

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 22 (1966)

Artikel: Die DNS-Neubildung in Rattenembryonen nach einmaliger Röntgenbestrahlung des Muttertieres : Autoradiographische Untersuchungen

Autor: Wegner, G.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307646>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 30.04.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Aus dem Ludwig-Aschoff-Haus,
dem Pathologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Die DNS-Neubildung in Rattenembryonen nach einmaliger Röntgenbestrahlung des Muttertieres

Autoradiographische Untersuchungen¹

G. WEGNER

Die Morphologie experimenteller strahlenbedingter Mißbildungen wurde in den letzten 2 Jahrzehnten durch die grundlegenden Versuche von RUSSEL und RUSSEL (1950, 1952), WILSON (1953), RUGH (1954, 1963) und histologisch durch HICKS (1950, 1963) festgelegt.

In eigenen Untersuchungen der teratogenen Wirkung von Röntgenstrahlen auf Rattenembryonen konnten 1961 zusammen mit STUTZ und BÜCHNER, und 1963 in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Strahlenbiologie der Universität Marburg multiple Mißbildungen des Gehirns und der Augenanlagen, unter anderen hochgradige Hydrocephali interni und Mikrophthalmien nach Bestrahlung am 9. Graviditätstag, weiterhin Balkenmangel (18. Entwicklungstag) erzeugt werden.

Angeregt durch diese Ergebnisse bot sich die histoautoradiographische Methode zur Erfassung der neben irreversiblen Zellschädigungen zu diesen Mißbildungen führenden embryonalen Stoffwechselstörungen an. Diese Methode erlaubt es als einzige, nach Passieren des tritiummarkierten Nucleosides Thymidin durch die Placenta und nach dessen Einbau in die DNS der rasch wachsenden embryonalen Gewebe, neben morphologischen Veränderungen die Zahl der DNS-synthetisierenden Zellen und der Mitosen zu erfassen. Dies ist möglich durch Bestimmung des ³H-Indexes (Zahl der markierten Zellen zur Gesamtzellzahl) und des Mitoseindex (Zahl der Mitosen zur Gesamtzellzahl) sowie des Quotienten beider Werte.

Die autoradiographischen Untersuchungen führten wir an Rattenembryonen nach einmaliger Röntgenbestrahlung des Muttertieres mit 150 R, 180 kV, 15 mA am 11. Graviditätstag, einem Höhepunkt der Organogenese, durch. Einige Ergebnisse nach Bestrahlung am 9. Graviditätstag², dem Beginn der Organogenese, sind angeschlossen.

¹ Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

² Untersuchungen gemeinsam mit Herrn Dr. HAAS.

Methodik

Durch Vaginalabstriche wurde der Ovulations- und danach der Kopulationstermin festgelegt. Nach der Röntgenbestrahlung im dorsoventralen Strahlengang wurden die Embryonen von je zwei Muttertieren in steigendem Abstand von 2, 5, 8, 15 und 24 Std. und weiter in regelmäßigem Tagesabstand entnommen. 60 min vor jedem Termin bekam die Mutterratte 2 η C³H-Thymidin pro g Körpergewicht (spezifische Aktivität um 3000 mC/mMol) intraperitoneal injiziert. Nach der Entnahme fixierten wir die Embryonen in 4%igem gepufferten Formol. Serienschnitte verarbeiteten wir unter Verwendung der Ilford-Emulsionen G 5 oder K 2 zu Autoradiogrammen. Ausgewertet wurden die Organanlagen des Gehirns (Tel-, Di- und Mesencephalon), Herz, Leber, Darm und Nieren. Die Untersuchungen basieren auf Zählungen von 500 bis 4000 Zellen pro Embryo und Zellart der einzelnen Versuchstermine. Die niedrigen Werte beziehen sich auf noch kleinere Embryonalanlagen.

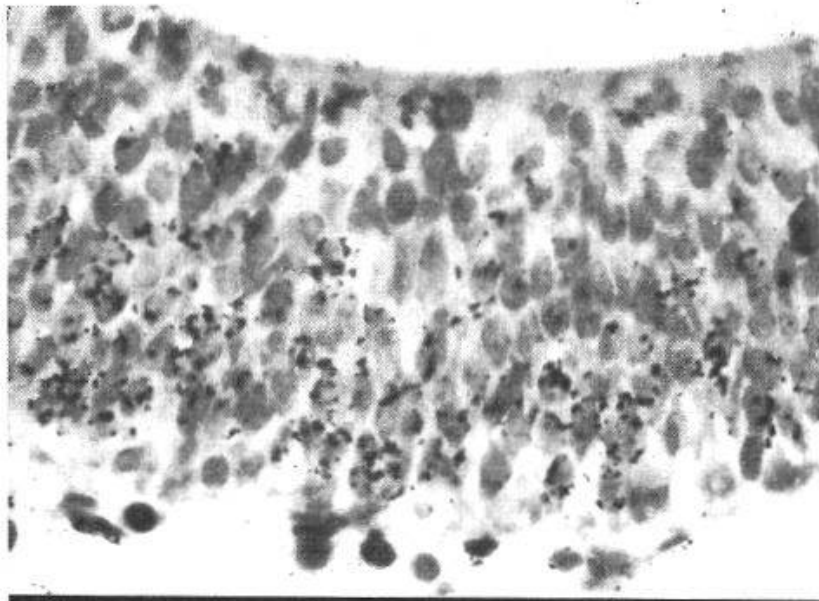
Ergebnisse

Das Autoradiogramm der ungestörten embryonalen Gehirnlage zeigt in der Matrixschicht eine Aufteilung in eine ventrikelnahen Mitoseschicht, eine Intermediärzone und eine weiter außen liegende DNS-Syntheseschicht (Abb. 1a), durch deutliche Markierung gekennzeichnet (vgl. auch FUJITA [1962] beim Hühnchenkeim).

