

In der Abb. 6 ist auf der Abszisse die Versuchsdauer, auf der Ordinate der Anteil am Gleichgewicht in Prozenten aufgetragen.

Die  $^{90}\text{Sr}$ -Konzentration des eigenen Versuchs wurde in pC  $^{90}\text{Sr}/\text{g}$  Asche umgerechnet. Die Gleichgewichtseinstellung des Sr im Skelett scheint danach außer vom Alter auch von der Trägermenge abhängig zu sein.

Das maximale Aufnahmevermögen für Sr (bezogen auf Skelettasche) beträgt nach SCHMID: 9,76% (Compacta) und 10,7% (Spongiosa) bei heranwachsenden und 3,02 und 4,64% bei erwachsenen Weibchen.

Anschrift der Verfasser:

Dr. M. FINGERHUT und Prof. Dr. Dr. K. LANG, Physiolog.-Chem. Institut der Universität, 6500 Mainz

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

## Zum Verhalten von $^{90}\text{Sr}$ im chronischen Fütterungsversuch

### Teil II\*)

Von M. FINGERHUT und K. LANG

Mit 2 Abbildungen und 3 Tabellen

(Eingegangen am 1. Juli 1966)

#### 6. Diskriminierung gegen $^{90}\text{Sr}$

In der Tab. 1 ist der Quotient

$$\frac{\text{SE (Skelett)}}{\text{SE (Futter)}} \cdot 100$$

für die Versuchsgruppen aller fünf Generationen als Funktion der Zeit eingetragen. Aus den in der Tabelle wiedergegebenen Werten kann man ersehen, daß die Diskriminierung gegen  $^{90}\text{Sr}$  unabhängig vom Geschlecht der Tiere und in dem untersuchten Bereich unabhängig von der Höhe der Kontamination ist. Der von uns gefundene Wert für die OR steht in guter Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur.

In der 1. Generation erreichen die Skelettwerte 20–21% der Futterkontamination; mit fortschreitender Versuchsdauer (bis 72 Wochen) sinkt die Konzentration im Mittel um 2–3%.

Die Tiere der 2.–5. Generation haben mit Beginn der Einzelfütterung (4 Wochen Lebensalter) beträchtlich höhere Konzentrationen als sie in der 1. Generation im Gleichgewicht gemessen wurden (31–44% gegenüber 21%). Diese Erhöhung der SE-Werte ist in dem Zeitraum vom Beginn der Skelettmineralisierung (im letzten Drittel des embryonalen Stadiums) bis zum Ende der 4. Lebenswoche eingetreten. In dieser Zeit muß das Verhältnis des im Skelett eingebauten  $^{90}\text{Sr}$  zum Ca höher gewesen sein, als es dem im Gleichgewicht gemessenen OR-Wert von 0,21 entspricht. Daraus folgt, daß das

\*) Teil I: Z. Ernährungswiss. 7, 68 (1966).

Diskriminierungsvermögen der wachsenden Jungtiere in dem entscheidenden Skelettbildungsstadium nicht voll ausgebildet sein kann.

*Tabelle 1.*  
Skelettkontamination in Prozent der Futterkontamination (OR) als Funktion der Zeit

Generation	Lebensalter (Wochen)	Versuchsgruppe A		Versuchsgruppe B	
		♀ %	♂ %	♂ %	♀ %
1.	4		Fütterungsbeginn		
	12		20 ± 2		20 ± 1
	16	21 ± 2		21 ± 1	
	20		21 ± 2		20 ± 1
	24	20 ± 2		21 ± 1	
	28		19 ± 2		18 ± 1
	32	20 ± 2		19 ± 1	
	36		21 ± 2		18 ± 1
	40	20 ± 2		19 ± 1	
	48	16 ± 2	16 ± 2	18 ± 1	18 ± 1
	72	17 ± 2	17 ± 2	19 ± 1	19 ± 1
2.	4	39 ± 4	39 ± 4	31 ± 2	31 ± 2
	8		36 ± 4		33 ± 2
	12	30 ± 3		28 ± 1	
	16		26 ± 3		25 ± 2
	20	26 ± 3		24 ± 1	
	24		24 ± 2		23 ± 1
	28	24 ± 2		23 ± 1	
	32		25 ± 3		22 ± 1
	37	21 ± 1		22 ± 1	
3.	4	44 ± 4	42 ± 4	31 ± 2	31 ± 2
	65	21 ± 2	24 ± 2	19 ± 1	20 ± 1
4.	31	24 ± 2	24 ± 2	23 ± 1	21 ± 1
	45	23 ± 2	24 ± 2	19 ± 1	21 ± 1
5.	6,4	—	—	33 ± 2	31 ± 2
	7,3	—	—	33 ± 2	30 ± 2
	10,0	—	—	29 ± 1	27 ± 1
	12,6	—	—	27 ± 1	27 ± 1
	15,5	—	—	24 ± 1	24 ± 1

SE Futter = 140 für die Gruppe A und 350 für die Gruppe B.

