

Die Strahlenschutzwirkung neuerer psychotroper Pharmaka

Schon früher wurde bei Mäusen eine Strahlenschutzwirkung des psychotropen Pharmakons Librium (Chlordiazepoxyd) festgestellt¹, die offensichtlich mit der hypothermisierenden bzw. stoffwechselhemmenden Wirkung dieser Substanz² im Zusammenhang steht. Es wurden nun vier weitere psychotrope Pharmaka einerseits auf ihre Wirkung auf Körpertemperatur und Gesamtstoffwechsel, andererseits auf die Möglichkeit, einen Strahlenschutzeffekt auszuüben, geprüft. Es sind dies Valium «Roche» (7-Chlor-1, 3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1, 4-

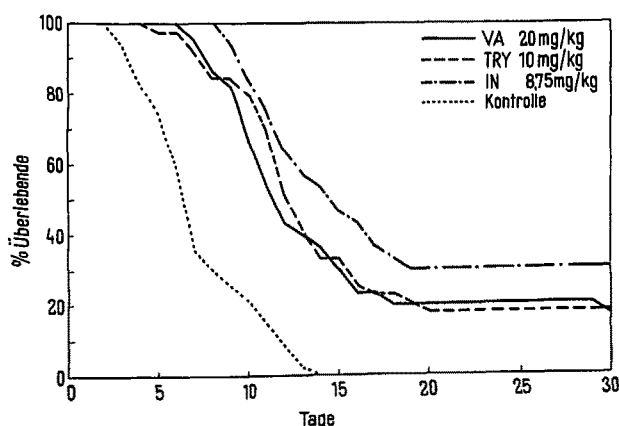


Fig. 1. Zeitverlauf des Prozentsatzes überlebender Mäuse in 30 Tagen nach einmal 800 R Ganzkörperbestrahlung. Kontrolle, Ausgangstierzahl 47 Mäuse. VA 20 mg/kg: 30 Tiere, χ^2 15. Tag: 13,2, $P \sim 0,001$, 30. Tag: 5,86, $P \sim 0,02$. TRY 10 mg/kg: 39 Tiere, χ^2 15. Tag: 15,95, $P < 0,001$, 30. Tag: 6,93, $P \sim 0,01$. IN 8,75 mg/kg: 30 Tiere, χ^2 15. Tag: 23,7, $P \ll 0,001$, 30. Tag: 12,5, $P < 0,001$.

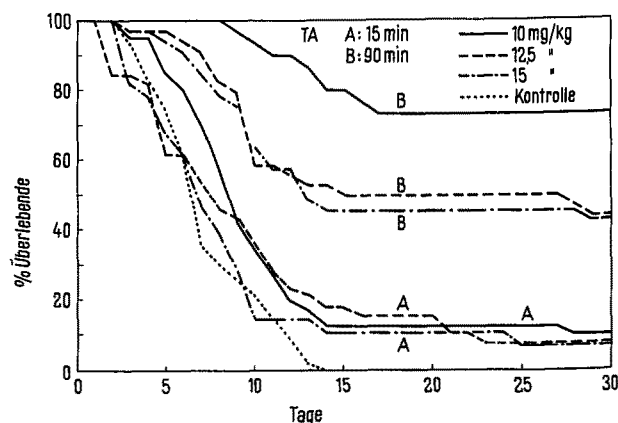


Fig. 2. Einfluss von TA auf das Überleben bestrahlter Mäuse. Kurven A: Bestrahlung 15 min nach Injektion: 10 mg/kg: 40 Tiere, χ^2 30. Tag (Vergleich mit Kontrolle der Figur 1): 2,15, nicht signifikant. 12,5 mg/kg: 39 Tiere, χ^2 30. Tag: 1,80, nicht signifikant. 15 mg/kg: 28 Tiere, nicht signifikant. Kurven B: Bestrahlung 90 min nach Injektion. 10 mg/kg, 30 Tiere, χ^2 30. Tag (Vergleich mit Kontrolle): 44,7, $P \ll 0,001$ (Vergleich mit A gleicher Dosis): 29,5, $P < 0,001$. 12,5 mg/kg, 34 Tiere, χ^2 30. Tag (Vergleich mit Kontrolle): 22,6, $P < 0,001$ (Vergleich mit A gleicher Dosis): 11,1, $P \sim 0,001$. 15 mg/kg, 35 Tiere, χ^2 30. Tag (Vergleich mit Kontrolle): 23,3, $P < 0,001$ (Vergleich mit A gleicher Dosis): 8,01, $P < 0,01$.

