

## Beitrag zur Klärung der Ursachen der Anreicherung von Caesium-137 im Organismus

Caesium-137 gehört zu den langlebigen Spaltprodukten, die bei der Kernspaltung entstehen. Als Folge der seit 1952 in der Atmosphäre durchgeführten nuklearen Explosionen ist es in nachweisbaren Mengen im Menschen vorhanden<sup>1</sup>. Nach Untersuchungen von MILLER und MARINELLI<sup>2</sup>, MCNEILL und TROJAN<sup>3</sup> und ONSTEAD, OBERHAUSEN und KEARY<sup>4</sup> wird es sogar gegenüber dem chemisch ähnlichen Kalium im erwachsenen Menschen angereichert. Diese Autoren bestimmten das Verhältnis Caesium/Kalium in der Nahrung und im Menschen und fanden, dass dieses Verhältnis im Menschen um den Faktor 3 höher liegt als in der Nahrung.

Es liegt nahe, daran zu denken, dass die Zellmembran für eine bevorzugte Anreicherung von Caesium verantwortlich ist. Die Versuche von TOSTESON und DUNKHAM<sup>5</sup> sowie LOVE und BURCH<sup>6</sup> am Erythrocyten und die von BOLINGBROKE, HARRIS und SJODIN<sup>7</sup> am Kaltblütermuskel besagen zwar, dass Caesium 5 mal langsamer aufgenommen wird als Kalium, sie lassen aber nicht den Schluss zu, dass Caesium nicht bevorzugt angereichert wird, da Messungen über die Caesium-Abgabe im Vergleich zum Kalium noch fehlen.

Wir untersuchten deshalb gleichzeitig In- und Efflux von Kalium und Caesium am Kaninchenerthyrocyten, der ein übersichtliches und gut zu handhabendes Versuchsobjekt darstellt. Die Kaliumanreicherung und die damit in Zusammenhang stehenden Vorgänge sind weitgehend analysiert. Die anderen Körperzellen unterscheiden sich in dieser Hinsicht nur quantitativ. Der aktive und der passive Anteil des Kationenfluxes durch die Membran kann mit Hilfe von Ouabain leicht unterschieden werden<sup>8-12</sup>.

Zur Bestimmung des *Influxes* wurden Ansätze von 5 ml defibriniertem Kaninchenblut nach Zusatz von  $^{42}\text{K}$  und  $^{137}\text{Cs}$  bei 37°C inkubiert.  $^{42}\text{K}$  und  $^{137}\text{Cs}$  wurden in 0,05 ml einer Lösung zugegeben, die durch Beimischen von trügerfreiem  $^{137}\text{Cs}$ -Chlorid zu einer isotonen  $^{42}\text{K}$ -Kaliumchloridlösung hergestellt war. Die natürlichen Kalium- und Caesumkonzentrationen des Serums wurden dadurch nur unwesentlich verändert. Nach 20, 60 und 120 min wurden Proben von 1 ml entnommen. Die darin enthaltenen Erythrocyten wurden 4 mal mit eiskalter isotoner NaCl-Lösung gewaschen und anschliessend ihr Gehalt an  $^{42}\text{K}$  und  $^{137}\text{Cs}$  in einem Bohrlochkristall mit einem Multichannel-Analysator bestimmt.

Zur Bestimmung des *Effluxes* wurden Erythrocyten in analoger Weise mit  $^{42}\text{K}$  und  $^{137}\text{Cs}$  vorinkubiert, 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und anschliessend in inaktivem Serum suspendiert. Nach Reinkubation bei 37°C wurde wie oben weiterverfahren.

Das in das Serum abgegebene  $^{42}\text{K}$  und  $^{137}\text{Cs}$  wurde bestimmt. In Parallelansätzen wurde bei In- und Effluxversuchen 50 µg Ouabain in 0,1 ml physiologischer Kochsalzlösung mit 5% Alkohol gelöst zugegeben.

