

Hypothermisierende psychotrope Pharmaka als Strahlenschutzstoffe

ALFRED LOCKER und HELLMUTH ELLEGAST

*Institut für Biologie und Landwirtschaft des Reaktorzentrums Seibersdorf-Wien
(Österreichische Studiengesellschaft für Atomenergie GmbH.), Physiologisches Institut
und I. Medizinische Klinik der Universität Wien, Österreich*

ABSTRACT: Hypothermia producing psychotropic drugs as radioprotective agents. Four different psychotropic drugs (Valium "Roche", Taractan "Roche", Tryptizol "MSD" and Insidon "Geigy") have been tested as to their effect on O₂-consumption and body temperature in mice, primarily from the viewpoint of their qualification as radioprotective agents. Within a certain range of doses, each substance depresses both O₂-uptake and body temperature. A certain amount of protection against lethal irradiation with 800 r (survival rates were recorded for a period of 30 days) is exerted by the drugs if they are applied 15 minutes before initiation of the irradiation. It is not possible to decide whether this radioprotective effect is correlated more with inhibition of metabolism or more with lowering the body temperature. The striking relationship between inhibition of metabolism and radioprotection, which can be seen with taractan, seems to speak in favour of the leading role of metabolism. With exposure to whole-body irradiation 15 minutes after injection of this drug, the protective effect is slight; at the same time O₂-consumption is lowered only moderately, although a reduction of body temperature occurs. Inhibition of metabolism reaches its maximum 1½ hours after injection, whereby the extent of further body temperature reduction is comparatively small. If irradiation takes place at that time, the protective effect is highly significant. However, since hypothermia, depression of metabolism (hypometabolism) and hypoxia (general or local) are so intimately connected with each other and since they are all involved in the complex mechanism of the pharmacologically induced radioprotection in mammals, a decision such as mentioned above becomes rather superfluous.

EINLEITUNG

Beim Säugetier scheint der Strahlenschutz mit der Verminderung der Körpertemperatur in einem Zusammenhang zu stehen. Nicht nur, daß bei Unterkühlung durch verschiedene Maßnahmen ein oft sehr weitgehender Strahlenschutz resultiert (zusammenfassende Darstellung: WEISS 1961), auch alle chemischen Strahlenschutzstoffe üben eine hypothermisierende Wirkung aus: Dies ist für biogene Amine (wie Serotonin oder Histamin) ebenso nachgewiesen wie für SH-Gruppen tragende Substanzen, z. B. Cystamin und AET, und auch für psychotrope Pharmaka, z. B. Phenothiazine wie Chlorpromazin (KOMLOS & FÖLDES 1957, BETZ et al. 1959, FÖLDES &

KOMLOS 1959, HOPE 1959, KUSKIN et al. 1959 u. a.). Demnach scheint es, als ob die Eigenschaft einer Substanz, beim Säugetier Hypothermie hervorzurufen, ein Test für ihre Brauchbarkeit als Strahlenschutzstoff sein könnte. Von dieser Vorstellung ausgehend, haben wir zunächst das Psychopharmakon Librium (Chlordiazepoxyd) auf seine hypothermisierende Wirkung geprüft (LOCKER & KOFFER 1962) und nach Feststellung einer solchen Wirkung auch tatsächlich einen guten Strahlenschutzeffekt beobachtet (LOCKER & ELLEGAST 1962). Außerdem konnte aber gezeigt werden, daß Librium eine Herabsetzung des Gesamtstoffwechsels hervorruft (LOCKER 1962). Da

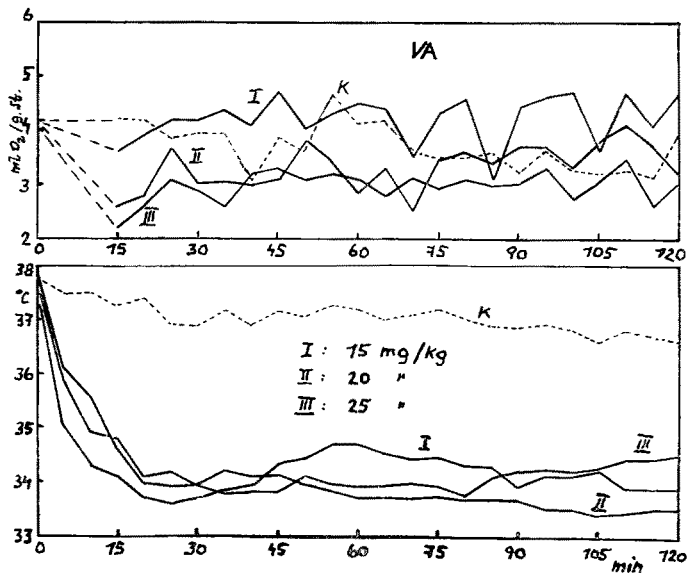


Abb. 1: Wirkung von Valium auf den O₂-Verbrauch (oben) und die Körpertemperatur (unten) im Zeitraum von 2 Stunden. K: Kontrollen (Mittelwerte aus 8 Einzelversuchen). I, II und III: Mittelwerte aus 3–6 Einzelversuchen

