

## Konstitutionschemische Bedingungen für die Wirksamkeit von Oxytryptaminderivaten im Strahlenschutzversuch

Die hervorragende Wirksamkeit des biogenen Amins Serotonin<sup>1</sup> im Strahlenschutzversuch, auf die erstmals die Arbeitsgruppen von GRAY<sup>2</sup> und BACQ<sup>3</sup> aufmerksam gemacht haben, war Gegenstand mehrfacher Untersuchungen<sup>4</sup> und wurde besonders von LANGENDORFF et al.<sup>5</sup> quantitativ genau erfasst. Man weiss auch, dass Sauerstoffüberdruck<sup>6</sup> und Antagonisten des Serotonins<sup>7</sup> seinen Schutzeffekt zu vermindern oder völlig aufzuheben vermögen. Der Wirkungsmechanismus der Verbindung indessen ist, wie der der meisten anderen Schutzsubstanzen, noch umstritten.

Im Rahmen einer demnächst zur Veröffentlichung gelangenden grösseren experimentellen Arbeit zu dieser Frage sahen wir uns veranlasst, Abkömmlinge des Serotonins (5-Hydroxy-tryptamin) auf ihre Aktivität im Strahlenschutzversuch zu prüfen<sup>8</sup>.

*Material und Methode.* Weibliche weisse Mäuse des Basler Bürgerspital-Inzuchtstammes im Durchschnittsgewicht von 17 g erhielten eine einmalige Ganzkörperbestrahlung von 900 bzw. 1050 r unter den folgenden Bedingungen: Röntgenapparatur Siemens Stabilipan, 200 kV, 20 mA, 0,5 mm Cu-Filter, Abstand Fokus-Tier 50 cm, Feldgrösse 17×17 cm. Je 10 Tiere wurden zusammen in einem Kästchen mit Seitenwänden von 4 cm Buchenholz bestrahlt, so dass am Rande des Käfigs dieselbe Seitenstreuung herrschte wie im Innern. Die Dosisleistung in der Mitte des Käfigs (mit Streukörper) betrug 95,0 r/min<sup>9</sup>.

5 min vor der Bestrahlung wurden den Tieren jeweils 50 mg/kg der fraglichen Schutzsubstanz intraperitoneal injiziert. In entsprechenden Vorversuchen erwies sich keines der verwendeten Präparate als toxisch. Kontrollen, die nur die von uns verwendeten Lösungsmittel erhielten (0,5% Weinsäure oder *Aqua dest.* in einem Volumen von 0,1 ml/10 g Maus) unterschieden sich nicht von den Kontrollen, die überhaupt nicht vorbehandelt wurden.

Alle Tiere erhielten überdies während der ersten 7 Tage nach der Bestrahlung 0,2 mg Reverin s.c./Tag, um unspezifische Infektionen auszuschliessen. Die regelmässige Wartung war garantiert.

Als Kriterium für die Schutzwirkung diente die Überlebensquote am 30. Tag *post radiationem*.

Zur statistischen Sicherung unserer Resultate prüften wir die mittleren Überlebenszeiten der zu vergleichenden

Tiergruppen mit dem t-Test, wobei wir für die den 30. Tag Überlebenden den Wert 30 einsetzen.

Die Ergebnisse zeigt die Tabelle. Die Figur zeigt die chemische Konstitution der von uns geprüften Verbindungen.

Der Unterschied der durchschnittlichen Überlebensdauer der mit Serotonin, 5-Methoxy-tryptamin und 5-Hydroxy- $\omega$ -N,N-monomethyl-tryptamin vorbehandelten Tiere zu der der Kontrollen ist mit  $p < 0,001$  hoch signifikant. Auch dem 4-Hydroxy-tryptamin kommt wahrscheinlich eine geringe Schutzwirkung zu, die aber nur im höheren Dosisbereich (1050 r) zu einer eben noch signifikanten Verlängerung ( $p = 0,02-0,01$ ) der mittleren Überlebenszeit führt.

Zwischen dem Ausmass der Schutzwirkung von Serotonin, 5-Methoxy-tryptamin und 5-Hydroxy- $\omega$ -N,N-monomethyl-tryptamin bestehen keine statistisch gesicherten Unterschiede.

Alle anderen von uns geprüften Oxytryptaminderivate erwiesen sich als wirkungslos.