Dies bestätigt auch der vorher erwähnte Kurzzeitversuch, bei dem an heranwachsende weibliche Sprague Dawly-Ratten der ersten Versuchsgeneration Futter der Gruppe B mit 350 pC  $^{90}\text{Sr}/\text{g Ca}$  verfüttert wurde. In der Versuchszeit von 50 Tagen sank die OR von 0,34 auf 0,21 ab, wie aus der Tab. 2 zu ersehen ist.

#### 7. Prozentuale Retention

Das Maß ist der im Gesamtskelett retinierte prozentuale Anteil des mit der Nahrung zugeführten Strontiums.

Tabelle 2. Diskriminierung gegen  $^{90}\text{Sr}$  bei heranwachsenden Tieren

Versuchsintervall (Tage)	Ca-Zuwachs (mg)	$^{90}\text{Sr}$ -Zuwachs (pC)	SE <sup>1)</sup> Zuwachs	OR
0– 2	41,2	4,85	118	0,34
2– 4	40,3	4,51	112	0,32
4– 6	39,4	4,15	105	0,30
6– 8	38,6	3,83	99	0,28
8–10	37,8	3,62	96	0,27
10–12	37,1	3,44	93	0,27
12–14	36,4	3,25	89	0,25
14–16	35,6	3,10	87	0,25
16–18	34,8	3,01	86	0,25
18–20	34,0	2,91	86	0,25
20–25	81,7	6,85	84	0,24
25–30	77,3	6,30	82	0,23
30–35	73,1	5,86	80	0,23
35–40	69,2	5,46	79	0,23
40–45	65,6	5,09	78	0,22
45–50	62,5	4,73	76	0,22
50–55	59,3	4,41	74	0,21

<sup>1)</sup> SE = Strontium-Einheiten = pC  $^{90}\text{Sr}/\text{g Ca}$ . SE im B-Futter: 350 pC  $^{90}\text{Sr}/\text{g Ca}$ .

Trägt man die Retentionsänderung gegen das Lebensalter im halblogarithmischen Maßstab auf, erhält man abfallende Kurven, die graphisch analysiert wurden. Es ergaben sich jeweils zwei Geraden für die 1. und 2. Generation, nach denen man schließen kann, daß die Retention in den Generationen gleichsinnig abnimmt und von mindestens zwei Einflüssen gesteuert wird, einer bewirkt das rasche Absinken der Retention bei den heranwachsenden Tieren bis etwa zur 11. Lebenswoche, anschließend ist innerhalb der Fehlergrenze nur noch ein langsamerer Abfall mit einer Halbwertszeit von  $70 \pm 3$  Tagen zu beobachten (Abb. 1). Die zahlenmäßigen Unterlagen findet man in der Tab. 3.

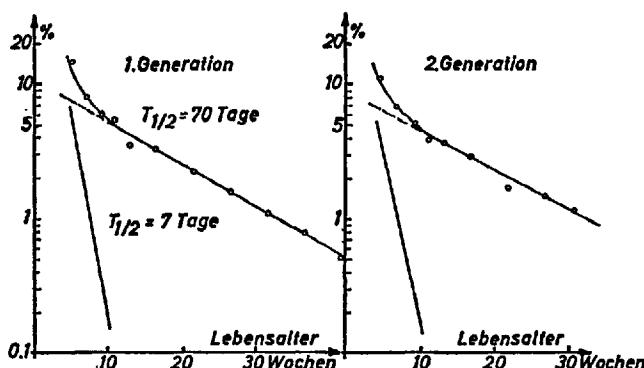


Abb. 1. Retentionsänderung als Funktion des Lebensalters, Versuchsgr. B, weiblich. (Die Retention ist ausgedrückt für den jeweiligen Skeletzzuwachs pro Versuchsintervall als:  $^{90}\text{Sr}$  im Skelett in Prozent des  $^{90}\text{Sr}$ -Angebotes im Futter)

Tabelle 3.  $^{90}\text{Sr}$ -Retention in Prozent der Gesamtgabe, Versuchsgruppe B, weibliche Tiere

Lebens- alter (Wochen)	1. Generation			2. Generation			Retention %
	$^{90}\text{Sr}^1$ (pC)	$^{90}\text{Sr}^1$ (pC)	Retention %	$^{90}\text{Sr}^1$ (pC)	$^{90}\text{Sr}^1$ (pC)	$^{90}\text{Sr}^1$ (pC)	
4	0	0	0	2)	42	0	0
6	186	28	15	189	63	21	11
8	423	47	11	436	80	38	8,3
10	685	63	9,2	712	94	52	7,3
12	964	78	8,1	1030	106	64	6,2
14	1250	88	7,0	1300	116	74	5,7
19	1860	108	5,8	2000	136	94	4,7
24	2500	122	4,9	2690	148	106	3,9
29	3130	132	4,2	3370	158	116	3,4
32				3790	163	121	3,2
34	3700	138	3,7				
39	4360	143	3,3				
44	4990	146	2,9				
Retentionsänderung als Funktion des Lebensalters							
4- 6	186	28	15	189	21	—	11
6- 8	237	19	8,0	247	17	—	6,9
8-10	262	16	6,1	276	14	—	5,1
10-12	279	15	5,4	318	12	—	3,8
12-14	286	10	3,5	270	10	—	3,7
14-19	610	20	3,3	700	20	—	2,9
19-24	640	14	2,2	690	12	—	1,7
24-29	630	10	1,6	680	10	—	1,5
29-32				420	5	—	1,2
29-34	570	6	1,1				
34-39	660	5	0,8				
39-44	630	3	0,5				

1) Angebot im Futter.

