

**EUR 591.d**

EUROPÄISCHE ATOMGEMEINSCHAFT — EURATOM

**DIE URSACHEN  
DER STRAHLENBEDINGTEN  
AUSSCHIEDUNG VON  
 $\beta$ -AMINOISOBUTTERSÄURE UND CREATIN**

von

G.B. GERBER (Euratom)

1964



Bericht abgefasst vom «Centre d'Étude d'Énergie Nucléaire» — CEN, Mol - Belgien  
Euratom-Vertrag Nr. 018-62-4-BIOB

Vortrag gehalten auf der 4. Vereinigung Deutscher Strahlenschutzärzte  
Würzburg, Deutschland - 24-26 Oktober 1963

## HINWEIS

Das vorliegende Dokument ist im Rahmen des Forschungsprogramms der Kommission der Europäischen Atomgemeinschaft (EURATOM) ausgearbeitet worden.

Es wird darauf hingewiesen, dass die Euratomkommission, ihre Vertragspartner und alle in deren Namen handelnden Personen:

- 1° — keine Gewähr übernehmen, dass die in diesem Dokument enthaltenen Informationen richtig und vollständig sind oder dass die Verwendung der in diesem Dokument enthaltenen Informationen oder der in diesem Dokument beschriebenen technischen Anordnungen, Methoden und Verfahren nicht gegen gewerbliche Schutzrechte verstößt;
- 2° — keine Haftung für die Schäden übernehmen, die infolge der Verwendung der in diesem Dokument enthaltenen Informationen oder der in diesem Dokument beschriebenen technischen Anordnungen, Methoden oder Verfahren entstehen könnten.

Dieser Bericht wird zum Preise von 40,- bfrs. verkauft. Bestellungen sind zu richten an: PRESSES ACADÉMIQUES EUROPÉENNES, 98, chaussée de Charleroi, Brüssel 6.

Die Zahlung ist zu leisten durch Überweisung an :

- die BANQUE DE LA SOCIÉTÉ GÉNÉRALE (AGENCE Ma Campagne) — Brüssel — Konto Nr. 964.558;
- die BELGIAN AMERICAN BANK and TRUST COMPANY — New York — Konto Nr. 121.86;
- die LLOYDS BANK (Foreign) Ltd. — 10 Moorgate, London E.C.2,

als Bezug ist anzugeben: «EUR 591.d — Die Ursachen der strahlenbedingten Ausscheidung von  $\beta$ -Aminoisobuttersäure und Creatin»

Gedruckt von Ceuterick, Löwen.  
Brüssel, April 1964.

EUR 591.d

THE CAUSES OF EXCRETION OF  $\beta$ -AMINOISOBUTYRIC ACID AND CREATINE AFTER IRRADIATION by G.B. GERBER

European Atomic Energy Community — EURATOM  
Report prepared by the «Centre d'Etude de l'Energie Nucléaire»  
CEN — Mol (Belgium)  
Euratom-contract No 018-62-4-BIOB  
Paper presented at the «4. Vereinigung Deutscher Strahlenschutzärzte»,  
Würzburg (Germany) October 24–26, 1963  
Brussels, April 1964, 13 pages — 11 figures

Creatine and  $\beta$ -Aminoisobutyric acid are excreted in increased quantities into the urine after irradiation ; The integral excretion of creatin during the initial four days after exposure increases linearely with the dose up to about 600 r.

EUR 591.d

THE CAUSES OF EXCRETION OF  $\beta$ -AMINOISOBUTYRIC ACID AND CREATINE AFTER IRRADIATION by G.B. GERBER

European Atomic Energy Community — EURATOM  
Report prepared by the «Centre d'Etude de l'Energie Nucléaire»  
CEN — Mol (Belgium)  
Euratom-contract No 018-62-4-BIOB  
Paper presented at the «4. Vereinigung Deutscher Strahlenschutzärzte»,  
Würzburg (Germany) October 24–26, 1963  
Brussels, April 1964, 13 pages — 11 figures

Creatine and  $\beta$ -Aminoisobutyric acid are excreted in increased quantities into the urine after irradiation ; The integral excretion of creatin during the initial four days after exposure increases linearely with the dose up to about 600 r.

EUR 591.d

THE CAUSES OF EXCRETION OF  $\beta$ -AMINOISOBUTYRIC ACID AND CREATINE AFTER IRRADIATION by G.B. GERBER

European Atomic Energy Community — EURATOM  
Report prepared by the «Centre d'Etude de l'Energie Nucléaire»  
CEN — Mol (Belgium)  
Euratom-contract No 018-62-4-BIOB  
Paper presented at the «4. Vereinigung Deutscher Strahlenschutzärzte»,  
Würzburg (Germany) October 24–26, 1963  
Brussels, April 1964, 13 pages — 11 figures

Creatine and  $\beta$ -Aminoisobutyric acid are excreted in increased quantities into the urine after irradiation ; The integral excretion of creatin during the initial four days after exposure increases linearely with the dose up to about 600 r.

Excess creatine in the urine is the result of a diminished uptake of creatine by the muscle. This alteration is also present in the nonirradiated muscle of irradiated animals and, thus, represents an abscopal effect of radiation. It is, however, not mediated by the hormones of the adrenal glands.

Excretion of  $\beta$ -aminoisobutyric acid is related to the altered metabolism of DNA. Destruction of cells contributes most of the  $\beta$ -aminoisobutyric acid during the first day after irradiation whereas inhibition of DNA synthesis becomes predominant during the following days.

Excess creatine in the urine is the result of a diminished uptake of creatine by the muscle. This alteration is also present in the nonirradiated muscle of irradiated animals and, thus, represent; an abscopal effect of radiation. It is, however, not mediated by the hormones of the adrenal glands.

Excretion of  $\beta$ -aminoisobutyric acid is related to the altered metabolism of DNA. Destruction of cells contributes most of the  $\beta$ -aminoisobutyric acid during the first day after irradiation whereas inhibition of DNA synthesis becomes predominant during the following days.

Excess creatine in the urine is the result of a diminished uptake of creatine by the muscle. This alteration is also present in the nonirradiated muscle of irradiated animals and, thus, represent; an abscopal effect of radiation. It is, however, not mediated by the hormones of the adrenal glands.

Excretion of  $\beta$ -aminoisobutyric acid is related to the altered metabolism of DNA. Destruction of cells contributes most of the  $\beta$ -aminoisobutyric acid during the first day after irradiation whereas inhibition of DNA synthesis becomes predominant during the following days.

**EUR 591.d**

EUROPÄISCHE ATOMGEMEINSCHAFT — EURATOM

DIE URSACHEN  
DER STRAHLENBEDINGTEN  
AUSSCHIEDUNG VON  
 $\beta$ -AMINOISOBUTTERSÄURE UND CREATIN

von

G.B. GERBER (Euratom)

1964



Bericht abgefasst vom «Centre d'Étude d'Énergie Nucléaire» — CEN, Mol - Belgien  
Euratom-Vertrag Nr. 018-62-4-BIOB

Vortrag gehalten auf der 4. Vereinigung Deutscher Strahlenschutzärzte  
Würzburg, Deutschland - 24-26 Oktober 1963



## DIE URSACHEN DER STRAHLENBEDINGTEN AUSSCHIEDUNG VON $\beta$ -AMINOISOBUTTERSÄURE UND CREATIN

Eine Frage, vor die sich jeder Arzt bei der Behandlung von Strahlenkranken gestellt sieht, ist die nach dem Ausmass der Schädigung und nach der dementsprechend einzuschlagenden Behandlung. In den seltensten Fällen ist es möglich eine unmittelbare Antwort darauf auf Grund physikalischer Dosisbestimmungen zu geben und selbst, wenn späterhin der Unfall sorgfältig rekonstruiert werden kann, kommen solche Daten zu spät für eine Entscheidung in bezug auf die Behandlung der Strahlenkranken. Dazu tritt, dass physikalische Dosismessungen oft nur wenig Aufschluss über die Dosisverteilung im bestrahlten Körper geben und die variable Reaktion des bestrahlten Organismus notwendigerweise ausser Acht lassen. Es ist daher natürlich, das man versucht hat, das Ausmass des Strahlenschadens in anderer Weise auf Grund der biologischen Reaktion des bestrahlten Organismus zu bestimmen.

