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: Abhängigkeit der genetischen Strahlenschädigungen von Milieufaktoren

und Strahlenqualität (Schätzung der genetschen Strahlengefährdung

des Menschen durch radioaktive Isotope)

Autor: Fritz-Niggli, Hedi

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307390

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: 02.12.2025

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

Aus dem Strahlenbiologischen Laboratorium (Leiterin: PD Dr. Hedi Fritz-Niggli) der Radiotherapeutischen Klinik des Kantonsspitals (Direktor: Prof. H. R. Schinz) Zürich

Abhängigkeit der genetischen Strahlenschädigungen von Milieufaktoren und Strahlenqualität (Schätzung der genetischen Strahlengefährdung des Menschen durch radioaktive Isotope)

Von Hedi Fritz-Niggli

Einleitung

Die genetische, mutationsauslösende Wirkung ionisierender Strahlen stellt vermutlich den schwerwiegendsten Strahlenschaden dar: er wird durch minimale Strahlenmengen hervorgerufen, er ist irreversibel und für den Mutationsträger von einschneidendster Bedeutung. Eine einzige kleine Anderung im Bau der Nukleinsäuremoleküle kann Siechtum und Tod bedeuten. Zudem vermögen sich diese besonderen molekularen Strahlenschäden in latenter Form (nämlich als rezessive Faktoren beispielsweise) ungehindert und unerkannt auszubreiten. Einem Mutationsdruck wirkt in der menschlichen Population nur eine geringe Ausschaltung ungünstiger Faktoren entgegen. Meist wird der dominanten Mutation, die ihre Wirkung augenfällig bereits in der ersten Generation demonstriert, die größte Bedeutung beigemessen, doch stellt die rezessive Mutation genau den gleichen Schaden dar, der sich nur später manifestiert. Überdies hat sich gezeigt, daß auch rezessive Faktoren in heterozygoter Form den Phänotyp gering ändern, also schwach dominant manifest werden (Abb. 1).

Um die biologischen Gefahren schwacher Dosen richtig zu beurteilen, ist die Schätzung der genetischen Strahlengefährdung unumgänglich, ja sogar Zentralproblem. Da es eine Toleranzdosis für das Individuum nicht geben kann (jede Erhöhung der Dosis kann Schaden bedeuten), stellt sich lediglich die Frage nach Toleranzdosen für die gesamte Menschheit, die Frage, welche Strahlenmengen dürfen geduldet werden, um die Menschheit vor ihrem genetischen Tod zu bewahren. Wir möchten wissen, welche Strahlendosen den Keimzellen zugemutet werden

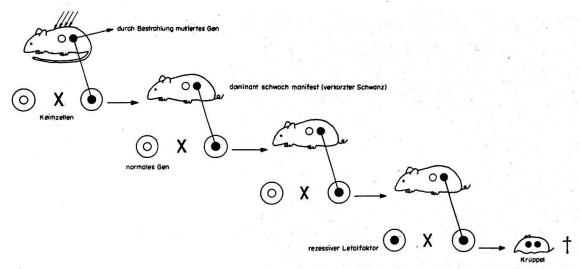


Abb. 1. Beeinträchtigung der Nachkommen eines bestrahlten Individuums, in dem eine rezessive letale Mutation entstanden ist. Der rezessive Faktor manifestiert sich schwach dominant (verkürzter Schwanz).

dürfen. Diese Bestimmung einer der Menschheit zumutbaren Dosis ist nun äußerst schwierig, da nicht einmal die natürliche Mutationsrate des Menschen genau bekannt ist. Zudem stellt der strahleninduzierte Mutationsvorgang keine einfache Beziehung zwischen Strahlenmenge und Effekt dar. Er wird von den verschiedensten Faktoren beeinflußt. Beschäftigen wir uns zunächst mit diesen bestimmenden, modellierenden, hemmenden und fördernden Einflüssen:

1. Abhängigkeit der Mutabilität vom Alter der bestrahlten Keimzelle

Der mutagene Strahleneffekt ist abhängig vom Alter der bestrahlten Keimzelle. So tragen Keimzellen, die als Oogonien und Spermatogonien bestrahlt worden sind, weniger Mutationen als die übrigen bestrahlten Keimzellstadien. Dies gilt für rezessive und dominante Letalfaktoren, Translokationen und Chromosomenbrüche (nach den Befunden bei Drosophila melanogaster). Die wenigen Experimente mit Säugetieren zeigen dasselbe. Reifende Keimzellen (Spermatiden) und Spermatozyten in Meiose stellen in bezug auf Chromosomenaberrationen (Abb. 2) die empfindlichsten Stadien dar, während reife männliche Gameten sensibler sind als Spermatogonien aber wesentlich resistenter als reifende und meiotische Keimzellen. Dieser Zusammenhang wird klar ersichtlich am Beispiel dominanter Letalfaktoren. Es wurden Männchen von Drosophila bestrahlt (Abb. 3) und zu verschiedenen Zeiten nach Bestrahlung mit unbefruchteten Weibchen gepaart. Die Nachkommen dieser verschiedenen Zuchten wurden auf dominante Letalfaktoren untersucht, wobei als (allerdings nicht endgültiger) Maßstab für dominante Letalfaktoren das Nichtausschlüpfen des Genträgers aus der Eihülle gewählt wurde. Es

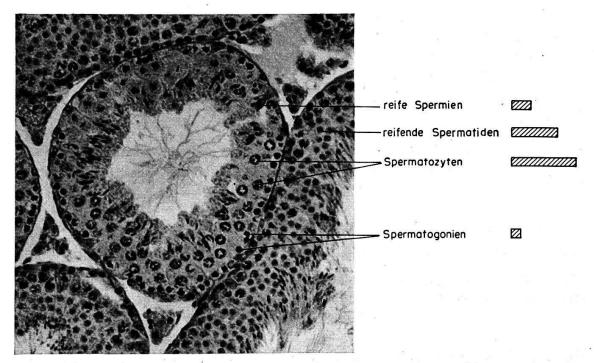


Abb. 2. Unterschiedliche Mutationsbereitschaft verschiedener Entwicklungsstadien der männlichen Keimzellen. Links: Hoden einer Maus. Die Länge der schraffierten Felder rechts gibt die ungefähre Größe der Mutabilität an.

zeigte sich, daß Spermien, die zu verschiedenen Zeiten nach Bestrahlung zur Befruchtung gelangen, eine verschieden große Anzahl dominanter Letalfaktoren aufweisen.

Bestrahlt man junge Larven (die nur Spermatogonien besitzen), junge Puppen (Träger von Spermatozyten) und 48-Stunden-Puppen (Spermatiden) oder adulte Männchen, dann zeigen sich dieselben Unterschiede (Abb. 4). Spermatogonien tragen wenig Mutationen, Spermatozyten viele.

