

KFK-428:2

Nicht entleihbar

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM**

**KARLSRUHE**

Juni 1966

Nicht entleihen

KFK 428

Institut für Strahlenbiologie

Die Abhängigkeit der Dekorporation von Radiocer und Radioyttrium  
durch die Diäthylentriaminpentaessigsäure von der  
spezifischen Aktivität

Frank Altenstetter



GESELLSCHAFT FÜR KERNFORSCHUNG M. B. H.  
KARLSRUHE

KERNFORSCHUNGSZENTRUM KARLSRUHE

Juni 1966

KFK 428

Institut für Strahlenbiologie

Die Abhängigkeit der Dekorporation von Radiocer  
und Radioyttrium durch die Diäthylentriaminpenta-  
essigsäure von der spezifischen Aktivität

Frank Altenstetter

Gesellschaft für Kernforschung m.b.H. Karlsruhe



## Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Material und Methodik	4
C. Versuchsergebnisse	6
I. Versuche mit $^{144}\text{Ce}$	6
II. Versuche mit $^{91}\text{Y}$	11
D. Diskussion	14
E. Zusammenfassung	20
F. Schrifttum	22
G. Abbildungen und Tabellen	24

## A. Einleitung

Bei der Behandlung von Vergiftungen mit radioaktiven oder stabilen Metallionen spielen seit etwa 15 Jahren Chelatbildner, insbesondere die zur Gruppe der synthetischen Polyaminopolycarbonsäuren gehörenden Liganden, eine wesentliche Rolle. Was die Anwendung der Chelatbildner im speziellen Fall von potentiell gefährlichen Radionukliden betrifft; so geht die überwiegende Mehrzahl der bisher vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen zur Frage ihrer Dekorporation durch Chelatbildner insofern von einer gewissen Simplifizierung des Problems aus, als sie mit trägerfreien Radionukliden durchgeführt wurden. Diese Voraussetzung braucht aber in der Praxis durchaus nicht immer erfüllt zu sein, und es erhebt sich somit die Frage, ob und inwieweit die Dekorporationseffektivität von Chelatbildnern von der spezifischen Aktivität des jeweils inkorporierten Radionuklids abhängt.

Die wenigen, unter diesem Gesichtspunkt bisher durchgeführten Untersuchungen konnten tatsächlich einen Einfluß der spezifischen Aktivität auf die Effektivität bestimmter Chelatbildner aufdecken. So zeigt beispielsweise die DTPA (Diäthylentriaminpentaessigsäure) bei isotopisch verdünntem  $^{210}\text{Pb}$  eine geringere Wirksamkeit als beim trägerfreien Nuklid (Catsch 1962a). Desgleichen ist DTPA und andere ihr verwandte Chelatbildner bei trägerfreiem  $^{234}\text{Th}$  wesentlich wirksamer als bei Zusatz stabilen Trägers (Catsch und Tocchini-Valentini 1962, Fried und Schubert 1961, Schubert und Fried 1960). Analog verhalten sich  $^{90}\text{Y}$  und ÄDTA (Äthylen-diamintetraessigsäure) (Semenov 1957). Bei isotopischer Verdünnung von  $^{203}\text{Hg}$  dagegen waren DTPA und andere Chelatbildner wirksamer als bei Inkorporation des trägerfreien Radionuklids (Nigrović 1963). Weiterhin konnte gezeigt werden, daß DTPA die Resorption von trägerfreiem  $^{144}\text{Ce}$  aus einem intramuskulären Depot in sehr starkem Maße erhöht (Catsch und Kiefer 1961), während der Effekt beim isotopisch verdünnten  $^{144}\text{Ce}$  praktisch vernachlässigbar ist (Catsch 1962b).

Im Hinblick auf die praktische Bedeutung dieser Frage erschien es wünschenswert, die Untersuchungen über den Einfluß der isotopischen Verdünnung auf die Wirksamkeit von Chelatbildnern auszudehnen. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Wirksamkeit der DTPA bei der Dekorporation von trägerfreiem oder isotopisch verdünntem  $^{91}\text{Y}$  und  $^{144}\text{Ce}$ . Die Wahl gerade dieser Radionuklide war einmal durch den Umstand bestimmt, daß sowohl den radioaktiven und bei der Kernspaltung in relativ hoher Ausbeute anfallenden als auch den stabilen Isotopen beider Elemente eine größere praktische Bedeutung zukommt (vgl. hierzu Kyker 1962); zum anderen handelt es sich um Radionuklide, von denen bereits bekannt ist, daß ihr Verteilungsmuster im Säugetierorganismus sowie die Geschwindigkeit ihrer Ausscheidung in sehr starkem Maße von der spezifischen Aktivität beeinflußt werden.

Die Verteilung von trägerfreiem  $^{144}\text{Ce}$  ist dadurch gekennzeichnet, daß anfänglich etwa 40 - 60 % der injizierten Dosis von der Leber zurückgehalten werden, während die Ablagerung im Skelett etwa 20 - 30 % ausmacht. Die Konzentrationen in den anderen Organen und Geweben dagegen sind vernachlässigbar klein. Während nun die Ausscheidung des  $^{144}\text{Ce}$  aus der Leber während der ersten 3 - 5 Wochen mit einer biologischen HWZ von etwa 10 Tagen relativ schnell verläuft, bleibt der  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt des Skeletts, zumindest während der ersten Monate nach Inkorporation, praktisch unverändert.

Die Untersuchungen von Catsch, Lê und Melchinger (1958), Moskalev (1961a), Schmautz (1964) sowie von Spode und Gensicke (1961) zeigten, daß der Zusatz relativ kleiner Dosen des stabilen Isotops (in der Größenordnung von 0,5 - 2 mg Ce) einen starken Einfluß auf das biologische Verhalten von  $^{144}\text{Ce}$  ausübt: Es wurde zunächst eine leicht erhöhte Ablagerung in der Leber beobachtet; wesentlich jedoch ist, daß die Ausscheidung des isotopisch verdünnten  $^{144}\text{Ce}$  aus der Leber erheblich langsamer verläuft als im Falle des trägerfreien Radionuklids. Eine stark erhöhte Retention nach Trägerzusatz wurde ebenfalls für die Milz festgestellt,

während die Ablagerung des isotopisch verdünnten  $^{144}\text{Ce}$  im Skelett eindeutig niedriger als beim trägerfreien Radionuklid liegt.

Die Verteilung des trägerfreien  $^{90}\text{Y}$  bzw.  $^{91}\text{Y}$  unterscheidet sich insofern von dem des  $^{144}\text{Ce}$  und anderer leichter Lanthanide, als die Retention im Skelett mit Werten von etwa 50 - 60 % der Dosis wesentlich höher liegt, während die Retention in der Leber etwa nur 4 - 8 % ausmacht. Die Ablagerung in den übrigen Geweben ist wiederum im Vergleich zu den beiden Hauptspeicherorganen vernachlässigbar klein. Ähnlich wie  $^{144}\text{Ce}$  wird Radioyttrium aus der Leber schnell ausgeschieden, im Skelett dagegen wurde eine nennenswerte Verminderung des Gehalts nicht beobachtet.

Der Einfluß von Trägerzusatz äußert sich darin, daß die Ablagerung in der Leber sehr stark zunimmt (bis zu 60 %), die Retention im Skelett dagegen in entsprechendem Ausmaß reduziert wird, so daß die Gesamtretention im Körper praktisch unabhängig vom Trägerzusatz ist. Was die Dosis des stabilen Trägers betrifft, so reichen bereits sehr niedrige Dosen ( $\leq 1$  mg) aus, um einen starken Einfluß auf die Verteilung auszuüben (Catsch 1956, Gensicke und Spode 1961, Semenov 1957).

Bei dem von uns untersuchten Chelatbildner handelt es sich um die Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA). Zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen (vgl. hierzu die Bibliographie bei Catsch 1964) haben gezeigt, daß DTPA bei Inkorporation von Ce, anderen Lanthaniden sowie Y den optimal wirksamen Chelatbildner darstellt. Da nach den Untersuchungen von Catsch (1961) die Wirksamkeit der DTPA in starkem Maße vom Zeitpunkt ihrer Applikation abhängt, erschien es wünschenswert, in der vorliegenden Untersuchung auch diesen Parameter zu berücksichtigen.

## B. Material und Methodik

Als Versuchstiere dienten Rattenweibchen des Heiligenberg-Inzucht-Stammes im Alter von 8 - 12 Wochen mit einem mittleren Körpergewicht von 170 g. Die Tiere erhielten vor und während des Versuchs Standard-Pressfutter der Fa. Altromin, Lippe, und Wasser ad libitum. Den Tieren wurden  $\sim 5 \mu\text{Ci } ^{144}\text{Ce(III)}$  bzw.  $^{91}\text{Y(III)}$  - trägerfrei oder mit Zusatz von  $\text{CeCl}_3$  oder  $\text{YCl}_3$  - in die freipräparierte Schwanzvene injiziert, wobei der pH der Lösungen auf  $\sim 3$  eingestellt war. Die Trägerdosis betrug im Falle des  $^{144}\text{Ce}$   $1,41 \mu\text{Mol Ce}$  bzw.  $11,2 \mu\text{Mol Y}$  pro Tier. Nach den in der Einleitung zitierten Arbeiten sind die von uns gewählten Trägerdosen ausreichend, um eine eindeutige Änderung der Radionuklidverteilung im Organismus zu bewirken, andererseits aber eindeutig niedriger als die akut-toxischen Dosen, wie sie von Graca et al. (1957, 1962) sowie von Haley (1965) ermittelt wurden. Die besonders niedrige Dosierung von Ce war insofern angezeigt, als bei höheren Dosen Verfettung und degenerative Veränderungen der Leber beobachtet wurden (Anderson et al. 1959, Schmautz 1964, Snyder et al. 1959).

Die Sektion der mit trägerfreien bzw. isotopisch verdünnten Radionukliden injizierten und nicht mit DTPA behandelten Tiere (sog. Kontrolle) erfolgte am 2., 8., 16., 22. und 32. Tag (nach Ausbluten in Äthernarkose). DTPA verabfolgten wir intraperitoneal, und zwar entweder am 2., 4. und 6. Tag (sog. "frühe" Behandlung) oder am 16., 18. und 20. Tag (sog. "späte" Behandlung); im ersteren Fall erfolgte die Sektion der Tiere am 8. und 32. Tag, bei der zweiten Gruppe am 22. und 32. Tag. Jeder Versuchspunkt war mit je 6 Tieren belegt. Die Dosierung von  $\text{Na}_3(\text{Ca-DTPA})$  (J.R. Geigy AG., Basel) betrug  $200 \mu\text{Mol}$  pro Tier und Tag.

Es wurde der Radionuklidgehalt folgender Organe untersucht: 1) Leber, 2) Milz, 3) Nieren, 4) Lunge (ohne Trachea und größere Bronchien), 5) Femur. Der Radionuklidgehalt im Gesamtskelett wurde nach allgemein üblichen Vorgang dem



20-fachen Wert eines Femurs gleichgesetzt; 6) in der Compacta der Femurdiaphyse, 7) der proximalen Epi- und Metaphyse des Femurs und 8) im Knochenmark, welches der Diaphyse entnommen wurde. Die Aktivitäten beziehen sich im Falle der Leber, Milz, Lunge, Nieren auf das Gesamtgewicht des Organs, während der Radionuklidgehalt im Falle der Asche der Epi-, Meta- und Diaphyse und des Knochenmarks (Frischgewicht) als Konzentration, bezogen auf 100 mg, angegeben ist.