Solche biologischen Indikatoren sind keineswegs neu und waren im Gebrauch, bevor man in der Lage war, genaue physikalische Dosismessungen durchzuführen — denken wir nur an die Hauterythemdosis. Wie Sie wissen, hat man diesen Indikator schliesslich aufgegeben, da seine Bestimmung ungenau, schwierig zu beurteilen und zeitraubend war. Mit ähnlichen Schwierigkeiten haben wir auch bei der Mehrzahl der heute gebräuchlichen biologischen Indikatoren zu rechnen und wir wollen daher kurz auf dem ersten Bild klarstellen, welche Anforderungen ein solcher Indikator erfüllen sollte (Abb. 1).

Abb. 1 — Anforderungen an einen biologischen Indikator des Strahlenschadens

I. Empfindlichkeit:	Sollte ansprechen bei einem Schaden entsprechend einer Ganzkörperbestrahlung von etwa 50 r.
II. Proportionalität zum Strahlenschaden:	Sollte über biologisch wichtigen Bereich (50 – 1000 r) in eindeutiger Beziehung zur Dosis stehen. Zunahme mit der Dosis sollte ausreichend gross sein, um klinisch wichtige Unterschiede der Schädigung erkennen zu lassen.
III. Frühe Erkennbarkeit:	Sollte innerhalb weniger Stunden, spätestens nach 2 – 4 Tagen, nach Bestrahlung erkennbar sein.
IV. Keine Interferenz:	Keine anderen klinischen Veränderungen, zum wenigsten keine solchen, die gleichzeitig mit Bestrahlung auftreten können, sollten Einfluss auf den Indikator haben.
V. Einfache Durchführung:	Sollte weder zeitraubend (nicht länger als 24 Stunden) noch umständlich sein (gleichzeitig durchführbar im mehreren Proben im klinischen Labor) und sollte den Patienten nicht unnötig belasten.

Ich habe Ihnen diese furchteinflössende Liste nur vor die Augen gestellt um Ihnen zu zeigen, wie weit wir noch von dem Ziel sind und es ist wahrscheinlich, dass ein einzelner Test nie allen Erfordernissen gerecht werden kann. Die optimale Lösung wird wohl in der Bestimmung eines ganzen Spektrums verschiedener Indikatoren zu suchen sein, in ähnlicher Weise, wie wir heute den Funktionszustand der Leber aus einer Reihe von Testen abschätzen.

Um Ihnen einen Einblick in die Probleme und Möglichkeiten solcher Indikatoren zu geben,

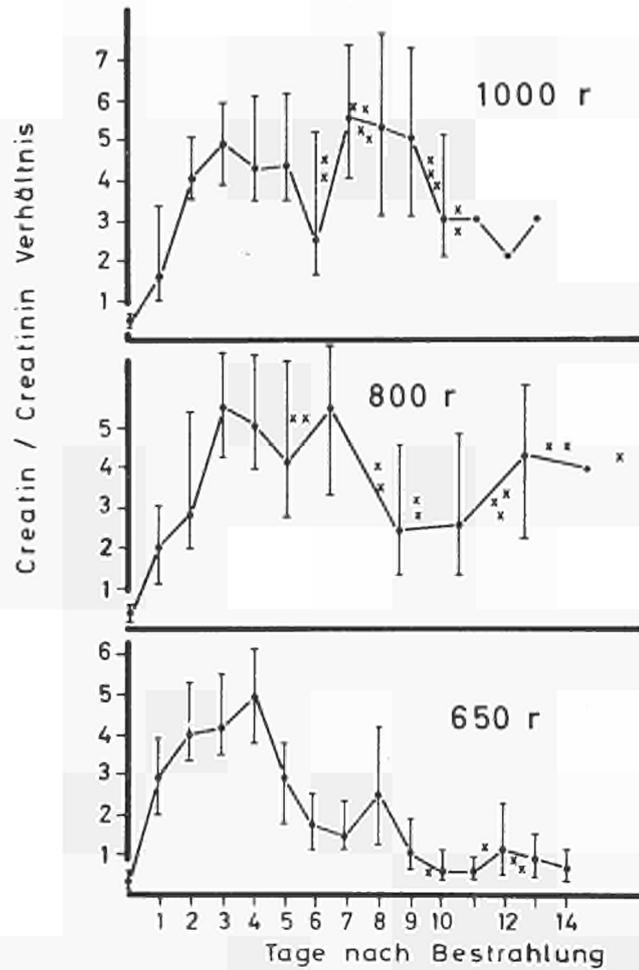


Abb. 2 — Creatin/Creatinin Verhältnis im Urin zu verschiedenen Zeiten nach Ganzkörperbestrahlung von 12 Ratten. Die Kreuze stellen Tod von Tieren dar.

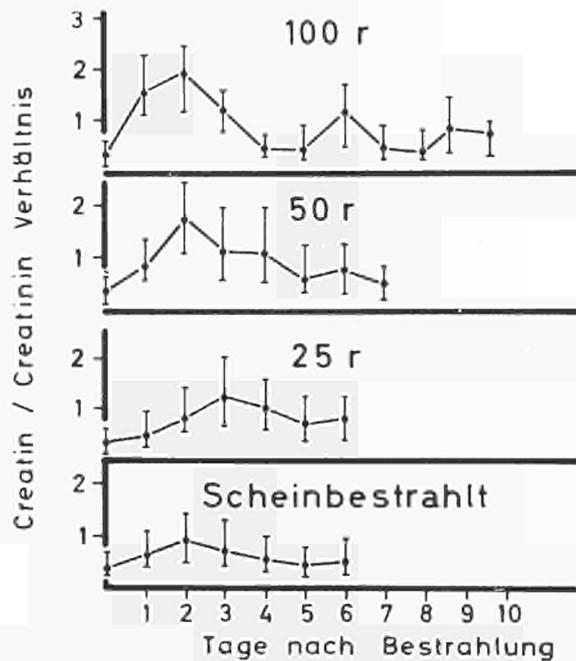


Abb. 3 — Creatin/Creatinin Verhältnis im Urin zu verschiedenen Zeiten nach Ganzkörperbestrahlung von 12 Ratten.

