

NOTIZEN

Weitere Untersuchungen zum Problem der Ganzkörper-Bestrahlung der weißen Maus. Sofortiger Tod durch Strahlung

Von B. Rajewsky, O. Heuse und K. Aurand
Max-Planck-Institut für Biophysik, Frankfurt a. M.

(Z. Naturforschg. **8b**, 157—159 [1953]; eingeg. am 25. Februar 1953)

In den Jahren 1940—1944 hat der eine von uns (Rajewsky), zum Teil mit seinen Mitarbeitern Dorneich und Schraub, Radium- und Röntgenbestrahlungen an weißen Mäusen durchgeführt, die den Zweck hatten, den Mechanismus und die Effekte der Ganzkörper-Bestrahlung zu untersuchen. Als Testreaktion wurde in erster Linie die Verkürzung der Lebenszeit der Tiere in Abhängigkeit von der Größe der gesamten verabreichten Dosis und von der Dosisleistung verwendet. Auch andere Bestrahlungseffekte wurden der Untersuchung unterworfen (Krebserzeugung, Blutbildveränderungen¹⁻⁵). Hiervon sind in Zusammenhang mit der vorliegenden Mitteilung folgende Resultate von Wichtigkeit:

1. Bei einmaliger Ganzkörper-Bestrahlung der weißen Maus betrug im Dosisbereich von etwa 1200 r bis 12000 r bei *allen* Tieren die mittlere Überlebenszeit nach der Bestrahlung 3,5 Tage („3,5-Tage-Effekt“).

2. Beträgt die applizierte Dosis *mehr* als etwa 12000 r, so beginnt eine erneute Verkürzung der Lebensdauer. Bei 16000 r ergab sich seinerzeit eine Überlebenszeit von 2,7 Tagen.

3. Beträgt die applizierte Dosis *weniger* als die für die Erzielung des „3,5-Tage-Effektes“ notwendigen 1200 r, so steigt die Lebensdauer der Tiere schnell an. Jedoch wirkt auch eine Dosis von 250 r in hohem Maße lebensverkürzend.

4. In einer besonderen Versuchsserie wurde die mittlere Überlebenszeit bei Dauerbestrahlung in Abhängigkeit von der Dosisleistung ermittelt. Auch hier war ein dem „3,5-Tage-Effekt“ entsprechender Konstanzbereich festzustellen, der den Dosisleistungsbereich von etwa 1000 r/Tag (0,72 r/Min.) bis über 6000 r/Tag (4,1 r/Min.) umfaßte. Eine mittlere Dosisleistung von 10 r/Tag (0,007 r/Min.) erwies sich schon als lebensverkürzend.

¹ B. Rajewsky, A. Schraub u. E. Schraub, Naturwiss. **30**, 489 [1942]; B. Rajewsky, A. Schraub u. E. Schraub, Naturwiss. **30**, 733 [1942].

² B. Rajewsky, Strahlenschädigungen bei Röntgen-Totalbestrahlungen mit konstanter und veränderlicher Dosisleistung. Forschungsbericht, Frankfurt a. M., 1944. B. Rajewsky u. A. Schraub, Zum Problem der untersten Grenzdosen bei Strahlenschädigungen (Toleranzdosen). Forschungsbericht, Frankfurt a. M., 1944.

³ B. Rajewsky u. A. Schraub, Allgemeine Schädigungskurven; A. Schraub, Blutbildveränderungen durch Strahlung; B. Rajewsky, Toleranzdosis für verschiedene Strahlenarten; erschienen in: Biophysik, Teil I. Naturforschung und Medizin in Deutschland 1939—1946, Bd. 21 (Fiat Review of German Science 1939—1946). Dieterich'sche Verlagsbuchhandlung, Wiesbaden 1948.

Die geplante und in Vorbereitung genommene Fortsetzung dieser Versuche mit noch größeren Dosen und bei noch höheren Dosisleistungen war damals wegen der Kriegszeit aus technischen Gründen nicht möglich. In den nachfolgenden Jahren haben Bonet-Maury und Patti (1950), Quastler, Lantzel, Keller und Osborne (1951) und Cronkite (1951)⁶ diese Untersuchungen wiederholt. Sie kamen zu denselben Resultaten und haben diese zum Teil erweitert.

