

Die Beziehung zwischen Gewichtsverlust und Überlebensdauer bei bestrahlten Mäusen (einmalige Ganzkörperbestrahlung mit 700 oder 800 rad)

Ein Beitrag zur Auswertungsmethodik strahlenbiologischer Experimente

Von

F. H. SCHWARZENBACH¹

1. Einleitung

In Analogie zur Prüfung toxischer Substanzen wird die biologische Wirkung ionisierender Strahlen sehr oft durch den Anteil der getöteten Individuen in Gruppen bestrahlter Lebewesen bestimmt. Aus Dosis-Wirkungs-Kurven werden nach verschiedenen Verfahren (beispielsweise Probit-Transformation) die Dosierungen ermittelt, die zum Tode von 50% oder 90% der bestrahlten Tiere führen.

Auf der Grundlage dosimetrischer Versuche lässt sich ein Verfahren zur Prüfung von Präparaten mit Strahlenschutzwirkung aufbauen. Eine Gruppe von Versuchstieren wird einer Strahlenbelastung ausgesetzt, die einen Teil der unbehandelten Kontrollen tötet. Als Mass zur Beurteilung der Wirkung dient bei solchen Experimenten die Letalitätsrate: auftretende Unterschiede werden durch den χ^2 -Test (LINDER 1964, DOCUMENTA GEIGY 1960) oder die Probit-Analyse statistisch geprüft.

Dosimetrische Versuche an Säugetieren erfordern einen hohen experimentellen Aufwand. Um schlüssige Ergebnisse zu erhalten, braucht es eine grosse Zahl von Tieren mit ausgeglichener Reaktion auf die Strahlenbelastung; die Standardisierung des Tiergutes lässt sich meist nur durch Reinzucht erzielen.

Unter dieser Voraussetzung liegt es nahe, anstelle der Letalitätsrate andere, quantitativ erfassbare Merkmale zur Bestimmung der Bestrahlungswirkung heranzuziehen.

In der vorliegenden Studie soll über den Versuch berichtet werden, die Beziehung zwischen Gewichtsverlust und Überlebensdauer als Mass von Bestrahlungsfolgen zu untersuchen.

Anlass für diese methodologisch ausgerichtete Untersuchung boten Experimente,

¹ Schweizerische Stiftung für Alpine Forschungen, Bleicherweg 47, 8002 Zürich. Adresse: Zürcher Hochgebirgsklinik, 7272 Davos-Clavadel.

die von Frau Prof. Dr. HEDI FRITZ-NIGGLI am Strahlenbiologischen Institut der Universität Zürich² durchgeführt wurden.

In diesen Versuchen wurden Mäuse einer einmaligen Ganzkörperbestrahlung mit subletaler Dosis ausgesetzt; durch tägliche Wägungen wurde der Gewichtsverlust nach Strahlenexposition festgestellt.

Ohne auf Einzelheiten der anderweitig veröffentlichten Versuche (FRITZ-NIGGLI 1967) einzutreten, seien an einem Beispiel die wichtigsten experimentellen Grundlagen dargestellt.

Aus einer Reinzucht von Mäusen werden Gruppen gebildet, die nach Alter und Geschlecht gleich zusammengesetzt sind. Alle Tiere erhalten die gleiche Grunddiät; den Mäusen in den Behandlungsgruppen wird das zu prüfende Präparat als Zusatznahrung abgegeben, wobei die Dosierung des Mittels nach den Erfahrungen aus Vorversuchen festgelegt wurde.

Um die prophylaktische Wirkung des Präparates zu prüfen, wird dasselbe vor der Bestrahlung über längere Zeit (20—95 Tage) verfüttert; nach Bestrahlung behält man die Zusatzfütterung bei.

Während der Vorfütterungsperiode werden die Versuchstiere in Abständen von einigen Tagen gewogen; nach Bestrahlung wird das Gewicht täglich bestimmt.

Zur Darstellung des biometrischen Auswertungsganges wählen wir zwei Beispiele, in welchen das Hefe-Präparat «Biostrath» (Hersteller: Strath-Labor AG, Zürich) auf Schutzwirkung gegen Bestrahlung geprüft wurde.

2. Versuchsmaterial

In die biometrische Studie wurden vier Serien einbezogen, von denen zwei als Kontrollen dienten, zwei aus Versuchen mit Vorfütterung des zu prüfenden Mittels «Biostrath» stammten. Die vier Serien lassen sich wie folgt kennzeichnen:

Serie	Art der Serie	Bestrahlung	Anzahl Mäuse
A	Kontrolle	700 rad	25
B	Vorfütterung mit Biostrath während 95 Tagen	700 rad	25
C	Kontrolle	800 rad	24
D	Vorfütterung mit Biostrath während 24 Tagen	800 rad	35

3. Experimentelle Angaben

Da in der vorliegenden Studie nur die Methode der Versuchsauswertung gezeigt werden soll, verweisen wir für experimentelle Einzelheiten auf die Literatur (FRITZ-NIGGLI 1967).

