

As REINER⁴ says: 'The solution to this puzzle—viz. that simple normal stress does not correspond to simple normal deformation or strain (and *vice versa*)—is that 'simple' normal stress and deformation are not as simple as one may think'.

Let us first consider simple normal stress, for instance as produced by a simple pull upon a cylinder or prismatic steel bar in the so-called 'tensile test'. This is the predominant test for metals, but has also been in use for such materials as cement, pitch, bitumen, flour dough, etc. In this test a short bar, say of mild steel, of length l_0 is fixed between two pairs of jaws (or some similar device), one stationary and the other movable, and is elongated by a gradually increasing load P_n , where n indicates 'normal'. If A is the cross-sectional area of the bar, a traction is produced equal to

$$\varphi = P_n/A \quad (1)$$

acting in the longitudinal direction, or normal to the cross section, and which may be assumed as uniformly distributed over the cross section. The assumption is not correct near the ends, where the bar is fixed between the jaws, but it will be valid at some distance from the ends, especially if the bar is slender. Up to a certain point, the elongation Δl is proportional to the load and therefore follows Hooke's law. For this part we write by analogy

$$\Delta l/l_0 = (P_n/A)/E \quad (2)$$

where the coefficient E is called Young's Modulus.

The ratio $\Delta l/l_0$ is usually taken as the measure of the normal strain, here called Extension, positive or negative. For small elongations Δl there is no objection to this. For large elongations, however, this definition breaks down; firstly, for the same reason as advanced by many authors in respect of the volumetric strain; and, secondly, because there is no reason why $\Delta l/l_0$ should be a more correct measure than $\Delta l/l$, where $l = l_0 + \Delta l$. For $\Delta l = l_0$, the first gives a 100%, the second a 50% increase. A consistent definition would result from relating a differential of increase to the *instantaneous* length so that the element of strain is dl/l and the total longitudinal deformation, if large, is defined by

$$D_1 = \int_{l_0}^l dl/l = \ln(l/l_0) \quad (3)$$

in which formula both l and l_0 are of equal standing.

This logarithmic measure of extension was first introduced by Röntgen, of X-ray fame. It was first systematically employed by HENCKY⁵. We can develop the expression (3) as follows: (TRELOAR⁶, GERMAIN⁷)

$$D_1 = \ln(l/l_0) = \ln l_0 + \Delta l/l_0 \\ = \ln(1 + \Delta l/l_0) = \Delta l/l_0 - 1/2(\Delta l/l_0)^2 + \dots \quad (4)$$

Zum Wirkungsmechanismus des chemischen Strahlenschutzes

Vor einiger Zeit wurde über die strahlenschützende Wirkung von 1-Hydrazinophthalazin berichtet¹. Wenn gleich eine spezifische Verwendung der Verbindung als strahlenschützendes Pharmakon² kaum denkbar erscheint, so ist der experimentelle Befund doch insofern von besonderem Interesse, als es sich hier um einen völlig neuen Verbindungstyp handelt, der ebenso wie früher beschriebene Verbindungen, in erster Linie Thiole³, die Eigenschaft aufweist, strahleninduzierte Schadenreaktionen in Organismen zu verhindern.

Eine generelle Theorie der Wirkung all dieser Verbindungen konnte bis heute nicht gefunden werden. Ver-

In fact, as EIRICH⁸ says, the blood vessel can be assimilated to a *Bingham* body. Many experiments⁹ demonstrate that there is no proportionality between a deforming force and intensity of deformation of blood vessels. Since Hooke's law requires such a proportionality, it cannot be applied to the rheology of blood vessels. FRANK¹⁰ found for these tissues a new definition of elasticity modulus, where he replaces l_0 by l , the *effective* length:

$$E = l/m \quad (5)$$

where

$$m = d(l - l_0)/d\varphi = dl/d\varphi \quad (6)$$

The gradient m following the deformation curve is not constant, in contrast to the Hooke's elastic material. Therefore for blood-vessels:

$$E = l \cdot d\varphi/dl \quad (7)$$

WAGNER¹¹ has utilized this relation for the construction of his continuous and indirect blood pressure measurement apparatus.

In conclusion, it is no use to construct further mechanical models such as those of FRANK and others, because their capacity of information is extremely limited, and today completely exploited.

Our opinion, after personal experience in this field, is that Bionics will provide the solution of the remaining problems in the near future. Some results have already been obtained in this way by RANKE¹² and more recently still by TAYLOR, who has not yet published his very interesting findings.

Zusammenfassung. Die klassische Auffassung des Youngschen Modulus kann nicht auf die Rheologie der Arterien angewendet werden. Der Autor diskutiert die notwendigen Korrekturen und weist auf die Grenze eines mechanischen Modells hin.

