

EUR 3164 . d

EUROPÄISCHE ATOMGEMEINSCHAFT — EURATOM

KLINISCHE ANALYSE DES 3,5-TAGEEFFEKTES

von

W. HORN

1966



Gemeinsame Kernforschungsstelle
Forschungsanstalt Ispra - Italien

Ärztlicher Dienst

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 die in deren Namen handelnden Personen :

keine Gewähr dafür 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;

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 in den auf der vierten Umschlagseite genannten Vertriebsstellen

zum Preise von DM 3.20

FF 4.—

FB 40

Lit. 500

Fl. 3.—

verkauft.

Es wird gebeten, bei Bestellungen die EUR-Nummer und den Titel anzugeben, die auf dem Umschlag jedes Berichts aufgeführt sind.

Gedruckt von Van Muysewinkel s.p.r.l.

Brüssel, November 1966

Dieses Dokument wurde an Hand des besten Abdruckes vervielfältigt, der zur Verfügung stand.

EUR 3164.d

KLINISCHE ANALYSE DES 3,5-TAGEEFFEKTES von W. HORN

Europäische Atomgemeinschaft - EURATOM
Gemeinsame Kernforschungsstelle - Forschungsanstalt Ispra (Italien)
Ärztlicher Dienst
Brüssel, November 1966 - 20 Seiten - 7 Abbildungen - FB 40

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die von Rajewsky erörterten 3 Möglichkeiten des Todesmechanismus des 3,5-Tageeffektes aufzuklären. Zugleich sollte die von Quastler und Mitarbeitern aufgestellte Theorie des „immediate death“ infolge selektiver Strahlenschädigung des Gastrointestinaltraktes überprüft werden. Der Nachweis des Auftretens einer durch eine strahleninduzierte intravitale Autolyse hervorgerufenen Überproduktionsurämie führten zur Ablehnung der Quastler'schen Hypothese und zu folgender Zusammenfassung der von Rajewsky diskutierten Möglichkeiten:

EUR 3164.d

CLINICAL ANALYSIS OF THE 3.5-DAYS-EFFECT by W. HORN

European Atomic Energy Community - EURATOM
Joint Nuclear Research Center - Ispra Establishment (Italy)
Medical Service
Brussels, November 1966 - 20 Pages - 7 Figures - FB 40

It has been tried in the work presented here to clear up the 3 possibilities of death-mechanism of the 3.5-days-effect discussed by Rajewsky. At the same time, it was the purpose to check the theory established by Quastler and his collaborators of the "immediate death" due to selective radiation damage to the gastro-intestinal tract.

The proof for the occurrence of an overproduction-uremia caused by radiation-induced intravital autolysis led to the non-acceptance of Quastler's hypothesis and to the following summary of the possibilities discussed by Rajewsky:

EUR 3164.d

CLINICAL ANALYSIS OF THE 3.5-DAYS-EFFECT by W. HORN

European Atomic Energy Community - EURATOM
Joint Nuclear Research Center - Ispra Establishment (Italy)
Medical Service
Brussels, November 1966 - 20 Pages - 7 Figures - FB 40

It has been tried in the work presented here to clear up the 3 possibilities of death-mechanism of the 3.5-days-effect discussed by Rajewsky. At the same time, it was the purpose to check the theory established by Quastler and his collaborators of the "immediate death" due to selective radiation damage to the gastro-intestinal tract.

The proof for the occurrence of an overproduction-uremia caused by radiation-induced intravital autolysis led to the non-acceptance of Quastler's hypothesis and to the following summary of the possibilities discussed by Rajewsky:

EUR 3164.d

CLINICAL ANALYSIS OF THE 3.5-DAYS-EFFECT by W. HORN

European Atomic Energy Community - EURATOM
Joint Nuclear Research Center - Ispra Establishment (Italy)
Medical Service
Brussels, November 1966 - 20 Pages - 7 Figures - FB 40

It has been tried in the work presented here to clear up the 3 possibilities of death-mechanism of the 3.5-days-effect discussed by Rajewsky. At the same time, it was the purpose to check the theory established by Quastler and his collaborators of the "immediate death" due to selective radiation damage to the gastro-intestinal tract.

The proof for the occurrence of an overproduction-uremia caused by radiation-induced intravital autolysis led to the non-acceptance of Quastler's hypothesis and to the following summary of the possibilities discussed by Rajewsky:

„Die im dosisunabhängigen Bereich im Körper hervorgerufenen Veränderungen sind solcher Art, dass durch die Funktion eines oder mehrerer Organe dauernd Schäden ausgeglichen werden müssen. Dieser Kompensationsmechanismus bricht bei zu hoher Dosis zusammen und führt über die in Gang gesetzten Reaktionen zum Tode der Tiere innerhalb von 3 1/2 Tagen“.

“The changes brought about in the parts of the body in the stage independent of dosage, are of such a kind that the damages have to be continuously equalized by the function of one or more organs. At an overdose, this mechanism of compensation fails and leads through the initiated bio-chemical reaction to the animals' death within 3.5 days”.

“The changes brought about in the parts of the body in the stage independent of dosage, are of such a kind that the damages have to be continuously equalized by the function of one or more organs. At an overdose, this mechanism of compensation fails and leads through the initiated bio-chemical reaction to the animals' death within 3.5 days”.

“The changes brought about in the parts of the body in the stage independent of dosage, are of such a kind that the damages have to be continuously equalized by the function of one or more organs. At an overdose, this mechanism of compensation fails and leads through the initiated bio-chemical reaction to the animals' death within 3.5 days”.

EUR 3164.d

EUROPÄISCHE ATOMGEMEINSCHAFT — EURATOM

KLINISCHE ANALYSE DES 3,5-TAGEEFFEKTES

von

W. HORN

1966



Gemeinsame Kernforschungsstelle
Forschungsanstalt Ispra - Italien

Ärztlicher Dienst

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die von Rajewsky erörterten 3 Möglichkeiten des Todesmechanismus des 3,5-Tageeffektes aufzuklären. Zugleich sollte die von Quastler und Mitarbeitern aufgestellte Theorie des „immediate death“ infolge selektiver Strahlenschädigung des Gastrointestinaltraktes überprüft werden. Der Nachweis des Auftretens einer durch eine strahleninduzierte intravitale Autolyse hervorgerufenen Überproduktionsurämie führten zur Ablehnung der Quastler'schen Hypothese und zu folgender Zusammenfassung der von Rajewsky diskutierten Möglichkeiten:

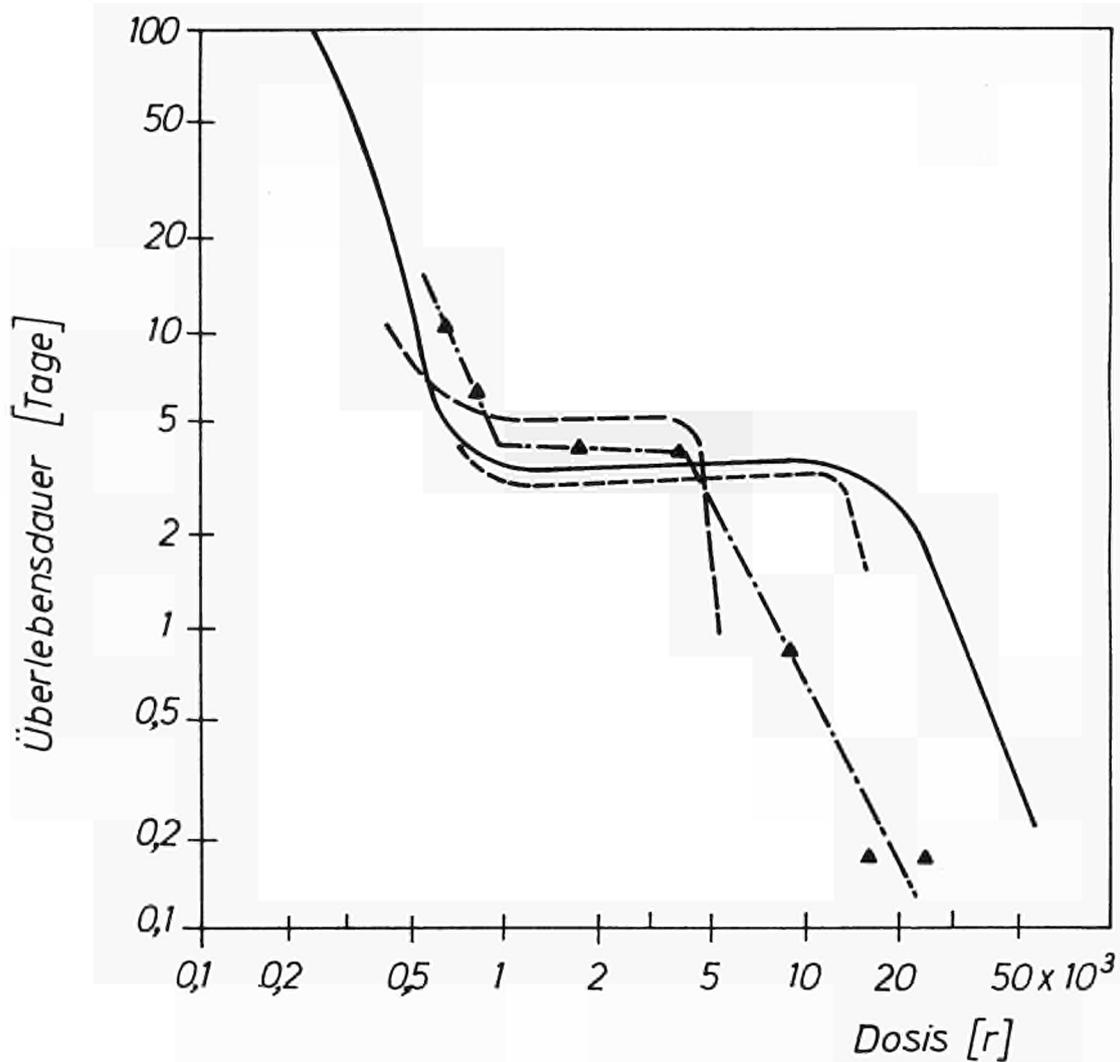
„Die im dosisunabhängigen Bereich im Körper hervorgerufenen Veränderungen sind solcher Art, dass durch die Funktion eines oder mehrerer Organe dauernd Schäden ausgeglichen werden müssen. Dieser Kompensationsmechanismus bricht bei zu hoher Dosis zusammen und führt über die in Gang gesetzten Reaktionen zum Tode der Tiere innerhalb von 3 1/2 Tagen“.

KLINISCHE ANALYSE DES 3,5 - TAGEEFFEKTES ^(*)

Eines der interessantesten Phänomene der Strahlenbiologie dürfte der von RAJEWSKY und Mitarbeitern (1) entdeckte und bereits 1943 als 3,5-Tageeffekt beschriebene akute Früh Tod nach Ganzkörperbestrahlung sein. Dieser Effekt bezeichnet das zweite post irradiationem auftretende Letalitätsmaximum, dessen in knapp 4 Tagen ablaufende, zum Tode führende Symptomatik bei kleineren Nagetieren (Mäuse, Ratten) in einem Dosisintervall von $\approx 12\ 000$ r und bei Primaten in einem solchen von $\approx 5\ 000$ r ausgelöst wird (Abb. 1). Dieser Dosisbereich gilt aber nicht nur für eine akute Ganzkörperbestrahlung; auch bei Dauerbestrahlung mündet die Überlebenszeit weisser Mäuse in den 3,5-Tageeffekt ein (2.). Deshalb konnte RAJEWSKY schon vor Jahren als einen Grundsatz der biologischen Strahlenwirkung formulieren: "Der Grad der Reaktion des lebenden Organismus auf Bestrahlung wird durch eine Mindestdosisleistung und eine Mindestdosis bestimmt. Im Bereich höherer Dosen sind diese beiden Grössen voneinander abhängig". Ausländische, besonders amerikanische Arbeiten späterer Jahre (3 - 6) bestätigen die Ergebnisse des RAJEWSKY'schen Institutes. Zusammenfassend berichtet EVANS (7) darüber. Als Synonym zum 3,5-Tageeffekt findet sich im anglo-amerikanischen Schrifttum die Bezeichnung "immediate death".

Die mit Dosen dieses Konstanzbereiches bestrahlten Tiere zeigen bis zum Tode in zunehmendem Masse folgende Symptome: Fressunlust, Mattigkeit, Bewegungsarmut, struppig-klebriges Fell, Diarrhoen, Exsiccose, Oligo- bis Anurie, Gewichtsverlust, Leukopenie, Hypotonie und -thermie und vereinzelt ante finem Hyperventilation und krampfartige Zustandsbilder.

(*) Manuskript erhalten am 31. August 1966.



Mittlere Überlebenszeit nach einmaliger Röntgenbestrahlung

- Mäuse
 - - - Meerschweinchen
 - · - Ratten
 - · - ▲ Affen, nach W.H. LANGHAM u. Mitarb. (1953)
- } nach B. RAJEWSKY u. Mitarb. (1940-1954)

Bis auf die sofort einsetzende Leukozytenverminderung treten diese Krankheitszeichen erst nach 24 bis 48 Stunden auf und steigern sich bis zum Tode am 4. Tag. Es erscheint daher verständlich, dass eine primäre Organschädigung durch Bestrahlung zwar kurzfristig in Erwägung gezogen, jedoch auf Grund des Zeitfaktors zugunsten einer Sekundärwirkung fallen gelassen wurde. Teilkörperbestrahlungen (1,8) deuten darauf hin, dass die empfindlichsten und damit möglicherweise mit dem Tode im Konstanzbereich in Kausalverknüpfung stehenden Organe im Abdomen liegen müssen.

RAJEWSKY (1) zieht zur Erklärung des anscheinend in einem weiten Bereich dosisunabhängigen, lethal endenden "Mechanismus" drei Möglichkeiten in Betracht:

- 1) Die im dosisunabhängigen Bereich im Körper hervorgerufenen Veränderungen sind solcher Art, dass durch die Funktion eines oder mehrerer Organe andauernd Schäden ausgeglichen werden müssen. Dieser Kompensationsmechanismus bricht bei zu hoher Dosis zusammen.
- 2) Ein wichtiges Körperorgan ist nach Applikation einer bestimmten Dosis bedenklich geschädigt. Die Schädigung zeigt bis zum Tode eine Latenz von 3,5 Tagen. Weitere bei steigender Dosis auftretende Schäden benötigen eine längere Zeit um tödliche Auswirkungen zu zeigen. Sie sind daher ohne Bedeutung für den 3,5-Tageeffekt.
- 3) Nach Erreichen der Mindestdosis im (dosis-) unabhängigen Bereich wird im Körper des bestrahlten Tieres infolge verschiedener Strahlenschädigungen eine Reaktion in Gang gebracht, die schliesslich zum Tode des Tieres innerhalb von 3 1/2 Tagen führt.

Mit QUASTLER (8) hat sich im allgemeinen die Auffassung durchgesetzt, dass die irreparable Schädigung eines bestimmten Organes zum "immediate Death" führt (1,9). Er sieht nach eingehenden experimentellen Untersuchungen in einer selektiven Strahlenschädigung des Magen-Darmtraktes die Ursache für diesen Mortalitätsgipfel und benennt ihn sinngemäss "gastrointestinaler Strahlentod". Die Annahme, dass es infolge der Darmläsionen zu einer vermehrten Durchlässigkeit für Darmbakterien komme, die ihrerseits zu tödlicher Sepsis am 4. Tag führen, konnte von RAJEWSKY und Mitarbeitern (1) widerlegt werden. Sie wiesen nach, dass die Blutkulturen bestrahlter Mäuse und Ratten in jedem Fall negativ waren; gleichgültig ob sie mit Antibiotica (Penicillin, Streptomycin) behandelt oder unbehandelt waren. Gegenteilige Ergebnisse über Bacteriämien p.i. - von WARREN und WHIPPLE (10), MOTTRAM und KINGSBURY (11) sowie MILLER und Mitarbeitern (12) publiziert - stehen zu obigen Untersuchungen nicht in Widerspruch, da sie sowohl unter anderen Bestrahlungsbedingungen, als auch zu späteren Zeitpunkten p.i. erhoben wurden.