Nachdem das Institut in den Jahren 1948/49 wieder in den Stand versetzt worden war, wenigstens zum Teil arbeiten zu können, haben wir uns der Fortsetzung unserer früheren Untersuchungen gewidmet. Der eine von uns verwirklichte die Konstruktion der bereits seit etwa 10 Jahren im Institut geplanten Hochleistungs-Röntgenanlage⁷. Es steht uns nunmehr eine Röntgenanlage mit folgenden Betriebsdaten zur Verfügung: Spannungsbereich von 15 kV_S bis 51 kV_S Spitzenspannung, Röhrenstrom von 1 mA bis 1900 mA; die entsprechenden Dosisleistungen betragen 1 r/Min. bis rund 1 Million r/Minute. Die Dosisleistung hängt verständlicherweise vom Fokusabstand und der benötigten Vorfiltration ab^{7, 8}.

Mit dieser Anlage wurden 1952 die früheren Untersuchungen wieder in Angriff genommen. In Anbetracht der verhältnismäßig weichen verwendeten Strahlen wurde bei verschiedenen Versuchen eine praktisch homogene Dosisverteilung durch Rotationsbestrahlung erreicht. Für die anderen Bestrahlungen wurden ebenfalls besondere Versuchsanordnungen aufgebaut. Auf diese Einzelheiten werden wir bei der ausführlichen Veröffentlichung eingehen. Wir sind dabei bis jetzt zu den im nachfolgenden beschriebenen Resultaten gekommen. Den unter 2. beschriebenen Effekt des Absinkens der Lebenszeit der Tiere (unter den Konstanzbereich von 3,5 Tagen) konnten wir kontinuierlich bis zum Auftreten eines praktisch *sofortigen* Todes der Tiere verfolgen. So war bei einer der Bestrahlungsserien nach einer Bestrahlungszeit von 50 Sek. die Hälfte der bestrahlten Tiere schon vor Beendigung der Bestrahlung tot, die zweite Hälfte blieb noch etwa 30 Sek. am Leben (Dosisleistung etwa 190000 r/Min.). Bei einer anderen Serie mit einer etwas geringeren Dosis-

⁴ B. Rajewsky, Umschau Wiss. Techn. **38** [1951]; Strahlentherapie **84**, 21 [1951].

⁵ B. Rajewsky, On the Establishment of Permissible Dose. Vortrag auf der Radiological Conference, Stockholm, Sept. 1952.

⁶ P. Bonet-Maury u. F. Patti, J. Radiol. Electrol. **31**, 286 [1950]; H. Quastler, E. F. Lantzel, M. E. Keller u. J. W. Osborne, Amer. J. Physiol. **164**, 546 [1951]; E. P. Cronkite, Radiology **56**, 661 [1951].

⁷ O. Heuse, „Eine Röntgenanlage hoher Leistung für strahlenbiologische Untersuchungen.“ Dissertat. 30, Frankfurt a. M., 1951; Über eine Hochleistungs-röntgenröhre (im Druck).

⁸ B. Rajewsky, Aus der Werkstatt der biophysikalischen Forschung. Jahrbuch der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften, Göttingen 1952.

leistung (etwa 130 000 r/Min.) betrug die Bestrahlungszeit 70 Sekunden. Etwa ein Drittel der Tiere starb bereits während der Bestrahlung, während die durchschnittliche Lebensdauer der übrigen 135 Sek. betrug. Der Gradient der Dosisabhängigkeit des Bestrahlungseffektes ist in diesem Gebiet sehr steil.

Wir sind z. Zt. damit beschäftigt, noch wesentlich kleinere Bestrahlungszeiten bei hinreichend großen Dosisleistungen zu verwenden. In der Abb. 1 sind, neben den früher (3) bestimmten Punkten, die neu gewonnenen Punkte eingetragen. Der Anschluß an den bekannten „3,5-Tage-Effekt“ konnte bei Bestrahlungszeiten bis zu