Zum Verständnis der nachfolgenden Ausführungen genügen folgende Hinweise zur Versuchstechnik:

² Für die Überlassung des Materials danke ich Frau Prof. Dr. H. FRITZ-NIGGLI bestens.

- a) Die Versuchstiere wurden kurz vor der Bestrahlung gewogen; der erhaltene Wert, der auf 0,5 g genau bestimmt wird, geht als Anfangsgewicht in die Auswertung ein.
- b) Die Wägungen werden nach der Bestrahlung täglich wiederholt und bis zum Tod des Tieres fortgesetzt; die Ergebnisse sind auf 0,5 gerundet. Die letzte Wägung vor dem Tode ergibt das Endgewicht.
- c) In die Auswertung wird die Differenz zwischen Anfangs- und Endgewicht einbezogen; dieser Gewichtsverlust wird in Beziehung zur Überlebensdauer gesetzt.

4. Biometrische Überlegungen

Die vorliegenden Experimente sind als kinetische Versuche zu betrachten, bei denen eine Messgröße in ihrer Abhängigkeit von der Zeit vergleichend untersucht wird. Biometrisch lässt sich das Problem mit den Verfahren der Regressions- und der Korrelationsrechnung bearbeiten. Dabei sind zwei verschiedene Ansätze möglich, die im folgenden diskutiert werden.

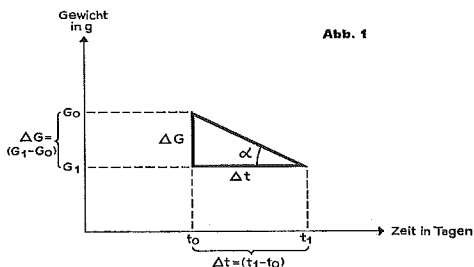
a) Ansatz mit Regression zwischen Gewichtsverlust und Überlebenszeit

Der Biologe neigt dazu, die durchschnittliche Gewichtsabnahme pro Tag als Mass für die Beurteilung der Strahlenwirkung zu wählen. Diese Messgröße ist anschaulich und eignet sich sehr gut für einen ersten Vergleich zwischen Tieren aus verschiedenen Versuchsserien. Es ist jedoch zu beachten, dass der durchschnittliche tägliche Gewichtsverlust als Quotient aus absoluter Gewichtsabnahme/Anzahl Beobachtungstage ein abgeleitetes Mass darstellt, dessen Eigenart bei der biometrischen Auswertung zu berücksichtigen ist.

Am besten lässt sich die Messgröße anhand einer graphischen Darstellung diskutieren (Abb. 1). Wir setzen auf der Abszisse eines rechtwinkligen Koordinatensystems den Beginn und das Ende der Beobachtungsperiode, auf der Ordinate Anfangs- und Endgewicht des Tieres ein. Die Dauer der Beobachtungsperiode (Δt) und der Gewichtsverlust (ΔG) lassen sich als Differenzen

$$\Delta t = t_1 - t_0 \quad \text{bzw.} \quad \Delta G = G_1 - G_0$$

leicht aus der Graphik herauslesen.



Wenn sich das Gewicht der bestrahlten Tiere täglich um den gleichen Betrag vermindert, so besteht zwischen Gewichtsverlust und Beobachtungszeitraum eine einfache lineare Regression. Da der Experimentator die Dauer des Beobachtungsintervalls bestimmt (z. B. Zeitraum zwischen Bestrahlungstag und Todestag), ist das Zeitintervall als unabhängige, die Gewichts-differenz als abhängige Variable zu betrachten.

Die Steigung der Regressionsgeraden, als \tan des Neigungswinkels β gemessen, entspricht dabei dem durchschnittlichen täglichen Gewichtsverlust.

Unter der Annahme einer linearen Abhängigkeit lassen sich die Regressionsgleichungen für die vier Serien bestimmen. Im Paarvergleich der zusammengehörigen Regressionen (A/B und C/D) kann rechnerisch geprüft werden, ob bei Verfütterung des Strahlenschutzmittels die Steigung oder die Lage der Regressionsgeraden im Koordinatennetz verändert wird.

Bei diesem ersten Ansatz zur Auswertung der Versuche wird nicht berücksichtigt, dass neben dem Gewichtsverlust auch die Überlebensdauer strahlungsabhängig ist.

b) Ansatz mit Korrelation zwischen Gewichtsverlust und Überlebensdauer

Die zweite Auswertungsmöglichkeit ist darauf ausgerichtet, die im Versuch erhaltenen Informationen weiter auszuschöpfen, indem die gegenseitige Beziehung zwischen Überlebensdauer und Gewichtsverlust untersucht wird.

Allgemein lässt sich die gegenseitige Abhängigkeit zweier Messgrößen mit Hilfe der Korrelationsrechnung bestimmen. Stellen wir die Hypothese auf, dass zwischen Überlebensdauer und Gewichtsverlust eine einfache lineare Korrelation besteht, so können für die Berechnung des Korrelationskoeffizienten und des Bestimmtheitsmasses die bereits gewonnenen Ergebnisse aus der Ermittlung der einfachen linearen Regression verwendet werden.