Herabsetzung der Körpertemperatur und Verminderung des Gesamtstoffwechsels nach PICHOTKA (1957) in einem gesetzmäßigen Zusammenhang stehen, der eine sogenannte proportionale Temperaturregelung zum Ausdruck bringt, darf vermutet werden, daß für die Strahlenschutzwirkung nicht nur die Hypothermie, sondern auch die Stoffwechselverminderung (Hypometabolie) von Bedeutung ist. Die Untersuchung weiterer Stoffe könnte die Gemeinsamkeit von Hypothermie und Hypometabolie im Mechanismus des Strahlenschutzes stärker unterbauen. Von vier neueren psychotropen Pharmaka wurde deshalb ihre Wirkung auf den O₂-Verbrauch und die Körpertemperatur (der Maus) untersucht; da sich hier positive Effekte zeigten, wurden diese Pharmaka als Strahlenschutzstoffe getestet. Es sind dies: „Valium“ „Roche“ (7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on; hier abgekürzt: VA), Taractan „Roche“ (α -2-Chlor-9-[3-dimethylamino-propyliden]-thioxanthen; hier abgekürzt: TA), Tryptizol „MSD“ (5-[3-Dimethylamino-propyliden]-dibenzo[a,d][1,4]-cycloheptadien-hydrochlorid; hier abgekürzt TRY) und Insidon „Geigy“ (4-[3-

[5H-Dibenzo(b,f)-azepin-5-yl]-propyl-1-(2-hydroxyäthyl)-piperazin-dihydrochlorid; hier abgekürzt: *IN*¹. Sie lagen als Reinsubstanzen oder in injizierbarer Form vor.

METHODIK

Zur Verwendung gelangten männliche Mäuse (Laborzucht) vom Durchschnittsgewicht 15 g; die Substanzen wurden in verschiedener Dosierung in der Menge von 0,5 ccm/20 g Körpergewicht i. p. injiziert; die Kontrolltiere erhielten Ringerlösung

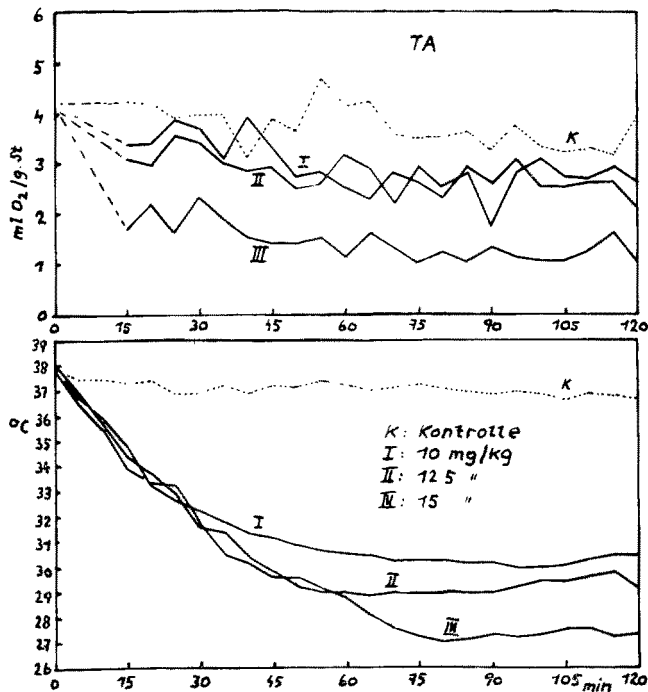


Abb. 2: Der O₂-Verbrauch (oben) und die Körpertemperatur (unten) unter dem Einfluß von *Tractan* verschiedener Dosen (Mittelwerte aus je 5 Einzelversuchen) (*K* wie in Abbildung 1)

der gleichen Menge. Die Untersuchung des Gesamtstoffwechsels erfolgte in der Apparatur nach ROBBIE (1947) in O₂, die Messung der Körpertemperatur mit dem Ellabgerät, beide bei 22,5° C über 2 Stunden. Die Bestrahlung erfolgte im Röntgen-Institut der I. Medizinischen Universitätsklinik (Leiter: Doz. Dr. H. ELLEGAST) mit einem Siemens-Stabilipan-Gerät (190 kV, 8 mA, 2 mm Al-Filter, FA 40 cm); die Messung der Dosis (mit Mekapion) am Ort der Tiere im Bestrahlungskäfig. Einheitliche Letaldosis von 800 r (Dosisrate 40 r/min), Beginn der Bestrahlung (in der Mehrzahl der Versuche) 1/4 Stunde nach Injektion.

¹ Valium und Taractan wurden uns von HOFFMANN-LA ROCHE (Wien), Tryptizol von Chemosan-Union (Vertreter von Merck, Sharpe & Dohme) und Insidon von F. J. KWIZDA (Vertreter von Geigy-Basel) zur Verfügung gestellt.

ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Stoffwechsel- und Temperaturmessungen finden sich in den Abbildungen 1 bis 4. Verabreicht in den in Abbildung 1 angeführten Dosen, ruft VA – besonders in der ersten $\frac{1}{4}$ Stunde nach der Injektion – eine (teilweise signifikante) Verminderung des O_2 -Verbrauchs hervor, die sich im weiteren Versuchsverlauf wieder abschwächt und (bei niedriger Dosierung) zu verschiedenen Zeitpunkten sogar Steigerungseffekten Platz macht. Die Körpertemperatur sinkt innerhalb der ersten $\frac{1}{4}$ Stunde rasch auf Werte um $34^{\circ}C$ ab, auf welchen sie im wesentlichen im weiteren Verlauf