benzodiazepin-2-on) (VA), Taractan «Roche» (α -2-Chlor-9-(3-dimethylamino-propyliden)-thioxanthen) (TA), Tryptizol «MSD» (5-(3-Dimethylamino-propyliden)-dibenzo-(a,d)(1,4)-cycloheptadien-hydrochlorid) (TRY) und Insidon «Geigy» (4-(3-(5H-Dibenzo(b,f)-azepin-5-yl)-propyl)-1-(2-hydroxyäthyl)-piperazin-dihydrochlorid) (IN). Nachdem gezeigt werden konnte, dass auch diese vier Stoffe tatsächlich wieder die Körpertemperatur und den Gesamtstoffwechsel der Maus herabsetzen³, war eine Strahlenschutzwirkung anzunehmen.

Es wurden männliche Mäuse (Laborzucht), Durchschnittsgewicht 15 g, verwendet, denen 0,5 cm³/20 g der Substanzen i.p. injiziert wurde (Kontrollen erhielten Ringerlösung); der Beginn der Bestrahlung erfolgte (in den meisten Fällen) $\frac{1}{4}$ h später. Einheitliche Letaldosis von 800 R (Dosisrate 40 R/min), Siemens Stabilipan-Gerät (190 kV, 8 mA, 2 mm Al-Filter, FA 40 cm).

Der Effekt der Bestrahlung bzw. der Schutzwirkung wurde mit dem Überleben in 30 Tagen verfolgt. Figur 1 zeigt die Ergebnisse für bestimmte Dosen von VA, TRY und IN, mit denen ein signifikantes Überleben bis zu 30% erreicht wird. Bei TA (Figur 2) wurden nicht nur Bestrahlungen $\frac{1}{4}$ h nach Verabreichung der Substanz durchgeführt, sondern auch (in anderen Versuchsreihen) zum Zeitpunkt der stärksten Stoffwechselhemmung³, d.h. $1\frac{1}{2}$ h nach der Injektion. Zum Unterschied vom Überleben nach Vorbehandlung der ersten Art (Kurven A), welches 10% nicht übersteigt und insignifikant ist, wird bei Bestrahlung $1\frac{1}{2}$ h nach der Injektion (Kurven B) ein (im Vergleich mit der Kontrolle und den Kurven A) hochsignifikantes Überleben beobachtet, das bei der optimalen Dosis von 10 mg/kg am 15. Tag 80% und am 30. Tag 73% erreicht.

Entsprechend unseren früheren Untersuchungen mit Librium ergeben sich auch für die hier herangezogenen psychotropen Pharmaka bestimmte Dosis-Wirkungsbeziehungen mit jeweils relativ engem optimalen Bereich, der bei VA und TA zwischen 10 und 15 mg/kg, bei TRY um 10 mg/kg und bei IN zwischen 7,5 und 10 mg/kg liegt. Nach verschiedenen Kriterien (wie Wirkungsbreite, minimale noch schützende Dosis usw.) lassen sich (unter Einbeziehung des früher untersuchten Libriums [LI]) die Substanzen etwa zu folgender Wirkreihe anordnen: LI > VA > IN > TRY > TA⁴.

Summary. Three psychotropic drugs, namely Valium, Tryptizol and Insidon, protect mice against lethal irradiation when administered 15 min before the latter. Survival increases significantly from 0% in the control series to about 30% in the pretreated series. With Taractan, when the animals are irradiated at the time of maximum depression of whole-body metabolism (i.e. 90 min after injection), the survival rate further increases from 42 to 73% and becomes highly significant.

A. LOCKER und H. ELLEGAST

Österreichische Studiengesellschaft für Atomenergie GmbH (Institut für Biologie und Landwirtschaft des Reaktor-zentrums Seibersdorf-Wien) und I. Medizinische Klinik der Universität Wien (Österreich), 7. März 1964.

¹ A. LOCKER und H. ELLEGAST, Exper. 18, 363 (1962).

² A. LOCKER, Z. ges. exp. Med. 136, 274 (1962).

³ A. LOCKER und H. ELLEGAST, Z. ges. exp. Med., im Druck (1964).

⁴ Valium und Taractan wurden uns von Hoffmann-La Roche (Wien), Tryptizol von Chemosan-Union (als Vertreter von Merck, Sharpe & Dohme) und Insidon von F. J. Kwizda (als Vertreter von Geigy-Basel) zur Verfügung gestellt.