2)  $^{90}\text{Sr}$  im Gesamt-Skelett.

3) Die Futteraufnahme vor dem Setzen in Einzelkäfige kann nicht ermittelt werden.

4) Die Anfangskontamination von 42 pC/Tier wurde abgezogen.

### 8. Strahlendosis

Nach dem  $^{90}\text{Sr}$ -Gehalt pro Tier wird eine Abschätzung der Strahlendosis durchgeführt. Unter Dosis versteht man die vom Gewebe absorbierte Strahlenenergie, definiert als die Menge einer Röntgen- oder  $\gamma$ -Strahlung, die pro Gramm trockener Luft unter Normalbedingungen die gleiche Zahl positive und negative Ionen mit je einer absoluten elektrostatischen Ladungseinheit erzeugt, das sind  $1,61 \cdot 10^{12}$  Ionenpaare. Das entspricht einer Energie von 84 erg/g Luft oder 93 erg/g Wasser. Daraus sind als Einheiten abgeleitet:

$$1 \text{ rad (Röntgen absorbiert)} = 100 \text{ erg/g Material.}$$

Um die Wirkung anderer Strahlenarten erfassen zu können, hat man das Röntgenäquivalent definiert als die Wirkung einer beliebigen Strahlenart mit den Einheiten:

$$\begin{aligned}1 \text{ rep (physikalisches Röntgenäquivalent)} &= 93 \text{ erg/g Gewebe} \\1 \text{ rem (Röntgenäquivalent Mensch)} &= 1 \text{ rad} \cdot \text{RBW}\end{aligned}$$

RBW (ein Faktor, der die relative biologische Wirksamkeit der einzelnen Strahlenarten berücksichtigt) ist für Röntgen-,  $\gamma$ -,  $\beta^-$ - und  $\beta^+$ -Strahlen etwa 1; für  $n$ -,  $p$ -,  $\alpha$ - etwa 10 und für Rückstoßkerne etwa 20, d. h. daß z. B. für  $\beta$ -Strahlung 1 rad = 1 rem gesetzt werden kann, für schwere Rückstoßkerne ist 1 rad = 20 rem äquivalent.

Die Dosisleistung wird als rem (oder mrem) pro Zeiteinheit ausgedrückt.

Zur Abschätzung der Skelettdosis werden folgende Annahmen gemacht:

1. Beim Menschen erzeugt 1  $\mu\text{C}$   $^{90}\text{Sr}$  in 7000 g Knochen gleichmäßig verteilt (= 0,14 nC  $^{90}\text{Sr}/\text{g}$  Knochen) eine Dosisleistung von 5,8 mrem/Tag (7, 18) im Knochen; im Knochenmark liegen die Werte bei ein Drittel bis ein Viertel der Belastung.
2. Durch örtliche Konzentration von Radiostrontium oder geometrische Verstärkung kann sich die Strahlendosis in mikroskopischen Bereichen auf das 10–100fache erhöhen [ENGSTRÖM und Mitarb. (7)].
3. Das Skelett des Standardmenschen (70 kg) enthält 1000 g Ca. Dann entspricht die in 1. angegebene  $^{90}\text{Sr}$ -Menge ( $1 \mu\text{C}/1000 \text{ g Ca}$ ) = 1000 SE.
4. Die für den Menschen angenommene Absorption wird auf die Versuchsratte übertragen. Aus dem Vergleich der Reichweite der  $\beta^-$ -Strahlung von  $^{90}\text{Sr}$  und  $^{90}\text{Y}$  [ENGSTRÖM u. Mitarb. (7)] und den Dimensionen des Rattenskeletts ist jedoch zu schließen, daß nur ein Teil der ausgesandten Strahlung im Gewebe absorbiert wird.

Wir führen die Schätzung der Strahlendosis unter Annahme einer gleichmäßigen Verteilung des  $^{90}\text{Sr}$  im Skelett durch und zunächst unter der Annahme, daß im Rattenskelett die gleiche Energieabsorption stattfindet wie im menschlichen Skelett.

Nach 1. ergibt sich eine Dosisleistung bei 1 pC  $^{90}\text{Sr}/\text{g}$  Knochen (Ratte) zu:

$$1 \text{ pC } ^{90}\text{Sr}/\text{g Knochen} = 0,041 \text{ mrem/Tag}$$

Die so erhaltenen Werte sind Maximalwerte bei gleichmäßiger Verteilung des  $^{90}\text{Sr}$  im Skelett. Wenn man nach 4. eine geringere Energieabsorption im Rattenskelett annimmt – wir ziehen eine Absorption von maximal 50% in Erwägung –, so erniedrigt sich die mittlere Skelettdosis z. B. auf die Hälfte. Nach 2. kann aber in Mikrobereichen eine Erhöhung stattfinden, die wir bis zum zehnfachen der mittleren Skelettdosis abschätzen, da nach der langen Fütterungsduer zu erwarten ist, daß sich im Skelett mit fortschreitender Versuchsdauer eine Gleichgewichtsverteilung des  $^{90}\text{Sr}$  einstellt und nur noch geometrische Faktoren eine Erhöhung der lokalen Strahlendosis bewirken.

