

Zusammenfassung

Vom ektodermalen Proctodaeum wächst ein kleiner Divertikel dem Vornierengang entgegen und vereinigt sich mit dessen kaudalem Ende. Einen weiteren Anteil hat das Proctodaeum an der Bildung des Vornierenganges nicht. Zugleich mit dem Proctodaeum invaginiert Material für den Mesonephros, das sich in Zellgruppen entlang dem hinteren Ende des Vornierenganges lagert.

Über eine Strahlenschutzwirkung von Apresolin und C. 5864-Su (2-Octahydro-1-azocynil-äthyl-guanidin)

1957 wurde über die Strahlenschutzwirkung des Rauwolfia-Alkaloids, Reserpin (Serpasil®) berichtet¹. Diese Schutzwirkung war, gemessen an der Überlebensrate, zwar verhältnismässig gering; sie beansprucht aber Interesse, weil sie mit Dosen erreicht wurde, die erheblich niedriger liegen als etwa bei den Sulfhydrylkörpern Cystein oder Cysteamin² und zudem nur einen geringen Bruchteil der akuten Letaldosis darstellen. Ein weiterer wesentlicher Unterschied gegenüber Cysteamin, welches nur schützt, falls es wenige Minuten vor der Bestrahlung verabreicht wird, besteht bei Serpasil darin, dass der Schutzeffekt nach einer Latenzzeit von einigen Stunden manifest wird und sein Optimum zwischen 12 und 24 h nach der Verabreichung erreicht. Wenn man von der absoluten Überlebensrate absieht, ist somit Reserpin von allen bisher bekannten Strahlenschutzmitteln dasjenige mit der längsten Wirkungsdauer. Im Verlaufe weiterer Versuche zur Auffindung von Strahlenschutzsubstanzen mit grosser therapeutischer Breite wurde festgestellt, dass das in der Therapie der Hypertension seit einigen Jahren verwendete Apresolin® (1-Hydrazinophthalazin) sowie C. 5864-Su (2-Octahydro-1-azocynil-äthyl-guanidin) bereits in verhältnismässig niedriger Dosierung die Maus gegen Bestrahlung mit einer letalen Strahlendosis zu schützen vermögen.

Versuchsbedingungen. Als Versuchstiere dienten männliche Albinomäuse mit einem durchschnittlichen Anfangsgewicht von 20 g. Als Bestrahlungsapparatur verwendeten wir eine mit allseitiger Bleiabdeckung umgebene Spezialkonstruktion der Firma Roewag, Lützelflüh (Schweiz). Bei 15 mA und 125 kV Dosisleistung (in Luft gemessen) von 103 r/min, 3 mm Al-Filter, Abstand Fokus-Tier = 30 cm. Gruppen von je 6 Mäusen wurden in einem in 6 Einzelzellen unterteilten Plastik Kästchen bestrahlt, das sich auf einer rotierenden Plattform befand (7,5 Umdrehungen/min). Die zu untersuchenden Substanzen wurden in verschiedenen Dosen und Intervallen vor und zum Teil nach der Bestrahlung parenteral verabreicht. Die allgemein verwendete Strahlendosis, welche bei 95% der Kontrolltiere innert 30 Tagen zum Exitus führte, betrug 800 r.

Ergebnisse (siehe Tabellen I und II)

Apresolin schützte in einer Dosis von 10 mg/kg, subkutan oder intraperitoneal verabreicht, mit einer LD₉₅ bestrahlte Mäuse optimal, wenn es kurz vor oder auch nach der Bestrahlung verabreicht wurde. Fasst man zum Beispiel die 10 min vor Bestrahlung subkutan oder intraperitoneal behandelten Tiere zusammen, so überlebten

von 126 Tieren 38, das heisst 30,2%; von 24 Mäusen, welche 10 min nach erfolgter Bestrahlung 10 mg/kg Apresolin s. c. erhielten, überlebten 11, das heisst 46%. Die übrigen mit 10 mg/kg erzielten Ergebnisse geben lediglich Hinweise dafür, dass Apresolin möglicherweise auch noch 3 h vor oder 30 min nach Bestrahlung schwach wirksam sein könnte. In Dosen von 3,30 oder 100 mg/kg, 10 min vor Bestrahlung verabreicht, besass Apresolin keine Schutzwirkung. Das Wirkungsoptimum von Apresolin scheint demnach in einem relativ engbegrenzten Dosenbereich zu liegen.