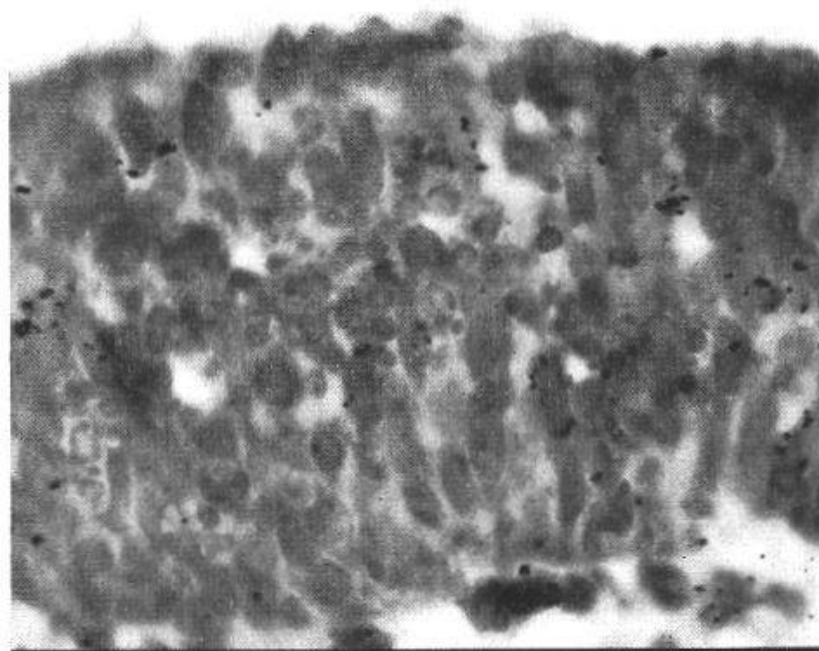
Die schwere akute DNS-Synthesestörung zeigt sich im Ausschnitt aus dem Telencephalon 5 Std. nach der Bestrahlung am 11. Entwicklungstag. Nur noch ganz vereinzelte synthetisierte Matrixzellen mit stark reduzierter Silberkornzahl liegen ungeordnet neben Pyknosen und ruhenden Zellen. Die Mitosezahl ist stark reduziert. Nach 24 Std. ist eine Schicht pyknotischer Kerne in der früheren DNS-Syntheseschicht sichtbar, die synthetisierenden Matrixzellen finden sich reichlich ventrikelnahen gelegen (Abb. 1b und c). Eine nicht so stark ausgeprägte DNS-Synthesehemmung ließ sich auch in der Herzanlage neben Gruppen von Pyknosen und weiterhin im Darm nachweisen.

Über diese akuten Veränderungen hinaus waren in einigen Zonen des Tel-, Di- und Mesencephalons eine nach den bisherigen Ergebnissen bis zu 5 Tage anhaltende DNS-Synthesestörung neben degenerativen Zellveränderungen zu beobachten. Es wurden hierbei Hydrocephalus-internus-Bildungen bereits 2 Tage nach der Bestrahlung erfaßt (Abb. 2). Ein Ausschnitt aus dem Stirnpol des Telencephalon zeigt eine hochgradig verschmälerte Matrixschicht mit stark erniedrigter Zahl markierter Zellen und Gruppen von pyknotischen Kernen (Abb. 3a). Die Veränderung 5 Tage nach Strahleneinwirkung zeigt ein Abschnitt aus dem Mesencephalon mit Übergang einer

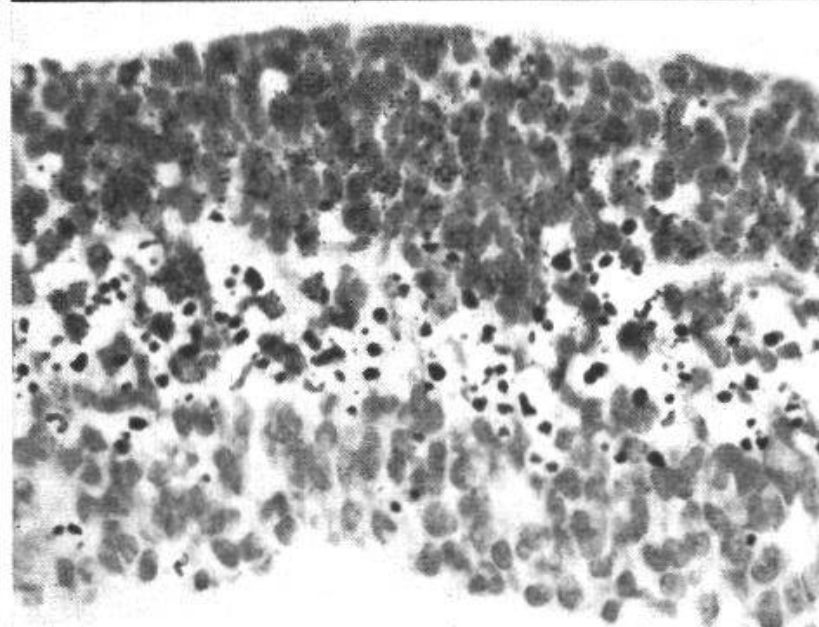
Abb. 1. Autoradiogramme der Matrixschicht des embryonalen Telencephalon. Ventrikelsystem oberer Bildrand. – a) Ungestörte Embryonalentwicklung. Ventrikelnahen Mitoseschicht, anschließend markierungsarme Intermediärzone und silberkornbelegte Syntheseschicht. – b) Akute DNS-Synthesestörung 5 Std. nach Röntgenbestrahlung. Stark reduzierte Silberkornzahl. Mitosen stark vermindert. – c) 24 Std. nach der Bestrahlung. Zonen von Pyknosen und Ödem in der früheren Syntheseschicht. Deutliche DNS-Synthese in der ventrikelnahen gelegenen Matrixschicht. Wieder Mitosen sichtbar.



a



b



c

Abb. 1



Abb. 2. Hydrocephalus internus 2 Tage nach Röntgenbestrahlung mit 150 R.