F. DITTRICH¹³

⁴ M. REINER, *Deformation, Strain and Flow* (London 1960).

⁵ H. HENCKY, Ann. Physik 2, 2617 (1929).

⁶ L. TRELOAR, *The Physics of Rubber Elasticity* (Oxford 1958).

⁷ P. GERMAIN, *Mécanique des Milieux continus* (Paris 1962).

⁸ F. EIRICH, *Rheology* (New York 1956).

⁹ K. WETZLER and A. BOEGER, Erg. Physiol. 41, 292 (1939).

¹⁰ O. FRANK, Z. Biol. 71, 255 (1920); 88, 105 (1929).

¹¹ R. WAGNER, Z. Biol. 100, 186 (1940).

¹² O. RANKE, *Physiologie des Zentralnervensystems vom Standpunkt der Regelungslehre* (München 1960).

¹³ This work was done with the help of the Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung.

schiedene mögliche Mechanismen der Schadenreaktion und der Schadenhemmung sind postuliert worden, die hier, kurz zusammengefasst, Erwähnung finden sollen.

Schadenreaktion:

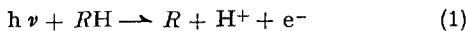
(I) Harte Strahlung schädigt die Zelle durch direkte Trefferwirkung an einer für den Organismus wichtigen

¹ R. JAQUES und R. MEIER, Exper. 16, 75 (1960).

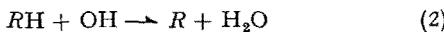
² 1-Hydrazinophthalazin zeigt am Tier und beim Menschen ausgesprochen blutdrucksenkende Eigenschaften mit langer Wirkungsdauer, vgl. F. GROSS, J. DRUEY und R. MEIER, Exper. 6, 11 (1950).

³ Z. M. BACQ und P. ALEXANDER, *Fundamentals of Radiobiology* (Oxford 1961), p. 457.

Verbindung RH durch Ionisierung bzw. Radikalbildung (1).



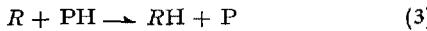
(II) Eine indirekte Schadenreaktion ist möglich durch Sekundärreaktionen der unter dem Einfluss von harter Strahlung auf biologisches Material entstehenden Radikale des Wassers, vorab H und OH (2)⁴. Die Existenz sol-



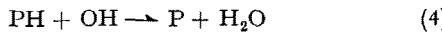
cher Radikale ist durch direkte ESR-Messungen belegt worden⁵. In der weiteren Folge der strahleninduzierten Kettenreaktionen entstehen auch HO_2 und H_2O_2 ⁶. Das letztere kann infolge geringerer Reaktivität als eine Art Radikalspeicher angesehen werden. Schwermetallhaltige Peroxydasesen, aber auch einfache Schwermetallionen, vermögen durch Reaktion mit H_2O_2 in einem weiteren Umlaufkreis des primären Trefferortes erneut eine Radikalkettenreaktion auszulösen⁷.

Schadenhemmung:

(I) Direkte Reparatur des nach (2) entstandenen Schadens durch ein Protektormolekül vom Typ PH ist nach (3) möglich.



(II) Ein Protektormolekül PH vermag als Radikalfänger in das oben skizzierte Geschehen einzugreifen (4) und auf



diese Weise Reaktion (2) kompetitiv zu hemmen. Als Beleg für diesen Mechanismus sei die Beobachtung angeführt, wonach bei der Bestrahlung von Proteinen *in vitro* gezeigt werden konnte, dass in Gegenwart von Cysteamin als Schutzverbindung die Schadenreaktion am Protein erst einsetzt, wenn Cysteamin vollständig verbraucht ist⁸.

(III) Der gegen oxydativen Angriff empfindliche Molekülteil des Proteins ist die Thiolfunktion. Es ist daher denkbar, dass einfache Thiole als Protektormoleküle PSH die Schadenreaktionskette durch Ausbildung einer stabilen Disulfidbrücke zu unterdrücken vermögen (5)⁹.



(IV) Die Hypothese, dass der Mechanismus der Schutzwirkung auf O_2 -Entzug basiere¹⁰, beruht auf folgenden Beobachtungen und Überlegungen: Das Ausmass des bei der Bestrahlung von biologischen Objekten auftretenden Schadens hängt wesentlich davon ab, ob O_2 zugegen ist, indem durch Reaktion mit primär gebildeten Radikalen reaktive Peroxyde gebildet werden können (6). Sauerstoff-



ausschluss kann eine Verringerung des Schadens um einen Faktor 2–3 zur Folge haben¹¹. In der gleichen Grössenordnung liegt auffallenderweise die bestenfalls durch Schutzverbindungen zu erzielende Wirkung.

