

ENCYCLOPAEDIA CINEMATOGRAFICA

Editor: G. WOLF

E 564/1963

Portio-Carcinom in vitro
Stamm HeLa — Homo sapiens
Zellschädigung durch Elektronen (17 MeV)

Mit 2 Abbildungen

GÖTTINGEN 1966

INSTITUT FÜR DEN WISSENSCHAFTLICHEN FILM

Der Film ist ein Forschungsdokument und wurde zur Auswertung in Forschung und Hochschulunterricht veröffentlicht.
Länge der Kopie (16-mm-Stummfilm, schwarzweiß): 94 m
Vorföhrdauer: 9 Min. — Vorföhrgeschwindigkeit: 24 B/s

Inhalt des Films

Unter Verwendung des Phasenkontrast-Verfahrens wurden an HeLa-Zellen die strahleninduzierten Effekte in ihrem Ablauf kinematographisch erfaßt. Aus Vergleichsgründen wurden Einzelbestrahlungen mit 500 bis 4000 r Elektronenstrahlen einer Erzeugungsenergie von 15,8 MeV bei einer Dosisleistung von 100 r/Min. durchgeführt.

Die Aufnahme des Films erfolgte im Jahre 1961 durch das Institut für den Wissenschaftlichen Film, Göttingen

(Direktor: Dr.-Ing. G. WOLF)

Sachbearbeitung: Dr. G. BEKOW, Aufnahme: E. HEYSE

Wissenschaftliche Leitung und Begleitveröffentlichung:

Prof. Dr. HENRIETTE GÄRTNER, Priv.-Doz. Dr. K. PETERS

Medizinisches Strahleninstitut der Universität Tübingen

(Direktor: Prof. Dr. R. Bauer)

Portio-Carcinom in vitro
Stamm HeLa — Homo sapiens
Zellschädigung durch Elektronen (17 MeV)

HENRIETTE GÄRTNER und K. PETERS, Tübingen

Allgemeine Vorbemerkungen

In dem vorliegenden Aufnahmematerial finden sich die „klassischen“ Mitosestörungen: Verklumpung der Chromosomen, Chromosomenaberrationen und Brückenbildungen in der Ana- und Telophase. Beachtung verdienen die Aufnahmen über die Entstehung und das Schicksal der Tumor-Riesenzellen, da sie als ein wichtiges Kriterium für die Strahlenschädigung des Carcinoms anzusehen sind. Nach Ablauf der Zeitspanne des Primäreffekts (2 bis 4 Stunden p. irr.) werden selbst nach langer Beobachtungsdauer bis zu 12 Tagen p. irr. Mitosen nur noch selten angetroffen. Sie verlaufen entweder rückläufig oder gestört. Ein weiterer Test für die Strahlenempfindlichkeit ist das Verhalten der Ruhezellen, die bei hohen Dosen überwiegend irreversible Schädigungsformen zeigen. Der Film liefert einen Überblick über die Strahlenreaktionen des Carcinoms in vitro und ist darüber hinaus geeignet, zum allgemeinen Verständnis der vielfältigen Reaktionsmöglichkeiten der Zelle auf den Strahleninsult beizutragen.

Es ist das Ziel der Strahlentherapie, die Elektivität der Strahlenwirkung zu erhöhen und dadurch den Tumor stärker zu schädigen als das gesunde Gewebe der Umgebung. Die Erreichung dieses Zieles hängt im wesentlichen von zwei Voraussetzungen ab: 1. von den strahlenphysikalischen Bedingungen der therapeutischen Technik, und 2. von den biologischen Eigenschaften des Tumors.

So erfordert der optimale Einsatz der Supervoltbestrahlungen, über deren Vorteile in physikalisch-technischer Hinsicht keine Zweifel bestehen, eine möglichst genaue Kenntnis ihrer biologischen Wirkungsmechanismen.

Für den quantitativen Vergleich gegenüber den konventionellen Strahlen hat sich die RBW (relative biologische Wirksamkeit) als praktisch brauchbare Größe erwiesen. Für den qualitativen Vergleich existiert

jedoch eine meßbare Größe nicht! Somit sind alle Aussagen über Strahlensensibilität oder Strahlenelektivität bezüglich der exakten Definition von vornherein problematisch.