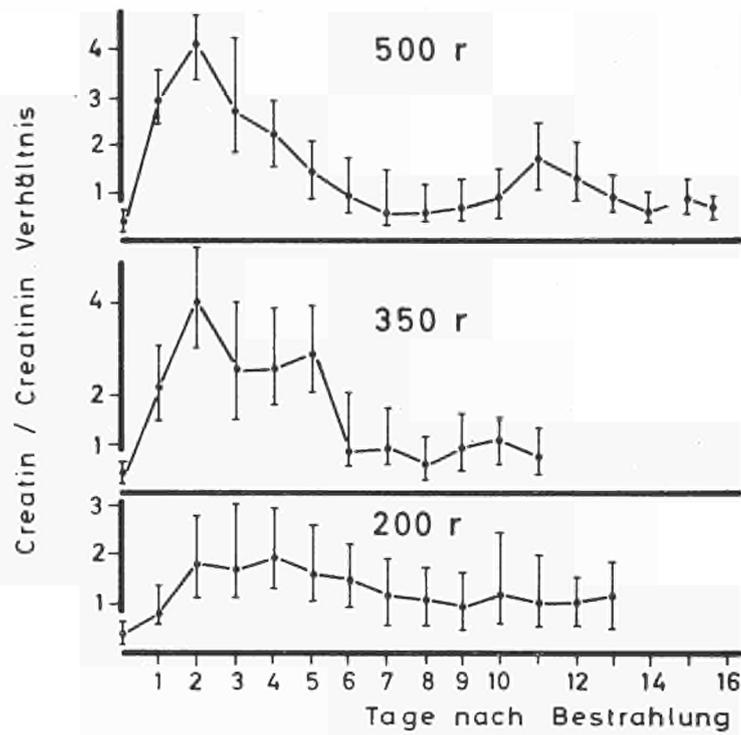


Abb. 4 — Creatin/Creatinin Verhältnis im Urin zu verschiedenen Zeiten nach Ganzkörperbestrahlung von 12 Ratten.

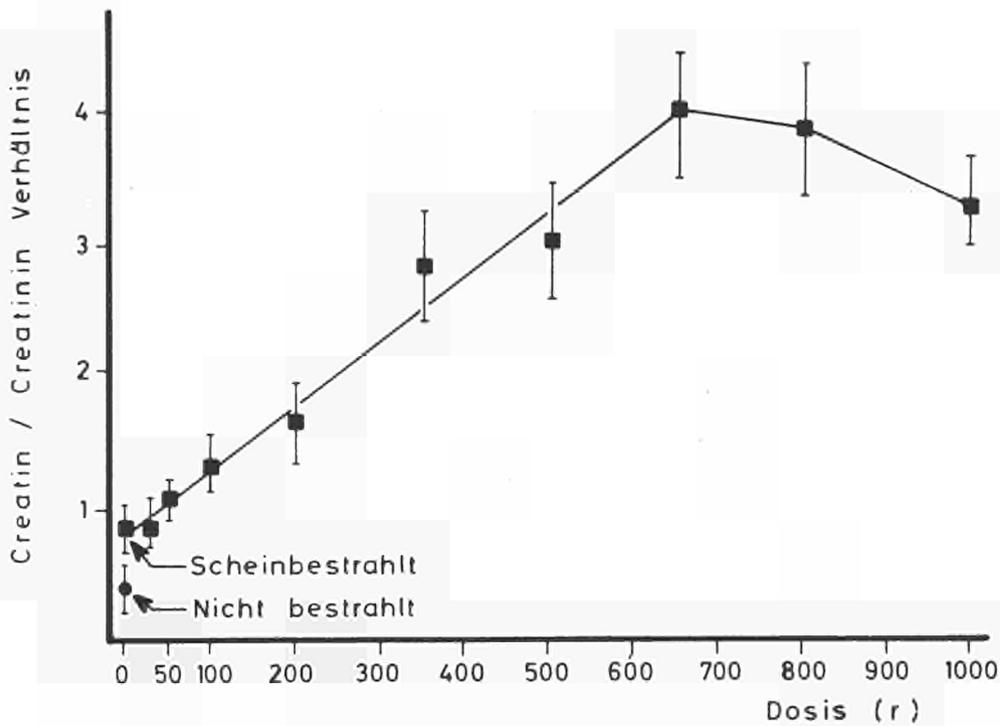


Abb. 5 — Mittleres Creatin/Creatinin Verhältnis während der ersten 4 Tage nach Bestrahlung.

wollen wir näher betrachten, wie die Verhältnisse im Falle der nach Bestrahlung veränderten Ausscheidung von Creatin und Betaaminoisobuttersäure liegen.

Bereits im Jahre 1923 berichtete Klewitz (35), dass unter Strahlenbehandlung vermehrt Creatin ausgeschieden wird. Diese Beobachtung geriet dann in Vergessenheit und erst 1955 (29) wurde beobachtet, dass auch Ratten und andere Säugetiere nach Bestrahlung vermehrt Creatin ausscheiden (siehe auch 1, 2, 38, 39, 42, 45). Wie Sie auf der nächsten Abbildung sehen, ist schon während der ersten 24 Stunden nach Ganzkörperbestrahlung mit 650 r die Creatinmenge im Rattenurin beträchtlich vermehrt (18). Auf dieser Kurve ist das Verhältnis Creatin zu Creatinin aufgetragen, da die Ausscheidung von Creatinin im wesentlichen konstant ist. Nach dem 5. Tag fällt die Creatinausscheidung ab, steigt jedoch nach etwa 1 Woche zu einem zweiten Gipfelwert. Nach höheren Strahlendosen findet sich im wesentlichen dasselbe Verhalten, das Maximum wird etwas verzögert erreicht und die Creatinausscheidung bleibt hoch. Mit abnehmender Dosis (unter 600 r) verschwindet zunächst der zweite Gipfel und der erste Gipfel flacht sich mehr und mehr ab (Abb. 3). Aber selbst nach 50 r ist die Creatinausscheidung gegenüber scheinbestrahlten Tieren deutlich vermehrt (Abb. 4) (18). Jedoch auch scheinbestrahlte Tiere, scheiden etwas mehr Creatin aus als unbehandelte Kontrollen. Trägt man die integrale Creatinausscheidung während der ersten 4 Tage nach Bestrahlung gegenüber der Dosis auf (Abb. 5) (18), so findet man, dass diese linear mit der Dosis bis zu etwas 650 r ansteigt, danach jedoch wieder etwas abfällt, da nach hohen Strahlendosen der Maximalwert erst verzögert erreicht wird. Gleichzeitig mit dem Creatin im Urin ist auch das Creatin in Erythrocyten und etwas weniger im Serum vermehrt (40–41).

Auch beim Menschen wird nach Strahlenunfällen (17) und während der Strahlentherapie (40) eine vermehrte Creatinausscheidung gefunden. Ein Beispiel für die Ausscheidung von Creatin während Strahlenbehandlung wegen Cervixcarcinom ist in Abbildung 6 gezeigt (40).

Ein Wort zur Methodik der Creatinbestimmung im Urin.

Man hat im wesentlichen die Wahl zwischen der direkten Bestimmung des Creatins mit Hilfe der alpha-Naphthol-Diacetyl (16, 50) oder ähnlicher Reaktionen (57), bei der störende Substanzen entfernt werden müssen und der indirekten Bestimmung als Creatinin (56) mittels alkalischen Pikrats in der Jaffeereaktion (10). Da im Urin normalerweise die Menge Creatinins mehrfach die des Creatins übertrifft, wird in der letzteren Methode Creatin nur als kleine Differenz zweier grosser Werte verhältnismässig ungenau bestimmt. Daher scheinen uns die direkten Methoden empfehlenswerter. Alle diese Reaktionen können ohne grosse Schwierigkeiten in einem einfachen klinischen Labor durchgeführt werden.

Um verstehen zu können, wie es nach Bestrahlung zu einer vermehrten Ausscheidung von Creatin kommen kann, wollen wir erst näher auf den Stoffwechsel des Creatins (2a, 4, 5, 47, 51a) eingehen (Abb. 7). Die Vorstufe des Creatins, das Glykocyamin, wird, hauptsächlich in der Niere, aus Arginin und Glycin gebildet, und diese Reaktion bestimmt, wieviel Creatin im Körper gebildet wird. Verfüttert man nämlich Tieren Creatin, so nimmt das Glykocyamin synthetisierende Enzym, eine Transaminase der Niere ab, und auf diese Weise wird die Gesamtmenge verfügbaren Creatins etwa konstant gehalten (59).

