

## Immunbiologische Prophylaxe und Therapie des akuten Strahlensyndroms

Von K. Theurer

**Zusammenfassung** · An Hand eines orientierenden Versuches über die Überlebensrate nach Röntgen-Ganzbestrahlung von vorbehandelten Mäusen wird die Möglichkeit einer immunbiologischen Strahlenprophylaxe und einer darauf aufbauenden Therapie des akuten Strahlensyndroms diskutiert. Entgegen allen anderen Verfahren kann die immunbiologische Strahlenprophylaxe über längere Zeitspannen hinweg die Toleranz für Strahlen bezüglich des akuten Strahlensyndroms steigern. Der Wirkungsmechanismus ist mit einer antitoxischen Immunisierung zu vergleichen, die sich gegen die nach der Bestrahlung entstehenden toxisch wirkenden Abbauprodukte von Makromolekülen richtet. Vermutlich können dafür geeignete Impfstoffe auch durch Auto- bzw. Hydrolyse eines homologen Blutes gewonnen werden. Voraussetzung scheint zu sein, daß diese Abbauprodukte zum Vollantigen komplettiert werden, bevor man sie zur aktiven Immunisierung bzw. zur Gewinnung von Antikörperseren verwendet.

**Summary** · The possibility of immunobiological radiation prophylaxis and therapy of the acute radiation syndrome based on it is discussed by means of an orientation experiment on the survival rate of pre-treated mice following totalbody X-ray radiation. In contrast to all other procedures, immunobiological radiation prophylaxis can increase radiation tolerance in regard to the acute radiation syndrome for longer intervals of time. The mechanism can be compared with an antitoxic immunization directed against the toxic degradation products of macromolecules originating from radiation. There is a possibility that suitable vaccines can be obtained for this purpose through autolysis or hydrolysis of homologous blood. It appears to be necessary that these degradation products are completed to full antigen before being used for active immunization or for obtaining antibody serums.

**Resumen** · Valiéndose de un experimento de orientación sobre el plazo de supervivencia, sometiendo previamente a ratones a una irradiación-roentgen plena, se estudia la posibilidad de una profilaxis radiológica, así como también la de una terapia consiguiente del síndrome radiológico agudo. Contra los métodos ya empleados hasta ahora, la profilaxis radiológica de inmunización biológica puede aumentar la tolerancia de los rayos en plazos largos de tiempo, en lo que al síndrome radiológico agudo se refiere. El mecanismo de esta acción puede compararse a una inmunización antitóxica dirigida contra los productos de disociación tóxicos de macromoléculas, originados por una irradiación. Para ello pueden obtenerse, al parecer, sueros apropiados mediante hidrolisis y autólisis de sangre homóloga. Condición previa, parece ser, que dichos productos de disociación se completen como antígenos plenos, antes de que sean aplicados para la inmunización activa, o sea, para la obtención de anticuerpos.

Auf dem Gebiet des Strahlenschutzes ist es trotz intensiver Forschung noch nicht gelungen, eine befriedigende Prophylaxe zu entwickeln, die in der Lage wäre, über größere Zeiträume hinweg die Toleranz gegen ionisierende Strahlen zu steigern.

Bei chemischen Schutzstoffen ist die Wirkung zeitlich befristet. Nach der Bestrahlung gegeben, bleiben sie unwirksam. Hingegen wirken unmittelbar danach Injektionen von Milz- und Knochenmarkhomogenaten, sowie Bluttransfusionen und der Blutaustausch. Bei einer Katastrophe wird es aber wohl kaum möglich sein, rechtzeitig solche Methoden einzusetzen.

Verschiedene Grundlagenversuche beweisen, daß am Zustandekommen des akuten Strahlensyndroms toxische Stoffwechselprodukte beteiligt sind. Rodé [1] glaubt, „Leukotoxine“ gefunden zu haben, die nach Röntgenbestrahlung entstehen und bei Übertragung auf Normaltiere einen Leukocyten- und Lymphocytensturz zur Folge haben. Parabiose wirkt lebensrettend, ebenso der frühzeitig durchgeführte Blutaustausch. Es drängt sich deshalb die Frage auf, ob es auch möglich sein könnte, Giftstoffe, die durch die Bestrahlung entstehen, ähnlich wie bei der antitoxischen Behandlung durch spezielle Antikörper zu entgiften.

