

Sonderdruck

137/6

1969

Strahlentherapie

**Archiv für klinische
und experimentelle Radiologie**

Gewicht, Proteingehalt und Esteraseaktivität der Leber von ganzkörperbestrahlten Ratten unter Berücksichtigung funktionsmorphologischer Gesichtspunkte

Günter Valet, Gerhard Ruhenstroth-Bauer

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München (Direktor: Prof. Dr. A. *Butenandt*)



URBAN & SCHWARZENBERG

MÜNCHEN - BERLIN - WIEN

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten

© Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1969

Gewicht, Proteingehalt und Esteraseaktivität der Leber von ganzkörperbestrahlten Ratten unter Berücksichtigung funktionsmorphologischer Gesichtspunkte

Günter Valet, Gerhard Ruhenstroth-Bauer

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München (Direktor: Prof. Dr. A. Butenandt)

Die Röntgenganzkörperbestrahlung von Mensch und Tier führt in strahlensensiblen Geweben wie Milz, Lymphknoten, Knochenmark und Gastrointestinaltrakt zu Veränderungen im Gewebsaufbau (Cottier, 1966; Scherer, Stender, 1963; Bloom, 1948). Biochemische Veränderungen nach Bestrahlung müssen, wie am Beispiel der Rattenmilz gezeigt wurde (Valet, Gross, Ruhenstroth-Bauer, 1968), mit den morphologischen Gewebsveränderungen in Beziehung gesetzt werden, wenn Aussagen über das Verhalten der Organeinzellen gemacht werden sollen, da in diesem Falle eine unmittelbare Übertragung der Organbefunde auf die Einzelzellen nicht möglich ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde geprüft, ob an der strahlenresistenten Rattenleber eine Direktübertragung biochemischer Organbefunde auf die Einzelzellen zu Ergebnissen führt, die mit dem histologischen Bild nach Bestrahlung in Einklang stehen. Dazu wurden wie früher bei der Milz das Gewicht, der Proteingehalt und die Esteraseaktivität zwischen pH 5,0 und 8,5 der Leber von mit 500 R röntgenganzkörperbestrahlten Ratten vom 1. bis 18. Tag nach Bestrahlung untersucht und die Befunde mit den histologisch faßbaren Veränderungen nach Bestrahlung verglichen.

Methodik

Als Versuchstiere dienten weibliche Sprague-Dawley-Ratten (Fa. Gassner, München-Ottobrunn) mit einem Gewicht zwischen 90 und 110 g. Je Versuch wurden 10 Tiere verwendet. Die Ratten wurden mit 500 R (LD 38/90) röntgenganzkörperbestrahlt und nach 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 15 und 18 Tagen in Äthernarkose durch Einstich in die Bauchorta entblutet. Die Lebern wurden 1:1 mit Aqua dest. in einem Potter-30-ml-Glashomogenisator mit Teflonkolben homogenisiert und die Homogenate 1 Stunde bei 165 000 g ultrazentrifugiert. Die Proteinbestimmung im Überstand erfolgte gravimetrisch nach Eindampfen von 1 ml Überstand bei 105°. Die

Extrakte wurden mit Aqua dest. auf eine Proteinkonzentration von 1 mg/ml eingestellt. Als Substrat für die Esteraseaktivitätsmessung wurde p-Nitrophenolacetat verwendet, das von Esterasen in p-Nitrophenol und Acetat gespalten wird. Die Entstehung des p-Nitrophenols wurde spektrophotometrisch registriert und daraus die Esteraseaktivität der eingesetzten Proteinmenge in internationalen Enzymeinheiten (U) berechnet (Valet, Gross, Ruhenstroth-Bauer, 1969), wobei 1 U dem Umsatz von 1 μ Mol Substrat/Minute bei 30° entspricht. Alle Versuche wurden stets an einem Tag durchgeführt. Die Aufarbeitung erfolgte im Kälte-labor bei 0 bis 4°. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe des Student-Tests auf Signifikanz untersucht (Geigy-Tabellen, 1967). Signifikanz wurde für ein $2P < 0,05$ angenommen. Signifikant vom Normalwert für unbestrahlte Tiere abweichende Werte sind in den folgenden Tabellen kursiv gesetzt. Nähere methodische Einzelheiten siehe Valet (1968).

Ergebnisse

Lebergewicht

In Tabelle 1 ist der Verlauf des Lebergewichts von Ratten, die mit 500 R ganzkörperbestrahlt waren, vom 1. bis 18. Tag nach Bestrahlung wiedergegeben. Vom 1. bis 3. Tag sinkt das Lebergewicht mit einem Minimum am 3. Tag nach Bestrahlung ab. Vom 3. bis 6. Tag nimmt das Lebergewicht zu und erreicht am 6. Tag den Ausgangswert. Vom 6. bis 18. Tag ist eine geringe Zunahme über den Ausgangswert festzustellen.

Tabelle 1.