Das histologische Bild des Darms zeigt nach Bestrahlung einen sofortigen Mitosestop, dem frühestens 17 bis 24 Stunden darauf vereinzelte pathologische Mitosen mit Verklumpungen und Chromosomenbrüchen in der Telophase folgen. Zeitlich fast mit dem peripheren Blutbild übereinstimmend kommt es zum Zerfall des lymphoretikulären Gewebes in der Submucosa (PEYER'sche Haufen) und der Tunica propria. Die Ansichten über die relative Strahlenempfindlichkeit der verschiedenen Abschnitte des Digestivtraktes sind unterschiedlich. Überwiegende Übereinstimmung findet sich aber darin, dass der Magen strahlenresistenter ist als der Dünndarm und letzterer etwa die Empfindlichkeit lymphatischer Gewebe besitzt (15). Würde das Vorkommen lymphatisch-retikulären Gewebes in den Verdauungswegen ausschlaggebend für die Strahlenempfindlichkeit sein, ergäbe sich folgende Abstufung: Appendix, Ileum, Colon, Jejunum, Duodenum und Magen.- Innerhalb des 3,5-Tageeffektes treten aber trotz des Epithelverlustes des Darmes noch keine hämorrhagischen Ulcerationen auf, wie sie im weiteren Verlauf des Strahlensyndroms beschrieben werden (10, 13, 14). Somit erscheint es - bei synoptischer Betrachtung von dargebotenen "klinischen" Symptomen und morphologischen Veränderungen - zweifelhaft, ob die von Diarrhoen begleiteten (oder gefolgt?) teilweisen Epitheldefekte des Gastro-Intestinaltraktes als Todesursache für den "akuten Frühtod" in Betracht zu ziehen sind.

Unsere Vorstellungen über den Tod im 3,5-Tageeffekt nahmen ihren Ausgang von amerikanischen Versuchen mit Parabionten, die nach entsprechender Operation (Netz-zu-Netzvernahtung) keine nervale, sondern nur noch eine Kreislaufverbindung besaßen. Da nach einer Strahlenirradiation des einen Tieres auch der andere - vor Strahlung geschützte - Parabiont unter den gleichen Symptomen erkrankte bzw. bei höheren Dosen starb, lag die Annahme nahe, dass die Übertragung der Strahlenschädigung humoral erfolgte. Unterstrichen wurde diese Überlegung sowohl durch den Befund, dass eine Parabiiose die Strahlenschädigung eines bestimmten Dosisbereichs milderte, als auch durch ältere Arbeiten über die Übertragbarkeit des Strahlenkaters bzw. einzelner Symptome des Strahlensyndroms (16 - 23).

Während die Veränderungen kopuskulärer Blutelemente schon seit Jahren unter verschiedenen Strahlungsbedingungen und -arten bestimmt worden sind (24 - 30), wurden Untersuchungsergebnisse, die die flüssige Phase des Blutes als Testobjekt des Ausmasses eines Strahlenschadens tauglich erscheinen lassen, bisher nicht aufgegriffen und weiterentwickelt bzw. fanden sie keine allgemeine Anerkennung (31 - 36).

Wir haben daher in Verfolgung dieser Arbeiten über transfundierbare strahleninduzierte humorale Veränderungen des Serums verschiedene Untersuchungen vorgenommen, deren Ergebnisse uns möglicherweise Rückschlüsse auf den Wirkungs- bzw. Todes-"Mechanismus" des 3,5-Tageeffektes erlauben könnten:

Versuchsanordnung: 206 Ratten eines Inzuchtstammes im Gewicht von 180 bis 220 g wurden unter Standardbedingungen gehalten, in Gruppen unterteilt und mit 1 000 r bzw. 1 200 r im Einzelschlag ganzkörperbestrahlt. Bestrahlungsdaten: Siemens Stabivolt, 190 kV, 10 mA, 0,5 mm Cu-Filter entsprechend 0,9 mm Cu-HWS, Fokus-Objektstand 50 cm bei einem Strahlungsfluss von 43 r/min bzw. 36 r/min nach Auswechseln einer Röntgenröhre. Die Normalwerte der durchgeführten Bestimmungen wurden an 20 Ratten des gleichen Stammes ermittelt.

In 12 bis 24-stündigem Abstand wurden die Tiere der einzelnen Gruppen in Ather- oder Nembutalnarkose entblutet, das Blut steril aufgefangen, nach 6 bis 12-stündiger Aufbewahrung im Eisschrank zentrifugiert und das Serum sofort aufgearbeitet. -

Der letzte an moribunden Tieren erhaltene Messwert lag 84 Stunden nach der Bestrahlung. Die Kontrolltiere starben innerhalb 81 (\pm 9) Stunden p.i. Eine stichprobenweise Prüfung ergab keinen Einfluss der Narkose auf die Untersuchungsergebnisse.

Im Einzelnen wurden untersucht:

- I. das Elektropherogramm nach der Methode von TURBA (37),
- II. der Refraktometer - Wert des Serums und Serumwassers mit einem ZEISS-Eintauchrefraktometer bei 28⁰ C. Der Umrechnung in Eiweissprozentage wurde der angenäherte ROBERTSON'sche Berechnungswert von 0,00196 für eine 1 %ige Eiweisslösung zugrunde gelegt (38). Das Messgerät war bei 17,5⁰ C auf 15 Skalenteile ($n_D = 1,33320$) geeicht. Das eiweissfreie Serumfiltrat wurde durch Fällung mit 10 %iger Trichloressigsäure gewonnen.
- III. der Haematokrit mit van Allen bzw. Wintrobe-Röhrchen bei 3 000 U/min : 30 min oder 4 000 U/min : 15 min. Die Bestimmung am 3. und 4. Tag war durch eine beschleunigte Gerinnung des Blutes erschwert.
- IV. Der Rest-N im Serum nach KJELDAHL (38). Da die von einer Ratte gewonnene Serummengemenge am 3. und 4. Tag nach der Bestrahlung zur Bestimmung nicht mehr ausreichte, wurden jeweils 2 Seren zu gleichen Teilen zusammengeschüttet.

Va. der Serum-Harnstoff nach der volumetrischen Methode mit dem KOWARSKI'schen Urometer (38).

Vb. die Harnstoffverteilung im Gewebe nach der von STÜBEL (39) angegebenen Methode, die nach FOSSE (40) eine Empfindlichkeit bis zu 1 γ aufweist. Die Reaktion gilt als spezifisch. Sie benutzt in Eisessig gelöstes Xanthydrol zur Fällung des Gewebeharnstoffes, der sich zu Dixanthylharnstoff umlagert.

Wir gingen nach den Erfahrungen OESTREICHER's (41) wie folgt vor: Infolge leichter Oxydierbarkeit des Xanthydrols stellten wir uns dieses jedes Mal frisch her. 100 g Salol wurden in einer Retorte erhitzt, die erste flüssige Fraktion - die hauptsächlich Phenol enthält - verworfen und der überdestillierte Rest (Xanthon) mit NaOH nochmals erhitzt, gewaschen und durch Alkoholauflösung und Rekristallisation gereinigt. Die Reduktion zu Xanthydrol erfolgte durch 6 bis 8-stündiges Kochen von 10 g Xanthon mit 40 g Na OH und 400 cm³ Alkohol in Gegenwart einer kleinen Menge Zinkstaub. Bei Abkühlung fiel das Xanthydrol kristallin aus, wurde nochmals in kochendem Alkohol gelöst und durch Rekristallisation rein gewonnen. Durch Schmelzpunktsbestimmung wurde die Reinheit geprüft.

Hieraus stellten wir uns eine 6 %ige Xanthydrol-Eisessiglösung her, legten die dünnen Gewebstücke für 6 Stunden hinein und fixierten sie dann 48 Stunden in reinem Alkohol. Nach etwa 1-stündiger Aufhellung in Xylol erfolgte die Paraffineinbettung. - Die Schnitte sollten möglichst dünn (15 μ) sein, da bei stärkerer Harnstoffimbibierung die Auflösung im Mikroskop (Polfilter) schlecht ist.