In der Abb. 2 ist die berechnete Strahlendosis mit fortschreitender Versuchsdauer, bezogen auf das Frischgewicht, wiedergegeben. Da zwischen den Männchen und Weibchen keine Diskriminierungsunterschiede gemessen wurden, ist die Dosis mrem im Knochen für beide Geschlechter gleich.

#### 9. Weitere Befunde

Die histologische Untersuchung der Organe der mit  $^{90}\text{Sr}$  gefütterten Tiere ergab keinen Einfluß der Kontamination. Ebenso ergab sich kein Unterschied

in der Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl und dem Differentialblutbild zwischen der Kontrollgruppe und den Versuchsgruppen [GRIEM (10)]. Zupfpräparate des Knochenmarks zeigten ebenfalls keinen Unterschied zwischen Kontrollgruppe und Versuchsgruppen<sup>1)</sup>.

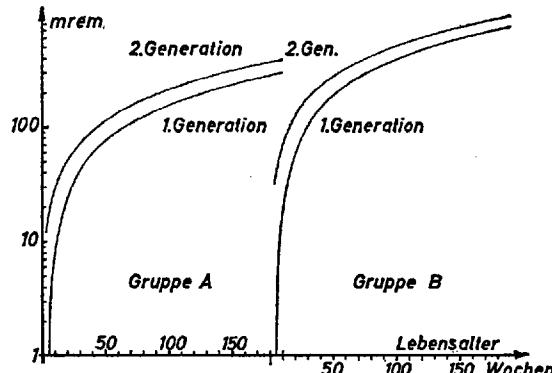


Abb. 2. Summierte Strahlendosis im Skelett in Abhängigkeit vom Lebensalter

Untersuchungen der Leberfunktion mit Bromsulfphthalein ergaben eine geringfügige Erhöhung der Retention. Die Erhöhung der Retention erwies sich als abhängig von der Höhe der Kontamination und der Versuchsdauer. Sie war jedoch unabhängig von der Generation [CZOK und LANG (6)].

#### IV. Diskussion

Gegenstand unserer Untersuchung ist die Einwirkung und Verteilung niedriger Dosen  $^{90}\text{Sr}$  (im Gleichgewicht mit  $^{90}\text{Y}$ ) bei peroraler Dauerzufuhr über mehrere Generationen.

Aus der Analyse des  $^{90}\text{Sr}$ -Gehaltes im Skelett der 1. Versuchsgeneration kann die rasche Einstellung des Gleichgewichtes zwischen Zufuhr und Retention bei heranwachsenden Tieren entnommen werden, wobei die  $^{90}\text{Sr}$ -Aktivität auf das Skelettkalzium bezogen ist. Das Gleichgewicht ist nach 8 Versuchswochen eingestellt. Die gemessenen Gleichgewichtswerte liegen bei 28 SE (Versuchsgruppe A) und 71 SE (Versuchsgruppe B), das entspricht einem OR von  $0,21 \pm 0,02$  (10%).

Damit liegt die Skelettkontamination im Bereich der von der Internationalen Kommission zum Schutz gegen radioaktive Strahlung (ICRP) für den Bevölkerungsdurchschnitt empfohlenen MZK von 67 SE. Die Kommission empfiehlt weiter, daß kein Angehöriger der Normalbevölkerung mehr als das Dreifache dieser Konzentration (200 SE) im Skelett retiniert haben soll. Die aus dieser Skelettkontamination resultierenden Dosisraten werden mit 180 und 540 mrem pro Jahr angegeben; die Werte im Knochenmark mit ein Drittel dieser Werte.

Die Frage, ob bei diesen Konzentrationen und der daraus resultierenden Strahlendosis im Organismus Effekte auftreten, wurde bisher noch nicht untersucht.

<sup>1)</sup> Wir danken Herrn Dr. FRIEDRICH (1. Med. Klinik der Universität Mainz) für diese Untersuchung.

Hierbei wird die Frage berührt, ob es für somatische Schäden einen Schwellenwert gibt, unterhalb dem der Organismus fähig ist, auftretende Schäden selbst zu beheben, ohne daß nach Außen erkennbare Effekte zu beobachten sind. Die große Schwierigkeit solcher Untersuchungen liegt darin, daß die Schädigung so klein sein kann, daß die Effekte sich dem Nachweis entziehen und innerhalb der biologischen Streubreite liegen. Das bedingt den Einsatz großer Tierkollektive und die sorgfältige Einhaltung der gewählten Versuchsbedingungen.

Für Sr ist das Skelett kritisches Organ. Daher sind dort bei einer Dauerbelastung durch die vom Strontium und Yttrium ausgehende ionisierende Strahlung bevorzugt Einwirkungen zu erwarten. Weiterhin können die mit Sr und Y vor der Skelettablagerung in Berührung kommenden Organe beeinflußt werden.