Für den cytoklastischen Effekt stellt sich ein anderes Sensibilitätsmuster ein, indem Spermatogonien in Teilung (aktive Spermatogonien) sehr empfindlich sind und sofort zugrunde gehen, während reife Spermien äußerst resistent sind (Schinz und Slotopolsky [1925]). Über sogenannte Punktmutationen (d.h. Mutationen, die sich nicht mit den heutigen Mitteln als Strukturänderungen manifestieren) sind noch zu wenig schlüssige Experimente unternommen worden. Es gibt Anhaltspunkte (Alexander [1954]), daß bestrahlte Spermatogonien wiederum die niedrigste Zahl Mutationen liefern, während wir zwischen reifenden und reifen Keimzellen keinen wesentlichen Unterschied finden konnten. Das Strahlensensibilitätsmuster für dominante Letalfaktoren ist übrigens dosisabhängig, indem mit steigender Dosis die reifenden Spermien ihre Mutationsbereitschaft stark erhöhen.

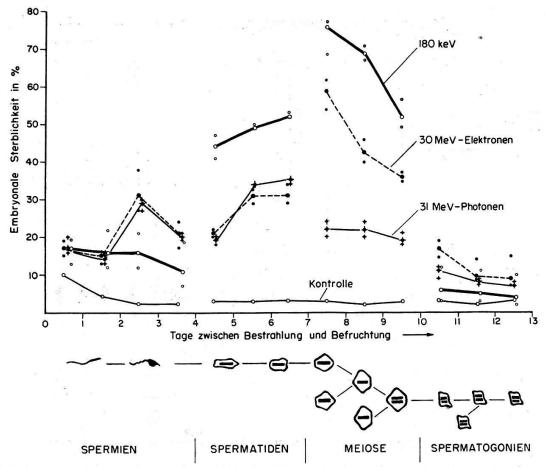


Abb. 3. Erzeugung dominanter Letalfaktoren durch 180-keV-Photonen (hinter 12,5 mm Plexiglas), 31-MeV-Photonen (hinter 40,5 mm Plexiglas) und 30-MeV-Elektronen in Luft (Ionendosis 1000 r = 80-110 r/min.). Jeder Durchschnittswert stellt die Werte aus sechs Experimenten mit je 400-500 Embryonen, also total etwa 3000 Embryonen, dar. Angegeben sind ferner die niedrigsten und höchsten Werte. Es wird ersichtlich, daß die Werte nur wenig streuen. Für gewisse Punkte ist die Schwankung nicht mehr als $\pm 2\%$ und erreicht damit die Genauigkeit physikalischer Arbeiten. Bestrahlt wurden Männchen, die zu verschiedenen Tagen wieder mit neuen unbefruchteten Weibchen gekreuzt wurden. Die verschiedenen Zuchten stellen Keimzellen dar, die zu verschiedenen Stadien der Spermatogenese bestrahlt worden waren. Man sieht, daß zunächst in der 1. Zucht die energiereichen Strahlen den 180-keV-Strahlen überlegen sind, dann in der 2. Zucht gemeinsam unterlegen. In der Zucht 3 separieren sich die 3 Kurven, um wieder in Zucht 4 zusammenzufallen.

Deutung

Wir vermuten, daß die geringe Mutationsrate nach Bestrahlung der Urkeimzellen damit zusammenhängt (zum größten Teil wenigstens), daß in den Spermatogonien- und meiotischen Teilungen, welche der Bestrahlung folgen, chromosomal stark geschädigte Zellen zugrunde gehen. Die ungeschädigten überwinden die Barrieren und tragen als reife Keimzellen kaum Chromosomenstrukturänderungen. Die germinale Selektion, von der bereits 1929 Harris sprach, würde eine Vermehrung der «mutationslosen» Zellen begünstigen. Die großen Unterschiede zwischen reifen Spermien einerseits und Spermatiden sowie Spermatozyten andererseits

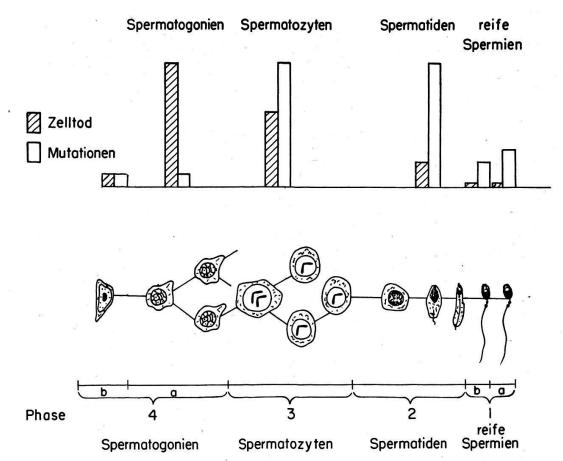


Abb. 4. Abhängigkeit der Mutabilität und der zelltötenden Strahlenwirkung vom Alter der bestrahlten männlichen Keimzelle. Als Beispiel der variablen Mutabilität wurde die Erzeugung von Mutationen bei Drosophila melanogaster gewählt = weiße Säulen. Bestrahlt wurden Spermatogonien von 0-2-Stunden-Larven, Spermatozyten in 0-2-Stunden-Vorpuppen, Spermatiden in 48-Stunden-Puppen und reife Spermien in adulten Männchen. Mit schraffierten Säulen ist die Strahlensensibilität der Keimzellen in bezug auf den cytoklastischen Effekt (Zelltod) dargestellt, und zwar entsprechend den Versuchen am Säugetierhoden (Schinz und Slotopolsky 1925). Phase 1 ist in a (Spermien, die sofort zur Befruchtung gelangen) und b (Spermien, die erst nach einem Tag befruchten) unterteilt, sowie Phase 4 in a (aktive Spermatogonien in Teilung) und b (Reserve-Spermatogonien, regenerationsfähig).

erkläre ich mir vornehmlich durch Änderungen im Sauerstoffgehalt der Zelle, der von ihrem Funktionszustand abhängt. Es zeigte sich nämlich, daß Milieufaktoren wesentlich die strahleninduzierte Mutationsrate beeinflussen können.

2. Abhängigkeit der Mutabilität von Milieufaktoren

Änderungen im chemischen Milieu der Erbsubstanz, Änderungen des Gasgehalts und verschiedene physikalische Faktoren können die Mutationsrate erniedrigen und erhöhen. Interessanterweise brauchen diese Faktoren nicht unmittelbar vor oder während der Bestrahlung einzuwirken, nein, sie wirken zum Teil, wenn sie längere Zeit vor oder nach Bestrahlung appliziert werden. In Abb. 5 sind einige Faktoren darge-

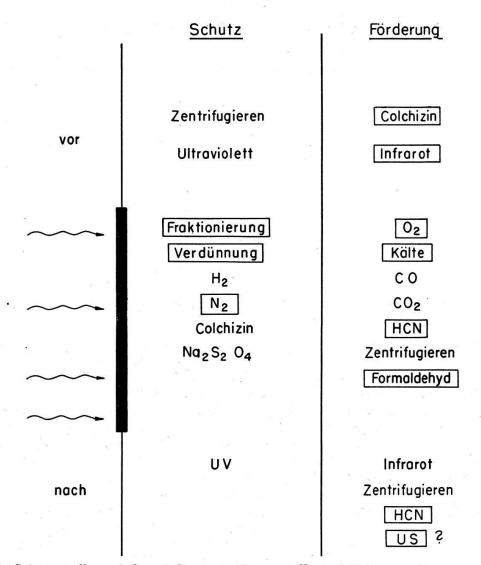


Abb. 5. Schutzstoffe und Sensibilisatoren. Dargestellt sind Faktoren, die vor, während (schwarzer dicker Strich) und nach der Bestrahlung einen fördernden oder schützenden Einfluß auf die Entstehung von Chromosomenaberrationen und Mutationen ausüben. Eingerahmt sind die Agentien, welche im Drosophilaversuch ebenfalls in ihrer Wirkung bestätigt wurden.

stellt, die vor, während und nach der Bestrahlung fördern oder schützen.

