Ber. Nat.-Med. Ver. Salzburg	Band 7	S. 55–63	Salzburg 1984
©Naturwissenschaftlich-Medizinischen Vereinigung in Salzburg, download unter www.biologiezentrum.at

EINIGE KRITISCHE BEMERKUNGEN ZUM DOSISBEGRIFF*

Some comments on the concept of dose

von Werner HOFMANN

Aus der Abteilung für Biophysik (Leiter: Univ.-Prof. Dr. E. POHL) des Institutes für Allgemeine Biologie, Biochemie und Biophysik der Universität Salzburg.

Summary

Although dose is the simplest and most widely used measurement of a radiation field it does not lead to an unambiguous estimate of response. The ambiguity seems to be centered on the use of "deposited energy" in macroscopic volumes. To reduce the ambiguity several remedies have been suggested. Some of these focus on the statistical fluctuations in energy deposition in microscopic volumes, or on the array of excitation and ionization events, or on the photon-particle energy spectrum. We ask whether the intended purpose of a radiation field decomposition, to make it possible to predict radiation effects with minimal ambiguity, constrains the character of the decomposition. Our present knowledge suggests that the particle track is the minimal decomposition of the radiation field.

Zusammenfassung

Obwohl die Dosis die einfachste und am weitesten verbreitete Kenngröße eines Strahlungsfeldes ist, ermöglicht sie keine eindeutige Beschreibung eines Strahlungseffektes. Der Grund dafür liegt im wesentlichen in der Verwendung des Begriffes der „abgegebenen Energie" in makroskopischen Bereichen. Zur Verbesserung dieser unbefriedigenden Situation sind bereits mehrere Methoden vorgeschlagen worden, wie z. B. die Berücksichtigung der statistischen Schwankungen der Energieab-

Dieses Manuskript ist das Ergebnis vieler Diskussionen mit Prof. R. KATZ während eines einjährigen Forschungsaufenthaltes von Oktober 1981 bis Oktober 1982 am Department of Physics and Astronomy der University of Nebraska, Lincoln, Nebraska, USA.

©Naturwissenschaftlich-Medizinischen Verein; download unter www.biologiezentrum.at

gabe, oder die Angabe der räumlichen Anordnung von Anregungs- und Ionisationsereignissen, oder die Kenntnis des Photon-Teilchen-Spektrums. Wir stellen uns hier die Frage, wie weit die Zerlegung eines Strahlungsfeldes überhaupt notwendig ist, um eine möglichst eindeutige Vorhersage von Strahlungseffekten zu ermöglichen. Bei unserem derzeitigen Wissensstand scheint die Teilchenspur die kleinste sinnvolle Einheit eines beliebigen Strahlungsfeldes zu sein.

Einleitung

Was müssen wir von einem Strahlungsfeld wissen, um einen strahlenbiologischen Effekt möglichst genau vorherbestimmen zu können? Diese Frage stellt sich vor allem bei niedrigen Dosen ionisierender Strahlung, da hier die Wahrscheinlichkeit für einen beobachtbaren Effekt sehr klein ist. Es ist heute gebräuchlich, jede Art von Strahlenreaktion, sei sie physikalischer, chemischer oder biologischer Natur, auf eine „physikalische Dosis" zu beziehen. Vergleichbar dem medizinischen Dosisbegriff – und von dort auch herrührend – ist die Energiedosis D definiert als die in einem Massenelement dm abgegebene Energie dE, dividiert durch die Masse dm (D = dE/dm). Ihre Einheit im SI-System ist das „Gray" (Gy = J/kg). Die früher gebräuchliche, aber auch heute noch sehr oft verwendete Einheit ist das „rad" (Umrechnungsfaktor: 1 Gy = 100 rad). Wir wollen uns aber nun fragen, ob die „abgegebene Energie", und damit auch die „Dosis", wirklich die fundamentale Größe eines Strahlungsfeldes ist.