VI. der Xanthoproteingehalt nach BECHER mit dem ZEISS'schen Xanthoproteinometer.

Ergebnisse:

I. Die Resultate der papierelektrophoretischen Trennung der Rattenserumfraktionen wurden bereits früher publiziert (42) und sind in Abb. 1 graphisch dargestellt. Die zahlenmässigen Albumin/Globulinrelationen nach Ganzkörperbestrahlung bringt Tabelle 1. Ihr ist zu entnehmen, dass das Albumin innerhalb von 4 Tagen eine Verminderung von nahezu 9 %, die γ -Globuline sogar von fast 44 % zeigten. Gegensätzlich verhielten sich die α - und β -Globuline, die einen Anstieg von 10,4 auf 13,1 % (α_1),

Zeit p.i.	0-Wert	24 ^h	48 ^h	72 ^h	72 ^h
Gesamt-Eiweiss	6,56	5,95	7,04	8,83	9,82
	± 1,089	± 0,392	± 1,306	± 1,443	± 1,606
Signifikanz > 3,1		0,321			
			4,74		
				11,07	
					14,88
Albumine	45,1	44,5	43,7	42,2	41,1
	± 2,6	± 1,7	± 2,9	± 2,1	± 2,3
α_1 Globuline	10,4	10,7	11,2	12,1	13,1
	± 4,9	± 1,4	± 2,1	± 1,8	± 1,6
α_2 Globuline	7,9	8,9	10,7	13,4	14,5
	± 1,2	± 1,1	± 1,7	± 1,1	± 1,3
β Globuline	22,6	22,7	22,7	23,1	23,3
	± 2,1	± 1,9	± 1,8	± 2,3	± 2,7
γ Globuline	13,9	13,0	11,5	9,0	7,8
	± 3,7	± 3,2	± 3,9	± 2,8	± 2,7
Albumine	<u>45,1</u>	<u>44,5</u>	<u>43,7</u>	<u>42,2</u>	<u>41,1</u>
Globuline	54,9	55,5	56,3	57,8	58,9
$\frac{\alpha}{\gamma}$	1,32	1,50	1,90	2,83	3,53

Tab. 1

"Verlauf der Serumfraktionen nach tödlicher Ganzkörperbestrahlung"
3,5-Tageeffekt (RAJEWSKY)

7,9 auf 14,5 % (α_2) bzw. 22,6 auf 23,3 % (β) aufwiesen. Einen ähnlichen Verlauf nahm auch der von WINKLER und PASCHKE (43) inaugurierte α/γ -Quotient.

Der refraktometrische Umrechnungsfaktor für eine 1 %ige Eiweisslösung ist vom Albumin/Globulinverhältnis abhängig. Auf Grund der elektrophoretischen Befunde (s. Tab. 1) konnte auch nach der Bestrahlung auf eine Korrektur des Faktors verzichtet werden.

II. Der refraktometrisch bestimmte Serumeiweissgehalt unbestrahlter ♂ und ♀ Albinoratten eines Inzuchtstammes betrug 6,56 ($\pm 1,09$) %. Er erfuhr innerhalb des 3,5-Tageeffektes zunächst eine leichte Senkung auf 5,95 ($\pm 0,39$) %, um dann bis kurz vor dem Tode auf 9,82 ($\pm 1,61$) % anzusteigen (s. Tab. 1 und Abb. 2).

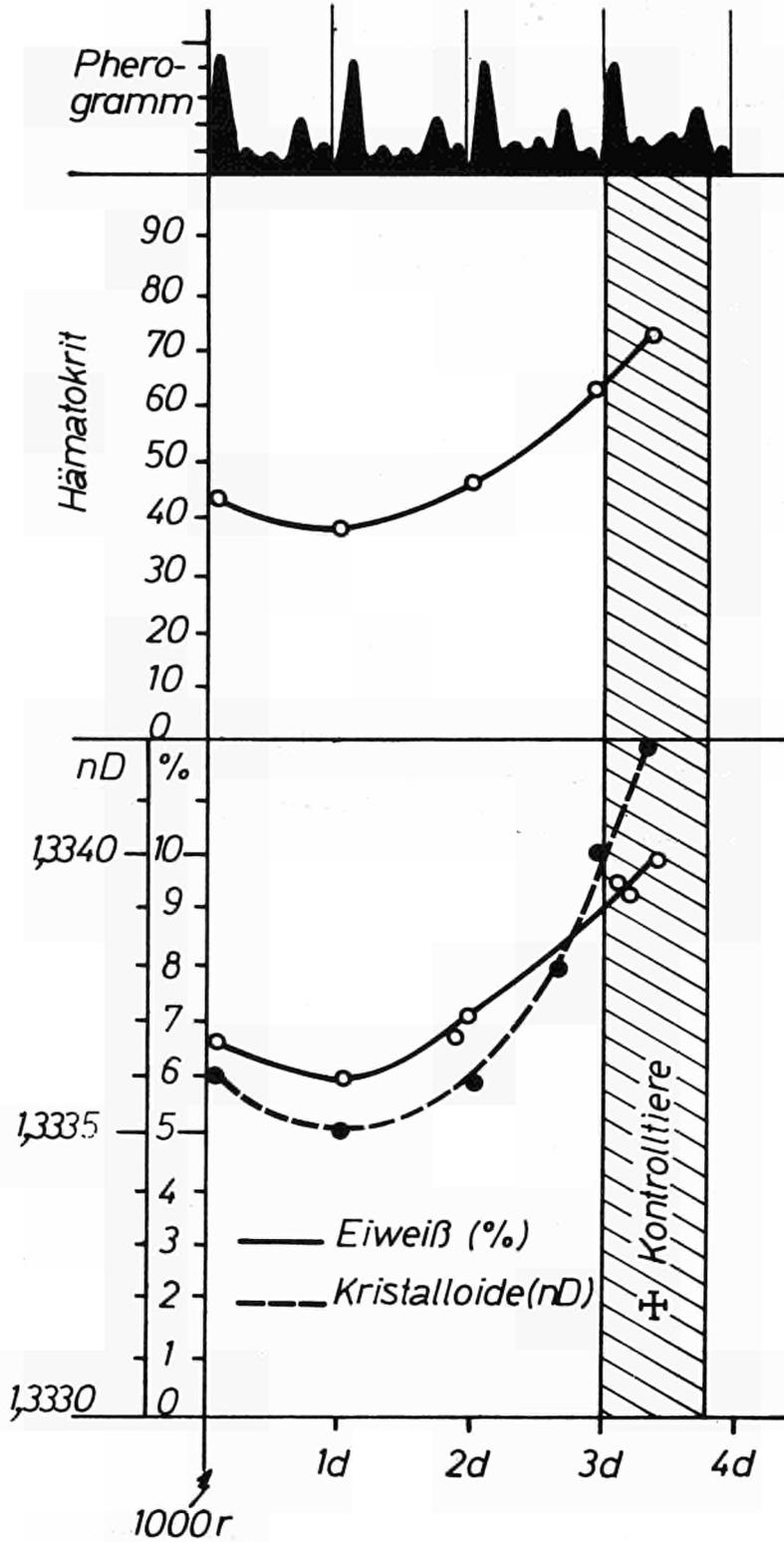
III. Die Bestimmung des Haematokrits zeigte mit einem Anstieg von 43 auf 72 % eine weitgehende Kongruenz mit der Serumrefraktionskurve (Abb. 2). Einige stichprobenweise Prüfungen der Erythrocytenwerte und des Haemoglobins entsprachen dem Haematokritwert.

Auch der Refraktionswert (n_D) des Serumwassers (+ Fällungsmittel) reduzierte sich zunächst von 1,3336 auf 1,3335, um nach ca. 48 Stunden über den wiedererreichten Anfangswert hinaus auf 1,3342 anzusteigen. Nach Subtraktion des Berechnungswertes der Trichloressigsäure ergab sich eine eindeutige Zunahme der Kristalloide bzw. Nichtkristalloide, deren wichtigste stärker brechende Substanzen in der Rest-N-Fraktion zu finden sind (Harnstoff, Ammoniak, Kreatin, Kreatinin, purine Indikan- und Aminosäuren).

IV. Die Rest-N-Bestimmung ergab den erwarteten Anstieg von 34 mg/% auf 161 mg/% (Abb. 3).

Va. Auch die Einzelfractionen des Rest-N verhielten sich analog. (Abb. 3). Der Harnstoff erreichte Werte bis zu 186 mg/% bei einem Ausgangswert von 29 mg/%, der allerdings im Vergleich mit den Befunden von HAWKINS und Mitarbeitern (44) - 50 ($\pm 1,63$) mg/% - relativ niedrig lag.

