

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-

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 $0,5 \text{ cm}^3/20 \text{ g}$ der Substanzen i.p. injiziert wurde (Kontrollen erhielten Ringerlösung); der Beginn der Bestrahlung erfolgte (in den meisten Fällen) $1/4$ 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 $1/4$ 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 Reaktorzentrums Seibersdorf-Wien) und I. Medizinische Klinik der Universität Wien (Österreich), 7. März 1964.

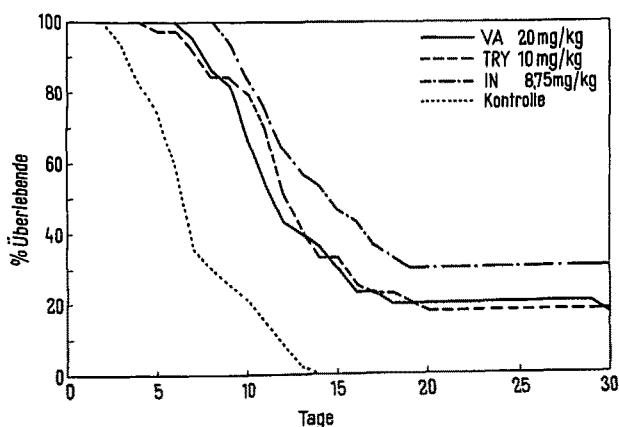


Fig. 1. Zeitverlauf des Prozentsatzes überlebender Mäuse in 30 Tagen nach einmal 800 R Ganzkörperbestrahlung. Kontrolle, Ausgangstanzahl 47 Mäuse. VA 20 mg/kg: 30 Tiere, χ^2 15. Tag: 13,2, $P \sim 0,001$, 30. Tag: 5,86, $P \sim 0,02$. TRY 10 mg/kg: 39 Tiere, χ^2 15. Tag: 15,95, $P < 0,001$, 30. Tag: 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, $P < 0,001$.

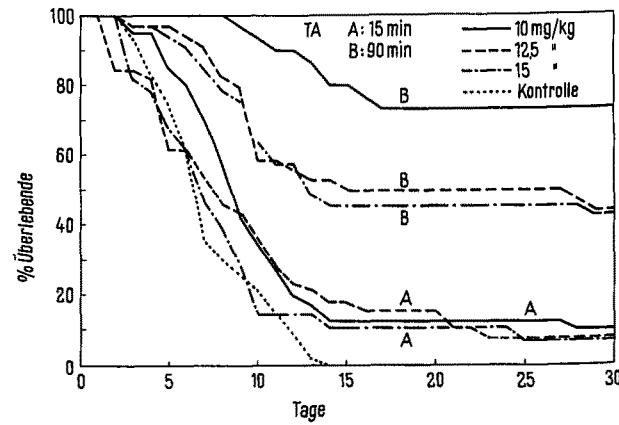


Fig. 2. Einfluss von TA auf das Überleben bestrahlter Mäuse. Kurven A: Bestrahlung 15 min nach Injektion: 10 mg/kg: 40 Tiere, χ^2 30. Tag (Vergleich mit Kontrolle der Figur 1): 2,15, nicht signifikant. 12,5 mg/kg: 39 Tiere, χ^2 30. Tag: 1,80, nicht signifikant. 15 mg/kg: 28 Tiere, nicht signifikant. 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, $P < 0,01$.

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.