Viele Strahlenphänomene sind keine eindeutigen Funktionen der Dosis, sondern hängen u. a. von der Strahlenqualität und der Dosisrate ab. In der Strahlenbiologie bedeutet dies, daß der RBE (Relative Biologische Effektivität) in Abhängigkeit von diesen Faktoren bis zu 2 Größenordnungen schwanken kann. In der Physik liegen die Näherungen 1. Ordnung und damit die Abweichungen vom idealen Referenzwert (= 0. Ordnung) typischerweise im Bereich von 10% oder weniger. In der Strahlenbiologie ist die Situation jedoch völlig anders. Nehmen wir z B. nun an, daß die Strahlenempfindlichkeit eines biologischen Systems auf eine Dosis von Gammastrahlung unsere Messung 0. Ordnung sei. Dann bedeuten die RBE-Schwankungen, daß die Empfindlichkeit pro Dosiseinheit für andere Strahlenarten nicht um 10%, sondern bis zu einem Faktor von 100 variieren kann. Daraus ist ersichtlich, daß die Dosis oder die abgegebene Energie nicht der ideale Referenzwert in der Strahlenbiologie sein kann. Bevor wir aber geeignetere Referenzgrößen eines Strahlungsfeldes diskutieren, wollen wir uns die Frage stellen, in welchem Bereich der Dosisbegriff auch heute noch seine Gültigkeit besitzt.

Gültigkeitsbereich der Energiedosis

Die Diskussion sei zunächst auf die Gammastrahlung beschränkt, einer Strahlung mit niedrigem LET (Linearer Energietransfer), die dem Ideal einer homogenen Energieabgabe von allen ionisierenden Strahlungen am nächsten kommt. Da die Wechselwirkung von Gammaquanten mit Materie über die Freisetzung von Elektronen vor sich geht, gilt folgendes sinngemäß auch für einfallende Elektronen. Theoreti-

©Naturwissenschaftliche Medizinische Vereinigung in Salzburg; download unter www.biologiezentrum.at

sche und experimentelle Untersuchungen haben nun gezeigt, daß für Photonen und Elektronen mit einer Energie größer als 100 keV die Form des Bremsspektrums der Sekundärelektronen im Energieintervall von 10 eV bis 1 keV praktisch gleich bleibt (HAMM et al., 1978, TURNER et al., 1978). Dieses Energieintervall ist von großer Bedeutung, da der Wirkungsquerschnitt für die Ionisation für fast alle Elemente in diesem Bereich durch ein ausgeprägtes Maximum geht. Sämtliche Strahlenreaktionen lassen sich daher auf die Wirkung dieser Sekundärelektronen zurückführen. Wegen der Ähnlichkeit des Elektronenbremsspektrums zeigen sich Unterschiede zwischen Elektronen, bzw. Photonen verschiedener Energie nur in der Anzahl der Sekundärelektronen, d. h. der Größe der Fläche unterhalb eines Spektrums. Die absorbierte Dosis für Strahlungen mit niedrigem LET ist daher direkt proportional zur Intensität des Elektronenbremsspektrums. Für diese Strahlenarten mit einer Energie größer als 100 keV ist daher die Dosis eine absolut geeignete Referenzgröße.

Unterhalb dieser Energie werden die Abweichungen 1. Ordnung wieder größer, obwohl sie stark vom biologischen Objekt und der beobachteten Strahlenreaktion abhängen. Beträchtliche Abweichungen wurden z. B. für die Überlebenswahrscheinlichkeit und die Mutationshäufigkeit von Säugetierzellen nach Bestrahlung mit ultraweichen Röntgenstrahlen (0,3 bis 1,4 keV) gefunden (GOODHEAD et al., 1980).

Die Unbrauchbarkeit des Dosisbegriffes für Strahlungen mit hohem LET, z. B. der Alphastrahlung, soll am folgenden einfachen Beispiel gezeigt werden: Bei der natürlichen Strahlenbelastung der menschlichen Lunge durch inhalierte kurzlebige Radonzerfallsprodukte, die teilweise Alphastrahlung emittieren, wird in einem Gewebevolumen, bestehend aus 20 Zellen, im Laufe von 10 Jahren im Durchschnitt etwa eine Zelle von einem Alphateilchen getroffen. Entsprechend dem Dosisbegriff müssen wir die abgegebene Strahlungsenergie durch die Masse von 20 Zellen dividieren, womit nun jede Zelle $\frac{1}{20}$ der gesamten absorbierten Dosis erhält. In Wirklichkeit erhält jedoch die eine getroffene Zelle die gesamte Energie, während die übrigen 19 Zellen überhaupt keine Energie absorbieren. Der Strahleneffekt hängt aber davon ab, was diese eine Zelle an Energie übertragen bekommt, und nicht was 20 Zellen hypothetisch im Mittel erhalten würden.

