

24.

SONDERDRUCK

AUS

Radiobiologia Radiotherapia

**INTERNATIONALE ZEITSCHRIFT FÜR DAS GEBIET DER STRAHLENTHERAPIE,
STRAHLENBIOLOGIE, STRAHLENPHYSIK UND NUKLEARMEDIZIN**

BAND 9 · 1968 · HEFT 2

Institutul Medico-Farmaceutic, Sectia de Medicină Nucleară, Cluj,
(Leiter: Conf. Dr. T. HOLAN)

Beiträge zur Strahlenschutzwirkung der auf das zentral-periphere und vegetative Nervensystem einwirkenden Substanzen

Z. URAY und T. HOLAN

Die ununterbrochen zunehmende Anwendung der ionisierenden Strahlung in der medizinischen Wissenschaft auf dem Gebiet der Biologie und Technik unterstreicht immer mehr die Notwendigkeit einer Vervollkommnung des chemisch-pharmakologischen Strahlenschutzes [3, 4, 8]. Durch die Erforschung des chemisch-pharmakologischen Strahlenschutzes konnten zahlreiche ungeklärte Fragen gelöst werden, wobei der Mechanismus der biologischen Strahlenwirkung klargelegt wurde [1, 2, 6, 7, 9]. Die Anwendung der Atomenergie in immer größerem Maße steigert die praktische Bedeutung des Strahlenschutzes in Anbetracht der zunehmenden Gefahr der Unfälle und der fortwährend wachsenden Anzahl der der Strahlenwirkung ausgesetzten Personen. Mit Rücksicht auf die hochgradige funktionelle Strahlenempfindlichkeit des Nervensystems sowie auf die wichtige Rolle, die sie in der Entstehung und Evolution des Strahlensyndroms einnimmt [5], haben wir uns im Laufe unserer Forschungen mit dem Strahlenschutz der auf das zentral-periphere und vegetative Nervensystem einwirkenden Substanzen befaßt. Wir verfolgten die 30tägige Überlebensrate der mit letalen Dosen bestrahlten Versuchstiere, die Überlebenszeit, die Veränderungen der Körpermasse sowie die allgemeinen Symptome des Strahlensyndroms.

Arbeitsmethode

Zu unseren Untersuchungen verwendeten wir 775 weiße männliche Mäuse mit einer Durchschnittsmasse von 20—21 g. Die Tiere wurden vor der Bestrahlung mit den in der Tabelle angegebenen Stoffen vorbehandelt und wurden dann mit den Röntgenstrahlen eines Siemens-Stabilivolt-Gerätes (180 kV, 10 mA, 0,25 Cu-Filter, F. A. 50 cm) bestrahlt. Die einheitliche Letaldosis betrug 800 R (Dosisleistung 66 R/min). Die bestrahlten Tiere wurden unter konstanten Bedingungen 30 Tage hindurch beobachtet.

Die Ergebnisse dieser Beobachtungen veranschaulicht die Tabelle.

Aus der Tabelle geht hervor, daß sowohl die zentralstimulierenden Substanzen (Benedrin), als auch die Thymoanaleptika (Imipramin), Narkotika (Pentothal), Neuroleptika und Tranquillativa (Chlorpromazin, Reserpin), Analgetika (Morphin), die sympathikomimetischen Mittel (Adrenalin, Noradrenalin) und zahlreiche Kombinationen (Imipramin und Chlorpromazin) bedeutenden Strahlenschutz bieten, wenn sie vor der Bestrahlung zur rechten Zeit und in entsprechenden Dosen verabreicht werden [2, 6, 7, 9, 10]. Unsere Ergebnisse stimmen im wesentlichen mit den Angaben anderer Autoren [2, 7, 9] überein.

Tabelle

Veränderungen der Körpermasse, prozentuale Überlebensrate, Überlebenszeit der mit verschiedenen Pharmaka behandelten und unbehandelten Kontrolltiere nach 800 R Ganzkörperbestrahlung

Substanz und Dosierung	Zahl der Tiere	Veränderungen der Körpermasse (g)				Überlebensrate	Überlebenszeit Stdn.
		1.	10.	20.	30.		
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Kontrolltiere							
0,2 ml 0,9% NaCl 15 min a. irrad.	60	20,1	15,4	—	—	0%	201 ± 47
AET							
30 mg/100 g i. p. 15 min a. irrad.	20	21,0	19,3	20,1	20,5	85%	659 ± 51
<i>Excitantia</i>							
Koffein							
0,5 mg/100 g i. m. 15 min a. irrad.	10	20,6	17,5	17,1	—	0%	218 ± 56
Benzedrin							
0,37 mg/100 g i. m. 15 min a. irrad.	20	20,9	16,5	—	—	0%	218 ± 36
Benzedrin							
3 mg/100 g i. m. 15 min a. irrad.	10	19,5	17,6	—	—	0%	306 ± 71
Imipramin							
2,5 mg/100 g i. m. 15 min a. irrad.	10	19,0	16,7	—	—	0%	237 ± 65
Imipramin							
5 mg/100 g i. m. 15 min a. irrad.	20	20,0	18,2	19,1	20,3	40%	408 ± 294
Imipramin							
6 mg/100 g i. m. 15 min a. irrad.	20	20,0	18,3	19,22	19,9	60%	585 ± 155
Imipramin							
6,5 mg/100 g i. m. 15 min a. irrad.	35	20,7	18,3	19,4	20,5	77%	646 ± 111
Imipramin + AET							
3 mg/100 g + 15 mg/100 g i. p. 15 min a. irrad.	20	21,5	20,2	21,1	22,2	80%	615 ± 142
Imipramin + Chlorpromazin							
2,5 mg/100 g + 2,5 mg/100 g i. m.	10	21,0	19,7	20,1	20,5	70%	592 ± 178
Kardiazol							
5 mg/100 g i. m. 15 min a. irrad.	20	20,0	18,9	19,9	20,0	15%	386 ± 174
Strychnin							
0,12 mg/100 g i. p. 15 min a. irrad.	10	20,1	—	—	—	0%	147 ± 31

