geeignet fixierten und gefärbten Präparaten ausgezählt werden.

Tabelle 2

Häufigkeit der verschiedenen Ploidiestufen im Mitosemuster der Rattenleber in Abhängigkeit von Buttergelbdosis und krebsiger Entartung

	Gesamtzahl der Metaphasen	n=21 %	2n=42 %	3n=63 %	4n=84 %	5n-6n	7n-11n	Aneuploid
Hepatektomiert								
Unbehandelt	984	8,2	44,1	9,7	19,8	4,6	1,6	12,7
320 mg	362	6,9	47,7	7,5	3,6	1,9	—	32,4
400 + 640 mg	769	6,2	26,7	12,8	9,1	6,1	2,0	37,1
790 + 1020 mg	722	6,8	13,3	10,5	9,1	4,1	1,6	54,1
Nicht hepatektom. Krebs	241	3,7	3,3	8,3	5,8	1,6	—	77,3

Ein Mitarbeiter von uns, Dr. *Gläss*, hat in entsagungsvoller Arbeit zunächst an mehreren, 6 und 10 Monate alten, erbreinen Ratten 48 Stunden nach partieller Hepatektomie die Chromosomenzahlen in 984 Metaphasen bestimmt und die in der obersten Zeile der Tab. 2 enthaltenen Werte erhalten: Die Mehrzahl der Mitosen (44,1 %) war diploid, besaß also 42 (2 × 21) Chromosomen, ihnen folgten die tetraploiden Kerne mit 19,8 % und 84 (4 × 21) Chromosomen, dann die aneuploiden Kerne mit 12,7 % und bestimmten Zahlen *zwischen* 21, 42, 63, 84 und 105 (n, 2n, 3n, 4n, 5n) Chromosomen. Wesentlich seltener traten Kerne mit 21, 63 (3 × 21), 105 und 126 (5 × 21, 6 × 21) Chromosomen auf; noch höhere Zahlen, und zwar bis 231, kamen nur ausnahmsweise vor.

Auf dieser Basis konnten wir die entscheidende Frage experimentell angreifen, ob ein derartiges Kern- bzw. Mitosemuster durch ein chemisches oder physikalisches Agens beeinflußt werden kann, was in erster Linie dadurch möglich ist, daß umfangreichere Ploidiemutationen das Spektrum des Mitosemusters mehr oder weniger abändern.

Als Grundversuch haben wir zu diesem Zweck bis zu 10 Monaten täglich etwa 0,5 mg Diaminoazobenzol (Buttergelb) an Individuen eines erbreinen Rattenstammes* verfüttert, um Leberkrebs zu erzielen, der nach 1000 mg Buttergelb in der Regel auftritt. Obwohl es sich also um ein Experiment mit einer chronisch verabreichten *chemischen* Noxe und nicht mit ionisierenden Strahlen handelt, erweist es sich aus zwei Gründen auch in unserem Zusammenhang als bedeutungsvoll: Zunächst hat sich in zahlreichen, wenn auch nicht in allen Fällen eine Parallelität

* Herrn Prof. *Druckrey*, Freiburg i. Br., danken wir für die Überlassung von Stammtieren und für seinen Rat bei der Versuchsdurchführung, die gemeinsam mit Prof. *Altmann* und Dr. *Grundmann* (Pathologisches Institut der Universität Freiburg) geschah.

zwischen cancerogener und mutagener Wirkung eines physikalischen oder chemischen Agens ergeben. Ferner ist bekannt, daß als Spätwirkung ionisierender Strahlen ein Gewebe, wenn auch auf verschiedenerlei Wegen, krebsig entarten kann, also derselbe Endzustand erreicht wird wie bei unserem chronischen Fütterungsversuch mit Buttergelb. Wir wollen daher hier dieses Experiment als einen Modellfall dafür werten, ob und in welcher Weise durch einen chronisch von außen zugeführten Faktor ein Mitosemuster durch Ploidiemutationen beeinflußt werden kann und keinen entscheidenden Wert darauf legen, in welcher Beziehung dieser Vorgang zur Cancerisierung steht.

Kontrollieren wir nun ebenso, wie wir es an unbehandelten Ratten getan haben, nach steigenden Gaben von Buttergelb das Mitosemuster 48 Stunden nach Hepatektomie (Tab. 2), dann sehen wir, daß es sich kontinuierlich verändert: Die Häufigkeit der teilungsfähigen diploiden Zellen mit der typischen Chromosomenzahl 42 und ebenso der Zellen mit der tetraploiden Chromosomenzahl 84 geht mit zunehmender Buttergelbdosis zurück. Auf der anderen Seite nimmt die Zahl der Mitosen mit aneuploiden Mitosen sehr stark zu. Dabei handelt es sich aber nicht um eine Folge von Mitosestörungen, die zu irgendwelchen abweichenden Chromosomenzahlen führen, sondern um das Auftreten ganz bestimmter Chromosomenzahlklassen auf Grund eines hier nicht zu erörtenden Mechanismus (*Gläss* [1956, 1957a, b, im Druck], *Marquardt* und *Gläss* [1957a, b]).

Der entscheidende, eine Interpretation des Bisherigen überhaupt erst zulassende weitere Befund besteht nun darin, daß praktisch derselbe Grundtyp des von der Buttergelbfütterung abgewandelten Mitosemusters dann auftritt, wenn wir die *nicht* hepatektomierten, aber bereits krebsig entarteten Leberlappen untersuchen (Tab. 2, untere Zeile). Zusammenfassend kommen wir somit zu den folgenden Ergebnissen:

1. Chronisch verfüttertes Buttergelb verändert kontinuierlich das normale Mitosemuster der Leber, indem einerseits durch Ploidiemutationen zahlreiche aneuploide Zellen, zum Teil mit neuen Aneuploidzahlen entstehen und andererseits die Teilungsfähigkeit diploider und tetraploider Zellen herabgesetzt wird.