Schon allein im zellulären Bereich ist das Phänomen der Strahlenempfindlichkeit durch die Vielzahl der nebeneinander ablaufenden biochemischen und morphologischen Prozesse außerordentlich komplex.

Bei dieser Situation kommt es zunächst darauf an, alle beobachteten Phänomene — ganz gleich, ob sie die Ursache oder nur ein Symptom der Strahlenempfindlichkeit darstellen — zu erfassen.

Es ist bekannt, daß die strahlenbiologische Reaktion durch die differentiale Ionisation der verwendeten Strahlenart maßgeblich bestimmt wird. Mit steigendem LET¹⁾ ist mit einer Verstärkung der Strahlenreaktion bis auf das Dreifache zu rechnen, eine Tatsache, die auf Grund der unterschiedlichen Energieabgabe für verschiedene Treffbereiche bzw. für eine unterschiedliche chemische oder strukturelle Natur der Treffbereiche spricht (ALPER [8], BARENSEN [10], GRAY [19]).

Untersuchungen über den Einfluß der Strahlenqualität auf die biologische Reaktion sind von besonderem Interesse für die klinische Radiologie und die aktuellen Fragen der allgemeinen Strahlengefährdung durch Freisetzung atomarer Energien. Eigene Befunde an Gewebekulturen von Hühnerherz-Fibroblasten (GÄRTNER [17]) und HeLa-Zellen deuten darauf hin, daß quantitative Reaktionsunterschiede zwischen konventionellen Röntgenstrahlen und den weniger dicht ionisierenden Elektronenstrahlen einer Erzeugungsspannung von 15,8 MeV sicher existieren und daß auch qualitative Reaktionsunterschiede diskutiert werden müssen.

Bei den im Film verwendeten HeLa-Zellen handelt es sich um Explantate eines sehr unreifen, nicht verhornenden Plattenepithel-Carcinoms der Portio uteri, welches 1952 von GRAY u. Mitarb. [18] explantiert wurde. Der maligne Charakter kommt in einer erheblichen Teilungsaktivität und zahlreichen Mitosestörungen in Form von multipolaren Mitosen und Riesenzellen zum Ausdruck. Die pathologischen Zellteilungen treten in einer Frequenz bis zu 25% auf (PETERS [31]), eine Tatsache, die bei der Beurteilung der Strahleneffekte von vornherein berücksichtigt werden muß.

Die Zytologie und die spezielle Zytopathologie dieses Tumors sind in dem Film E 561 festgehalten [44], um den Betrachter mit diesem Testobjekt, das gleichsam ein Modell des Tumorwachstums darstellt, vertraut zu machen. Bei morphologischer Betrachtung stehen einige Phänomene im Vordergrund der Strahlenreaktion. Es kommt stets zu einer Zellteilungshemmung, die je nach Dosis, Dosisleistung und Strahlenqualität quantitativ unterschiedlich ausgeprägt in Erscheinung tritt. Die

¹⁾ Linear energy transfer.

Blockierung der Mitose kann transitorisch, also reversibel oder irreversibel, mit destruktiven Folgeprozessen einschließlich des sofortigen oder latenten Zelltodes einhergehen (GÄRTNER [4], MOORHEAD u. HSU [28]).

Das Ausmaß und die Dauer der Mitosehemmung werden zweifellos durch die verwendete Zellart und ihre Mitoseaktivität *in vitro* mitbestimmt. Auch der Zellzyklus und die individuelle Zyklusphase zur Zeit der Bestrahlung spielen eine Rolle. Die Bestrahlung zu Beginn der Prophase führt zur Verzögerung des Zellteilungsbeginns (SPEAR [33], ERRERA [14]). Erfolgt die Strahlenapplikation bereits während der Teilung, z. B. in der Prometa- oder Metaphase, so verläuft die Mitose verlangsamt ab (GÄRTNER [41] bis [43], STROUD a. BRUES [39]). Dabei finden sich vermehrt abnorme Kernteilungsfiguren und Zytoplasmahädigungen mit konsekutiven Zellteilungsstörungen und Anomalien der Tochterzellen. Die Veränderungen der Kernsubstanz, vor allem die Chromosomenalterationen bedeuten im Falle der erhaltenen Teilungsaktivität der betroffenen Zelle eine Veränderung des genetischen Materials. Unterbleiben die reparativen Vorgänge ganz oder sind die Erholungsvorgänge nur unvollkommen möglich, so ist der unmittelbare oder verzögerte Tod der betroffenen Zellen und ihrer Tochtergenerationen die Folge.