Als nächstes wird Glykocyamin über das Blut in die Leber transportiert und dort durch Übertragung einer Methylgruppe vom S-Adenosylmethionin (7a) in Creatin umgewandelt. Da dieses Enzymsystem ausserordentlich aktiv ist, wird alles zur Verfügung stehende Glykocyamin beinahe sofort in Creatin umwandelt und die Glykocyaminmenge im Blut ist gering. Ausser in der Leber wird noch eine geringe Menge Creatin in der Niere und Pankreas (58) (24) und möglicherweise im Gehirn (8a) gebildet. Glykocyamin wird auch in den Urin ausgeschieden.

Neugebildetes Creatin wird über das Blut aus der Leber in Muskel, Gehirn und andere Organe transportiert. Der Muskel, obwohl der hauptsächlichste Verbraucher an Creatin, ist selbst nicht in der Lage, es zu bilden.

Im menschlichen Blut findet sich der grösste Teil des Creatins in den Erythrocyten —

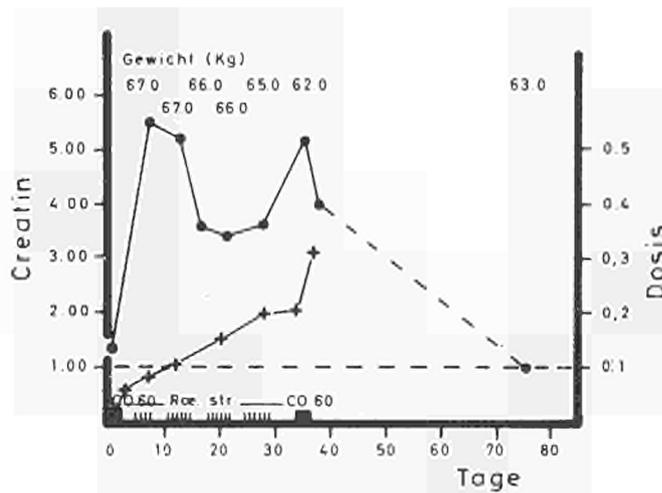
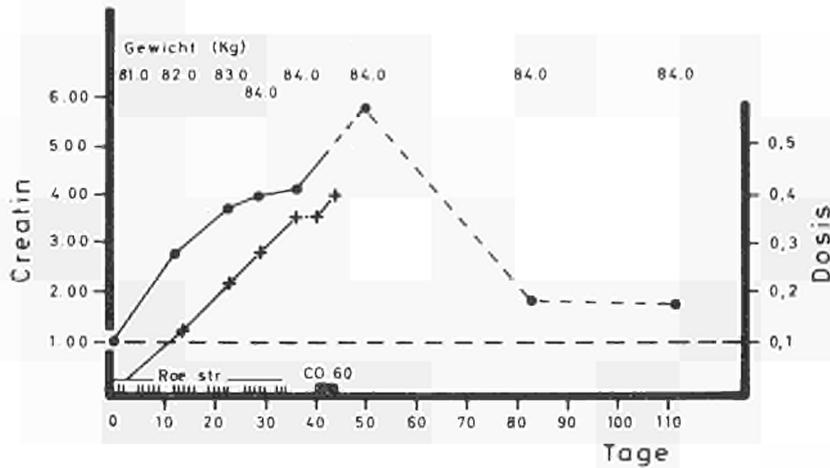


Abb. 6 — Creatinausscheidung (\*) (relativ zum Wert vor Bestrahlung) und Integraldosis (+) (mega gr. rad.) während Strahlenbehandlung wegen Cervixcarzinom. (nach Kurohara).

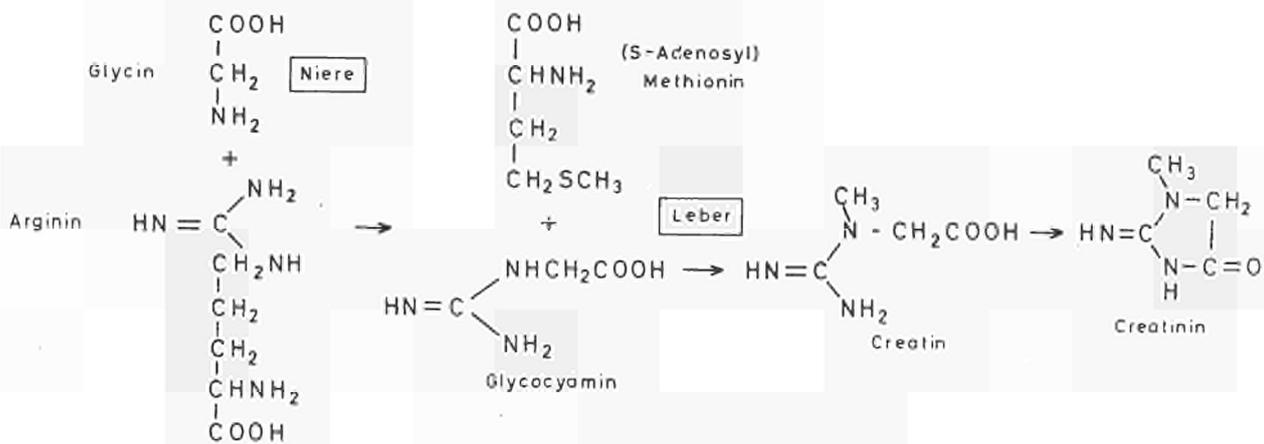


Abb. 7 — Schema der Synthese von Creatin

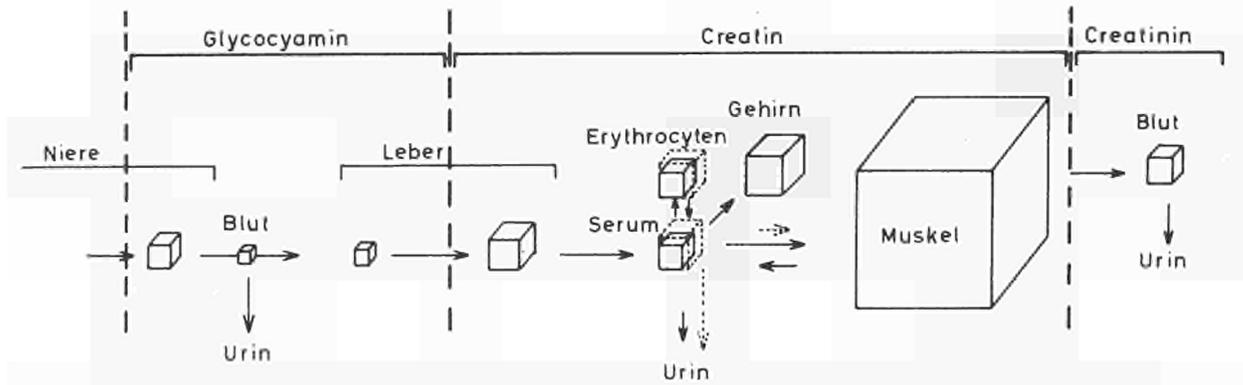


Abb. 8 — Vereinfachtes Schema der quantitativen Verhältnisse des Creatinstoffwechsels bei der Ratte (200 g Gewicht).

- Die Größe der Würfel entspricht der Poolgröße der Verbindungen.
- Die Größe der Pfeile ist proportional den Geschwindigkeiten der Reaktionen.
- Pools und Geschwindigkeiten nach Bestrahlung sind — wenn verändert — punktiert gezeichnet.