Liegt eine enge Bindung zwischen Gewichtsverlust und Überlebensdauer vor, so lässt sich prüfen, ob die Korrelation durch Beifütterung eines Strahlenschutzmittels oder durch Änderung der Strahlendosis beeinflusst wird.

Durch Berechnung der Korrelationsellipsen (Vertrauensbereiche zur Wahrscheinlichkeit $P = 0,05$ bzw. $P = 0,01$) können für die einzelnen Vergleichsgruppen die Bereiche abgegrenzt werden, ausserhalb denen nur 5% bzw. 1% aller Messpunkte M_i (Koordinaten $P(x_i/y_i)$ mit $x_i =$ Überlebensdauer und $y_i =$ Gewichtsverlust zwischen Bestrahlungs- und Todestag) liegen.

5. Transformation

Zur Vereinfachung der numerischen Berechnungen transformieren wir die beobachteten Werte in folgender Weise:

1. Von der Zahl der Tage (d), um welche ein Tier die Bestrahlung überlebt, zählen wir sechs Einheiten ab. Wir erhalten

$$x = (d-6).$$

2. Die Differenz zwischen Anfangs- und Endgewicht wird auf 0,5 Gramm gerundet. Vom erhaltenen Wert subtrahieren wir den Betrag von 5,0 Gramm. Der verbleibende Rest wird durch 0,5 g dividiert. Die Transformationsformel lautet demnach:

$$y = \frac{(\Delta G - 5,0 \text{ g})}{0,5 \text{ g}}.$$

6. Gang der Auswertung

An den Anfang der biometrischen Bearbeitung setzten wir die Berechnung der einfachen linearen Korrelationen für die vier Versuchsserien A, B, C, D. Die numerischen Berechnungen erfolgten nach dem in LINDER 1964 dargestellten Rechenschema; die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengestellt, wobei die Bezeichnungen S_{xx} , S_{xy} und S_{yy} den in DOCUMENTA GEIGY 1960 gewählten Symbolen S_x , S_{xy} und S_y entsprechen.

Tabelle 1. Berechnung der Regressionen in den vier Versuchsgruppen A, B, C und D

	700 rad Kontrolle A	700 rad Versuch: BS Vorfütterung während 95 d B	800 rad Kontrolle C	800 rad Versuch: BS Vorfütterung während 24 d D
N	25	25	24	35
\bar{x}	5,32	4,04	4,71	3,66
\bar{y}	6,52	4,28	7,42	6,31
(S_x) S_{xx}	81,44	78,96	138,96	181,86
(S_{xy}) S_{xy}	42,84	32,72	51,75	128,78
(S_y) S_{yy}	236,24	215,04	827,83	795,54
S_{yx}	213,70	202,03	807,90	704,37
s_{yx}^2	9,2910	8,7840	36,723	21,345
b_{yx}	+0,526	0,414	0,374	0,708
b_{xy}	0,181	0,152	0,063	0,162
Y	$Y = 3,70 + 0,526x$	$Y = 2,64 + 0,414x$	$Y = 5,66 + 0,374x$	$Y = 3,72 + 0,708x$
X	$X = 4,14 + 0,181y$	$X = 3,39 + 0,152y$	$X = 4,25 + 0,063y$	$X = 2,63 + 0,162y$
B	0,09548	0,0631	0,02343	0,1146
r	0,309	0,251	0,153	0,331
$(1-r^2)$	0,90452	0,93950	0,97657	0,885

Es sei noch darauf hingewiesen, dass die y -Werte ein positives Vorzeichen tragen. An und für sich wäre es logisch, eine Gewichtsabnahme durch negative Vorzeichen zu kennzeichnen; die Berechnungen werden jedoch erleichtert, wenn alle Zahlen positiv genommen werden.

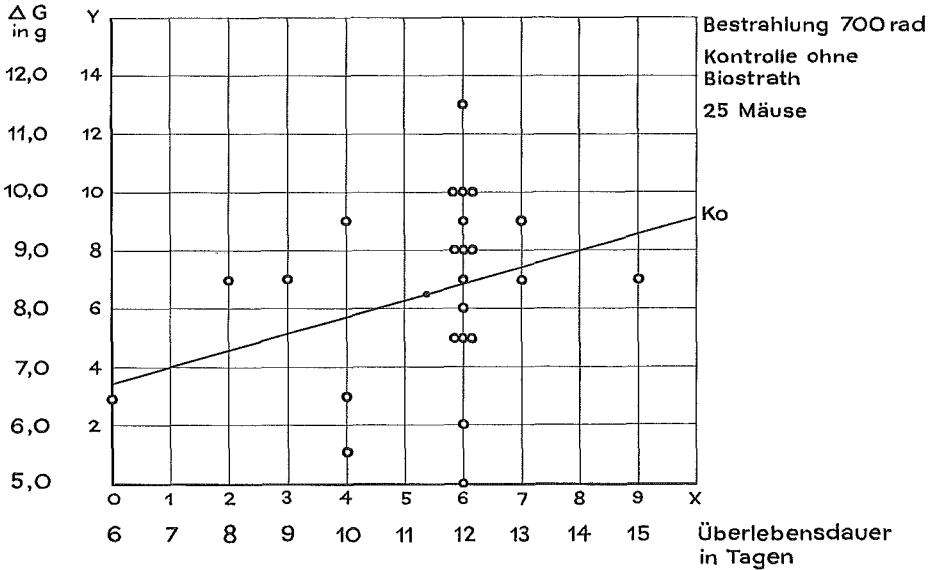
Als erstes prüfen wir, ob die vier Korrelationskoeffizienten r_i gesichert von Null abweichen. Anhand der einschlägigen Tabelle in DOCUMENTA GEIGY 1960 lässt sich feststellen, dass nur der Korrelationskoeffizient der Serie D mit einer Wahrscheinlichkeit $P < 0,05$ von Null differiert.