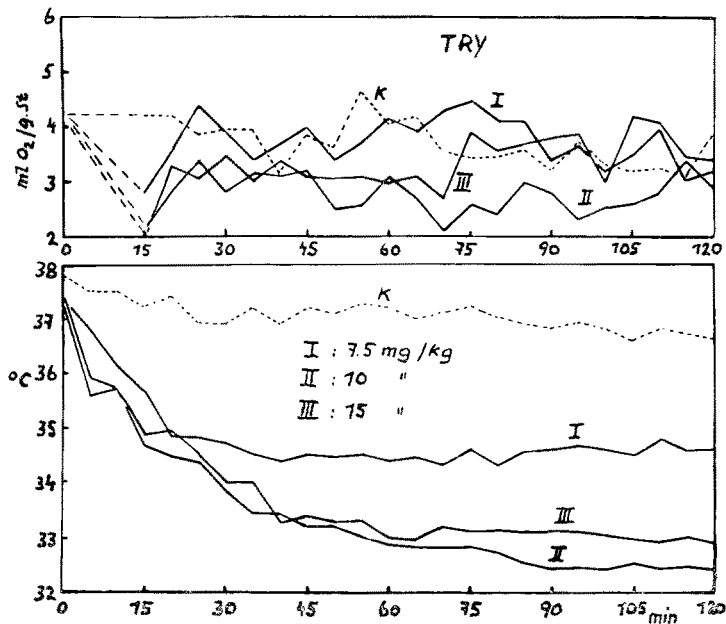


Abb. 3: Der Einfluß von *Tryptizol* auf den O_2 -Verbrauch (oben) und die Körpertemperatur (unten). I-III: Mittelwerte aus 4-5 Einzelversuchen (K wie in Abbildung 1)

bleibt. Bei *TA* ist die Wirkung auf den O_2 -Verbrauch etwas anders, indem die stärkste Herabsetzung nicht in der ersten $\frac{1}{4}$ Stunde, sondern etwa $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injektion eintritt. Auch sinkt die Körpertemperatur stärker ab und erreicht mit 15 mg/kg Werte unter $27^{\circ}C$ (Abb. 2). Das Verhalten des Gesamtstoffwechsels unter *TRY* entspricht dagegen wieder dem nach *VA* mit stärkster Hemmung $\frac{1}{4}$ Stunde nach der Injektion; die Körpertemperatur sinkt hier (bei der höchsten Dosis von 15 mg/kg) auf Werte unter $33^{\circ}C$ (Abb. 3). Bei *IN* endlich (Abb. 4) tritt bei Dosen zwischen 8,75 mg/kg und 10 mg/kg in der ersten $\frac{1}{4}$ Stunde nach Injektion eine Verminderung des O_2 -Verbrauchs ein, eigentümlicherweise nicht mit höheren (in der Abbildung nicht angeführten) Dosen, welche ihrerseits sogar eine Steigerung des O_2 -Verbrauchs hervorrufen. Die gleichen Dosen sind auf die Körpertemperatur ohne Einfluß; nur die allerhöchsten, bereits toxischen Dosen rufen eine Herabsetzung hervor.

Nach diesen Ergebnissen war anzunehmen, daß die vier psychotropen Pharmaka

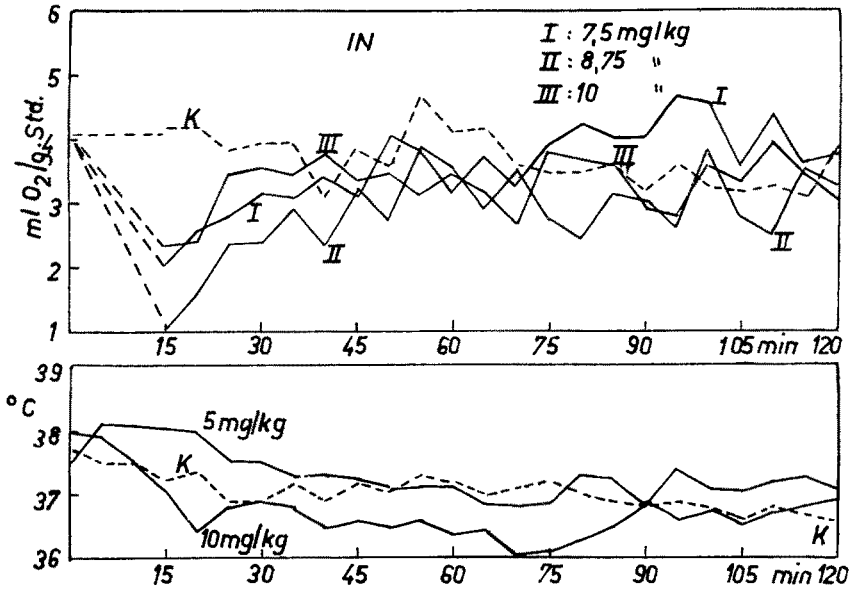


Abb. 4: Die Wirkung von *Insidon* auf den O₂-Verbrauch (oben) und die Körpertemperatur (unten) der Maus. K: Kontrolle; Versuchsreihen: Mittelwerte aus 3–5 Einzelversuchen