Am meisten Versuche sind naturgemäß an Pflanzenzellen unternommen worden, doch ließen sich viele Befunde in den Keimzellen von Drosophila, also im echten genetischen Experiment, bestätigen (im Bild eingerahmt). Die Tatsache, daß einige Faktoren nach Bestrahlung wirken, kann nur dadurch erklärt werden, daß sich der Vorgang einer Chromosomenstrukturänderung in zwei Phasen vollziehen muß. Zum ersten wird das Chromosom oder die Chromatide gebrochen und zum zweiten vereinigen sich die Fragmente. Zeitlich und räumlich können diese Vorgänge getrennt sein. Wird in der Vereinigung die Ausgangsposition hergestellt, spricht man von einer Restitution (Heilung), entstehen aber neue Kombinationen, Vereinigung zwischen fremden Chromosomenele-

Dominante Letalfaktoren

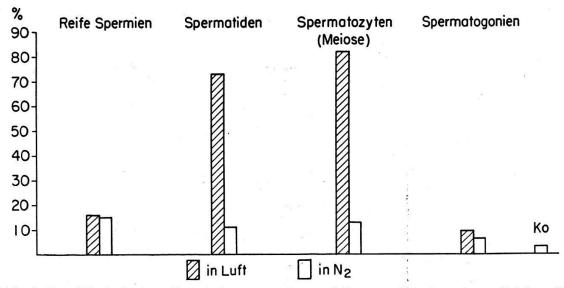


Abb. 6. Der Einfluß einer Bestrahlung von Drosophilamännchen in reinem Stickstoff auf die Entstehung dominanter Letalfaktoren. Bestrahlt wurden reife Spermien in adulten Tieren, Spermatiden in 48-Stunden-Puppen, Spermatozyten in 0-2-Stunden-Vorpuppen, Spermatogonien in 0-2-Stunden-Larven mit 1000 r 180 keV, 1 mm Cu, 6 mA, im Plexiglasphantom, etwa 100 r/min. Die Säulen stellen Mittelwerte zweier Tage dar, an denen die Tiere unmittelbar nach dem Erlangen der Kopulationsfähigkeit mit unbefruchteten Weibchen gepaart worden waren. Als Maß für die dominanten Letalfaktoren wurde das Nichtausschlüpfen der Nachkommen dieser Bruten aus der Eihülle gewählt. Ordinate: dominante Letalfaktoren in Prozenten. Schraffierte Säulen: Bestrahlung in Luft, leere Säulen: Bestrahlung in reinem Stickstoff, der 20 Minuten vor Behandlung und während der Bestrahlung durch das Bestrahlungsgefäß durchgeleitet wurde.

menten, so heißt dies Rekombination. Es bestehen Anzeichen, daß durch ionisierende Strahlen im selben Objekt zwei verschiedene Arten von Chromosomenbrüchen entstehen können, nämlich solche, die sich mühelos schnell vereinigen und solche, die längerer Zeit und zudem zusätzlicher Energie bedürfen.

Der wichtigste modellierende Faktor scheint der Sauerstoffgehalt der Zelle zu sein. Dies gilt ebenfalls für verschiedene andere Strahlenreaktionen. Eindrücklich geht die Abhängigkeit der Mutabilität (der männlichen Keimzelle von Drosophila) vom O₂-Gehalt bei der Erzeugung dominanter Letalfaktoren in Luft und in N₂ hervor (Abb. 6). Es wurden verschiedene Keimzellstadien im adulten Tier, in der Puppe und Larve bestrahlt in Luft und in N₂. Die Mutationsentstehung in reifen Spermien wird durch den O₂-Mangel nur unwesentlich beeinflußt, während nach Bestrahlung reifender Spermatiden und Spermatozyten die Mutationsrate bis beinahe auf den Kontrollwert reduziert werden kann. Die Wegnahme von Sauerstoff schützt fast vollkommen. Bei der Erzeugung von rezessiven geschlechtsgebundenen Letalfaktoren stellt sich (Abb. 7)

rezessive geschlechtsgeb. Letalfaktoren

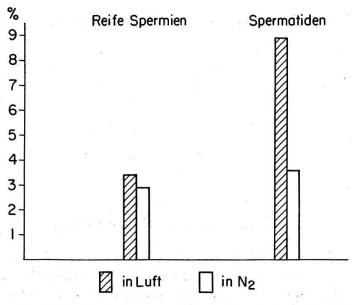


Abb. 7. Unterschiedliche Beeinflussung der strahleninduzierten Mutationsrate von rezessiven geschlechtsgebundenen Letalfaktoren in reifen Spermien und Spermatiden durch Bestrahlung in reinem Stickstoff. Schraffierte Säule: Bestrahlung in Luft. Leere Säule: Bestrahlung in reinem N₂. Bestrahlt wurden adulte Männchen (reife Spermien und Spermatiden). Der Schutzeffekt der Bestrahlung in Anaerobiose ist für das strahlensensible Stadium der reifenden männlichen Keimzellen ausgesprochen, während die Mutationsrate in reifen Keimzellen kaum reduziert wird. Bestrahlung mit 2000 r, 180 keV, 1 mm Cu, 6 mA (100 r/min.).

dieselbe Abhängigkeit des N_2 -Effektes vom Alter der bestrahlten Keimzelle heraus. Reife Spermien erzeugen nach Bestrahlung in N_2 nur etwas weniger Letalfaktoren als in Luft bestrahlte, während die Zahl der Mutationen nach Bestrahlung reifender Spermien in Stickstoff gegenüber in Luft bestrahlten um die Hälfte reduziert werden kann. Ebenso beeinflußbar ist die Zahl der Chromosomenbrüche (Abb. 8). Interessanterweise reagiert die reife männliche Keimzelle stark auf eine Erhöhung des Sauerstoffgehaltes z.B. auf 100%, während die strahlensensiblen Stadien der Spermatide und Spermatozyte dies kaum registrieren.