Tage	Versuche	Lebergewicht (g/Tier)
0	17	5,25 \pm 0,28
1	12	4,66 \pm 0,33
2	7	4,62 \pm 0,44
3	9	4,31 \pm 0,29
6	11	5,34 \pm 0,21
9	8	5,63 \pm 0,22
15	3	5,64 \pm 0,62
18	7	5,49 \pm 0,21

Tabelle 2. Proteinkonzentration.

Tage	Versuche	Proteinkonzentration (mg/ml)
0	17	68,2 ± 1,1
1	8	70,1 ± 1,3
2	7	68,3 ± 2,9
3	18	68,8 ± 1,1
4	3	64,7 ± 1,5
5	3	63,0 ± 3,1
6	15	59,9 ± 1,4
9	11	60,9 ± 1,6
15	5	64,2 ± 1,0
18	6	64,2 ± 2,4

Proteinkonzentration der Leberextrakte

In Tabelle 2 ist der Verlauf der Proteinkonzentration im Überstand zentrifugierter, 1:1 mit Aqua dest. verdünnter Leberhomogenate von Ratten, die mit 500 R ganzkörperbestrahlt waren, vom 1. bis 18. Tag nach Bestrahlung wiedergegeben. Vom 1. bis 3. Tag liegen die Werte im Normalbereich. Vom 3. bis 6. Tag tritt eine Absenkung mit niedrigstem Wert am 6. Tag nach Bestrahlung auf. Vom 6. bis 18. Tag nimmt die Proteinkonzentration langsam zu, ohne bis zum 18. Tag den Ausgangswert zu erreichen.

Esteraseaktivität der Leberextrakte

In Tabelle 3 und Abbildung I ist die Esteraseaktivität der Leberextrakte zwischen pH 5,0 und 8,5 von mit 500 R ganzkörperbestrahlten Ratten vom 1. bis 18. Tag nach Bestrahlung wiedergegeben. Die Aktivitätskurve ist eingipflig mit einem Maximum bei pH 7,5. Im Sauren und Alkalischen fällt sie langsam ab. Bei pH 6,0 bis 6,5 ist eine Schulter festzustellen. Nach Bestrahlung bleiben Kurvenform und Lage des Maximums erhalten.

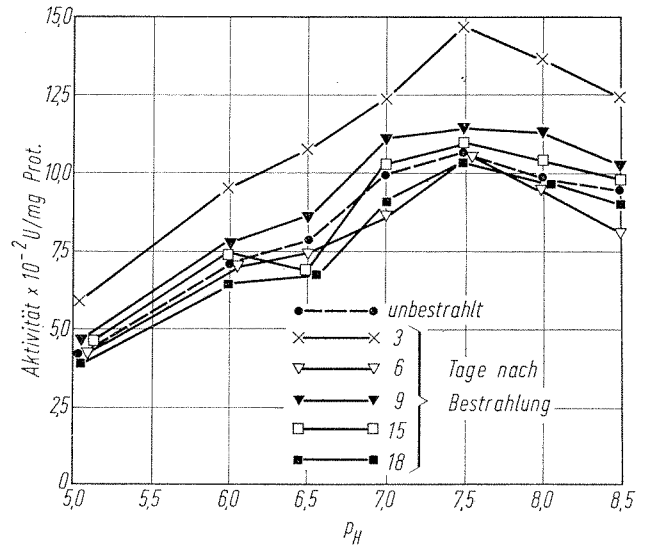


Abb. 1. Esteraseaktivität von Leberextrakten unbestrahlter Ratten sowie 3 bis 18 Tage nach 500 R Röntgen-ganzkörperbestrahlung.

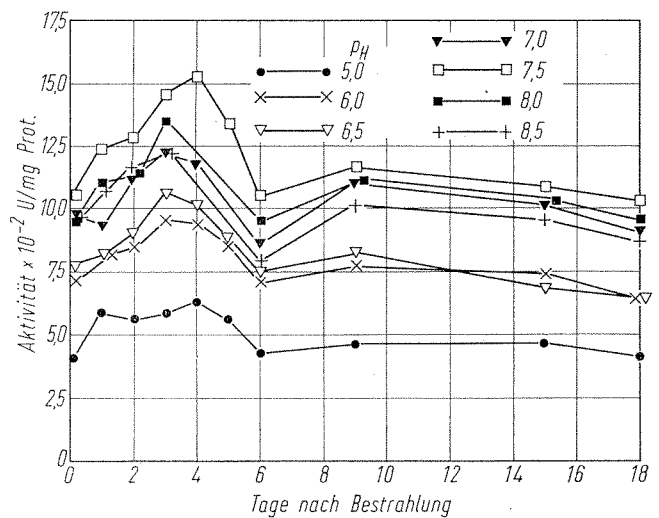


Abb. 2. Zeitlicher Verlauf der Esteraseaktivität in Leberextrakten von Ratten bei pH 5,0 bis 8,5 nach 500 R Röntgenganzkörperbestrahlung.

Tabelle 3. Esteraseaktivität der Leberextrakte. Meßtemperatur 30°, Esteraseaktivität in 10⁻² U/mg Protein.