Abb. 2

Regression 1. Art zwischen Gewichtsverlust und Überlebensdauer

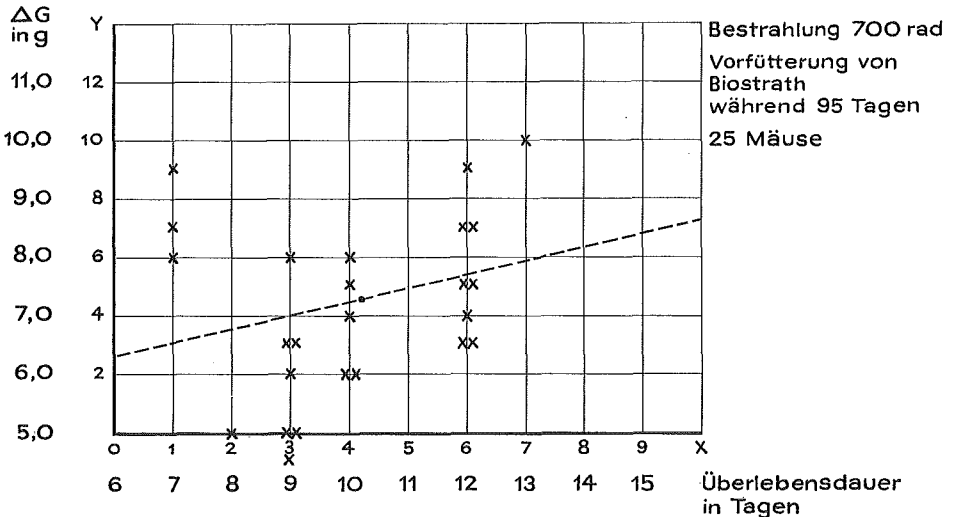
a)

$$Y = 3,70 + 0,53 X$$



b)

$$Y = 2,64 + 0,41 X$$



Wir ziehen aus diesem Befund den Schluss, dass zwischen der Überlebensdauer und der Gewichtsabnahme nur eine geringe Abhängigkeit besteht. Immerhin sollte die Korrelation in späteren Experimenten erneut geprüft werden.

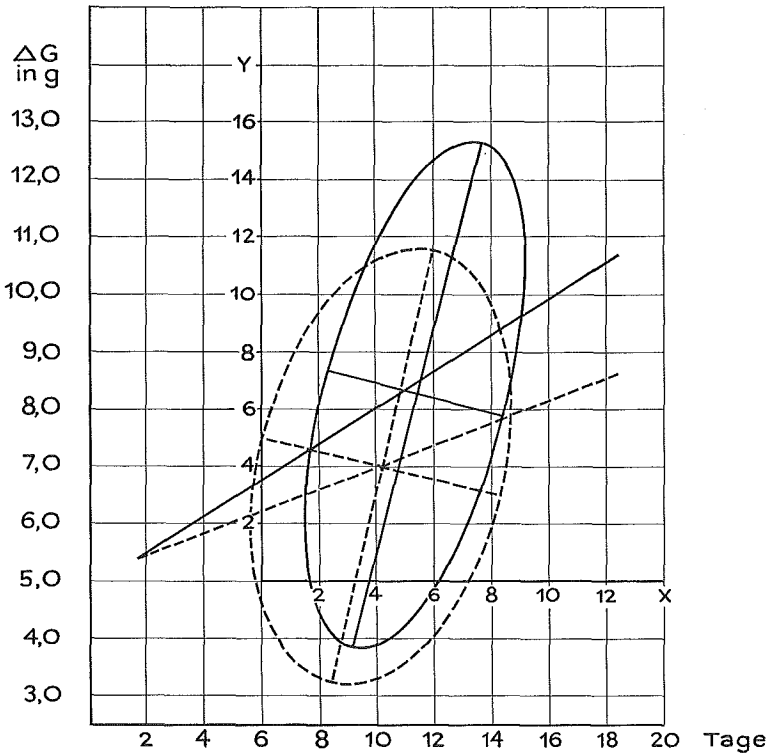
In einem zweiten Schritt klären wir ab, ob zwischen den vier Korrelationskoeffizienten signifikante Unterschiede auftreten. Unter Anwendung des Prüfverfahrens aus DOCUMENTA GEIGY 1960 erhalten wir bei einem Freiheitsgrad $FG = 4 - 1 = 3$ ein $\chi^2 = 0,5399$. Diesem Wert entspricht eine Wahrscheinlichkeit $P > 0,90$.

