

Unterschiedliche Wirksamkeit der 180-keV- und 31-MeV-Strahlen auf die Letalität von C 57-Mäusen

Im Rahmen unserer Untersuchungen über den biologischen Effekt des 31-MeV-Betatronstrahlens prüften wir auch die letale Wirkung an Mäusen. Vergleichende biologische Experimente erfordern kritisches Vorgehen, das sämtlichen Gesichtspunkten, biologischen wie physikalischen, gerecht wird. Wichtig ist vor allem eine exakte Dosisbestimmung unter den gleichen Bedingungen wie beim biologischen Versuch. Von grosser Bedeutung ist ferner die Wahl der Dosis, die biologisch sein muss, das heisst nicht zu klein (ohne sichtlichen Effekt), aber auch nicht zu gross (nach Überschreitung eines Schwellenwertes). Da viele biologische Strahlenschädigungen gleichsam automatisch ablaufen, wird eine unterschiedliche Wirkung verschiedener Agentien kaum ersichtlich, sobald eine Maximaldosis überschritten ist.

Methode. Wir bestrahlten insgesamt 60 C 57-Mäuse (50. Generation ingezüchtet), alle im Alter von 3 Monaten und einem Gewicht von 20 ± 1 g. Grössere Variationen im Gewicht scheinen nicht erlaubt zu sein, da sich nach QUASTLER¹ der Röntgeneffekt umgekehrt proportional zum Körpergewicht verhält, also deutlich abhängig ist. Die Mäuse wurden mit Mäusebiskuit *ad libitum* gefüttert. In jeder Versuchsserie befanden sich je 6 Weibchen. Nach den bisherigen Erfahrungen verhalten sich beide Geschlechter in bezug auf den Strahlentod gleich.

Bestrahlt wurde in einem Plexiglasphantom mit auswechselbaren Platten, von denen eine mit drei Vertiefungen und Luftlöchern zur Aufnahme der Mäuse versehen war. An die Stelle des Bestrahlungsgefässes kann eine Platte zur Aufnahme der Messkammer eingeschoben werden. Wie aus Abbildung 1 ersichtlich ist, waren dem Bestrahlungsgefäss bei der Bestrahlung mit 31 MeV 33 mm Plexiglas vorgeschaltet, damit sich die Tiere annähernd im Maximum der Tiefendosis Kurve befinden. Das Strahlenfeld für die Betatronbestrahlung ist weitgehend homogen, bei der 180-keV-Bestrahlung beträgt der Dosisabfall (Zentrum-Aussenpunkt) 2 %. Bestrahlt wurde im Mittel mit 827 r (31 MeV, 23,2 r/min, Feldgrösse, Kreis mit 15 cm Durchmesser) und 806 r (180 keV, 6 mA, 1 mm Cu, 22,2 r/min, Feldgrösse, Kreis von 40 cm Durchmesser). Gemessen wurde im Phantom mit einem Victoreen-Condenser-r-Meter (250 r) und während der Bestrahlung gleichzeitig in der sogenannten Nebenstrahlkammer.

Letalitätseffekt der beiden Strahlenarten. Wie aus Abbildung 2 und der Tabelle hervorgeht, tritt der erste Todesfall nach 180-keV-Bestrahlung am 6. Tag ein, nach der Betatronbestrahlung am 7. Tag. Nach einem anfänglich gleichen Verlauf der Überlebenskurve zeigt sich vom 11. Tag an eine deutliche Trennung, indem nun bedeutend mehr 180-keV-Tiere sterben als 31-MeV-Bestrahlte. 24 Tage überleben die Betatronbestrahlung

37 % der Tiere, die 180-keV-Strahlung nur 10 %. Der Unterschied in der Zahl der Überlebenden nach 24 Tagen ist mit einem χ^2 von 5,94 auffällig und liegt nahe $P = 0,01$.