T	n	pH 5,0	pH 6,0	pH 6,5	pH 7,0	pH 7,5	pH 8,0	pH 8,5
0	16	4,19 ± 0,27	7,09 ± 0,20	7,85 ± 0,35	9,99 ± 0,45	10,56 ± 0,47	9,67 ± 0,48	9,27 ± 0,43
1	5	5,88 ± 0,24	8,06 ± 0,47	8,22 ± 0,31	9,43 ± 0,51	12,49 ± 0,47	11,02 ± 0,46	10,94 ± 0,51
2	4	5,64 ± 0,36	8,46 ± 0,25	9,03 ± 0,46	11,28 ± 0,22	12,90 ± 0,19	11,31 ± 0,41	11,59 ± 0,55
3	14	5,80 ± 0,34	9,59 ± 0,31	10,72 ± 0,55	12,33 ± 0,55	14,59 ± 0,55	13,54 ± 0,38	12,33 ± 0,64
4	3	6,29 ± 0,52	9,43 ± 0,99	10,24 ± 0,94	11,93 ± 0,95	15,31 ± 0,99	—	—
5	3	5,56 ± 0,44	8,54 ± 0,61	8,95 ± 0,45	—	13,46 ± 1,07	—	—
6	12	4,27 ± 0,32	7,01 ± 0,41	7,50 ± 0,53	8,62 ± 0,57	10,64 ± 0,61	9,59 ± 0,90	7,98 ± 0,63
9	8	4,68 ± 0,29	7,74 ± 0,31	8,54 ± 0,36	11,04 ± 0,73	11,54 ± 0,49	11,20 ± 0,67	10,16 ± 0,61
15	5	4,68 ± 0,58	7,42 ± 0,56	6,93 ± 0,71	10,24 ± 0,89	10,96 ± 0,94	10,32 ± 0,69	9,67 ± 0,73
18	2	4,19 ± 0,16	6,45 ± 0,07	6,53 ± 0,12	9,19 ± 0,63	10,32 ± 0,24	9,68 ± 0,53	8,90 ± 0,68

T = Tage nach Bestrahlung, n = Anzahl der Versuche.

In Abbildung 2 sind die Aktivitätswerte bei den einzelnen pH-Werten gegen die Tage nach Bestrahlung aufgetragen. Vom 1. bis 3. oder 4. Tag nimmt die Esteraseaktivität bei allen pH-Werten zu. Die maximalen Aktivitäten treten am 3. und 4. Tag nach Bestrahlung auf. Vom 3. oder 4. bis 6. Tag sinkt die Aktivität ab, um am 6. Tag normale bis geringfügig erniedrigte Werte anzunehmen. Vom 6. bis 9. Tag ist ein geringer Aktivitätsanstieg mit Maximum am 9. Tag zu beobachten. Vom 9. bis 18. Tag sinkt die Aktivität langsam auf die Ausgangswerte ab.

Besprechung

Die Leber besteht zu 90 bis 95% der Leberzellmasse aus Leberparenchymzellen (Bucher, 1963) und zu 5 bis 10% aus Endo- bzw. Epithelien der Arterien, Venen, Sinusoide und Gallengänge sowie dem bei der Ratte nur schwach ausgeprägten Bindegewebe der Leberkapsel und der Glissonschen Felder (Rubarth, 1958). Sie zeigt normalerweise nur geringe Zeichen eines Zellumsatzes (Samis, Falzone, Wulff, 1966; Rubarth, 1958; Leblond, Walker, 1956; Kadowaki, 1956; Mori, 1956).

Durch die Bestrahlung wird die Leberzellzahl nicht merklich verändert. Zwar tritt eine Abnahme der Mitoserate (Looney, 1966; Ord, Stocken, 1956; Matsuda, 1956) und eine Zunahme des nekrobiotischen Index auf (Kadowaki, 1956; Mori, 1956), doch bleibt der DNA-Gehalt der Leber, der als Maß für den Zellbestand gelten kann, unverändert (Caldarera, Cozzani, Moruzzi, 1966; Ernst, 1962; Butler, Laurence, 1960; Butler, 1959; Gershbein, Krotoszinski, 1956). Bei der für unsere Untersuchungen angewandten Strahlendosis von 500 R kann deshalb angenommen werden, daß in der Leber vom 1. bis 18. Tag nach Bestrahlung eine überwiegend aus Leberparenchymzellen bestehende, nach Zahl und Art nicht wesentlich veränderte Zellbevölkerung vorliegt. Zur Auswertung unserer Befunde stehen folgende, durch Messung unmittelbar bestimmte Werte zur Verfügung:

1. Lebergewicht (g/Tier),
2. Proteinkonzentration der Leberextrakte (mg Protein/ml),
3. Esteraseaktivität der Leberextrakte (U/mg Protein).

Daraus wurden folgende Organgrößen berechnet:

4. Gesamtprotein/Leber (g Protein/Leber),
5. Protein/g Lebergewebe (g Protein/g Lebergewebe),
6. Gesamtteraseaktivität/Leber (U/Leber),
7. Esteraseaktivität/g Lebergewebe (U/g Lebergewebe).