Die Frage wurde auf einem Symposium über Radiostrontium vom 28. bis 31. Oktober 1959 in Bad Kreuznach diskutiert. Die Beiträge sind in der Schriftenreihe des Bundesministers für Atomkernenergie und Wasserwirtschaft, Strahlenschutz, Heft 18, veröffentlicht worden (26).

Aus der Diskussion ging z. B. die Schwierigkeit hervor, wie die MZK berechnet werden soll: Entweder wie bisher aus dem Vergleich mit Radium (hierbei geht die mit einer Unsicherheit belastete RBW der  $\alpha$ -Strahler sowie die umstrittene MZM des Ra ein) oder auf der Grundlage der maximal zulässigen Dosisbelastung für externe Bestrahlung von 300 mrem/Woche. Weiterhin wurde die Notwendigkeit aufgezeigt, die Werte experimentell zu unterbauen.

Wie umstritten die Relation von  $^{90}\text{Sr}$ -Konzentration, Strahlendosis und Schäden ist, zeigt auch der folgende Vergleich [nach CASTER (5)]:

Skelettkonzentration und Strahlendosis (rem)  
Vergleich dreier Abschätzungen

AEC <sup>1)</sup>	SE (Mittel im Skelett) Minn. Rep. <sup>2)</sup>	ENGSTRÖM <sup>3)</sup>	Max. Dosis <sup>4)</sup> (rem) in 20 Jahren	Biologischer Effekt
50 000	7 500	750	2 500	Schwellenwert für Knochenkrebs
10 000	1 500	150	500	Knochenzerstörungen
6 000	900	90	300	50–100%iger Anstieg für Leukämie
2 000	300	30	100	Maximum für gelegentliche Aufnahme
200	30	3	10	Maximum für Gesamtbevölkerung
100	15	1,5	5	entspricht der Belastung durch Umgebungsstrahlung

<sup>1)</sup> 23rd Semiannual Report of AEC, Appendix 13 (Jan. 1958) pp 416–18.

<sup>2)</sup> Minnesota Atomic Development Problems Committee, "Basic Data" (Documents Division, Minnesota State Capitol, 1958).

<sup>3)</sup> ENGSTRÖM, A., BJÖRNERSTEDT, CLEMEDSON, C. and NELSON, A. "Bone and Radiostrontium", (Wiley, 1958).

<sup>4)</sup> Das ist die Dosis in den sog. heißen Stellen im Skelett.

Diese Zusammenstellung setzt eine ungleichmäßige Verteilung der Aktivität im Skelett voraus und eine mögliche Verstärkung der Dosis durch geometrische Effekte.

Die Festlegung einer MZK für  $^{90}\text{Sr}$  wird durch die Frage erschwert, ob die Berechnung auf einer mittleren Dosisleistung im Gesamtskelett oder auf der Dosisleistung in heißen Stellen beruhen soll (7, 18). Sie wird nur experimentell zu klären sein.

Bei unseren Versuchen ist wegen der langen Fütterungszeiten eine gleichmäßige Verteilung im Skelett zu erwarten, so daß dann nur eine geometrisch bedingte Dosiserhöhung zu erörtern ist.

Die Meßwerte zeigen, daß die Konzentration im Skelett (SE) mit fortschreitender Versuchsdauer um etwa 3% sinkt, was auf eine geringe Abreicherung im Skelett hindeutet. Diese muß im Gefolge von Skelettumbildungen auftreten, wenn die SE-Werte im Serum mit zunehmendem Alter infolge fortschreitender Diskriminierung abnehmen (24). Dadurch wird das beim Umbau des Skeletts wieder eingebaute Strontium abgereichert.

Der Anstieg der *spezifischen* Aktivität im Skelett kann durch eine Exponentialfunktion beschrieben werden:

$${}_{1}\text{SE}_t = \text{SE}_m (1 - e^{-0.127 \cdot t})$$

Die Halbwertszeit wurde zu  $5,5 \pm 0,6$  Tagen ermittelt. SCHMIDT und LANG (24) erhielten unter vergleichbaren Versuchsbedingungen bei Gabe von 50 IE Vitamin D<sub>3</sub>/Tag eine Halbwertszeit von  $7 \pm 1$  Tagen.

Zu einer gleichen Funktion kommt SCHMID (23) bei seinen Untersuchungen über das Maximalaufnahmevermögen des Rattenskeletts für Makromengen von Strontium. Die von ihm ermittelte Halbwertszeit beträgt 13,6 Tage. Untersuchungen von SCHMIDT in unserem Institut über den Einfluß verschieden hoher Dosen von stabilem Strontium ergaben, daß die Halbwertszeit dosisabhängig ist. Bei Verfütterung von 4000 ppm Strontium wurde die Halbwertszeit für die Einlagerung in das Skelett zu 18 Tagen bei der Ratte bestimmt.

Die Kapazität zum Einbau von Strontium in das Skelett ist bei wachsenden Tieren zwei- bis dreimal größer als bei Erwachsenen. Das Aufnahmevermögen des Skeletts für Strontium fällt von 9–11% der Knochenasche bei der wachsenden Ratte bis auf 3–5% bei der erwachsenen Ratte und ist etwa gleich der Fraktion des austauschbaren Calciums (23).