(V) Da die für den Duplikationsmechanismus der Zelle wichtigen Nukleinsäuren stets Schwermetallionen enthalten¹² und in deren Umgebung unter Mitwirkung von H_2O_2 verstärkte Radikalbildung eintreten wird¹³, ist auch die Eigenschaft der Chelatbildung mit Schutzmechanismen in Verbindung gebracht worden. Auch frühere pharmakologische Befunde über die Schutzwirkung von typischen Komplexbildnern wie Äthylendiamintetraessigsäure und Diäthyldithiocarbamat weisen in diese Richtung¹⁴. Besonders bemerkenswert scheint in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass in der homologen Reihe 2-Aminoäthylmercaptan, 3-Aminopropylmercaptan usw. die Wirkung bei 4-Aminobutylmercaptan praktisch auf Null sinkt¹⁵.

Die Mehrzahl der hier erwähnten Vorstellungen über Schutzmechanismen gründen sich auf experimentelle Beobachtungen, die mit Thiolen gemacht wurden. Es war

daher interessant, die bestehenden Theorien im Zusammenhang mit der beobachteten Wirkung von 1-Hydrazinophthalazin erneut zu überprüfen.

Ausgehend von der Arbeitshypothese, dass jede pharmakologische Wirkung letzten Endes – handle es sich nun um einen direkten chemischen Mechanismus oder schliesse er enzymatische Vorgänge ein – auf eine bestimmte und spezifische chemische Reaktivität zurückzuführen ist, haben wir uns eingehend mit den Lösungsreaktionen von 1-Hydrazinophthalazin befasst. Über Metallkomplexbildungsreaktionen und über die eigentümliche, spezifisch durch Fe^{2+} katalysierte Autoxydation wurde früher an anderer Stelle berichtet¹⁶. Das quantitative Studium der Redoxreaktion mit Fe^{3+} enthüllte die interessante Tatsache, dass intermedial ein 1-Phthalazyl-hydrazylradikal gebildet wird, das durch Metallkomplexbildung stabilisiert werden kann¹⁷. Ein Vergleich mit entsprechenden Reaktionen von Hydrazin zeigt, dass die Redoxreaktion mit 1-Hydrazinophthalazin ca. 500mal rascher abläuft und berechtigt daher zur Vermutung, dass diese enorm erhöhte Redoxempfindlichkeit mit der strahlenschützenden Wirkung der Verbindung in Zusammenhang steht.

Wir versuchten durch geeignete Experimente, in denen die durch die bei harter Strahlung in Organismen primär entstehenden Radikale H , OH , HO_2 und reaktive Zwischenprodukte wie H_2O_2 verursachten Schadenreaktionen in einfacher Weise simuliert werden, diese Vermutung zu bestätigen. Wir bedienten uns hierzu der durch Cu^{2+} und Cu^{II} -Chelate katalysierten Reaktion zwischen *o*-Phenyldiamin ($ArNH_2$) und H_2O_2 ¹⁸. Die Oxydation, bei der im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zunächst das Radikal $ArNH$ entsteht, führt schliesslich zu 3,5-Dihydro-2-amino-3-iminophenazin¹⁹. Diese Verbindung zeigt bei 415 m μ eine intensive Absorptionsbande und gestattet somit die quantitative Verfolgung der Oxydation. Unter verschiedenen Cu^{II} -Partikeln erwies sich Kupferphthalocyanintetralsulfonsäure²⁰ ($CuPTS$) als der wirksamste Katalysator. Wir konnten zeigen¹⁸, dass ein Assoziat $CuPTS \cdot H_2O_2$, dessen Stabilitätskonstante zu $4 \cdot 10^2$ bestimmt wurde,

⁴ J. WEISS, Nature 153, 748 (1944). – F. S. DINTON, J. Phys. Colloid Chem. 52, 490 (1948); – F. FIQUET und A. BERNAS, J. Chim. Phys. 51, 47 (1954).

⁵ E. L. POWERS, *The Initial Effects of Ionizing Radiations on Cells* (London 1961), p. 91.

⁶ H. AEBI, R. GRESSLY, R. OESTREICHER und A. ZUPPINGER, Helv. chim. Acta 42, 2531 (1959).

⁷ O. WARBURG, W. SCHRÖDER, H. GEWITZ und W. VÖLKER, Naturwissenschaften 45, 192 (1958).

⁸ Z. M. BACQ und P. ALEXANDER, *The Initial Effects of Ionizing Radiations on Cells* (London 1961), p. 301.

