

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM**

**KARLSRUHE**

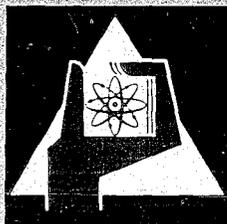
Juli 1968

KFK 785

Institut für Strahlenbiologie

Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß  
von Chelaten auf den Stoffwechsel von Radiozink

I. Weber



GESELLSCHAFT FÜR KERNFORSCHUNG M. B. H.

KARLSRUHE



Kernforschungszentrum Karlsruhe

Juli 1968

KFK 785

Institut für Strahlenbiologie

Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß  
von Chelaten auf den Stoffwechsel von Radiozink

Ingrid Weber

Gesellschaft für Kernforschung m.b.H., Karlsruhe



## Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Material und Methode	4
Ergebnisse	9
Diskussion	15
Zusammenfassung	20
Literaturverzeichnis	22
Tabellen und Abbildungen	25

## Einleitung

Zink, ein Metall der 2. Nebengruppe des periodischen Systems, geht mit geeigneten Liganden Komplexverbindungen ein. Die Koordinationszahl des  $Zn^{2+}$  ist dabei in der Regel 4. Vorwiegend als Komplex kommt Zn im Organismus vor, wobei die Bindung durch Sulfhydryl- und Imidazolgruppen besonders stabil ist (WEITZEL, 1956; SUND, 1965). Der Körpergehalt beim Menschen entspricht, wenn man vom Blut absieht, dem Eisengehalt und übertrifft diesen in manchen Geweben beträchtlich. Besonders zinkreich sind folgende, für den Gesamtorganismus ausnehmend wichtigen Organe: 1. Die Langerhans'schen Inseln des Pankreas mit 500 - 1000  $\gamma$  Zink/g Frischgewebe, gegenüber 30  $\gamma$  im exokrinen Pankreas (25 - 45  $\gamma$  entspricht der Konzentration in den meisten Geweben) und 2. die Hypophyse. Darüber hinaus sind Auge und Prostata zinkreich. Der Gesamtzinkgehalt beim Menschen beträgt 1,4 - 2,3 g/70 kg. So ist die Bezeichnung "Spurenmittel" nicht ganz gerechtfertigt, z.B. im Vergleich zu Kupfer mit 0,081 - 0,23 g/70 kg (WEITZEL, 1956; SUND, 1965; VALLEE, 1959).  $Zn^{2+}$  ist ein Cofaktor zahlreicher Enzyme. Zinkmangel führt zu charakteristischen Mangelerscheinungen, die sich vor allem als krankhafte Haut- und Schleimhautveränderungen und/oder Funktionseinschränkung der männlichen Keimdrüsen manifestieren (VALLEE, 1959; POND, 1965; FOLLIS, 1966; PRASAD, 1966 u.a.).

Zinkvergiftungen (VALLEE, 1959; POND, 1965; van REEN, 1966) sind durch Aufnahme von Zinkstaub und Zinksalzen in den Magen-Darmtrakt, durch Inhalation oder Hautkontakt möglich. Beim Menschen führt p.o. aufgenommenes Zink in Mengen von 225 - 450 mg zu akuten Erscheinungen, z.B. Magenkrämpfen, Nausea, Durchfall und Fieber. Quelle des  $Zn^{2+}$  sind u.a. Kochgeschirr oder Konservendosen. Eingeatmeter Zinkstaub führt zu "Metall-Dampf-Fieber" oder "Zink-Schütteln". Durch Experimente an Ratten ist

bekannt, daß chronischer Zinküberschuß (mehr als 0,5 - 1 % der Nahrung über 3 - 5 Wochen) vor allem zu verzögertem Wachstum, Störungen des Kupferstoffwechsels mit Anaemie als Folge, zu Leberzirrhose und Störungen des Calciumstoffwechsels führt.