Der Kalium- und Caesiumflux zeigte in unseren Versuchen von 20 bis 120 min einen linearen Verlauf. Um die Bewegung beider Ionen direkt miteinander vergleichen zu können, wurden die Durchtrittskonstanten für  $^{42}\text{K}$  und  $^{137}\text{Cs}$  errechnet. Die Tabelle zeigt, dass der Influx für Kaliumionen 4,5 mal höher und der Efflux nur 1,55 mal höher ist als für Caesiumionen. Der für den Influx gewonnene Wert stimmt gut mit den Angaben von TOSTESON und DUNKHAM<sup>6</sup>, BOLINGBROKE, HARRIS und SJODIN<sup>7</sup> und LOVE und BURCH<sup>6</sup> überein.

Ouabain hemmt die Kaliumaufnahme; sie beträgt nur noch 1/15 der Norm. Der Cs-Influx dagegen wird nur auf 1/6 herabgesetzt. Daraus aber auf eine geringere Hemmbarkeit des «Caesium-transportierenden Systems» zu schliessen wäre falsch. Die Kaliumpumpe, die auch für den Caesiumtransport verantwortlich sein dürfte, wird durch die angewandte Ouabainkonzentration vollständig gehemmt. Der restliche Anteil des Influxes entspricht in seiner Höhe dem Efflux, d.h. dem nicht aktiven Teil des Durchtritts. So betrachtet wird auch der Caesiumtransport gleichermaßen vollständig blockiert, d.h. auch hier bleibt vom Influx unter Ouabain nur noch der passive Anteil übrig.

Die Versuche zeigen, dass der Influx von Kalium 4,5 mal grösser als derjenige von Caesium ist, während der Efflux nur um den Faktor 1,5 höher liegt. Aus diesen Werten kann nun auf die Verteilung von Kalium und Caesium nach Erreichen des Gleichgewichtes zwischen Serum und Erythrocyten geschlossen werden. Für den Fall des Gleichgewichtes gilt die Beziehung:

<sup>1</sup> C. E. MILLER und L. D. MARINELLI, Science 124, 122 (1956).

<sup>2</sup> C. E. MILLER und L. D. MARINELLI, Report Argonne National Laboratory 5755, 47 (1957).

<sup>3</sup> K. G. MCNEILL und O. A. D. TROJAN, Health Physics 4, 109 (1960).

<sup>4</sup> C. O. ONSTEAD, E. OBERHAUSEN und F. V. KEARY, Science 137, 508 (1962).

<sup>5</sup> D. C. TOSTESON und E. T. DUNKHAM, Fed. Proc. 13, 523 (1954).

<sup>6</sup> W. D. LOVE und G. E. BURCH, J. lab. clin. Med. 41, 351 (1953).

<sup>7</sup> V. BOLINGBROKE, E. J. HARRIS und R. A. SJODIN, J. Physiol. 157, 289 (1961).

<sup>8</sup> H.-J. SCHATZMANN, Helv. physiol. pharmacol. Acta 11, 346 (1953).

<sup>9</sup> I. M. GLYNN, J. Physiol. Lond. 128, 56P (1955).

<sup>10</sup> A. K. SOLOMON, TH. J. GILL und G. L. GOLD, J. gen. Physiol. 40, 327 (1956).

<sup>11</sup> K. PFLEGER, W. RUMMEL, E. SEIFEN und J. BALDAUF, Med. exp. 5, 473 (1961).

<sup>12</sup> K. PFLEGER, W. FORTH und W. RUMMEL, Vortrag auf der 27. Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft in Wien (1962).