Die Befunde aus 1, 4, 5, 6 und 7 können direkt auf die Leberzelle übertragen werden, da in der Leber vom 0. bis 18. Tag nach Bestrahlung eine im wesentlichen homogene, nach Art und Zahl weitgehend gleichbleibende Zellbevölkerung vorliegt. Im einzelnen gilt:

- I. Änderungen des Lebergewichtes sind ein Maß für Änderungen des Leberzellgewichtes und, da die Dichte biologischer Flüssigkeiten und Gewebe innerhalb enger Grenzen konstant ist, auch der Zellgröße.
- II. Änderungen des Gesamtproteins/Leber sind ein Maß für Änderungen des Zellproteingehaltes.
- III. Änderungen des Protein/g Lebergewebe sind ein Maß für Änderungen der Zellproteinkonzentration.
- IV. Änderungen der Gesamtteraseaktivität/Leber sind ein Maß für Änderungen des Zellesterasegehaltes.
- V. Änderungen der Esteraseaktivität/g Lebergewebe sind ein Maß für Änderungen der Zellesterasekonzentration.

In Analogie zum Zellproteingehalt und der Zellproteinkonzentration sprechen wir von Zellesterasegehalt und Zellesterasekonzentration, obwohl, streng genommen, nur die Esteraseaktivität gemessen wurde. Eine Aussage darüber, ob die Veränderungen der Esteraseaktivität nach Bestrahlung durch Beeinflussung der Synthese oder des Abbaus der Enzyme, durch Loslösung von Membranen, Aktivierung o. ä. erfolgen, kann auf Grund der Versuche nicht gemacht werden.

I. Zellgröße, II. Zellproteingehalt, III. Zellproteinkonzentration

In Abbildung 3 sind das Lebergewicht, das Gesamtprotein/Leber und das Protein/g Lebergewebe, die ein Maß für die Zellgröße, den Zellproteingehalt und die Zellproteinkonzen-

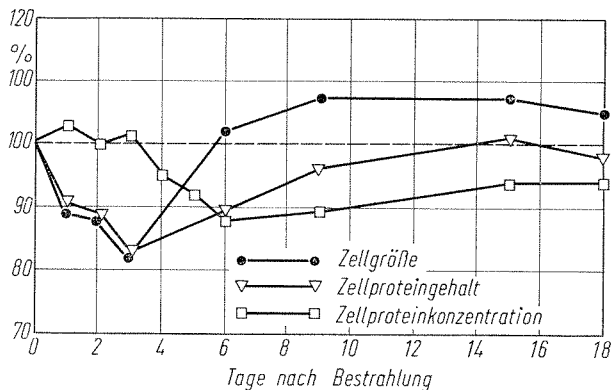


Abb. 3. Zellgröße, Zellproteingehalt und Zellproteinkonzentration von Leberzellen bei mit 500 R ganzkörperbestrahlten Ratten.

tration darstellen, vom 1. bis 18. Tag nach Bestrahlung in Prozent der Ausgangswerte wiedergegeben. Aus den Kurven läßt sich folgendes entnehmen:

1. Nach Bestrahlung kommt es zu einer Abnahme des Zellproteingehaltes, die mit einer Verminderung der Zellgröße verbunden ist. Die Zellproteinkonzentration bleibt zunächst unverändert und sinkt erst später ab.

2. Die Zellgröße erreicht schon am 6. Tag nach Bestrahlung den Ausgangswert, der Zellproteingehalt am 15. Tag, während die Zellproteinkonzentration noch am 18. Tag erniedrigt ist.

3. Die Zellproteinkonzentration ist der Wert, der einerseits am längsten erhalten bleibt, andererseits aber auch am längsten braucht, um wieder hergestellt zu werden.

Ein ähnlicher Verlauf der Zellgrößenänderungen ist auch im histologischen Bild nachweisbar. Obwohl der Strahlenschaden in der Leber histologisch häufig untersucht wurde (*Mehrota*, 1966; *DeMignard*, 1965; *Kadowaki*, 1956; *Mori*, 1956; *Matsuda*, 1956; *Wilson, Stowell*, 1953; *Ariel*, 1951; *Pinkney-Rhoades*, 1948; *Ellinger*, 1945; *Bollinger*, 1933; *Pohle, Bunting*, 1932; *Tsuzuki*, 1926; *Kolodny*, 1925; *Warren*, 1922 a, 1922 b; *Mills* 1910; *Werner*, 1905; *Thies*, 1905), sind quantitative Aussagen über Veränderungen der Leberzellgröße nur selten gemacht. *Tsuzuki* (1926) stellt nach Röntgenganzkörperbestrahlung von Kaninchen mit 60 bis 80% der Hauterythemdosis 36 und 92 Stunden nach Bestrahlung eine Atrophie der Leberzellen fest. *Wilson, Stowell* (1953) finden nach 12 000 R Röntgenlokalbestrahlung der Mäuseleber eine Abnahme des Leberzell-

volumens auf 72% am 1. Tag, 61% am 2. Tag und 68% des Ausgangswertes am 3. Tag nach Bestrahlung. Eine eingehende Schilderung der Zellgrößenveränderungen nach 600 bis 2500 R Röntgenlokalbestrahlung der Rattenleber findet sich bei *Pohle, Bunting* (1932). Am 1. und 2. Tag nach Bestrahlung kommt es zu einem Zellödem, gefolgt von einer Atrophie der Leberzellen vom 3. bis 5. Tag und einem erneuten Zellödem vom 6. bis 20. Tag nach Bestrahlung. In Tabelle 4 sind diese Befunde den unseren gegenübergestellt.