Die *Diskriminierung* ist im Bereich von 140 bis 350 pC  $^{90}\text{Sr}/\text{g Ca}$  in der Nahrung unabhängig vom Geschlecht der Tiere, von der Höhe der Kontamination und nur abhängig von Fütterungsdauer und Lebensalter.

In der 1. Generation fanden wir keine Unterschiede in der Kontamination der einzelnen *Skelettfaktionen*: Röhrenknochen, flache Knochen und Wirbelknochen. Dagegen lag in der 2. Generation die Kontamination der Röhrenknochen der weiblichen Tiere um 4–5%, die der männlichen Tiere um 8–9% über dem Skelettmittel.

Die *Gesamtaufnahme* des  $^{90}\text{Sr}$  in das Skelett kann ebenfalls durch eine Exponentialfunktion beschrieben werden. Für die 1. Versuchsgeneration wurde abgeleitet:

$${}^{90}\text{Sr}(\text{pC})_t = {}^{90}\text{Sr}(\text{pC})_{\text{max}} (1 - e^{-0.0119 \cdot t})$$

Die Halbwertszeit beträgt 58 Tage. Demnach stellt sich zwischen Retention und Ausscheidung nach etwa 70 Lebenswochen ein dynamisches Gleichgewicht ein.

Aus der Wachstumskurve für das Skelett ist zu sehen, daß dann auch innerhalb der Fehlergrenze kein weiterer Zuwachs an Skelettsubstanz erfolgt.

Aus der prozentualen täglichen  $^{90}\text{Sr}$ -Retention kann durch Extrapolation gezeigt werden, daß nach 60 Lebenswochen noch 0,1% des täglichen  $^{90}\text{Sr}$ -Angebotes retiniert werden.

Bei der 2. Generation wurde eine Anfangsretention von 11% des täglichen  $^{90}\text{Sr}$ -Angebotes und nach 24 Versuchswochen (28 Lebenswochen) von 1,2% bestimmt.

Bei jedem Generationswechsel ist in unseren Versuchen eine Erhöhung der SE-Werte zu messen. Sie liegen, wenn die Tiere nachfolgender Generationen ein Lebensalter von 4 Wochen erreicht haben, im Mittel doppelt so hoch wie bei den Tieren der 1. Generation. Das entspricht OR-Werten von etwa 0,4. Man kann daraus schließen, daß im Diskriminierungsmechanismus einer oder mehrere Schritte noch nicht ausgebildet sind und damit die Fähigkeit zwischen Strontium und Calcium zu diskriminieren erst erworben werden muß. Hiervon kann z. B. die Nierendiskriminierung betroffen sein.

Die erhöhten SE-Werte fallen exponentiell mit einer Halbwertszeit von 58 Tagen ab und erreichen innerhalb der Versuchsdauer nicht die Werte der 1. Generation. Die Funktion lautet:

$${}^2\text{SE}_t = \text{SE}_m (1 + e^{-0.0118 \cdot t})$$

Die Altersabhängigkeit der Diskriminierung ergibt sich deutlich aus der Untersuchung des Anstiegs der Strontium-Einheiten (SE) in der 1. Generation. Vergleicht man den Ca- und  $^{90}\text{Sr}$ -Zuwachs für Zeitintervalle und berechnet dafür die OR, so läßt sich zeigen, daß diese von 0,34 (0-2 Tage) auf 0,21 (50-55 Tage) absinkt (Tab. 2).

Das zeigt, welche Bedeutung das frühe Wachstumsstadium für die langanhaltende Kontamination des Skeletts hat. Die Erhöhung der SE-Werte bei wachsenden Tieren der 1. Generation erfolgt zehnmal schneller als die Gleichgewichtseinstellung auf das Nahrungsniveau bei der zweiten und den folgenden Generationen. In der Hauptwachstumsperiode und der daraus resultierenden hohen Aktivität der Zellen liegt, wie der Versuch zeigt, auch die Zeitspanne mit der höchsten  $^{90}\text{Sr}$ -Kontamination bezogen auf Ca im Skelett.

Aus der Beobachtung, daß sich die Erhöhung der Aktivität pro Tier nach der 2. Generation nicht weiter fortsetzt, kann auf einen geringen Einfluß der Höhe der Kontamination des mütterlichen Skeletts und einen größeren Einfluß der Nahrungskontamination auf das junge Tier geschlossen werden, bewirkt durch die Altersabhängigkeit des Diskriminierungsvermögens.

Von der 2. bis zur 5. Generation ist die Skelettkontamination der Mutter bei der Paarung und Geburt höher als in der 1. Generation, ohne daß wir dies in einer zusätzlichen Erhöhung beim Jungtier messen konnten.