Bei der Bestimmung der Radioaktivität der Organe und Gewebe gingen wir folgendermaßen vor: Leber, Milz, Lunge und Nieren wurden zunächst bei  $105^{\circ}$  C getrocknet, anschließend bei ca.  $250^{\circ}$  C verkohlt, und aliquote Teile der Asche in gleichmäßig dicker Schicht in Aluminiumschälchen eingebracht. Femur sowie die knochenmarksfreie Compacta der Femurdiaphyse wurden bei  $500^{\circ}$  C verascht und aliquote Teile der Asche ebenfalls in Schälchen eingewogen. Die Aktivitätsbestimmung im Knochenmark erfolgte am unbehandelten frischen Gewebe.

Für die Bestimmung der  $\beta$ -Aktivität der Organproben verwendeten wir ein Geiger-Müller-Endfensterzählrohr. Die in den Proben ermittelten Aktivitäten wurden nach Korrektur auf Selbstabsorption auf das gesamte Organ bzw. 100 mg (im Falle des Knochenmarks und der Compacta) umgerechnet und in Prozent der injizierten Radionuklid-Dosis ausgedrückt, die wir durch parallele Messungen von aliquoten Teilen der verdünnten injizierten Lösung bestimmten.

Für die statistische Auswertung der Ergebnisse verwendeten wir die üblichen Methoden der Regressions- und Varianzanalyse. Um die bei Versuchen dieser Art stark ausgeprägte Varianzheterogenität auszuschalten, erfolgten die Berechnungen durchgehend für die logarithmisch transformierten Werte. Dies ist auch aus einem anderen Grund zweckmäßig; die Beschreibung der Versuchsergebnisse geht nämlich von der Annahme aus, daß die zeitliche Veränderung des Radionuklidgehalts in den Organen einer exponentiellen Funktion

folgt. Weitere Einzelheiten der statistischen Auswertung werden im späteren Zusammenhang bei der Besprechung der Versuchsergebnisse erörtert.

## C. Versuchsergebnisse

### I. Versuche mit $^{144}\text{Ce}$

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in den Abbildungen 1 - 7 dargestellt. Auf eine detaillierte Wiedergabe der das Knochenmark betreffenden Ergebnisse verzichten wir, da die Konzentrationen des trägerfreien Radionuklids ausnahmslos unterhalb der Nachweisgrenze ( $< 0,05\%$ ) lag; bei Zusatz von Träger jedoch tritt, wie die in Tab. 1 zusammengestellten Daten zeigen, eine eindeutig erhöhte Ablagerung auf, die sich im Laufe der Zeit nur geringfügig vermindert.

Die Darstellung der Verhältnisse bei den Kontrollgruppen (d.h. bei den nicht mit DTPA behandelten Tieren) in den Abb. 1 - 7 basiert auf den Ergebnissen der Regressionsanalyse, mit deren Hilfe geprüft wurde, ob die zeitliche Abnahme des Radionuklidgehalts durch eine einfache Exponentialfunktion wiedergegeben werden kann. Die Resultate der Regressionsanalyse sind in Tab. 2 zusammengestellt. In den Fällen, in denen die nichtlineare Komponente der Regression statistische Signifikanz nicht erreichte, berechneten wir den Regressionskoeffizienten, und die in den Abbildungen wiedergegebenen Kurven basieren auf diesen Werten. Erreichte dagegen der nichtlineare Term der Regression statistische Signifikanz, wurden die Versuchspunkte durch eine gekrümmte Ausgleichskurve approximiert.

Der weitere Schritt in der statistischen Analyse befaßte sich mit der frühen DTPA-Behandlung (d.h. Applikation am 2., 4. und 6. Tag). Hierbei wurde bei den entsprechenden Kontrollgruppen nur die am 8. und 32. Tag erhaltenen Werte berücksichtigt, so daß sich eine orthogonale 2 x 3-Faktor-Versuchsstruktur ergibt, die einer Varianzanalyse unterwor-

fen wurde. Hierbei werden die Signifikanz der einzelnen Faktoren, d.h. der Trägereffekt als solcher (T), die Wirksamkeit der DTPA-Behandlung (Ch), die zeitliche Abnahme des Radionuklidgehalts vom 8. zum 32. Tag (Z) und schließlich die sog. Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Faktoren auf ihre Signifikanz hin geprüft. Die Ergebnisse der Varianzanalyse sind der Tab. 3 zu entnehmen.

Bei dem letzten Schritt der statistischen Analyse wurde die Wirksamkeit der frühen mit der der späten DTPA-Behandlung verglichen. Hierzu wurden die Werte am 8. und 32. Tag (bei früher Behandlung) bzw. am 22. und 32. Tag (bei später Behandlung) in Prozenten der entsprechenden Kontrollmittelwerte ausgedrückt, so daß sich wiederum ein 2 x 3-Faktor-Versuch ergibt. Die Varianzanalyse prüft hierbei die Signifikanz der einzelnen Faktoren (T = Trägereffekt; B = Beginn der DTPA-Behandlung; Z = Abnahme des Radionuklidgehalts vom 8. bzw. 22. Tag auf den 32. Tag) und die Wechselwirkung zwischen den einzelnen Faktoren. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tab. 4 zusammengestellt.

In der Leber (vgl. Abb. 1) bewirkt der Zusatz von Träger zwar keine gesichert höhere initiale Retention des Radionuklids, doch liegt insofern ein ausgesprochener Einfluß vor, als die Ausscheidung des isotopisch verdünnten  $^{144}\text{Ce}$  verlangsamt ist. Die sog. biologische HWZ beträgt beim trägerfreien  $^{144}\text{Ce}$  9 Tage, bei Zusatz von Träger jedoch 33 Tage. Dieser Unterschied ist, wie Tab. 3 ("T-Z") zeigt, statistisch gesichert. Weiterhin ist die Effektivität der DTPA bei der Mobilisierung des trägerfreien  $^{144}\text{Ce}$  eindeutig größer als bei isotopischer Verdünnung ("T-Ch" in Tab.3) und schließlich DTPA bei frühzeitiger Verabfolgung wirksamer als zu späteren Zeitpunkten ("B" in Tab. 4).

Besonders stark ausgeprägt ist der Trägereinfluß in der Milz (vgl. Abb. 2), indem die Retention auf etwa das 10-fache erhöht wird. Die DTPA-Wirksamkeit ist zwar gesichert, jedoch erreichen die Wechselwirkungen wegen der hier beson-

ders stark ausgeprägten Variabilität der Meßpunkte keine volle statistische Signifikanz. Die Abhängigkeit der DTPA-Wirksamkeit vom Zeitpunkt der Behandlung ist gleichsinnig mit den Verhältnissen in der Leber.

In der Niere (vgl. Abb. 3) ist zwar der Trägereffekt als solcher ("T" in Tab. 3) hoch signifikant, jedoch die Wechselwirkung "T-Z" nicht voll gesichert. Dies ist dadurch bedingt, daß bei der Varianzanalyse nur zwei Zeitpunkte berücksichtigt wurden; die Darstellung in Abb. 3 jedoch zeigt eine eindeutige Abhängigkeit der Ausscheidung vom Trägerzusatz. Die Abhängigkeit der DTPA-Effektivität vom Trägerzusatz (im Sinne einer Verschlechterung) ist statistisch gesichert ("T" in Tab. 4). Alle übrigen Wechselwirkungen in Tab. 3 und 4 erreichen dagegen keine Signifikanz.

Was die Verhältnisse in der Lunge (vgl. Abb. 4) betrifft, so liegen bezüglich der Wechselwirkung "T-Z" die gleichen Verhältnisse, wie sie bereits bei der Niere besprochen wurden, vor; diese Wechselwirkung erreicht zwar keine Signifikanz, jedoch liegt, wie Abb. 4 zeigt, ein eindeutiger Einfluß nicht nur auf die Ausscheidungsgeschwindigkeit, sondern auch auf den Charakter der Eliminationskurve vor. Gesichert ist die schlechtere Wirksamkeit der DTPA bei isotopisch verdünntem  $^{144}\text{Ce}$  ("T-Ch" in Tab. 3). Die Daten der Tab. 4 bestätigen zunächst wieder die Abhängigkeit der DTPA-Wirksamkeit vom Trägerzusatz ("T"). Die Abhängigkeit der DTPA-Effektivität vom Zeitpunkt der Behandlung ("B") ist gesichert, jedoch besteht außerdem noch eine signifikante Wechselwirkung zwischen allen drei Faktoren ("T-B-Z"). Dies bedeutet, daß bei isotopischer Verdünnung die spätere Verabreichung von DTPA absolut unwirksam ist, während beim trägerfreien Nuklid kein gesicherter Unterschied zwischen früher und später Behandlung vorliegt; dadurch ändert sich auch die Konahme der Aktivität vom 8. auf den 32. bzw. vom 22. auf den 32. Tag.

Das Skelett (vgl. Abb. 5) verhält sich von den bisher besprochenen Organen insofern abweichend, als der  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt mit der Zeit nicht abnimmt, sondern statistisch gesichert zunimmt. Dies gilt sowohl für das trägerfreie als auch das isotopisch verdünnte Nuklid. Die etwas niedrigere Retention bei isotopischer Verdünnung ist zwar, wie Tab. 3 zeigt ("T"), nicht voll gesichert, dies beruht jedoch aller Wahrscheinlichkeit nach darauf, daß bei der Varianzanalyse nur zwei Zeitpunkte berücksichtigt wurden. Vergleicht man jedoch in der Abb. 5 alle Zeitpunkte, so kann wohl kein Zweifel bestehen, daß die  $^{144}\text{Ce}$ -Retention bei Trägerzusatz niedriger als beim trägerfreien  $^{144}\text{Ce}$  liegt. Signifikant ist wiederum die Wechselwirkung "T-Ch" (Tab. 3), und zwar ist DTPA bei isotopisch verdünntem  $^{144}\text{Ce}$  eindeutig weniger wirksam. Tab. 4 ist zu entnehmen, daß außer dem bereits erwähnten Trägereffekt keine signifikante Wirkung der anderen Faktoren und auch keine Wechselwirkungen bestehen und daß insbesondere kein Unterschied zwischen früher und später DTPA-Behandlung vorliegt.

In diesem Zusammenhang sei noch einmal darauf hingewiesen, daß die Schätzung des  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalts im Skelett auf der Messung der Aktivität in einem Femur beruht, dessen Gewicht nach allgemein üblichen Vorgang  $1/20$  des Gesamtskeletts gleichgesetzt wurde. Da der gesamte Femur auf seine Radioaktivität hin gemessen wurde, bedeutet dies, daß die Meßwerte nicht allein durch das von der Knochensubstanz retinierte  $^{144}\text{Ce}$ , sondern auch, wie die Daten in Tab. 1 zeigen, durch die Aktivität des Knochenmarks bedingt sind. Es war deshalb naheliegend zu prüfen, ob der Trägereffekt bzw. die Wirksamkeit von DTPA sich im Falle dieser beiden Skelett-"fraktionen" unterschiedlich verhalten. Die experimentelle Prüfung dieser Frage stößt jedoch insofern auf eine gewisse Schwierigkeit, als sich in der Diaphyse das Knochenmark von der Compacta ohne Schwierigkeiten trennen läßt, nicht aber bei den Epi- und Metaphysen. Andererseits ist aber aus früheren Untersuchungen bekannt und wird auch durch unsere Befunde (vgl. Abb. 6 und 7) in vollem Umfang be-

stätigt, daß Epi- und Metaphysen als Zonen aktiven Knochenwachstums erheblich mehr  $^{144}\text{Ce}$  retenieren als die Compacta der Diaphyse.