Tabelle 4. Leberzellgrößenänderungen nach Bestrahlung.

T	Pohle, Bunting, 1932		Unsere Befunde	
	Ödem	Atrophie	Zellvergrößerung	Zellverkleinerung
1	+			+
2	++			+
3		+		+
4		+		+
5		+		+
6	+		(+)	
9	++		+	
15	(+)		+	
18	(+)		+	

Ein Vergleich ergibt, daß vom 3. bis 18. Tag nach Bestrahlung eine gute Übereinstimmung der histologischen mit dem aus dem Lebergewicht abgeleiteten Zellgrößenänderungen besteht. Dagegen tritt ein Zellödem am 1. und 2. Tag, wie es von *Pohle, Bunting* (1932) beobachtet wurde, bei unseren Versuchen nicht auf, es ist vielleicht als Folge der Lokalbestrahlung zu erklären. Einem Zellödem müßte, da sich die Leberzellzahl nach Bestrahlung nicht wesentlich ändert, eine Zunahme des Lebergewichtes entsprechen. In Übereinstimmung mit unseren Befunden finden *Ernst* 1962 und *Caster, Armstrong* 1956 nach 1500 R bzw. 750 R Röntgenganzkörperbestrahlung von Ratten jedoch eine Abnahme des Lebergewichtes am 1. und 2. Tag nach Bestrahlung und damit eine Zellverkleinerung. Die abgesehen vom Zellödem weitgehende Übereinstimmung der histologischen und der aus den eigenen Befunden abgeleiteten Zellgrößenänderungen spricht dafür, daß eine Übertragung von Lebergewichtsänderungen auf die Einzelzellen gemäß Punkt I zu Ergebnissen führt, die den zellulä-

ren Veränderungen nach Bestrahlung weitgehend entsprechen. Damit erscheint auch die Übertragung anderer Organgrößen gemäß den Punkten II bis V auf die Einzelzelle gerechtfertigt.

IV. Zellesterasegehalt

In Abbildung 4 ist die Esteraseaktivität/Leber zwischen pH 5,0 und 8,5, die ein Maß für den Zellesterasegehalt darstellt, vom 1. bis 18. Tag nach Bestrahlung in Prozent der Ausgangswerte wiedergegeben. Zum Vergleich ist der Zellproteingehalt aus Abbildung 3 eingezeichnet. Aus den Kurven läßt sich folgendes entnehmen:

1. Mit Ausnahme von pH 5,0 am 1. und 2. Tag ist der Zellesterasegehalt vom 1. bis 3. Tag und vom 9. bis 18. Tag bei allen pH-Werten weitgehend unverändert. Am 6. Tag tritt bei allen pH-Werten eine Absenkung unter den Normalwert auf.
2. Der absinkende Zellesterasegehalt vom 3. bis 6. Tag nach Bestrahlung bei gleichzeitig ansteigendem Zellproteingehalt deutet darauf hin, daß die Proteinzunahme in den Leberzellen vorwiegend durch nichtesteraseaktives Protein bewirkt wird.

V. Zellesterasekonzentration

In Abbildung 5 ist die Esteraseaktivität/g Lebergewebe zwischen pH 5,0 und 8,5, die ein Maß für die Zellesterasekonzentration darstellt, vom 1. bis 18. Tag nach Bestrahlung in Prozent der Ausgangswerte wiedergegeben. Zum Vergleich ist die Zellproteinkonzentration

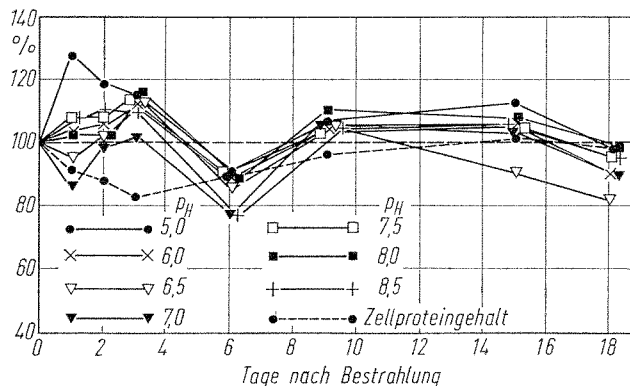


Abb. 4. Zellesterasegehalt bei pH 5,0 bis 8,5 und Zellproteingehalt von Leberzellen bei 500 R ganzkörperbestrahlten Ratten.