Für Strahlungen mit hohem LET ist daher die „Trefferwahrscheinlichkeit" bei niederen Dosen viel wichtiger als die mittlere Dosis. Der Grund dafür ist, daß die Energieabgabe von z. B. Alphateilchen äußerst inhomogen im Vergleich zur Gammastrahlung ist (Abb. 1). In dieser Abbildung erhalten die Volumina 1 und 2 die gleiche Dosis, d. h. die gleiche Anzahl von Ionisationsereignissen. Man sieht jedoch, daß bei der Alphastrahlung die Energie nur entlang der tatsächlichen Bahn des Teilchens abgegeben wird, während sie bei der Beta- und Gammastrahlung ziemlich gleichmäßig über das gesamte Volumen verteilt ist. Außerdem wird diese Dosis im Fall 1 durch *ein* dichtionisierendes Alphateilchen erzeugt, während im Fall 2 *viele* schwachionisierende Elektronen zusammenwirken.

Für Neutronen, Pionen und schwere geladene Teilchen ist vor allem die Kenntnis des Spektrums der erzeugten Protonen oder der schweren Sekundärfragmente von Bedeutung, die ihrerseits wieder Sekundärelektronen erzeugen. Da die Form dieser

©Naturwissenschaftlich-Medizinischen Verein in Innsbruck; download unter www.biologiezentrum.at

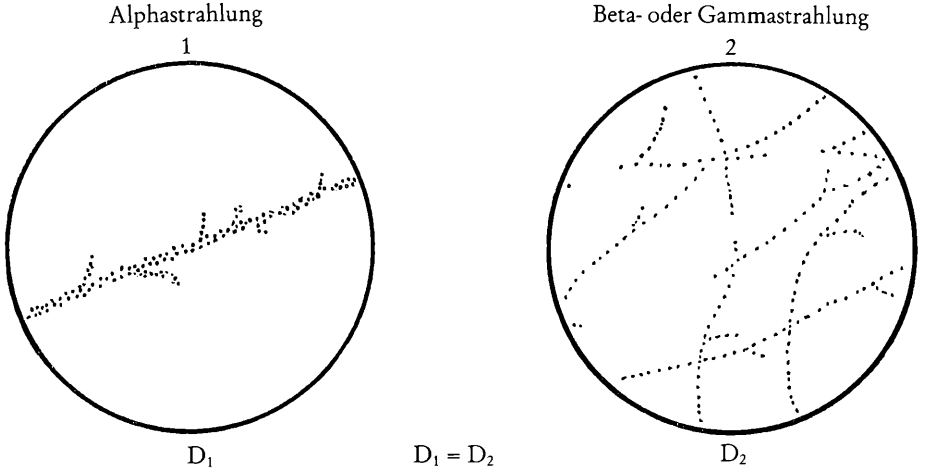

Abb. 1: Schematische Darstellung der Verteilung der Ionenpaare in gleichen Volumina bei gleichen Dosen

Spektren stark energieabhängig ist, ist auch hier die Anwendung des Dosisbegriffes nicht sinnvoll.

Alternativen zum Dosisbegriff

Infolge der Unzulänglichkeit des Dosiskonzeptes sind im Laufe der letzten zwanzig Jahre mehrere Verbesserungsvorschläge unterbreitet worden, von denen die wichtigsten im folgenden diskutiert werden sollen.

a) Mikrodosimetrie

Entsprechend der physikalischen Natur der Energieabgabeprozesse sind diese Vorgänge „stochastische" Prozesse, d. h. sie unterliegen statistischen Schwankungen. Diese statistischen Schwankungen sind umso größer, je kleiner das beobachtete biologische Target, je kleiner die absorbierte Dosis und je größer der LET ist. H. H. ROSSI (1968) und A. M. KELLERER (1976) haben daher vorgeschlagen, die makroskopische Dosis D durch die mikroskopische Größe z, der spezifischen Energie, zu ersetzen (z = E/m). Im Gegensatz zur Dosis D ist die spezifische Energie eine stochastische Variable, die einer bestimmten Wahrscheinlichkeitsverteilung gehorcht. Damit hat man zwar an wichtiger Information gewonnen, gleichzeitig aber an Einfachheit der Beschreibung verloren.