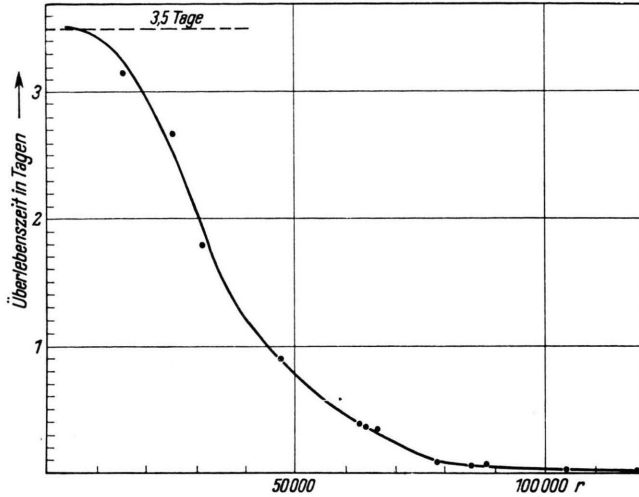


Abb. 1. Weiterer Verlauf der Dosiseffektkurve der weißen Maus zwischen 10 000 r und 120 000 r. Mittlere Überlebenszeit nach einmaliger Ganzkörperbestrahlung mit Röntgenstrahlen.

2,5 Sek. (1000 r) herunter erzielt werden. Es ist bemerkenswert, daß sich zwischen 80 000 r und 120 000 r erneut ein nahezu horizontaler Verlauf der Dosiseffektkurven ergibt, ähnlich wie bei dem „3,5-Tage-Effekt“, den man, wenn er auch nicht in dem Maße ausgeprägt ist, vielleicht einem „60- bis 100-Min.-Effekt“ zuordnen könnte.

Bezüglich der Deutung dieses Effektes möchten wir jedoch die Ergebnisse weiterer Untersuchungen abwarten. Oberhalb einer Dosis von 140 000 r erfolgt ein erneutes steiles Absinken der Lebensdauer, das in den Bereich von einigen Minuten bzw. Sekunden führt. Dieser Verlauf ist auf der Abb. 1 wegen des Maßstabes nicht mehr erkennbar. In der Abb. 2 ist die uns nunmehr vorliegende gesamte Wirkungskurve in einen Dosisbereich von etwa 250 r bis zu 160 000 r in logarithmischem Maßstab dargestellt.

Wir begnügen uns an dieser Stelle im wesentlichen mit der Mitteilung dieser Kurven und werden deren eingehende Besprechung in einer ausführlichen Mitteilung vornehmen. Auf einige uns besonders interessant erscheinende Punkte möchten wir jedoch schon jetzt hinweisen:

1. Es besteht die Möglichkeit, einen praktisch sofortigen Tod von Säugetieren durch Bestrahlung mit Röntgenstrahlen herbeizuführen.

2. Es kann nunmehr ohne Zweifel angenommen werden, daß verschiedene Mechanismen der Strahlenwirkung bei der Tötung durch Ganzkörper-Bestrahlung vorkommen. Dafür spricht ganz besonders die von uns schon früher gemachte und nunmehr gesicherte Beobachtung, daß die Symptome, unter denen die Tiere im Dosisbereich von über 30 000 r sterben, ganz andere sind, als im Be-

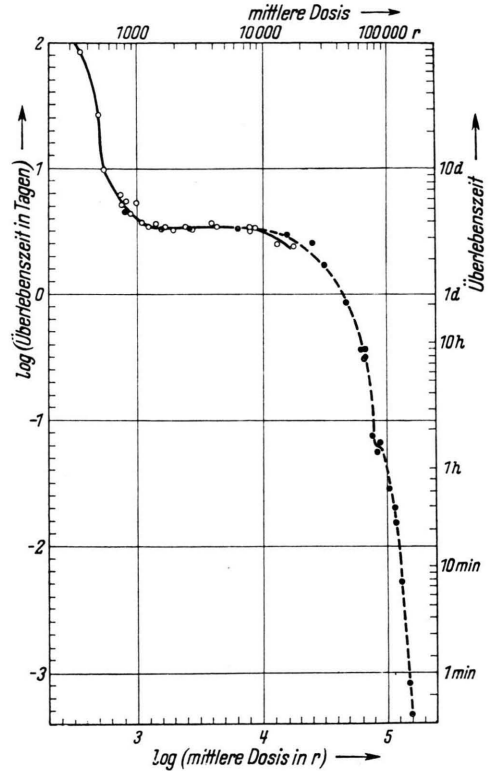


Abb. 2. Gesamter Verlauf der Dosiseffektkurve im Dosisbereich von 250 r bis 160 000 r, logarithmisch aufgetragen. Mittlere Überlebenszeit nach einmaliger Ganzkörperbestrahlung mit Röntgenstrahlen. —○— nach Rajewsky und Mitarbeitern, 1940—1944¹⁻⁵, - - - - - die neu ermittelten Werte. Als Ausgangspunkt für die Überlebenszeit gilt die Mitte der Bestrahlungszeit. Dies ist wegen der hohen Dosisleistung jedoch nur für die beiden untersten Punkte (5. Text) von Bedeutung.