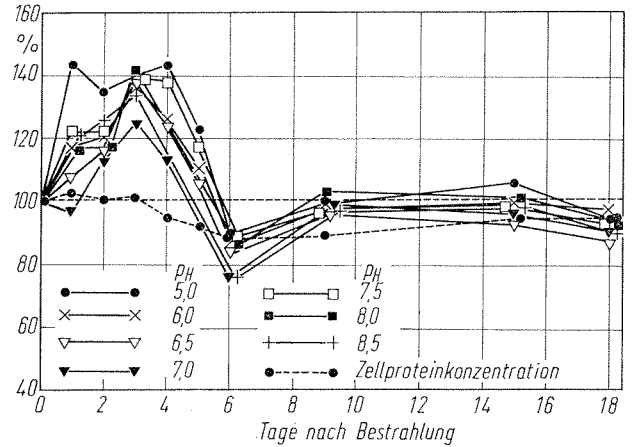


Abb. 5. Zellesterasekonzentration bei pH 5,0 bis 8,5 und Zellproteinkonzentration von Leberzellen bei 500 R ganzkörperbestrahlten Ratten.

aus Abbildung 3 eingezeichnet. Aus den Kurven läßt sich folgendes entnehmen:

1. Die Zellesterasekonzentration ist vom 1. bis 3. Tag nach Bestrahlung deutlich erhöht, während dies der Zellesterasegehalt nur in geringem Maße ist und bei einigen pH-Werten sogar unternormale Werte auftreten. Es kommt also zu einer relativen Anreicherung der Esterasen in der Zelle, bei der der Zellesterasegehalt nicht wesentlich erhöht wird. Als Erklärung könnte der vermehrte Verlust nicht-esteraseaktiver Proteine angesehen werden, der in einer Absenkung des Zellproteingehaltes (Abb. 3) zum Ausdruck kommt.
2. Die Erhöhung von Zellesterasekonzentration und Zellesterasegehalt bei pH 5,0, die früher und höher ansteigen als bei den anderen pH-Werten, spricht dafür, daß es sich hier um eine durch die Bestrahlung bedingte Erhöhung der Esteraseaktivität in der Leberzelle handelt, während die Veränderungen bei den übrigen pH-Werten eher als Folge der Zellproteinverluste anzusehen sind. Weiterhin ist sie Anzeichen dafür, daß in den Extrakten mehrere Esterasen gemessen wurden.

Schlußfolgerung

In der Leber erscheint eine Direktübertragung der Organgrößen wie Lebergewicht, Gesamtprotein bzw. Esteraseaktivität/Leber und Protein- bzw. Esteraseaktivität/g Lebergewebe auf die Organeinzelzelle infolge der nach Bestrahlung weitgehend gleichbleibenden Zellzahl und Zellart bis zum 18. Tag nach Bestrahlung möglich. Sie führt zu Aussagen über Veränderun-

gen der Zellgröße, des Zellproteingehaltes, des Zellesterasegehaltes, der Zellproteinkonzentration und der Zellesterasekonzentration. Dabei ist jedoch zu beachten, daß die Übertragung der biochemischen Befunde auf die Einzelzelle zu Ergebnissen führt, die als Annäherung an die Zellverhältnisse aufzufassen sind, da die Leberzellbevölkerung zwar weitgehend, aber nicht völlig homogen ist. Betrachtet man den Aussagewert der einzelnen Zellgrößen für sich allein, so vermittelt zwar jede von ihnen einen Ausschnitt aus dem Zellgeschehen, das Gesamtverständnis der zellulären Veränderungen nach Bestrahlung kann jedoch nur aus der Betrachtung aller zusammen hervorgehen.

Vergleicht man die strahlensensible Milz mit der strahlenresistenten Leber, so ergibt sich folgendes Bild: Der Unterschied zwischen Milz und Leber liegt darin, daß eine Direktübertragung der biochemischen Organbefunde auf die

Einzelzelle in der Milz infolge der Gewebsveränderungen nach Bestrahlung nicht möglich ist. Erst bei genauer Kenntnis des morphologischen Bildes läßt sich in der histologischen Ruhephase vom 1. bis 9. Tag nach Bestrahlung eine Übertragung der Befunde auf die Organ-einzelzellen durchführen (Valet, Gross, Ruhentstoth-Bauer, 1969). Bei der Leber erscheint dagegen die Direktübertragung der Organbefunde vom 0. bis 18. Tag nach Bestrahlung zulässig.

Die Gemeinsamkeit zwischen Milz und Leber zeigt sich darin, daß einander entsprechende zelluläre Größen beider Organe während der vergleichbaren Zeit vom 1. bis 9. Tag nach Bestrahlung in ihrem Verlauf weitgehend übereinstimmende Veränderungen aufweisen. Dies legt den Schluß nahe, daß die den Veränderungen zugrunde liegenden grundsätzlichen Vorgänge im strahlensensiblen wie im strahlenresistenten Organ ähnlich ablaufen.

Zusammenfassung

1. Es wurde das Lebergewicht sowie der Proteingehalt und die Esteraseaktivität zwischen pH 5,0 bis 8,5 von Leberextrakten bei 500 R röntgenganzkörperbestrahlten Ratten vom 1. bis 18. Tag nach Bestrahlung untersucht. Die Ergebnisse wurden auf ihre statistische Signifikanz geprüft und unter Berücksichtigung des morphologischen Leberbildes nach Bestrahlung auf die Organeinzelzellen übertragen. Dabei ergaben sich Aussagen über Veränderungen der Zellgröße, des Zellproteingehaltes, der Zellproteinkonzentration, des Zellesterasegehaltes und der Zellesterasekonzentration.