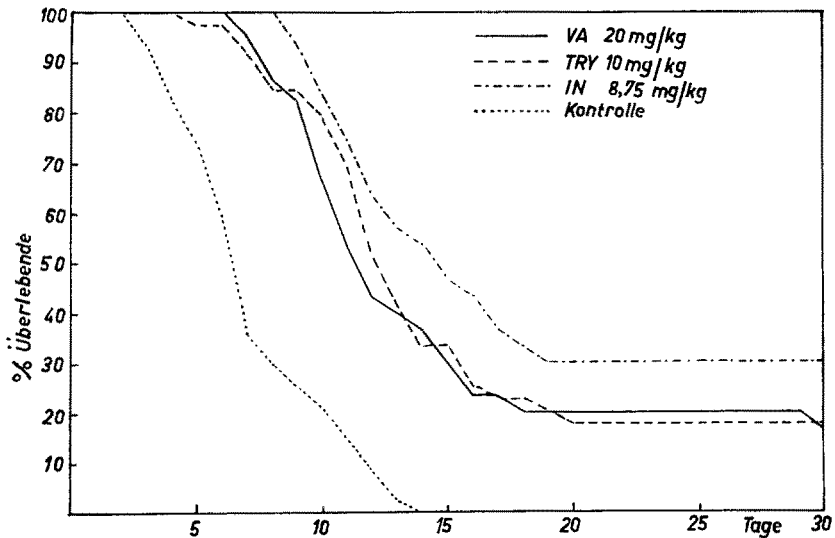


Abb. 5: Der Einfluß verschiedener Psychopharmaka auf das Überleben der Maus nach Röntgenbestrahlung mit 800 r im Zeitraum von 30 Tagen. K: unbehandelte Kontrolle, Ausgangstierzahl 47 Mäuse. *Valium* (20 mg/kg): 30 Tiere, χ^2 15. Tag: 13,2 ($P \sim 0,001$), 30. Tag: 5,86 ($P \sim 0,02$). *Trypizol* (10 mg/kg): 39 Tiere, χ^2 15. Tag: 15,95 ($P < 0,001$), 30. Tag: 6,93 ($P \sim 0,01$). *Insidon* (8,75 mg/kg): 30 Tiere, χ^2 15. Tag: 23,7 ($P \ll 0,001$), 30. Tag: 12,5 ($P < 0,001$). Ordinate: Überlebende (%); Abszisse: Zeit nach Bestrahlung (Tage)

auch als Strahlenschutzstoffe wirksam sein könnten. Dies ist, wie Abbildung 5 zunächst für *VA*, *TRY* und *IN* zeigt, tatsächlich der Fall. Gegenüber der Kontrolle sind alle hier angewandten Dosen bei Prüfung am 15. und am 30. Tag signifikant wirksam. Üblicherweise wird das Überleben der bestrahlten und eventuell vorbehandelten Tiere 30 Tage lang verfolgt. Die Signifikanz-Prüfung erfolgte mit dem χ^2 -Test und ist für die in Abbildung 5 angeführten Versuchsreihen in der Beschriftung angegeben. Es wurde noch eine Anzahl weiterer Dosen geprüft (ausführliche Darstellung der Resultate bei LOCKER & ELLEGAST 1964a), so daß sich auch Dosis-Wirkungsbeziehungen bestimmen lassen. Sie zeigen, ganz entsprechend den früheren Befunden mit Librium (LOCKER & ELLEGAST 1962) bei den hier untersuchten Stoffen einen relativ engen optimalen Dosisbereich, der bei *VA* zwischen 10 und 15 mg/kg, bei *TRY* um 10 mg/kg und bei *IN* zwischen 7,5 und 10 mg/kg liegt. Niedere und höhere Dosen haben entweder rasch (wie bei *IN*) oder allmählich (wie bei *VA* und *TRY*) abnehmende Schutzeffekte.

Eine gesonderte Betrachtung verdienen unsere Versuche mit *TA*. Wie Abbildung 2 zeigt, wird der maximale Hemmeffekt am Gesamt-O₂-Verbrauch nicht, wie bei den anderen Substanzen, schon in der ersten 1/4 Stunde erreicht, um später abzunehmen, sondern erst etwa 90 Minuten nach der Injektion. Es wurden daher nach Vorbehandlung mit *TA* zweierlei Bestrahlungsversuche durchgeführt, solche wie bei den übrigen psychotropen Pharmaka, also mit Beginn der Bestrahlung 1/4 Stunde nach der Injektion und solche mit Beginn der Bestrahlung zum Zeitpunkt der stärksten Stoffwechselverminderung. In Abbildung 6 finden sich demgemäß zwei Kurvenscharen: *A*, dem erstgenannten usuellen Fall und *B*, dem zweitgenannten Fall entsprechend. Bei den Kurven *A* ist die Signifikanz gering oder überhaupt fehlend; bei den Kurven *B* jedoch, also bei Bestrahlung zum Zeitpunkt der stärksten Stoffwechselverminderung, findet sich ein außerordentlich gutes Überleben, welches beispielsweise bei der hier optimalen Dosis von 10 mg/kg am 15. Tag 80 % und am 30. Tag 73 % beträgt. Die Signifikanz der Ergebnisse, verglichen mit der Kontrolle *K* beziehungsweise mit den Kurven *A* der gleichen Dosis, ergibt sich wieder aus der Beschriftung der Abbildung 6.