Beim Gesunden beträgt der Harnstoff etwa 50 % des Residualstickstoffs. Unter pathologischen Bedingungen steigt er aber nicht nur absolut, sondern auch relativ an. Bei unseren Befunden sind die Einzelwerte des Rest-N und des Harnstoffs am 3. und 4. Tag leider nicht miteinander vergleichbar, da



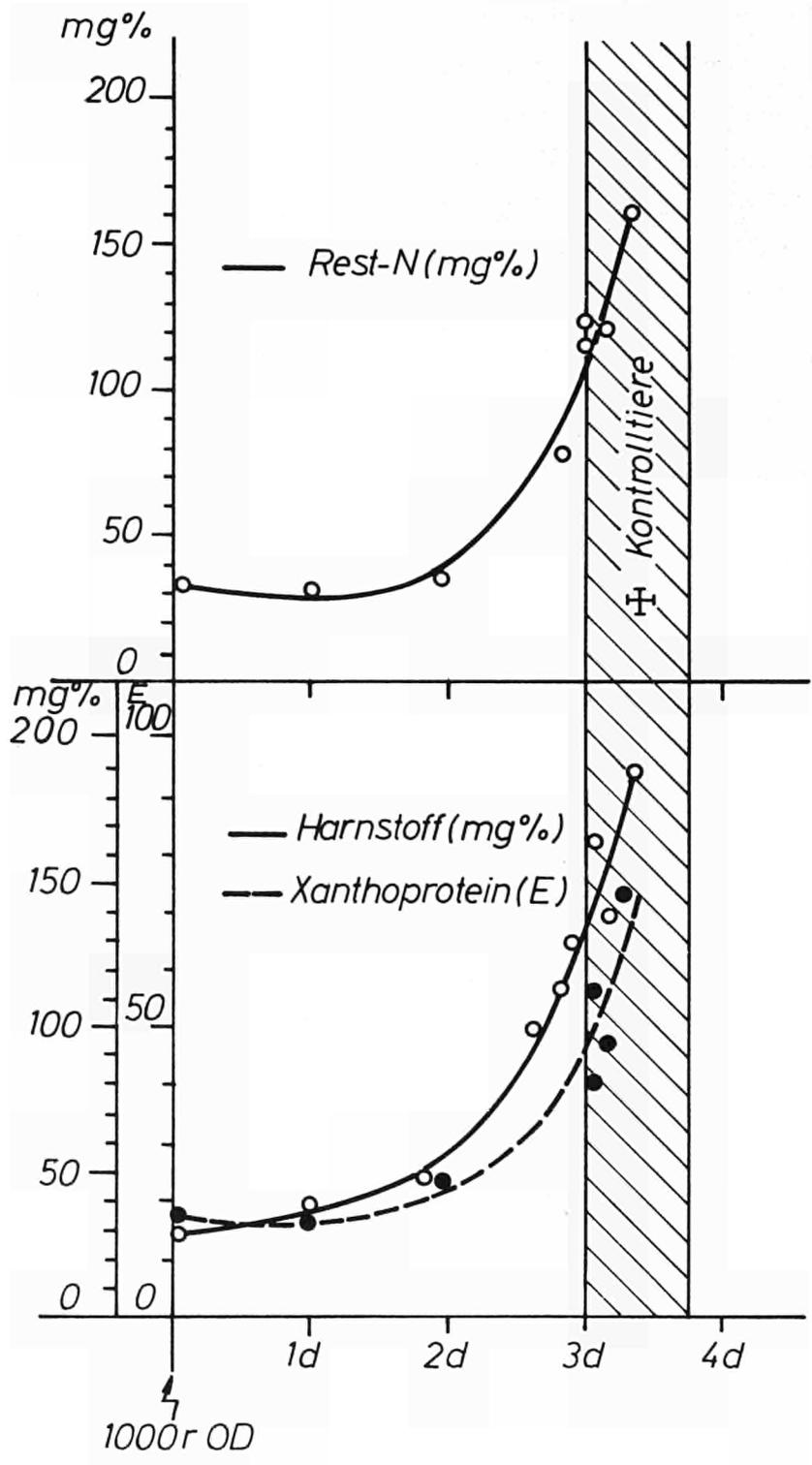
infolge zu geringer Serummengen jeweils mehrere Seren zusammengesüttet werden mussten und auch diese Substratmengen nicht zu einer gleichzeitigen Bestimmung beider Werte reichten. Der erhebliche Anstieg des Harnstoffs deutet aber - selbst unter der Annahme einer absoluten und relativen Erhöhung - daraufhin, dass der Reststickstoff bei anderen Tieren höher als 161 mg/% gelegen haben muss (!).

- Vb. Die histochemische Darstellung des Gewebeharnstoffes brachte tiefere Einblicke in das strahlenpathologisch veränderte Gewebe. Sowohl in den Lungen (Abb. 4a - d), als auch im Darm (Abb. 5a und b), Herzmuskel (Abb. 6) und Gehirn (Abb. 7) fanden sich steigende Harnstoffkonzentrationen, die in Verbindung mit den Serumwerten die Annahme einer Urämie nahe legten.
- VI. Hierfür sprachen ebenfalls die Resultate der Xanthoproteinprobe, die als Gruppenreaktion alle im Blut angehäuften aromatischen Substanzen (vorwiegend Darmfäulnisprodukte) erfasst. Der Test ergab eine Erhöhung von 17 E auf maximal 72 E; interessanterweise zeigte sich aber ab 3. Tag keine weitere wesentliche Steigerung (Abb. 3).

Diskussion:

Während die nach den WUHRMANN - WUNDERLY'schen Reaktionskonstellationen (45) ausgewerteten Elektropherogramme sich zunächst in Richtung des "Typs der akuten Entzündung" verschieben, deutet das ante finem erhaltene Pherogramm eine dysproteinämische Entwicklung in Richtung des "Typs des nephrotischen Symptomenkomplexes" an. Eine eindeutige Aussage für eine spezifische Organschädigung (z.B. Niere, Leber etc.) konnte daher nicht gefunden werden, zumal bis zum 4. Tag p.i. nicht die für eine Nephrose typische Hypoproteinämie, sondern eine Polyglobulinämie von 9,82 % bei einem Albumin : Globulinverhältnis von $\frac{41,1}{58,9}$ gefunden wurde. Betrachtet man diese Werte in Verbindung mit den gebotenen klinischen Symptomen - insbesondere mit den mit erheblichem Wasserverlust für den Körper einhergehenden profusen Diarrhoen, dem bis auf 72 % angestiegenen Haematokrit sowie den mit 9,49 Mill. (+ 142 % Hb) stark erhöhten Erythrozytenzahlen - so drängt sich die Annahme einer strahlungsreaktiven pseudopolyglobulischen Hypovolämie (46) auf. Sie führt, wie im Ekg nachgewiesen werden konnte, zu einer erheblichen Linksbelastung des Herzens.

Bei der weiteren klinischen Analyse des ersten strahleninduzierten Letalgipfels = 3,5-Tageeffekt (47 - 50) finden sich dann aber andere Hinweise auf die Art des "Todesmechanismus". Zunächst gibt der Refraktionsanstieg



des Serumwassers einen Hinweis auf Veränderungen des Gehaltes an Kristalloiden und Nichtkristalloiden. Da 1 %ige Lösungen von biologisch bedeutsamen Kristalloiden nur eine geringe Brechung aufweisen, der beträchtliche Refraktionsanstieg also durch sie nicht bedingt sein kann, erweiterten wir unsere Untersuchungen auf die Nichtkristalloide (Rest-N, Harnstoff und Xanthoprotein). Die Ergebnisse weisen eindeutig auf eine Urämie als Todesursache hin. Eine Rest-N-Erhöhung auf 161 mg %, eine Zunahme des Harnstoffs auf 188 mg % und eine Steigerung des Xanthoproteinwertes auf 72 E lassen in Verbindung mit dem histochemischen Nachweis des ins Gewebe diffundierten Harnstoffs keine andere Deutung zu.

Die Überflutung des Gewebes mit harnpflichtigen Substanzen erklärt alle eingangs geschilderten klinischen Symptome auf einfache Art.