2. Zellgröße, Zellproteingehalt und Zellproteinkonzentration nehmen nach Bestrahlung ab, das gleiche gilt für den Zellesterasegehalt mit Ausnahme einer Erhöhung bei pH 5,0. Die Zellesterasekonzentration steigt infolge des stärkeren Verlustes nicht ester-aseaktiver Proteine aus der Zelle zeitweise über den Ausgangswert an. Die Zellproteinkonzentration ist der Wert, der am längsten erhalten bleibt, aber auch am längsten zur Wiederherstellung braucht.

Summary

1. After a total body (roentgen) irradiation of rats with 500 R, the weight of the liver, the protein content and the esterase activity between pH 5.0 to 8.5 of liver extracts was followed from the first to the 18th day after irradiation. The results were tested to their statistical significance and they were correlated with the morphological appearance of the liver cells after the irradiation. So an insight was won concerning the modifications of the cell dimension, the cellular protein content and concentrations, and of the cellular esterase content and concentration.

2. The dimension of the cell, the cellular protein content and concentration decrease after irradiation and the cellular content of esterase too, excepting at pH 5.0 which increase above normal level during a short time. The cellular concentration of esterase increases due to a high deperdition of non-esterase-active protein from the cell. The cellular protein concentration is the value who remains constant during the longest time, but needs the longest time for recovery.

Résumé

1. On a suivi chez le rat le poids du foie, la concentration des protéines et l'activité de l'estérase entre pH 5,0 et 8,5 des extraits hépatiques, depuis le premier au 18e jour après une irradiation totale à 500 R. Les résultats ont été examinés pour leur signification statistique et comparés à l'image morphologique de la cellule hépatique. Ainsi on a observé des modifications des dimensions cellulaires, du contenu et de la concentration des protéines cellulaires, et du contenu et de la concentration cellulaire des estérases.

2. Les dimensions cellulaires, le taux et la concentration des protéines cellulaires diminuent après une irradiation, tout comme le taux des estérases, à l'exception de ceux actifs à un pH 5,0 qui augmentent. La concentration cellulaire des estérases augmente au delà de la normale par suite d'une déperdition temporaire des protéines inactifs aux estérase. La concentration cellulaire des protéines est la valeur, qui reste le plus longtemps normale, mais prends également le plus long temps à récupérer.