Nekrobiotische Zellvorgänge lassen sich jedoch auch unmittelbar *p. irr.* feststellen. Eine strahleninduzierte Zunahme der nukleären und nukleolären Vakuolen (PETERS [30]) und Zytoplasmavakuolen läßt sich sowohl bei der Lebendbeobachtung als auch an fixierten und gefärbten Präparaten von Gewebekulturen feststellen.

Die Lebendbeobachtung mit Hilfe des Phasenkontrast-Verfahrens und der Kinematographie gestattet es, *p. irr.* auftretende funktionelle Störungen, d. h. Änderungen in der normalen Verhaltensweise von Zellen, zu erfassen, die transitorisch oder als Vorstufen einer irreversiblen morphologischen Strukturveränderung auftreten können.

Die Kernrotation, ein normales Zellphänomen, häufig praemitotisch, manchmal auch während der Spindelformation zu beobachten (MOORHEAD u. HSU [28]), wird als aktiver Bewegungsvorgang gedeutet und scheint mit der Synthese und Austauschvorgängen zwischen Kern- und Zytoplasma in Zusammenhang zu stehen (LEONE, HSU a. POMERAT [26]). Sie tritt *p. irr.* vermehrt auf (GÄRTNER u. PETERS [45], [46], STROUD a. BRUES [39]). Häufig finden sich gleichzeitig schon Anzeichen pathologischer Kernveränderungen (GÄRTNER u. PETERS [45], [46], POMERAT [33]).

Motilitätsstörungen des Zytoplasmas sind häufig zu beobachten, insbesondere asynchrone, irreguläre Durchschnürungsbewegungen mit nachfolgender ungleicher Verteilung der zytoplasmatischen Substanz auf die Tochterzellen (GÄRTNER [41] bis [43], GÄRTNER u. PETERS [45], [46]). Oft werden dabei zytoplasmatische Fragmente abgesprengt, die

noch über längere Zeit eine lebhafte Eigenbeweglichkeit besitzen. Während der Interphase treten p. irr. vielfach arrhythmische Propulsionen (Blisters) auf, ein Phänomen, das auch nach Einwirkung chemischer Noxen festzustellen ist (LETTRE, ALBRECHT u. LETTRE [27]) und strahleninduziert entweder transitorisch oder unmittelbar mit dem akuten Interphasezelltod verknüpft sein kann (GÄRTNER [41], [42]).

Ein Phänomen, das besondere Bedeutung verdient, ist die radiogen vermehrte Bildung von Riesenzellen in Gewebekulturen. In unbestrahlten HeLa-Kulturen findet man durchschnittlich 1 bis 2% Riesenzellen (PETERS [31]). In einem Dosisbereich von 50 bis 1000 r Röntgenstrahlen steigt die Frequenz der Riesenzellen auf 6,7% und nimmt mit Steigerung der Dosis stetig zu. Nach 10000 r Röntgenstrahlen besteht die Kultur

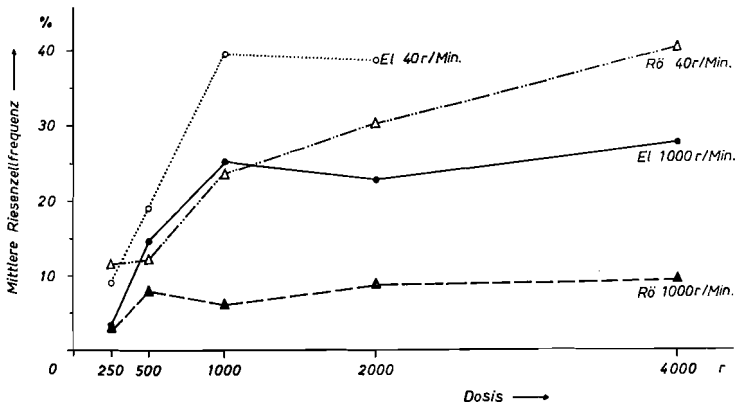


Abb. 1. Mittlere Riesenzellfrequenz in HeLa-Kulturen nach Einwirkung steigender Einzeldosen konventioneller Röntgenstrahlen (200 kV) und schneller Elektronen (15,8 MeV) einer Dosisleistung von 40 r und 1000 r/Min. im Beobachtungszeitraum von 3 Stunden bis 12 Tagen p. irr.

