

Aus der II. Abteilung des Pathologischen Institutes der Universität Helsinki
(Vorstand: Prof. Dr. HARALD TEIR)

Ganzkörperröntgenbestrahlung und Amyloidose

Von

MARTTI TURUNEN und HARALD TEIR

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 27. Januar 1961)

Einleitung

Man ist heutzutage vielfach der Meinung, daß der Entstehung der experimentellen und sekundären Amyloidose ein immunologischer Vorgang bzw. eine Art Antigen-Antikörperreaktion zugrunde liege (LETTERER 1926, 1934 und 1949). Antikörperglobuline entstehen in den Plasmazellen, man weiß aber nicht mit Sicherheit, ob in reifen oder in unreifen (TEILUM 1954). FAGRAEUS (1948) hielt zumindest es für möglich, daß die Antikörper auch in den Reticuloendothelzellen entstünden, die dann im Laufe des Prozesses in Plasmazellen umgewandelt würden. Sofern diese Theorie zutrifft, müßte also sich die Amyloidbildung durch Blockierung des reticuloendothelialen Systems beeinflussen lassen. Derartige Versuche sind auch tatsächlich ausgeführt worden. Man weiß, daß Cortison die Antikörperbildung und die immunologischen Vorgänge beeinträchtigt. So hat z. B. TEILUM (1952) bei cortisonbehandelten Mäusen eine rasche Amyloidbildung beobachtet; LATVALAHTI (1953) hat festgestellt, daß Mäuse, die Cortison und ACTH bekommen hatten, nach Kaseinatinjektionen schneller an Amyloidose erkrankten als normale. TEILUM meint, daß die Erschöpfung der immunologischen Reaktionen zu der anormalen Eiweißbildung führt.

Da die mit Cortison herbeigeführte Blockierung des reticuloendothelialen Systems das Entstehen der Amyloidose beschleunigte, interessierte es uns, welchen Einfluß eine durch Röntgenbestrahlung hervorgerufene Blockierung des reticuloendothelialen Systems hätte. Der Literatur entnehmen wir, daß LESCHER, GRAHN und SALLESE (1957) Mäuse mit μ -Strahlen behandelt hatten, wonach die Versuchstiere besonders leicht an Amyloidose erkrankten. Als unsere Experimente schon im Gange waren, erschienen außerdem aus dem Labor von TEILUM noch zwei Arbeiten über dieses Thema. CHRISTENSEN und HJORT (1959 und 1960) haben beobachtet, daß bei Mäusen, die Kaseinatinjektionen bekommen hatten, die Entstehung der Amyloidose durch Röntgenbestrahlung erheblich beschleunigt wurde. Unsere Versuche haben den Zweck gehabt, vor der Kaseinatinjektion das reticuloendotheliale System mit Hilfe von Röntgenbestrahlung möglichst vollständig zu blockieren, und es auch später während der Verabreichung der Kaseinatinjektionen blockiert zu halten.

Material und Methoden

150 weiße ausgewachsene, männliche Mäuse (C3H) wurden auf Diät gesetzt. Die Diät enthielt 20 % Casein, 5 % Ol. maydis, 4 % Wesson-Salz und 71 % Dextrin sowie Vitamingemisch.

Außer der Diät bekamen die Versuchstiere nur Wasser. Die Tiere wurden folgendermaßen in Gruppen eingeteilt:

- Gruppe I: 60 Tiere. Behandlung: Bestrahlung + Kaseinatinjektionen
- Gruppe II: 30 Tiere. Behandlung: Bestrahlung
- Gruppe III: 30 Tiere. Behandlung: Kaseinatinjektionen
- Gruppe IV: 30 Tiere. Behandlung: — (Diätkontrolle)