Gegen einen immunbiologischen Strahlenschutz schießen jedoch verschiedene Versuchsergebnisse zu sprechen; insbesondere fand man, daß bei fraktionierter Bestrahlung über längere Intervalle keine wesentliche Erhöhung der Toleranz für eine nachfolgende Bestrahlung erreicht wird [2]. Eine Ganzkörperbestrahlung ist imstande, die Überlebenszeit von Homoiotransplantaten zu verlängern, wenn die Bestrahlung der Implantation vorausgeht [3]. Wird das Implantat jedoch kurz vor der Bestrahlung eingepflanzt, so geht es in gleicher Weise zugrunde, als ob keine Röntgenbestrahlung erfolgt wäre. Auch Leukämie konnte übertragen werden, wenn die Tiere vorher eine Ganzkörperbestrahlung erhalten hatten. Wurden sie jedoch einige Wochen vorher mit den Leukämiezellen immunisiert, so blieb die Resistenz auch

nach einer Ganzkörperbestrahlung erhalten [4]. Ebenso wird das Angehen von Impftumoren durch Strahlenwirkung begünstigt [5].

Diese Ergebnisse entsprechen denen bei der Injektion von Bakterien. Durch eine vorausgegangene Bestrahlung wird auch dort die Fähigkeit zur Bildung neuer Antikörperfraktionen unterbunden [6]. Dabei ist der Zeitpunkt der Bestrahlung ausschlaggebend. Große Strahlendosen zur Zeit der Antigeneinverleibung verabfolgt, aber auch die fraktionierte Anwendung von Strahlen wirken hemmend auf die Antikörperbildung, während eine spätere Bestrahlung anscheinend wirkungslos bleibt [7, 10]. Die Antikörperbildung verläuft jedoch völlig normal, wenn die Injektion des Antigens fünf Minuten vor der Bestrahlung erfolgt [8]. Demnach muß die Röntgenbestrahlung die Antikörperbildung in einer sehr frühen Phase hemmen [9].

Aufgrund dieser Ergebnisse besteht die an Sicherheit grenzende Wahrscheinlichkeit, daß der strahlengeschädigte Organismus nicht mehr in der Lage ist, gegen toxisch und pathogen wirkende reaktive Produkte, die durch die Bestrahlung entstehen, eine Abwehrwirkung zu entfalten. Dies mag die Erklärung dafür sein, daß es nicht möglich ist, durch eine Vorausbestrahlung die Toleranz für eine Nachbestrahlung zu erhöhen. Es sollte unter gewissen Bedingungen aber möglich sein, eine Schutzwirkung gegen solche Stoffe zu erzielen, wenn diese in Art einer aktiven Immunisierung schon geraume Zeit vor der Strahlenschädigung einem gesunden Organismus injiziert werden. Wie bei der antibakteriellen oder der antitoxischen aktiven Immunisierung ist anzunehmen, daß auch hier der Organismus nach der Strahlenschädigung in der Lage ist, die so präformierten Antikörperfraktionen weiterzubilden. Andererseits müßte es auch möglich sein, solche Antikörperfraktionen in Form einer passiven Immunisierung mit dem Serum eines in gleicher Weise vorbehandelten Individuums zuzuführen und therapeutisch zu verwenden.

Die wichtigste Voraussetzung für die Möglichkeit einer aktiven Immunisierung gegen toxische Produkte ist die Antigenität, d. h. die Fähigkeit dieser Stoffe, Antikörperbildung auszulösen. Aufgrund des bisherigen Wissens über die Art der Strahlenwirkung ist anzunehmen, daß u. a. eine Spaltung von Makromolekülen erfolgt. Vermutlich verlieren die so entstehenden Spaltprodukte an Antigenität. Man muß deshalb solche Stoffe wieder zum Vollantigen komplettieren, ohne daß eine Denaturierung ihrer neugewonnenen Spezifität eintritt oder bei wiederholter Injektion eine zusätzliche stärkere Sensibilisierung gegen die mit zu verwendenden Adjuvantien zu befürchten wäre.