2. Das Mitosemuster in der hepatektomierten, aber noch normal erscheinenden Leber von Ratten, die höhere Dosen von Buttergelb erhalten hatten, ist praktisch dasselbe wie nach vollzogener krebsiger Entartung ohne den Eingriff der partiellen Hepatektomie.

3. Bereits zwischen 200 und 300 mg Buttergelb entspricht das Mitosemuster dem Grundtyp des buttergelbinduzierten Leberkrebses. Auf diese Weise wird es verständlich, warum nach einer Unterbrechung der Butter-

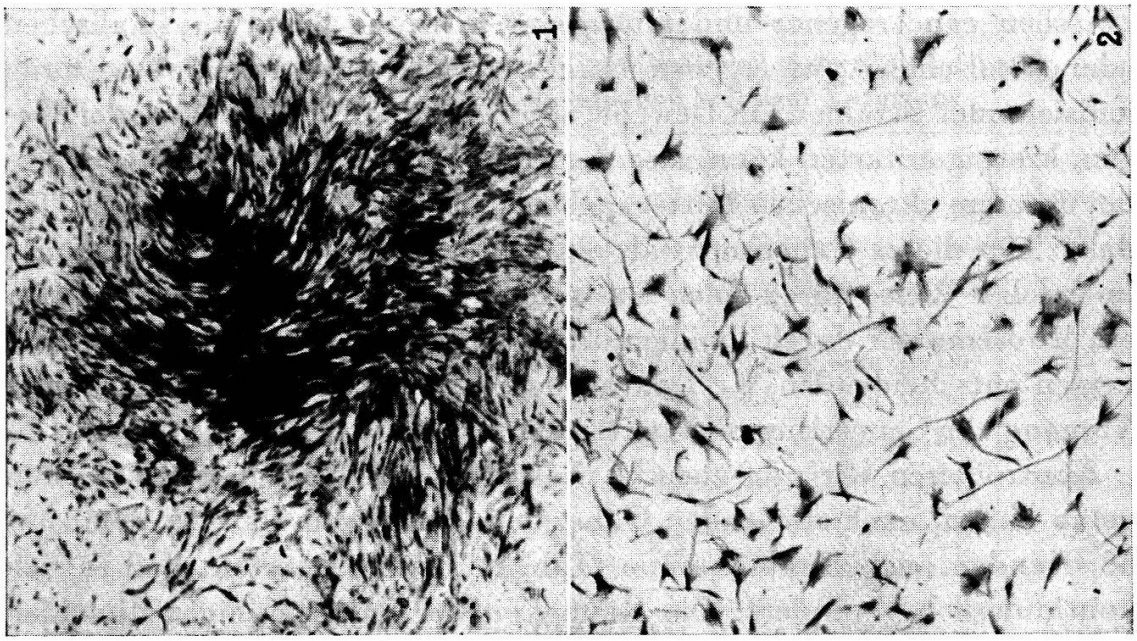

Abb. 5. Mikrophotographien von Fibroblastenkulturen: 1) normale Kultur, kleine Zellen, 2) Riesenzellen nach Röntgenbestrahlung der Kultur (nach *Puck, T., D. Morkovin, P. I. Marcus* und *S. J. Ciecura*).

gelbapplikation nach dieser Dosis, zwar mit einer verlängerten Latenzzeit, aber dennoch innerhalb der Lebenszeit, eine krebsige Entartung der Leber stattfindet (*Druckrey* [1951, 1954]).

Wir hätten in unserem Zusammenhang diese Befunde nicht so eingehend behandelt, wenn nicht an ganz anderer Stelle, nämlich bei neueren Untersuchungen an Gewebekulturen von Zellgruppen oder von Einzelzellen aus Organen der Säugetiere und des Menschen, ähnliche Ergebnisse erarbeitet worden wären: Bei Röntgenbestrahlung von Klonen aus Einzelzellen von Säugetierorganen haben sich mit Hilfe von Röntgenstrahlen aus den wenigen überlebenden Zellen verschiedene neue, aneuploide Zellklone herausselektionieren lassen. Hier ist also mit Röntgenstrahlen derselbe Ploidiemutationsvorgang ausgelöst worden, den wir mit der chemischen Noxe erhalten haben (*Puck* u. a. [1957]). Ferner sind aus denselben Klonen mit Dosen zwischen 50 r und 600 r Riesenzellen mit der 15fachen Zellgröße entstanden, die trotz intensiver Stoffwechselaktivität nicht mehr teilungsfähig sind und in vielen pathologisch, zum Teil krebsig entarteten Geweben beschrieben wurden (Abb. 5; *Puck* und *Marcus* [1956]).

Ferner hat sich bei kontrollierter Führung der Gewebekulturen, vor allem bei Abkömmlingen aus Einzelzellen, immer wieder gezeigt, daß normalchromosomige Ausgangszellen in der Regel nach 1- bis 2monatiger Kultur in neue Typen umschlagen, die häufig neben anderen neuerworbenen Eigenschaften aneuploid geworden sind (*Hsu* und *Moorhead* [1957],

Livinston und *Yerganian* [1957], *Chu* und *Giles* [1957]). In erstaunlicher Übereinstimmung mit unseren Befunden haben sich dabei einzelne neuentstandene, aneuploide Zelltypen sowohl als wesentlich teilungsfähiger gegenüber den euploiden Zellen erwiesen (*Parker* [1957]) als auch bei Implantation die Eigenschaften krebsig entarteter Zellen gezeigt (*Moore* [1956, 1957], vgl. *Earle* und *Nettleship* [1943], *Gey* [1954/55]).