(Gärtner [15])

nach dem Ablauf einer gewissen Zeit nur noch aus Riesenzellen. Die strahleninduzierte Entwicklung von Riesenzellen ist noch keineswegs geklärt. Es handelt sich dabei um Zellen, bei denen die Teilungsaktivität unterbunden ist, die Syntheseleistungen in Kern und Zytoplasma jedoch offenbar weiter voranschreiten. Einen bedeutenden Faktor in der Stoffwechselaktivität der Riesenzellen stellt offenbar die Pinozytose dar (HAYWARD [21]). Eine echte mitotische Teilung der Riesenzelle wurde bisher nicht beobachtet (PUCK u. MARCUS [35]), sicher dagegen die Endo-

mitose (GÄRTNER u. PETERS [44], Film E 561). Es handelt sich um ein Phänomen der potentiellen Letalschädigung, wobei zunächst der Weg über die Endoreduplikation beschritten wird. Dafür spricht auch die enge Korrelation zwischen der Frequenz von Riesenzellen und den nekrobiotischen Zellformen, die bei zytologisch-statistischen Untersuchungen stets festgestellt werden konnte.

Bezüglich der Mitosehemmung erwiesen sich die energiereichen Strahlen insgesamt weniger wirksam als konventionelle Röntgenstrahlen. Anders liegen jedoch die Verhältnisse, wenn man zur Austestung die Riesenzellfrequenz heranzieht.

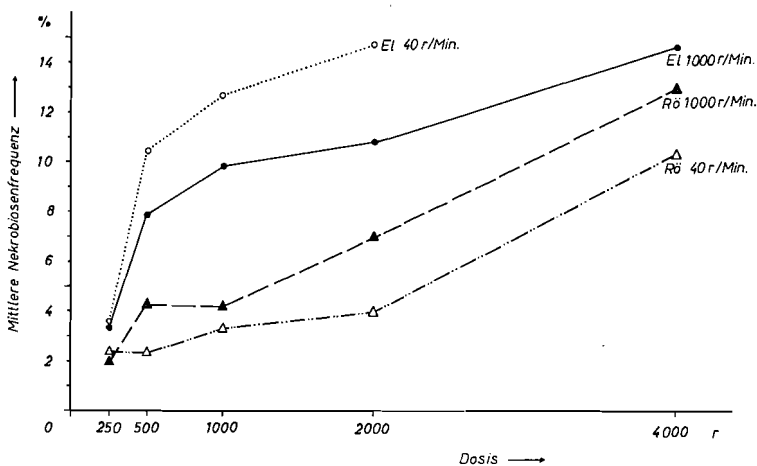


Abb. 2. Mittlere Nekrobiosenfrequenz in HeLa-Kulturen nach Einwirkung steigender Einzeldosen konventioneller Röntgenstrahlen (200 kV) und schneller Elektronen (15,8 MeV) einer Dosisleistung von 40 r und 1000 r/Min. im Beobachtungszeitraum von 3 Stunden bis 12 Tagen p. irr.

(Gärtner [15])

Die energiereichen Strahlenarten induzieren signifikant häufiger Riesenzellen bei den HeLa-Zellen als Röntgenstrahlen (200 kV). Und zwar bestehen diese Unterschiede in allen untersuchten Dosisbereichen von 250 bis 4000 r. Der Effekt tritt nach der protrahiert verabfolgten Bestrahlung eindeutig stärker in Erscheinung als nach der zeitlich konzentrierten Strahlenapplikation. Ferner ergab sich, daß die Riesenzellvermehrung stets mit einer erhöhten Nekrobiosenfrequenz gekoppelt ist.

Diese offenbar für die Tumorzellen typische Reaktionskette — Entgleisung zu Tumor-Riesenzellen mit nachfolgendem Zelltod — wird, wie aus den Abbildungen 1 und 2 zu entnehmen ist, durch drei strahlenphysikalische Faktoren beeinflusst: 1. die eingestrahelte Dosis, 2. die verwendete Dosisleistung, und 3. die Strahlenqualität.

Insgesamt betrachtet ist, verglichen mit den Röntgenstrahlen, die stärkere strahlenbiologische Reaktion nach der Einwirkung von schnellen Elektronen einer Erzeugungsspannung von 15,8 MeV und damit die Überlegenheit der Betatronelektronen unverkennbar.