Die Zinkausscheidung (VALLEE, 1959) erfolgt vorwiegend mit den Faeces durch den Pankreassaft und die Galle. Der geringe mit dem Urin ausgeschiedene Anteil ist weitgehend konstant; die erhöhte Zinkausscheidung nach Zinküberschuß geschieht nur durch die Faeces. Intravenös appliziertes ionogenes  $Zn^{2+}$  ist relativ toxisch ( $> 4$  mg/kg), wobei die Symptome (Herzrhythmusstörungen) denjenigen einer Kaliumvergiftung gleichen und sehr akut verlaufen. Die Aufnahme toxischer  $Zn^{2+}$ -Mengen direkt in das Blut ist praktisch bedeutungslos. Die Möglichkeit, daß  $Zn^{2+}$  z.B. durch Schnittverletzungen direkt in das Blut gelangt, ist aber dann zu beachten, wenn es sich um Radiozink handelt. Prinzipiell wird bei einer Radiozinkvergiftung, auf welchem Wege auch immer sie eintritt, die Frage nach der beschleunigten Ausscheidung des Nuklids akut.

Das praktisch wichtigste Radioisotop, das  $^{65}\text{Zn}$ , entsteht durch die Reaktion von Neutronen mit stabilem Zink. Die physikalische Halbwertszeit beträgt 245 Tage; es zerfällt unter Emission von energiearmen  $\beta^+$ -Teilchen und zu 49 % von  $\gamma$ -Strahlen (1,11 MeV) (SCHMEISER, 1963). Das  $^{65}\text{Zn}$  ist zu einem beträchtlichen Prozentsatz an der radioaktiven Verseuchung der Biosphäre durch thermonukleare Testexplosionen beteiligt (BALLOU und THOMPSON, 1961). Da auch bei experimenteller Verwendung des Isotops Unfälle mit Inkorporierung eintreten können, besteht die Notwendigkeit, die Möglichkeiten einer beschleunigten Ausscheidung zu untersuchen. Die Verweilzeit des Nuklids im Körper ist relativ lang. Darüber hinaus hat es eine besondere Affinität zum Knochen, die zum Teil damit zusammenhängt, daß es eine wahrscheinlich spezifische, wenn auch noch unergründete Funktion beim Calcifizierungsprozeß besitzt

(HAUMONT und McLEAN, 1966). Wegen der langsamen Eliminierung von  $^{65}\text{Zn}$  aus dem Skelett beträgt die biologische Halbwertszeit des Nuklids, auf den Gesamtkörper bezogen, über 300 Tage (BALLOU und THOMPSON, 1961; GILBERT und TAYLOR, 1956; RICHMOND et al., 1962).

Der allgemeinen Fragestellung, wie eine erhöhte Metallausscheidung zu erreichen ist, wurde mit Erfolg eine komplex-chemische Betrachtungsweise zugrunde gelegt. Zur Lösung des Problems, wie die Retention toxischer Metallionen im Organismus verhindert bzw. wieder rückgängig gemacht werden kann, wurden die Ergebnisse der Komplexchemie übernommen. Die erste Erfahrung war, daß das Äthylendiamintetraacetat (ÄDTA) mit vielen Metallionen stabile und wasserlösliche Komplexe bildet und im Urin eine erhöhte Ausscheidung von  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$  u.a. Schwermetallen bewirkt. ÄDTA ist metabolisch weitgehend inert und schien zunächst auch in großem Dosisbereich ungiftig zu sein. Die Stabilität eines Komplexes hängt u.a. vom Verhältnis der Anzahl der metalleigenen Koordinationsstellen zu der Zahl der Ligandenatome (der sog. "Zähnigkeit") des Chelatbildners ab; weiterhin von der Größe der Ringe und von der Affinität des Metallions zu bestimmten Ligandenatomen. Zink bevorzugt besonders Schwefel und Stickstoff, d.h. es bildet besonders stabile Komplexe mit S und N als Elektronen-Donatoratomen.

Es wurden zahlreiche von der ÄDTA abgeleitete Chelatbildner synthetisiert, die weitgehend die theoretischen, wenn auch nicht immer die therapeutischen Erwartungen erfüllten. Im Abschnitt Material und Methode sind die in dieser Arbeit untersuchten Chelatbildner unter den erwähnten Gesichtspunkten zusammengestellt.