Interessanterweise wird sowohl bei der Meta- und Epi-physe als auch bei der Diaphyse eine Zunahme des  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalts, wie sie für das Gesamtskelett gesichert werden konnte, nicht beobachtet.

Die Erklärung hierfür muß darin gesehen werden, daß der  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt in den einzelnen Abschnitten des Femurs als Konzentration ausgedrückt ist. Da wir noch junge Tiere mit nicht abgeschlossenem Wachstum verwendeten, nimmt das Gewicht des Skeletts während der Versuchsdauer zu und die  $^{144}\text{Ce}$ -Konzentrationen dementsprechend - gewissermaßen durch Verdünnung mit neu gebildeten Knochen - ab, so daß die Zunahme des  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalts im Gesamtskelett (Abb. 5) sich bei den Konzentrationen nicht manifestieren kann.

Im übrigen verhalten sich die verschiedenen Abschnitte des Femurs im wesentlichen gleichsinnig, obwohl einige der Faktoren bzw. ihre Wechselwirkungen nicht immer volle statistische Signifikanz erreichen. Es ist wohl unverkennbar, daß in beiden Fällen die Konzentrationen bei isotopischer Verdünnung niedriger sind und daß im letzteren Fall auch DTPA eine eindeutig geringere Wirksamkeit zeigt. Desgleichen dürfte auch wohl die geringere Wirksamkeit der späten DTPA-Behandlung reell sein.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde geprüft, ob die Verteilung von isotopisch verdünntem  $^{144}\text{Ce}$  sowie die Effektivität der DTPA sich verändern, wenn der Träger als (relativ schwacher) Komplex vorliegt. Zu diesem Zweck injizierten wir intravenös  $^{144}\text{Ce}$  mit Zusatz von  $1,35 \mu\text{Mol CeCl}_3$  und  $1,48 \mu\text{Mol Natriumcitrat}$ . Die Kontrolltiere wurden am 2., 8. und 16. Tag nach Injektion seziiert. DTPA verabreichten wir intraperitoneal wie auch in der ersten Versuchsserie am 2., 4. und 6. Tag; die Sektion dieser Tiere wurde am 8. Tag

durchgeführt. Die Versuchsergebnisse sind - gemeinsam mit den entsprechenden Werten der ersten Versuchsreihe, d.h. nach Verabreichung von  $^{144}\text{Ce} + \text{CeCl}_3$  - in Tab. 5 angeführt. Die Versuchswerte für den 8. Tag wurden einer Varianzanalyse unterworfen und die Wirksamkeit der einzelnen Faktoren (d.h. DTPA bzw. Citrat) sowie deren Wechselwirkung auf statistische Signifikanz geprüft; die Ergebnisse sind in Tab. 6 zusammengestellt.

Was den Einfluß des Citrats betrifft, so ist zwar im großen und ganzen das Verteilungsmuster dem nach Verabreichung von  $\text{CeCl}_3$  ähnlich, doch zeigen die Ergebnisse der Varianzanalyse in Tab. 6, daß bei den meisten Organen ein mehr oder weniger gut gesicherter Einfluß des Citrats vorliegt: In allen drei Knochenproben, d.h. Skelett, Diaphyse sowie Meta- und Epiphyse, ist die Ablagerung von  $^{144}\text{Ce}$  bei gleichzeitiger Verabreichung von Citrat geringfügig erhöht. Auf der anderen Seite ist die Ablagerung von  $^{144}\text{Ce}$  in der Leber, Lunge und besonders in der Milz unter dem Einfluß von Citrat herabgesetzt. Unbeeinflusst bleibt die Retention durch die Nieren. Was die (an sich gesicherte) Wirksamkeit der DTPA betrifft, liegt in keinem Fall eine signifikante Wechselwirkung vor, d.h. DTPA zeigt eine gleich hohe Wirksamkeit. Eine mögliche Ausnahme stellt die Leber dar, indem ein etwas größerer DTPA-Effekt bei den mit Citrat injizierten Tieren vorzuliegen scheint.

## II. Versuche mit $^{91}\text{Y}$

Die Ablagerung von trägerfreiem  $^{91}\text{Y}$  im Knochenmark ist wiederum unterhalb der Nachweisempfindlichkeit unserer Meßanordnung, während bei isotopischer Verdünnung die Konzentration deutlich erhöht ist (Tab. 7).

Die  $^{91}\text{Y}$ -Retention in den übrigen Organen und Geweben ist in den Abbildungen 8 - 14 dargestellt, und die Tabellen 8 - 10 geben die Ergebnisse der Regressions- und Varianzanalyse wieder.

Das Verteilungsmuster des trägerfreien  $^{91}\text{Y}$  ist grundlegend von dem des  $^{144}\text{Ce}$  verschieden, indem der überwiegende Teil des Radionuklids vom Skelett retiniert wird, während die Ablagerung in der Leber und in den anderen parenchymatösen Organen im Vergleich hierzu um mindestens eine Größenordnung niedriger liegt. Ein weiterer Unterschied betrifft die Ausscheidungsgeschwindigkeit der Radionuklide aus den einzelnen Organen: Während im Falle der Leber der  $^{91}\text{Y}$ -Gehalt sehr schnell abnimmt, hierbei aber im Gegensatz zu  $^{144}\text{Ce}$  in dem untersuchten Zeitraum offenbar keiner einfachen Exponentialfunktion folgt, nimmt in den meisten anderen Geweben die Aktivität während der Versuchsdauer eindeutig und zum Teil sehr stark zu.

Im Falle der Leber (Abb. 8) sind die Erhöhung der Ablagerung, die Verlangsamung der Ausscheidung sowie der Unterschied in der Wirksamkeit von DTPA unter dem Einfluß von Trägerzusatz hoch gesichert ("T-Z", "T-Ch", "Z-Ch" in Tab. 9). Während DTPA bei isotopisch verdünntem  $^{91}\text{Y}$  praktisch überhaupt keine Wirksamkeit zeigt, ist die spät einsetzende DTPA-Behandlung beim trägerfreien Nuklid statistisch gesichert weniger wirksam als die frühe Behandlung ("B" in Tab. 10).

Im Falle der Milz (Abb. 9) erreicht nur der Trägereffekt ("T" in Tab. 9) d.h. eine etwa 30 - 50fache Erhöhung der Ablagerung, volle Signifikanz, während die übrigen in der Abb. 9 angedeuteten Effekte und Wechselwirkungen, insbesondere die Wirksamkeit von DTPA beim trägerfreien und Unwirksamkeit beim isotopisch verdünnten Radionuklid wegen der sehr starken Streuung der Versuchspunkte statistisch nicht signifikant sind.

Relativ komplizierte Verhältnisse liegen in den Nieren (Abb. 10) vor. Die isotopische Verdünnung führt zu einer geringeren Ablagerung, verändert aber außerdem den Charakter der Ausscheidungsfunktion, indem beim trägerfreien Nuklid der  $^{91}\text{Y}$ -Gehalt relativ schnell abnimmt, bei Trägerzusatz dagegen



im Laufe der ersten zwei Wochen auf etwa das Doppelte zunimmt. DTPA ist wiederum bei isotopisch verdünntem  $^{91}\text{Y}$  weniger wirksam als beim trägerfreien Nuklid ("T-Ch" in Tab. 9), doch liegen außerdem auch noch signifikante Wechselwirkungen "Z-Ch" und "T-Z-Ch" vor; dieses ist dadurch bedingt, daß der (an sich stärkere) DTPA-Effekt beim trägerfreien Nuklid am 32. Tag ausgeprägter ist als am 8. Tag, während bei isotopischer Verdünnung der  $^{91}\text{Y}$ -Gehalt bei den mit DTPA behandelten Tieren vom 8. auf den 32. Tag zunimmt. Tab. 10 zeigt, daß die Abhängigkeit der DTPA-Wirksamkeit vom Beginn der Behandlung statistisch signifikant ist, und zwar ist dies besonders beim isotopisch verdünnten  $^{91}\text{Y}$  der Fall, indem hier die spät einsetzende DTPA-Behandlung praktisch wirkungslos bleibt.

Eindeutig sind die Verhältnisse in der Lunge (Abb. 11). Trägerzusatz bewirkt eine stark erhöhte  $^{91}\text{Y}$ -Ablagerung, außerdem liegt eine gesicherte Wechselwirkung "T-Z" (Tab. 9) vor, die dadurch bedingt ist, daß der  $^{91}\text{Y}$ -Gehalt beim trägerfreien Nuklid eindeutig abnimmt, bei isotopischer Verdünnung jedoch um etwa das 5fache zunimmt. Gesichert ist ebenfalls "T-Ch" (Tab. 9), d.h. die fehlende Wirksamkeit von DTPA bei Trägerzusatz.

Im Skelett (Abb. 12) führt der Trägerzusatz nicht nur zu einer stark herabgesetzten Retention, sondern auch zu einer unterschiedlichen Abhängigkeit von der Zeit ("T-Z" in Tab. 9). Beim trägerfreien Radionuklid bleibt der Gehalt während der ganzen Versuchsdauer praktisch konstant, während er bei Trägerzusatz während der ersten 4 Wochen progressiv zunimmt. Gesichert ist die geringere Wirksamkeit von DTPA bei isotopischer Verdünnung ("T-Ch" in Tab. 9). Die Signifikanz der Wechselwirkung "Z-Ch" ist dadurch bedingt, daß bei DTPA-Behandlung trägerfreien Radionuklids der Gehalt des am 8. und 32. Tag praktisch konstant bleibt, bei Trägerzusatz jedoch - wie bei den nicht behandelten Kontrollen - zunimmt. Eindeutig ist die geringere Wirksamkeit der späten DTPA-Behandlung ("B" in Tab. 10).

Interessante Unterschiede liegen im Verhalten der Diaphyse (Abb. 13) einerseits und der Epi- und Metaphyse (Abb. 14) andererseits vor. Während die knochenmarkhaltige Meta- und Epiphyse sich in allen Beziehungen wie der gesamte Femur verhalten, liegt bei der Diaphyse keine Wechselwirkung "T-Ch" (Tab. 9) vor, d.h. DTPA ist sowohl beim trägerfreien als auch isotopisch verdünnten  $^{91}\text{Y}$  praktisch gleich wirksam. Die signifikante Wechselwirkung "Z-Ch" (Tab. 9) ist dadurch bedingt, daß bei Trägerzusatz und DTPA-Behandlung der  $^{91}\text{Y}$ -Gehalt vom 8. auf den 32. Tag deutlich zunimmt, nicht hingegen beim trägerfreien Radionuklid. Tab. 10 zeigt, daß der Unterschied in der Wirksamkeit von früher und später DTPA-Behandlung ("B") nur bei der Meta- und Epiphyse statistische Signifikanz erreicht; das gleiche gilt auch für die Wechselwirkung "T-B".