Substanz und Dosierung	Zahl der Tiere	Veränderungen der Körpermasse (g)				Überlebensrate	Überlebenszeit Std.
		1.	10.	20.	30.		
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
<i>Narkotika</i>							
Pentothal							
7,5 mg/100 g i. m. 15 min a. irrad.	20	22,0	19,3	21,0	21,9	20%	425 ± 144
Pentothal							
3 mg/100 g i. m. 60 min a. irrad.	10	—	—	—	—	50%	525 ± 219
<i>Hypnotika</i>							
Cloraloza							
5 mg/100 g i. m. 15 min a. irrad.	20	20,5	17,5	16,8	—	0%	298 ± 115
Phenobarbital							
3 mg/100 g i. m. 60 min a. irrad.	20	—	—	—	—	0%	182 ± 28
<i>Neuroleptika und Tranquillativa</i>							
Chlorpromazin							
5 mg/100 g i. m. 15 min a. irrad.	20	22,0	19,1	18,5	18,9	20%	391 ± 210
Chlorpromazin							
5 mg/100 g i. m. 60 min a. irrad.	15	—	—	—	—	13%	337 ± 191
Chlorpromazin							
5 mg/110 g i. m. 210 min a. irrad.	10	—	—	—	—	0%	153 ± 29
Chlorpromazin + AET							
2,5 mg/100 g + 15 mg/100 g i. p. 15 min a. irrad.	20	—	—	—	—	40%	499 ± 211
Nozinan							
3 mg/100 g i. m. 60 min a. irrad.	10	19,4	16,0	19,6	20,2	10%	280 ± 121
Haloperidol							
2,5 mg/100 g i. m. 30 min a. irrad.	10	19,5	18,0	20,0	20,5	10%	249 ± 93
Reserpin							
2 mg/100 g i. m. 24 Std. a. irrad.	20	19,4	—	—	—	0%	146 ± 26
Reserpin							
60 γ/100 g i. m. 24 Std. a. irrad.	10	20,4	17,4	18,1	19,2	30%	432 ± 206
Meprobamat							
20 mg/100 g i. m. 180 min a. irrad.	20	—	—	—	—	20%	247 ± 189

Substanz und Dosierung	Zahl der Tiere	Veränderungen der Körpermasse (g)				Überlebensrate	Überlebenszeit Stdn.
		1.	10.	20.	30.		
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Fenergan 4 mg/100 g i. m. 60 min a. irrad.	20	—	—	—	—	0%	195 ± 47
Fenergan 4 mg/100 g i. m. 200 min a. irrad.	10	—	—	—	—	20%	295 ± 169
<i>Analgetika</i>							
Morphin 7,5 mg/100 g i. m. 120 min a. irrad.	20	—	—	—	—	50%	460 ± 258
Morphin 7,5 mg/100 g i. m. 100 min a. irrad.	15	—	—	—	—	33%	410 ± 234
Morphin 8 mg/100 g i. m. 30 min a. irrad.	10	19,5	17,8	19,0	19,1	50%	602 ± 132
Dilauden 5 mg/100 g i. m. 15 min a. irrad.	10	20,8	18,4	18,0	—	0%	302 ± 75
Dilauden 5 mg/100 g i. m. 60 min a. irrad.	20	—	—	—	—	0%	168 ± 24
Pantopon 5 mg/100 g i. m. 90 min a. irrad.	10	—	—	—	—	40%	408 ± 259
<i>Sympathomimetika</i>							
Adrenalin 100 γ/100 g i. m. 10 min a. irrad.	20	20,5	17,7	—	—	0%	264 ± 43
Adrenalin 250 γ/100 g i. m. 10 min a. irrad.	10	20,0	18,0	18,3	19,1	20%	312 ± 181
Noradrenalin 0,55 mg/100 g i. m. 15 min a. irrad.	10	19,0	18,3	20,0	20,2	10%	319 ± 167
Noradrenalin 0,6 mg/100 g i. m. 10 min a. irrad.	10	21,0	19,0	20,5	21,3	40%	420 ± 240
Ephredrin 8 mg/100 g i. m. 15 min a. irrad.	10	21,0	18,4	19,3	20,3	10%	365 ± 154