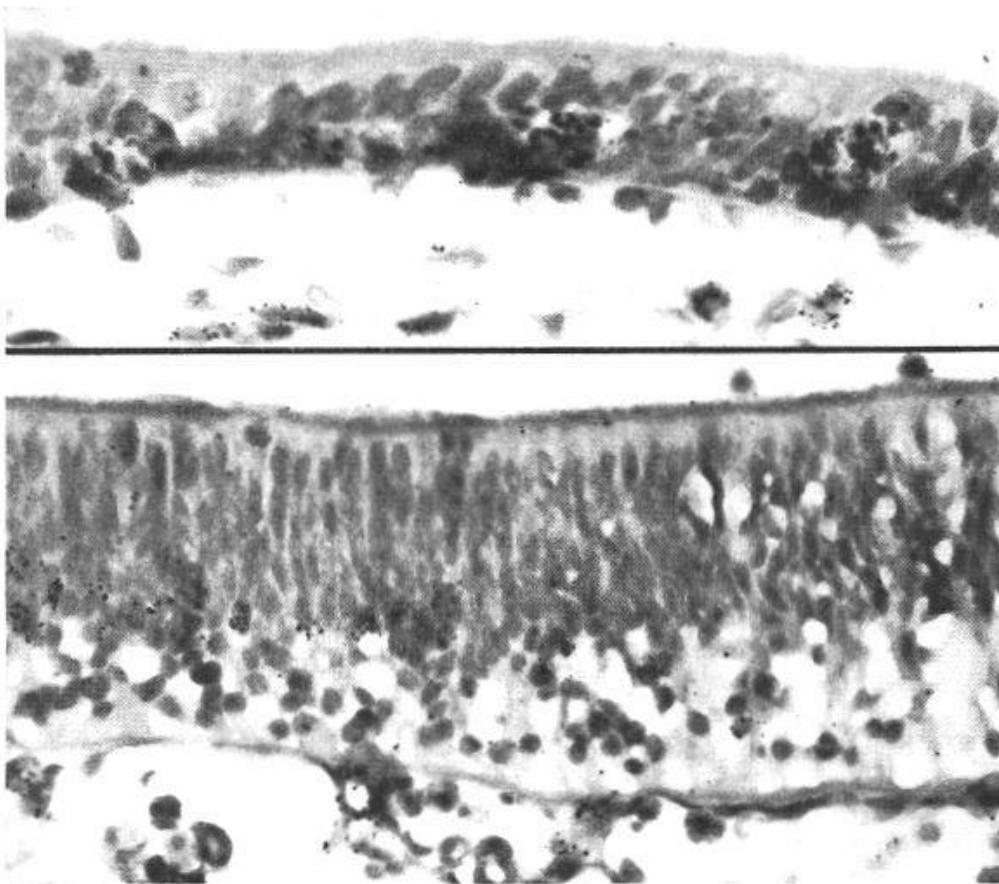


Abb. 3. Ausschnitte aus dem Tel- und Mesencephalon, Ventrikelsystem oberer Bildrand.
 – a) Telencephalon 2 Tage nach Röntgenbestrahlung, Stark verschmälerte Matrixzell-
 schicht, stellenweise fehlende Markierung, Gruppen von Nekrosen. – b) Mesencephalon
 5 Tage nach Bestrahlung. Übergang von Zone mit stark reduzierter Markierung (li.)
 in Abschnitt mit vakuoliger Degeneration und fehlender Markierung.

Zone schwacher Markierung in eine fast silberkornfreie Matrixzellschicht mit vakuoliger Degeneration (Abb. 3b). Das folgende Schema (Abb. 4) eines 13 Tage alten Embryos zeigt schwarz markiert die Abschnitte über Tage anhaltender DNS-Synthesestörung und punktiert die bis zu 15 Std. anhaltenden Zonen akuter Störung.

Die quantitative Auswertung wurde durch Bestimmung der Mittelwerte der ^3H - und Mitoseindices sämtlicher Embryonen der untersuchten Zeitpunkte nach der Bestrahlung vorgenommen (Abb. 5). Die hohen Werte der Mitose- und ^3H -Indices der Gehirnanlagen bestrahlter und unbestrahlter Tiere resultieren aus der Zählweise in der Synthese- bzw. Mitosezone. Wir haben diese gewählt, um die Störungen besser erfassen zu können. Der Kurvenverlauf zeigt in den ersten Stunden nach der Einwirkung der ionisierten Strahlen einen starken Abfall der ^3H -Indexwerte, der bei der Gehirnanlage um 70%, bei Darm- und Herzanlage um 50% liegt. Nach 24 Std. wird eine erhöhte Zahl synthetisierender Zellen bestimmt, erkennbar an dem