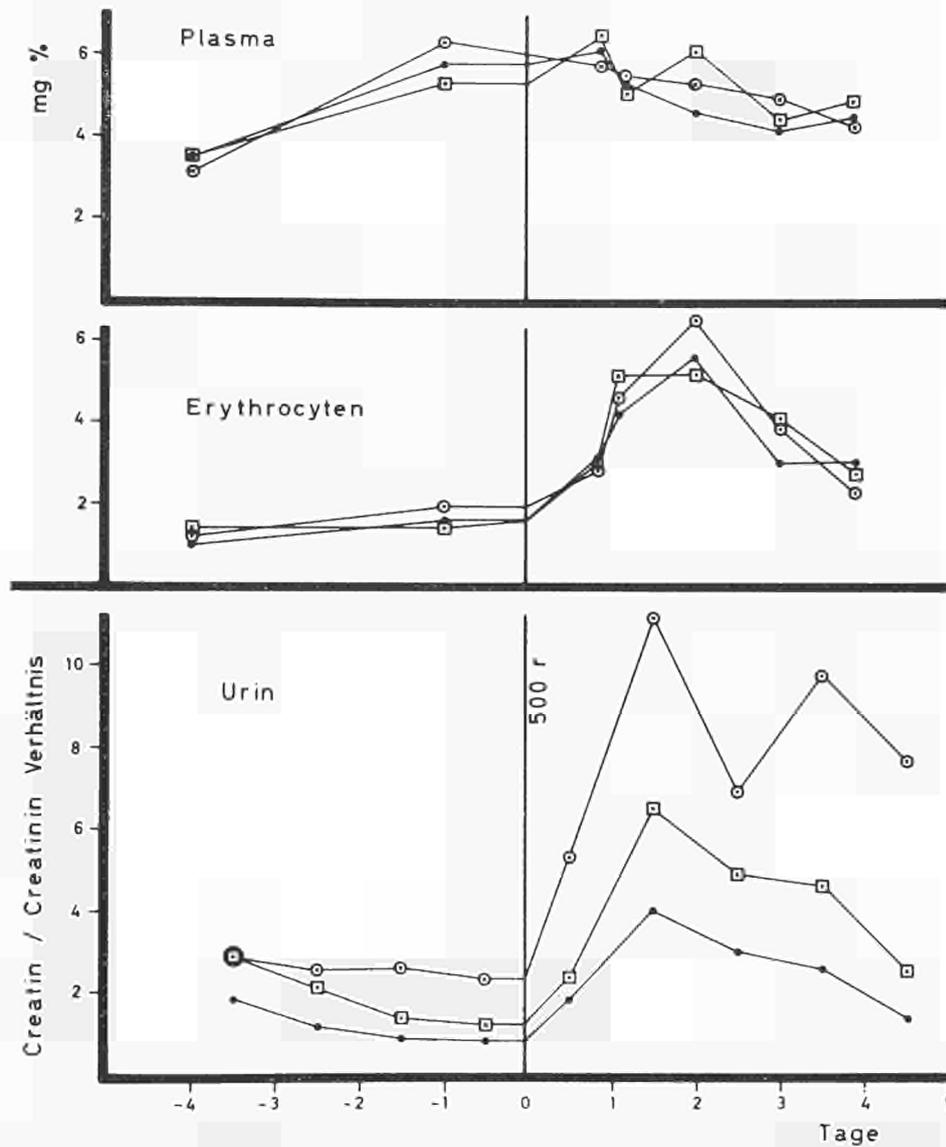


Abb. 9 — Ausscheidung, Erythrocyten und Plasmakonzentration von Creatin nach Bestrahlung mit 500 r von adrenalectomierten (○) adrenalectomierten Hydrocortison behandelten (□) und scheinoperierten Ratten. (nach Koszalka et al.)

etwa 10 mal mehr als im Serum, während im Blut von Nagern die Konzentration in Serum, und Erythrocyten etwa dieselbe ist. Dieser Unterschied wirkt sich vermutlich Creatin konservierend für den Körper aus, denn Nager scheiden im Verhältnis 10–20 mal mehr Creatin aus als Menschen.

Creatin ist im Muskel in beträchtlicher Konzentration hauptsächlich in Form von Phosphocreatin enthalten und hat dort eine mittlere Umsatzzeit von 50 Tagen. Der Muskel kann geringe Mengen Creatin an das Blut abgeben, der grösste Teil wird jedoch nonenzymatisch in Creatin umgewandelt und dieses Endprodukt wird völlig ausgeschieden. Die Verhältnisse bei der Ratte, Umsatz der Pools, wie sie auf Grund von Isotopenversuchen im gesamten Tier und in perfundierten Organen berechnet wurden (15, 19, 20, 21, 23), ist in schematischer Weise in Abb. 8 dargestellt.

Wie ein Blick auf dieses Schema (Abb. 8) lehrt, kann ein Überschuss von Creatin im Urin vier verschiedene Ursachen haben: Eine vermehrte Synthese von Creatin, ein vermehrter Verlust aus dem Muskel, eine verminderte Aufnahme in den Muskel oder eine vermehrte Eliminierung durch die Niere. Wir können die Untersuchungen nur streifen (15, 20, 23, 26), deren Ergebnisse schliesslich zur Folgerung geführt haben, dass eine verminderte Aufnahme von Creatin durch den Muskel für die vermehrte Creatinausscheidung verantwortlich ist. Eine rein renale Creatinurie kann ausgeschlossen werden, da auch im Blut eine Zunahme von Creatin beobachtet wird (41).

Die Synthese von Creatin nach Bestrahlung ist unverändert, denn die Summe ausgeschiedenen Creatins plus Creatinin plus die Veränderungen des Creatinergehalts im Körper, die, da Creatinin ein Stoffwechselendprodukt ist, die Menge synthetisierten Creatins darstellt, ist dieselbe in normalen und bestrahlten Ratten (20). Auch in bezug auf die Synthese von Creatin in der isolierten perfundierten Leber findet sich kein Unterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Tieren (23).

Dagegen wird weniger radioaktives Creatin vom Muskel bestrahlter Ratten aufgenommen, wenn  $C^{14}$  markiertes Creatin kurz nach der Bestrahlung injiziert wird (15).

Ist das radioaktive Creatin zur Zeit der Creatinurie bereits im Muskel, so lässt sich nach Bestrahlung keine vermehrte Abgabe von Creatin durch den Muskel nachweisen (20).

Ist nun diese Störung in der Aufnahme von Creatin durch den Muskel die Folge einer direkten Strahlenwirkung auf den Muskel oder wird sie über humorale und andere Mechanismen vermittelt? Das Letztere ist wohl hauptsächlich der Fall, denn der unbestrahlte Muskel teilkörperbestrahlter Ratten nimmt weniger radioaktives Creatin aus dem Blut auf (26) als Muskel von unbestrahlten Ratten. Allerdings besteht auch ein gewisser direkter Effekt auf den Muskel, der nachgewiesen werden kann, wenn nur eine kleine Muskelgruppe bestrahlt wird (26). Die Nebenniere und ihre Hormone sind nicht unmittelbar bei diesem abscopalen Strahleneffekt beteiligt, denn wie auf Abb. 9 (37) ersichtlich, kommt es auch bei adrenaletomierten Ratten zu einer, wohl durch die grössere Strahlenempfindlichkeit der operierten Tiere bedingten sogar vermehrten Creatinurie. Nebennierenhormone vermögen zwar den zusätzlichen Effekt der Adrenaletomie auszugleichen, sind aber nicht in der Lage die Creatinausscheidung nicht operierter bestrahlter Ratten zu vermindern. Wir wissen daher nur, dass die Hemmung der Creatinaufnahme in den Muskel grossenteils ein abscopaler Strahleneffekt ist, jedoch nicht auf welche Weise er zustande kommt.