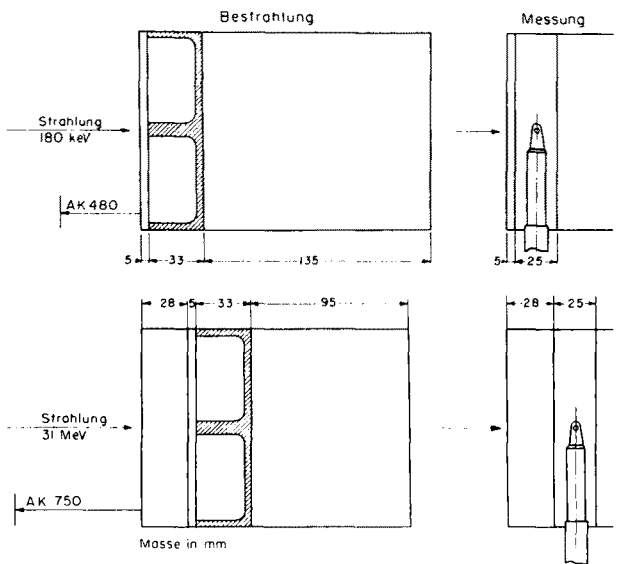


Abb. 1. Versuchsanordnung im Plexiglasphantom für 180-keV-Bestrahlung (oben) und 31-MeV-Bestrahlung (unten). Während der Bestrahlung (links) befinden sich die Mäuse in einem auswechselbaren Plexiglasgefäss (schraffiert). An seine Stelle wird bei der Messung (rechts) eine Platte zur Aufnahme des Victoreen-Messgerätes eingeschoben. Vor Bestrahlungs- und Messplatte befinden sich bei 180 keV 5 mm, bei 31 MeV 33 mm Plexiglas.

Es sterben nicht nur weniger Tiere nach Betatronbestrahlung, sondern auch, wenn sie sterben, etwas später als nach 180-keV-Bestrahlung.

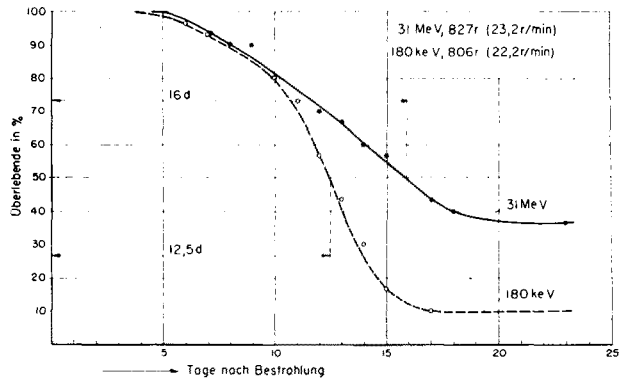


Abb. 2. Überlebenskurve von Mäusen (C 57) nach Bestrahlung mit einer Dosis von 827 r, 31 MeV und 806 r, 180 keV. Abszisse: Tage nach Bestrahlung. Ordinate: Überlebende in %. Bestrahlt wurden in beiden Versuchen je 30 Mäuse.

¹ H. QUASTLER, Amer. J. Roentgenol. 54, 457 (1945).

Zeitpunkt und Anzahl der Todesfälle nach Totalbestrahlung mit 180 keV und 31 MeV

Tage nach Bestrahlung	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	Total Todesfälle
180 keV	1	1		1	3	2	5	4	4	4	—	2	—	—	—	—	—	—	—	27
31 MeV	—	2	2	—	—	4	1	1	2	1	—	4	1	—	—	—	—	1	—	19