Es läßt sich weder nach unseren Befunden noch nach den Ergebnissen an Gewebekulturen präzis sagen, in welchem kausalen Zusammenhang im einzelnen das abgeänderte Mitosemuster durch Ploidiemutationen einerseits und die krebsige Entartung andererseits steht. Für unseren Zusammenhang genügt aber die Feststellung, daß durch cancerogene chemische Noxen und mit Sicherheit auch durch ionisierende Strahlen Ploidiemutationen ausgelöst werden können, die das Mitosemuster eines Organs tiefgehend beeinflussen und im Extremfall zu krebsiger Entartung des Gewebes führen.

Die hier entwickelten Einsichten sollten uns aber heute doch wohl veranlassen, neben der «Keimzellgenetik» auch das Mutationsgeschehen an somatischen Zellen stärker in den Vordergrund zu rücken, und zwar aus folgenden Gründen: Im Gegensatz zur Keimzellgenetik können auf somatische Zellen die mutagenen Agentien nicht nur über die Generationszeit, sondern über die gesamte Lebenszeit einwirken, um zu Mutationen zu führen. Ferner spielen hier nicht nur Punkt- und Chromosomenmutationen eine Rolle, sondern auch auf der Stufe des Zellgewebes die Ploidiemutationen. Sie können getrennt von den Punkt- oder Chromosomenmutationen in somatischen Zellen eintreten, sie können aber auch in ein und denselben Zellen geschehen und zusammenwirkend eine entsprechend tiefgreifende Änderung der Zelleigenschaften zustande bringen. Es ist heute wahrscheinlich, daß an dem Vorgang der krebsigen Entartung eines Gewebes beide Mutationstypen beteiligt sind.

Schließlich lehren uns die Erfahrungen mit den aneuploiden Zellen, die – mit der richtigen Chromosomenkombination versehen – wesentlich teilungsfähiger sind als die anderen, früher im Organgewebe vorhanden gewesenen Zellklassen, daß diese Zelltypen, wenn sie einmal zustande gekommen sind, nach einer längeren Latenzzeit sich durchsetzen und damit die Organeigenschaften verändern können. Wir dürfen also das experimentell gesicherte Ergebnis nicht unterschätzen, daß nicht nur nach 1000 mg verabreichter Buttergelbmenge der Leberkrebs eintritt, sondern bereits 200–300 mg genügen, um einen Ablauf in Gang zu bringen, der nach einer entsprechend längeren Latenzzeit ebenfalls das Gewebe cancerisiert.

Wir halten die Erfahrungen an den Gewebekulturen von Einzel-

zellen zusammen mit unserem Modellexperiment der Buttergelbverfütterung heute für ausreichend, mit Hilfe der somatischen Genetik einen Vorstoß in einen Bereich zu machen, der bisher der allgemeinen Strahlenbiologie bzw. -pathologie vorbehalten war, mit dem Ziel, wenigstens einen der bisher nicht aufgeklärten Mechanismen angreifbar zu machen, die zu bestimmten Erscheinungsformen des in sich so heterogenen Phänomens «Strahlenkrebs» führen (vgl. den Vortrag von *Hug*).

Schlußfolgerungen

Wir haben uns bei unseren Überlegungen zunächst auf das gestützt, was von zahlreichen führenden Genetikern über die Strahlengefährdung des menschlichen Erbgutes zusammengetragen worden ist. Mit keinem dieser einzelnen Beiträge war es notwendig, bei dem von uns gewählten Ausgangspunkt sich kritisch auseinanderzusetzen, weil sie in zwei grundlegenden Gegebenheiten ausnahmslos übereinstimmen: Jedes Überschreiten der im Laufe stammesgeschichtlicher Entwicklung eingespielten spontanen Mutationsrate muß sich für die genetische Situation einer Population nachteilig auswirken; in der heutigen, von Technik und Zivilisation bestimmten Umwelt des Menschen könnte ein Teil der vorhandenen Strahlenbelastung und ihrer genetischen Folgen durch guten Willen und durch entsprechende Maßnahmen vermieden werden.

Wir befinden uns heute also in einer Lage, in der am Erbgut des Menschen mit ionisierenden Strahlen experimentiert wird, in der wir die Gefährlichkeit dieses Experimentes einsehen, ohne alles zu tun, die Strahlenbelastung so weit als möglich herabzusetzen.

In unserem eigenen Beitrag zu diesen Problemen haben wir drei Gesichtspunkte herausgehoben:

1. Bei der besonderen Eigenart des Lebendigen und des Vererbungsgeschehens wird es auch mit Hilfe zusätzlicher experimenteller Ergebnisse nicht möglich sein, Werte der spontanen oder strahleninduzierten Mutationsraten beim Menschen mit der Aussagekraft physikalischer oder chemischer Konstanten zu ermitteln. Wir müssen uns stets mit oberen und unteren Grenzwerten zufrieden geben, die durch sorgfältiges Abwägen der physikalischen und biologischen Gegebenheiten mit ausreichender Sicherheit gewonnen werden können. Daraus folgt aber, daß nur der mit dem aktuellen Stand der Genetik und in eigener experimenteller Arbeit mit der genetischen Materie vertraute Wissenschaftler den besonderen Schwierigkeiten auf dem Wege zu diesen Zahlen gerecht werden kann. Es sollte also bei dieser Sachlage von nichtgenetischer Seite vermieden werden, Urteile über Umfang und Gefahr genetischer Strahlenfolgen zu fällen.