reich des „3,5-Tage-Effektes“ und bei noch kleinerer Verkürzung der Lebensdauer. Wir wollen diese Symptome hier kurz beschreiben. Bei Dosen, die eine Lebensverkürzung bis zu 3,5 Tagen herunten bewirken, zeigt sich, daß die Tiere als Symptome der Strahlenschädigung struppiges Fell, apathisches Verhalten, Nahrungsverweigerung und die damit zusammenhängende Abmagerung vorweisen. Dieser Zustand verschärft sich immer weiter. Der Tod tritt jedoch bei diesen Tieren ohne auffallende Begleiterscheinungen ein. Bei Dosen, bei denen die Tiere in wenigen Stunden oder Minuten nach der Bestrahlung sterben, etwa 100 000 r, ist folgender charakteristischer Verlauf zu beobachten: die Tiere zeigen nach der Bestrahlung zunächst nur eine beschleunigte Atmung und gesträubtes

Fell und verhalten sich meist apathisch-ruhig. Dann werden die Tiere unruhig und fangen an umherzulaufen, plötzlich treten etwa 1—2 Sek. dauernde heftige tonisch-klonische Krämpfe auf, die zum sofortigen Tod führen. Bei geringerer Bestrahlung, etwa um 70 000 r, erholen sich einige Tiere von diesem ersten Krampfanfall, und die Krämpfe wiederholen sich bis zu 30-mal. Der Tod tritt manchmal erst nach einigen Stunden während einem dieser Krampfanfälle ein. Diese charakteristischen Krämpfe sind ab etwa 50 000 r zu beobachten. Die Latenzzeit bis zum Einsetzen des ersten Krampfes nach der Bestrahlung ist ebenso wie die Überlebenszeit deutlich dosisabhängig. Eine weitere Beobachtung, für die wir noch keine Erklärung haben und die wir noch nicht als voll gesichert betrachten, betrifft eine gewisse Aufspaltung der Versuchstiere in etwa zwei verschiedenen Reaktionstypen. Dies führt im Bereich des „100-Minuten-Effektes“ zu einer relativ großen Streuung. Wir hoffen, darüber später Näheres berichten zu können.

3. Schließlich möchten wir darauf hinweisen, daß der Anschluß an den „3,5-Tage-Effekt“ bei höheren Dosisleistungen mit Bestrahlungszeiten bis zu 2,5 Sek. heruntergelungen ist.

Einfache höchstempfindliche Messung von Radiokohlenstoff

Von G. Rohringer und E. Broda

II. Physikalisches Institut und I. Chemisches Laboratorium der Universität Wien

(Z. Naturforsch. 8b, 159—160 [1953]; eingeg. am 10. Januar 1953)

Zählrohre können mit reiner Kohlensäure unter Drucken von 10 cm bis 40 cm Hg gefüllt werden und geben unter diesen Bedingungen mit einem äußeren Löschkreis ausgezeichnete Konstanzbereiche. Die Bestimmung des Radiokohlenstoffs nach diesem Verfahren ist bequem und außerordentlich empfindlich.

Besonders für gewisse biochemische Arbeiten¹ ist höchste Empfindlichkeit der Messung von Radiokohlenstoff (¹⁴C) unentbehrlich. Die Messung als Kohlensäure im Gaszählrohr ist um zwei Größenordnungen empfindlicher als die Messung als Bariumcarbonat mit dem Fensterzählrohr. Die Steigerung ist durch vier Umstände bedingt: 1. Fortfall der Selbstabsorption der β -Strahlung, 2. Fortfall der Absorption im Zählrohrfenster, 3. Ausnutzung eines Raumwinkels 4π , 4. Vergrößerung der wirksamen Kohlenstoffmenge.