Zur Illustration der stochastischen Natur der Energieabgabe zeigt Abb. 2 die Größe der statistischen Schwankungen der spezifischen Energie bei vorgegebener makroskopischer Dosis in Abhängigkeit von der Größe des getroffenen strahlenempfindlichen Targets. Diese Schwankungsbreite der tatsächlich abgegebenen Energie wird umso ausgeprägter, je kleiner der Bereich wird, in dem diese Energie-

©Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität Salzburg, Austria, download unter www.biologiezentrum.at

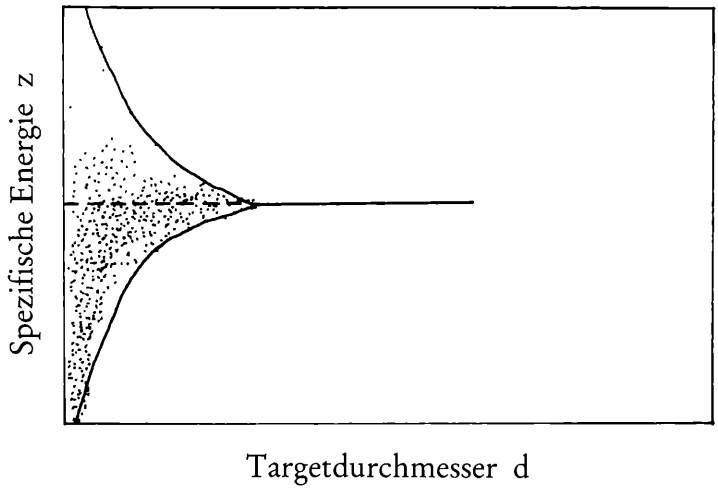

Abb. 2: Schematische Darstellung der spezifischen Energie
z = E/m in Abhängigkeit vom Targetdurchmesser d für Gammastrahlung

abgabe stattfindet. Für Strahlungen mit niedrigem LET kann diese Schwankung in bestimmten zellulären Targets, z. B. der DNS-Helix, bis zu einigen Größenordnungen betragen. In genügend großen Bereichen kann aber diese Wahrscheinlichkeitsverteilung durch ihren Erwartungswert ersetzt werden, der numerisch gleich der Dosis D ist.

Obwohl mikrodosimetrische Größen statistische Schwankungen der Energiedeposition berücksichtigen, beruhen sie dennoch auf dem Konzept der in einem Probevolumen abgegebenen Energie. Während daher die Mikrodosimetrie für Strahlungen mit niedrigem LET sehr erfolgreich angewendet wurde, bleiben für Strahlungen mit hohem LET die früher besprochenen Probleme weitgehend ungelöst. Es wurde daher in jüngster Zeit versucht, die mikrodosimetrischen Größen und das damit verbundene Prinzip der „dual radiation action" durch sog. „Entfernungsverteilungen" von Energieübertragungsvorgängen („proximity function") zu ergänzen, um auch die Wirkungen geladener Teilchen berechnen zu können (CHMELEVSKY et al., 1978). Es ist aber noch nicht endgültig geklärt, wie man aus diesen Entfernungsverteilungen für verschiedene Strahlenarten und Dosisraten Dosis-Effekt-Beziehungen erhält.

b) „Track-structure"-Theorie

Die „track-structure"-Theorie von R. KATZ (KATZ et al., 1972, KATZ, 1978, KATZ und HOFMANN, 1982) geht einen grundsätzlich anderen Weg für geladene Teilchen. Die grundlegenden Annahmen dieses Modells sind, daß

1. die Wechselwirkung jeder ionisierenden Strahlung mit einem beliebigen

©Naturwissenschaftlich-Medizinischen ... download unter www.biologiezentrum.at

Medium grundsätzlich über die Erzeugung von δ-Elektronen – das sind Sekundärelektronen, die genügend Energie besitzen, um selbst wieder Sekundärelektronen freizusetzen – stattfindet, und

2. die Empfindlichkeit des Mediums auf die lokale δ-Elektronendosis dieselbe ist wie auf eine räumlich homogene Gammastrahlung gleicher Dosis.