Vermehrte Creatinausscheidung ist keineswegs ein spezifischer Effekt der Strahlenschädigung. Creatinurie findet sich bei Hyperthyroidose Muskeldystrophie, ja selbst geringfügig bei Fieber, Hunger, in Abhängigkeit des weiblichen hormonellen Zyklus und bei Stress (wie Scheinbestrahlung) (siehe 31, 33, 43). Der Creatinurie während der Muskeldystrophie beim Vitamin E-Mangel von Ratten liegen sogar ähnliche Ursachen zu Grunde wie der nach Bestrahlung, nämlich eine verminderte Fähigkeit des Muskels, Creatin aufzunehmen (19).

Eine weitere Substanz, die vermehrt nach Bestrahlung im Urin gefunden wird, ist die Betaaminoisobuttersäure — abgekürzt BAIBA — ein Stoffwechselprodukt des Thymins und damit der Desoxyribonukleinsäure.

Sie wurde von Crumpler (8) und Fink (9) in normalem menschlichen Urin und vermehrt im Urin therapeutisch bestrahlter Personen gefunden (3, 6, 7, 14, 32, 34, 48, 49, 51, 52, 53). Auch nach Strahlenunfällen wird sie vermehrt ausgeschieden (17, 52), wie die nächste Abbildung (Abb. 10) zeigt. Die Ausscheidungskurve entspricht etwa der des Creatins, zeigt jedoch in diesem Fall einige Unebenheiten, vermutlich deswegen, da diese Kurve aus den Werten zweier verschiedener Labors zusammengesetzt ist. Auch während der Strahlentherapie wird, wie Sie noch in dem Vortrag von Herrn Prof. Bigwood hören werden, mehr *BAIBA* ausgeschieden.

Untersuchungen an Tieren liegen noch kaum vor. Hunde scheiden anscheinend schon normalerweise keine *BAIBA* aus (9a). Bei Ratten nimmt nach eigenen vorläufigen Untersuchungen (25) die Menge ausgeschiedener *BAIBA* mit der Dosis zu. Bei Dosen über 500 r wird die Interpretierung der Chromatogramme durch Interferenz anderer Verbindungen schwierig. Es scheint aber auch hier wie beim Creatin zu keiner weiteren Erhöhung nach sehr hohen Dosen zu kommen.

Die beste, jedoch zeitraubendste Methode zur Bestimmung der *BAIBA* ist die Trennung aller Aminosäuren an Ionenaustauschersäulen (44, 55). Besteht nur Interesse an *BAIBA*, so kann mit etwas Verlust an Genauigkeit die einfachere und zeitsparende Bestimmung als Dinitrophenyl-derivat durchgeführt werden (14) (\*). Die Bestimmung als freie *BAIBA* nach zweidimensionaler Papierchromatographie gibt dagegen nur Schätzwerte (3). Eine weitere semiquantitative Methode, die auf der Ninhydrinreaktion beruht, wurde neulich veröffentlicht (54). Andere Methoden siehe auch 3a, 43a. Alle diese Methoden verlangen einige Erfahrung und ihre Einführung in ein klinisches Labor ist nur zu empfehlen, wenn bereits ähnliche Methoden benutzt werden oder grössere Untersuchungsserien geplant sind. Im folgenden Schema (Abb. 11) sind die Stoffwechselbeziehungen zwischen den Thymin und der *BAIBA* dargestellt. Überschüssige Thymidylsäure, die entweder von der Neubildung aus Desoxyuridin oder aus dem Abbau der DNS herkommen kann, wird über Thymidin, Dihydrothymin etc. zur *BAIBA* abgebaut. Abbau von Thymidin zur *BAIBA* erfolgt nur in der Leber, dort aber mit ausserordentlich grosser Geschwindigkeit (2b, 27, 28), so dass die Leber in der Lage ist, ein Vielfaches der normalerweise anfallenden Menge zu bilden. Das weitere Schicksal der *BAIBA* ist noch nicht im einzelnen geklärt, vermutlich wird sie über Methylmalonsäure schliesslich in den Zitronensäurezyklus übergeführt. Somit hängt die Menge produzierter *BAIBA* neben einem kleineren Beitrag vom Valinstoffwechsel von dem Verhältnis zwischen Synthese und Abbau der DNS ab. Abnahme der Synthese sowie Zunahme des Abbaus der DNS werden, bei gleichbleibender Synthese von Thymidylsäure, zu einer Zunahme des Thymidins und damit vermehrter Produktion von *BAIBA* führen. Die Menge an *BAIBA*, die angestaut wird und für die Ausscheidung zur Verfügung steht, ist jedoch, da *BAIBA* kein Endprodukt des Stoffwechsels ist, zudem von der Aktivität der *BAIBA* abbauenden Enzyme bestimmt. Endlich beeinflussen sich *BAIBA* und andere Aminosäuren gegenseitig bei der Ausscheidung durch die Niere, und Störungen in der Niere können ebenfalls zu *BAIBA* Vermehrung im Urin führen.

Nur vereinzelte Untersuchungen über den Mechanismus der Ausscheidung von *BAIBA* liegen bis jetzt vor. Injiziertes  $H^3$  Thymidin wird zum grösseren Teil am ersten Tag unmittelbar zur *BAIBA* abgebaut und der Rest für DNS Synthese verwandt. Später, etwa vom 2. Tag an, stammt die Radioaktivität in der *BAIBA* hauptsächlich vom Abbau der DNS (11, 12, 13), und die spezifische Aktivität der *BAIBA* wird vom Verhältnis Abbau der DNS zu deren Synthese (bei gleichbleibender Synthese der Thymidylsäure) bestimmt. Bestrahlung 3 Tage nach Injektion von  $H^3$  Thymidin führt am ersten Tag zu einer Zunahme der spezifischen Aktivität und an den folgenden Tagen zu einer Abnahme (11 und 22). *BAIBA* kurz nach Bestrahlung kommt daher hauptsächlich vom vermehrten Abbau der DNS, während an den folgenden Tagen die Hemmung der DNS

(\*) Eine ausserordentlich empfindliche Modifikation dieser Methode, die auf der Reaktion mit radioaktivem Dinitrofluorbenzol und anschliessender Trennung mittels Dünnschichtchromatographie beruht, wurde neuerdings von uns entwickelt.