### Kalium- und Caesiumflux am Erythrocyten

|           |                                 | Durchtrittskonstante für Influx ( $k_I$ ) |                     | K/Cs                | Durchtrittskonstante für Efflux ( $k_E$ ) |                     | K/Cs                |      |
|-----------|---------------------------------|---|---------------------|---------------------|---|---------------------|---------------------|------|
|           |                                 | $^{42}\text{K}$                           | $^{137}\text{Cs}$   |                     | $^{42}\text{K}$                           | $^{137}\text{Cs}$   |                     |      |
| Kontrolle | $n = 12$                        | $0,5732 \pm 0,1032$                       | $0,1270 \pm 0,0166$ | 4,52                | $0,0316 \pm 0,0057$                       | $0,0204 \pm 0,0075$ | 1,55                |      |
| Ouabain   | $1,36 \times 10^{-5} \text{ m}$ | $n = 12$                                  | $0,0336 \pm 0,0072$ | $0,0236 \pm 0,0021$ | 1,42                                      | $0,0365 \pm 0,0055$ | $0,0236 \pm 0,0055$ | 1,54 |

$k_I = I/cM$ ;  $k_E = E/cZ$ ;  $k_I$  Durchtrittskonstante für den Influx;  $I$  aufgenommenes Kalium bzw. Caesium in  $\mu\text{m}$  pro ml Zellvolumen und Stunde;  $cM$  Kalium bzw. Caesium im Suspensionsmedium in  $\mu\text{m}$  pro ml;  $k_E$  Durchtrittskonstante für den Efflux;  $E$  abgegebenes Kalium bzw. Caesium in  $\mu\text{m}$  pro ml Zellvolumen und Stunde;  $cZ$  Kalium bzw. Caesium in den Zellen in  $\mu\text{m}$  pro ml.

$$c_M \times k_I = c_Z \times k_E$$

oder

$$\frac{c_Z}{c_M} = \frac{k_I}{k_E}$$

Das Verhältnis  $k_I/k_E$  ist für Kalium 3 mal grösser als für Caesium. Das bedeutet, dass Caesium in der Zelle entsprechend weniger angereichert wird als Kalium.

Demnach ergeben unsere Versuche, dass Caesium zwar wie Kalium durch eine Ouabain-empfindliche Pumpe in den Zellen angereichert wird, jedoch ist seine Anreicherung geringer als diejenige von Kalium. Daher kann die am Gesamtorganismus gefundene, gegenüber dem Kalium bevorzugte Anreicherung des Caesiums nicht durch den Austausch zwischen Serum und Zelle erklärt werden. In weiteren Untersuchungen soll deshalb die Ausscheidung dieser beiden Kationen miteinander verglichen werden.

**Summary.** (1) In rabbit erythrocytes, the rate constant of the influx of potassium is 4.5 times higher than that of cesium ions. The efflux of potassium is 1.5 times higher. (2) The cesium transport into the cells is completely inhibited by  $1.36 \times 10^{-5}$  m ouabain, a concentration which also blocks the potassium transport. (3) It is calculated that cesium accumulates 3 times less than potassium within the red blood cells.

W. FORTH, E. OBERHAUSEN,  
K. PFLEGER und G. WESKE

*Institut für Biophysik und Pharmakologisches Institut der Universität des Saarlandes, Homburg (Saar, Deutschland), 30. August, 1962.*

### The Response of Male and Female Rats with Hypothalamic Lesions to Low and High Environmental Temperatures<sup>1,2</sup>

The role of the hypothalamus in the regulation of body temperature has been known since the early work of ISENSCHMID and SCHNITZLER<sup>3</sup>. RANSON et al.<sup>4-7</sup> have elucidated the role of certain hypothalamic areas in the maintenance of body temperature under exposure to hot and cold environments. It is generally agreed that the anterior hypothalamus is associated with parasympathetic autonomic functions and that destruction here results in inability to regulate against heat—'heat dissipating center'. The posterior hypothalamus is associated with sympathetic autonomic functions, and destruction here results in inability to regulate against cold—'heat preservation center'. The response of animals with hypothalamic destruction to high and low environmental temperatures may depend also on the time interval between operation and test<sup>4</sup>.