#### D. Diskussion

Sieht man von dem unterschiedlichen Verteilungsmuster von Radiocer und Radioyttrium ab, so sind die Ergebnisse unserer Untersuchungen, zumindest in den wesentlicheren Punkten, bei beiden Radionukliden gleichsinnig und werden deshalb im folgenden auch gemeinsam diskutiert. Zusammenfassend seien die wichtigsten Befunde noch einmal kurz zusammengestellt:

1) Wir konnten - in Übereinstimmung mit den in der Einleitung angeführten Autoren - den ausgeprägten Träger- einfluß auf das Verteilungsmuster der Radionuklide im vollen Umfange bestätigen, und zwar liegt eine eindeutig erhöhte Retention in Leber, Milz, Lunge und Knochenmark vor, während die Ablagerung im Knochen sowie den Nieren herabgesetzt ist bzw. unbeeinflusst bleibt.

2) In denjenigen Organen, in denen eine erhöhte Ablagerung bei Trägerzusatz resultiert, führt die isotopische Verdünnung zu einer erheblich verlangsamten Ausscheidung.

3) Die von zahlreichen Autoren wiederholt festgestellte Effektivität von DTPA bei der Mobilisierung von Radiocer und Radioyttrium sowie die Abhängigkeit der Dekorporationswirksamkeit vom Zeitpunkt der DTPA-Verabfolgung wurden ebenfalls bestätigt.

4) In denjenigen Organen, in denen der Trägerzusatz eine erhöhte Radionuklidretention zur Folge hat, ist in der Regel DTPA wesentlich schwächer wirksam als bei trägerfreier Applikation. Die unter Punkt 3) erwähnte Zeitabhängigkeit der DTPA-Effektivität ist ihrerseits unabhängig vom Trägerzusatz.

Bevor wir uns der Diskussion dieser Punkte im einzelnen zuwenden, sei noch kurz auf einen augenfälligen Unterschied im metabolischen Verhalten von  $^{144}\text{Ce}$  einerseits und  $^{91}\text{Y}$  andererseits eingegangen. Es handelt sich darum, daß - wenn man von der Leber absieht - der  $^{91}\text{Y}$ -Gehalt in allen Organen während der gesamten Versuchsdauer stark zunimmt, während im Falle von  $^{144}\text{Ce}$  dies nicht bzw. in wesentlich geringerem Maße der Fall ist. Für das Verständnis dieses Phänomens ist entscheidend, daß die Zunahme der Radionuklidkonzentration dann und nur dann auftritt, wenn in der Leber ein größerer Bruchteil des injizierten Radionuklids retiniert wird. Mit anderen Worten, im Falle vom trägerfreien  $^{91}\text{Y}$ , das in der Leber eine nur relativ niedrige Konzentration aufweist, bleibt der  $^{91}\text{Y}$ -Gehalt in den anderen Organen konstant oder nimmt ab. Es muß somit gefolgert werden, daß das in der Leber retinierte Radionuklid nicht nur mit der Galle in den Magen-Darm-Trakt ausgeschieden wird, sondern daß ein gewisser Bruchteil auch in den Blutkreislauf freigesetzt wird und hier von den anderen Organen, entsprechend ihrer Affinität zu dem jeweiligen Radionuklid, retiniert wird. Der deutliche diesbezügliche Unterschied im Verhalten von  $^{144}\text{Ce}$  und  $^{91}\text{Y}$  läßt die Folgerung zu, daß die Freisetzung des Nuklids in die Blutbahn beim Yttrium ein größeres Ausmaß als im Falle von Cer erreicht. Es sei in diesem Zusammenhang erwähnt, daß Castellino

et al. (1962) eine starke Ausscheidung von  $^{144}\text{Ce}$  mit der Galle direkt nachweisen konnten. Entsprechende Untersuchungen für Radioyttrium liegen bisher noch nicht vor.

Was die Abhängigkeit der Chelateffektivität von der isotopischen Verdünnung betrifft, d.h. ihre Abnahme bei Zusatz von stabilem Träger, so wurde von Catsch (1964) eingehend begründet, daß die Chelateffektivität grundsätzlich proportional dem Verhältnis der Chelatkonzentration zur Konzentration des zu dekorporierenden Metallions sein sollte. Dies bedeutet, daß bei trägerfreien Radionukliden für eine gegebene Chelatdosis von vornherein eine größere Wirksamkeit als bei isotopisch verdünnten Radionukliden zu erwarten wäre. Andererseits ist jedoch zu berücksichtigen, daß die in unseren Untersuchungen verwendeten Trägerdosen im Falle beider Radionuklide im Vergleich zu der Dosierung des Chelatbildners sehr niedrig sind und ein noch ausgeprägter Ligandenüberschuß vorliegt. Aus diesem Grunde erscheint auch der Versuch, den von uns festgestellten und sehr stark ausgeprägten Einfluß der isotopischen Verdünnung auf die Wirksamkeit von DTPA im obigen Sinne zu deuten, wenig überzeugend. Überdies sollte sich auch die Abnahme der Chelateffektivität, falls sie durch das relevante Verhältnis der Konzentrationen bedingt wäre, sich in allen Organen mehr oder weniger gleichmäßig manifestieren. Unsere Versuche zeigen jedoch, daß dies nicht der Fall ist, indem die Abhängigkeit der DTPA-Effektivität von der Trägerdosis sich nur in den Organen manifestiert, in denen die isotopische Verdünnung zu einer erhöhten Ablagerung des Radionuklids führt.

Plausibler hingegen erscheint uns eine Erklärung, welche von den für die Änderung des Verteilungsmusters isotopisch verdünnter Radionuklide verantwortlichen Faktoren ausgeht. Eine Verteilung, die durch eine besonders hohe Konzentration in Leber, Milz, Knochenmark und Lunge charakterisiert ist, wird als sog. retikuloendoteliales Verteilungsmuster bezeichnet, das in der Regel dann zu beob-

achten ist, wenn die Stoffe im Blut in unlöslicher oder kolloidaler Form vorliegen. Bezüglich der zu dieser Frage vorliegenden experimentellen Untersuchungen verweisen wir auf die Ausführungen bei Catsch (1956) sowie Stockinger (1953).

Die Annahme, daß bei intravenöser Injektion von Trägercer bzw. -yttrium unlösliche oder kolloidale Partikel gebildet werden, erscheint durchaus begründet, wenn man sich die relativ sehr niedrigen Löslichkeitsprodukte der Ionen der Lanthaniden und Yttrium einerseits und körpereigenen Anionen andererseits (z.B.  $\text{OH}^-$  oder  $\text{PO}_4^{3-}$ ) vor Augen hält; sie liegen, wie der Zusammenstellung von Sillén und Martell (1964) zu entnehmen ist, in der Größenordnung von  $10^{-20}$  bis  $10^{-30}$ . Für den speziellen Fall von  $\text{Y}^{3+}$  konnte von Egawa et al. (1964) in in vitro-Untersuchungen gezeigt werden, daß es das Phosphation ist, welches für das kolloidale Verhalten von  $\text{Y}^{3+}$  im Blutplasma im wesentlichen verantwortlich ist.

Geht man somit davon aus, daß es die Bildung von kolloidalen Partikeln ist, die das charakteristische Verteilungsmuster der Radionuklide bei isotopischer Verdünnung bedingt, so erhebt sich die Frage, inwieweit dies einen Einfluß auf die Wirksamkeit von DTPA ausüben könnte. Die Frage der Solubilisierung kolloidaler oder unlöslicher Metallassoziante durch Chelatbildner wurde von Heller und Catsch (1959) eingehend diskutiert. Die Überlegungen dieser Autoren gehen davon aus, daß ein Metallion dann als Niederschlag ausfällt, sobald der pM-Wert einer Lösung kleiner wird als er nach dem Löslichkeitsprodukt definiert ist. Steigt nun infolge Zugabe eines Chelatbildners der pM der überstehenden Lösung, so löst sich der Niederschlag wegen der Verschiebung des Gleichgewichts auf, wobei natürlich der Bruchteil des solubilisierten Metalls durch die Konzentration des Chelatbildners bedingt ist. Grundsätzlich sollten somit Chelatbildner durchaus in der Lage sein, Metallpräzipitate bzw. -Kolloide in Lösung zu bringen; dies gilt insbesondere dann, wenn der Ligand, wie in unserem Fall, im Überschuß zu dem Metall vorliegt.

Auf der anderen Seite konnten Schubert und Fried (1962) in in vitro-Versuchen mit Thorium zeigen, daß die Solubilisierung der sich sehr schnell vernetzenden Thoriumhydroxyde einen relativ sehr träge verlaufenden Prozess darstellt. Wir wissen jedoch durch die Untersuchungen von Foreman (1960), Harmuth-Hoene et al. (1966) sowie Stevens et al. (1962), daß die Chelationen der DTPA und ihr verwandter synthetischer Polyaminocarboxylsäuren relativ sehr schnell (mit einer biologischen Halbwertszeit von 20 - 40 Minuten) aus dem Körper mit dem Urin ausgeschieden werden. Es ist deshalb ohne weiteres verständlich, daß ein solcher, den Organismus sehr schnell verlassender Chelatbildner nicht, zumindest aber in nur schwachem Maße in der Lage sein wird, nennenswertere Mengen eines in kolloidaler Form vorliegenden Radionuklids zu solubilisieren und zur Ausscheidung zu bringen.

Zugunsten dieser Vorstellung kann auch folgender Befund angeführt werden: Catsch und Lê (1957) sowie Moskalev (1963b) zeigten, daß die Verteilung von trägerfreiem  $^{144}\text{Ce}$  vom pH der injizierten Lösung abhängt, indem die Retention des Nuklids in Leber und Milz mit steigendem pH der Lösung zunimmt, im Skelett und Nieren dagegen entsprechend kleiner wird. Es kann somit auch für den Fall des trägerfreien Radiocers angenommen werden, daß im höheren pH-Bereich sog. Radiokolloide gebildet werden: Geht man also davon aus, daß ein gewisser Bruchteil des trägerfreien  $^{144}\text{Ce}$  bei höherem pH als Radiokolloid vorliegt und die für kolloidale Partikel charakteristische retikuloendoteliale Verteilung zeigt, so müßte nach dem oben Gesagten auch eine Abhängigkeit der Chelateffektivität (bei nachträglicher Verabreichung) vom pH der injizierten Lösung erwartet werden. Tatsächlich ist dies, wie die Untersuchungen von Moskalev (1963b) mit  $^{144}\text{Ce}$  und Äthylendiamintetraessigsäure zeigen, auch der Fall.

Eine weitere Prüfungsmöglichkeit für die von uns postulierte Hypothese ergibt sich durch die Versuchsreihe, bei der das isotopisch verdünnte  $^{144}\text{Ce}$  mit einem leichten Überschuß an Natriumcitrat injiziert wurde. Natriumcitrat ist bekanntlich in der Lage, die Ionen der Lanthanide zu chelieren, wenn auch die Stabilität der Assoziate nicht besonders hoch ist (vgl. hierzu Sillén und Martell (1964)). Es war somit zu prüfen, ob die Verabfolgung von  $\text{Ce}^{3+}$  in Form eines (wenn auch schwachen) Chelats die Bildung unlöslicher bzw. kolloidaler Partikel im Blutplasma verhindern, d.h. zu einer schwächeren Ausprägung des retikuloendotelialen Verteilungsmusters und zu einer entsprechend höheren Wirksamkeit von DTPA führen würde. Unsere Versuche zeigten tatsächlich, daß das Verteilungsmuster bei gleichzeitiger Verabfolgung von Natriumcitrat sich in der erwarteten Richtung ändert, indem die Organe des RES, d.h. Leber, Milz und Lungen, weniger  $^{144}\text{Ce}$  retenieren als bei Abwesenheit von Citrat. Dieser Effekt erreicht zwar fast durchgehend statistische Signifikanz, doch kann auf der anderen Seite auch nicht übersehen werden, daß er - im großen und ganzen betrachtet - doch relativ schwach ist. Offenbar ist die Stabilität des Cer-Citrat-Komplexes nicht ausreichend hoch, um mit den endogenen Anionen um  $\text{Ce}^{3+}$  erfolgreich konkurrieren zu können. Da der Citrateffekt zugegebenermaßen nur sehr schwach ist, ist es auch verständlich, daß die erwartete Wechselwirkung zwischen Citrat und DTPA (im Sinne einer erhöhten DTPA-Wirksamkeit) experimentell nicht verifiziert werden konnte.