Es boten sich dazu verschiedene Möglichkeiten:

Chemische Verfahren wie z. B. die vorherige Diazotierung, die Behandlung mit Isozyanaten, die Umsetzung mit Carbobenzoxyverbindungen, das Curtius'sche Azid-Verfahren, das Oxazololverfahren von Lettré u. dgl., ebenso aber auch Anlagerungsverfahren, wie sie bei der Gegsensensibilisierung [11] verwendet werden. Dabei erfolgt eine Anlagerung von Blutbestandteilen an  $Al(OH)_3$  und neuerdings an eine kolloidale Komplexverbindung aus diesem mit nativem Kieselsäuregel. Dieses Produkt wird bei allergischen Erkrankungen

dem Patienten wiederholt in kleinsten Dosen injiziert. Aufgrund neuerer Versuche läßt sich die Wirkung noch verstärken durch Kombination mit einem der chemischen Verfahren.

Leider ist bisher so gut wie nichts über die Art der durch die Bestrahlung entstehenden Zerfallsprodukte bekannt. Man weiß weder, wie lange nach der Bestrahlung sie ihre höchste Konzentration im Blut erreichen, noch ob man sie besser in den Gewebezellen zu fassen bekäme; ebenso auch nicht, ob man diese Stoffe von homologen oder von heterologen Individuen gewinnen soll. Ein weiterer unbekannter Faktor ist die optimale Strahlendosis, mit der die zur Impfstoffgewinnung verwendeten Tiere vorbehandelt werden. Auch die Frage war offen, in welcher Weise dann zweckmäßig die aktive Immunisierung bei den Tieren durchzuführen wäre, bei denen man nachher einen Überlebensversuch nach Ganzkörperbestrahlung anschließen wollte, bzw. wie hoch die Dosis für die Letalbestrahlung sein müßte, um zum Beweis der Schutzwirkung noch einen Effekt zu erkennen.

### Eigene Versuche<sup>1</sup>

Die Versuchsanordnung gliedert sich in drei Arbeitsgänge:

- A. Herstellung von Impfstoffen aus bestrahlten und nicht bestrahlten Individuen,
- B. Vorbehandlung von Mäusen mit diesen Impfstoffen,
- C. Überlebensversuch nach Letalbestrahlung der vorbehandelten Mäuse.

Zu A: Zur Gewinnung von Impfstoffen wurden vier Kaninchen mit letalen Röntgendosen kurzzeitbestrahlt (800 r, 100 r, 1250 r und 1500 r). Am 4. Tag nach der Bestrahlung wurden die Tiere entblutet, das Blut defibriert und durch Zugabe von 2 Teilen Aqua dest. zu einem Teil Blut bei Zimmertemperatur hämolysiert. Danach wurde das Hämolysat der vier Tiere gemischt<sup>2</sup> und zu je drei Teilen ein Teil einer auf pH 7,2 gepufferten 1,5%igen Lösung von Aluminiumhydroxyd zugesetzt (auf 0,5% Phenolgehalt eingestellt).

Unmittelbar nach der Entblutung der Tiere wurden Herz, Leber und Milz entfernt und in flüssigem Stickstoff tiefgefroren, dann in kaltegehartetem Zustand zermahlen, gefriergetrocknet und in Ampullen eingeschmolzen.

Um die Wirkung der Bestrahlung festzustellen, wurde mehrmals das weiße Blutbild differenziert. Für einen Kontrollversuch wurden in gleicher Weise Präparate von einem unbestrahlten Kaninchen gewonnen.

<sup>1</sup> Die Durchführung beweisender Versuche schien einen Aufwand zu erfordern, der für eine Privatperson nicht tragbar ist. Deshalb versuchte ich seit 1956 mit der Unterstützung durch bundesstaatliche Ministerien für die experimentellen Arbeiten staatliche humanmedizinische und strahlenbiologische Forschungsinstitute zu gewinnen. Nachdem alle Bemühungen erfolglos blieben, führte ich dann diesen orientierenden Versuch selbst durch. Für die bereitwillige Unterstützung danke ich Herrn Oberregierungsveterinär Dr. Scheu vom Landesuntersuchungsamt Stuttgart, Herrn Prof. Glocker von der T. H. Stuttgart, Herrn Chefarzt Dr. v. Held von der Strahlengklinik des Katharinenhospitals Stuttgart, den techn. Assistentinnen Frl. Schlör und Frau Frankenreiter und nicht zuletzt Herrn Dr. Woernle vom vet.-med. Landesuntersuchungsamt, der mir mit Rat und Tat zur Seite stand, die Tierversuche überwachte und in seiner Freizeit bakteriologische, sowie histologische Untersuchungen an den durch Bestrahlung zugrundegegangenen Versuchstieren durchführte. Die statistische Auswertung verdanke ich Herrn Dipl.-Math. Dr. L. Schmid, Stuttgart.