Die Tiere der Gruppen I und II bekamen einmal wöchentlich eine Ganzkörperbestrahlung, wobei die erste Dosis 316 r betrug und die späteren 185 r pro Woche. Nach 6wöchiger Bestrahlung wurde bei den Mäusen der Gruppen I und III mit den Kaseinatinjektionen begonnen. Die Versuchstiere der Gruppen I und II hatten bis dahin 790 r bekommen. In der Woche, in der die Kaseinatinjektionen begannen, wurde mit der Röntgenbestrahlung ausgesetzt. Vorher waren 10 von den bestrahlten Mäusen eingegangen (im ganzen waren 90 Versuchstiere bestrahlt worden). Jeden zweiten Tag wurde 1 cm³ 5%ige Kaseinatlösung (Caseosan „Chemische Fabrik von Heden, München“) subcutan verabreicht. Die Mäuse der Gruppen I und II erhielten 156 r wöchentlich. Die Versuchstiere wurden 3, 4 und 5 Wochen nach Beginn der Injektionen getötet; Stückchen von Leber, Milz, Herz, Nieren, Ventrikel und Dünndarm wurden mikroskopisch untersucht.

Die Klassifizierung der Amyloidose geschah nach der Einteilung von CHRISTENSEN und HJORT.

Ergebnisse

In der Gruppe IV (Diätkontrolle) lebten alle Versuchstiere, bis sie getötet wurden. Die makroskopische und histologische Untersuchung ergab nichts Pathologisches, auch keine Zeichen von Amyloidose.

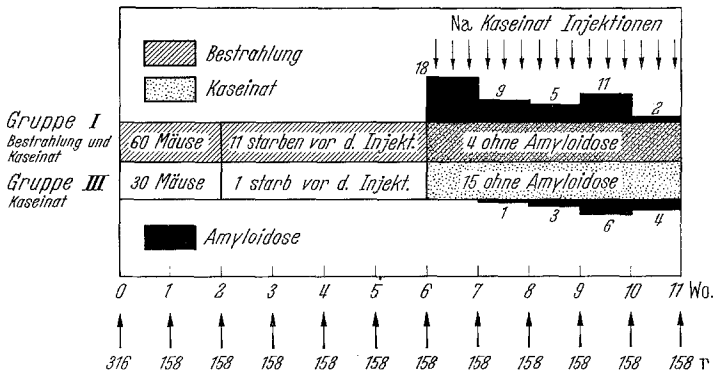


Abb. 1. Die Entstehung der Amyloidose nach Kaseinatinjektionen bei röntgenbestrahlten und unbestrahlten Mäusen

Von Gruppe II (nur röntgenbestrahlte Tiere) starb im Laufe der Bestrahlung eines. Am Ende der Untersuchung wurden die noch lebenden Tiere gleichzeitig mit den kaseinatbehandelten getötet. Sowohl bei den spontan gestorbenen wie auch bei den getöteten Mäusen wurde vor allem in der Milz sowie in gewissem Grade auch in der Leber und in den Nieren Parenchymdegeneration festgestellt. Die getöteten Tiere zeigten in der Milz auch große Nekrosen. Bei keinem einzigen Versuchstier dieser Gruppen konnte in irgendeinem Organ Amyloid gefunden werden.

Gruppe III erhielt keine Röntgenbestrahlung, nur Kaseinatinjektionen. Vor Beginn der Injektionen war in dieser Gruppe eine Maus gestorben. Am 10. Tage nach der ersten Injektion starb eine weitere Maus, bei welcher schwere Amyloidose des 5. Grades festgestellt wurde. Die übrigen Versuchstiere lebten, bis sie an bestimmten Tagen getötet wurden. Bei 15 von diesen getöteten Versuchstieren konnte in keinem untersuchten Organ Amyloidose festgestellt werden,

und bei 14 hatte sich eine Amyloidose entwickelt, deren Schweregrad von 1—5 variierte. In dieser Gruppe kam es also bei etwa der Hälfte der Tiere zu einer Amyloidose.