⁹ L. ELDJARN, Proc. 1st U.N. Int. Conf. Peaceful Uses Atomic Energy 11, 389 (1955).

¹⁰ L. H. GRAY, *Progress in Radiobiology* (London 1956), p. 267. – H. MARCOVICH, *Symposium on Radiation Effects and Milieu*, Montreux (1961).

¹¹ Siehe z.B. M. EBERT und A. HOWARD, Radiation Res. 7, 331 (1957).

¹² B. L. VALLEE, Proc. Natl. Acad. Sci. 46, 19 (1960).

¹³ H. BRINTZINGER, B. PRIJS und H. ERLENMEYER, Exper. 16, 468 (1960).

¹⁴ Z. M. BACQ, A. HERVÉ und P. FISCHER, Bull. Acad. Roy. Méd. Belg. 18, 226 (1958).

¹⁵ D. G. DOHERTY, W. T. BURNETT und R. SHAPIRA, Radiation Res. 7, 13 (1957).

¹⁶ D. WALZ und S. FALLAB, Helv. chim. Acta 44, 13 (1961).

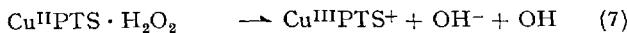
¹⁷ S. FALLAB, Helv. chim. Acta 45, 1957 (1962). Zur Stabilisierung von organischen Radikalen durch Schwermetallionen siehe auch D. C. BORG, Fed. Proc. 20, 104 (1961).

¹⁸ S. FALLAB, Chimia 15, 576 (1961).

¹⁹ V. C. BARRY, J. G. BELTON, J. F. O'SULLIVAN und D. TWOMEY, J. chem. Soc. 1956, 888.

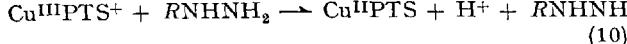
²⁰ Diss. K. BERNAUER, Basel (1963).

die reaktive Partikel darstellt. Ein Vergleich der Oxydationsgeschwindigkeit von *o*-Phenylenediamin mit der Geschwindigkeit der gleichfalls durch CuPTS katalysierten Disproportionierung von H_2O_2 zeigt, dass beide von der gleichen Größenordnung sind, und macht daher einen Radikalmechanismus (7)–(9) mit gemeinsamem geschwindigkeitsbestimmendem Schritt (7)²¹ wahrscheinlich.

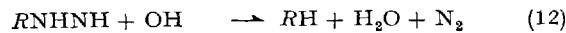
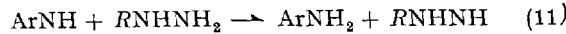


Unsere Reaktion kann daher bis zu einem gewissen Grade als Modell für die *in vivo* stattfindenden Schädenreaktionen angesehen werden.

In diesem Oxydationsmechanismus (7)–(9) kann nun 1-Hydrazinophthalazin ($RNHNH_2$), dessen außerordentliche Redoxempfindlichkeit demonstriert worden ist¹⁷, als Radikalfänger (3) oder als kompetitiver Inhibitor (10) ein:



griffen oder es kann die durch Bildung von ArNH begonnene Oxydation unter gleichzeitiger Radikalfängerwirkung rückgängig gemacht werden (11) (12). 1-Hydrat-



zinophthalazin hat überdies, wie an den Veränderungen des CuPTS-Spektrums²⁰ festgestellt werden kann, die Fähigkeit, mit dem Katalysator CuPTS Ladungstransferkomplexe zu bilden. Möglicherweise wird dadurch (10) kinetisch begünstigt.

Die auf Grund der oben beschriebenen Reaktionsmöglichkeiten zu erwartende Hemmwirkung von 1-Hydrazinophthalazin konnte experimentell bestätigt werden. In Figur 1 (Kurve a) ist der Verlauf der Oxydation von *o*-Phenylenediamin ($3,12 \cdot 10^{-4} M$) mit H_2O_2 ($2,5 \cdot 10^{-3} M$) in Gegenwart von CuPTS ($3,12 \cdot 10^{-5} M$) in Imidazolpuffer ($0,05 M$) bei pH 6,5 und 25° , gemessen an der Zunahme von E_{415} , dargestellt. Ein Zusatz von Hydrazin ($3,12 \cdot 10^{-4} M$) bewirkt eine ca. 50%ige Hemmung der Reaktion (Kurve b), während 1-Hydrazinophthalazin, in der gleichen Konzentration zugesetzt, die Reaktion praktisch vollständig hemmt (Kurve c).