Schrifttum

- [1] *Ariel, I. M.*: The Effect of Single Massive Doses of Roentgen Radiation upon the Liver. *Radiology* 57 (1951), 561.
- [2] *Bloom, W.*: Histopathology of Irradiation from External and Internal Sources. New York 1948.
- [3] *Bollinger, A., K. Inglis*: Experimental Liver Disease Produced by X-Ray Irradiation of the Exposed Organ. *J. Path. Bact.* 36 (1933), 19.
- [4] *Braun, H.*: Leber. In: *E. Scherer, H. St. Stender*, Strahlenpathologie der Zelle, S. 233. Stuttgart 1963.
- [5] *Bucher, N. L. R.*: Regeneration of Mammalian Liver. *Int. Rev. Cytol.* 15 (1963), 245.
- [6] *Butler, J. A. V.*: Induced Changes in DNA and in Chromosome Structure. Changes Induced in Nucleic Acids by Ionizing Radiation and Chemicals. *Radiat. Res. Suppl.* 1(1959), 403.
- [7] *Butler, J. A. V., D. J. R. Laurence*: Effect of Whole-Body Irradiation in vivo on the DNA of Rat Liver. *Int. J. Radiat. Biol.* 2 (1960), 331.
- [8] *Caldarera, C. M., C. Cozzani, M. S. Moruzzi*: Polyamines and Nucleic Acids in Rat Liver Subjected to Ionizing Radiation. *Experientia* 22 (1966), 579.
- [9] *Chang, L. O., W. B. Looney*: Incorporation of Tritiated Thymidine into Mitochondrial and Nuclear DNA in Normal and Regenerating Rat Liver before and after Irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 12 (1966), 187.
- [10] *Cottier, H.*: Die Leber. In: *A. Zuppinger*, Handbuch der medizinischen Radiologie, Bd. II/2, S. 167. Berlin 1966.
- [11] *DeMignard, V. A., P. R. Patek, S. Bernich*: Response of Liver to Target Irradiation. *Amer. J. Path.* 47 (1965), 339.
- [12] *Edwards, J. L., S. W. Smith, E. R. Westmark, P. M. Joucis*: Interrelation of DNA-Synthesis and Cell Division in Normal and Regenerating Liver. *Fed. Proc.* 18 (1959), 475.
- [13] *Ellinger, F.*: Response of Liver to Irradiation. *Radiology* 44 (1945), 241.
- [14] *Ernst, H.*: Frühveränderungen an Zellkernproteinen. II. Vergleichende Untersuchungen über die Konzentration nuklearer Globuline und Histone in lymphitischen und parenchymatischen Geweben. *Z. Naturforsch.* 17b (1962), 300.
- [15] *Geigy-Statistik*. In: *Geigy wissenschaftliche Tabellen*. 6. Aufl., S. 146. Basel 1962.
- [16] *Gershbein, L. L., B. K. Krotoszynski*: Nucleic Acid and Succinic Dehydrogenase of Rat Liver after X-Irradiation. *Science* 124 (1956), 81.
- [17] *Kadowaki, I.*: Studies on the Morphological Changes Produced by X-Rays in Rat Liver. *Med. J. Osaka Univ.* 7 (1956), 369.
- [18] *Kolodny, A.*: Tissue Changes after Experimental Deep Roentgen Irradiation. *Amer. J. Path.* 1 (1925), 285.
- [19] *Leblond, C. P., B. E. Walker*: Renewal of Cell Population. *Physiol. Rev.* 36 (1956), 255.
- [20] *Looney, W. B.*: Local and Generalized Effects of Local Radiation. I. Effects of Local Radiation to the Liver and upper Intestines in Partially Hepatectomized, Sham-Operated and Normal Rats. *Radiology* 89 (1967), 906.
- [21] *Matsuda, H.*: Histochemical Studies of Irradiated Liver. *Med. J. Osaka Univ.* 6 (1956), 853.
- [22] *Mehrota, R. M. L., S. K. Agarwal*: Histological and Biochemical Changes Following X-Irradiation of Exposed Liver. *J. Path. Bact.* 91 (1966), 207.
- [23] *Mills, G. P.*: The Effect of Radium on the Healthy Tissue Cell. *Lancet* 179 (1910), 462.
- [24] *Mori, S.*: Histological Studies on the Effects of X-Rays on the Liver of Rat in Starvation. *Med. J. Osaka Univ.* Vol. 7 (1956), 381.
- [25] *Ord, M. G., L. A. Stocken*: Biochemical Effects of Ionizing Radiation on Nucleic Acid Metabolism in the Rat in vivo and in vitro. *Biochem. J.* 63 (1956), 3.
- [26] *Pinkney-Rhoades, R.*: Structures Accessory to the Intestinal Tract. In: *W. Bloom*, Histopathology of Irradiation from External and Internal Sources, S. 541. New York, Toronto 1948.
- [27] *Pohle, A., C. H. Bunting*: Studies of the Effect of Roentgen Rays on the Liver. *Acta Radiol.* 13 (1932), 117.
- [28] *Rubarth, S.*: Leber und Gallenwege. In: *P. Cohrs, R. Jaffé, H. Meesen*, Pathologie der Laboratoriumstiere, Bd. 1, S. 155. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958.
- [29] *Samis, H. V., J. A. Falzone, V. J. Wulff*: H³-Thymidine Incorporation and Mitotic Activity in

- Liver of Rats of Various Ages. *Gerontologia* 12 (1966), 79.
- [30] Scherer, E., H. St. Stender: *Strahlenpathologie der Zelle*. Stuttgart 1963.
- [31] Thies, A.: Wirkung der Radiumstrahlen auf verschiedene Gewebe und Organe. *Grenzgeb. Med. Chir.* 14 (1905), 694.
- [32] Tsuzuki, M.: Experimental Studies on the Biological Action of Hard Roentgen Rays. *Amer. J. Roentgenol.* 16 (1926), 134.
- [33] Valet, G.: Esteraseaktivität und Proteingehalt der Milz ganzkörperbestrahlter Ratten unter Berücksichtigung funktionsmorphologischer Gesichtspunkte. Dissertation. München 1968.
- [34] Valet, G., H. J. Gross, G. Ruhenstroth-Bauer: Gewicht, Proteingehalt und Esteraseaktivität der Milz ganzkörperbestrahlter Ratten unter Berücksichtigung funktionsmorphologischer Gesichtspunkte. *Virchows Arch. path. Anat.* (im Druck).
- [35] Warren, S. L., G. H. Whipple: Roentgen Ray Intoxication. I. Unit Dose over Thorax. *J. exp. Med.* 35 (1922), 187.
- [36] Warren, S. L., G. H. Whipple: Roentgen Ray Intoxication. II. A Study of the Sequence of Clinical, Anatomical and Histological Changes Following a Unit Dose of X-Rays. *J. exp. Med.* 35 (1922), 203.
- [37] Werner, R.: Vergleichende Studien zur Frage der biologischen und therapeutischen Wirkung der Radiumstrahlen. *Beitr. klin. Chir.* 52 (1906), 51.
- [38] Wilson, M. E., R. E. Stowell: Cytological Changes Following Roentgen Irradiation of the Liver in Mice. *J. nat. Cancer Inst.* 13 (1953), 1123.

Anschrift d. Verff.: Dr. G. Valet und Prof. Dr. G. Ruhenstroth-Bauer, Max-Planck-Institut für Biochemie, 8 München 15, Goethestr. 31.