Der biologische Effekt wird daher immer in Relation zur Struktur der Spur eines geladenen Teilchens gesetzt. Dadurch wird die Anwendung des Dosisbegriffes vermieden. In Analogie zur Definition des RBE wird die Wirkung geladener Teilchen im Sinne einer Eichtheorie auf die Wirkung von Röntgen- oder Gammastrahlung bezogen. Hier hat ja die Dosis ihre Gültigkeit behalten, so daß der physikalische oder biologische „Detektor" mit einer definierten Gammastrahlungsdosis geeicht werden kann.

Voraussetzung zur Anwendung dieser Theorie ist die Berechnung der radialen Dosisverteilung der δ-Elektronen, d. h. deren mittlere Energieabgabe in einem empfindlichen Target der Größe a_0 in einem bestimmten Abstand von der Primärspur (Abb. 3). Die Energiedichte in dieser Spur nimmt mit zunehmender Entfernung t vom Zentrum stark ab. Der äußere Radius dieses Ionisationszylinders ist durch die Reichweite der energiereichsten δ-Elektronen bestimmt und beträgt z. B. bei einem Alphateilchen der Energie 5 MeV etwa 130 nm, wobei aber bereits innerhalb eines Radius von 60 nm etwa 97% der Gesamtenergie abgegeben werden.

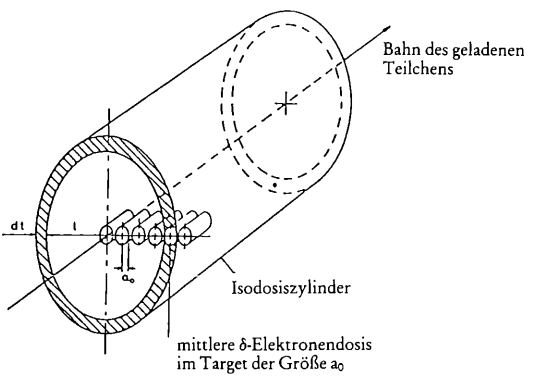

Abb. 3: Berechnung der mittleren δ-Elektronendosis in einem zylinderförmigen Target mit dem Radius a_0 im Abstand von den Bahn des geladenen Teilchens.

Die bereits im Rahmen der Mikrodosimetrie diskutierte Stochastik der Strahlenwirkung wird mit Hilfe der Treffertheorie und den damit verbundenen Poisson-Prozessen berücksichtigt. In der Treffertheorie werden dem biologischen Target bestimmte Kenngrößen wie z. B. der geometrische Wirkungsquerschnitt zugeordnet. Die resultierende Strahlenwirkung wird durch insgesamt 4 Parameter bestimmt, die sich gemeinsam aus der Struktur der Energieabgabe längs des Weges eines geladenen Teilchens und der strahlenempfindlichen Struktur des Targets

ableiten, und nicht ausschließlich dem biologischen oder dem physikalischen Bereich zugeordnet werden können.

Bei niedrigen Dosen werden biologische Effekte von Strahlungen mit hohem LET durch einzelne Spuren von Teilchen hervorgerufen. Deshalb ist dieses Modell für niedrige Dosen sehr gut geeignet. Bei höheren Dosen unterscheidet man dann zwischen dem Effekt, der durch Sekundärelektronen eines bestimmten Teilchens erzeugt wird („ion-kill") und dem Zusammenwirken von Sekundärelektronen, die von verschiedenen Teilchen herrühren („gamma-kill").

c) Berechnung der räumlichen und zeitlichen Verteilung von Ionisations- und Anregungsvorgängen