Diese Phasenspezifität der Wirkung bestärkt mich in der Annahme, daß die Strahlensensibilität den O₂-Gehalt der Zelle widerspiegelt. Strahlensensible Stadien sind reich an Sauerstoff, sie reagieren empfindlich auf dessen Entzug (Bestrahlung in N₂-Atmosphäre), bemerken aber eine weitere Erhöhung des O₂-Gehaltes kaum. Im Gegensatz dazu sind die strahlenresistenteren Stadien der reifen männlichen Keimzelle unempfindlich gegen den Entzug des kaum vorhandenen Sauerstoffes, aber sensibel gegen eine Erhöhung der Sauerstoffspannung.

Rezessive und dominante Letalfaktoren stellen ein Gemisch von Chromosomenaberrationen und Punktmutationen dar. Rezessive sichtbare

Chromosomen-und Chr. Stück-Verlust

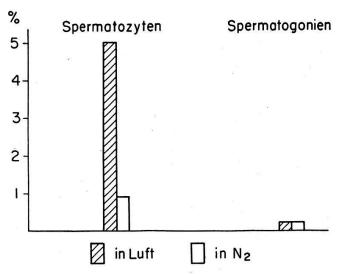


Abb. 8. Beeinflussung des Chromosomen- und Chromosomenstück-Verlusts durch Bestrahlung in reinem Stickstoff. Bestrahlt wurden männliche 0-2-Stunden-Vorpuppen (Drosophila melanogaster) und 0-2-Stunden-Larven mit 1000 r und 2000 r. Festgestellt wurde der Verlust des bestrahlten X- oder Y-Chromosoms, ferner eines Teilstücks des Y-Chromosoms.

Mutationen sind vielfach Punktmutationen. Untersuchen wir (Fritz-Niggli und Schmid [in Publ.]) nun die Mutationsrate sichtbarer rezessiver Faktoren nach Bestrahlung in N₂ und Luft, stellt sich kein faßbarer Unterschied heraus (Abb. 9). Die Zahl der Gynander (Geschlechtsmosaike) hingegen ist in N₂ vermehrt, wobei Gynander bei Drosophila Geschlechtsmosaike darstellen, die folgendermaßen zustande kommen: Bei den ersten Furchungsteilungen der Zygote geht in einem Teil der Zelle ein (beispielsweise vorher bestrahltes) X-Chromosom verloren. Die betreffenden Organe und Zellen werden den X0 Typ aufweisen und damit männlich sein.

Deutung des Milieueffekts

Faktoren, welche die Atmung der Zelle hemmen, erhöhen die strahleninduzierten Chromosomenaberrationen in Pflanzenzellen. Dies scheint
mir ein sehr wichtiges Faktum zu sein, das ebenfalls für genetische Mutationen bei Drosophila bewiesen ist. So fördern Kälte, Cyanide die Entstehung von Mutationen in Drosophila. Wir nehmen an, daß durch die
gehemmte Atmung der angebotene Sauerstoff nicht verwertet wird und
sich als Strahlensensibilisator ansammeln kann. Ebenso fehlt ATP (Adenosintriphosphat), das anscheinend nach Bestrahlung schützt. Interessanterweise läßt sich die Atmung von Mitochondrien von Rattenlebern
durch die geringe Dosis von 0,1 r in geeignetem Milieu hemmen (FritzNiggli [1956]).

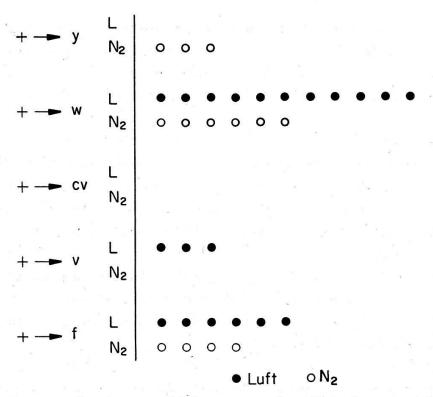


Abb. 9. Erzeugung von bestimmten sichtbaren, rezessiven Mutationen nach Bestrahlung männlicher adulter Drosophilae in reinem Stickstoff und Luft (2000 r, 180 keV, 1 mm Cu, 6 mA). Untersucht wurden fünf Mutationsschritte im X-Chromosom: normal zu yellow, normal zu white, normal zu crossveinless, normal zu vermilion und normal zu forked. Es ist mit Punkten die totale Zahl der entstandenen genetisch gesicherten Mutationen unter 20 000 Nachkommen dargestellt. Die bestrahlten Spermien befruchteten 5–7 Tage nach Bestrahlung. L = Bestrahlung in Luft. N_2 = Bestrahlung in reinem Stickstoff.

Infrarot fördert auf eine noch nicht abgeklärte Weise vor und nach Bestrahlung die Entstehung von Chromosomenaberrationen. Die zum Teil nach Bestrahlung fördernde Wirkung einer Zentrifugierung läßt die Zweiphasigkeit des Mutationsgeschehens erkennen. Die Bewegung der strahleninduzierten Fragmente begünstigt das Zusammentreffen fremder Elemente und verhindert die Restitution oder Heilung. Von ganz besonderer Wichtigkeit für die Schätzung der Strahlengefährdung des Menschen ist ferner die Tatsache, daß gewisse Keimzellstadien weniger Mutationen produzieren, wenn sie fraktioniert oder mit geringer Intensität bestrahlt werden. Bei reifen Spermien gilt, wie dies die wenigen Versuche zeigen, der Intensitätseffekt nicht.

Zusammenfassend stellen wir fest, daß die meisten Milieufaktoren dadurch wirken, indem sie den Sauerstoffgehalt der Zelle ändern. Dies kann auf die verschiedenste Weise geschehen: Indem sauerstoffbindende Substanzen wie z.B. Cystein, appliziert werden, indem die Zellatmung gehemmt wird, oder indem die äußere Atmung gedrosselt wird und die Sauerstoffzufuhr zur Zelle unterbleibt. Wie besonders die Experimente

an Pflanzen zeigen, ist auch nach Bestrahlung die Anwesenheit von O₂ wichtig. Aus den Tatsachen geht hervor, daß die Möglichkeit einer Prophylaxe gewisser genetischer Strahlenschäden besteht und ebenfalls einer, wenn auch zeitlich beschränkten, Therapie.

3. Mutabilität und Strahlenqualität

Um besonders die Strahlengefährdung durch radioaktive Substanzen erfassen zu können, ist es wichtig zu erfahren, ob die verschiedenen Strahlenarten bei ein und derselben Ionisationsdosis stets denselben Effekt aufweisen. Im Bereich von weichen Röntgenstrahlen bis zu den γ -Strahlen des Radiums ließ sich keine Abhängigkeit von der Wellenlänge feststellen, während sich bei der Gegenüberstellung von ultraharten, sehr energiereichen Photonen eines Betatrons mit konventionellen 180-keV-Strahlen eine ausgeprägte Abhängigkeit der Wirkung von der Strahlenart abzeichnet (Fritz-Niggli [1958]).