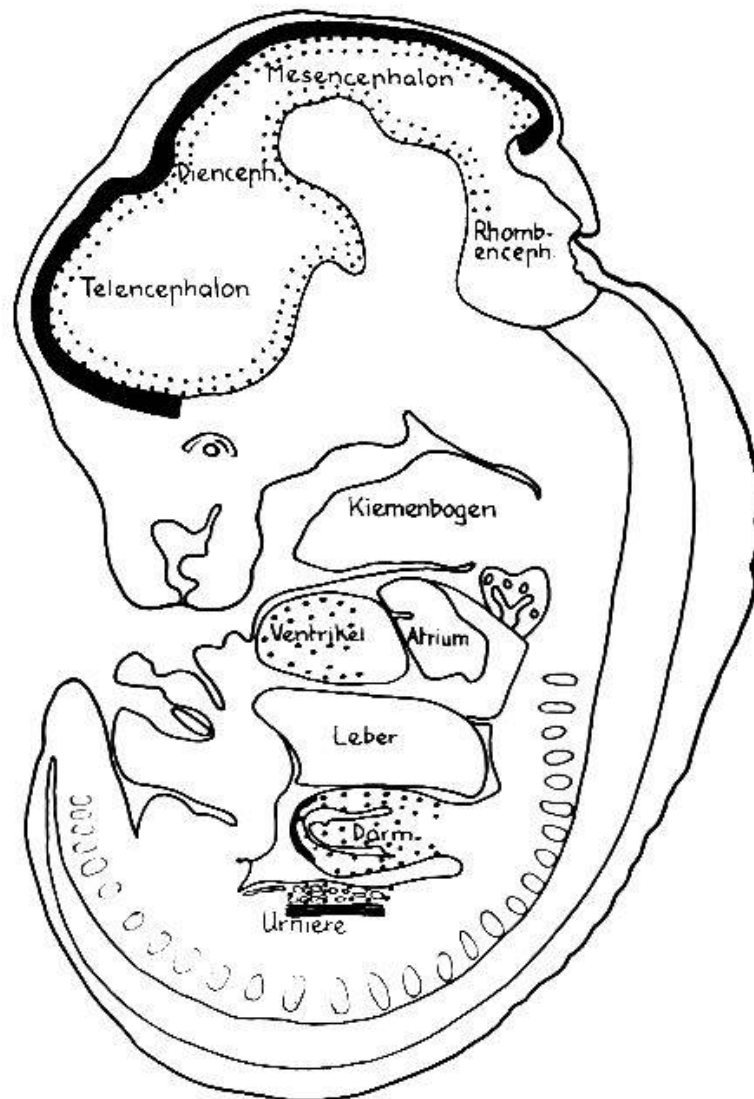


Abb. 4. Schema der Zonen akuter DNS-Synthesestörung (punktiert) und der bis zu 5 Tage anhaltenden Störung (schwarz markiert).

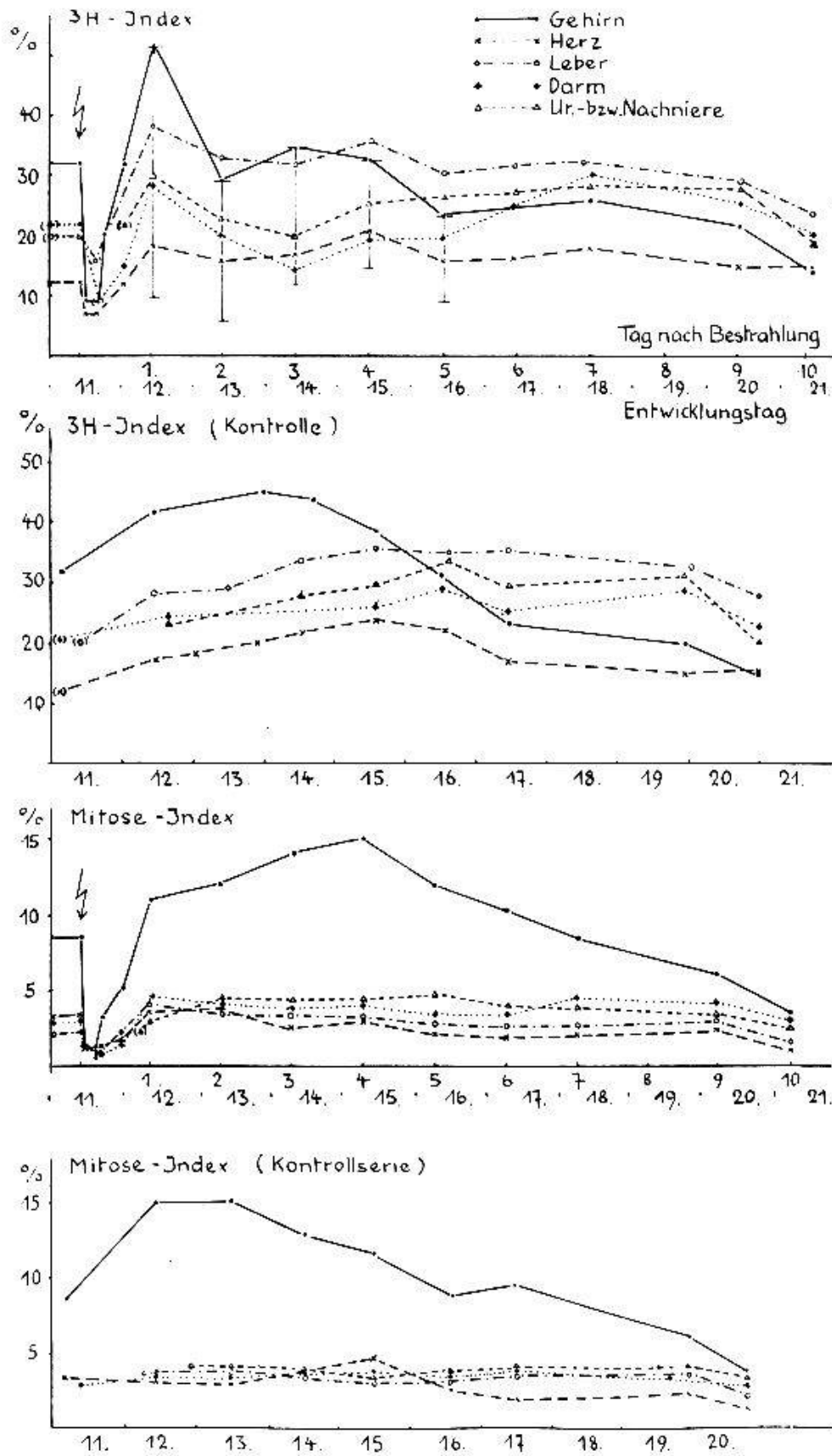


Abb. 5. Mittelwertkurven der ^3H - und Mitoseindices aller untersuchten Embryonalorgananlagen. Kontrollkurven jeweils unter den Bestrahlungskurven.