Die Annahme, daß in dem von uns untersuchten Fall nach dem oben Gesagten der physiko-chemische Zustand des Radiometalls und nicht seine Dosis als solche den relevanten Faktor darstellt, steht in guter Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Schubert et al. (1961) sowie Lindenbaum et al. (1962), denen zufolge die Wirksamkeit von DTPA bei der Mobilisierung von  $^{239}\text{Pu}$  in monomerer Form eindeutig höher ist, als wenn die gleiche Dosis von  $^{239}\text{Pu}$  in einer polymeren Form inkorporiert wurde.

Abschließend sollte jedoch nachdrücklich betont werden, daß die von uns erhobenen Befunde nur für den speziellen Fall von Radiocer und Radioyttrium Gültigkeit haben. Es ist zwar wahrscheinlich, daß auch andere Metallionen, die zu hydrolytischen Reaktionen tendieren, in analoger Weise reagieren werden. Doch sind auch Fälle beschrieben worden, bei denen die isotopische Verdünnung des Radionuklids nicht nur zu keiner Verschlechterung der Chelateffektivität, sondern sogar zu einer erhöhten Wirksamkeit führt. Die Untersuchungen von Nigrović (1963) an  $^{203}\text{Hg}$  wurden bereits in der Einleitung zitiert. Es sei hier weiterhin auf die Untersuchungen von Catsch (1962c) hingewiesen, in denen gezeigt wurde, daß bei Inkorporation von Radiostrontium die Verabreichung geeigneter Chelatbildner bei gleichzeitigem Zusatz äquimolarer stabiler Strontiummengen zu einer potenzierten Chelateffektivität führt.

Was die sich aus unseren Befunden zu der praktischen Frage der Therapie der Radionuklidinkorporation im speziellen Fall von Radiocer und Radioyttrium ergebenden Folgerungen betrifft, so liegen sie auf der Hand: Falls bei Inkorporation die besagten Radionuklide in relativ niedriger spezifischer Aktivität oder in einer von vornherein unlöslichen Form vorliegen, so sollte man an die therapeutische Anwendung von Chelatbildner - mögen sie auch im Falle der trägerfreien Nuklide überaus wirksam sein - keine allzu großen Hoffnungen knüpfen.

#### E. Zusammenfassung

1) Es wurde der Einfluß von isotopischem Träger auf die Verteilung von Radiocer ( $^{144}\text{Ce}$ ) und Radioyttrium ( $^{91}\text{Y}$ ) im Organismus der Ratte untersucht.

2) Die isotopische Verdünnung erhöht die Retention beider Nuklide in Leber, Milz, Lungen und Knochenmark und verlangsamt ihre Ausscheidung aus diesen Organen. Die Ablagerung im Knochen dagegen ist vermindert.



3) Die Dekorporation beider Radionuklide durch den Chelatbildner Diäthylentriaminpentaessigsäure wird durch Trägerzusatz beeinträchtigt.

4) Der unter 2) und 3) umrissene Sachverhalt wird mit der Bildung unlöslicher bzw. kolloidaler Radionuklidverbindungen im physiologischen Milieu gedeutet.

F. Schrifttum

- Anderson, C.E., B. Miller, C.L. Yarbrow and G.C. Kyker:  
Fed. Proc. 18, 181 (1959)
- Castellino, N., P. Nizza et A. Aeberhardt: Int. J. Rad.  
Biol. 5, 379 (1962)
- Catsch, A.: Naturwiss. 43, 242 (1956)
- Catsch, A.: Strahlentherapie 114, 565 (1961)
- Catsch, A.: Arzneimitt.-Forsch. 12, 924 (1962a)
- Catsch, A.: Health Phys. 8, 725 (1962b)
- Catsch, A.: Atomkernenergie 7, 65 (1962c)
- Catsch, A.: Radioactive Metal Mobilization in Medicine.  
Ch. C. Tomas, Springfield, Ill., 1964
- Catsch, A. und H. Kiefer: *Experientia* 17, 22 (1961)
- Catsch, A. und D.Kh. Lê: Strahlentherapie 104, 494 (1957)
- Catsch, A., D.Kh. Lê und H. Melchinger: Strahlentherapie  
106, 606 (1958)
- Catsch, A. und G.P. Tocchini-Valentini: Strahlentherapie  
116, 426 (1961)
- Egawa, J., W.F. Neuman and R. Gaudner: Rad. Res. 23, 503  
(1964)
- Foreman, H.: In: Metal-Binding in Medicine, p. 82, J.P.  
Lippincott, Philadelphia & Montreal 1960
- Fried, J.F. and J. Schubert: Rad. Res. 15, 227 (1961)
- Gensicke, F. und E. Spode: Z. Nat.forsch. 16b, 170 (1961)
- Graca, J.G., E.L. Garst and W.E. Lowry: Arch. Industr.  
Health 15, 9 (1957)
- Graca, J.G., F.C. Davison and J.B. Feavel: Arch. Environm.  
Health 5, 437 (1962)
- Haley, T.J.: J. Pharm. Sci. 5, 663 (1965)

- Harmuth-Hoene, A.E., A. Catsch, V. Nigrović and F. Bohne:  
Int. J. Rad. Biol. 1966, im Druck
- Heller, H.-J. und A. Catsch: Strahlentherapie 109, 464  
(1959)
- Kyker, G.C.: In: "Mineral Metabolism", vol. 2/B, p. 499,  
Academic Press, London & New York 1962
- Lindenbaum, A., J.F. Markley and M.W. Rosenthal: Health  
Phys. 8, 695 (1962)
- Moskalev, Yu.I.: In: Raspredeleniye, Biologicheskoye  
Deystviye i Migratsia Radioaktivnykh Izotopov, p. 154,  
Medgis, Moskau 1961a
- Moskalev, Yu.I.: ibidem, p. 159, 1961b
- Nigrović, V.: Arzneimitt.-Forsch. 13, 787 (1963)
- Schmautz, E.: Strahlentherapie 123, 267 (1964)
- Schubert, J. and J.F. Fried: Nature 185, 551 (1960)
- Schubert, J., J.F. Fried, M.W. Rosenthal and A. Lindenbaum:  
Rad. Res. 15, 220 (1961)
- Semenov, D.I.: Trud. Inst. Biol., UFAN, UdSSR: 9, 4 (1957)
- Sillén, L.G. and A.E. Martell: Stability Constants of  
Metal-Ion Complexes. Chemical Society, London 1964
- Snyder, F., E.A. Cress and G.C. Kyker: J. Lipid Res. 1,  
125 (1959)
- Spode, E. und F. Gensicke: Z. Nat.forsch. 16b, 684 (1961)
- Stevens, E., B. Rosoff, M. Weiner and H. Spencer: Proc.  
Soc. exp. Biol., N.Y. 111, 235 (1962)
- Stockinger, H.E.: Nucleonics 11, 24 (1953)

G. Abbildungen und Tabellen

Tabelle 1  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt des Knochenmarks (100 mg Frischgewicht) bei isotopischer Verdünnung. Einfache Standardfehler.

Tag	2	8	16	22	32
% der Dosis	$0,22 \pm 0,018$	$0,23 \pm 0,032$	$0,20 \pm 0,014$	$0,18 \pm 0,041$	$0,18 \pm 0,021$

Tabelle 2 Ergebnisse der Regressionsanalyse für die  $^{144}\text{Ce}$ -Versuchsreihe.

t = Prüffunktion, F = Varianzverhältnis, P = Signifikanzwahrscheinlichkeit.

Organ	trägerfrei				mit Träger			
	linear		nichtlinear		linear		nichtlinear	
	t	P	F	P	t	P	F	P
Leber	14,0	$< 10^{-4}$	1,79	0,1-0,2	14,4	$< 10^{-4}$	1,53	$> 0,2$
Milz	0,84	0,40	2,95	0,05	2,72	0,015	1,20	$> 0,2$
Niere	16,0	$< 10^{-4}$	6,38	0,001-0,01	1,94	0,060	$< 1$	$> 0,2$
Lunge	9,96	$< 10^{-4}$	1,80	0,1-0,2	12,2	$< 10^{-4}$	13,1	$< 0,001$
Skelett	2,48	0,012	$< 1$	$> 0,2$	3,73	0,001	2,11	0,1-0,2
Diaphyse	0,72	0,47	1,57	$> 0,2$	1,18	0,25	2,61	0,05-0,1
Meta- u. Epiphyse	1,23	0,24	$< 1$	$> 0,2$	1,41	0,16	1,24	$> 0,2$

Tabelle 3 Ergebnisse der Varianzanalyse für die  $^{144}\text{Ce}$ -Versuchsreihe.

T = Trägereffekt, Ch = frühe DTPA-Behandlung, Z = zeitliche Abnahme des  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalts,

t = Prüffunktion, P = Signifikanzwahrscheinlichkeit. Wegen weiterer Einzelheiten s. Text.

Organ	T		Z		Ch		T - Z		T - Ch		Z - Ch		T - Ch - Z	
	t	P	t	P	t	P	t	P	t	P	t	P	t	P
Leber	25,4	$<10^{-4}$	16,2	$<10^{-4}$	13,2	$<10^{-4}$	8,1	$<10^{-4}$	10,4	$<10^{-4}$	0,27	0,78	0,27	0,78
Milz	29,9	$<10^{-4}$	2,83	0,008	4,43	0,003	0,97	0,32	0,31	0,75	1,62	0,13	1,22	0,22
Niere	5,50	$<10^{-4}$	7,64	$<10^{-4}$	2,42	0,024	1,90	0,06	1,20	0,23	0,57	0,57	0,60	0,55
Lunge	19,2	$<10^{-4}$	10,3	$<10^{-4}$	3,76	0,006	1,54	0,14	2,57	0,012	0,39	0,70	0,71	0,48
Skelett	1,53	0,14	2,24	0,031	7,97	$<10^{-4}$	1,01	0,32	3,02	0,003	1,22	0,22	1,09	0,28
Diaphyse	5,21	$<10^{-4}$	1,77	0,090	6,35	$<10^{-4}$	1,31	0,20	0,90	0,37	< 1	0,47	0,94	0,34
Meta- u. Epiphyse	1,02	0,32	1,41	0,18	7,39	$<10^{-4}$	0,48	0,63	3,59	0,008	1,01	0,32	0,68	0,50

Tabelle 4 Ergebnisse der Varianzanalyse für die  $^{144}\text{Ce}$ -Versuchsreihe.

T = Trägereffekt. B = Beginn der DTPA-Behandlung. Z = zeitliche Abnahme des  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalts.

t = Prüffunktion. P = Signifikanzwahrscheinlichkeit. Wegen weiterer Einzelheiten s. Text.