30-MeV-Elektronen und 31-MeV-Photonen sind meist in ihrer mutagenen Wirkung den 180-keV-Strahlen unterlegen, wenn mit der gleichen Ionendosis bestrahlt wird.

Von ganz besonderem Interesse ist die Tatsache, daß die Abhängigkeit von der Strahlenart für einzelne Entwicklungsstadien der Keimzellen verschieden ist. Dies zeigen eindrücklich die Raten der dominanten Letalfaktoren von Drosophila-Männchen (Abb. 3), die mit Betatron- und 180-keV-Strahlen behandelt worden waren. Die Bestrahlung reifer Spermien zeitigt eine annähernd gleiche relative biologische Wirksamkeit, während Spermatiden nach Bestrahlung mit energiereicheren Strahlen weniger Mutationen liefern als mit konventionellen Strahlen. Merkwürdigerweise stellen sich nach Bestrahlung von Spermatozyten Unterschiede im Effekt der 30-MeV-Elektronen und 31-MeV-Photonen heraus, gleichsam als ob die Chromosomen imstande wären, zwischen diesen beiden Strahlenarten zu differenzieren.

Reduziert man die Energie der 30-MeV-Elektronen auf 10 MeV, bleibt die genetische Wirksamkeit dieselbe (Abb. 10). Die Mutationsraten fallen genau mit den Punkten höherer Energie zusammen.

Deutung

Die unterschiedliche genetische Wirksamkeit läßt sich z.B. durch eine verschiedene Emissionsform der beiden Strahlungen deuten. Betatronstrahlen werden in kurzen Blitzen ausgesandt, während 180-keV-Strahlen kontinuierlicher wirken. Diese Deutung ist aber aus verschiedenen Gründen kaum richtig. Besser scheint uns, als Grund der verschiedenen biologischen Wirksamkeit die unterschiedliche Ionisationsdichte heran-

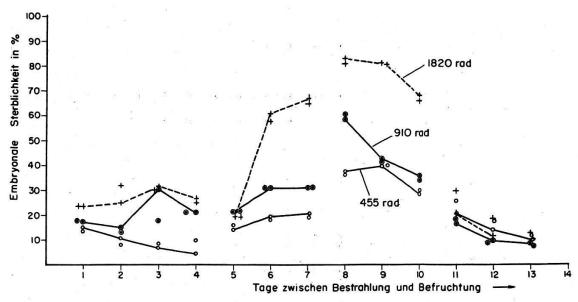


Abb. 10. Dominante Letalfaktoren nach Bestrahlung von männlichen adulten Drosophilae mit 10-MeV- und 30-MeV-Elektronen. Die Punkte, die mit Linien verbunden sind, stellen die Werte nach Bestrahlung mit 10-MeV-Elektronen (in Luft) dar, die vereinzelten Punkte die entsprechenden Werte mit 30-MeV-Elektronen (in Luft). Die dicke ausgezogene Linie (schwarz gefüllte Kreise) stellt Werte nach 910 rad Bestrahlung dar, die durchbrochene Linie (Kreuze) die Werte nach 1820 rad und die ausgezogene Linie (leere Kreise) 455 rad. Zuchtbedingungen wie Abb. 3.

zuziehen. Dabei würden die Gene in reifen Spermien, die nach unserer Ansicht wenig intrazellulären Sauerstoff besitzen, eher durch OH- und H-Radikale geschädigt oder auf eine noch direktere Art. Bei wenig dicht ionisierenden Strahlen sind übrigens diese Radikale vermutlich langlebiger, was die teilweise Überlegenheit der energiereichen Strahlen in diesem Stadium erklären dürfte. Die strahlensensiblen Phasen würden eher durch H₂O₂, HO₂ oder ähnliche Produkte geschädigt, deren Entstehung abhängig von der Ionisationsdichte wäre. Diese Unterschiede gelten vor allem für Chromosomenstrukturänderungen. Untersucht man einzelne Mutationsschritte von Normalgen zu einer sichtbaren rezessiven Mutation (Schmid [1958]), dann sind keine deutlichen Unterschiede zwischen 31-MeV- und 180-keV-Wirksamkeit abzulesen (Abb. 11). Die Einzelmutationen stellen allerdings derart seltene Ereignisse dar, so daß das Versuchsmaterial um das Vierfache erhöht werden müßte, um Schlüsse endgültiger Art zu ziehen.

Die genetische Wirksamkeit der Strahlung radioaktiver Elemente im vergleichenden Experiment zu messen, ist äußerst schwierig. Hauptsächlich scheitern die Experimente an der Unmöglichkeit einer genauen Dosierung. Wir sind daran, Versuchsanordnungen aufzubauen, die mit Heranziehung anderer biologischer Teste einen Vergleich gestatten. Die meisten Untersuchungen sind mit Radiophosphor durchgeführt worden. Es bestehen Hinweise, daß die Bestrahlung des Phosphors mit der maxi-

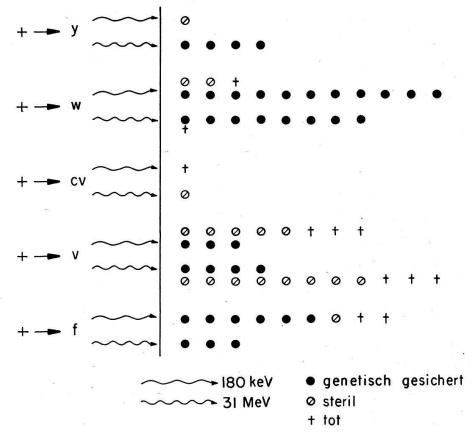


Abb. 11. Erzeugung von bestimmten rezessiven sichtbaren Mutationen durch 31-MeV-Photonen und 180-keV-Photonen. Legende wie Abb. 9. Dargestellt sind die Nachkommen, welche eine genetisch gesicherte Mutation tragen (schwarze Kreise), ferner sterile Nachkommen mit dem Phänotyp der Mutation (durchstrichener Kreis) und veränderte Tiere, die, bevor sie Nachkommen erzeugt hatten, starben.

malen Energie von 1,7 MeV weniger mutagen ist als mit konventionellen Röntgenstrahlen, so findet King (1954) eine um 40% geringere Wirksamkeit von P³² gegenüber 90 keV.

Kompliziert werden die Vergleiche durch den Umstand, daß die Strahlung der radioaktiven Elemente in schwacher, chronischer Bestrahlung zugeführt wird, die Röntgenstrahlung hingegen meist in konzentrierter Form. Um die relative biologische Wirksamkeit genau zu bestimmen, müßten die Bestrahlungszeiten in beiden Versuchsserien gleich gehalten werden. Von wesentlicher Bedeutung für die Beurteilung der Strahlengefährdung in Atombetrieben sind strahlengenetische Experimente mit Neutronen. In sämtlichen Experimenten der neueren Zeit wurde eine erheblich stärkere Wirksamkeit der Neutronen gegenüber Röntgenstrahlen festgestellt. So ist die RBW nach Mickey für sichtbare rezessive Mutationen 4–5, für rezessive geschlechtsgebundene Letalfaktoren 2. Für dominante Letalfaktoren wurde bei Drosophila eine RBW von 4–7, bei Mäusen (Russell et al. [1954]) eine RBW bis zu 9,4 gefunden. Sichtbare dominante Mutationen stellen sich bei Drosophila nach Neutronen-

bestrahlung mit einer RBW von 3-22 ein. Wie bei Photonen sind Neutronen geringerer Energie und damit größerer Ionisationsdichte effektiver, indem beispielsweise nach *Edington* (1956) 1-MeV-Neutronen mehr dominante Mutationen produzieren als 14-MeV-Neutronen.