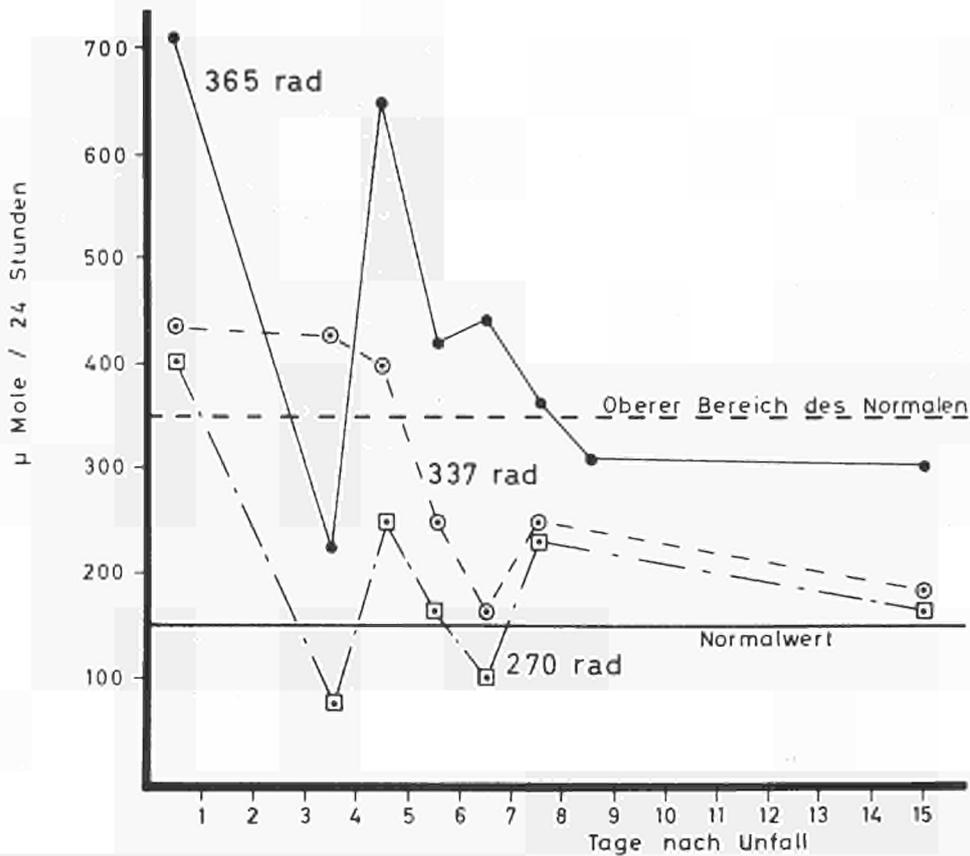


Abb. 10 — BAIBA Ausscheidung nach einem Strahlungsunfall [nach Rubini et. al. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 100, 130, (1959) und Gerber et. al. Rad. Res. 15, 316, (1961)].

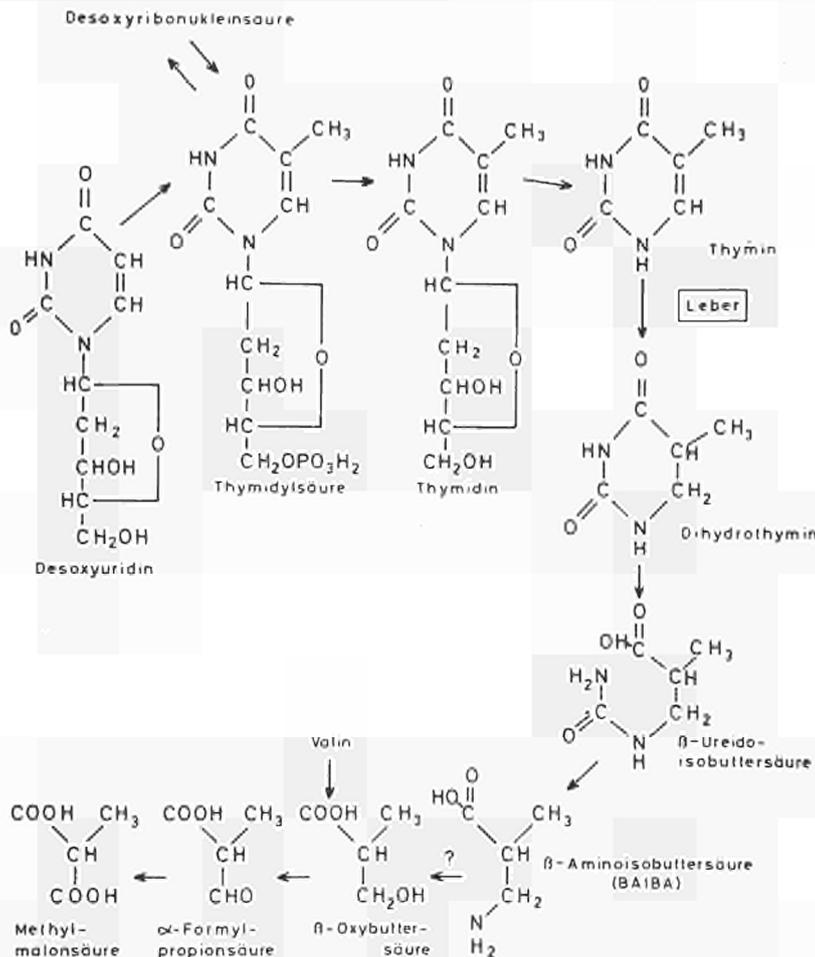


Abb. 11 — Abbau der Thyminkomponente der Desoxyribonukleinsäure.

Synthese in den Vordergrund tritt (22). Es ist aber noch unbekannt, in wie weit die anderen Faktoren — Abbau der *BAIBA* und Ausscheidung durch die Niere — nach Bestrahlung verändert sind.

Auch die Ausscheidung von *BAIBA* ist keine spezifische Erscheinung nach Bestrahlung. So gibt es eine Gruppe von Personen — etwa 5 % der mitteleuropäischen Bevölkerung — die, durch eine genetisch bestimmte Stoffwechselaberration, wesentlich mehr *BAIBA* ausscheiden als der Rest der Bevölkerung (30). Auch bei Proteinmangel, malignen Erkrankungen usw. wird mehr *BAIBA* ausgeschieden (7, 53). Es soll hier wenigstens erwähnt werden, dass auch andere Produkte des *DNS* Stoffwechsels, insbesondere Deoxycytidin, vermehrt nach Bestrahlung ausgeschieden werden (6, 36, 46).

Sicherlich werden Sie sich fragen, was bedeutet dies alles nun, wenn man als Strahlenschutzarzt vor den konkreten Fall gestellt wird und inwieweit können uns solche Indikatoren heute schon von Nutzen sein.

Ich glaube, dass wir noch wesentlich mehr Daten benötigen, um solche klinischen Tests zu nutzbaren biologischen Indikatoren für den Strahlenschaden auszubauen. Hier allerdings ist Ihnen eine wichtige Aufgabe gestellt, denn Untersuchungen an Tieren müssen immer durch Beobachtungen am Menschen ergänzt werden. Daher sollten bei allen Strahlenunfällen, deren Belastung 25–50 *r* Ganzkörperbestrahlung entspricht, Urin und Blut so vollständig wie möglich untersucht werden. Urin muss während der ersten Tage in Einzelportionen und später in 24 Stundenportionen gesammelt und gefroren werden. Auch Serum und Erythrocyten sollten eingefroren werden, nachdem eventuell enzymatische Bestimmungen durchgeführt worden sind.

#### LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDERSON D.R., JOSEPH B.J., WILLIAMS C.M. (1958): *Am. J. Physiol.*, **192**, 247.
2. ANDERSON D.R. (1957): *Rad. Res.*, **7**, 300.
- 2a. ARNSTEIN H.R.V. (1954): *Advances Protein Chemistry*, **9**, 1.
- 2b. ARMSTRONG M.D., YATES K., KAKIMOTO Y., TANIGUCHI T., KAPPE T., (1963) *J. Biol. Chem.* **238**, 1447.
3. AWAPARA J., SATO Y. (1956): *Clin. Chim. Acta*, **1**, 75.
- 3a. BAWDEN D., 1963 *J. Clin. Path.* **16**, 284.
4. BLOCH K., SCHOENHEIMER R. (1939): *J. Biol. Chem.*, **131**, 11. *Ibid* (1941): **138**, 167.
5. BORSOOK H., DUBNOFF J.W. (1941): *J. Biol. Chem.* **138**, 389. *Ibid* (1940): **132**, 559.
6. BAZZANO F., GARAVAGHIA C., GHISLANDI E. (1962): *La Medicina del Lavoro*, **53**, 1.
7. BIGWOOD E.J., CROEKAERT R., SCHRAM E., SOUPART P., VIS H. (1959): *Adv. Clin. Chem.*, Vol. **2**, Academic Press — N.Y.
- 7a. CANTONI G.L. (1953): *J. Biol. Chem.*, **204**, 403.
8. CRUMPLER H.R., DENT C.E., HARRIS H., WESTALL R. (1951): *Nature*, **167**, 304.
- 8a. DEFALCO A.J., DAVIES R.K. (1961): *J. Neurochem.*, **7**, 308.
9. FINK K., HENDERSON R.B., FINK R.M. (1951): *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **78**, 135.
- 9a. FLIEDNER T.: Persönliche Mitteilung.
10. FOLIN O. (1914): *J. Biol. Chem.*, **17**, 469.
11. GERBER G.B., GERBER G., ALTMAN K.J. (1960): *J. Biol. Chem.*, **235**, 1433.
12. GERBER G.B., ALTMAN K.J., HEMPELMANN L.H. (1960): *Internat. J. Rad. Biol.*, Suppl. **1**, 25.
13. GERBER G.B., GERBER G., ALTMAN K.J. (1960): *Nature*, **187**, 956.
14. GERBER G.B., GERBER G., ALTMAN K.J. (1960): *Clin. Chem. Acta*, **5**, 607.
15. GERBER G.B., GERBER G., ALTMAN K.J. (1961): *Int. J. Rad. Biol.*, **3**, 17.
16. GERBER G.B., GERBER G., ALTMAN K.J. (1961): *Anal. Chem.*, **33**, 852.
17. GERBER G.B., GERBER G., KUOHARA G., ALTMAN K.J., HEMPELMANN L.H. (1961): *Rad. Res.*, **15**, 314.
18. GERBER G.B., GERTLER P., ALTMAN K.J., HEMPELMANN L.H. (1961): *Rad. Res.*, **15**, 307.
19. GERBER G.B., GERBER G., KOSZALKA T.R., EMMEL V.M. (1962): *Am. J. Physiol.*, **202**, 453.
20. GERBER G.B., GERBER G., ALTMAN K.J. (1962): *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **110**, 797.
21. GERBER G.B., GERBER G., KOSZALKA T.R., MILLER L.L. (1962): *J. Biol. Chem.*, **237**, 2246.
22. GERBER G.B., GERBER G., ALTMAN K.J., HEMPELMANN L.H. (1963): *Internat. J. Rad. Biol.*, **6**, 17.
23. GERBER G.B., GERBER G., KOSZALKA T.R., MILLER L.L. (1962): *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **110**, 338.
24. GERBER G.B., KOSZALKA T.R., GERBER G., ALTMAN K.J. (1962): *Nature*, **196**, 286.
25. GERBER G.B., GERTLER P., ALTMAN K.J., HEMPELMANN L.H.: *unveröffentlicht*.
26. GERBER G.B., KOSZALKA T.R., GERBER G., ALTMAN K.J.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, *im Druck*.

27. GERBER G.B., REMY-DEFRAIGNE J. (1963): *Z. Naturforschung*, **18b**, 216.
28. GERBER G.B., REMY-DEFRAIGNE J. (1963): *Fed. Proc.*, Abstr. 1151, EUR 308e.
29. HABERLAND G.L., SCHREIER K., BRUNS F., ALTMAN K.J., HEMPELMANN L.H. (1955): *Nature*, **175**, 1039.
30. HARRIS K. (1953/54): *Ann. Eugenics, London*, **18**, 43.
31. HEILSKOFF N.C.S., SCHONHEYDER F. (1955): *Acta Med. Scand.*, **151**, 51.
32. HEMPELMANN L.H., LISCO M., HOFFMAN J.G. (1952): *Ann. Int. Med.*, **36**, 279.
33. HUNTER A. (1928): *Creatine and Creatinine*, New York, Longmanns Green Corp.
34. JAMET H. et al. (1959): *Rev. Franç. et Clin. Biol.*, **4**, 210.
35. KLEWITZ F. (1923): *Strahlentherapie*, **14**, 101.
36. KOLOUSEK J., DIENSTBIER Z. (1963): *Int. J. Rad. Biol.*, **6**, 271.
37. KOSZALKA T.R., KUROHARA S.S., GERBER G.B., HEMPELMANN L.H. (1963): *Rad. Res.*, **20**, 309.
38. KRISE G.M., WILLIAMS C.M. (1959): *Am. J. physiol.*, **196**, 1352.
39. KRISE G.M., WILLIAMS C.M., ANDERSON D.R. (1957): *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **95**, 764.
40. KUROHARA S.S., RUBIN P., HEMPELMANN L.H. (1961): *Radiology*, **77**, 804.
41. KUROHARA S.S., ALTMAN K.J. (1962): *Nature*, **196**, 285.
42. KUMTA A.S., GURMAN S.U., SAHASRABUDHE (1957): *J. Sci. Industr. Res.*, **160**, 179.
43. LEVINE P.A., CRISTELLER L. (1909): *Am. J. Physiol.*, **24**, 45.
- 43a. MEICHEN F.W., SHORT A.W., (1963): *Int. J. Rad. Biol.* **6**, 495.
44. MOORE S., SPACKMAN D.H., STEIN W.H. (1958): *Anal. Chem.*, **30**, 1185.
45. NERURKAR M.K., SAHASRABUDHE M.B. (1960): *Int. J. Rad. Biol.*, **2**, 234.
46. PARIZEK J., ARIENT M., DIENSTBIER Z., SKODA J. (1958): *Nature*, **182**, 721.
47. PETER J.P., VAN SLYKE D.D.: *Quantitative Clinical Chemistry Interpretations*, Vol. 1 pp. 897-936, 2d Ed. 1946, Baltimore Williams and Wilkins Corp.
48. PETERSEN D.F. (1961): *J. Occupational Med.*, **3**, 155.
49. PHIPPS C., KRETCHMAR A.S. (1960): *Orins*, **39**, p. 19.
50. RAAFLAUB J., ABELIN I. (1950): *Biochem. Z.*, **321**, 158.
51. Report BNL 609 — 1960.
- 51a. ROCHE M., BENEDICT J.D., YU T.F., BIEN E.J. STETTEN DE WITT jr. (1952): *Metabolism* **1**, 13.
52. RUBINI J.R., CRONKITE E.P., BOND V.P., FLIEDNER T.M. (1959): *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **100**, 130.
53. SOUPART P. — *Amino acid pools*, p. 220, Ed. J.T. Holden, Elsevier Publishing Co, Amsterdam.
54. SMITH S., DYMOND B. (1963): *Clin. Chim. Acta*, **8**, 614.
55. SPACKMAN D.H., STEIN W.H., MOORE S. (1958): *Anal. Chem.*, **30**, 1190.
56. TAUSKY H.H. (1956): *Clin. Chem. Acta*, **1**, 224.
57. VAN PILSUM J.F., MARTIN R.D., KITO E., HESS (1956): *J. Biol. Chem.*, **222**, 225.
58. WALKER J.B. (1959): *Biochem. Biophys. Acta*, **36**, 514.
59. WALKER J.B. (1958): *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **98**, 7.
60. WILLIAMS C.M., KRISE G.M., ANDERSEN D.R., DOWBEN R.M. (1957): *J.*, **7**, 167.









CDNA00591DEC

15 MAI 1964