Die Versuchsergebnisse der *Gruppe I* (s. Abb. 1) waren sehr interessant. Ehe mit den Kaseinatinjektionen angefangen wurde, starben während der Röntgenbestrahlung in dieser Gruppe 11 Mäuse, in deren Organen Parenchymdegeneration sowie in der Milz auch Nekrosen zu sehen waren. Am schwersten waren die Veränderungen in der Milz, leichter in der Leber, und in den Nieren entsprachen sie denen der Gruppe II. Ende der ersten Woche nach Beginn der Kaseinatinjektionen starben 18 Mäuse, im Laufe der zweiten Woche 9, in der dritten starben 5 und zwei wurden getötet, während in der vierten Woche 9 starben und zwei getötet wurden. Kein einziges Versuchstier lebte bis zur fünften Woche. Aus der Abb. 2 ist der Schweregrad der Amyloidose in der Milz bei diesen Mäusen ersichtlich. Nur bei 4 Mäusen dieser Gruppe kam es nach den Kaseinatinjektionen zu keiner Amyloidose in der Milz oder anderen Organen.

Besprechung der Ergebnisse

Es wurde die Einwirkung von Kaseinatinjektionen auf weiße Mäuse untersucht, bei denen durch Röntgenbestrahlung das reticuloendotheliale System

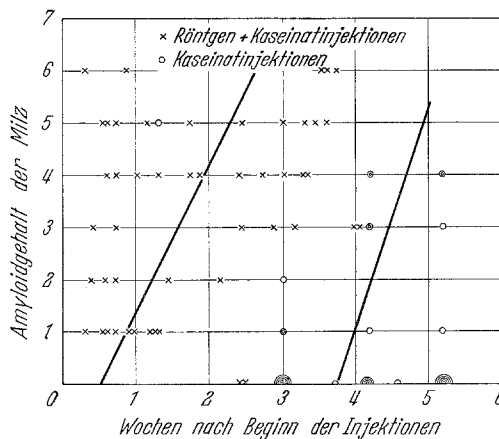


Abb. 2. Die Entstehung der Amyloidose geschah bei röntgenbestrahlten Mäusen nach Kaseinatinjektionen viel schneller und schwerer als bei unbestrahlten Mäusen

blockiert worden war. Die Strahlendosis war offenbar subletal, da 13% der bestrahlten Versuchstiere starben. Die bestrahlten Mäuse bekamen zugleich mit den Kontrollgruppen Kaseinatinjektionen zur Erzeugung von Amyloidose. In der bestrahlten Gruppe entstand die Amyloidose schneller und war schwerer als in der Kontrollgruppe, die keine Röntgenbestrahlung, sondern nur Kaseinatinjektionen erhalten hatte. Dieses Resultat steht völlig im Einklang mit den Amyloidoseversuchen von TEILUM und LATVALAHTI bei mit Cortison behandelten Versuchstieren. Auch die Ergebnisse von CHRISTENSEN und HJORT gingen in gleicher Richtung: die Röntgenbestrahlung beschleunigte das Auftreten der Amyloidose.

Nach TEILUM führt bei den mit Cortison behandelten Mäusen die Erschöpfung der immunologischen Reaktionen zu anormaler Eiweißbildung. Offenbar war durch die Röntgenbestrahlung ebenfalls eine Erschöpfung der immunologischen Reaktionen und anormale Eiweißbildung hervorgerufen worden. Zu bemerken ist jedoch, daß eine ziemlich weit fortgeschrittene Amyloidose bereits am Ende der ersten Woche nach Beginn der Kaseinatinjektionen angetroffen wurde. Ganz

offensichtlich hatte sich in den durch die Röntgenbestrahlung verursachten nekrotischen Gebieten unmittelbar nach Beginn der Injektionen Amyloid abgelagert. Bei der rasch zustande gekommenen, weit fortgeschrittenen Amyloidose waren die Nekrosen also nicht durch die Amyloidose, sondern durch die Röntgenbestrahlung hervorgerufen worden. Nur bei den röntgenbestrahlten Mäusen wurden derartige nekrotische Gebiete zuerst in der Milz angetroffen. Ähnliche, durch Röntgenbestrahlung verursachte Milznekrosen bei hibernierten Mäusen hat auch WEISS (1959) beschrieben. Auch bei der sekundären Amyloidose sammelt sich das Amyloid bevorzugt in der Milz an. Möglicherweise handelt es sich dabei um parallele, miteinander verknüpfte Erscheinungen.