Organ	T		B		Z		T - B		T - Z		B - Z		T - B - Z	
	t	P	t	P	t	P	t	P	t	P	t	P	t	P
Leber	18,7	$<10^{-4}$	4,73	$<10^{-4}$	0,25	0,80	1,61	0,12	1,80	0,070	0,40	0,69	1,58	0,070
Milz	0,88	0,38	3,42	0,0013	3,09	0,0035	0,73	0,46	0,32	0,75	0,93	0,36	2,40	0,020
Niere	2,67	0,011	0,42	0,68	0,39	0,70	0,53	0,60	< 1	0,75	1,25	0,21	0,74	0,46
Lunge	5,04	$<10^{-4}$	2,06	0,030	0,12	0,90	0,97	0,33	0,38	0,70	1,64	0,10	3,00	0,0043
Skelett	4,99	$<10^{-4}$	1,54	0,14	1,72	0,059	1,07	0,29	0,95	0,34	0,55	0,58	0,50	0,62
Diaphyse	2,53	0,015	3,27	0,0020	0,63	0,53	0,95	0,34	0,56	0,58	0,060	0,95	0,84	0,40
Meta- u. Epiphyse	3,66	0,00058	1,19	0,24	1,32	0,20	1,73	0,085	0,64	0,52	0,20	0,84	0,15	0,88



Tabelle 5  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Organe (in % der Dosis) nach i.v. Verabreichung von  $1,35 \mu\text{Mol CeCl}_3$  (A) bzw.  $1,35 \mu\text{Mol CeCl}_3 + 1,48 \mu\text{Mol Natriumcitrat}$  (B).

	T a g							
	2.		8.				16.	
	A	B	A	B	A (DTPA 2.,4.,6.Tag)	B	A	B
Leber	66,3	64,1	57,0	54,5	46,9	39,3	45,5	46,4
Milz	4,11	2,64	4,11	2,96	3,01	1,94	3,37	2,58
Niere	0,62	0,58	0,60	0,59	0,61	0,43	0,55	0,66
Lunge	0,63	0,35	0,27	0,20	0,24	0,18	0,19	0,17
Skelett	9,91	10,1	12,5	13,8	10,4	10,4	14,0	14,2
Diaphyse	0,11	0,099	0,15	0,18	0,12	0,13	0,15	0,16
Epi-, Metaphyse	0,28	0,29	0,34	0,41	0,28	0,30	0,33	0,42

Tabelle 6 Ergebnisse der Varianzanalyse für die Citrat-Versuchsreihe.

Organ	DTPA		Citrat		DTPA-Citrat	
	t	P	t	P	t	P
Leber	7,70	$<10^{-4}$	3,24	0,0040	2,01	0,060
Milz	2,78	0,012	2,92	0,0085	0,44	0,66
Niere	1,28	0,22	1,43	0,17	1,25	0,23
Lunge	2,18	0,0042	2,80	0,011	1,13	0,27
Skelett	4,79	$<10^{-4}$	1,06	0,30	1,16	0,26
Diaphyse	5,11	$<10^{-4}$	2,44	0,024	0,88	0,33
Meta- u. Epiphyse	3,33	0,0035	1,76	0,09	0,81	0,33

Tabelle 7  $^{91}\text{Y}$ -Gehalt des Knochenmarks (100 mg Frischgewicht) bei isotopischer Verdünnung. Einfache Standardfehler.

Tag	2	8	16	22	32
% der Dosis	$0,24 \pm 0,012$	$0,28 \pm 0,030$	$0,28 \pm 0,025$	$0,29 \pm 0,011$	$0,32 \pm 0,027$

Tabelle 8 Ergebnisse der Regressionsanalyse für die <sup>91</sup>Y-Versuchsreihe. t = Prüffunktion, F = Varianzverhältnis, P = Signifikanzwahrscheinlichkeit.

Organ	trägerfrei				mit Träger			
	linear		nichtlinear		linear		nichtlinear	
	t	P	F	P	t	P	F	P
Leber	28,0	<0,0002	44,2	<0,001	9,87	<0,0002	5,66	0,001-0,01
Milz	0,58	0,56	< 1	>0,2	2,49	0,023	< 1	> 0,2
Niere	10,5	<0,0002	4,31	0,01-0,05	9,19	<0,0002	4,92	0,001-0,01
Lunge	9,67	<0,0002	2,56	0,05-0,1	10,2	<0,0002	5,00	0,001-0,01
Skelett	1,48	0,15	< 1	>0,2	9,34	<0,0002	2,72	0,05 -0,1
Diaphyse	2,14	0,04	< 1	>0,2	4,83	<0,0002	< 1	> 0,2
Meta-, Epiphyse	3,11	0,005	< 1	>0,2	10,1	<0,0002	3,74	0,01 -0,05

Tabelle 9 Ergebnisse der Varianzanalyse für die  $^{91}\text{Y}$ -Versuchsreihe.

T = Trägereffekt. Ch = frühe DTPA-Behandlung. Z = zeitliche Abnahme des  $^{91}\text{Y}$ -Gehalts.

t = Prüffunktion. P = Signifikanzwahrscheinlichkeit. Wegen weiterer Einzelheiten s. Text.

Organ	T		Z		Ch		T - Z		T - Ch		Z - Ch		T - Ch - Z	
	t	P	t	P	t	P	t	P	t	P	t	P	t	P
Leber	37,8	$<10^{-4}$	21,8	$<10^{-4}$	14,1	$<10^{-4}$	12,1	$<10^{-4}$	11,2	$<10^{-4}$	1,43	0,15	1,68	0,09
Milz	31,4	$<10^{-4}$	0,053	0,96	1,27	0,20	1,25	0,21	1,19	0,24	1,98	0,05	0,51	0,60
Niere	14,3	$<10^{-4}$	3,89	0,0003	10,2	$<10^{-4}$	14,7	$<10^{-4}$	5,65	$<10^{-4}$	4,03	0,0002	3,29	0,002
Lunge	27,8	$<10^{-4}$	3,16	0,0027	1,76	0,08	11,5	$<10^{-4}$	3,76	0,0005	1,33	0,18	0,15	0,88
Skelett	71,2	$<10^{-4}$	14,1	$<10^{-4}$	13,1	$<10^{-4}$	16,9	$<10^{-4}$	7,45	$<10^{-4}$	2,56	0,01	1,01	0,32
Diaphyse	20,5	$<10^{-4}$	3,54	0,0009	2,91	0,005	3,30	0,002	0,711	0,54	2,83	0,007	0,32	0,76
Meta- u. Epiphyse	46,3	$<10^{-4}$	5,31	$<10^{-4}$	8,41	$<10^{-4}$	12,0	$<10^{-4}$	3,27	0,002	2,79	0,008	0,15	0,86

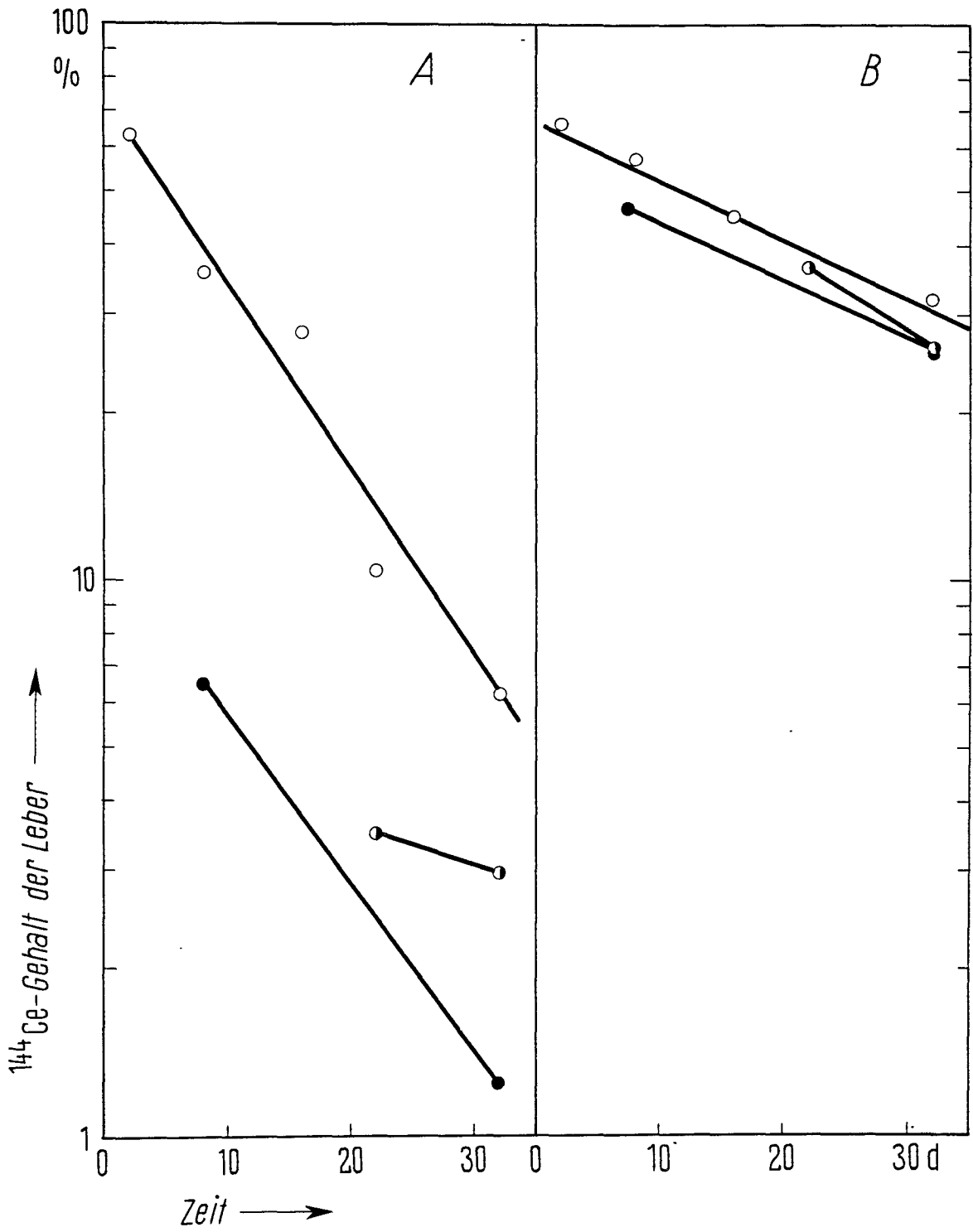
Tabelle 10 Ergebnisse der Varianzanalyse für die  $^{91}\text{Y}$ -Versuchsreihe.

T = Trägereffekt. B = Beginn der DTPA-Behandlung. Z = zeitliche Abnahme des  $^{91}\text{Y}$ -Gehalts.