In den letzten Jahren ist man noch einen Schritt weitergegangen und hat versucht, mit Hilfe komplizierter Monte-Carlo-Programme die räumliche und zeitliche Verteilung primärer, sekundärer usw. Ionisations- und Anregungsereignisse entlang der Spur eines geladenen Teilchens zu berechnen (BERGER, 1980, PARETZKE, 1973, WILSON und PARETZKE, 1981). Diese Berechnungen können natürlich auch verwendet werden, um die früher genannten „Entfernungsverteilungen" der Mikrodosimetrie und die radiale Energieverteilung der „track-structure"-Theorie noch genauer zu bestimmen. Sie können aber auch dazu verwendet werden, um mit Anwendung bildanalytischer Klassifikationskonzepte aus den physikalischen Primärprozessen auf chemische, chemisch-physikalische und biologische Folgeprozesse zu schließen (MOZUMDER, 1969, PARETZKE, 1982). Derzeit ist es aber noch zu früh, um abschätzen zu können, ob dieser an sich logisch richtige Weg praktisch überhaupt durchführbar ist, da noch viel zu wenig über chemische und biologische Strahlenreaktionen auf molekularer und zellularer Ebene bekannt ist.

Schlußbemerkungen

Welche Größen brauchen wir nun, um Strahleneffekte vorhersagen zu können, da sich ja die Dosis nur in sehr beschränktem Maße als brauchbar gezeigt hat? Aus der vorhergegangenen Diskussion ist zu entnehmen, daß für Strahlungen mit niedrigem LET die absorbierte Dosis noch immer eine vernünftige Kenngröße des Strahlungsfeldes darstellt, vorausgesetzt, die Dosis ist nicht zu klein. Bei Strahlungen mit hohem LET muß die Dosis aber entweder durch eine „modifzierte Mikrodosimetrie", die auch die Trefferwahrscheinlichkeit berücksichtigt (HOFMANN, 1983), oder durch die Anwendung der „track structure"-Theorie ersetzt werden. Vor allem für niedrige Dosen, wie sie für den praktischen Strahlenschutz von Bedeutung sind, hat die „track structure"-Theorie in ihrer gedanklichen Konzeption einige Vorteile.

Während die absorbierte Dosis ein Zuwenig an Information bedeutet, liefern die Monte-Carlo-Berechnungen der Ionisations- und Anregungsvorgänge ein Zuviel an Information, wobei es noch völlig unklar ist, wie dieses Informationsangebot soweit reduziert werden kann, um Dosis-Effekt-Kurven zu erklären. Ein wesentliches Problem dabei ist die Komplexität der strahlenempfindlichen biologischen Strukturen, da es wenig Sinn hat, die physikalischen Vorgänge auf möglichst detail-

©Naturwissenschaftlich-Medizinischer Verein in Salzburg; download unter www.biologiezentrum.at

lierte Art zu beschreiben, wenn die biologische Struktur und die daraus resultierenden biologischen Reaktionen in hohem Maße noch unbekannt sind. Aufgrund der Stochastik der physikalischen und biologischen Vorgänge erscheint es sehr plausibel, daß es in Analogie zur Unschärferelation in der Quantenmechanik auch in der Strahlenbiologie eine Schwelle gibt, unterhalb der eine genauere Bestimmung der physikalischen und biologischen Prozesse keine genauere Beschreibung der Dosis-Effekt-Beziehung liefert.

Unser augenblicklicher Wissensstand legt es nahe anzunehmen, daß die Spur eines geladenen Teilchens, die radiale Energieverteilung seiner Sekundärelektronen und deren Wechselwirkung mit einer formalen Targetstruktur, deren Strahlenempfindlichkeit mit Gammastrahlung bestimmt werden kann, die fundamentale Größe zur Beschreibung von Strahleneffekten ist. Aus diesen Überlegungen heraus ist die Teilchenspur als die minimalste sinnvolle Zerlegung eines Strahlenfeldes anzusehen.