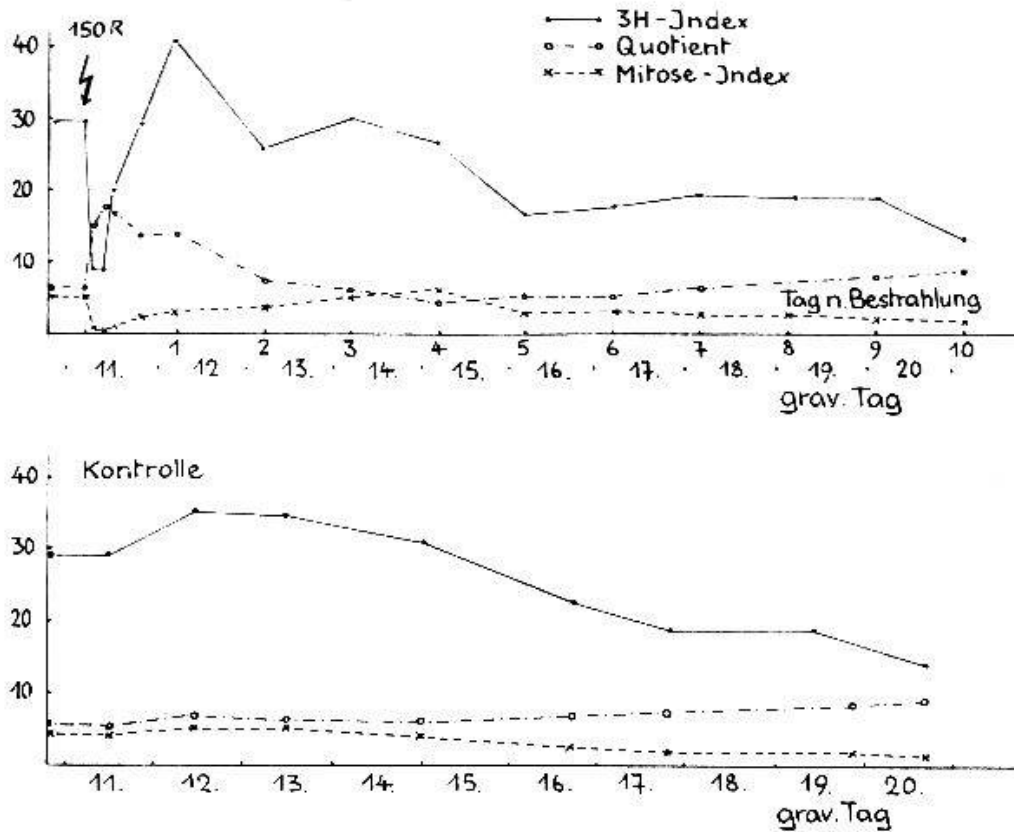


Abb. 6. Das Verhalten des Quotientenwertes von ^3H - und Mitose-Index. Auswertung der gesamten Matrixzellschicht der Gehirnanlagen.

Anstieg des ^3H -Index. Dieser ist in der Hirnanlage als relativer Anstieg zu bezeichnen, da die zahlreichen Pyknosen nicht mitgewertet werden konnten. Die Nachschwankungen vor allem in der Gehirnanlage sind durch die bis zu 5 Tage nach der Bestrahlung zu beobachtenden zonenweisen DNS-Synthesestörungen zu erklären. Die basalen Punkte der senkrechten Säulen kennzeichnen hier die gefundenen niedrigsten ^3H -Indexwerte. Die Mitosewerte zeigen unmittelbar nach der Bestrahlung eine starke Depression, die in der Gehirnanlage in Form einer Erniedrigung bis zu 3 Tagen zu verfolgen ist, in den übrigen Anlagen ist die Mitosestörung nach 24 Std. ausgeglichen.

Die schwere DNS-Synthese- und Mitosestörung der Embryonen ist auch in dem Verhältnis (Quotienten) des Markierungsindex zum Mitoseindex zu erkennen (Abb. 6). Zur Ermittlung des Quotienten ist die gesamte Matrixzellschicht der Gehirnanlage ausgewertet worden. Die länger anhaltenden Mitosestörungen gegenüber der bereits nach 24 Stunden wieder nachweisbaren starken DNS-Synthese geht aus dem steilen Anstieg des Quotientenwertes hervor. Die Werte gleichen sich erst 6 Tage nach der Bestrahlung den Kontrollwerten wieder an.

Das Verhalten der embryonalen DNS-Synthese nach Bestrahlung des Muttertieres am 9. Tag zeigen die folgenden Bilder. In diesen frühen Stadien finden sich in der Embryonalanlage die drei Keimblätter: viscerales Ekto- und Neuralrinne, Mesoderm und viscerales Entoderm, die eine lebhaft DNS-Synthese (^3H -Index um 38%) erkennen lassen (Abb. 7). Bereits 2 und 5