Es erhebt sich abschließend die Frage, ob die an Gewebekulturen erhaltenen Resultate nur im Rahmen der allgemeinen strahlenbiologischen Grundlagenforschung Gültigkeit besitzen oder ob sie richtungweisend für die Verhältnisse *in vivo* und die Belange der klinischen Radiologie herangezogen werden dürfen.

Der Vorteil, die Strahlenreaktion direkt an Krebszellen unter vereinfachten Lebensbedingungen und unabhängig von den komplexen Regulationsmechanismen des Gesamtorganismus zu studieren, liegt klar auf der Hand. Die indirekten Effekte der *in vivo*-Bestrahlung sind eliminiert, und die vielfältigen morphologischen und biochemischen Strahleneffekte können unter variierenden experimentellen Bedingungen analysiert werden. So sehr auf der einen Seite diese *in vitro* vereinfachte histologische Struktur das Experimentieren erleichtert, so erschwert auf der anderen Seite eben diese Vereinfachung den direkten Vergleich mit den Strahlenreaktionen *in vivo* und verleiht der Gewebekultur den Charakter eines biologischen Modells.

Der größte Vorteil, nämlich die unmittelbare Betrachtung von strahleninduzierten Zellreaktionen, bildet somit zugleich die stärkste Einschränkung der Aussage und verbietet die direkte Übertragung der Befunde auf die Verhältnisse des bestrahlten Organismus.

Unter dieser Einschränkung sind Experimente *in vitro* durchaus geeignet, wertvolle Informationen und Anhaltspunkte für die *in vivo* zu erwartende Strahlenreaktion zu vermitteln.

Filminhalt

Dosisleistung 100 r/Min.¹⁾

Dosis 500 r

8 B/Min.

In der ersten Aufnahme (Aufnahmefrequenz 8 B/Min.) ist eine Zelle zu sehen, die in der Pro-Metaphase mit 500 r (100 r/Min.) 17-MeV-Elektronen bestrahlt wurde. Die Chromosomen sind in der Äquatorialebene angeordnet. Ein Kranz kondensierter Mitochondrien umgibt den heller erscheinenden Spindelapparat. Die Zelle zeigt in der Anaphase deutliche Chromosomenbrücken und läßt damit eine Strahlenschädigung erkennen. Die Brückenbildung des Kernmaterials dürfte eine der Ursachen für die stark verlängerte Rekonstruktionsphase der beiden Tochterzellen sein.

¹⁾ Die *Kursiv*-Überschriften entsprechen den Zwischentiteln im Film.

Nachdem das Cytoplasma sich ausgebreitet hat, setzt in den Tochterzellen die Pinocytose ein.

In der zweiten Aufnahme (Aufnahmefrequenz 8 B/Min.) ist ebenfalls eine Zelle zu sehen, die in der frühen Metaphase mit 500 r (100 r/Min.) 17-MeV-Elektronen bestrahlt wurde. In der späten Metaphase sind die Chromosomen tripolar angeordnet. Während der Anaphase sind neben Brückenbildungen auch einzelne Chromosomen zu sehen, die von den Teilungsbewegungen ausgeschlossen sind. Diese Strahlenschädigung ist auf Trefferwirkungen im Zentromer der Chromosomen zurückzuführen. Die Chromosomenbrücken bleiben auch während der Telophase und der Rekonstruktionsphase erhalten und führen zur Verformung der Zellkerne. Der Beginn der Interphase ist an der lebhaften Pinocytose in den drei Tochterzellen zu erkennen. Die Mitochondrien erscheinen bei der optischen Einstellung als schlanke Fäden.

Dosis 1500 r

8 bis 2 B/Min.

Bei der dritten Aufnahme (Aufnahmefrequenz 8 B/Min.) erfolgte die Bestrahlung der Zelle während der Metaphase mit einer Dosis von 1500 r (100 r/Min.) 17-MeV-Elektronen. Die Chromosomen bleiben während der Anaphase triangulär angeordnet. Starke cytoplasmatische Bewegungen während der Ana- und Telophase weisen auf veränderte Viskositätsverhältnisse hin. Die Koordination der Teilungsvorgänge ist gestört. Zunächst sind drei Tochterzellen angelegt, jedoch findet kurz nach der Durchschnürung zwischen den beiden linken eine Fusion statt. Mit der kleineren Tochterzelle besteht durch die Chromosomenbrücke eine enge Verbindung, und kurz danach findet eine Verschmelzung zu einer einzigen großen Zelle mit mehreren Kernen statt. Dies ist ein Beispiel dafür, daß vielkernige Riesenzellen aus der Fusion mehrerer Tochterzellen entstehen können. Noch während des Fusionsvorganges hat die Pinocytose wieder begonnen.