Wird die Verbindung in geringerer Konzentration zugesetzt, so ergibt sich der in Figur 2 dargestellte Reaktionsverlauf (Kurve a: kein Hemmstoff, Kurve b: $6,25 \cdot 10^{-6} M$, Kurve c: $1,25 \cdot 10^{-4} M$). Die Hemmung ist für eine gewisse begrenzte Dauer, die angenähert der Menge des zugesetzten Inhibitors proportional ist, praktisch vollständig. Die Länge dieser Induktionsperiode deckt sich mit der Zeit, die in der ungehemmten Reaktion (Kurve a) benötigt wird, um eine äquivalente Menge *o*-Phenylenediamin zu oxydieren²². Das bedeutet, dass 1-Hydrazinophthalazin infolge erhöhter Oxydationsempfind-

lichkeit in dem Sinn stöchiometrisch in das Geschehen einzugreifen vermag, als die Oxydation von *o*-Phenylenediamin überhaupt erst eintritt, wenn der gesamte Hemmstoff verbraucht ist. Eine solche Hemmung ist nur möglich, wenn das Geschwindigkeitsverhältnis zwischen (10) und (9) gross ist, was auf Grund der oben erwähnten Beobachtungen über die Oxydation der Hydrazinogruppe in 1-Hydrazinophthalazin¹⁷ erwartet werden kann. Aus den vorliegenden Versuchen lässt sich somit der Schluss ziehen, dass für die *in vivo* beobachtete Schutzwirkung oxydationskinetische Faktoren entscheidend sind²³.

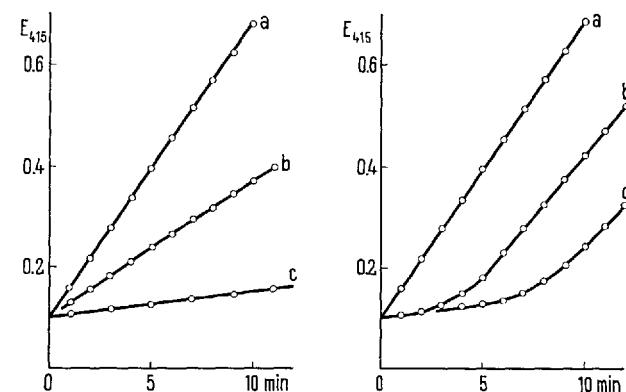


Fig. 1

Fig. 2

Summary. Possible mechanisms for the action of radiation damage inhibiting substances, especially 1-hydrazinophthalazine, are discussed. From experiments, designed for simulation of radiated aqueous systems, it can be concluded that this inhibiting action is caused by the special redox-kinetic behaviour of the compound towards strong oxidizing agents.

S. FALLAB und H. ERLENMEYER

Institut für anorganische Chemie, Universität Basel (Schweiz), 6. Mai 1963.

²¹ Andere Autoren, z.B. B. B. KIRSON, Bull. Soc. chim. France 1954, 157, postulieren für die durch Cu^{2+} und Cu^{II} -Komplexe katalysierte Disproportionierung von H_2O_2 eine Reactionsfolge, die durch die Redoxreaktion $Cu^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Cu^+ + HO_2 + H^+$ eingeleitet wird.

²² Die Beobachtung deckt sich mit dem in den Gleichungen (7) bis (9) vorgeschlagenen Mechanismus insofern, als danach wiederum (7) als geschwindigkeitsbestimmender Schritt angesehen werden muss.

²³ Dem Schweizerischen Nationalfonds (KAW-Projekt A 104) danken wir für die gewährte Unterstützung. Für die freundliche Überlassung von 1-Hydrazinophthalazin sei hier der CIBA-Aktiengesellschaft bestens gedankt. Fräulein L. GRAF danken wir für die Ausführung der spektrophotometrischen Versuche.

INSTRUCTIONES

Italy

Zoological Station Naples
September 30 – October 30, 1963

Advances in Experimental Embryology

the cytoplasmic particles of the egg
their origin and their role in the embryonic development

First International Summer Course 1963:

First week: The lysosomes. Prof. A. M. DALCQ (Belgium), Prof. C. DE DUVE (Belgium and U.S.A.). Second week: Yolk and pigment. Prof. B. I. BALINSKY (S.A.), Prof. J. RUNNSTROEM (Sweden). Third week: The ribosomes. Prof. J. BRACHET (Belgium), Dr. T. HULTIN (Sweden). Fourth week: The mitochondria. Dr. G. E. PALADE (U.S.A.), Prof. E. J. BOELL (U.S.A.).

For application forms write to Prof. G. REVERBERI, Istituto di Zoologia, Università di Palermo, via Archirafi 18, Palermo (Italy).