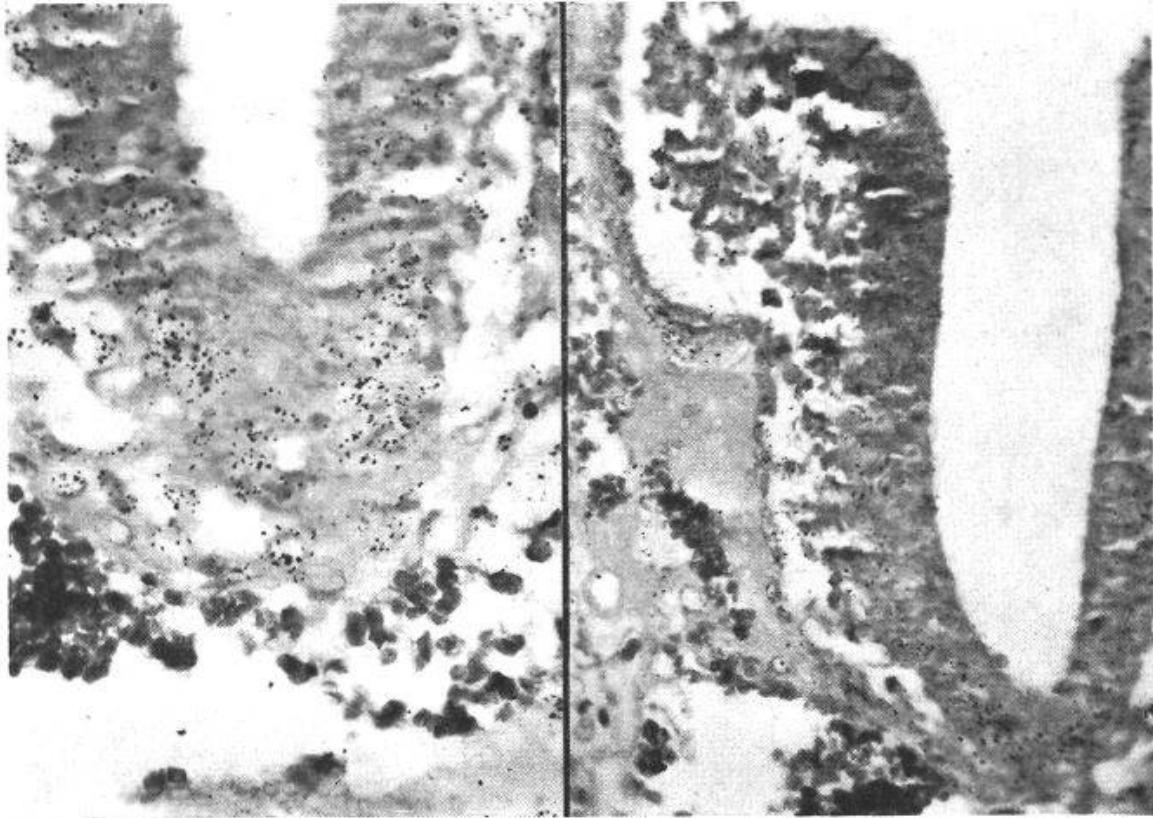


Abb. 7. Autoradiogramm der Embryonalanlage am 9,5ten Entwicklungstag der Ratte. Starke Markierung von visceralem Ektoderm, Mesoderm und viscerales Entoderm.

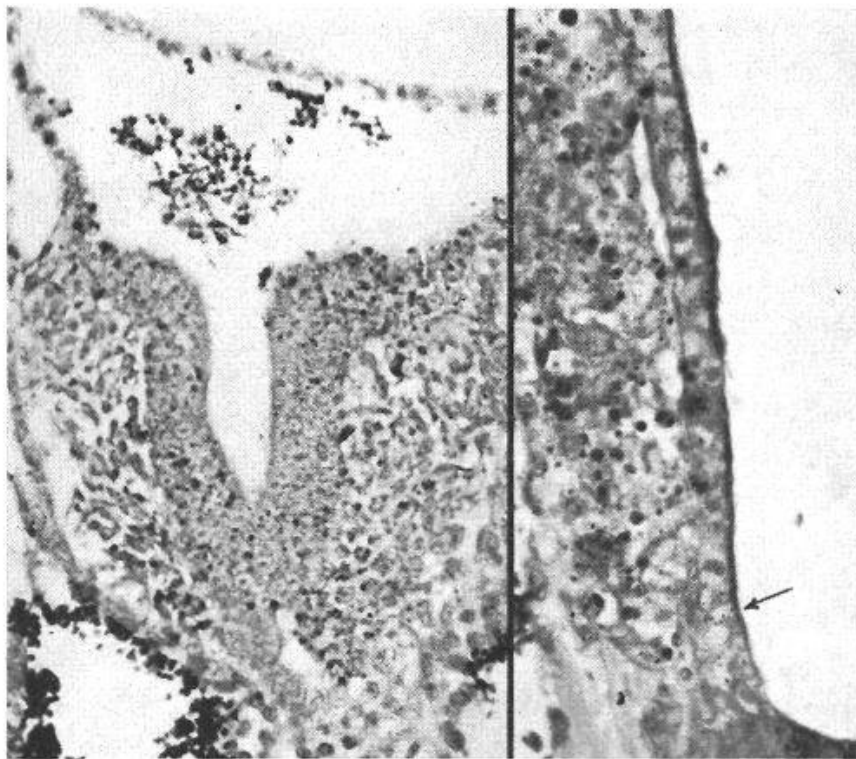


Abb. 8. Akute Störung 5 Std. nach Ganzbestrahlung am 9. Entwicklungstag. Zahlreiche Pyknoten in allen drei Keimblättern. Hochgradig reduzierte Markierung (re.)