<sup>2</sup> Die Mischung wurde hergestellt, weil die optimale Strahlendosis nicht bekannt war.

Wegen der Veränderungen im weißen Blutbild nach der Bestrahlung nahmen wir an, daß die toxisch wirkenden Stoffe nach einigen Tagen eventuell erst kurz vor dem Tode in höchster Konzentration auftreten würden. Der 3,5 Tage-Effekt (Rajewsky 1942) schien diese Ansicht zu bekräftigen. Andererseits war aber anzunehmen, daß die chemischen Strahlenwirkungen unmittelbar während und nach der Bestrahlung auftreten. Eine Berücksichtigung dieser Tatsachen hätte jedoch eine untragbare Ausweitung der Versuchsordnung bedeutet. Retrospektiv betrachtet wäre aber wohl das Ergebnis des Versuches noch besser ausgefallen, wenn man die Impfstoffe unmittelbar oder innerhalb weniger Stunden nach der Bestrahlung gewonnen hätte.

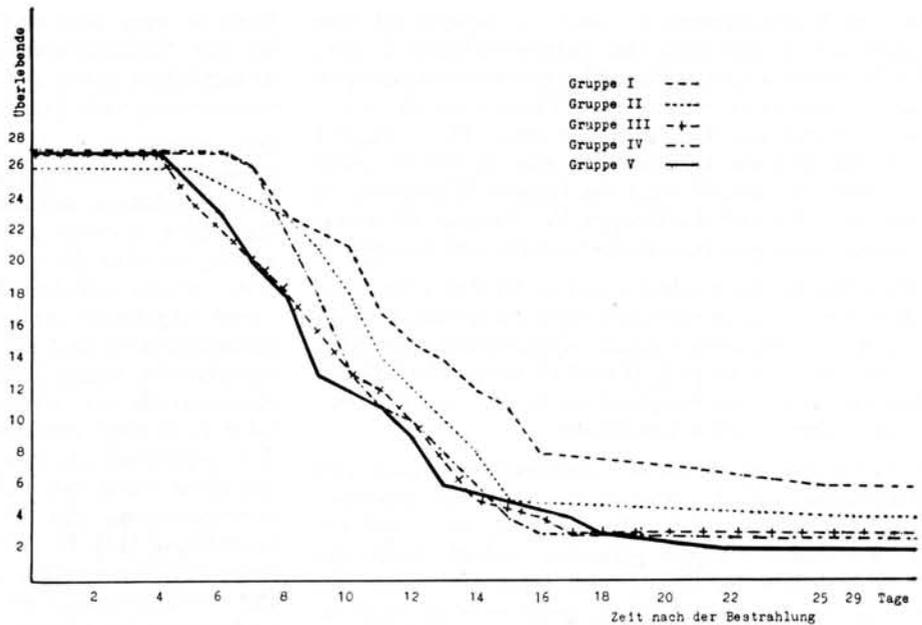


Abb.: Gegenüberstellung der 5 Versuchsgruppen während einer Zeitspanne von 31 Tagen nach der Bestrahlung

**Zu B:** Zu den Überlebensversuchen wurden weibliche Mäuse von einem Inzuchtstamm mit einem Gewicht von 25–35 g verwendet. Insgesamt wurden 5 Versuchsgruppen mit je 28 Mäusen gebildet, von denen je 7 Tiere in einem Glas untergebracht wurden. In den einzelnen Gruppen wurden folgende Injektionen gegeben:

Gruppe I (Glas 1–4): komplettes Hämolyat aus Normalblut von nicht bestrahlten Kaninchen.

Gruppe II (Glas 5–8): Mischungen des komplettierten Hämolyates aus dem Blut der strahlengeschädigten Kaninchen

Gruppe III (Glas 9–12): Frisch bereitete Suspension von je 5 mg Trockenpulver einer Mischung aus Leber, Milz und Herz von den strahlengeschädigten Kaninchen in dem Hämolyat derselben.