Durch die zunehmende Anurie kommt es zur Ausscheidung des Harnstoffs in den Magen-Darmtrakt (Abb. 5a und b), wo er eine Umwandlung in kohlen-saures und karbaminsäures Ammoniak durchmacht bzw. sich bei Vorhandensein freier Salzsäure Ammoniumchlorid bildet. Diese Substanzen schädigen die gastro-intestinale Schleimhaut und führen unter Mitwirkung der Darmflora zu entzündlichen Erosionen und Epithelverlust (FOSSEL). Die Diarrhoen sind also nicht - wie QUASTLER und Mitarbeiter (3) vermuten - als primärer Strahlenschaden aufzufassen, sondern treten sekundär zur vikariierenden Eliminierung des Harnstoffs und seiner Folgeprodukte auf. Ebenso versucht der Körper den Harnstoff ersatzweise über die Lunge (Abb. 4a - d) und die Haut (51) auszuscheiden. Nach OESTREICHER (41) scheinen bei einer Urämie - gleich welcher Genese - bis auf die Pulpazellen der Milz, die Hypophyse, die Thymus- und die Schilddrüse alle Organe mit Harnstoff imbibiert zu sein. Die erheblichen Einlagerungen im Herzmuskel und Gehirn ante finem zeigen die Abbildungen 6 und 7. Dabei ist die Durchtränkung des Gehirns von besonderer Bedeutung für die Auslösung der finalen Krampfstände der Tiere. Sie läuft parallel zur Imbibierung der Organe mit anderen harnpflichtigen Substanzen, so dass einige Beobachter die bei einer Urämie auftretenden neurologischen Symptome möglicherweise auf die durch die Xanthoproteinreaktion erfassten aromatischen Substanzen beziehen möchten.

Schon im Jahre 1919 fanden HALL und WHIPPLE (52) nach massiven Bestrahlungen einen Anstieg des Harnstickstoffs, der Harnsäure und anderer Purinbasen. Sie wiesen auch damals schon auf die ausgedehnten morphologischen gastro-intestinalen Veränderungen hin. Spätere Beobachter berichteten nur über leichte bis mässige Rest-N bzw. Harnstoff-erhöhungen (53 - 56) bzw. fanden gar keinen Anstieg der Metaboliten (57). Diese unterschiedlichen Ergebnisse dürften durch verschiedene Strahlendosen und Entnahmezeiten des Blutes p.i. bedingt sein. Bei Ausrichtung der Untersuchungen auf den Dosis-



Abb. 4a

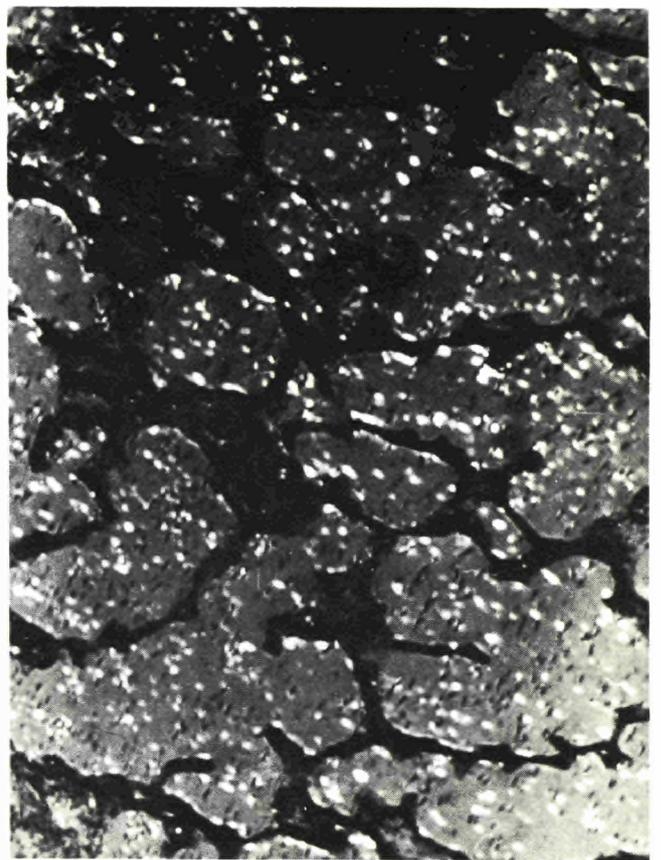


Abb. 4b



Abb. 4c

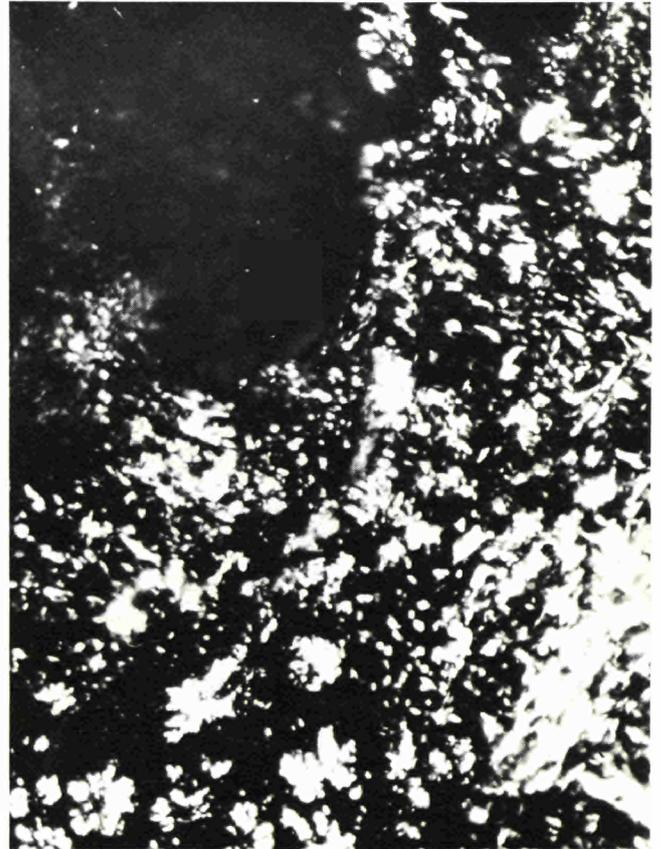


Abb. 4d

"Rattenlunge: unbestrahlt und 48^h, 72^h, 80^h nach Ganzkörperbestrahlung
Harnstoffällung mit Xanthidrol. 100 fache Normalvergr., Polfilter +."

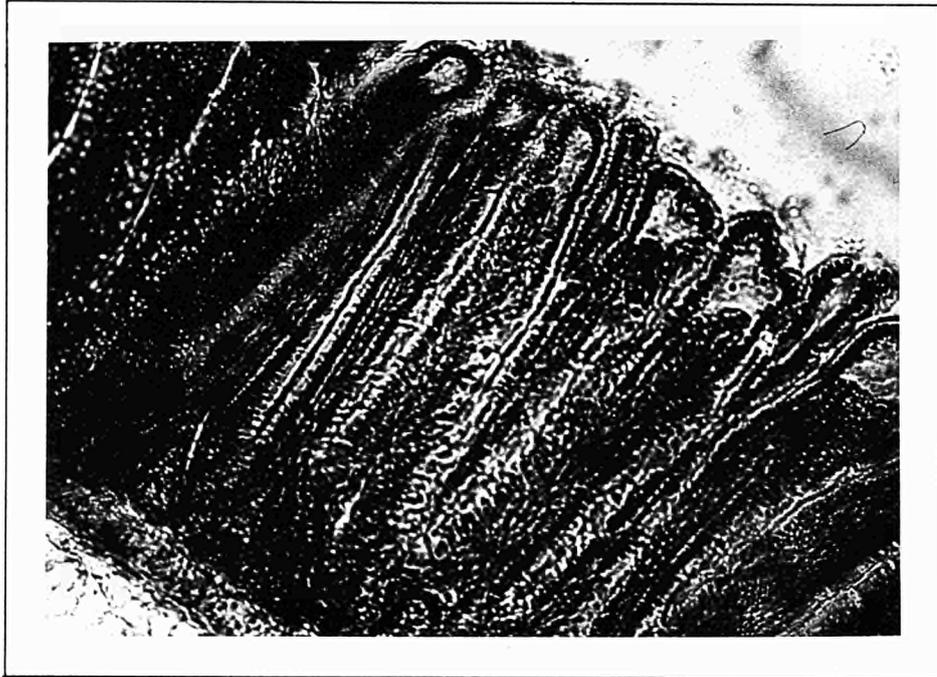


Abb. 5a

Rattendarm: unbestrahlt und 80^h nach Ganzkörperbestrahlung mit 1200 r.
Harnstofffällung mit Xanthydrol. 100 fache Normalvergr., Polfilter +."