Wir schliessen aus diesem Testergebnis, dass die vier Korrelationskoeffizienten unter sich nur im Rahmen des Zufalles abweichen.

Nach dem Rechnungsschema in LINDER 1964 berechnen wir für alle vier Serien

Abb. 3

Korrelationsellipsen, 700 rad, Kontrolle und Biostrath 95^d, $P = 0,05$

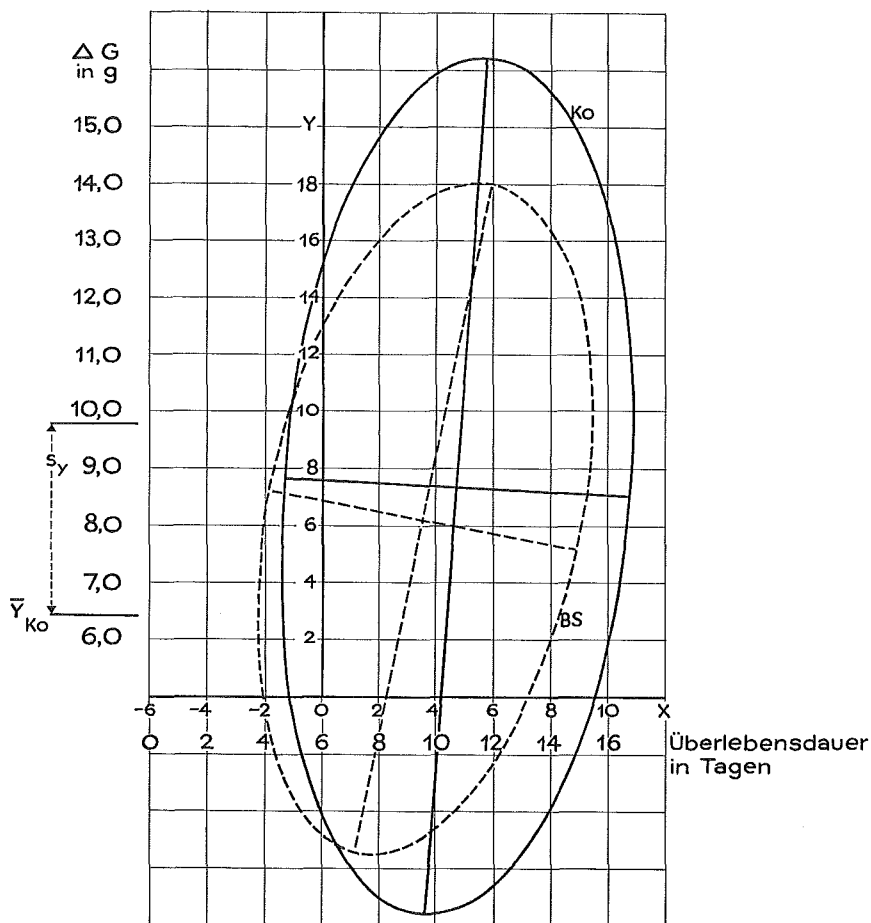


- Kontrolle ohne Biostrath, 700 rad, 24 Mäuse (A)
- - - Versuch mit Vorfütterung von Biostrath während 95 Tagen 700 rad, 24 Mäuse (B)

die Korrelations-Ellipsen zur Wahrscheinlichkeit $P = 0,05$. In der Bestrahlungsgruppe 700 rad stimmen die Ellipsen aus den Gruppen A und B in der Grösse gut überein (Abb. 3); daraus lässt sich schliessen, dass die Streuverhältnisse der beiden Gruppen sehr ähnlich sind. Die Achsen der beiden Ellipsen verlaufen parallel, während der Mittelpunkt der Ellipse «B» gegenüber der Kontrolle «A» nach links und nach unten verschoben erscheint. Wenn es gelingt, die Lageverschiebung sta-

Abb. 4

Korrelation zwischen Gewichtsverlust und Überlebensdauer



- Kontrolle ohne Biostrath, 900 rad, 24 Mäuse (C)
 - - - Versuch mit Vorfütterung von Biostrath während 24 Tagen
 800 rad, 35 Mäuse (D)

tistisch zu sichern, so wäre der Beweis erbracht, dass die Reaktion der Mäuse auf Bestrahlung durch die Vorfütterung von «Biostrath» verändert wird. Bevor wir auf die statistische Bearbeitung dieses biometrischen Problems eintreten, vergleichen wir noch die beiden Ellipsen «C» und «D» aus der Bestrahlungsgruppe 800 rad.