2. Die Umwelt des Menschen ist heute in hohem Grade von Technik und Zivilisation bestimmt; wir haben daher nicht nur mit ionisierenden Strahlen, sondern auch mit chemischen Verbindungen als mutationsauslösenden Agentien zu rechnen. Bei der großen Zahl verschiedener Substanzen, die als freiwillige und unfreiwillige Zusätze zu den Grundnahrungsmitteln, zum Wasser und zur Luft sowie als hochdosierte Pharmaka unter Umständen vom menschlichen Organismus aufgenommen werden, ist die Wahrscheinlichkeit groß, daß auch von der chemischen Seite her eine Mutationsbelastung vorliegt.

Für ein Urteil über das zumutbare Maß einer Mutationsbelastung durch Strahlen ist diese Einsicht aber wesentlich, denn es erscheint zweckmäßig, bei der Festsetzung dessen, was an Strahlenbelastung während der Generationszeit noch tragbar erscheint, einen entsprechenden Spielraum für die chemische Mutationsbelastung frei zu lassen. Bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse ist es leider noch nicht möglich, auch nur den ungefähren Umfang der chemisch induzierten Mutationsbelastung anzugeben.

3. Wir haben in einem eigenen Kapitel zu zeigen versucht, daß außer den Chromosomen- und Punktmutationen in den Kernen somatischer Zellen Ploidiemutationen auf der Stufe des Zellgewebes auftreten, welche das gesamte Mitose- und Kernmuster eines Organes zu ändern vermögen. Mindestens ein Teil dieser Mutationen scheint zu bleibenden Veränderungen, im Extremfall sogar zu krebsiger Entartung des Gewebes zu führen.

Damit rückt wahrscheinlich die cancerogene Wirkung der Strahlen mindestens zu einem Teil in den Bereich der somatischen Genetik. Gerade im Hinblick auf die meist über das ganze Leben sich hinziehende Strahlenbelastung durch inkorporierte, radioaktive Isotope muß sich heute der Genetiker schwere Sorgen machen, denn sein Urteil über die genetischen Strahlenschäden ist nicht mehr allein bestimmt von dem Mutationsgeschehen an den Keimzellen, sondern ebenso von dem Geschehen an den somatischen Zellen. Die Tatsache, im Laufe der Generationsreihen käme es zu ernsten mutativ bedingten Schädigungen, ist nicht weniger beunruhigend wie die Möglichkeit, daß noch innerhalb der Lebenserwartung ein strahleninduzierter Cancerisierungsprozeß fällt.

Unter den von uns herausgearbeiteten Gesichtspunkten befinden sich somit zwei, welche das Ausmaß der Gefahr einer Schädigung menschlichen Erbgutes durch strahleninduzierte Mutationen größer erscheinen lassen als es bisher den Anschein hatte. Damit verschärft sich aber die bestehende Situation, daß unsere Generation *wissentlich* mit dem Erbgut des Menschen unter Einsatz chemischer und physikalischer muta-

gener Agentien experimentiert. Alle Genetiker – ich wiederhole – alle Genetiker, die in eigener Arbeit mit Mutationsvorgängen und ihren Folgen vertraut sind, haben daher gewarnt und werden weiter warnen.

Aber vielleicht sollen die Verse von Sophokles, gesprochen vom Chor in der «Antigone», ihren wahren, grausamen Sinn erhalten?

Viel Unheimliches birgt die Welt,
Allerunheimlichstes ist der Mensch.

. . . . . .

Weiser Erfindung reich,
Selbst das niemals Geahnte ersinnend
Treibt's ihn heute zum Bösen, morgen zum Guten.*

Πολλὰ τὰ δεινὰ κοὐδὲν ἀν-
θρώπου δεινότερον πέλει.
. . . . . .
σοφόν τι τὸ μαχανόεν
τέχνας ὑπὲρ ἔλπιδ' ἔχων
τοτὲ μὲν κακόν, ἄλλοτ' ἐπ' ἐσθλὸν ἕρπει.

Zusammenfassung

Es wird versucht, auf der Basis der zahlreichen Äußerungen von Genetikern über die Gefährdung des menschlichen Erbgutes durch ionisierende Strahlen den aktuellen Stand der Forschung aufzuzeigen. Im Vordergrund steht dabei die Strahlenwirkung auf die Keimzellen («Keimzellgenetik»). Ebenso wie die natürliche Grundstrahlung bewirken von außen (diagnostische und therapeutische Bestrahlungen, ungenügend geschützte Atomreaktoren, Atombomben) und von innen kommende Strahlenquellen (aufgenommene radioaktive Isotope, chemische mutagene Substanzen) eine Erhöhung der Gonadendosis. Während bisher im wesentlichen das Urteil über die zumutbare Gonadendosis allein von den Abschätzungen der strahleninduzierten Mutationsraten abhängig gemacht wurde, wird auf das Vorhandensein einer chemisch induzierten Mutationsbelastung hingewiesen, hervorgerufen im wesentlichen durch die freiwilligen und unfreiwilligen Zusätze zu den Grundnahrungsmitteln und durch Pharmaka. Aber auch im Rahmen der strahleninduzierten Mutationen wird es durch die verschiedene Strahlenempfindlichkeit der prüfbaren Gene, durch die starke Abhängigkeit der Mutationsrate von den inneren und äußeren Bedingungen zur Zeit der Bestrahlung, und durch die Notwendigkeit, Versuchsergebnisse an Säugetieren auf den Menschen zu übertragen, nie möglich sein, einen zutreffenden Durchschnittswert für die spontane Gesamtmutationsrate,

* Nach der Übersetzung von *Buschor*, etwas abgeändert.

für die strahleninduzierte Mutationsrate und für die Verdoppelungsdosis beim Menschen zu erhalten. Es können stets nur obere und untere Grenzwerte angegeben werden.