ersten Schockreaktion erholen sie sich und zeigen bis zum 5.–7. Tag nach Bestrahlung keine Änderung im Gehaben, ausser einer gewissen Indifferenz gegenüber der Umgebung. Dann treten äusserlich erkennbare Schädigungszeichen auf: Mattigkeit, Gewichtsverlust, struppiges Fell und Diarrhöe. Der Strahlentod scheint für beide Strahlenarten gleich zu verlaufen. Wird die kritische Zeit von 7 bis 23 Tagen überstanden, scheinen die Tiere normal weiterzuleben, jedoch ohne viel an Gewicht zuzunehmen (keine weiteren Todesfälle 6 Monate nach Betatronbestrahlung und 3 Monate nach 180 keV). Bei den Überlebenden tritt nach beiden Bestrahlungen (180 keV und 31 MeV) eine Ergrauung des schwarzen Fells ein, die arealweise einsetzt und nach 1–2 Monaten auf den ganzen Körper übergreift.

Diskussion. Im Gegensatz zu den Versuchen von JOYET¹ (Vergleich 400 keV und 31 MeV) konnten wir eine schwächere Wirksamkeit der gleichen mit Victoreenkammer gemessenen Dosisseinheit in r bei 31-MeV-Strahlen gegenüber 180-keV-Strahlen feststellen. JOYET benützte allerdings höhere r-Dosen, die nach unserer Ansicht einen gewissen Schwellenwert überschritten haben und für vergleichende Betrachtungen nicht tunlich sind. Bei steigender Dosis verläuft die Dosiseffekt-kurve zusehends flacher, und eine Erhöhung der Dosis von 1700 auf 2500 r scheint auf den Eintritt des Todes keine zusätzliche Wirkung mehr auszuüben. Mit der Dosis von 800 r in unsern Versuchen haben wir wahrscheinlich den Schwellenwert beinahe erreicht, und bereits vorgenommene Experimente mit niedrigeren Dosen zeigen an, dass sich der Unterschied im biologischen Effekt der ultraharten und der 180-keV-Strahlen mit abnehmender Dosis zusehends verschärft.

Die Feststellung einer geringern biologischen Wirksamkeit des Betatrons deckt sich mit den Resultaten, die wir aus Experimenten zur Feststellung der Mitosenrate der Wurzelspitze von *Vicia faba*, der Mutationsrate bei *Drosophila*, der Mitosenrate des Ehrlich-Karzinoms der weissen Maus, der Letalität von 4-h- und 7-h-Eiern von *Drosophila* (FRITZ-NIGGLI²) und einer Phänokopie bei *Drosophila* (FRITZ-NIGGLI³) gewonnen haben. Ebenso stimmen sie mit den Versuchen von QUASTLER⁴, der mit 20 MeV und 200 keV Mäuse bestrahlte, überein (Dosis 700–2000 r).

Eine Ursache dieser unterschiedlichen Wirkung kann die eventuell nicht wirklichkeitsgerechte Messung der ultraharten Strahlen mit Luftionisationskammern sein. Gleichzeitig muss aber auch die Art des Strahlentodes diskutiert werden, die bei verschiedenen Dosen unterschiedlich ist. Anscheinend wirken die ersten Schädigungen der sogenannten Initialperiode (siehe Zusammenstellung CURTIS⁵), wie Zirkulationsstörungen, erhöhte Permeabilität und Fragilität der Gewebe, zelluläre Zerstörungen, Lymphopenie und gastrointestinale Beschwerden durch Bestrahlungsdosen unter einem Schwellenwert von 850 r bis 900 r nicht unmittelbar tödlich. Der Tod, der erst einige Tage später einsetzt und dem hohes Fieber und schneller Puls vorangehen, wird wahrscheinlich durch eine allgemeine Infektion und Toxaemie verursacht. Bei höheren Dosen hingegen müssen bereits die primären Störungen zum Tode führen.

Ob eine unterschiedliche Dosis Betatron- und 180-keV-Strahlen in den einzelnen Organen der Maus von Bedeutung ist, kann vor einer eingehenden Analyse des inneren Dosismusters einer totalbestrahlten Maus nicht abgeklärt werden. Vor diesen Untersuchungen und vor allem vor einem eingehenden qualitativen Studium des Strahlentods der Maus können wir der Tatsache der geringeren Wirksamkeit der Betatronstrahlen keine Erklärung beifügen.