The animals reported here were used initially for a study concerning the effects of hypothalamic lesions in weanling rats on subsequent growth and maturity. The present note deals with the response of these hypo-

thalamic-lesioned animals to low and high environmental temperatures at approximately 118 days of life. Both male and female weanling rats received bilateral electrolytic lesions at various loci within the hypothalamus at the age of 25 days with the use of a Horsley-Clarke stereotaxic instrument. Their response to heat and cold stress was tested roughly 93 days later. All animals were housed in individual cages in a room maintained at 24°C with 12 h light and 12 h dark. A synthetic high carbohydrate diet which yielded 4.2 calories/g and water were available *ad libitum*. Rectal temperatures were recorded with a Tele-thermometer (Yellow Springs Instrument Company Inc.); in all cases the recording thermometer was inserted into the rectum for a distance of 5 cm.

(a) *The response of hypothalamic-lesioned and control rats to a cold environment.* On the 118th day of life the rectal temperatures of both male and female experimental and control rats were recorded and the animals placed in a room maintained at -10°C. Temperatures were again recorded 1 h after the beginning of cold stress and 1 h after removal from the cold room. The results obtained are shown in the Table. There was little difference in the mean rectal temperatures between any of the experimental groups and the control group at 24°C. However, male rats with lesions in the arcuate and mamillary regions did show slightly higher mean temperatures. Exposure of male rats to -10°C for 1 h had little effect on rectal temperature, with the exception of

| Location of lesions | No. | Rectal temperature   |                    |                         |
|---------------------|-----|----------------------|--------------------|-------------------------|
|                     |     | Before cold exposure | After 1 h at -10°C | 1 h after cold exposure |
| Male controls       | 24  | 37.7 ± 0.12*         | 37.2 ± 0.21        | 37.7 ± 0.22             |
| Ventromedial N.     | 4   | 38.1 ± 0.40          | 37.7 ± 0.47        | 38.2 ± 0.14             |
| Premammillary N.    | 3   | 37.8 ± 0.17          | 37.5 ± 0.17        | 38.8 ± 0.17             |
| Dorsomedial N.      | —   | —                    | —                  | —                       |
| Arcuate N.          | 10  | 38.4 ± 0.13          | 37.4 ± 0.26        | 38.3 ± 0.11             |
| Mammillary N.       | 3   | 38.5 ± 0.39          | 37.7 ± 0.31        | 37.9 ± 0.38             |
| Female controls     | 18  | 38.4 ± 0.24          | 36.1 ± 0.43        | 38.8 ± 0.09             |
| Ventromedial N.     | 5   | 37.7 ± 0.29          | 37.4 ± 0.62        | 38.7 ± 0.10             |
| Premammillary N.    | 6   | 38.0 ± 0.19          | 35.9 ± 1.43        | 37.9 ± 0.51             |
| Dorsomedial N.      | 2   | 37.8 ± 0.20          | 34.8 ± 2.96        | 37.7 ± 0.85             |
| Arcuate N.          | 3   | 38.1 ± 0.00          | 33.2 ± 6.29        | 37.4 ± 0.68             |
| Mammillary N.       | 6   | 38.1 ± 6.43          | 36.0 ± 1.01        | 38.5 ± 0.24             |

\* mean ± S.E.M.

<sup>1</sup> This investigation was supported by grants from the Medical Research Council of Canada and the National Science Foundation, U.S.A.

<sup>2</sup> In part taken from a thesis submitted to the faculty of graduate studies, Univ. of Western Ontario, London (Canada) and in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy (1961).

<sup>3</sup> R. ISENSCHMID and W. SCHNITZLER, Arch. exp. Path. Pharmacol. 76, 202 (1914).

<sup>4</sup> G. CLARK, H. W. MAGOUN, and S. W. RANSON, J. Neurophysiol. 2, 61 (1939).

<sup>5</sup> S. W. RANSON, C. FISHER, and W. R. INGRAM, Arch. Neurol. 38, 445 (1937).

<sup>6</sup> S. W. RANSON and H. W. MAGOUN, Ergebn. Physiol. Biol. Chem. exp. Pharmakol. 41, 56 (1939).

<sup>7</sup> S. W. RANSON, Res. Publ. Assoc. Res. Nervous Mental Disease 20, 342 (1940).