Interessant ist die hohe Spezifität der Serotoninstruktur für die Strahlenschutzwirkung. Während die Methylierung der 5-Hydroxygruppe oder der endständigen Aminogruppe den Schutzeffekt der Verbindung überhaupt nicht tangiert, führt die Acetylierung oder doppelte Methylierung des endständigen Stickstoffs zu völligem Wirkungsverlust im Strahlenschutzversuch. Auch die Methylierung des Indolstickstoffs hebt den Schutzeffekt auf.

Wird die Hydroxygruppe von Stellung 5 nach Stellung 4 verschoben, so resultiert eine starke Wirkungsverminde-

<sup>1</sup> Übersicht bei A. CERLETTI, Helv. med. Acta 25, 330 (1958).

<sup>2</sup> J. L. GRAY, E. J. MOULDEN, J. T. TEW und H. JENSEN, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 80, 604 (1952).

<sup>3</sup> Z. M. BACQ und A. HERVE, Schweiz. Med. Wschr. 82, 1018 (1952).

<sup>4</sup> Übersicht bei H. J. MELCHING, Dtsch. Med. Wschr. 85, 2284 (1960).

<sup>5</sup> H. LANGENDORFF, H. J. MELCHING und H. A. LADNER, Strahlenther. 108, 251 (1959).

<sup>6</sup> H. A. S. VAN DEN BRENK und R. MOORE, Nature 183, 1530 (1959).

<sup>7</sup> H. A. S. VAN DEN BRENK und K. ELIOTT, Nature 182, 1506 (1958). – H. LANGENDORFF, H. J. MELCHING und H. A. LADNER, Strahlenther. 109, 554 (1959).

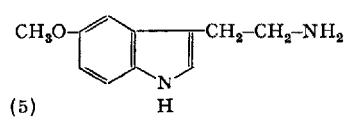
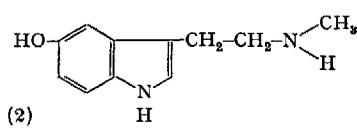
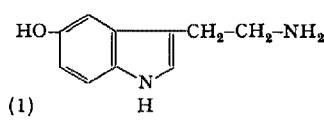
<sup>8</sup> Alle Oxytryptaminverbindungen, über die hier berichtet wird, wurden in den Laboratorien der Sandoz A.G. Basel synthetisiert und uns freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

<sup>9</sup> Wir danken Herrn Dr. H. LÜTHY, dem Physiker des Basler Universitäts-Röntgeninstitutes, für seine liebenswürdige Unterstützung.

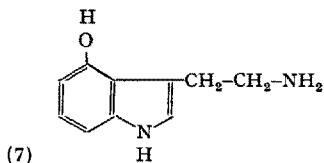
Vorbehandelt mit	Röntgendifosis 900 r			Röntgendifosis 1050 r		
	I	II	III	I	II	III
(1) 5-Hydroxy-tryptamin-Kreatininulfat	20	100%	30	20	65%	23,5
(2) 5-Hydroxy- $\omega$ -N,N-monomethyl-tryptamin-Bioxalat	20	100%	30			
(3) 5-Hydroxy- $\omega$ -N,N-dimethyl-tryptamin-Bioxalat	20	5%	7,8			
(4) 1-Methyl-5-hydroxy-tryptamin-Kreatininulfat	20	0%	6,6			
(5) 5-Methoxy-tryptamin (Base)	20	80%	25,6	20	60%	22,5
(6) 5-Methoxy- $\omega$ -N,N-acetyl-tryptamin (Base)	20	0%	7,2			
(7) 4-Hydroxy-tryptamin-Oxalat	40	12,5%	10,2	20	5%	9,0
(8) 4-Hydroxy- $\omega$ -N,N-monomethyl-tryptamin-Oxalat	20	0%	6,5			
(9) 4-Hydroxy- $\omega$ -N,N-dimethyl-tryptamin (Base)	20	0%	6,2			
(10) 4-Hydroxy- $\alpha$ -methyl-tryptamin-Bimaleinat	20	0%	8,6			
Kontrollen	40	2,5%	7,9	20	0%	5,3

I = Anzahl der verwendeten Tiere II = Überlebende am 30. Tag *post radiationem* III = mittlere Überlebenszeit in Tagen *post radiationem*