Außer den Keimzellen werden bei einer Bestrahlung aber auch die Erbstrukturen der somatischen Zellen getroffen, neben die «Keimzellgenetik» tritt somit die «somatische Genetik». Es wird von den wenigen Untersuchungen über die somatische Genetik von Einzelzellkulturen aus Säugetierorganen kurz berichtet und als Modellfall für eine, auch in den Einzelzellkulturen vorhandene, neue Ebene der Strahlenwirkung auf das Erbgut im Zellkern die Folgen einer chronischen Buttergelbvergiftung der Rattenleber dargestellt: In der regenerierenden Rattenleber ist ein «Mitosemuster» vorhanden, charakterisiert durch ein bestimmtes Verhältnis haploider, diploider, polyploider und aneuploider Mitosen. Unter dem Einfluß der chronisch mit der Nahrung verabreichten Buttergelbmenge wird das Mitosemuster derartig verändert, daß es schließlich demjenigen eines durch dieselbe Substanz ausgelösten Leberkrebses entspricht.

Das Entscheidende bei diesen Befunden ist die Tatsache, daß durch die *chronische* Einwirkung des Diaminoazobenzols Mutationen auf der Ebene des Zellkerns als Ganzem nachgewiesen wurden, bestehend in einer abgeänderten Chromosomenzahl der teilungsfähigen Kerne.

Ein Überblick über das Ergebnis der mehrjährigen Diskussion um das Problem der Strahlengefährdung des Menschen zeigt, daß an keiner Stelle Tatsachen neu aufgefunden wurden, welche die genetischen Schäden in einem günstigeren Licht erscheinen lassen; die Diskussion förderte ausschließlich Gesichtspunkte zutage, welche das Urteil über die Strahlengefährdung verschärften.

Heute sind aber zwei Mutationserscheinungen noch wenig berücksichtigt, die chemisch ausgelösten Erbänderungen und die somatisch-genetischen Effekte. Da wir nicht wissen, ob nicht noch weitere, das Urteil über die Strahlengefährdung beeinflussende Momente aufgefunden werden, muß der verantwortungsbewußte Genetiker rigoros eine Begrenzung jeder Art von Mutationsbelastung beim Menschen fordern.

Résumé

En se basant sur les déclarations nombreuses de généticiens sur les dangers du patrimoine héréditaire humain dus aux irradiations ionisantes, l'auteur s'efforce de faire une mise au point. Tout d'abord il étudie l'action des rayons sur les cellules reproductrices (génétique des cellules germinatives). Tout comme le rayonnement permanent naturel, l'irradiation venant de l'extérieur (irradiation thérapeutique ou diagnos-

tique, réacteurs atomiques insuffisamment isolés, bombes atomiques) celle venant de l'intérieur (isotopes radioactifs absorbés, substances chimiques mutagènes) provoquent une augmentation de l'irradiation des gonades. Alors que jusqu'à présent on ne s'occupait que de la relation entre les doses d'irradiation et le nombre de mutations induites pour apprécier la dose supportable pour les cellules de génération, on doit s'occuper aussi de substances chimiques induisant des mutations et absorbées, soit volontairement, soit involontairement, par des adjonctions à la nourriture ou par des médicaments. Il n'est toutefois pas possible, même dans le cadre des mutations induites par irradiations, de définir la vraie moyenne de la valeur totale de mutations spontanées, de la valeur de mutations induites par irradiation, de la dose doublante pour l'homme, vu la sensibilité différentielle à l'irradiation des gènes examinables, vu l'importance de la relation entre la valeur de mutations et les conditions intérieures et extérieures au moment de l'irradiation et vu la nécessité de transposer sur l'homme les résultats d'expériences obtenus chez les mammifères. On ne pourra donner que des valeurs limites supérieures et inférieures.

Lors d'une irradiation, ce ne sont pas seulement les cellules de reproduction qui sont touchées, mais aussi la structure génétique des cellules somatiques et, à la génétique des cellules génératives s'ajoute la «génétique somatique».

L'auteur rapporte les résultats de génétique somatique obtenus par des cultures de cellules vivantes d'organes de mammifères, et donne comme lésion type d'irradiation de la structure héréditaire du noyau cellulaire la lésion due au colorant jaune du beurre sur les cellules hépatiques du rat: dans les zones de régénération, on voit un genre de mitoses caractérisé par une relation déterminée entre les mitoses haploïdes, diploïdes, polyploïdes et aneuploïdes. Le type de mitoses est ainsi altéré sous l'effet d'une administration chronique du jaune de beurre dans l'alimentation, qu'il finit par correspondre au type des mitoses du cancer du foie provoqué par la même substance.

Ce qui est important dans ces constatations, c'est que, sous l'action *chronique* du diaminoazobenzol, on met en évidence des mutations au niveau du noyau cellulaire tout entier, sous forme d'une modification du nombre des chromosomes du noyau capable de se reproduire. En faisant la revue des discussions des dernières années sur le danger pour l'homme dû aux irradiations, on ne trouve aucun argument pouvant atténuer le danger d'altérations génétiques; bien au contraire, ces discussions ne font qu'augmenter la valeur du danger par irradiation ionisante.

On ne considère toutefois aujourd'hui pas encore suffisamment deux

genres de mutations, les modifications du patrimoine héréditaire par voie chimique et les altérations somato-génétiques. Comme nous ne savons pas encore s'il y a d'autres facteurs qui jouent dans les modifications génétiques dues aux irradiations, le généticien conscient de ses responsabilités doit exiger strictement la limitation de tout danger, qui pourrait provoquer des mutations chez l'homme.