Bei den drei Stoffen *VA*, *TRY* und *IN* machen wir also die Beobachtung, daß bei Bestrahlung zum Zeitpunkt der ausgeprägtesten Stoffwechselherabsetzung ein unter Umständen durchaus signifikanter Schutzeffekt auftritt. Die Bedeutung dieser Beobachtung läßt sich durch die Ergebnisse mit *TA* noch unterstreichen. Dies würde besagen, daß nicht so sehr die Hypothermie, die ja zumindest bei *VA* und besonders bei *TRY* zum Zeitpunkt der stärksten Stoffwechselhemmung ihr volles Ausmaß noch nicht erreicht hat und bei *IN* mit stoffwechselhemmenden Dosen überhaupt nicht erzielt wird, sondern die Hypometabolie für einen pharmakologisch ausgelösten Strahlenschutz entscheidend ist. Für diese Vermutung sprechen auch die Untersuchungen, die als Beitrag zum Wirkungsmechanismus des Strahlenschutzes durch Olivenöl angestellt worden sind (LOCKER 1963). Olivenöl übt nicht nur eine prophylaktische, sondern nach stattgehabter Bestrahlung sogar eine therapeutische Wirkung aus. Wir konnten nun zeigen, daß durch das Fehlen der Resorption des intraperitoneal verabreichten Stoffes (FLEMMING 1962) eine lange, einige Wochen hindurch anhaltende Stoffwechselverminderung ohne Änderung der Körpertemperatur auftritt. In Vergleichsversuchen konnte dies von uns auch mit Paraffinöl (Paraffinum liquidum)

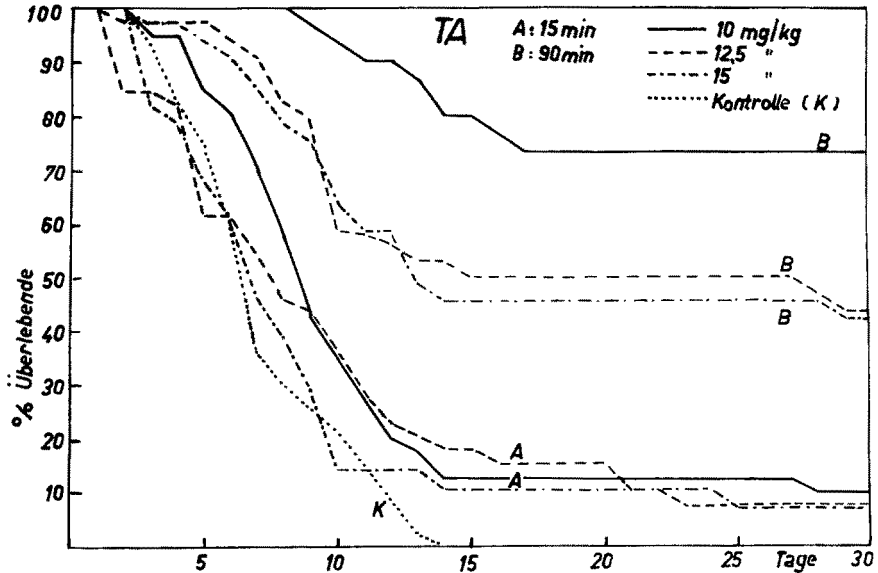


Abb. 6: Einfluß von Taractan auf das Überleben bestrahlter Mäuse. Kurven A: Bestrahlung $\frac{1}{4}$ Std. nach Injektion. 10 mg/kg, 40 Tiere; χ^2 15. Tag: 4,14 ($P < 0,05$), 30. Tag: 2,15 (nicht signifikant). 12,5 mg/kg, 39 Tiere; χ^2 15. Tag: 6,94 ($P = 0,01$), 30. Tag: 1,80 (nicht signifikant). 15 mg/kg, 28 Tiere; nicht signifikant (Signifikanz hier stets geprüft gegenüber K). Kurven B: Bestrahlung 90 min nach Injektion. 10 mg/kg, 30 Tiere; χ^2 30. Tag, geprüft gegenüber K: 44,7 ($P \ll 0,001$), geprüft gegenüber A (der gleichen Dosis): 29,5 ($P < 0,001$). 12,5 mg/kg, 34 Tiere; χ^2 30. Tag, Vergleich mit K: 22,6 ($P < 0,001$), Vergleich mit A: 11,1 ($P \sim 0,001$). 15 mg/kg, 35 Tiere; χ^2 30. Tag, Vergleich mit K: 23,3 ($P < 0,001$), Vergleich mit A: 8,01 ($P < 0,01$). Ordinate: Überlebende (%); Abszisse: Zeit (Tage); K: wie in Abbildung 5

beobachtet werden; als weiterer Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Stoffwechselhemmung und Strahlenschutz ergab sich nun auch mit Paraffinöl eine Strahlenschutzwirkung (LOCKER & ELLEGAST 1964b).

Allerdings wird man trotzdem nicht so sehr der Hypometabolie, sondern vor allem der Hypoxie in den für den Strahlenschutz „kritischen Organen“, nämlich Milz und Knochenmark, die führende Rolle zuschreiben müssen; für diese Hypoxie sind Hypometabolie (und teilweise Hypothermie) nur ein gewisser Ausdruck. Dies läßt sich auf Grund der Untersuchungen behaupten, die von VAN DER MEER & VALKENBURG (1961) mit KCN, das ebenfalls einen Strahlenschutzeffekt ausübt, angestellt worden sind. Sie zeigen nicht nur eine deutliche Korrelation zwischen dem Ausmaß des Strahlenschutzes und der Verminderung der O_2 -Spannung in der Milz, sondern außerdem am Sauerstoffverbrauch die uns geläufigen, gleichsam typischen Veränderungen: Verminderung unmittelbar nach Injektion, später allmähliche Rückkehr zum Normalwert. Auch für Serotonin, dem bisher besten Strahlenschutzstoff, der genau die gleiche Stoffwechsel- und Temperaturwirkung hervorruft (FÖLDES & KOMLOS 1959) wie die von uns untersuchten psychotropen Pharmaka, ist eine Verminderung der O_2 -Spannung in Milz, Knochenmark (und Muskulatur) nachgewiesen (CATER et al. 1962).