4. Schätzung der Verdoppelungsdosen für den Menschen und der genetischen Strahlengefährdung durch radioaktive Isotope

Aus dem Gesagten geht hervor, daß es schwierig sein dürfte, quantitative Angaben über die Höhe der Mutationsraten durch kleine Strahlendosen zu geben. 1. Variiert die Mutationsrate mit der Entwicklungsphase der bestrahlten Keimzelle. Korrekterweise müßte die Mutationsrate für jedes einzelne Stadium gesondert angegeben werden. 2. Müßten die verschiedenen Bedingungen während der Bestrahlung berücksichtigt werden. 3. Ist die Mutationsrate für jeden einzelnen Mutationstyp verschieden. So sind im Säugetier strahleninduzierte Translokationen und dominante Letalfaktoren außerordentlich häufig (Tab. 1). 4. Eine Linearität der Beziehung Strahlendosis-Mutation ist besonders für kleine und kleinste Dosen nicht bewiesen. Es ist üblich geworden, die Mutationsrate pro rad aus Experimenten mit erheblich größeren Strahlenmengen durch einfache Division der gewonnenen Mutationsrate durch die Anzahl der rad zu errechnen. Es ist zwar kaum wahrscheinlich, daß z. B. ein gewisser Schwellenwert für eine strahleninduzierte Mutation existiert, doch fehlen eindeutige Beweise für die genetische Wirkung kleinster Dosen, und ebenso weiß man nicht, ob kleinste Dosen nicht vielleicht mehr Mutationen erzeugen, als es die Linearität erfordern würde.

Verdoppelungsdosen

Es ist gebräuchlich, zur Schätzung der Strahlengefährdung sogenannte Verdoppelungsdosen anzugeben, d. h. die Zahl von r oder rads, welche die gleiche Menge Mutationen produzieren, wie sie natürlicherweise entstehen. Die natürliche Mutationsrate des Menschen läßt sich nur an Hand auftretender Erbleiden berechnen, und naturgemäß sind diese Angaben nur Richtwerte, da beispielsweise Phänokopien von echten Mutanten vielfach nicht unterschieden werden können. Die durchschnittliche Mutationsrate für ein Einzelgen liegt zwischen 1:40 000 bis 1:50 000, wobei diese Schätzung eher zu hoch sein dürfte (Tab. 2). Berücksichtigt man die Daten der strahleninduzierten Mutationsrate (25 × 10⁻⁸/r) bei Mäusen (Russell [1951]), dann wären 80 r zur Verdoppelung der natürlichen Rate nötig. Zur Illustrierung seien die Mutationsraten eines einzelnen Gens der Maus (piebald) zitiert. Natürlicherweise trat die Mutation in 30 von 1 Million Keimzellen auf. 1 r produ-

Tabelle 1

Mutations	rate strahleninduzierter d	ominanter Letalfaktoren	Mutationsrate strahleninduzierter dominanter Letalfaktoren und Translokationen bei der Maus	
Autor	Dosis	Geschlecht der bestrahlten Tiere	Zeit zwischen Befruchtung und Bestrahlung	Mutationsrate/r
Dominante Letalfaktoren	10	ङ		9
Snell (1933)	200 r (110 keV)	männlich	0-14 d	$1,4 \cdot 10^{-3}$
Snell (1933)	800 r (110 keV)	männlich	0-14 d	$5.5 \cdot 10^{-4}$
Brenneke~(1937)	800 r (110 keV)	männlich	0-14 d	$4.2\cdot 10^{-4}$
Russell und Spear (1955)	400 r	weiblich	37 h	$6 \cdot 10^{-4}$
			8,5 h Durchschnitt	$2.5 \cdot 10^{-3}$ $1.5 \cdot 10^{-3}$
Russell et al., zit. nach	600 r	männlich	-25 d	$5.8 \cdot 10^{-4}$
Russell (1954)	e00 r	männlich	poststerile Periode	$0.5 \cdot 10^{-4}$
Translokationen	, 000 X	¥	2	
Snell (1935)	700 r	männlich	prästerile Periode	$4.8 \cdot 10^{-4}$
Hertwig (1941/1938)	400 r (110 keV)	männlich	prästerile Periode poststerile Periode	$2.5 \cdot 10^{-4}$ $0.1 \cdot 10^{-4}$
Russell (1950)	500 r	männlich	prästerile Periode	5 · 10-4
Snell und Ames (1939)	240-280 r (200 keV)	männlich	prästerile Periode 3-29 d n. B.	$2,3 \cdot 10^{-4}$
Auerbach und Slizynski (1956)	400–600 r	männlich	prästerile Periode 14. Wurf 57. Wurf	$2.9 \cdot 10^{-4}$ $6.6 \cdot 10^{-4}$
			• 8	

 ${\it Tabelle~2}$ Schätzung der natürlichen Mutationsraten einiger menschlicher Gene