Summary

An attempt is made, on the basis of the opinions of many geneticists as to the danger to human heredity from ionising rays, to show the actual position of research at present. In the foreground is the question of the radiation effect upon the germ cells ("germ cell genetics"). As well as the natural ground-irradiations, an increased gonad dose is also caused by rays from outside (diagnostic and therapeutic irradiations, insufficiently guarded atom reactors, atom bombs) and from inside (ingested radioactive isotopes, chemically mutagenic substances). As yet, the evaluation of the permissible gonad dose was generally made dependent only upon the estimation of the mutation rates induced by the rays, but the presence of a chemically induced mutation-burdening, caused mostly by voluntary or involuntary additions to the basic foodstuffs and by pharmaceutical preparations must also be considered. But, even in connection with mutations induced by rays, it will never be possible to obtain a true average value for spontaneous total mutation rates, for ray-induced mutation rates and for double doses in humans, owing to the differences in ray-sensitivity of the testable genes, the strong dependence of the mutation rate on inner and outer condition at the time of the irradiation, and the necessity of referring animal experimental results to humans. It will always only be possible to give upper and lower limiting values.

Apart from the germ cells, the hereditary structure of the somatic cells is also affected by an irradiation, so that as well as "germ cell genetics", there is also "somatic genetics". A short report is given of the few investigations made on the somatic genetics of individual cell cultures from mammalian organs, and, as a model case of a new level of ray action on the hereditary material in the cell nucleus, a chronic poisoning with butter-yellow pigment in the rat's liver is demonstrated. In the regenerating rat's liver, there is a "mitosis sample" which is characterised by a definite relationship of haploid, diploid, polyploid and aneuploid mitoses. Under the influence of chronic additions of butter-yellow pigment to the food, the mitosis sample is so changed that it corresponds to that of a liver cancer caused by this substance.

The significant fact of this finding is that by the *chronic* action of diaminoazobenzol, mutations on the level of the cell nucleus as a whole were shown, consisting of a change in the chromosome number of nuclei capable of division.

A survey of the results of many years discussion of the problem of radiation-danger to humans shows that nowhere new facts have been found that put the genetic damage in a more favourable light. The discussion produced exclusively points of view that sharpened the evaluation of the danger of irradiation.

At present, however, there are two mutation phenomena which are too little considered: the chemically caused change in hereditary material and the somatic-genetic effects. Since we do not know whether still further factors will be found which influence the evaluation of the danger of irradiation, the responsible geneticist must rigorously advocate a limitation of all types of mutation burdening in humans.

D'Amato, F.: Notes on the chromosome breaks induced by pure gammexane. Caryologia **2**, 361 (1950).

D'Amato, F., und *D'Amato-Avanzi, M. G.:* The chromosome breaking effect of coumarin derivatives in the Allium test. Caryologia **6**, 134 (1954).

D'Amato, F., und *Hoffmann-Ostenhoff, O.:* Metabolism and spontaneous mutations in plants. Advanc. Genet. **8**, 1 (1956).

Auerbach, Ch.: Drosophila melanogaster: new mutants chemically induced mutations and rearrangements. Drosophila Inf. Service **17**, 48 (1943).

– Chemical induction of mutations. Proc. 8th Int. Congr. Genet. Lund. Hereditas Suppl. Vol. 128 (1949).

– Analysis of the mutagenic action of formaldehyde food, III. Z. Vererbungslehre **87**, 627 (1956).

– Genetical effects of radiation and chemicals. Experientia **13**, 217 (1957a).

– Genetics in the Atomic Age. Edinburgh. (Deutsche Übersetzung: Gefährdete Generationen. Erbgesundheit im Atomzeitalter. Stuttgart 1957b.)

Barthelmess, A.: Mutagene Arzneimittel. Arzneimittel-Forsch. **6**, 157 (1956).

Bateman, A. J.: The time factor in P^{32}-induced mutations in male Drosophila. Heredity **9**, 187 (1955).

Bergfeld, R.: Mutationsauslösung durch Chemikalien bei Antirrhinum majus L. Z. Vererbungslehre **89**, 131 (1958).

Bhaba, H., u.a.: Nuclear Explosions and Their Effects. Delhi 1956. (Deutsche Übersetzung: Atom – Aufstieg oder Untergang? Wiesbaden 1957.)

Bird, M. J., und *Fahmy, O. G.:* Cytogenetic analysis of the action of carcinogens and tumor inhibitors in Drosophila melanogaster, I. Proc. roy. Soc. Edinb. B **140**, 556 (1953).

Carter, T. C.: The genetic problem of irradiated human population. Proc. Internat. Conf. peaceful uses Atomic energy **11** (1956a).

– Genetics—Fundamental effects of radiations and the hazard to men. In: Prog. Nucl. Energy Ser. VI: Biol. Sciences Ed. Bugher, J. C., J. Coursaget und J. F. Loutit, New York 1956b, S. 13.

Chronicle of the World Health Organization 11, August 1957: Effect of radiation on human heredity (zit. nach Nature **180**, 1178 (1957).

Chu, E. H. Y., und *Giles, N. H.:* Chromosomal studies of normal and mutant clonal derivatives of human cell strains growing *in vitro* (Abstract). Genetics **42**, 365 (1957).

Deysson, G., und *Truhaut, R.:* Etude de l'action radionimétique exercée par la triéthylène-mélamine sur les méristèmes radiculaires de l'Allium cepa. C.R. Acad. Sci. (Paris) **240**, 1459 (1955).

Druckrey, H.: Experimentelle Beiträge zum Mechanismus der cancerogenen Wirkung. Arzneimittel-Forsch. **1**, 383 (1951).