Aus Abb. 4 geht hervor, dass die beiden Ellipsen «C» und «D» wesentlich grösser sind als die Ellipsen in Abb. 3. Die Werte aus dem zweiten Versuch weisen somit eine grössere Variabilität auf als die Daten des ersten Experimentes.

Ferner lässt sich aus der Graphik herauslesen, dass die Neigungen der Ellipsenachsen etwas voneinander abweichen und die Ellipsenmittelpunkte in ihrer Lage differieren.

Die Abweichung erfolgt in gleichem Sinne wie im ersten Versuch, doch sind die Lageunterschiede weniger deutlich ausgeprägt.

Da für die Beurteilung eines Strahlenschutzmittels jede biologische Wirkung von Bedeutung sein kann, haben wir versucht, die Lageverschiebung der Ellipsen mathematisch-statistisch zu belegen. Da die Unterschiede in der Bestrahlungsgruppe 700 rad ausgeprägter sind, haben wir vorerst die beiden Serien A und B miteinander verglichen; später haben wir analog die Serien C und D einander gegenübergestellt.

Die einfachste Methode besteht darin, in einer Vorprüfung die Durchschnitte $\bar{x}_{\text{Kontrolle}}$ und \bar{x}_{Versuch} einerseits, $\bar{y}_{\text{Kontrolle}}$ und \bar{y}_{Versuch} andererseits im *t*-Test auf Unterschiede zu prüfen (LINDER 1964).

Die Ergebnisse der Berechnungen finden sich in Tab. 2.

Tabelle 2. Vergleich der Durchschnitte (*t*-Test)

Serie A	Serie B	Unterschied	<i>t</i>	<i>P</i>
$\bar{x}_A = 5,32$	$\bar{x}_B = 4,04$	1,28	2,475	< 0,02
$\bar{y}_A = 6,52$	$\bar{y}_B = 4,28$	2,24	2,334	< 0,05
Serie C	Serie D	Unterschied	<i>t</i>	<i>P</i>
$\bar{x}_C = 4,71$	$\bar{x}_D = 3,66$	1,05	1,670	> 0,05
$\bar{y}_C = 7,42$	$\bar{y}_D = 6,31$	1,11	0,784	> 0,05

Wie die Tab. 2 zeigt, sind die Unterschiede der Abszissen- und Ordinatendurchschnitte zwischen den Serien A und B mit $P < 0,05$ statistisch gesichert.

Wir dürfen daher annehmen, dass die mit «Biostrath» während 95 Tagen gefütterten Mäuse nach Bestrahlung (700 rad) früher eingehen, aber bis zum Tode weniger an Gewicht verlieren als die Kontrolltiere.

Die Serien C und D weisen grössere Streuungen auf; die Unterschiede zwischen den Durchschnitten lassen sich daher nicht statistisch sichern.

Nach dieser Vorprüfung führen wir die biometrische Analyse weiter, indem wir die Regressionsgeraden der Serien A und B einerseits, der Serien C und D andererseits miteinander vergleichen.

Für den vollständigen Vergleich zweier Regressionsgeraden erster Art (Regression

zwischen einer abhängigen und einer unabhängigen Variablen) findet sich in DOCUMENTA GEIGY 1960 eine Anleitung. Die Unterlagen für diese Berechnungen sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Die Anwendung dieses Verfahrens führt uns auf den ersten Ansatz zur Auswertung der vorliegenden Versuche zurück, bei welchem das Zeitintervall als unabhängige, der Gewichtsverlust nach Bestrahlung als abhängige Variable aufgefasst wird.

Wir halten dabei fest, dass für alle zu vergleichenden Regressionsfunktionen Linearität vorausgesetzt wird.

Der Vergleich zwischen Kontroll- und Versuchsserie in der Bestrahlungsgruppe 700 rad ergibt folgende Resultate:

- Die Streuungen stimmen im Rahmen der zufälligen Abweichung überein.
- Die Steigungen der beiden Regressionsgeraden decken sich im Rahmen der zufälligen Abweichung. Die beiden Geraden sind daher als parallel zu betrachten.
- Die Geraden sind nicht identisch; sie differieren in ihrer Lage im Koordinatensystem (P für Identität kleiner als 0,001).
- Der Vertikalabstand der beiden Geraden beträgt 1,64 mit den Vertrauensgrenzen $\pm 1,82$ für $P=0,05$.

Zur Veranschaulichung dieser Ergebnisse haben wir in Abb. 2 die beiden Regressionsgeraden graphisch dargestellt.

Die unterschiedliche Lage der beiden Regressionsgeraden im Koordinatensystem zeigt, dass die Gewichtsverluste nach Bestrahlung kleiner sind als in der Kontrollserie. Die Vorfütterung von «Biostrath» über drei Monate vermindert daher die Gewichtsabnahme der Mäuse nach Bestrahlung mit 700 rad um den absoluten Betrag von ca. 0,8 Gramm. Worauf dieser Gewichtsunterschied zurückzuführen ist, kann noch nicht erklärt werden.