Tabelle I
Schutzwirkung von Apresolin bei Ganzkörperbestrahlung mit 800 r (LD₉₅) an der Maus

| Dosis (mg/kg) | Applikationsart | Intervall vor (–) oder nach (+) Bestrahlung | n | Überlebende nach 30 Tagen |
|---------------|-----------------|---|----|---------------------------|
| 3 | s. c. | – 10 min | 36 | 4 |
| 3 | i. p. | – 10 min | 24 | 2 |
| 10 | s. c. | – 16 h | 24 | 4 |
| 10 | i. p. | – 16 h | 24 | 4 |
| 10 | s. c. | – 5 h | 24 | 3 |
| 10 | i. p. | – 5 h | 12 | 2 |
| 10 | s. c. | – 3 h | 24 | 3 |
| 10 | i. p. | – 3 h | 24 | 4 |
| 10 | s. c. | – 10 min | 72 | 27 |
| 10 | i. p. | – 10 min | 54 | 11 |
| 10 | s. c. | + 10 min | 24 | 11 |
| 10 | s. c. | + 30 min | 36 | 4 |
| 10 | { s. c. | – 3 h | 24 | 1 |
| + 10 | | + 3 h | | |
| 30 | s. c. | – 10 min | 24 | 1 |
| 30 | i. p. | – 10 min | 24 | 0 |
| 100 | i. p. | – 10 min | 24 | 0 |

Tabelle II
Schutzwirkung von C. 5864-Su bei Ganzkörperbestrahlung an der Maus

| Dosis (mg/kg s. c.) | Intervall vor (–) oder nach (+) Bestrahlung | n | Überlebende nach 30 Tagen |
|---------------------|---|----|---------------------------|
| 0,3 | – 10 min | 30 | 1 |
| 1 | – 24 h | 48 | 4 |
| 1 | – 5 h | 48 | 14 |
| 1 | – 10 min | 54 | 19 |
| 1 | { – 24 h | 24 | 9 |
| + 1 | | | |
| 3 | – 10 min | 12 | 0 |

Bei C. 5864-Su betrug die optimale Dosis etwa 1 mg/kg und war damit etwa 10mal kleiner als bei Apresolin. Zudem schützte C. 5864-Su noch bis zu 5 h vor Bestrahlung; durch zweimalige subkutane Injektion von je 1 mg/kg 24 h und 10 min vor Bestrahlung konnte die Schutzwirkung des Präparats verbessert werden. Grössenordnungsgemäss ist somit die wirksame Dosis von C. 5864-Su derjenigen des in absoluten Dosen bisher wirksamsten Schutzkörpers, Reserpin, vergleichbar, ohne allerdings dessen lange Wirkungsdauer zu erreichen.

¹ M. LANGENDORFF *et al.*, Strahlentherapie 104, 338 (1957).
² H. M. PATT *et al.*, Science 110, 213 (1949). – H. M. PATT und P. L. STRAUBE, Proc. Soc. exp. Biol. Med., N. Y. 84, 702 (1953). – Z. M. BACQ und A. HERVE, Bull. Acad. Roy. méd. Belg. 17, 13 (1952).