Gruppe IV (Glas 13–16): Frisch bereitete Suspension von je 5 mg Trockenpulver einer Mischung aus Leber, Milz und Herz von den strahlengeschädigten Kaninchen in einem aluminiumhydroxydhaltigen, wässrigen Lösungsmittel.

Gruppe V (Glas 17–20): Kontrollgruppe.

Jedem Tier der Gruppen I bis IV wurden je 3 Injektionen der genannten Substanzen von 0,5 ccm am 13. 8., 20. 8. und 9. 9. 1957 subcutan unter die Rückenhaut gegeben. Die Injektionen wurden reaktionslos vertragen. In der Zeit bis zur Bestrahlung wurden in den Gruppen I, III, IV und V ein Tier und in der Gruppe II zwei Tiere ausgeschieden.

**Zu C:** 28 Tage nach der letzten Injektion wurden dann am 7. 10. 57 alle Tiere mit 750 r röntgenbestrahlt. (180 kV, 10 mA, 0,5 mm Cu-Filter, 10 Cu HWS, Bestrahlungszeit bei 40 cm Abstand 10 min). Die Dosis von 750 r wurde in Anlehnung an Versuche von Bacq [12] gewählt. Sie liegt nahe der Letaldosis für Mäuse. Zwischen dem 6. und 13. Tage nach der Bestrahlung wurden alle in dieser Zeit zugrundegegangenen Tiere auf Bakteriämie untersucht, die isolierten Keime differenziert und Resistenzbestimmungen gegenüber Antibiotica durchgeführt.

## Ergebnisse

Die Abbildung zeigt die Absterbeordnung der fünf Versuchsgruppen während einer Zeit von 31 Tagen nach der Bestrahlung.

Zum mathematisch-statistischen Nachweis wurden die Absterbewahrscheinlichkeiten der Mäuse für jeden einzelnen Tag gebildet, indem die Anzahl der verendeten Tiere mit den überlebenden Tieren ins Verhältnis gesetzt wurde. Es ergaben sich für diese relativen Häufigkeiten folgende statistische Maßzahlen:

*Vergleich Gruppe I mit Gruppe V:*

Mittelwerte: Gruppe I  $\bar{x} = 0,052$  Gruppe V  $\bar{z} = 0,093$

Standardabweichung der Mittelwertdifferenz:  $\sigma_D = 0,0135$

Zufällige Abweichung:  $t = 3,04$

Wahrscheinlichkeit der Abweichung:  $P \approx 0,001$

Der Unterschied der Versuchsreihen ist somit absolut signifikant.

*Vergleich Gruppe II mit Gruppe V:*

Mittelwerte: Gruppe II  $\bar{y} = 0,067$  Gruppe V  $\bar{z} = 0,093$

Standardabweichung der Mittelwertdifferenz:  $\sigma_D = 0,0195$

Zufällige Abweichung:  $t = 1,33$

Wahrscheinlichkeit der Abweichung:  $0,10 < P < 0,20$

Der Unterschied der Versuchsreihen II und V ist somit nicht unbedingt gesichert, ist aber auch nicht als rein zufällig zu bezeichnen.

Als zweite Testmethode wurden die Mittelwerte der absoluten Unterschiede beider Versuchsreihen bezüglich ihrer Signifikanz geprüft.

Es ergaben sich folgende Maßzahlen:

*Versuchsreihe I:*

Mittelwert:  $\bar{x} = 5$

Standardabweichung des Mittelwertes:  $s = 1,67$

Zufällige Abweichung:  $t = 2,99$

Wahrscheinlichkeit der Abweichung:  $0,00 < P < 0,01$

Die Unterschiede beider Versuchsreihen sind also absolut gesichert.

*Versuchsreihe II:*

Mittelwert:  $\bar{y} = 2,68$

Standardabweichung des Mittelwertes:  $s = 1,55$

Zufällige Abweichung:  $t = 1,72$

Wahrscheinlichkeit der Abweichung:  $0,05 < P < 0,10$

Die Unterschiede beider Versuchsreihen sind also nicht unbedingt gesichert. Es kann aber auch hier nicht von einer rein zufälligen Abweichung gesprochen werden.