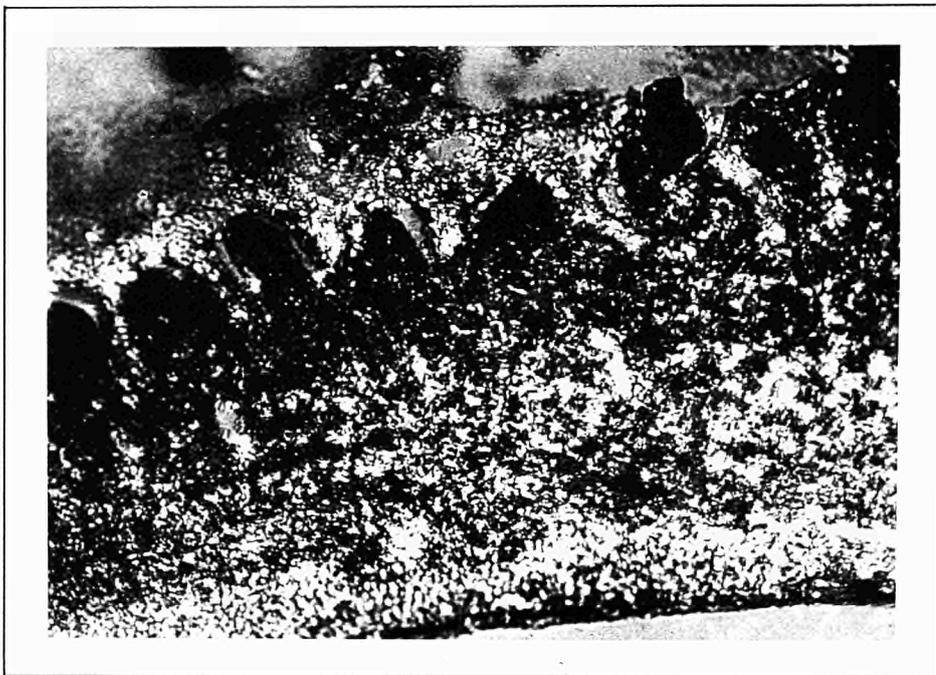


Abb. 5b

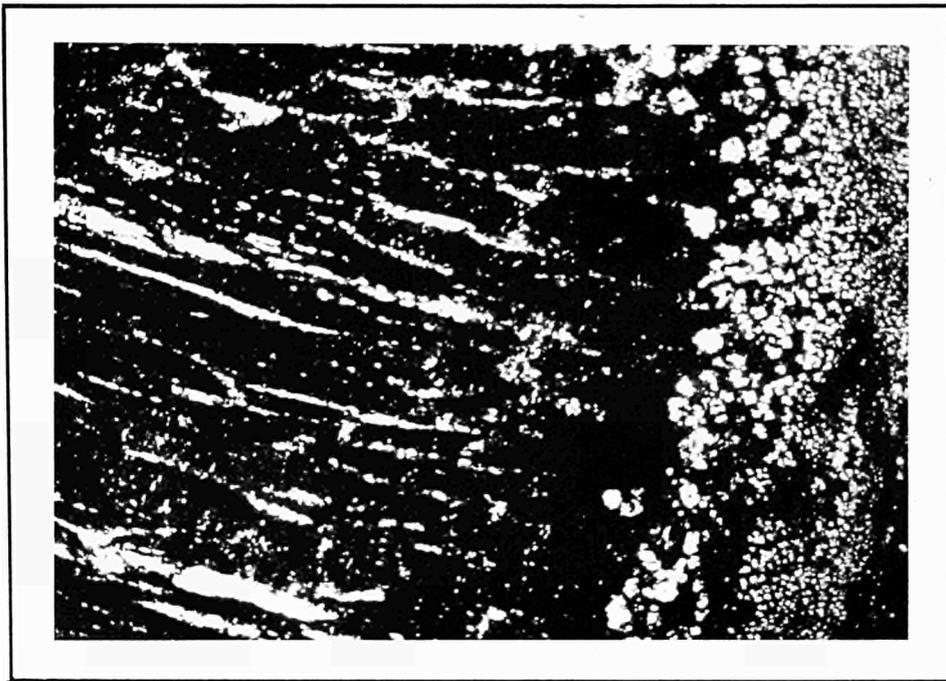


Abb. 6

"Rattenherz: 80^h nach Ganzkörperbestrahlung mit 1200 r OD.
Harnstoffällung mit Xanthydrol. 40 fache Normalvergr., Polfilter +."



Abb. 7

"Rattenhirn: 80^h nach Ganzkörperbestrahlung mit 1200 r OD.
Harnstoffällung mit Xanthydrol. 40 fache Normalvergr., Polfilter +."

bereich des 3,5-Tageeffektes ergibt sich für diesen Letalitätsgipfel eine so eindeutige Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen, dass als Todesursache klinisch nur eine Urämie in Betracht zu ziehen ist. Ihre Entstehungsursache bleibt noch zu diskutieren.

Durch die strahlenbedingte Zellschädigung kommt es zum endogenen Abbau grosser Eiweissmengen und damit zur Bildung toxischer Abbauprodukte, die ihrerseits zu Störungen der Ausscheidungsfunktion der Nieren führen. Ihr Angriffsort kann sowohl die intrarenale Haemodynamik, als auch das Nephron selbst sein. Die Definition einer reinen renalen oder reinen praerenalen Urämie ist daher nicht möglich. Zieht man Vergleiche zu anderen intravitalen Autolysen grösseren Ausmasses (z.B. zum Crush-Syndrom, Verbrennungen, Haemolysen usw.) so fällt auf, dass ihr klinischer Verlauf der strahlungsreaktiven Proteolyse ähnelt. Auch hier kommt es zu einem akuten Nierenversagen (58; 59), wobei allerdings das histologische Schädigungsbild der Nieren anscheinend weitgehend von der biochemischen Struktur des untergegangenen Gewebes geprägt wird. Das Ausmass der jeweiligen Gewebsschädigung bestimmt den Ablauf der 4 klinischen Stadien der akuten Niereninsuffizienz, wobei in unserem Falle infolge der Überproduktionsurämie die polyurische Restitutionsphase nicht mehr erreicht wird, sondern der Tod bereits in der anurisch-oligurischen Phase eintritt.

Literatur:

- 1) RAJEWSKY, B.: Radiology Symposium, Lüttich 1954, 81
- 2) RAJEWSKY, B. und A. SCHRAUB: Fiat Review, Biophysik I (1948), 130
- 3) QUASTLER, H.: Amer. J. Roentg. Radium Ther. 54 (1945) 449; 457; 723
- 4) CRONKITE, E.P.: Radiology 56 (1951) 661
- 5) BONET-MAURY, P. und F. PATTI: J. de Radiol. et d'Electrol. 31 (1950), 286 und Radiology 57 (1951), 419
- 6) LANGHAM, W.H., S.M. ROTHERMEL, K.J. WOODWARD, C.C. LUSHBAUGH, J.B. STORER und P.S. HARRIS: LA 1643 (1952)
- 7) EVANS, T.C.: Oberlin Symposium on Radiobiology (1950), 393
- 8) QUASTLER, H., E.F. LANZI, M.E. KELLER, J.W. OSBORNE: Amer. J. Physiol. 164 (1951), 546
- 9) CATSCH, A., R. KOCH und H. LANGENDORFF: Röfo 84 (1956), 462
- 10) WARREN, S.L. und G.H. WHIPPLE: J. exp. Med. 83 (1923), 713
- 11) MOTTRAM, J.C. und A.N. KINGSBURY: Brit. J. exp. Path. 5 (1924), 220
- 12) MILLER, Ph., C. HAMMOND, C.W. TOMPKINS, G. SHORTER: J. Lab. clin. Med. 38 (1951), 331 u. 39 (1952), 462
- 13) MARTIN, C.L., F.T. ROGERS: Amer. J. Roentg. Radium. Ther. 11 (1924), 280
- 14) HAGEN, C.W., E.L. SIMMONS: USAEC REPORT MDDC 1210 (1947)
- 15) BLOOM, W., M.A. BLOOM: Radiation Biology 1954 Vol. I, Part 2, 1092
- 16) BRECHER, G., E.P. CRONCITE: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 77 (1951), 292
- 17) BARNES, W.A., O.B. FURTH: Amer. J. Roentg. Radium. Ther. 49 (1943), 662
- 18) SALISBURY, P.F., P.E. REKERS, J.H. MILLER, N.F. MARTI: Science 113 (1951), 6
- 19) SWISHER, S.W., F.W. FURTH: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 78 (1951), 226
- 20) BINHAMMER, R.T., M. SCHNEIDER, J.C. FINERTY: Amer. J. Physiol. 175 (1953), 440
- 21) SCHREUS, H. Th., E. WILLMS: Strahlenther. 47 (1933), 715
- 22) LINSER, P., E. HELBER: Hdbch. ges. Strahlenheilkunde v. LAZARUS 1 (1928), 734
- 23) Van DYKE, D.C., R.L. HUFF: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 72 (1949), 266
- 24) HEINEKE, H.: Münch. med. Wschr. 50 (1903), 2090
- 25) LANGENDORFF, H.: Strahlenther. 55 (1936), 307 und 62 (1938), 304 und 90 (1953), 408
- 26) DUNLAP, C.E.: Arch. Path. 34 (1942), 562 (Literatur)
- 27) HOLUB, K.: Wien. med. Wschr. 101 (1951), 291
- 28) LORENZ, W.: Strahlenther. 90 (1953), 421
- 29) RAJEWSKY, B.: Strahlendosis und Strahlenwirkung, 1954 (Literatur)
- 30) JACOBSON, L.O. in HOLLANDER, A.: Radiation Biology I, 2 (1954), 1029
- 31) ROSENTHAL, R.L.: Science 110 (1949), 43
- 32) WINKLER, C. und G. PASCHKE: Klin. Wschr. 33 (1955), 1011

- 33) AEBI, H.: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 12 (1956)
- 34) BLACKWELL, L.H., SINCLAIR, W.K., HUMPHREY, R.M.:
Am. J. Physiol. 203 (1962), 87
- 35) PETERSEN, D.F., MURRAY, A., HAYES, F.N. und M. MAGEE:
LAMS - 2627, 57
- 36) JAGNOW, S., MICU, D., M. ZAMFIRESCU-GHEORGHIU, D. GRAMATOPOL und
D. MAXIMILIAN, S.: Bul. Stint. sect. med. 9 (1957), 51 (Rum.)
- 37) TURBA, F.: Chromatographische Methoden i.d. Protein-Chemie,
Berlin 1954
- 38) HALLMANN, F.: "Klinische Chemie und Mikroskopie", Leipzig 1955
- 39) STÜBEL: Anat. Anzeiger 54 (1921), Nr. 11
- 40) FOSSE, R.: Cpt. rend. hebdom. des séances de L'acad. des
Sciences 157 (1913)
- 41) OESTREICHER, A.: Virch. Arch. 257 (1925), 614
- 42) HORN, W.: Klin. Woschr. 38 (1960), 690
- 43) WINKLER, C. und G. PASCHKE: Klin. Woschr. 33 (1955), 1011
- 44) HAWKINS, W.W., M.L. Mc FARLAND und E.W. Mc HENRY:
J. biol. Chem. 166 (1946), 223
- 45) WUHRMANN-WUNDERLY: "Die Bluteiweisskörper des Menschen", Basel 1952
- 46) BROWN and ROWNTREE in W. SIEBERT "Klinische Haematologie", Berlin 1950
- 47) HORN, W.: Tagung der DRK-Strahlenschutzärzte, H. 1,
Freiburg 1955
- 48) CATSCH, A., R. KOCH und L. LANGENDORFF:
Fortschr. Röntgenstr. 84 (1956), 462
- 49) CATSCH, A. und M. LANGENDORFF: Naturwiss. 43 (1956), 281
- 50) SCHOBER, B.: Naturwiss. 44 (1957), 70
- 51) URBACH, E. und G. SICHER: Z. exp. Med. 76 (1931), 483
- 52) HALL, C.C. und WHIPPLE, G.H.: Amer. J. Med.Sci. 157 (1919), 453
- 53) OSTER, R.A. und W.T. SALTER: Amer. J. Cancer 32 (1938), 422
- 54) PROSSER, C.L.: Radiology 49 (1947), 299
- 55) WHITE, J. und B.E. BURR: Canc. Res. 12 (1952), 307
- 56) GUSTAFSON, G.E. und S. KOLETSKY: Amer. J. Physiol. 171 (1952), 319
- 57) GERBER: unveröffentlicht
- 58) SARRE, H. und K. ROTHER: "Akutes Nierenversagen", Sttgt. 1962
- 59) KOSLOWSKY, L.: "Autolyse-Krankheiten in der Chirurgie", Sttgt.1959

AN UNSERE LESER

Alle Euratom-Berichte werden nach Erscheinen in der von der Zentralstelle für Information und Dokumentation (CID) herausgegebenen Monatszeitschrift **EURATOM INFORMATION** angezeigt. Abonnements (1 Jahr : DM 60) und Probehefte sind erhältlich bei :

Handelsblatt GmbH
"Euratom Information"
Postfach 1102
D-4 Düsseldorf (Deutschland)

oder

Office central de vente des publications
des Communautés européennes
2, Place de Metz
Luxembourg



Erkenntnisse verbreiten ist soviel wie Wohlstand verbreiten — ich meine den allgemeinen Wohlstand, nicht den individuellen Reichtum — denn mit dem Wohlstand verschwindet mehr und mehr das Böse, das uns aus dunkler Zeit vererbt ist.

Alfred Nobel

VERTRIEBSSTELLEN

Alle Euratom-Berichte sind bei folgenden Stellen zu den auf der ersten Rückseite des Umschlags angegebenen Preisen erhältlich (bei schriftlicher Bestellung bitte die EUR-Nummer und den Titel, die beide auf der ersten Umschlagsseite jedes Bericht stehen, deutlich angeben).

PRESSES ACADEMIQUES EUROPEENNES

98, Chaussée de Charleroi, Bruxelles 6

Banque de la Société Générale - Bruxelles
compte N° 964.558,

Banque Belgo Congolaise - Bruxelles
compte N° 2444.141,

Compte chèque postal - Bruxelles - N° 167.37,

Belgian American Bank and Trust Company - New York
compte No. 22.186,

Lloyds Bank (Europe) Ltd. - 10 Moorgate, London E.C.2,

Postscheckkonto - Köln - Nr. 160.861.

OFFICE CENTRAL DE VENTE DES PUBLICATIONS DES COMMUNAUTES EUROPEENNES

2, place de Metz, Luxembourg (Compte chèque postal N° 191-90)

BELGIQUE — BELGIË

MONITEUR BELGE
40-42, rue de Louvain - Bruxelles
BELGISCH STAATSBLAD
Leuvenseweg 40-42 - Brussel

LUXEMBOURG

OFFICE CENTRAL DE VENTE
DES PUBLICATIONS DES
COMMUNAUTES EUROPEENNES
9, rue Goethe - Luxembourg

DEUTSCHLAND

BUNDESANZEIGER
Postfach - Köln 1

NEDERLAND

STAATSDRUKKERIJ
Christoffel Plantijnstraat - Den Haag

FRANCE

SERVICE DE VENTE EN FRANCE
DES PUBLICATIONS DES
COMMUNAUTES EUROPEENNES
26, rue Desaix - Paris 15^e

ITALIA

LIBRERIA DELLO STATO
Piazza G. Verdi, 10 - Roma

UNITED KINGDOM

H. M. STATIONERY OFFICE
P. O. Box 569 - London S.E.1

EURATOM — C.I.D.
51-53, rue Belliard
Bruxelles (Belgique)

CDNA03164DEC