Wir dürfen darüber hinaus auch die Vermutung hegen, daß die gegenläufigen Kurven von O_2 -Verbrauch und Körpertemperatur, wie sie hier bei *VA* und *TRY* und früher mit Librium (LOCKER 1962) gefunden wurden, Ausdruck einer allgemeinen Gewebshypoxie sein müssen. Durch die erstmalig angestellten systematischen Versuche von PICHOTKA (1957), der genau den gleichen Kurvenverlauf unter dem Einfluß von Gasgemischen niederer O_2 -Konzentration, also einer Beatmungs-Hypoxie beobachtete, erfährt diese Vermutung so gut wie Gewißheit. Bei allgemeiner Gewebshypoxie werden wir in erster Linie an die quantitativ vorherrschende Muskelmasse zu denken haben; tatsächlich wurde ja von CATER et al. (1962) nach Serotonin eine Muskelhypoxie direkt nachgewiesen. Gestützt wird diese Auffassung weiterhin durch die Tatsache, daß sich im Gewebe (in vitro), etwa der Leber, bei verschiedenen Temperaturen der kritische O_2 -Druck praktisch parallel zur Abnahme der Gewebsatmung vermindert (LONGMUIR 1962). Wenn der Gesamt- O_2 -Verbrauch mit dem höchsten, durch die Muskelmasse gestellten Prozentanteil (FUHRMAN et al. 1961) sich erhöht, während die Körpertemperatur sich weiter vermindert, muß es zu einer der „Sauerstoffschere“ ähnlichen Erscheinung, nämlich zu fortschreitender Gewebshypoxie kommen. Daß dennoch eine relative, in einigen Fällen sogar absolute Steigerung des O_2 -Verbrauchs auftreten kann, wird durch die gleichzeitige Zunahme der Durchblutung verständlich, wie sie etwa nach Verabreichung von Serotonin in der Muskulatur gefunden wurde (TAKÁCS & VAJDA 1963). Die Zunahme der Durchblutung führt im Sinne des „hypoxischen Paradoxons“ zur Erhöhung des O_2 -Verbrauchs, aber zugleich zur Verminderung der stationären O_2 -Konzentration im Gewebe selbst.

Da, wie einleitend bemerkt, alle Strahlenschutzstoffe Hypothermie hervorrufen, diese wiederum mit Hypometabolie (und Hypoxie) verbunden ist, können wir folgende Feststellung treffen: Alle Stoffe oder alle Maßnahmen (wie Beatmungshypoxie oder Unterkühlung), die nur eine einzige dieser Reaktionen auslösen, werden wegen des zwischen ihnen bestehenden funktionellen Zusammenhanges zu einem Strahlenschutz führen. In der Tat sind beim Säugetier eine Unzahl von Stoffen oder experimentellen Anordnungen bekannt, welche diese Reaktionen herbeiführen. Daher existiert auch eine Unzahl von Strahlenschutzstoffen, und es wird nicht erwartet werden können, daß eine spezifisch wirkende Substanz gefunden werde, die unabhängig von diesen Reaktionen am Gesamtorganismus einen Strahlenschutz ausübt.

Von unseren psychotropen Pharmaka ließen sich aus dem Vergleich der LD_{50} i. p. der Substanzen mit den effektiven Schutzdosen Quotienten bilden, „protektive Indices“, die Ausdruck der Wirkungsbreite und Güte der Substanzen im Strahlenschutz sind (LOCKER & ELLEGAST 1964a). Danach weist sich auf Grund der Literaturangaben das Serotonin als der überhaupt beste Strahlenschutzstoff aus, dem das früher untersuchte Librium, aber auch das hier untersuchte *VA* nahekommen (wir sehen hier vom *TA*, mit Bestrahlung 90 Min. nach der Injektion ab), während das oftmals als guter Strahlenschutzstoff angesehene Cysteamin sogar schlechter abschneidet als das hochtoxische KCN. Aber auch bei Substanzen mit so großer „protektiver Breite“ wie dem Serotonin wird durch die generelle Verbindung eines pharmakologisch ausgelösten Strahlenschutzes mit so drastischen Reaktionen, wie sie Hypometabolie, Hypothermie und allgemeine Hypoxie darstellen, ihre praktische Brauchbarkeit, das heißt ihre