Zwischen dem Körpergewicht der Tiere und dem Zeitpunkt des Absterbens konnten keine Gesetzmäßigkeiten gefunden werden. Es fiel auf, daß in Gruppe III bis V am dritten Tag nach der Bestrahlung im Gegensatz zur Gruppe I und II kein Futter aufgenommen wurde.

Bei der Kontrollgruppe V sowie bei Gruppe III sind bereits am 5. Tag nach der Letalbestrahlung 2 bzw. 3 Tiere eingegangen, während bei den anderen Gruppen das Absterben erst nach 6 bzw. 7 Tagen einsetzte, wobei pro Tag nur ein Tier zugrunde ging. Die Gruppe I zeigt die größten Unterschiede zum Kontrollversuch (Gruppe V); danach folgt die Gruppe II und erst in größerem Abstand die Gruppe IV. Gruppe III unterscheidet sich nur unwesentlich von der Kontrollgruppe V.

Man gewinnt den Eindruck, daß in der Zeit vom 8. bis 15. Tag ein neuer, zusätzlicher Schädigungsfaktor hinzukommt, der die ursprüngliche Schutzwirkung der Vorbehandlung in Gruppe I, II und IV vermindert. Dieser Eindruck wird beim Vergleich der Tiere in den 4 Gläsern einer Gruppe noch augenfälliger.

Vom 14. Tag an wiesen alle eingegangenen Tiere eine Bakteriämie auf. Es wurden hauptsächlich Bakterien der *Pseudomonas*-, *Coli*-, *Mesentericus*-, sowie auch der *Achromobacter*-Gruppe gefunden, jedoch keine der sonst üblichen banalen Infektionserreger. Dabei fiel auf, daß in den einzelnen Untergruppen (Gläsern) vorwiegend dieselbe Art von Infektionen auftrat. In Gruppe I waren vom 7. Tage an alle gestorbenen Tiere infiziert, in Gruppe II vom 10. Tage an und in Gruppe III schon vom 6. Tage an. Indessen waren in Gruppe IV am 12. und 13. Tage je ein Tier noch nicht infiziert, in Gruppe V waren es hingegen am 9. Tage 2 und am 12. und 13. Tage je ein Tier.

Mit einigen der gewonnenen Bakterienkulturen wurden Resistenzbestimmungen gegen Antibiotica gemacht. Bei den toten Tieren vom 14. 10. aus Glas 11, 12 und 19 war beispielsweise eine Keimhemmung nur mit Dihydrostreptomycin und mit Polymyxin möglich.

### Diskussion der Ergebnisse

Zunächst überraschte, daß die größte (statistisch sicher gestellte) Schutzwirkung gerade bei Gruppe I festzustellen ist, obwohl hier keine durch Bestrahlung erhaltenen Abbauprodukte verwendet wurden. Man darf jedoch annehmen, daß durch fermentative Autolyse und chemische hydrolytische Spaltung ähnliche Abbauprodukte wie bei der Bestrahlung entstehen. Sicher sind bei der Herstellung des Präparates, das zur Vorbehandlung der Gruppe I verwendet wurde, in der Zeit vom Eintritt der Hämolyse bis zur Konservierung durch Phenol autolytische Vorgänge abgelaufen, zumal das Hämolysat länger als  $\frac{1}{2}$  Stunde bei Zimmertemperatur belassen wurde. Der Zusatz von Phenol konnte eine chemische Hydrolyse bewirkt haben, die bis zum Zusatz des gepufferten Aluminium-Hydroxyds, d. h. der Neutralisierung des konservierten Hämolysates angedauert hat. Es wäre nun interessant, die Abhängigkeit der Schutzwirkung vom Grad der Autolyse bzw. Hydrolyse zu studieren. Z. Zt. laufen Versuche mit Präparaten aus homologem Blut, deren Ergebnis Dr. Woernle und ich demnächst mitteilen werden.

Sofern sich die Vermutung bestätigt, daß sich mit dem autolytisch oder hydrolytisch veränderten und dann komplettierten Hämolysat bei der gleichen Tierart eine Schutzwirkung erzielen läßt, besteht für die Strahlenprophylaxe beim Menschen die Möglichkeit, menschliches gruppengleiches Blut entsprechend zu verarbeiten. Diese

Methode wäre dann auch geeignet zur Vorbehandlung bei der Strahlentherapie und zur Gewinnung von menschlichen Seren zur passiven therapeutischen Immunisierung nach Strahlenschäden.