	Lrbgang	Mutationsrate	auf 1 Million Gameten	Gegend	Autor
Epiloia	dominant	8 · 10-6-1,7 · 10-5	8–17	England	Gunther und Penrose (1935)
Chondrodystrophie	«	$4,3-4,8\cdot 10^{-5}$	43-48	Dänemark	Mørch (1941)
Chondrodystrophie	€.	e_0I· L	20	Schweden	Böök (1952)
Pelger Anomalie	•	-	27	۵.	Nachtsheim (1955)
Aniridie	«	5 · 10 ⁻⁶	ß	Dänemark	Møllenbach (1947)
Retinoblastom	«	$2, 3 \cdot 10^{-5}$	23	Michigan	Neel und Falls (1951)
Retinoblastom	«	$1, 4 \cdot 10^{-5}$	14	London	Philip und Sorsby (1947) (un-
	•	и В	22 26 10 0 200	a	publ.) nach Neel und Falls (1951)
Retinoblastom	•	4 · 10-6	4	Deutschland	Vogel (1954)
Thalassämie	*	$4 \cdot 10^{-4}$	400	Sizilien	Neel (1950)
Sichelzellanämie	•	1 · 10 -2	10 000	Afrika	Neel (1950)
Albinismus	rezessiv	$2.8 \cdot 10^{-5}$	28	Japan	Neel et al. (1949)
Ichthyosis congenita		$1,1 \cdot 10^{-5}$	п	Japan	Neel et al. (1949)
Totale Farbenblindheit	«	$2.8 \cdot 10^{-5}$	28	Japan	Neel et al. (1949)
Infantile amaurotische Idiotie	«	$1,1 \cdot 10^{-5}$	п	Japan	Neel et al. (1949)
Amyotonia congenita	«	$2 \cdot 10^{-5}$	20	Schweden	$B\ddot{o}\ddot{o}k$ (1952)
Epidermolysis bullosa dystrophica	91	16	Tan		
letalis	«	$2 \cdot 10^{-2}$	20	Schweden	$B\ddot{o}\ddot{o}k$ (1952)
Echte Mikrocephalie	•	$2,2-7,6\cdot 10^{-5}$	22-76	Japan	Komai et al. (1955)
Phenylketonurie	«	$2.5 \cdot 10^{-5}$	25	England	Penrose (1956)
Hämophilie	geschlechts-				
	gebunden	$2 \cdot 10^{-5}$	20	England	Haldane (1935)
Hämophilie	«	$1,9 \cdot 10^{-5}$. 19	Dänemark	Andreassen (1943)
Hämophilie	«	$2,7 \cdot 10^{-5}$	27	Schweiz und	
	5			Dänemark	Vogel (1955)
Muskeldystrophie	«	$9.5 \cdot 10^{-5}$	95	Utah (USA)	Stephens and Tyler (1951)
Muskeldystrophie	*	$4.5 \cdot 10^{-5}$ $6.5 \cdot 10^{-5}$	45–65	Nordirland	Stevenson (1953)
Muskeldystrophie	*	$4,3 \cdot 10^{-5}$	43	England	Walton (1955)

Tabelle 3
Verdoppelungsdosen für verschiedene Mutationstypen
(Maus und Drosophila)

Mutation	Natürliche Rate	MR/r	Verdoppelungs- dosis
a a	Mensch/Maus		8
Einzelgen	$\begin{array}{cccc} 2 & \cdot 10^{-5} \\ 1 & \cdot 10^{-5} \end{array}$	$2,5 \cdot 10^{-7}$ $2,5 \cdot 10^{-7}$	80 r 40 r
Translokation	$1,9 \cdot 10^{-2}$	5 · 10 ⁻⁴	40 r
Dominante Letalfaktoren	$1 \cdot 10^{-2}$	$1,5 \cdot 10^{-3}$	7 r
	Drosophila	21 (90	
Einzelgen	7 · 10-6	$2 \cdot 10^{-8}$	350 r
Letalfaktoren	$1,7 \cdot 10^{-3}$	$3 \cdot 10^{-5}$	57 r

zierte 1 Mutation unter 1 Million Keimzellen, so daß 30 r die Mutationsrate verdoppeln dürften. Werden nur dominante Letalfaktoren (Maus)
berücksichtigt, dann stellt sich eine Verdoppelungsdosis von 7 r heraus
(Tab. 3). Für Translokationen (partielle Sterilität bei der Maus) beträgt
nach den Angaben von Russell (1950) die Verdoppelungsdosis 40 r. Wir
sehen, daß die Verdoppelungsdosis für den Menschen (übertragen von
den Mäuseexperimenten) je nach Mutationstyp zwischen 7 und maximal 80 rad¹ variiert. Für Drosophila sind diese Werte teilweise erheblich
höher: 40 rad bis 1500 rad. Die meisten dieser Daten sind mit Röntgenstrahlen in einmaliger Bestrahlung gewonnen worden.

Bei der Schätzung der Strahlengefährdung des Menschen durch radioaktive Elemente müssen wir nun ihre besonderen Eigenarten berücksichtigen, welche diese Werte nach oben und nach unten verändern können: 1. Radioaktive Isotope sind imstande, sich in den Keimzellen, ja sogar in den Chromosomen abzulagern. Die Strahlenquelle kann unter Umständen in der genetischen Substanz selber sitzen. Radioaktive Isotope mit einer besonderen Affinität zu den Keimdrüsen stellen für die Erbsubstanz des Menschen die größte Gefahr dar, und die Feststellung der Speicherungsfähigkeit radioaktiver Elemente in den Keimdrüsen dürfte von größter Bedeutung sein. Nach Untersuchungen von Heller (1948) stellten sich nach der intraperitonealen Injektion von Radium, Plutonium und Zirkon ⁹³ Columbium ⁹³ im Keimepithel des Hodens die schwersten Schädigungen ein, während Strontium ⁸⁹, Phosphor ³², Ba-

¹ Sämtliche Daten sind aus Experimenten gewonnen worden, die mit konventionellen Röntgenstrahlen und Gammastrahlen des Radiums durchgeführt wurden. Da alle Zahlen nicht endgültig sein dürften, darf statt r ohne Bedenken die Einheit «rad» eingesetzt werden.

rium 140 Lanthan 140 und Yttrium 91 mildere Schäden verursachten. Wir nehmen an, daß die Speicherung der zuletzt genannten Elemente in den Keimdrüsen geringer war. Nach unseren Erfahrungen beträgt die Phosphorretention im Rattenhoden nach intraperitonealer Injektion pro Trockengewicht des Gewebes etwa ein Fünftel der Retention in der Leber. 2. Die Strahlung gespeicherter radioaktiver Elemente wirkt chronisch ein und verdünnt. Vorläufig fehlen vergleichende Werte aus der Säugetiergenetik, um Verdoppelungsdosen verdünnter Bestrahlung zu bestimmen. Es existieren aber Hinweise, daß die verdünnte Strahlung weniger wirksam ist. Gleichzeitig muß in Betracht gezogen werden, daß Urkeimzellen erheblich unempfindlicher sind als reife. Eine Strahlendosis in einmaliger Applikation kurz vor der Befruchtung verabreicht, dürfte demnach eine stärkere mutagene Wirkung haben als die gleiche Dosis, verabreicht 30 Jahre vor der Befruchtung.

Zusammenfassend stellen wir fest:

- 1. Die Mutationsrate ist abhängig vom Alter der bestrahlten Keimzelle, von verschiedensten Milieufaktoren vor, während und nach der Bestrahlung und von der Strahlenqualität. Eine Änderung im Gasgehalt des Milieus kann die Mutationsrate um den Faktor 8 reduzieren.
- 2. Für Röntgenstrahlen lassen sich beim Menschen durchschnittliche Verdoppelungsdosen von 7 rad bis 80 rad schätzen.
- 3. Berücksichtigt man die β und γ -Strahlen radioaktiver Isotope, so muß mit einer höheren Verdoppelungsdosis gerechnet werden, da die biologische Wirksamkeit für Strahlen höherer Energie und geringerer Ionisationsdichte kleiner ist als für konventionelle Röntgenstrahlen. α -Strahlen natürlich radioaktiver Elemente sind im Gegensatz dazu effektiver.
- 4. Verdünnte, chronische Bestrahlung übt vermutlich auf die Keimzellen, und zwar besonders auf unreife, einen geringeren Effekt aus als konzentrierte Bestrahlung.
- 5. Andererseits können radioaktive Elemente selektiv in den Gonaden, den Keimzellen und sogar in den Chromosomen angereichert werden und als Strahlenquelle in der genetischen Substanz ihre gefährliche Wirkung entfalten.
- 6. Nach den heutigen Erkenntnissen ist eine Prophylaxe, wenn nicht sogar Therapie (die allerdings sofort nach der Bestrahlung erfolgen müßte) der genetischen Strahlenschädigung durchaus möglich.