Bei der vierten Aufnahme (Aufnahmefrequenz 8 und 2 B/Min.) erhielt die Zelle während der Pro-Metaphase 1500 r Elektronen. Eine tripolare Anordnung der Chromosomen in der Metaphase ist kurz sichtbar. In der Anaphase treten Chromosomenverklebungen in Form von Brückenbildungen auf. In der Telophase sind Ansätze zu einer Cytoplasmateilung zu erkennen, jedoch nach kurzer Zeit verschmelzen die angelegten Tochterzellen wieder, und das Cytoplasma breitet sich langsam aus. Im Gegensatz zu der vorausgegangenen Aufnahme liefert diese ein Beispiel für die Entstehung einer mehrkernigen Riesenzelle als Folge einer nicht vollzogenen Plasmateilung. In der Rekonstruktionsphase, die zeitlich verzögert abläuft, werden die Kerne mit ihren Nukleoli langsam sichtbar. Die normal großen Zellen am Bildrand erlauben einen Größenvergleich. In einem späteren Stadium — mit stärkerer Zeitraffung (2 B/Min.) — ist

die Rekonstruktion der einzelnen Zellkerne weiter fortgeschritten.¹⁾ Die Kerne liegen eng beieinander, vermutlich auf Grund von Chromosomenbrücken, die in der Interphase noch wirksam sind.

Dosis 3000 r
1 B/Min.

In der fünften Aufnahme (Aufnahmefrequenz 1 B/Min.) verfolgen wir eine Kultur über 2½ Tage, nachdem sie 22 Stunden vor Beginn der Filmaufnahme bestrahlt wurde. Die Dosis betrug 3000 r Elektronen und die Dosisleistung 100 r/Min. Mitosen treten nicht mehr auf. Die Pinocytose ist zunächst noch nicht beeinträchtigt. Nach einiger Zeit lösen sich im rechten Mittelfeld des Bildes die Zellkontakte. Von oben und links sind zwei Riesenzellen in das Bildfeld gewandert. Die zwischen ihnen liegende normal große Zelle zieht langsam ihren Plasmafortsatz ein. Die Schädigung der Zellen wird allmählich immer deutlicher: Die cytoplasmatische Schrumpfung nimmt zu und damit auch der Phasenkontrast des Cytoplasmas. Das Auftreten intrazellulärer Fetttropfen weist darauf hin, daß der Stoffwechsel gestört ist. Es bilden sich kleinere Zellkomplexe, deren Kerne eng beieinander liegen, wodurch der Eindruck von mehrkernigen Zellen entsteht.

Mit fortschreitender Schrumpfung lösen sich die Zellen mehr und mehr voneinander. Später beschränken sich die Kontakte auf nur wenige Plasmafortsätze, bis sich auch diese Verbindungen lösen und die Zellen sich abkugeln. Diese Vorgänge führen allmählich zum Zelltod.

Literatur

Allgemeine Literatur zur Gewebezüchtung und Strahlenbiologie

- [1] CAMERON, G.: Tissue Culture Technique. New York 1950.
- [2] FISCHER, A.: Gewebezüchtung. Müller u. Steinicke, München 1930.
- [3] FISCHER, I.: Grundriß der Gewebezüchtung. S. Fischer, Jena 1942.
- [4] GÄRTNER, H.: Untersuchungen an der Gewebekultur. In: Strahlenpathologie der Zelle. Ed. E. SCHERER u. H. St. STENDER, Thieme, Stuttgart 1963.
- [5] HAGEN, U.: Biochemie der biologischen Strahlenwirkungen. In: Ergebnisse der med. Strahlenforschung. Bd. I. Thieme, Stuttgart 1964.
- [6] HEVESEY, G. K. de, A. G. FORSSBERG, a. J. D. ABATT: Advances in Radiobiology. Oliver & Boyd, London 1957.
- [7] HOLLÄENDER, A.: Radiation Biology I u. II. Mc. Graw-Hill Book Inc. 1954.