Zusammenfassung

Untersucht wurde die Entstehung von sekundärer Amyloidose bei röntgenbestrahlten Mäusen. Die Röntgenbestrahlung verursachte in der Milz, weniger ausgesprochen in der Leber und in den Nieren Parenchymdegeneration, sowie bei fortgesetzter Bestrahlung auch Milznekrosen. Als diese Mäuse zusätzlich subcutane Kaseinatinjektionen erhielten, starben viele; außerdem konnte bereits Ende der ersten Woche nach Beginn der Injektionen Amyloid in der Milz, in geringerem Grade auch in der Leber und den Nieren beobachtet werden. Das Amyloid schien sich in den gleichen Gebieten abzulagern, in denen die Röntgenbestrahlung Nekrosen hervorgerufen hatte. Bei Mäusen mit Kaseinatinjektionen ohne Röntgenbestrahlung entwickelte sich eine Amyloidose bei etwa der Hälfte der Tiere, aber frühestens nach 3 Wochen, die Schwere der Amyloidose war durchschnittlich geringer als bei röntgenbestrahlten Mäusen.

Summary

The development of secondary amyloidosis following x-ray irradiation of mice was studied. The x-irradiation caused parenchymal degeneration in the spleen, less intense in the liver and kidneys. With continued irradiation splenic necroses occurred. When the mice were given in addition subcutaneous injections of casein many died, and by the end of the first week after the initial injection amyloid was observed in the spleen, less extensively in the liver and kidneys. The amyloid appeared to have been deposited in the same regions in which the x-irradiation had produced necroses. An amyloidosis developed in about 1/2 of the mice receiving casein injections without x-irradiation, but at the earliest after three weeks. The degree of the amyloidosis was on the average less than in the x-irradiated mice.

Literatur

- CHRISTENSEN, H. E., and G. H. HJORT: X-irradiation as accelerating factor in caseinate-induced amyloidosis in mice. *Acta path. microbiol. scand.* **47**, 140—152 (1959).
 — — Spleen-shielding in x-irradiations-accelerated experimental amyloidosis in mice. *Acta path. microbiol. scand.* **48**, 1—12 (1960).
 FAGRAEUS, ASTRID: Antibody production in relation to the development of plasma cells. In vivo and in vitro experiments. *Acta med. scand. Suppl.* **204** (1948).
 LATVALAHTI, J.: Experimental studies on the influence of certain hormones on the development of amyloidosis. *Acta endocr. scand. Suppl.* **16** (1953).
 LESCHER, E., D. GRAHN and A. SALLESE: Amyloidosis in mice exposed to daily gamma irradiation. *J. nat. Cancer Inst.* **19**, 1119—1131 (1957).

- LETTERER, E.: Studien über Art und Entstehung des Amyloids. *Beitr. path. Anat.* **75**, 486—588 (1926).
- Neue Untersuchungen über die Entstehung des Amyloids. *Virchows Arch. path. Anat.* **293**, 34—72 (1934).
- Some new aspects of experimental amyloidosis. *J. Path. Bact.* **61**, 496—498 (1949).
- TEILUM, G.: Cortisone-ascorbic acid interaction and the pathogenesis of amyloidosis. Mechanism of action of cortisone on mesenchymal tissue. *Ann. rheum. Dis.* **11**, 119—136 (1952).
- Studies on pathogenesis of amyloidosis. II. Effect of nitrogen mustard in inducing amyloidosis. *J. Lab. clin. Med.* **43**, 367—374 (1954).
- WEISS, L.: The alteration in radiosensitivity of the intact mouse spleen by extreme hypothermia. *Brit. J. Radiol.* **33**, 32—35 (1960).

Professor Dr. H. TEIR, Pathologisch-Anatomisches Institut, Abteilung II
Helsinki (Finland), Snellmanink 10