Die Abnahme der *prozentualen Retention* scheint zwei verschiedenen Exponentialfunktionen zu folgen, wie sich aus der graphischen Analyse im halblogarithmischen Maßstab ablesen läßt. Daraus ergibt sich eine Abnahme mit einer kurzen Halbwertszeit von 7 Tagen, übereinstimmend für die 1. und 2. Generation und ein weiterer Einfluß, der die Abnahme über den Rest der Zeit bis zur Gleichgewichtseinstellung bestimmt mit einer Halbwertszeit von  $70 \pm 3$  Tagen.

Beim Vergleich des *Längenwachstums* zwischen Kontrollgruppe und Versuchsgruppen der 1. und 2. Generation wurde kein Einfluß der  $^{90}\text{Sr}$ -Kontamination festgestellt.

Auch auf die *Skelettdmineralisierung* ist bis zur Kontamination von 71 pC  $^{90}\text{Sr}$  pro g Ca keine Einwirkung zu beobachten. Die Mineralisierung ist mit 67% Aschegehalt nach 25-30 Versuchswochen abgeschlossen.

Hinsichtlich der Versuchsdauer ist zu bemerken, daß die Tiere der 1. Generation mit 4 Lebenswochen in den Versuch genommen und in Einzelkäfige gesetzt wurden. Hier ist die Versuchswochenzahl gleich Lebensdauer minus 4 Wochen. Bei der 2. und den folgenden Generationen wurden die Tiere zwar ebenfalls nach 4 Lebenswochen in Einzelkäfige gesetzt, sie haben jedoch schon in der letzten Woche im Zuchtkäfig neben der Muttermilch Trockenfutter aufgenommen. Um bei Angabe der Versuchsdauer Willkürlichkeiten auszuschalten, wurde für die 2. und die folgenden Generationen bei Vergleichen, wenn es erforderlich war, das Lebensalter herangezogen.

Die *Gewichtszunahme* wird von der  $^{90}\text{Sr}$ -Gabe in dieser Höhe nicht beeinflußt. Dasselbe zeigt auch die *Proteinefficiency*.

Als weiteren Test auf eine mögliche Wirkung der Kontamination mit  $^{90}\text{Sr}$  verwendeten wir das Fortpflanzungsvermögen. Auch hier fanden wir keine Beeinträchtigung mit Ausnahme der Wurfstärke, die bei der Gruppe B zumeist etwas unter derjenigen der Kontrollgruppe lag. Wegen der großen biologischen Streuung, die man bei derartigen Versuchen sieht, wagen wir nicht, einen bindenden Schluß aus der erwähnten Beobachtung zu ziehen.

Drei Generationen (1., 2. und 5. Generation) dienten zur Feststellung der Absterberate. Diese wurde durch die Kontamination des Futters mit  $^{90}\text{Sr}$  in dem von uns gewählten Bereich nicht verändert.

Für die Tiere, welche über die gesamte Lebensdauer beobachtet wurden, haben wir eine Abschätzung der Strahlenbelastung des Skeletts vorgenommen. Als Bezugswert wählten wir die Angabe, daß 1 pC  $^{90}\text{Sr}/\text{g}$  Knochen zu einer Strahlendosis von 0,29 mrem je Woche führt. Dieser Wert wurde unter Berücksichtigung der Strahlenabsorption im Skelett des Menschen festgelegt. Im Knochenmark beträgt die Dosis ein Halb bis ein Drittel der Knochendosis.

Für unsere Ratten führte die Abschätzung der Lebensdauerdosen bei der ersten Generation zu 300 mrem im Skelett für die Versuchsgruppe A und zu 750 für die Versuchsgruppe B. Die entsprechenden Werte für die zweite Generation betragen 390 und 900 mrem im Skelett. Bei Berücksichtigung einer Verstärkung der Strahlendosis aus geometrischen Gründen kann sie in Mikrobereichen bis zu 4-6fachen ansteigen (7).

Für die Auswertung unserer Versuche muß die unterschiedliche Lebensdauer von Mensch und Ratte berücksichtigt werden, die für den Menschen rund das 25fache derjenigen der Ratte beträgt. Bei einer Kontamination des Skeletts wie sie derjenigen der Gruppe B der 2. Generation unserer Ratten entspricht, wäre beim Menschen demnach die Strahlenbelastung des Skeletts nicht 0,9 rem, sondern 22,5 rem im Skelett.

#### *Zusammenfassung*

Im Tierexperiment wird an Sprague Dawley Ratten die Einwirkung und Retention niedriger Dosen  $^{90}\text{Sr}$  über fünf Generationen verfolgt. Das  $^{90}\text{Sr}$  wird (praktisch trügerfrei) per os in zwei Konzentrationen (140 und 350 pC  $^{90}\text{Sr}/\text{g}$  Ca im Futter) verabreicht.