Die Schutzwirkung bei Gruppe II ist etwas geringer, jedoch ähnlich derjenigen von Gruppe I. Dies kann man dadurch erklären, daß das Blut von den letal bestrahlten Kaninchen zu einem ungünstigen Zeitpunkt gewonnen wurde, bei dem die pathogenen Produkte weitgehend schon wieder aus dem Blut entfernt waren. Weil das „Treffer-Ereignis“ unmittelbar während der Bestrahlung zustandekommt und die indirekte Wirkung der dabei entstehenden freien Radikale innerhalb eines kurzen Zeitintervalls zur weiteren Aufspaltung der Moleküle führt, hätte man vermutlich schon wenige Stunden nach der Letalbestrahlung das Blut gewinnen müssen. Diese Annahme stützt sich auf die Veränderungen der Zusammensetzung des Blutplasmas nach Ganzkörperbestrahlung [13]. Es erscheint wichtig, daß auch dieser ursprünglich eingeschlagene Weg weiter verfolgt wird. Die verhältnismäßig schlechte, bzw. fehlende Schutzwirkung in den Gruppen III und IV erklären wir uns durch die organsensibilisierende Wirkung der wiederholt injizierten Organsubstanzen. Diese war in Gruppe III infolge der Adjuvanswirkung des mitinjizierten Hämolysates stärker als in Gruppe IV. Durch die dreimalige Injektion der gleichartigen Organpräparate wurden wahrscheinlich schon vor der Röntgenbestrahlung Antikörperfraktionen gebildet, die sich als Autoantikörper auch gegen die gleichartigen körpereigenen Zellbestandteile richteten und zu cytotoxischen autoaggressiven Vorgängen schon vor der Bestrahlung führten. Die histologische Untersuchung der Leber eines Tieres aus Gruppe IV, Glas 14 zeigte nämlich eine degenerative Verfettung mit Nekrobiosen der Epithelzellen, wie sie sonst bei toxischem Leberzerfall gefunden wird. Solche Organschäden verstärken dann wohl auch die Disposition zu Sekundärinfektionen (Gruppe III), die als weitere Todesursache in Betracht kommen.

### Literatur

- [1] Rode J.: Strahlentherapie 81, 103 (1950)
- [2] Aurand K. u. Wolf I.: Fifth Intern. Conference on Radiobiology, Stockholm (1956)
- [3] Dempster W. J., Lennox B. u. Boag J. W.: Brit. J. exp. Path. 31, 670 (1950)
- [4] Werder A. A., Friedmann J., Macdowell E. C. u. Syverton J. T.: Cancer Res. 13, 158 (1952)
- [5] Bollag W. u. Meyer Cl.: Experientia 10, 215 (1954)
- [6] Craddock C. G. jr. u. Lawrence J. S.: J. Immunol. 60, 241 (1949)
- [7] Clemmesen J. u. Karg Andersen E.: Act. path. scand. 25, 611 (1948)
- [8] Taliaferro W. H. u. Taliaferro L. G.: AECU-240 (1946), S. 42 — J. Immunol. 66, 181 (1951)
- [9] dieselben und Simmons E. L.: J. Infections Disease 77, 158 (1945)
- [9] Pauly H.: Wissenschaftl. Grundlagen des Strahlenschutzes — B. Rajewsky, S. 70
- [10] Hornykiewitsch Th. u. Stender H.-St.: Strahlenther. 100, 113 (1956)
- [11] Theurer K.: Ärztl. Forschung 10, II/1 (1956) — Medizinische 44, 1569 (1956)
- [12] Bacq Z. M.: Wissenschaftl. Grundlagen des Strahlenschutzes — B. Rajewsky
- [13] Stender H. St. u. Elbert O.: Strahlentherapie 89, 275 (1952)
- Höhne G., Jaster R. u. Künkel H. A.: Klin. Wschr. 30, 952 (1952); 31, 910 (1953); 33, 907 (1955)
- Höhne G., Künkel H. A. u. Anger R.: Klin. Wschr. 33, 284 (1955)
- [14] Graul E. H.: Strahlensyndrom — Radioaktive Verseuchung, Verlag Gasschutz und Luftschutz, Koblenz 1957

Anschrift des Verfassers: K. Theurer, Stuttgart-O, Gaisburgstraße 8b.