Substanz und Dosierung	Zahl der Tiere	Veränderungen der Körpermasse (g)				Überlebensrate	Überlebenszeit Stdn.
		1.	10.	20.	30.		
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
<i>Sympatholytika</i>							
Ergotamin 0,35 mg/100 g i. m. 10 min a. irrad.	10	19,2	17,8	—	—	0%	265 ± 72
Redergam 1 mg/100 g i. m. 15 min a. irrad.	10	19,7	—	—	—	0%	120 ± 29
<i>Parasympathomimetika</i>							
Azetylcholin 20 γ/100 g i. p. 15 min a. irrad.	10	—	—	—	—	0%	254 ± 166
Pilokarpin 1,5 mg/100 g s. c. 10 min a. irrad.	10	20,1	—	—	—	0%	133 ± 25
<i>Anticholinesterazika</i>							
Eserin 7,5 γ/100 g i. m. 15 min a. irrad.	10	20,6	—	—	—	0%	182 ± 43
Eserin 35 γ/100 g i. m. 15 min a. irrad.	10	19,0	17,6	—	—	0%	226 ± 75
<i>Parasympatholytika</i>							
Atropin 0,5 mg/100 g s. c. 15 min a. irrad.	10	19,1	15,4	15,5	—	0%	240 ± 86
Atropin 0,5 mg/100 g s. c. 30 min a. irrad.	10	19,2	16,0	—	—	0%	154 ± 36
<i>Ganglioplegika</i>							
Lobelin 0,5 mg/100 g s. c. 15 min a. irrad.	10	20,6	15,0	—	—	0%	180 ± 57
Hexamethonium 0,5 mg/100 g i. p.	10	19,4	17,0	—	—	0%	202 ± 74
<i>Anästhetika Lokalia</i>							
Novokain 2 mg/100 g i. p. 10 min a. irrad.	10	—	—	—	—	0%	152 ± 55

In diesem Artikel wird der Wirkungsmechanismus einzelner Strahlenschutzpharmaka nicht behandelt, dieses Problem bildet den Gegenstand unserer nächsten Arbeit.

Zusammenfassung

Es wird über die Schutzwirkung von auf das zentral-periphere und vegetative Nervensystem einwirkende Substanzen berichtet. Der Schutzeffekt der verschiedenen Pharmaka wurde an vorbehandelten und mit letalen Dosen bestrahlten Mäusen auf Grund der 30tägigen Überlebensrate, Überlebenszeit und Veränderung der Körpermasse festgestellt.

Summary

Contributions to the radioprotective effect of substances acting upon the central-peripheral and vegetative nervous system

The authors report the radioprotective effect of drugs upon the central, peripheral and vegetative nervous system. The radioprotective effect of the various drugs had been established on mice pretreated and irradiated with lethal doses, on the basis of 30 days survival rate, survival time and the changes occurred in body weight.

Résumé

Contributions à l'effet protecteur contre les radiations des substances agissant sur le système nerveux central périphérique et végétatif

On rapporte l'effet protecteur des substances agissant sur le système nerveux central périphérique et végétatif. L'effet protecteur des divers médicaments pharmaceutiques fut déterminé à des souris, traitées d'une manière préliminaire et avec des doses létales, sur la base du taux de survie de 30 jours, de la durée de survie et des transformations de la masse du corps.

Literatur

1. *Bacq, Z. M., and P. Alexander*: Fundamentals of Radiobiology. Pergamon Press Oxford-London-New York-Paris 1961. — 2. *Bacq, Z. M.*: Chemical protection against ionizing radiation. Charles C. Thomas Publisher, Springfield III. USA. 1965. — 3. Diagnostic et traitement des radiolesions aigues. Organisation Mondiale de la Santé. Geneve 1964. — 4. *Dubinín, N. P.*: Genetica moleculară si actinua radiatiilor asupra eredității. — Editura Stiintifică. Bucuresti 1966. — 5. Effects of ionizing radiation on the nervous system. Proceedings of a symposium Vienna 5—9 June 1961. IAEA Vienna 1962. — 6. *Errera, M., and A. Forssberg*: Mechanisms in radiobiology I—II. Academic Press. New York and London. 1961. — 7. *Huber, R., and E. Spode*: Biologisch-Chemischer Strahlenschutz I—II Akademie Verlag Berlin 1963. — 8. *Manu, P., and E. T. Niculescu*: Radiatiile ionizante in igiena muncii. Editura Medicală. Bucuresti. 1958. — 9. *Várterész, V.*: Sugárbiologia. Medicina. Budapest 1963. — 10. *Uray, Z., and T. Holan*: Die Strahlenschutzwirkung vom Imipramin. Die Naturwissenschaften **53** (1966), 21.

Adress of authors:

Conf. Dr. TIBERIU HOLAN, ZOLTÁN URAY, Sectia de Medicină Nucleară. Cluj/R. S. Rumania, str. Clinicilor nr. 3.