Gemessen an der Überlebensrate stellen sich andererseits Serotonin³ oder AET (β -Aminoäthyl-isothiuronium)^{4,5} in subtoxischen Dosen besser als Apresolin oder C. 5864-Su. Bemerkenswert erscheint uns jedoch die Tatsache, dass Apresolin und C. 5864-Su ihre Schutzwirkung in Dosen entfalten, die zu keinen äusserlich erkennbaren Nebenwirkungen führen und etwa $1/20$ – $1/50$ der akuten LD₉₀₋₁₀₀ für die jeweilige Substanz darstellen. Mit AET, das bei neutralem pH eine Umlagerung in 2-Mercapto-äthyl-guanidin (MEG) erfährt^{4,5}, wurde zum Beispiel die relativ gute Schutzwirkung erst mit einer Dosis erzielt, die bei etwa der Hälfte der unbestrahlten ♀ Mäuse innert 2 Tagen zum Tod führt. Interessanterweise variiert der Schutzeffekt von AET für ein und dieselbe Dosis je nach Mausstamm sehr beträchtlich (33–88%)⁶.

Von verschiedenen Autoren ist auf gewisse Analogien zwischen O₂- bzw. Peroxyd-Vergiftung und dem nach Ganzkörperbestrahlung auftretenden Syndrom hingewiesen worden^{6,7}; ausserdem treten bei bestrahlten Mäusen «organische» Peroxyde in Mengen auf, die bei unbestrahlten Tieren zum Tode führen⁸. Es erschien deshalb von Interesse, Apresolin und C. 5864-Su sowie Reserpin auch auf eine eventuelle Schutzwirkung gegenüber einem organischen Peroxyd zu prüfen. Als solches wählten wir Cyclohexanonperoxyd⁹; dieses führte, mit Propylenglykol verdünnt, an unserem Tiermaterial bei 87 von insgesamt 94 Mäusen in einer Dosis von 30–40 mg/kg i.p. (je nach Charge) zu einem über 10 Tage verzettelten Absterben. Das wenig charakteristische Vergiftungssyndrom bestand aus zunehmender Apathie, Abkühlung und Gewichtsverlust; hämatologische Veränderungen wurden nicht beobachtet, dagegen wiesen die gestorbenen Mäuse höhere relative Lungengewichte mit Blutanschoppung und gelegentlicher Leberverfettung auf. Gegenüber einer solchen Peroxydvergiftung schützten nur C. 5864-Su und Reserpin, während Apresolin in der angewandten Dosierung und unter den gewählten Versuchsbedingungen keine erkennbare Schutzwirkung entfaltete. Ähnlich wie bei der Ganzkörperbestrahlung bedarf Reserpin zur Entwicklung seines Wirkungsoptimums einer Latenzzeit von einigen Stunden; ein Schutzeffekt liess sich nach einer Einzeldosis von 1 mg/kg s. c. noch nach 48 h nachweisen (siehe Tabelle III).

Die Frage nach den für die Strahlenschutz Wirkung von Apresolin und C. 5864-Su verantwortlichen Faktoren lässt sich angesichts der mannigfaltigen pharmakodynamischen und biochemischen Aktivität der beiden in Frage stehenden Substanzen nicht einfach beantworten. Von den Wirkungsqualitäten, die auch von andern Autoren in Verbindung mit verschiedenen Schutzsubstanzen¹⁰ zur Erklärung herangezogen werden, stechen im Falle von Apresolin und C. 5864-Su zwei Funktionen besonders hervor: 1. Die in unsern Laboratorien in anderem Zusammen-

hang nachgewiesene Chelatbildung^{11,12} und eine damit zusammenhängende prooxydative oder antioxydative Wirkung auf die metallkatalysierte Oxydation biogener Amine^{12,13}, 2. Anhäufung, bzw. Freisetzung von biogenen Aminen. Es erscheint nicht unwahrscheinlich, dass die Strahlenschutz Wirkung von Apresolin und C. 5864-Su eine Resultante beider Mechanismen darstellt.