Spezielle Literatur

- [8] ALPER, T.: Effects on Subcellular Units and Free-Living Cells. In: Mechanisms in Radiobiology. Vol. I, Ed. by ERRERA, M., A. FORSSBERG, Academic Press, New York 1961.

¹⁾ Die Änderung der Aufnahmefrequenz von 8 B/Min. auf 2 B/Min. ist im Film durch 6 aufeinanderfolgende Schwarzbilder gekennzeichnet.

- [9] BACQ, Z. M., u. P. ALEXANDER: Grundlagen der Strahlenbiologie. Thieme, Stuttgart 1958.
- [10] BARENDSEN, G. W.: Damage to the Reproductive Capacity of Human Cells in Tissue Culture by Ionizing Radiations of Different Linear Energy Transfer. In: The Initial Effects of Ionizing Radiations on Cells. Ed. by R. J. C. HARRIS, Academic Press, London — New York 1961.
- [11] BRACHET, J., a. A. E. MIRSKY: The Cell. Vol. I. Academic Press, New York — London 1959.
- [12] BRAND, G.: Virusimpfstoffe — Zellkulturen — Krebs: Eine bemerkenswerte Querverbindung. Fortschr. Med. **81** (1963), 65.
- [13] EDLINGER, E. A.: Die somatische Zelle als Mikroorganismus. Probleme der Zellkultur. Wien. klin. Wschr. **72** (1960), 633.
- [14] ERRERA, M., a. A. FORSSBERG: Mechanisms in Radiobiology. Vol. I: General Principles. Academic Press, New York — London 1961.
- [15] GÄRTNER, H.: Die biologische Wirksamkeit schneller Elektronen und ultraharter Röntgenstrahlen einer 15 MeV-Elektronenschleuder im Vergleich zu Röntgenstrahlen üblicher Härte. I. u. II. Strahlentherapie **96** (1955), 201—378.
- [16] GÄRTNER, H.: Strahlenbiologische Grundlagen für die Anwendung energiereicher Strahlen. Strahlentherapie **107** (1958), 619.
- [17] GÄRTNER, H.: Experimentalforschung an Gewebekulturen als Grundlage für die Behandlung mit energiereichen Strahlen. Strahlentherapie **114** (1961), 1.
- [18] GEY, G. O., W. D. COFFMAN a. M. T. KUBICEK: Tissue Culture Studies of the Proliferative Capacity of Cervical Carcinoma and Normal Epithelium. Cancer Res. **12** (1952).
- [19] GRAY, L. H.: Cellular Radiobiology. In: Proceedings of the International Congress of Radiation Research. Burlington, Vermont, USA, 1958. Ed. by D. E. SMITH, Academic Press, New York 1959.
- [20] HARRIS, R. J. C.: The Initial Effects of Ionizing Radiations on Cells. A Symposium held in Moscow Oct. 1960. Academic Press, London — New York 1961.
- [21] HAYWARD, A. F.: Increase in the Dense Cytoplasmic Bodies in Radiation induced Giant Cells of the Cultured Fibroblast. Nature **192** (1961), 891.
- [22] HSU, T. C.: Cytological Studies on HeLa, a Strain of Human Cervical Cancer. I. Observations on Mitosis and Chromosomes. Texas Rep. Biol. Med. **12** (1954), 833.
- [23] LEIGHTON, J.: Studies on Human Cancer Using Sponge Matrix Tissue Culture. Tex. Rep. Biol. Med. **12** (1954), 847.
- [24] LEIGHTON, J., a. J. KLINE: Studies on Human Cancer Using Sponge Matrix Tissue Culture. II. Invasion of Connective Tissue by Carcinoma (Strain HeLa). Tex. Rep. Biol. Med. **12** (1954), 865.
- [25] LEIGHTON, J., J. KLINE, M. BELKIN a. Z. TETENBAUM: Studies on Human Cancer Using Sponge Matrix Tissue Culture. III. The Invasive Properties of a Carcinoma. J. Nat. Cancer Inst. **16** (1956), 1352.