In der Gruppe der mit 800 rad bestrahlten Mäuse sind die beiden Vergleichsgeraden als identisch zu betrachten. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Streuung grösser ist als in den Serien A und B; ferner ist zu bedenken, dass «Biostrath» nur während 24 Tagen verfüttert wurde, so dass sich die Unterschiede weniger deutlich als im Versuch mit 700 rad ausprägen.

7. Diskussion der Ergebnisse

Bei der Auswertung der vorliegenden Versuche richteten wir unser Augenmerk auf die Untersuchung der Gewichtsabnahme, die bei Mäusen nach einmaliger Ganzkörperbestrahlung mit 700 rad oder 800 rad einsetzt und dem Strahlentod vorangeht. Anhand der Versuchsergebnisse liess sich vermuten, dass zwischen dem Gewichtsverlust und der Überlebensdauer eine positive Korrelation besteht. Sollte sich diese Hypothese bestätigen, so könnte aus der nach Bestrahlung einsetzenden Gewichtsabnahme auf die Überlebenschance des strahlenexponierten Tieres geschlossen werden.

In den beiden Kontrollserien (Dosis 700 rad und 800 rad) liess sich die Korrelation zwischen Überlebensdauer und Gewichtsabnahme statistisch nicht sichern. Zwischen diesen beiden Beobachtungsgrössen lässt sich daher keine gegenseitige Abhängigkeit nachweisen.

In einem nächsten Schritt prüften wir die Annahme, ob die durchschnittliche tägliche Gewichtsabnahme bei Mäusen nach Bestrahlung mit 700 rad oder 800 rad unabhängig von der Überlebensdauer konstant bleibt.

Diese Vermutung lässt sich prüfen, wenn wir die einfachen linearen Regressionen mit der Überlebensdauer als unabhängiger, der Gewichtsabnahme als abhängiger Variabler berechnen.

Für die beiden Kontrollserien erhielten wir im transformierten Mass-System Steigungen $b_y = 0,526$ bei einer Dosis von 700 rad, $b_y = 0,374$ bei Bestrahlung mit 800 rad. Die beiden Regressionskoeffizienten weichen nicht signifikant von Null ab; doch bestehen begründete Anhaltspunkte für die Annahme, dass an einem umfangreicheren Versuchsmaterial die Regression statistisch gesichert werden kann.

Die Regressionskoeffizienten der beiden Kontrollgruppen stimmen im Rahmen der zufälligen Abweichung überein. Es lässt sich anhand des ausgewerteten Materials keine Abhängigkeit der täglichen Gewichtsabnahme (Regressionskoeffizient) von der Strahlendosis (700 oder 800 rad) feststellen.

Da in früheren Versuchen (FRITZ-NIGGLI 1967) festgestellt werden konnte, dass nach langdauernder Verfütterung von «Biostrath» (vor Bestrahlung) die Letalitätsrate absinkt, lag es auf der Hand, den Einfluss des Präparates auf Überlebensdauer und Gewichtsabnahme zu untersuchen. Für diese Analyse stand eine erste Serie von 25 Mäusen zur Verfügung, die während 95 Tagen vor der Bestrahlung zusätzlich mit «Biostrath» gefüttert worden war; die Tiere dieser Gruppe wurden einer Strahlendosis von 700 rad ausgesetzt.

In einer zweiten Serie dauerte die Vorbehandlung 24 Tage; die Strahlenbelastung betrug 800 rad.

Aus der Vermutung heraus, dass die biologische Wirkung des untersuchten Präparates von der Dauer der Verabreichung abhängt, analysierten wir die beiden Versuche getrennt.

In der Serie mit Vorfütterung von «Biostrath» während 95 Tagen liess sich zeigen, dass die behandelte Gruppe nach Bestrahlung eine etwas geringere durchschnittliche Überlebensdauer aufweist als die unbehandelte Kontrolle.

Ausserdem verlieren die Mäuse der Versuchsserie zwischen Bestrahlung und Tod weniger Gewicht als die Kontrollen. Beide Unterschiede sind nach dem t -Test mit einer Wahrscheinlichkeit $P < 0,05$ statistisch gesichert.

Um die Differenz in der Gewichtsabnahme nach Bestrahlung genauer abzuklären, verglichen wir die Regressionsgeraden der Kontroll- und Versuchsserie. Die Berechnungen ergaben, dass die Streuungen in den beiden Gruppen übereinstimmen und die beiden Regressionsgeraden als parallel betrachtet werden dürfen. Aus diesem Befund ist zu schliessen, dass die Vorfütterung mit «Biostrath» die durchschnittliche Gewichtsabnahme pro Tag nicht beeinflusst. Dagegen liess sich zeigen, dass sich die beiden Regressionsgeraden in ihrer Lage im Koordinatensystem signifikant unterscheiden ($B < 0,001$): der gesamte Gewichtsverlust der behandelten Mäuse ist im

Mittel um 1,64 Rechnungseinheiten (0,82 g) kleiner als bei den Kontrolltieren. Eine Erklärung dieses Unterschiedes kann vorläufig nicht gegeben werden.