Die Gesetzmäßigkeiten der Ca- und  $^{90}\text{Sr}$ -Retention sowie die Gleichgewichtseinstellung im Skelett werden beschrieben. Der Anstieg der Strontium-Einheiten im Skelett ( $\text{pC } ^{90}\text{Sr/g Ca}$ ) sowie die Kontamination in  $\text{pC } ^{90}\text{Sr/Tier}$  in der 1. Generation erfolgt exponentiell (Halbwertszeiten 5,5 und 58 Tage). Beim Generationswechsel erhöhen sich die SE-Werte (4 Wochen alte Tiere) auf etwa den doppelten Wert der 1. Generation. In den folgenden Generationen ist darüber hinaus keine weitere Erhöhung dieser Werte festzustellen. Der Verlauf der SE-Werte und der Kontamination in  $\text{pC } ^{90}\text{Sr/Tier}$  in der 2. und den folgenden Generationen lässt sich ebenfalls durch Exponentialfunktionen beschreiben (Halbwertszeit für beide Funktionen 58 Tage). Im Diskriminierungsvermögen gegen  $^{90}\text{Sr}$  wurde kein Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt, jedoch ist dieses altersabhängig. Der Diskriminierungsfaktor sinkt von 0,34 – Versuchsbeginn der 1. Generation – auf  $0,21 \pm 0,02$  – im Gleichgewicht –, unabhängig von der Höhe der Kontamination. Die bei der 2. und den folgenden Generationen an 4 Wochen alten Tieren gemessenen Diskriminierungsfaktoren liegen zwischen 0,31 und 0,44.

Kein bemerkenswerter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den Versuchsgруппen wurde bisher bei folgenden Untersuchungen festgestellt: Wachstum, Protein-efficiency, Organgewichte, Fruchtbarkeit, Aufzuchtvermögen für Jungen, Lebensdauer, histologische Untersuchungen der Organe und des Blutes. Auch aus der Untersuchung des Knochenmarks ergaben sich keine Unterschiede zur Kontrollgruppe.

Aus der Skelettkontamination wird die Strahlendosis abgeschätzt. Der Vergleich dieses Tierexperimentes mit den Verhältnissen beim Menschen wird diskutiert.

### Literatur

1. BRYANT, F. J., A. C. CHAMBERLAIN, G. S. SPICER, and M. S. W. WEBB, Brit. Med. J. **1959**, 1371. — 2. BRYANT, F. J., A. C. CHAMBERLAIN, A. MORGAN, and G. S. SPICER, AERE HB/R 2056 (1956). — 3. COMAR, C. L., R. S. RUSSELL, and R. H. WASSERMAN, Science **126**, 485 (1957). — 4. COMAR, C. L., R. H. WASSERMAN, and M. M. NOLD, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **92**, 859 (1956). — 5. CASTER, W. O., Minnesota Chemist **11**, Nr. 2 (1959). — 6. CZOK, G. und K. LANG, Z. Ernährungswiss. **7**, 65 (1966). — 7. ENGSTRÖM, A., R. BJÖRNERSTEDT, C. J. CLEMEDSON, and A. NELSON, "Bone and Radiostrontium" (New York-Stockholm 1958). — 8. FOWLER, E. B., "Radioactive Fallout, Soils, Plants, Food, Man" (Amsterdam, London, New York 1965). — 9. FRESCO, J., E. HARDY, and G. WELFORD, HASL NYO — 4617 (1954). — 10. GRIEM, W. (unveröffentlicht). — 11. HERRMANN, G., Angew. Chem. **71**, 561 (1959). — 12. HUNTER, H. F., and N. E. BALLOU, Nucleonics **9**, C-2 (1951). — 13. KULP, J. L., W. R. ECKELMANN, and A. R. SCHULERT, Science **125**, 219 (1957). — 14. KULP, J. L., and A. R. SCHULERT, Science **136**, 619 (1962). — 15. KULP, J. L., A. R. SCHULERT, and E. J. HODGES, Science **132**, 448 (1960); **129**, 1249 (1959). — 16. KUPRIANOFF, J. und K. LANG, „Strahlenkonservierung und Kontamination von Lebensmitteln“ (Darmstadt 1960). — 17. LIBBY, W. F., Proc. Nat. Acad. Sci. USA **42**, 365 (1956). — 18. Medical Research Council: Cmnd 1225 (1960). — 19. PRIBILLA, O. und D. MERTEN, Fortschr. der Medizin **79**, 365, 463 (1961). — 20. RAJEWSKY, B., „Wissenschaftliche Grundlagen des Strahlenschutzes“ (Karlsruhe 1957). — 21. RICHELLE, L. J., C. ONKELINKX, and J. P. AUBERT, in: FLEISCH, H., H. J. J. BLACKWOOD, and M. OWEN, "Calcified Tissues 1965" (Berlin, Heidelberg, New York 1966) S. 123. — 22. SCHMID, A. und K. ZIPP, Schriftenreihe Medizin und Ernährung I (Lochham bei München 1962). — 23. SCHMID, A., Hoppe Sylers Z. Physiol. Chem. **326**, 177 (1961). — 24. SCHMIDT, B. und K. LANG, Klin. Wschr. **42**, 942 (1964). — 25. SHERMAN, H. C., and F. L. MACLEOD, J. biol. Chem. **64**, 429 (1925). — 26. Sonderausschuß Radioaktivität. Schriftenreihe des Bundesministers für Atomkernenergie und Wasserwirtschaft. Strahlenschutz Nr. 18 (München 1961).

### Anschrift der Verfasser:

Dr. M. FINGERHUT und Prof. Dr. Dr. K. LANG, Physiolog.-Chem. Institut der Universität, 6500 Mainz