Anwendung beim Menschen vorderhand (und sofern wir die eben gemachten Überlegungen nicht einmal revidieren müssen, wahrscheinlich immer) problematisch sein.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Vier neuere psychotrope Pharmaka, *Valium*, *Taractan*, *Tryptizol* und *Insidon*, wurden hinsichtlich ihrer Wirkung auf Gesamt-O₂-Verbrauch und Körpertemperatur der Maus sowie ihrer Strahlenschutzwirkung gegenüber einer letalen Röntgenbestrahlung von 800 r untersucht.
2. Alle Stoffe senken in gewissen Dosen den O₂-Verbrauch, und zwar *Valium*, *Tryptizol* und *Insidon* am stärksten in der ersten 1/4 Stunde nach der Injektion, *Taractan* erst 90 Minuten nach der Injektion.
3. Mit den Dosen der Pharmaka, die eine Senkung des O₂-Verbrauchs herbeiführen, läßt sich im allgemeinen auch die Körpertemperatur vermindern, und zwar über die Dauer der stärksten Abnahme des O₂-Verbrauchs hinaus. *Insidon* macht eine Ausnahme, indem hier die Körpertemperatur nur mit höchsten Dosen, die eher zu Steigerung des O₂-Verbrauchs führen, herabgesetzt wird.
4. Alle Substanzen üben, wenn 1/4 Stunde nach der Injektion mit der Bestrahlung begonnen wird, einen Schutzeffekt (geprüft als %-Überleben in 30 Tagen) aus, der von etwa 10% bis 30% reicht und teilweise gut signifikant ist.
5. Wird bei *Taractan* die Bestrahlung zum Zeitpunkt der stärksten Stoffwechselhemmung (90 Minuten nach der Injektion) durchgeführt, verbessert sich mit den wirksamen Dosen der Schutzeffekt (%-Überleben in 30 Tagen) auf 40 bis 73% (mit außerordentlich guter statistischer Sicherung).
6. Auf Grund dieser Ergebnisse kann angenommen werden, daß bei einem pharmakologisch bewirkten Strahlenschutz Hypothermie und Hypometabolie (als Ausdruck der Gewebshypoxie) gemeinsam betrachtet werden müssen. Der funktionelle Zusammenhang dieser Reaktionen beim Wirkungsmechanismus des Strahlenschutzes wird erörtert.

ZITIERTE LITERATUR

- BETZ, E. H., MEWISSEN, D. J. & CLOSON, J., 1959. Influence de la Chlorpromazine sur la Survie des Rats irradiés. *Archs int. Pharmacodyn. Théor.* **121**, 134-145.
- CATER, D. B., GRIGSON, C. M. B. & WATKINSON, D. A., 1962. Changes of oxygen tension in tumours induced by vasoconstrictor and vasodilator drugs. *Acta radiol.* **58**, 401-434.
- FLEMMING, K., 1962. Der Einfluß pflanzlicher Öle auf den Strahlenschaden bei Mäusen und Ratten. *Naturwissenschaften* **49**, 516-517.
- FÖLDES, I. & KOMLOS, E., 1959. Die Wirkung von Serotonin (5-Hydroxytryptamin) auf den Gasstoffwechsel und die Körpertemperatur weißer Ratten. *Archs int. Pharmacodyn. Théor.* **120**, 121-129.
- FUHRMAN, F. A., FUHRMAN, G. J., FARR, D. A. & FALL, J. H., 1961. Relationship between tissue respiration and total metabolic rate in hypo- and normothermic rats. *Am. J. Physiol.* **201**, 231-234.
- HOPE, D. B., 1959. Thiols and radiation damage. *Symp. biochem. Soc.* **17**, 93-114.

- KOMLÓS, E. & FÖLDES, I., 1957. Die Wirkung von Histamin und 48/80 auf den Gasstoffwechsel und die Körpertemperatur weißer Ratten. *Arch. exp. Path. Pharmac.* **231**, 542–549.
- KUSKIN, S. M., WANG, S. C. & RUGH, R., 1959. Protective effect of artificially induced "hibernation" abgainst lethal doses of whole body X-irradiation in CF₁ male mice. *Am. J. Physiol.* **196**, 1211–1213.
- LOCKER, A., 1962. Die Wirkung von Chlordiazepoxyd auf den Stoffwechsel und die Körpertemperatur der Maus (zugleich ein Beitrag zum Wirkungsmechanismus von Strahlenschutzstoffen). *Z. ges. exp. Med.* **136**, 274–284.
- 1963. Zum Wirkungsmechanismus des Strahlenschutzes durch Olivenöl. *Z. ges. exp. Med.* **137**, 587–596.
- & ELLEGAST, H., 1962. Librium als Strahlenschutzstoff für Mäuse. *Experientia* **18**, 363–364.
- , — 1964a. Über die Strahlenschutzwirkung psychotroper Pharmaka (mit einem Beitrag zu ihrem Wirkungsmechanismus). *Z. ges. exp. Med.* (im Druck).
- , — 1964b. Die Strahlenschutzwirkung von Paraffinöl. *Naturwissenschaften* (im Druck).
- & KOFFER, E., 1962. Senkung der Körpertemperatur bei Mäusen durch Librium. *Experientia* **18**, 28–29.
- LONGMUIR, I. S., 1962. The effect of hypothermia on the affinity of tissues for oxygen. *Life Sci.* **7**, 297–300.
- MEER, C. VAN DER & VALKENBURG, P. W., 1961. The pharmacology of KCN as a prophylactic against radiation. *Biochem. Pharmac.* **7**, 237–247.
- PICHOTKA, J., 1957. Gesamtorganismus im Sauerstoffmangel. *Handb. allg. Path.* **4**, II, 497–568.
- ROBBIE, W. A., 1947. Measurement of respiration of intact animals with the constant flow respirometer. In: POTTER, V. R., *Methods in medical research* **2**, 276–288. The Year Bk. Publ., Inc., Chicago.
- TAKÁCS, L. & VAJDA, V., 1963. Effect of serotonin on cardiac output and organ blood-flow of rats. *Am. J. Physiol.* **204**, 301–303.
- WEISS, L., 1961. Sensivity of hypothermic mammals to X-irradiation. *Br. med. Bull.* **17**, 70–73.