Literatur

BERGER, M. J.: On the spatial correlation of ionization events in water. In Proc. 7th Symposium on Microdosimetry (J. Booz, H. G. Ebert and H. D. Hartfiel, Eds.), pp. 521–531. Harwood Academic Publishers, Chur, *1980.*

CHMELEVSKY, D., A. M. KELLERER und H. H. ROSSI: Concepts and quantities relevant to the evaluation of charged particle tracks. In Proc. 6th Symposium on Microdosimetry (J. Booz and H. G. Ebert, Eds.), pp. 855–868. Harwood Academic Publishers, London, *1978.*

GOODHEAD, D. T.: Models of radiation inactivation and mutagenesis. In Radiation Biology and Cancer Research (R. E. Meyn and H. R. Withers, Eds.), pp. 231–247. Raven Press, New York, *1980.*

HAMM, R. N., H. A. WRIGHT, R. KATZ, J. E. TURNER und R. H. RITCHIE: Calculated yields and slowing-down spectra for electrons in liquid water: implications for electron and photon RBE. Phys. Med. Biol. 23, pp. 1149–1161, *1978.*

HOFMANN, W.: Dosimetric concepts for inhaled radon decay products in the human lung. In Current Concepts in Lung Dosimetry (D. Fisher, Ed.), pp. 37–43. Government Printing Office, Washington D.C., *1983.*

KATZ, R., S. C. SHARMA und M. HOMAYOONFAR: The structure of particle tracks. In Topics in Radiation Dosimetry (F. H Attix, Ed.), Supplement 1, pp. 317–383. Academic Press, New York, *1972.*

KATZ, R.: Track structure theory in radiobiology and radiation detection. Nuclear Track Detection 2, pp. 1–28, *1978.*

KATZ, R. und W. HOFMANN: Biological effects of low doses of ionizing radiations: particle tracks in radiobiology. Nucl. Instr. Meth. 203, pp. 433–442, *1982.*

KELLERER, A. M.: A survey of approaches to radiation biophysics. In Proc. 5th Symposium on Microdosimetry (J. Booz, H. G. Ebert and B. G. R. Smith, Eds.), pp. 409–438, Commission of the European Communities, Luxembourg, *1976.*

MOZUMDER, A.: Charged particle tracks and their structure. In advances in Radiation Chemistry (M. Burton and J. L. Magee, Eds.), Vol. I, pp. 1–102. Wiley-Interscience, New York, *1969.*

PARETZKE, H. G.: Can dosimetric quantities describe charged particle tracks in matter? In Proc. 11th Conference on Solid State Nuclear Track Detectors (P. H. Fowler and V. M. Clapham, Eds.), pp. 3–14. Pergamon Press, Oxford, *1982.*

PARETZKE, H. G., G. LEUTHOLD, G. BURGER und W. JACOBI: Approaches to physical track structure calculations. In Proc. 4th Symposium on Microdosimetry (J. Booz, H. Ebert, R. Eickel and A. Waker, Eds.), pp.123–138. EUR 5122 d-e-f, *1973.*

ROSSI, H. H.: Microscopic energy distributions in irradiated matter. In Radiation Dosimetry (F. H. Attix, W. C. Roesch and E. Tochilin, Eds.), Vol. I, pp. 43–92. Academic Press, New York, *1968.*

TURNER, J. E., R. N. HAMM, H. A. WRIGHT, R. H. RITCHIE und R. KATZ, Electron slowing-down spectra for liquid water irradiated by X and gamma-rays – implications for photon RBE. In Proc. 6th Symposium on Microdosimetry (J. Booz and H. G. Ebert, Eds.), pp. 375–382. Harwood Academic Publishers, London, *1978.*

©Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität Salzburg, download unter www.biologiezentrum.at

WILSON, W. E. und H. G. PARETZKE: Calculation of distributions for energy imparted and ionization by fast protons in nanometer sites. Radiat. Res. 87, pp. 521–537, *1981.*

Anschrift des Verfassers: Univ.-Doz. Dr. Werner HOFMANN
Abteilung für Biophysik
Universität Salzburg
Erzabt-Klotz-Straße 11
A-5020 Salzburg
Austria

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Berichte der Naturwissenschaftlich-Medizinischen Vereinigung in Salzburg

Jahr/Year: 1984

Band/Volume: 7

Autor(en)/Author(s): Hofmann Werner

Artikel/Article: EINIGE KRITISCHE BEMERKUNGEN ZUM DOSISBEGRIFF. 55-63