– Beiträge zum Mechanismus der Carcinogenese. Acta Un. int. Canc. **10**, 29 (1954).

Earle, W. H., und *Nettleship, A.:* Production of malignancy *in vitro*. V. Results of injection of cultures into mice. J. nat. Cancer Inst. **4**, 213 (1943).

Fahmy, O. G., und *Fahmy, H. J.:* Cytogenetic analysis of the action of carcinogens and tumor inhibitors in Drosophila melanogaster IV. J. Genet. **53**, 563 (1955).

Ficq, A., und *Pavan, C.:* Autoradiography of polytene chromosomes of Rhynchosciara angelae at different stages of larval development. Nature **180**, 983 (1957).

Fleischer, M. L., *King, R. C.*, und *Harnly, M. H.:* The effect of 2,4-dinitrophenol upon the uptake, localization and turnover of P^{32} in adult Drosophila pseudoobscura females (Abstract). Genetics **42**, 369 (1957).

Fritz-Niggli, H.: Die experimentellen Grundlagen zur Schätzung der Strahlengefährdung der menschlichen Erbmasse. Fortschr. Röntgenstr. **87**, 427 (1957).

Gey, G. O.: Some aspects of the constitution and behavior of normal and malignant cells maintained in continuous tissue culture. Harvey Lect. **1954/55**, S. 154.

Gellhorn, A., und *Hirschberg, E.:* Investigation of diverse systems for cancer chemotherapy screening. Cancer Res. Suppl. **3**, 69 (1955).

Gläss, E.: Die Identifizierung der Chromosomen im Karyotyp der Rattenleber. Chromosoma **7**, 655 (1956).

– Das Problem der Genomsonderung in den Mitosen unbehandelter Rattenlebern. Chromosoma **8**, 468 (1957 a).

– Das Mitosemuster der unbehandelten Rattenleber nach Hepatektomie. Naturwissenschaften **44**, 639 (1957 b).

– Aneuploide Chromosomenzahlen in den Mitosen der Leber verschieden alter Ratten. Chromosoma (im Druck).

Glass, B.: The hazards of atomic radiations to man (British and American reports). Bull. Atomic Sci. **12**, Oct. 1956. J. Hered. **47**, 260 (1956).

– The genetic hazards of nuclear radiations. Science **126**, 241 (1957).

Gross, J. D.: Incorporation of phosphorus 32 into salivary-type chromosomes which exhibit "puffs". Nature **180**, 440 (1957).

Haldane, J. B. S.: Genetical effects of radiation from products of nuclear explosions. Nature **176**, 115 (1955).

Herskowitz, I. H.: Damage to offspring of irradiated woman. Progr. Gynecol. **3**, 374 (1957).

Hsu, T. C., und *Moorhead, P. S.:* Mammalian chromosomes *in vitro*. VII. Heteroploidy in human cell strains. J. nat. Cancer Inst. **18**, 463 (1957).

Kaplan, W.: Gegenwärtige Probleme der Strahlengenetik. Ärztl. Mitt. (Köln) **41** (1956).

– Die Gefährdung der Erbanlagen des Menschen durch Strahlen. Naturwissenschaften **44**, 433 (1957).

Kihlmann, B.: Chromosome breakage in Allium by 8-aethoxycoffeine and X-rays. Exp. Cell Res. **8**, 345 (1955).

King, R. C.: Studies with radio-phosphorus in Drosophila I: The mutagenic effectiveness of radioactive phosphorus in adult male Drosophila melanogaster. J. exp. Zool. **122**, 541 (1953).

Livinston, C. A., und *Yerganian, G.:* Hypotetraploidy and new chromosomes in sublines of tumor CH 38 MC of the Chinese hamster. Genetics **42**, 384 (1957).

Lüers, H.: Genetische Spätschäden nach Behandlung mit zytostatischen Stoffen. 9. Österr. Ärztetagung, Salzburg 1955, S. 120.