Tabelle III

Wirkung von Apresolin, C. 5864-Su und Reserpin gegenüber Vergiftung mit Cyclohexanonperoxyd an der Maus

| Behandlung (in Klammern: Dosis in mg/kg, s. c.) | Intervall vor (–) oder nach (+) Peroxyd | n | Überlebende nach 10 Tagen |
|---|---|----|---------------------------------|
| Kontrollen | — | 94 | 7 |
| Apresolin (10) . . . | – 3 h | 20 | 2 |
| Apresolin (10) . . . | – 1 h | 34 | 1 |
| Apresolin (10) . . . | – 10 min | 12 | 2 |
| C. 5864-Su (1) . . . | – 3 h | 10 | 2 |
| C. 5864-Su (1) . . . | – 1 h | 30 | 16 |
| C. 5864-Su (1) . . . | – 5 min | 10 | 4 |
| C. 5864-Su (1) } . . | – 24 h | 20 | 11 |
| + C. 5864-Su (1) } | – 1 h | | |
| Reserpin (1) | – 48 h | 36 | 9 |
| Reserpin (1) | – 24 h | 46 | 9 |
| Reserpin (1) | – 12 h | 36 | 8 |
| Reserpin (1) | – 6 h | 36 | 10 |
| Reserpin (1) | – 3 h | 10 | 8 |
| Reserpin (1) | – 1 h | 10 | 3 |
| Reserpin (3) | – 1 h | 10 | 6 |
| Reserpin (1) | + 1 h | 10 | 2 |

Andererseits zeigen unsere Ergebnisse, dass gegenüber Ganzkörperbestrahlung wirksame Substanzen nicht notwendigerweise gegen Peroxyde schützen müssen, und dass eine pharmakologische Dissoziation der zwei Schutzwirkungen möglich ist.

R. JAQUES und R. MEIER

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft,
Pharmazeutische Abteilung, Basel, 4. November 1959.

Summary

Mice exposed to a lethal total-body X-irradiation were partly protected by comparatively small doses of 1-hydrazinophthalazine (Apresoline®), and even smaller ones of [2-(octahydro-1-azocinyl)-ethyl]-guanidine (C. 5864-Su, guanethidine), administered prophylactically. On the other hand, only C. 5864-Su and reserpine, but not Apresoline, afforded protection against organic peroxide intoxication.

¹¹ R. JAQUES, J. TRIPOD und R. MEIER, Arch. exp. Path. Pharmacol. 230, 26 (1957).

¹² E. TANNER, Dissertation, Bern 1958.

¹³ R. MEIER und W. SCHULER, Helv. physiol. Acta 15, 284 (1957).

³ H.-J. MELCHING *et al.*, Naturwissenschaften 45, 545 (1958).

⁴ U. HAGEN, Persönliche Mitteilung (1956).

⁵ P. URSO *et al.*, Blood 13, 665 (1958). – D. G. DOHERTY und W. T. BURNETT, Proc. Soc. exp. Biol. Med., N. Y. 89, 312 (1955).

⁶ R. GERSCHMAN *et al.*, Science 119, 623 (1954); Proc. Soc. exp. Biol. Med., N. Y. 86, 27 (1954); Proc. Soc. exp. Biol. Med., N. Y. 85, 75 (1954).

⁷ V. J. HORGAN und J. ST. L. PHILPOT, Brit. J. Radiol. [N. S.] 27, 63 (1954); Radiobiology Symposium, Liège (Butterworth, London 1954).

⁸ V. J. HORGAN *et al.*, Biochem. J. 67, 551 (1957).

⁹ Hersteller: Elektrochemische Werke, München.

¹⁰ Z. M. BACQ *et al.*, Bull. Acad. Roy. méd. Belg. 18, 226 (1953). – H. LANGENDORFF, R. KOCH und U. HAGEN, Arch. int. Pharmacodyn. 100, 1 (1954). – U. HAGEN, Arzneim.-Forsch. 6, 384 (1956).