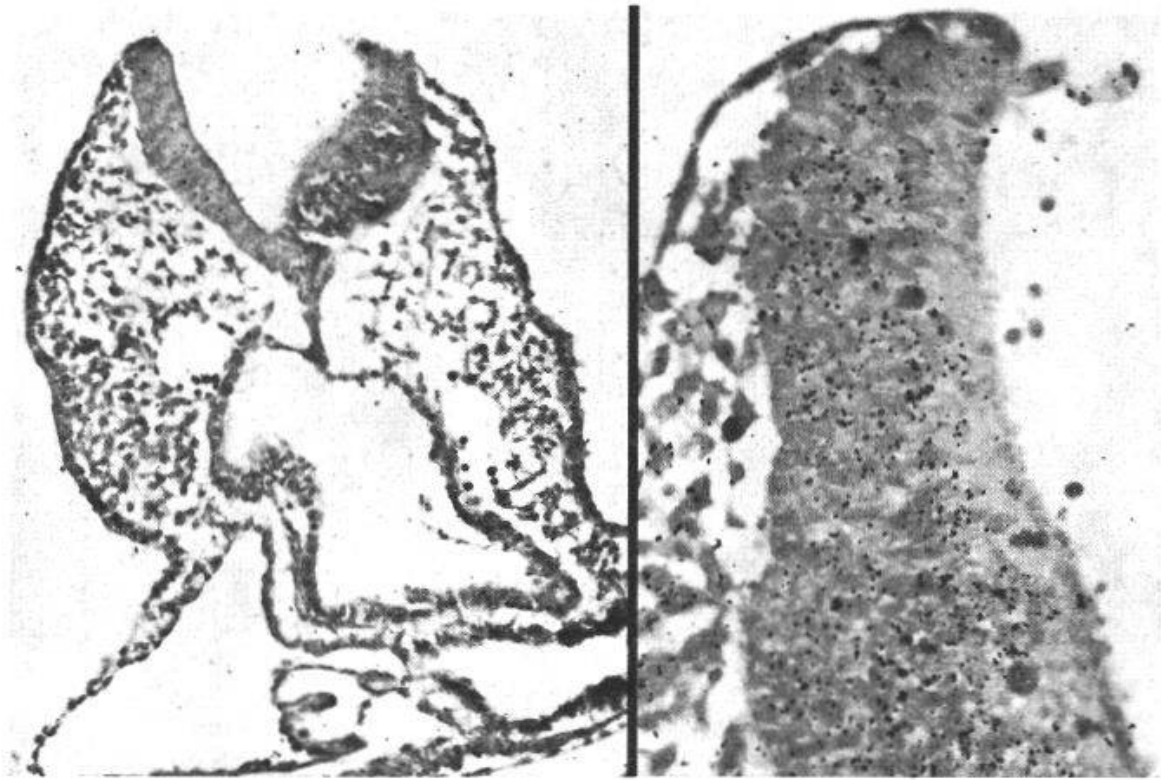


Abb. 9. Embryonaler Cranialpol und Neuralrinne 24 Std. nach Ganzbestrahlung am 9. Entwicklungstag. Deutliche DNS-Synthese (Markierung) in den mittleren und basalen Neuralwulstanteilen. Reduzierte Markierung der Wulstränder.

Std. nach der Strahleneinwirkung bestehen ausgedehnte Pyknosen in allen Keimblättern, die Erniedrigung des ^3H -Index ist stark ausgeprägt und verhält sich in allen drei Anlagen gleich (Abb. 8). 15 Std. danach ist noch immer keine vermehrte DNS-Synthese nachweisbar, der Keim ist im Entwicklungsstand zurückgeblieben. Nach 24 Std. ist in den mittleren und basalen cranialen Neuralrinnenanlagen wieder eine deutliche DNS-Synthese sichtbar (Abb. 9). Die oberen Wulstränder zeigen häufig Pyknosen. In dieser Bestrahlungsgruppe resultieren schwere Mißbildungen, unter anderen Anencephalie und ventrale Spaltbildungen mit Ektopie von Herz und Abdominalorganen (Abb. 10).

Die histoautoradiographischen Untersuchungsergebnisse lassen nach einmaliger Röntgenbestrahlung mit 150 R Störungen in mehreren Phasen der Zellgeneration embryonaler Gewebe erkennen. Neben einer nachgewiesenen direkten, zum Teil irreversiblen Schädigung der Synthesephase – überwiegend in der Hirnanlage – muß eine Störung der präsynthetischen (G_1 -) Phase und der prämitotischen (G_2 -) Phase angenommen werden. Für die erstere spricht die über 15 Std. anhaltende DNS-Synthesereduzierung. Die DNS-Synthesezeit¹ liegt bei der ungestörten Fetalentwicklung der Ratte nach WEGENER und MAURER (1964) um 5–6 Std., nach ATLAS und BOND (1965)

¹ Nachtrag bei der Korrektur: Eigene Untersuchungen mit der Doppelmarkierungsmethode ergaben inzwischen bei embryonalen Zellarten der Ratte eine DNS-Synthesezeit um 4 Std. und eine Generationszeit von 12 Std.



Abb. 10. Anencephalus und ventrale Spaltbildung mit Ektopie von Herz und Abdominalorganen 11 Tage nach Bestrahlung am 9. Entwicklungstag.

beim 11 Tage alten Mäuseembryo 5,5 Std. Eine Störung der G_2 -Phase resultiert aus der sofort einsetzenden anhaltenden starken Mitosereduzierung. Die letztere Beobachtung einer Hemmung der G_2 -Phase haben YAMADA und PUCK (1961) und BOOTSMA (1965) auch bei Anwendung niedriger Röntgendosen auf HeLa-Zellkulturen gemacht, während LAJTHA (1964) und andere im menschlichen Knochenmark sowie PELC und HOWARD (1955) bei *Vicia faba* nach Bestrahlung mit mittleren Röntgendosen eine Beeinflussung der präsynthetischen Phase annahmen. SHERMAN und QUASTLER (1960) beobachten nach Bestrahlung des Darmepithels der Maus eine Blockierung des Überganges von der G_1 -Phase in die Synthesephase.

Zusammenfassung

Autoradiographische Untersuchungen der embryonalen DNS-Neubildung nach einmaliger Ganzbestrahlung der Ratte am 11. Graviditätstag:

1. Akute bis zu 15 Std. anhaltende DNS-Synthesehemmung. Nach ^3H -Index-Untersuchungen Reduzierung in der Gehirnanlage um 70%, bei Herz- und Darmanlagen um 50%.

2. Nach 24 Std. relativ vermehrte Zahl DNS-synthetisierender Zellen in der Gehirnanlage.

3. Starke Mitosereduzierung bis zu 24 Std. Erniedrigung der Mitosewerte in der Gehirnanlage bis zu 3 Tagen.

4. Bis zu 5 Tage p. irr. anhaltende DNS-Synthesestörungen neben degenerativen Zellveränderungen in einigen Zonen des Tel-, Di- und Mesencephalon. Hydroencephalus-internus-Bildungen.

Die akute embryonale DNS-Synthese- und Mitosestörung nach Bestrahlung am 9. Entwicklungstag ist durch eine länger anhaltende DNS-Syntheseverzögerung, eine hohe Pyknosequote und starke Mitosereduzierung gekennzeichnet. Es resultieren in dieser Bestrahlungsgruppe schwere Mißbildungen.

Résumé

Des contrôles autoradiographiques de la nouvelle synthèse du DNA de l'embryon, après une irradiation totale de la ratte au 11e jour de la grossesse montrent :

1. Inhibition aiguë de la synthèse du DNA pendant une quinzaine d'heures. L'index ^3H montre une diminution de l'ébauche cérébrale de 70%, et de 50% pour l'ébauche du cœur et du tractus digestif.

2. Au bout de 24 h, augmentation relative du nombre de cellules qui synthétisent le DNA dans l'ébauche cérébrale.

3. Forte diminution du nombre des mitoses dans les premières 24 h, puis abaissement de l'index mitotique dans l'ébauche cérébrale jusqu'à 3 jours.