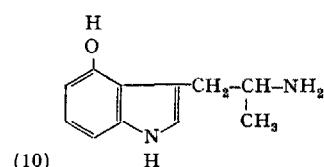
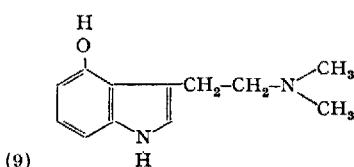
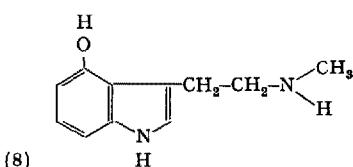
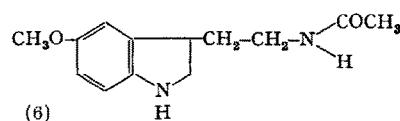
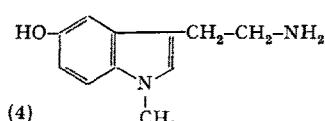
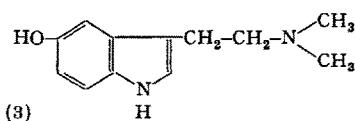
## Gute Strahlenschutzwirkung



## Schwache Strahlenschutzwirkung



## Keine Strahlenschutzwirkung



rung. Diese geringe schützende Aktivität des 4-Hydroxytryptamins geht aber sowohl nach Methylierung oder Dimethylierung des endständigen Stickstoffs als auch nach Substitution einer Methylgruppe in Stellung  $\alpha$  völlig verloren.

Dabei scheint uns wesentlich, dass die Strahlenschutzwirksamkeit der substituierten Oxyindolderivate keine strenge Parallelität zu deren pharmakologischem Charakter aufweist<sup>10</sup>. Dies gilt insbesondere auch für die quantitative Wirkung der von uns verwendeten Substanzen am isolierten Rattenuterus<sup>11</sup>.

Unsere Befunde scheinen geeignet, den strahlenbiologischen Wirkungsmechanismus des Serotonins genauer zu definieren. Wir werden darüber andernorts im Rahmen weiterer experimenteller Ergebnisse berichten.

*Summary.* Mice receiving a lethal dose of whole body irradiation are protected by 5-methoxy-tryptamine or 5-hydroxy- $\omega$ -N,N-monomethyltryptamine to the same extent as by serotonin. Other derivatives of oxytryptamine have only slight or no protective properties against irradiation.

P. DUKOR und R. SCHUPPLI

*Dermatologische Universitätsklinik Basel, 16. März 1961.*

<sup>10</sup> J. R. VANE, Brit. J. Pharmacol. 14, 87 (1959). — M. J. GREENBERG, Brit. J. Pharmacol. 15, 375 (1960). — H. WEIDMANN und A. CERLETTI, Helv. physiol. Acta 18, 174 (1960).

<sup>11</sup> M. TAESCHLER, persönliche Mitt.

Catalase Synthesis and Destruction in Starvation<sup>1</sup>

In starvation<sup>2</sup> and in the cachexia of the tumor-bearing host<sup>3,4</sup> there is a marked reduction in many of the proteins of the various organs and tissues of the body. Biochemists have been intrigued by this observation but have lacked specific tools with which to elucidate the mechanism by which such reduction takes place, namely whether it results from an increased rate of breakdown or a decreased rate of synthesis of the respective proteins.

Methods have been developed recently in our laboratory<sup>5,6</sup> for determining in the living animal the rates of synthesis and destruction of a single protein, the enzyme

catalase. The methods are based on the use of one of two drugs, namely 3-amino-1,2,4-triazole (AT) and allylisopropylacetamide (AIA). AT acts by irreversibly inhibiting

<sup>1</sup> Presented in part at the Fifth International Congress on Nutrition, Washington (D.C.) September 1960.

<sup>2</sup> L. L. MILLER, J. biol. Chem. 172, 113 (1948).

<sup>3</sup> J. P. GREENSTEIN, *Biochemistry of Cancer* (Academic Press, Inc., New York 1954).

<sup>4</sup> M. RECHCIGL, Jr., F. GRANTHAM, and R. E. GREENFIELD, Cancer Res. 21, 238 (1961).

<sup>5</sup> V. E. PRICE and M. RECHCIGL, Jr., Fed. Proc. 19, 49 (1960).

<sup>6</sup> V. E. PRICE, M. RECHCIGL, Jr., and R. W. HARTLEY, Jr., Nature 189, 62 (1961).