Im Versuch mit Vorfütterung von «Biostrath» während 24 Tagen (Bestrahlung mit 800 rad) zeichnet sich eine ähnliche Lageverschiebung der Regressionsgeraden ab; der Unterschied lässt sich jedoch statistisch nicht sichern, da die Streuungen der beobachteten Werte erheblich grösser sind als im ersten Experiment.

Die Ergebnisse lassen sich dahin zusammenfassen, dass durch Zusatzfütterung mit «Biostrath» (Dauer 3 Monate vor der Bestrahlung) der Gewichtsverlust nach Strahlenexposition einer anderen Funktion folgt. Das untersuchte Präparat vermag demnach die Reaktion von Mäusen auf Ganzkörperbestrahlung mit letaler Dosis zu verändern. Es muss jedoch Aufgabe weiterer Versuche bleiben, diese Wirkung im einzelnen abzuklären.

Ferner darf festgestellt werden, dass die Untersuchung der Gewichtsverlust-Funktion geeignet erscheint, um die Wirkung von Strahlenschutzmitteln eingehender zu beschreiben.

8. Zusammenfassung

1. In vier Versuchsserien mit Serien zu 24—35 Tieren wurde nach einmaliger Ganzkörperbestrahlung mit subletalen Dosen die Überlebensdauer und der Gewichtsverlust zwischen Bestrahlungs- und Todestag bestimmt.

2. Die beiden ersten Gruppen wurden einer Strahlendosis von 700 rad ausgesetzt; die Tiere der ersten Serie erhielten vor Bestrahlung eine Beifütterung von «Biostrath» während 95 Tagen; die zweite Serie diente als Kontrolle.

Die Mäuse der dritten und vierten Gruppe wurden mit einer Dosis von 800 rad bestrahlt. Die Tiere der dritten Serie hatten vor Bestrahlung während 24 Tagen «Biostrath» erhalten; den Mäusen der vierten Gruppe wurde kein Futterzusatz verabreicht.

3. In den vier Gruppen berechneten wir die einfache lineare Korrelation zwischen Überlebensdauer und Gewichtsverlust, wobei zur Vereinfachung der numerischen Berechnungen die Originaldaten transformiert wurden (LINDER 1964, DOCUMENTA GEIGY 1960).

Die Auswertung ergab, dass nur in der Gruppe D (Dosis 800 rad, Vorfütterung mit «Biostrath» während 24 Tagen) die Korrelation mit $P < 0,05$ gesichert erscheint.

4. In der Gruppe B (Vorfütterung mit «Biostrath» während 95 Tagen, Bestrahlung 700 rad) ist gegenüber der Kontrolle A die Überlebensdauer um 1,24 Tage verkürzt, der durchschnittliche Gewichtsverlust um 2,24 Rechnungseinheiten (= 1,12 g) vermindert. Die Unterschiede sind bei beiden Messgrössen signifikant ($P < 0,05$ nach t -Test).

5. Der Vergleich zwischen den einfachen linearen Regressionen der Gruppen A und B (Überlebensdauer als unabhängige, Gewichtsverlust als abhängige Variable) ergibt, dass die beiden Geraden als parallel betrachtet werden können. Der tägliche Gewichtsverlust nach Bestrahlung wird somit durch Vorfütterung mit «Biostrath» nicht beeinflusst. Dagegen verlieren die Tiere der Versuchsserie im Mittel 1,64 Ein-

heiten (= 0,82 g) weniger an Gewicht als die Kontrollen. Die Differenz ist mit $P < 0,001$ statistisch gesichert.

6. Der Vergleich der Regressionen in den Gruppen C und D (24^d Vorfütterung mit «Biostrath», Bestrahlung mit 800 rad) ergibt keine signifikanten Unterschiede in Steigung und Lage, auch wenn sich eine gleichsinnige Lageverschiebung wie im ersten Versuch (A, B) abzeichnet.

7. Aus den Ergebnissen der Analyse wird geschlossen, dass eine langdauernde Vorfütterung mit «Biostrath» die Gewichtsverlust-Funktion nach Bestrahlung beeinflussen kann.

9. Literaturverzeichnis

1. LINDER, A. (1964): 4. Auflage, Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure. Birkhäuser Verlag Basel und Stuttgart.
2. DOCUMENTA GEIGY (1960): 6. Auflage, Wissenschaftliche Tabellen. J. R. Geigy AG, Basel.
3. FRITZ-NIGGLI, H. (1967): Beeinflussung des Strahlensyndroms der weissen Maus durch Verfütterung eines Hefe-Präparates (Bio-Strath). Hippokrates (1967), 20, 812—814.

10. Verdankung

Frau Prof. Dr. H. Fritz-Niggli danke ich für die Überlassung der Versuchsergebnisse.

Die Ausarbeitung dieser Publikation wurde durch einen Forschungsbeitrag der Strath AG, Zürich, unterstützt. Die Druckvorlagen wurden durch den Graphiker W. Föh gezeichnet.