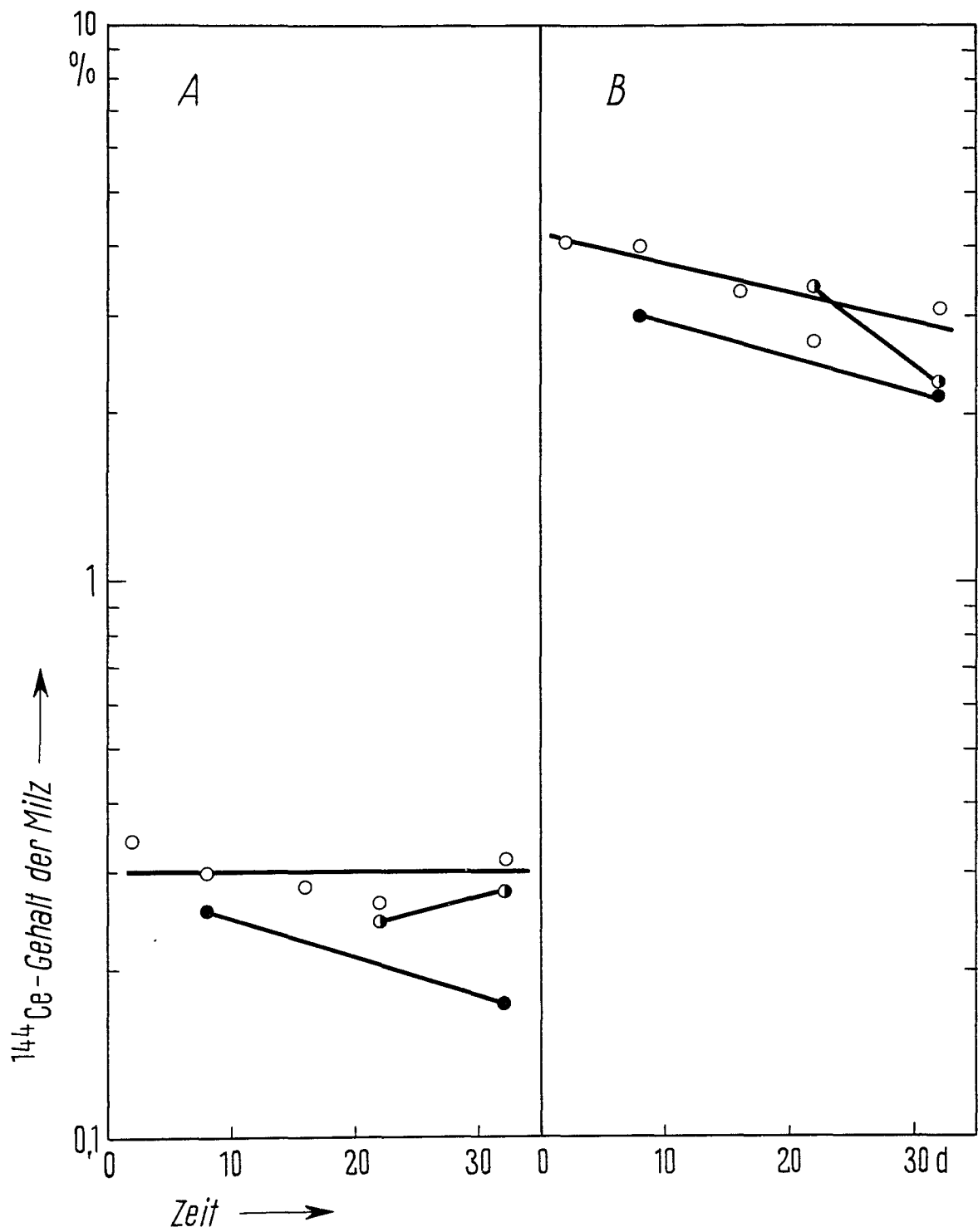
t = Prüffunktion. P = Signifikanzwahrscheinlichkeit. Wegen weiterer Einzelheiten s. Text.

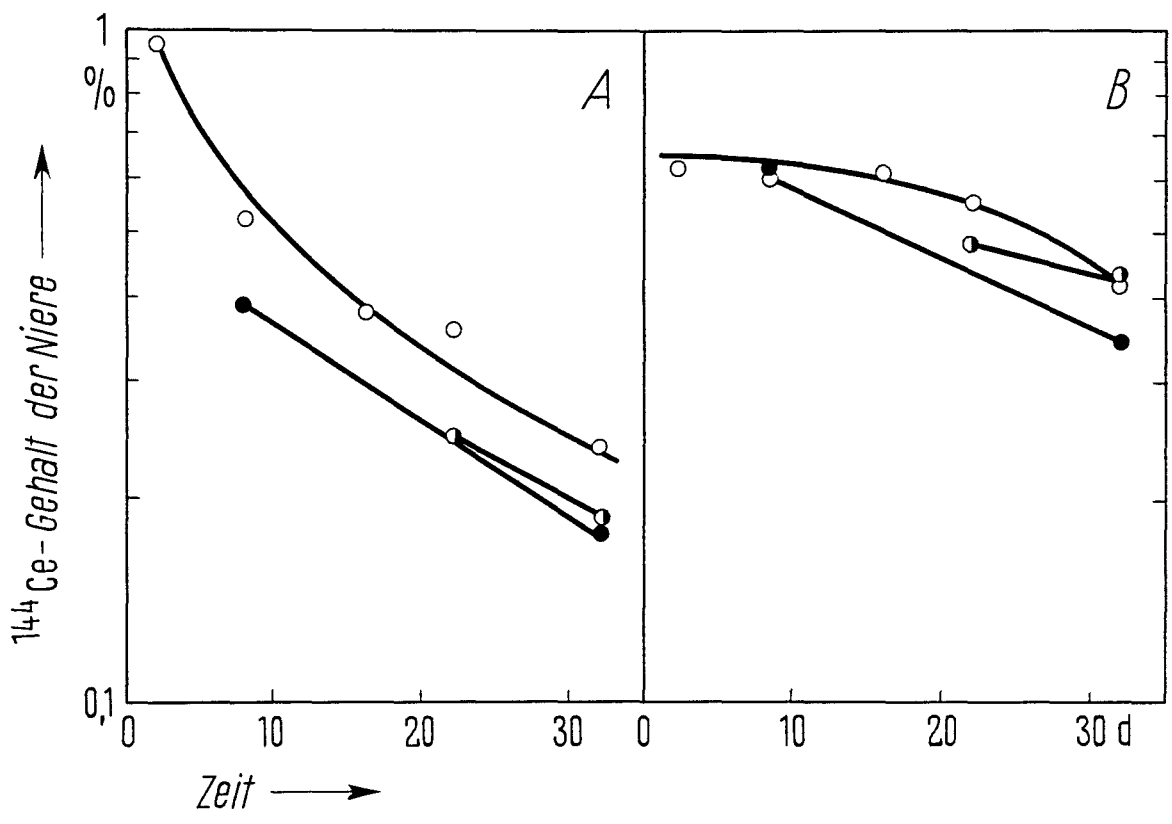
Organ	T		B		Z		T - B		T - Z		B - Z		T - B - Z	
	t	P	t	P	t	P	t	P	t	P	t	P	t	P
Leber	8,54	$<10^{-4}$	3,13	0,003	2,39	0,020	0,93	0,36	0,55	0,58	1,66	0,099	0,81	0,42
Milz	2,07	0,04	1,26	0,21	1,16	0,25	0,54	0,59	1,15	0,25	0,60	0,55	0,98	0,32
Niere	11,45	$<10^{-4}$	3,19	0,0025	5,33	$<10^{-4}$	0,92	0,47	4,73	$<10^{-4}$	1,01	0,32	1,12	0,26
Lunge	5,03	$<10^{-4}$	1,56	0,12	1,20	0,23	0,66	0,51	0,68	0,50	0,23	0,82	0,79	0,49
Skelett	5,25	$<10^{-4}$	2,59	0,012	1,09	0,28	1,30	0,19	2,49	0,016	0,94	0,34	0,36	0,72
Diaphyse	1,33	0,18	1,37	0,17	0,31	0,76	0,32	0,75	0,54	0,59	0,061	0,95	0,85	0,40
Meta- u. Epiphyse	3,12	0,003	2,08	0,045	2,13	0,033	2,91	0,005	0,88	0,38	2,51	0,016	1,02	0,31

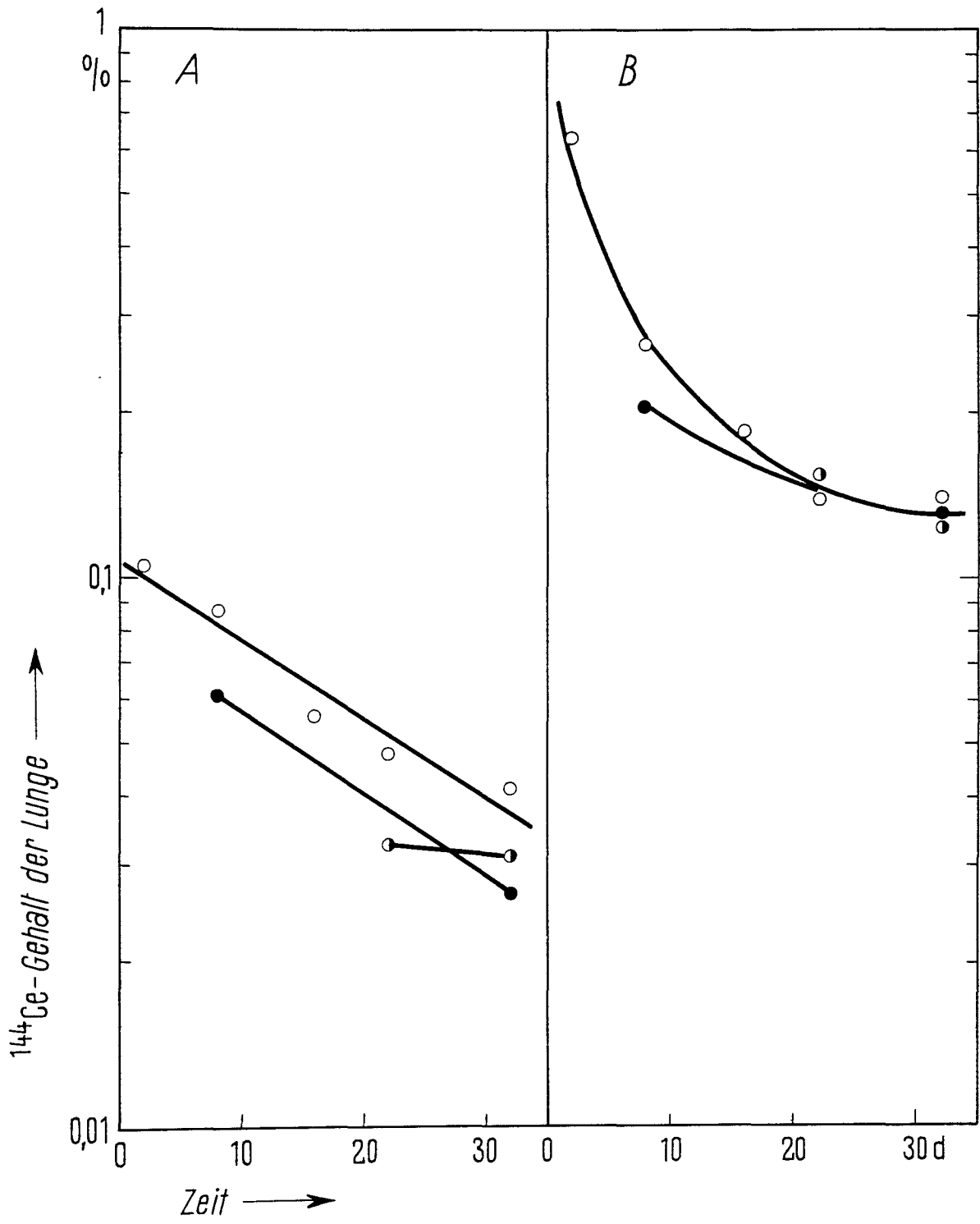
Abb. 1 - 7:  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Organe in % der Dosis.  
A = trägerfrei, B = Träger  
o Kontrolle, ● DTPA am 2., 4. und 6. Tag.  
● DTPA am 16., 18. und 20. Tag.