- [26] LEONE, V., T. C. HSU a. C. M. POMERAT: Cytological Studies on HeLa, a Strain of Human Cervical Carcinoma. II. On Rotary Movements of the Nucleus. *Z. Zellforsch.* **41** (1955), 481.
- [27] LETTRÉ, H., M. ALBRECHT u. R. LETTRÉ: Zur Auslösung von Plasmabewegungen an Ruhezellen. *Naturwiss.* **38** (1951), 505.
- [28] MOORHEAD, P. S., a. T. C. HSU: Cytologic Studies of HeLa, a Strain of Human Cervical Carcinoma. III. Durations and Characteristics of the Mitotic Phases. *J. nat. Cancer Inst.* **16** (1956), 1047.
- [29] PAUL, J.: Cell and Tissue Culture. E. a. S. Livingstone Ltd., Edinburgh—London 1961.
- [30] PETERS, K.: Variationsstatistische Untersuchungen über das Auftreten von Vakuolen in den Nukleolen von Hühnerherzfibroblasten in vitro nach der Einwirkung von Röntgenstrahlen, Megaphen und Kälte. *Z. Zellforsch.* **44** (1956), 14.
- [31] PETERS, K.: Untersuchungen über die Einwirkung von Elektronenstrahlen auf Karzinomzellen (Stamm HeLa) in Gewebekulturen. *Fortschr. Röntgenstr.* **88** (1958), 50.
- [32] POMERAT, C. M., S. P. KENT a. L. C. LOGIE: Irradiation of Cells in Tissue Culture. I. Giant Cell Induction in Strain Cultures versus Elements from Primary Explants. *Z. Zellforsch.* **47** (1957), 158.
- [33] POMERAT, C. M., S. P. KENT a. L. C. LOGIE: Irradiation of Cells in Tissue Culture. II. Cinematographic Analysis of Cell Enlargement and Mitotic Activity Following Gamma Irradiation at 2000 r and 4000 r. *Z. Zellforsch.* **47** (1957), 175.
- [34] POMERAT, C. M.: Cinematography, Indispensable Tool for Cytology. In: *International Review of Cytology*, Ed. by G. H. BOURNE, J. F. DANIELLI. Academic Press, New York — London 1961.
- [35] PUCK, T. T., a. Ph. J. MARCUS: Action of X-Rays in Mammalian Cells. *J. exp. Med.* **103** (1956), 653.
- [36] RAJEWSKY, B.: *Strahlendosis und Strahlenwirkung*. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1956.
- [37] SCOTTI, T. M., M. A. WRYK, M. DORSEY jr. a. M. SIGEL: Transplantation of Human Malignant Epithel Cells from Tissue Culture to Rat Brains. *Cancer Res.* **20** (1960), 58.
- [38] SPEAR, F. G.: *Radiations and Living Cells*. Chapman and Hall Ltd., London 1953.
- [39] STROUD, A. N., a. A. M. BRUES: Radiation Effects in Tissue Culture. *Tex. Rep. Biol. Med.* **12** (1954), 931.

Begleitveröffentlichungen zu Filmen
des Instituts für den Wissenschaftlichen Film

- [40] GÄRTNER, H.: Zellteilung in Gewebekulturen. Film C 615/1952.
- [41] GÄRTNER, H.: Wirkung von Röntgenstrahlen und schnellen Elektronen auf Gewebekulturen (Hühnerherzfibroblasten). Film C 616/1952.
- [42] GÄRTNER, H.: Zellschädigung durch 184-kV-Röntgenstrahlen und 15-MeV-Elektronen. Film B 633/1953.

- [43] GÄRTNER, H., Wirkung von ultraharten Röntgenstrahlen eines 15-MeV-Betatrons auf Gewebekulturen. Film C 634/1963.

Begleitveröffentlichungen zu Filmen
der ENCYCLOPAEDIA CINEMATOGRAPHICA

- [44] GÄRTNER, H., u. K. PETERS: Portio-Carcinom in vitro, Stamm HeLa — Homo sapiens — Cytomorphologie. Film E 561/1963.
- [45] GÄRTNER, H., u. K. PETERS: Portio-Carcinom in vitro, Stamm HeLa — Homo sapiens — Zellschädigung durch Röntgenstrahlen (180 kV). Film E 562/1963.
- [46] GÄRTNER, H., u. K. PETERS: Portio-Carcinom in vitro, Stamm HeLa — Homo sapiens — Zellschädigung durch Gammastrahlen (Cobalt 60). Film E 563/1963.