Wir sehen, daß wir einige mehr oder weniger genaue Feststellungen machen, einige präzise Beziehungen erkennen können, daß wir aber wie stets in der Wissenschaft diese Feststellungen ad infinitum zu ergänzen haben.

Résumé

- 1. Le nombre de mutations dépend de l'âge des cellules germinatives irradiées, de facteurs très divers se rapportant au milieu avant, pendant et après l'irradiation, et de la qualité de l'irradiation. En modifiant la teneur gazeuse du milieu, on peut diminuer de 8 fois le nombre des mutations.
- 2. Dans l'irradiation Rœntgen chez l'homme, on peut apprécier les doses doublantes allant de 7 rads à 80 rads.
- 3. Lorsqu'il s'agit de rayons β et γ d'isotopes radioactifs, il faut compter avec une dose doublante plus forte, car l'effet biologique de rayons à plus grande énergie et à plus faible densité ionisante est moins grand que celui des rayons Ræntgen conventionnels. Les rayons α d'éléments radioactifs naturels sont, par contre, plus efficaces.
- 4. Une irradiation diluée mais de longue durée a une action plus faible sur les cellules de reproduction, surtout aux stades initiaux, qu'une irradiation concentrée.
- 5. D'autre part, les éléments radioactifs peuvent être accumulés sélectivement dans les gonades, les cellules de reproduction et même dans les chromosomes, et agir comme source d'irradiation d'une façon dangereuse pour le patrimoine génétique.
- 6. Dans l'état de nos connaissances actuelles il est possible d'exercer une prophylaxie contre les dommages dus aux irradiations, sinon même une thérapie (qui devrait cependant avoir lieu immédiatement après l'irradiation).

Nous voyons par là que nous pouvons faire des constatations plus ou moins exactes, tirer des conclusions avec une certaine précision, mais que, comme dans tous les domaines de la science, nous devons compléter ces données à l'infini.

Summary

- 1. The mutation rate is dependent upon the age of the irradiated germ cells, and upon different milieu factors, before, during and after the irradiation, and finally upon the quality of the rays. A change in the gas content of the milieu can reduce the mutation rate by the factor 8.
- 2. For Röntgen rays, it is possible in humans to judge on the average doubling doses of from 7 rad to 80 rad.
- 3. Taking account of the β and γ -rays of radioactive isotopes, one must reckon with a higher doubling dose, since the biological effect of

rays of higher energy and lesser ionisation density is less than that of conventional Röntgen rays. α -rays of naturally radioactive elements are, on the contrary, very effective.

- 4. Diluted, chronic irradiation appears to exert on the germ cells, particularly on the immature ones, a lesser effect than do concentrated rays.
- 5. On the other hand, radioactive elements can become selectively concentrated upon the gonads, the germ cells and even the chromosomes, and can thus develop a dangerous action upon the genetic substance.
- 6. According to present experience, a prophylaxis, if not even a therapy (which however must follow immediately after the irradiation) of the genetic damage by irradiation, is certainly possible.

We see that we are able to make a few more or less exact observations and to recognise a few precise connections, but that we have, as always in science, still to perfect these observations ad infinitum.

```
Alexander, M. L.: Genetics 39, 409 (1954).
```

Andreassen, M.: Op. ex domo Biol. hered. hum. Univ. Hafniensis 6 (1943).

Auerbach, C., und Slizynski, B. M.: Nature 177, 376 (1956).

Böök, J. A.: J. Génét. hum. 1, 24 (1952).

Brenneke, H.: Strahlentherapie 60, 214 (1937).

Edington, Ch. W.: Dros. Inf. Serv. 30, 111 (1956).

Fritz-Niggli, H.: Naturwissenschaften 43, 425 (1956); 45, 117 (1958).

Fritz-Niggli, H., und Schmid, W.: in Publ.

Gunther, M., und Penrose, L. S.: J. Genet. 31, 413 (1935).

Haldane, J. B. S.: J. Genet. 31, 317 (1935).

Harris, B. B.: J. Hered. 20, 299 (1929).

Heller M.: aus Bloom: Histopathology of Irradiations from External and Internal Sources. McGraw-Hill, Inc., New York 1948.

Hertwig, P.: Biol. Zbl. 58, 273 (1938); Z. indukt. Abstamm.- u. Vererb.-Lehre 79, 1 (1941).

King, R. C.: Radiat. Res. 1, 369 (1954).

Komai, T., Kishimoto, K., und Ozaki, Y.: Amer. J. hum. Genet. 7, 51 (1955).

Mickey, G. H.: Amer. Natur. 88, 241 (1954).

Møllenbach, C. J.: Op. ex domo Biol. hered. hum. Univ. Hafniensis 15 (1947).

Mørch, E. T.: Op. ex domo Biol. hered. hum. Univ. Hafniensis 3 (1941).

Nachtsheim, H.: Münch. med. Wschr. 97, 157 (1955).

Neel, J. V.: Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. 15, 141 (1950).

Neel, J. V., und Falls, H. F.: Science 114, 419 (1951).

Neel, J. V., Kodani, M., Brewer, R., und Anderson, R. C.: Amer. J. hum. Genet. 1, 156 (1949).

Penrose, L. S.: The Hazards to Man of Nuclear and Allied Radiations. Her Majesty's Stationery Office, London 1956.

Philip, U., und Sorsby, A.: unpubl. (1947), zit. nach Neel und Falls (1951).

Russell, W. L.: J. exp. Zool. 114, 545 (1950); Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. 16, 327 (1951).

Russell, W. L., Russell, L. B., und Kimball, A. W.: Amer. Natur. 88, 269 (1954).

Russell, L. B., und Spear, R. J.: Radiat. Res. 3, 342 (1955).

Schinz, H. R., und Slotopolsky, B.: Ergeb. med. Strahlenforsch. 1, 443 (1925).

Schmid, W.: in Publ. (1958).

Snell, G. D.: J. exp. Zool. 65, 421 (1933); Genetics 20, 545 (1935).

Snell, G. D., und Ames, F. B.: Amer. J. Roentgenol. 41, 248 (1939).

Stevenson, A. C.: Ann. Eugen., Lond. 18, 50 (1953/54).

Stephens, F. E., und Tyler, F. H.: Amer. J. hum. Genet. 3, 111 (1951).

Vogel, F.: Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre 32, 308 (1954); Blut 1, 91 (1955).

Walton, J. N.: Ann. hum. Genet. 20, 1 (1955/56).