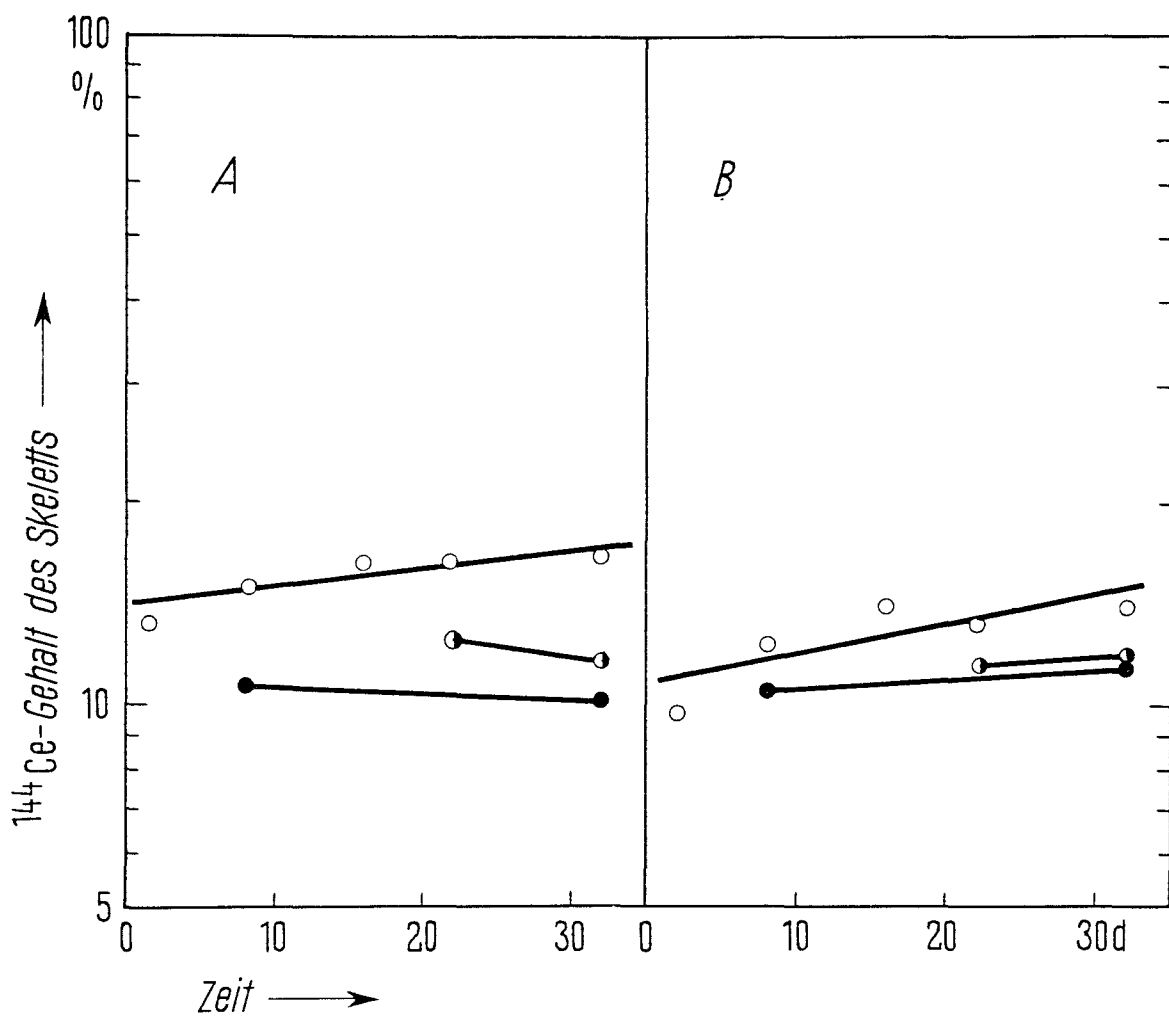


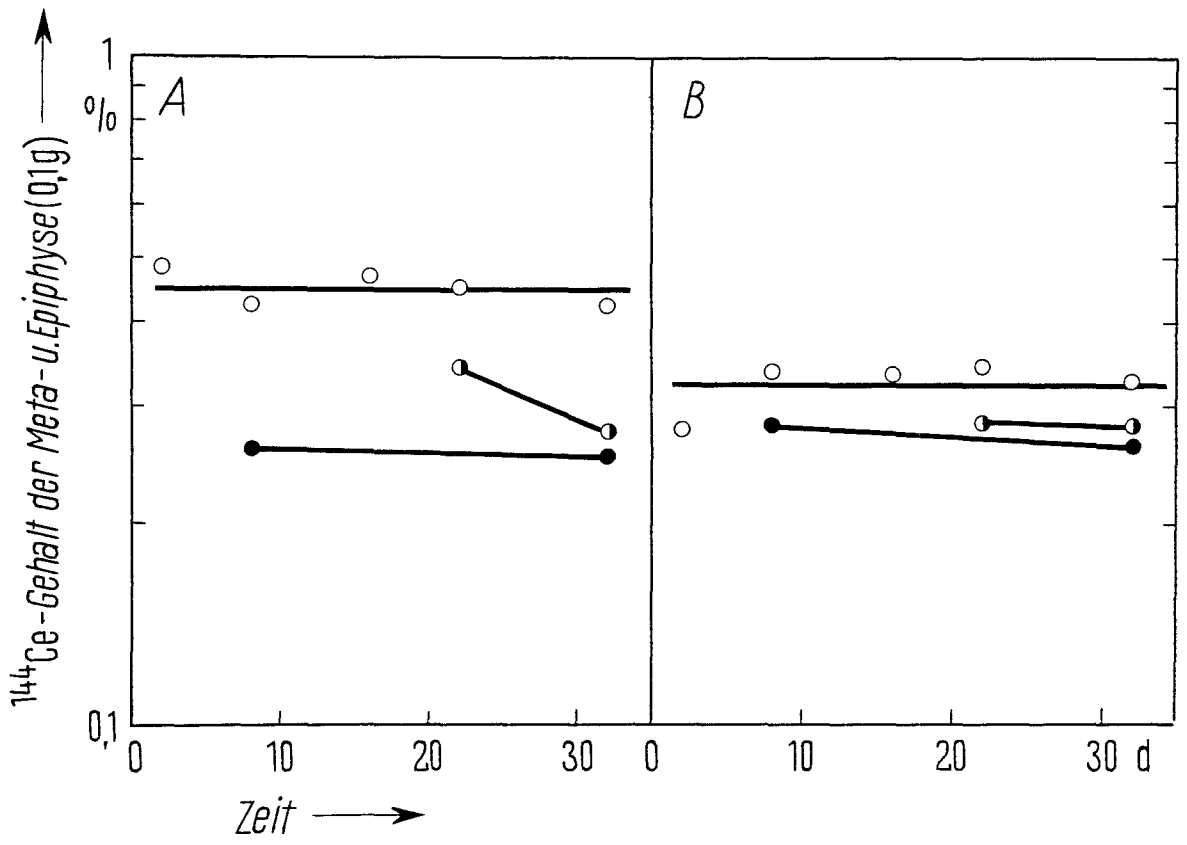












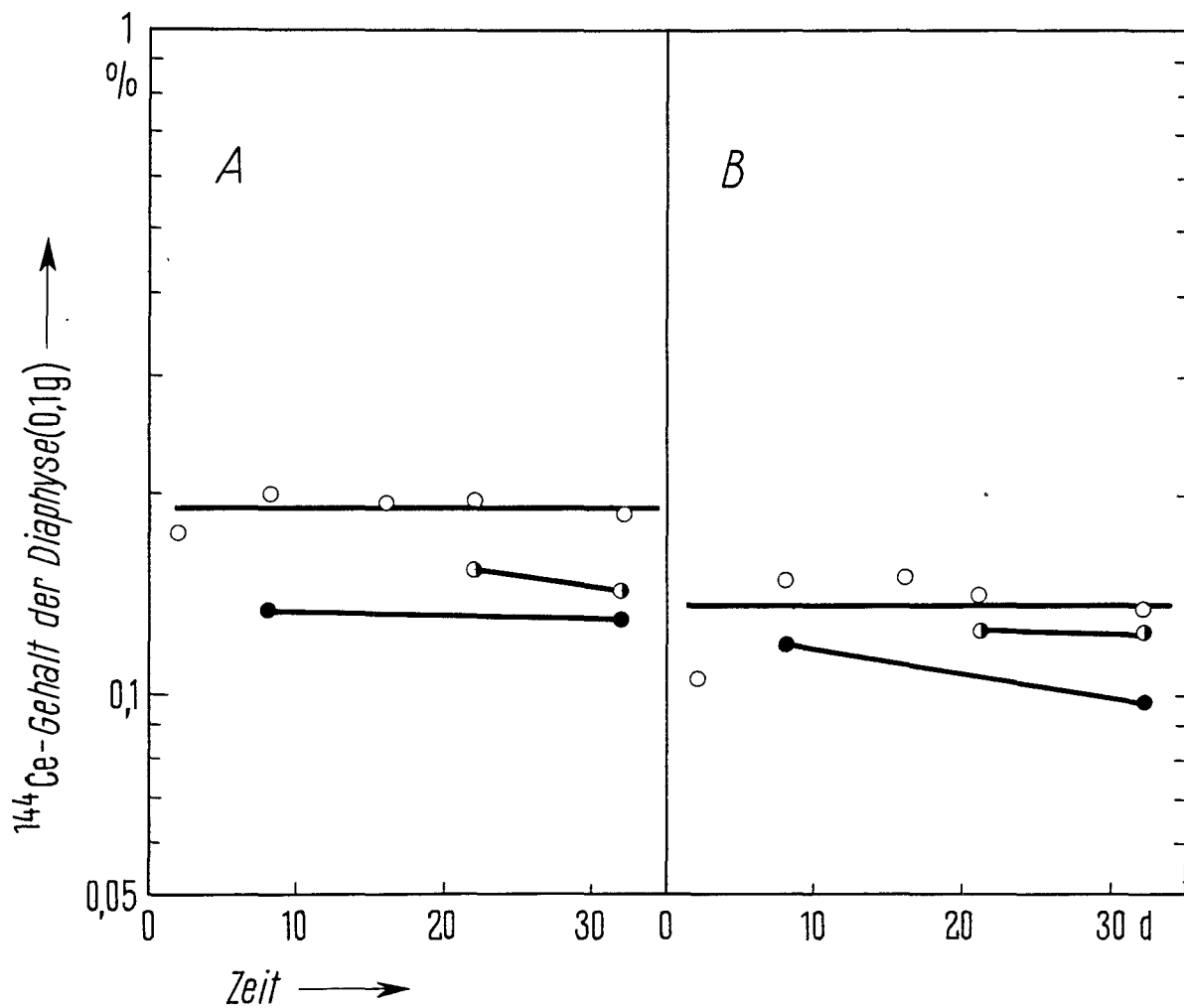


Abb. 8 - 14:  $^{91}\text{Y}$ -Gehalt der Organe in % der Dosis.  
A = trägerfrei, B = Träger  
○ Kontrolle, ● DTPA am 2., 4. und 6. Tag.  
◐ DTPA am 16., 18. und 20. Tag.