4. Troubles de la synthèse du DNA allant jusqu'à une durée de 5 jours, accompagnés d'altérations dégénératives dans quelques régions du télé-, di- et mésencéphale. Formation d'hydrocéphalie interne.

Ces troubles embryonnaires aigus de la synthèse du DNA et de la mitose, après irradiation au 9e jour du développement, sont suivis d'un retard de la synthèse du DNA de plus longue durée, d'un fort degré de picnoses et d'une réduction marquée du nombre de mitoses. Dans ce groupe d'embryons irradiés, nous avons des malformations importantes.

Riassunto

Le ricerche autoradiografiche sulla nuova sintesi embrionale dell'acido desossiribonucleinico dopo irradiazione totale unica del ratto all'undicesimo giorno di gravidanza diedero i seguenti risultati:

1. Inibizione acuta della sintesi dell'acido desossiribonucleinico di una durata fino a 15 ore. Secondo le ricerche fatte con l'indice ^3H , riduzione del 70% nella regione dell'abbozzo del cervello e di circa 50% in quelle del cuore e dell'intestino.

2. Dopo 24 ore aumento relativo del numero di cellule che sintetizzano l'acido desossiribonucleinico nell'abbozzo del cervello.

3. Forte riduzione delle mitosi fino a 24 ore. Diminuzione del numero delle mitosi nell'abbozzo del cervello fino a 3 giorni.

4. Fino a 5 giorni alterazioni continue nella sintesi dell'acido desossiribonucleinico oltre a degenerazione cellulare in alcune zone del telencefalo, diencefalo e mesencefalo. Sviluppo di idrocefalo interno.

Le alterazioni acute della sintesi dell'acido desossiribonucleinico e delle mitosi in fase embrionale dopo irradiazione al nono giorno dello sviluppo sono caratterizzate da un ritardo della sintesi dell'acido desossiribonucleinico di natura più lunga, da un numero più grande di piconosi come pure da una forte riduzione delle mitosi. In questo gruppo che subì delle irradiazioni risultano delle gravi malformazioni.

Summary

Autoradiographic investigations of new DNA synthesis in the embryo after single total radiation of rats on the 11th day of pregnancy:

1. Acute to 15 hour long inhibition of DNA synthesis. According to ^3H -index investigations, reduction of 70% in the brain region, 50% in heart and intestinal regions.

2. After 24 hours, relative increase of the number of DNA synthesizing cells in the brain region.

3. Marked reduction of mitosis up to 24 hours. Lowering of the mitosis values in the brain region up to 3 days.

4. Up to 5 days continuing DNA synthesis disorders with degenerative cell changes in some zones of the tel-, di- and mesencephalon. Hydrocephalus internus formations.

The acute embryonal DNA synthesis and mitosis disturbance after radiation on the 9th day of development is characterised by a delay of DNA synthesis, a higher pycnosis quota and stronger reduction of mitosis. In this group of radiated animals, severe malformations were seen.

ATLAS M. und BOND V. P.: The cell generation cycle of the eleven day mouse embryo. *J. Cell Biol.* 26, 19 (1965).

BOOTSMA D.: Changes induces in the first post-irradiation generation cycle of human cells studied by double labeling. *Exp. Cell Res.* 38, 429 (1965).

FUJITA S.: Kinetics of cellular proliferation. *Exp. Cell Res.* 28, 52 (1962).

HICKS S.: Akute necrosis and malformation of developing mammalian brain caused by X-Ray. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)* 75, 485 (1950).

HICKS S.: Developmental malformations produced by radiation. *Amer. J. Roentgenol.* 69, 272 (1953).

LAJTHA L. G., OLIVER S. und KUMATORI T.: Incorporation of ^{32}P and Adenine ^{14}C into DNA by human bone marrow cells in vitro. *Brit. J. Cancer* 8, 367 (1964).

PELC S. R. und HOWARD A.: Effect of varying doses of X-Rays on the number of cells synthesizing DNA. *Radiat. Res.* 3, 125 (1955).

RUGH R. : The effect of ionizing radiation on amphibian development. *J. cell. comp. Physiol.* 43, Suppl. 1, 39 (1954).

RUGH R.: The impact of ionizing radiation on embryo and fetus. *Amer. J. Roentgenol.* 89, 182 (1963).

RUSSEL L. B. und RUSSEL W. L.: The effects of radiation on the preimplantation stages of the mouse embryo. *Anat. Rec.* 108, 521 (1950).

- RUSSEL L. B. und RUSSEL W. L.: Radiation hazards to the embryo and fetus. *Radio-logy* 58, 369 (1952).
- SHERMAN F. G. und QUASTER H.: DNA-Synthesis in irradiation intestine epithelium. *Exp. Cell Res.* 19, 343 (1960).
- WEGENER H., HOLLWEG S. und MAURER W.: Autoradiographische Bestimmungen der DNS-Verdoppelungszeit und anderer Teilphasen des Zell-Zyklus bei fetalen Zellarten der Ratte. *Z. Zellforsch.* 63, 309 (1964).
- WEGENER G, STUTZ E. und BÜCHNER F.: Tumoren und Mißbildungen bei der Wistar-ratte in der ersten Generation nach Ganzbestrahlung des Muttertieres mit 270 r am 18. Graviditätstag. *Beitr. path. Anat.* 124, 396 (1961).
- WEGENER G. und DAMMINGER K.: Früh- und Spätschäden der Nachkommenschaft von Wistarratten nach Ganzkörperbestrahlung am 9. Graviditätstag. *Strahlentherapie* 121, 374 (1963).
- WILSON J. G. und JORDAN F.: Effects of irradiation on embryonic development. *Amer. J. Anat.* 92, 153 (1953).
- YAMADA M. und PUCK T.: Action of radiation on mammalian cells. Reversible mitotic lay in the S₂ Hela cell produced by low doses of X-Rays. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 47, 1181 (1961).

Adresse des Autors: Dr. G. Wegner, Pathologisches Institut der Universität, Albert-straße 19, D-78 Freiburg i. Br.