Ein geeignetes Gaszählrohr ist bereits früher beschrieben worden². Die vorliegende Mitteilung bezieht sich nun auf weitere Verbesserungen unter Pkt. 4. Offenbar ist die Empfindlichkeit der Messung dem Kohlensäuredruck proportional. Wir haben nun Geräte gebaut, mit deren Hilfe hohe Drucke — vorläufig bis zu 40 cm Hg — verwendet werden können. Da die Zählrohre Inhalte von

25—30 cm³ aufweisen, enthalten sie bei diesem Druck etwa 0,5—0,6 Millimol Kohlenstoff. Zum Vergleich sei erwähnt, daß eine BaCO₃-Schicht von 28 mg/cm² (entspr. der maximalen Reichweite der Kohlenstoff- β -Strahlen) nur 0,14 Millimol/cm² enthält, also z. B. bei einer Fläche von 2 cm², die für ein Fensterzählrohr als normal angesehen werden kann, insgesamt 0,28 Millimol.

Die Betriebsspannung des Zählrohrs steigt mit dem Fülldruck. Wir haben eine Hochspannungsquelle gebaut, die bis zu 5000 Volt mit einer Stabilität von $\pm 0,5\%$ liefert³. Es zeigt sich, daß bei Kohlensäuredrucken über etwa 10 cm Hg die im Niederdruckbereich erforderliche Zumischung von Argon und Alkohol² völlig unnötig ist. Die Länge des Konstanzbereichs beträgt bei mäßigen Aktivitäten regelmäßig 400 Volt, die Steigung ist unmerklich ($\sim 1\%/100$ V). Auf Freiheit der Füllung von Luft und Wasserdampf muß allerdings geachtet werden. Die Arbeitspunkte unserer Zählrohre (Abstand Mantel—Faden 0,9 cm, Fadendurchmesser 68 μ) liegen für 10 cm Druck bei 2800, 20 cm bei 3550, 30 cm bei 4150 und 40 cm bei 4600 V. Die Einsatzpunkte liegen um etwa 25% niedriger; der Einsatzpunkt für 60 cm bei 4250 V. Die gemessene Aktivität ist dem Fülldruck streng proportional und entspricht auch der Aktivität, die bei Niederdruck unter Zusatz von Argon und Alkohol gemessen wird. Unsere Befunde stehen im Gegensatz zu Behauptungen in der Literatur, daß reine Kohlensäurefüllungen keine brauchbaren Konstanzbereiche ergeben sollen⁴.

Reine Kohlensäure ergibt allerdings keine selbstlöschende Füllung. Die Löschung erfolgt daher durch einen modifizierten Neher-Pickering-Kreis. Die Stöße werden nach Durchgang durch einen Impulsbegrenzer mit einem 16-fachen Untersetzer registriert. Es zeigt sich, daß ein und dieselbe Einstellung des Löschkreises für die Messungen im gesamten beschriebenen Druckbereich von 0—10 cm (mit Argon-Alkohol-Zusatz) und 10—40 cm (zusatzfrei) ausreicht.

Die früher beschriebene einfache Füllapparatur² konnte gänzlich beibehalten werden. Das durch eine Kapselpumpe von Leybold gelieferte Vakuum erwies sich auch hier als ausreichend. Die Konstruktion der Zählrohre selbst ist gegenüber dem früheren Modell in zweierlei Hinsicht verbessert worden. Erstens ist durch sparsame Bemessung der Zuführungsrohre, tunlichsten Gebrauch von Kapillaren und Verwendung des Messingmantels direkt als Zählrohrwand der tote Raum stark vermindert worden, so daß eine Zählhausbeute von annähernd 100% erreicht wird.

Zweitens wurden die Zählrohre am einen Ende parallel zur Zählrohrachse und in einem Abstand von 0,5—1 cm von dieser mit einem 5 cm langen gläsernen Kühlfinger versehen. Es hatte sich nämlich gezeigt, daß zwar reproduzierbare Aktivitäten gemessen werden, wenn die Mischung der Gase (Kohlensäure + Argon + Alkohol) in den Glasrohren der Füllapparatur erfolgt, daß die Diffusion aber zu langsam wirkt, als daß die Kon-

³ F. Stangler, Diss. Wien 1951; G. Rohringer, Diss. Wien, in Vorbereitung.

⁴ s. z. B. S. C. Brown u. W. W. Miller, Rev. Sci. Instr. 18, 496 [1947]; M. L. Eidinoff, Analytic. Chem. 22, 529 [1950].

¹ Siehe z. B. H. Schönfelling u. E. Broda, Mh. Chem. 83, 837 [1952]; O. Suschny, E. Broda, L. Sverak, H. Bilek, O. Feldstein, L. Stokinger u. H. Madl, Mh. Chem. 83, 1091 [1952].

² O. Feldstein u. E. Broda, Nature [London] 168, 599 [1951].