HEDI FRITZ-NIGGLI

Strahlenbiologisches Laboratorium des Röntgeninstituts der Universität Zürich, den 18. Januar 1954.

Summary

Mice were subjected to irradiation of the whole body with a homogeneous dose of 31 MeV and 180 keV roentgen rays. A quantitative evaluation of effectiveness was obtained, using the survival time of mice (between irradiation and death). The 180 keV rays were more effective than the 31 MeV rays.

Über die quantitative Bindung von Ribonukleinsäure mit Gallozyaninchromalaun¹

Den spezifischen und quantitativen färberischen Nachweismethoden beider Nukleinsäuren (NS.) hat man seit den grundlegenden ultraviolett-mikroskopischen Untersuchungen von CASPERSSON² und seinen Mitarbeitern erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt. Während eine Differentialfärbung der Nukleinsäuren mit der Methylgrünpyroninfärbung und der Fermentbehandlung (BRACHET³) heute keine Schwierigkeiten mehr bietet, ist eine quantitative und spezifische Färbung der NS. immer noch ein schwieriges Problem. Der quantitative und qualitative Wert der Feulgen-Reaktion und Methylgrünfärbung (KURNICK⁴) für Desoxyribonukleinsäure ist nicht unbestritten geblieben (siehe SANDRITTER⁵). Für viele basische Farbstoffe wurde eine quantitative Verbindung mit NS. vermutet (MICHAELIS⁶, KELLEY⁷). Aber lediglich HERRMANN⁸ et al. haben in jüngster Zeit für Toluidinblau die stöchiometrische Verbindung mit Ribonukleinsäure (RNS) nachweisen können.

Wir haben in früheren Untersuchungen⁹ den Farbstoff Gallozyaninchromalaun (GC.), dessen progressiver Färbungscharakter erhebliche Vorteile bietet, für quantitative Untersuchungen benutzt. EINARSON¹⁰ hat in ausgedehnten Untersuchungen den hohen qualitativen und quantitativen Wert dieser Färbung für beide NS. wahrscheinlich machen können, jedoch nicht den exakten Beweis geliefert.

¹ Ausgeführt mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

² T. CASPERSSON, *Cell Growth and Cell Function* (W. W. Norton, New York 1950).

³ J. BRACHET, C. r. Soc. Biol. (Paris) 133, 88 (1940); Arch. Biol. 53, 207 (1941).

⁴ N. B. KURNICK und A. E. MIRSKY, J. gen. Physiol. 33, 265 (1950).

⁵ W. SANDRITTER, Z. Wiss. Mikr. (im Druck).

⁶ L. MICHAELIS, Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 12, 131 (1947).

⁷ E. G. KELLEY, J. Biol. Chem. 127, 55 und 73 (1939).

⁸ H. HERRMANN, J. S. NICHOLAS und J. K. BORICIOUS, J. Biol. Chem. 184, 321 (1950).

⁹ W. SANDRITTER, Frankf. Z. Path. 63, 387 (1952); Z. Wiss. Mikr. 61, 30 (1952).

¹⁰ L. EINARSON, Acta Path. Scand. 28, 82 (1951).

¹ G. JOYET, W. MAUDERLI und E. ROESCH, Brown-Boveri-Mitt., Sonderheft 1953, S. 56.

² H. FRITZ-NIGGLI, Brown-Boveri-Mitt., Sonderheft 1953, S. 60; Fortschr. Geb. Röntgenstr. 80, 28 (1954).

³ H. FRITZ-NIGGLI, Schweiz. med. Wschr. 81, 1218 (1951).

⁴ H. QUASTLER, Amcr. J. Roentgenol. 54, 723 (1945).

⁵ H. J. CURTIS, *Advances in Biological and Medical Physics II* (Academic Press Inc., New York 1951), S. 1.