– Chinon I und Sanamycin im Mutationsversuch. Naturwissenschaften **43**, 206 (1956).
– Genetik und Atomforschung. Pharm. Z. (Frankfurt) **102**, 101 (1957).
Marquardt, H.: Mutationsauslösung durch Abbauprodukte körpereigener Stoffe. Ärztl. Forsch. **3**, 465 (1949a).
– Mutationsauslösung durch Putrescin-Hydrochlorid und Kaltextrakt aus überalterten Oenothera-Samen. Experientia **5**, 401 (1949b).
– Natürliche und künstliche Erbänderungen. Probleme der Mutationsforschung. Rowohlts Deutsche Enzyklopädie **44** (1957a).
– Die Wirkung ionisierender Strahlen auf die Erbkonstitution. I. Die Ergebnisse der Strahlengenetik. Umschau **57**, 105 (1957b).
– Die Wirkung ionisierender Strahlen auf die Erbkonstitution. II. Die Ergebnisse der Populationsgenetik und die Konsequenzen für den Menschen. Umschau **57**, 170 (1957c).
– Strahlengenetik. In: B. Rajewsky (ed.), Wissenschaftliche Grundlagen des Strahlenschutzes. Karlsruhe 1957d, S. 129.
– Die Toleranzdosis vom genetischen Standpunkt aus gesehen. In: B. Rajewsky (ed.), Wissenschaftliche Grundlagen des Strahlenschutzes. Karlsruhe 1957e, S. 217.
– Strahlenschädigungen des Erbgutes durch energiereiche Strahlen. Dtsch. med. J. **8**, 345 (1957f).
Marquardt, H., und *Gläss, E.:* Die Chromosomenzahlen in den Leberzellen von Ratten verschiedenen Alters. Chromosoma **8**, 617 (1957a).
– – Die Veränderungen der Häufigkeit euploider und aneuploider Chromosomenzahlen in der hepatektomierten Rattenleber bei Buttergelbverfütterung. Naturwissenschaften **44**, 640 (1957b).
McLeish, J.: The effect of maleic hydrazide in Vicia faba. Heredity Suppl. **6**, 125 (1953).
Medical Research Council. The hazards to man of nuclear and allied radiations. Her Majesty's Stationery Office, London 1956. (Deutsche Übersetzung in Strahlenschutz 1. Schriftenreihe des Bundesministers für Atomfragen, Bad Godesberg 1957.)
Moore, A. E.: Neoplastic changes developing in epithelial cell lines derived from normal persons. Science **124**, 127 (1956).
– Werden Zellen unter den Bedingungen kontinuierlicher Kultur bösartig? 4th Int. Polyomyelitis Conference, Genf 1957. (Excerpta med. [Amst.] 1957.)
Muller, H. J.: Comments on the genetic effects of radiation on human populations. Heredity **46**, 199 (1955).
– Strahlenwirkung und Mutation beim Menschen. Naturwiss. Rundschau **9**, 4 (1956a).
– Further studies bearing on the load of mutations in man. Acta genet. (Basel) **6**, 157 (1956b).
– Potential hazards of radiation. Excerpta med. (Amst.) (1957a).
– Present-day problems in radiology IV: Potential hazards of radiology. Excerpta med. (Amst.) Sect. XIV **11**, 527 (1957b).
– Radiation damage and the avoidance of war. Proceedings 2nd Congr. Int. Humanist and Ethical Union. Utrecht 1957c, S. 26.
– The radiation danger. The Colo. Quarterly **6**, 229 (1958).
Nachtsheim, H.: Atomenergie und Erbgut. Münch. med. Wschr. **99**, 1283 (1957).
Nakao, Y., *Tazimat, Y.*, und *Tamamoto, T.:* Mutagenicity of sarkomycin. Nature **178**, 1466 (1956).
National Academy of Sciences und National Research Council: The biological effects of atomic radiation. A report to the public. Washington 1956. (Deutsche Übersetzung in: Strahlenschutz **2**. Schriftenreihe des Bundesministers für Atomfragen, Bad Godesberg 1957).
– Summary reports. Washington 1956.
Neel, J. V., und *Shull, W. J.:* The effect of exposure to the atomic bombs on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki. Atomic Bomb Casualty Commission, Publ. 461, Washington 1956.

Oehlkers, F.: Die Auslösung von Chromosomenmutationen in der Meiosis durch Chemikalien. Z. Vererbungsl. **81**, 313 (1943).
– Chromosome breaks influenced by chemicals. Heredity **6** (Suppl.), 95 (1953).
Oftedahl, P., und *Mossige, J.:* Incorporation of phosphorus 32 and mutagenesis during spermatogenesis in Drosophila. Nature **179**, 104 (1957).
Parker, R. C.: Alterations in clonal populations of monkey kidney cells. 4th Int. Polyomyelitis Conference, Genf 1957. Excerpta med. (Amst.) 81 (1957).
Pielou, D. T.: Canad. J. Zool. **50**, 375 (1952).
Puck, Th., und *Marcus, P. I.:* Action of X-rays on mammalian cells. J. exp. Med. **103**, 653 (1956).
Puck, Th., Morkovin, D., Marcus, P. I., und *Ciecura, S. J.:* Action of X-rays on mammalian cells II: Survival curves of cells from normal human tissues. J. exp. Med. **106**, 485 (1957).
Russell, W. L.: Genetic effects of radiation in mice and their bearing on the estimation of human hazards. Proc. Int. Conf. peaceful Uses Atomic Energy **11**, 382 (1956).
Slizynska, H.: Cytological analysis of formaldehyde-induced chromosomal changes in Drosophila melanogaster. Proc. roy. Soc. Edinb. B **66**, 288 (1957).
Smith, H. H., und *Lofty, T. A.:* Effects of β-propiolactone and ceepryn on chromosomes of Vicia and Allium. Amer. J. Bot. **42**, 750 (1955).
Stern, C.: Genetics in the atomic age. Eugen. Quart. **3**, 131 (1956).
Stubbe, H., und *Döring, H.:* Untersuchungen über experimentelle Auslösung von Mutationen bei Antirrhinum majus VII. Z. Vererbungsl. **70**, 125 (1938).
Suomalainen, E., Turpeinen, O., und *Nini, R.:* Mutations in Drosophila melanogaster grown on media containing carbon 14-labelled sugars. Nature **178**, 357 (1956).
Truhaut, R., und *Deysson, G.:* Action radiomimétique de l'azasérin sur la division des cellules végétales. C.R. Soc. Biol. (Paris) **150**, 1091 (1956).
v. Verschuer, O.: Strahlenschädigung der Erbanlagen des Menschen. Universitas **12**, 131 (1957a).
– Fortschr. Med. **75**, 717 (1957b).
Vogt, M.: Mutationsauslösung bei Drosophila durch Äthylurethan. Experientia **4**, 68 (1948).
Weaver, W.: Radiations and the genetic threat. Franklin Inst. **263**, Nr. 4 (1957).
Westergaard, M.: Chemical mutagenesis in relation to the concept of the gene. Experientia **13**, 224 (1957).
– Die Erbanlagen des Menschen und seine Verantwortung. Med. Klin. **52**, 274 (1957).
Wilson, S. M., Daniel, A., und *Wilson, G. B.:* Cytological and genetical effects of the defoliant endothal. Heredity **47**, 151 (1956).
World Health Organization: Effect of radiation on human heredity. Geneva 1957.