Diskussion im Anschluß an den Vortrag LOCKER & ELLEGAST

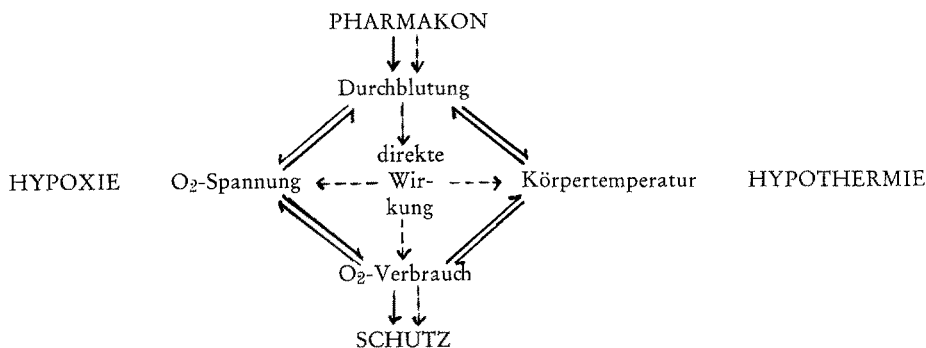
KÜNKEL: Das sieht jetzt fast so aus, als ob unsere Ergebnisse sich widersprechen. Sie haben also einen regulären Strahlenschutz bezüglich der Mortalitätsrate erhalten. Ob das nicht auch ein Einfluß eben dieser Chemikalien ist? Ich habe es bisher immer vermieden, solche medikamentöse Beeinflussung zu unternehmen. Lediglich mit Senkung der Körpertemperatur habe ich gearbeitet. Vielleicht erklärt das die Unterschiede unserer Ergebnisse.

LOCKER: Es besteht die Möglichkeit, hier eine einfache Entscheidung zu fällen, wenn Chemikalien, wie z. B. Librium oder andere ähnliche Substanzen, Zellsuspensionen zugesetzt werden und sich dann ein Strahlenschutz zeigt. Wenn das nicht der Fall ist, dann wird man eher auf Regulationsmechanismen schließen, die im Gesamtstoffwechsel stattfinden. Dieser Versuch ist bisher noch nicht gemacht worden.

USINGER: Da Librium den Sauerstoffverbrauch und die Rektaltemperatur in Ihren Versuchen lediglich auf den unter Grundumsatzbedingungen ermittelten Minimalwert senkt, liegt die Vermutung nahe, daß eine Strahlenschutzwirkung auf chemischen Mechanismen beruht und nicht auf einer scheinbar induzierten Hypothermie.

LOCKER: Was Sie hier meinen, würde ja gerade die Unabhängigkeit von Einzelreaktionen am Organismus implizieren, also das Umgekehrte von dem, was wir von der subtilen Reaktivität eines Organismus wissen. An einem höheren Organismus, wie einem Säugetier, kann kein reiner „chemischer“ Eingriff vollzogen werden. Wie soll z. B. schon der Stoff an seinen „Wirkort“, die Gewebszelle, herankommen, ohne über den Blutweg? Ruft er aber am Gewebe eine Änderung seines Stoffwechsels hervor, wird sich dadurch auch die Durchblutung ändern und damit wieder der pO₂ des Gewebes etc. Man kann sich schematisch (natürlich unter größter Vereinfachung und Vernachlässigung vieler wesentlicher Dinge, wie beispielsweise des zentralen

Angriffs der Stoffe im Hypothalamus oder der Vasopressorenwirkung) den Zusammenhang der am Strahlenschutz beteiligten Reaktionen etwa folgendermaßen vorstellen:



In diesem mehrgliedrigen Schema stehen sonach alle Reaktionen in Wechselwirkung zueinander. Wenn etwa von außen allein eine Hypoxie erzeugt wird, müssen alle anderen Reaktionsschritte eintreten, weil es sich um einen dynamischen Zusammenhang von Reaktionen handelt, der erst in seiner Gesamtheit den Strahlenschutz am Organismus herbeiführt. An einer Zellpopulation, also einem weitgehend beziehungslosen Aggregat von Zellen nebeneinander in vitro, kann sich meinerwegen ein „chemischer“ Strahlenschutz im Sinne mancher biochemisch oder physikalisch-chemisch orientierter Vorstellungen, wie der sogenannten „Theorie gemischter Disulfide“ oder der Theorie des Radikalabfangs etc., abspielen, am höheren Organismus müssen stets die genannten Reaktionen vorangehen, ehe die „chemische“ Wirkung an der Zelle eintreten kann. An einem Organismus kann es daher auch keine Alternative zwischen „chemischem“ oder „biologischem“ Strahlenschutz geben. Wenn wir trotzdem diese Begriffe verwenden, so nur, weil ein Strahlenschutz durch chemisch definierte Stoffe (Pharmaka) oder biologische Maßnahmen (Unterkühlung, Winterschlaf) eingeleitet (oder ausgelöst) werden kann. Im übrigen glaube ich, daß wir stets von Hypothermie sprechen können, wenn die Körpertemperatur des Säugers unter experimenteller Beeinflussung gegenüber einem vorgegebenen Ausgangswert absinkt. Daß dieser Ausgangswert selbst wieder ein Minimum haben kann, sei unbestritten. Dieses Minimum darf aber wohl nicht als Absolutwert aufgefaßt werden (notabene, wenn eine solche Biokonstante erst unter sehr schwierigen Bedingungen feststellbar wird). Es wäre zu rigoros und irreell, bei allen experimentellen Untersuchungen über Beeinflussung der Körpertemperatur, jene Körpertemperatur, die den Grundumsatzbedingungen entspricht, als allein gültigen Ausgangswert zu fordern.