Die verstärkte Ausscheidung von Zink mit dem Urin nach Verabfolgung von ÄDTA wurde mehrfach beschrieben (MILLAR et al., 1954; TARUI, 1960; CANDURA et al., 1960; TEISINGER et al., 1958; PERRY und PERRY, 1959; BRAHMANANDAM et

al., 1965; HAVLÍČEK, 1967), wobei festgestellt wurde, daß diese Erhöhung z.T. auf einer Verminderung der faecalen Ausscheidung beruht ("Umschaltung" der Ausscheidung (HAVLÍČEK, 1967)). Andere Chelatbildner, wie z.B. Oxin und 2-Methyloxin u.a. haben ebenfalls einen Einfluß auf Zink im Organismus, jedoch modifizieren sie vor allem die Organverteilung von  $^{65}\text{Zn}$  (BRAHMANANDAM et al., 1965). Spezielle Untersuchungen über die Ausscheidung von  $^{65}\text{Zn}$  beim Menschen wurden auch mit dem chemisch dem ÄDTA eng verwandten Diäthylentriaminpentaacetat (DTPA) durchgeführt (SPENCER et al., 1966).

Von großem Interesse ist die Frage nach den Mechanismen der Mobilisierung von  $\text{Zn}^{2+}$  oder der herabgesetzten Zn-Retention durch die Organe. Zink liegt intrazellulär in Form relativ stabiler Komplexe vor (WEITZEL, 1956). Andererseits ist bekannt, daß ÄDTA und DTPA Zellmembranen in relativ geringem Maße permeieren (FOREMAN et al., 1953, 1960; BOHNE et al., 1968). Es besteht also die Frage, wie die Chelate das endogene  $\text{Zn}^{2+}$  mobilisieren. Aufgrund der Arbeiten von CATSCH und LÊ (1965, 1966) scheint ausserdem der Isotopenaustausch zwischen Radiozink und endogenem stabilem Zn ein weiterer wesentlicher Faktor zu sein.

In der vorliegenden Arbeit sollten weitere Chelate auf ihre Zn-dekorporierenden Eigenschaften bei der Ratte untersucht werden, unter besonderer Berücksichtigung des Isotopenaustauschs.

#### Material und Methode

Die Versuchstiere waren Rattenmännchen des Heiligenberg-Inzuchtstammes. (Gewicht und Alter s. Legenden der Tabellen.).

Die Tiere waren in Fünfergruppen aufgeteilt und hatten freien Zugang zu Wasser und Futter (Altromin R; Zn-Gehalt:  $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ).

Die  $^{65}\text{Zn}$ -Aktivität pro Tier, die unter Äthernarkose in die Schwanzvene injiziert wurde, war  $\sim 5 \mu\text{Ci}$  von trägerfreiem  $^{65}\text{ZnCl}_2$  (Radiochemical Centre, Amersham), gelöst in 0,5 ml  $\text{H}_2\text{O}$  bei  $\text{pH} \sim 2,5$ . Die isotopische Verdünnung erfolgte mittels  $\text{ZnCl}_2$  (Versuch mit  $100 \mu\text{mol Zn}^{2+}$ ) oder Zn-Acetat (Versuche mit 1 und  $8 \mu\text{mol Zn}^{2+}$ ).

Die Chelatlösungen hatten einen  $\text{pH}$  von  $\sim 7$ . Je nach Versuchsbedingungen wurden sie zusammen mit  $^{65}\text{Zn}$  i.v. (in 1 ml), unmittelbar nach  $^{65}\text{Zn}$ -Applikation i.p. oder unterschiedliche Zeit nach der  $^{65}\text{Zn}$ -Verabfolgung unter leichter Äthernarkose i.p. (in 2 ml Lösung) injiziert. Die verwendeten Dosen waren 2,5, 25, 50, 100 oder 250  $\mu\text{mol}$  pro Tier.

Untersucht wurden folgende Organe: Blut, Skelett, Hoden, Leber, Muskulatur, Nieren, Pankreas und Prostata. 2 ml Blut wurden aus der Vena cava inferior entnommen. Die Organentnahme erfolgte dann nach Ausbluten der Tiere in Äthernarkose. Die quantitative Präparation des Pankreas ist bei der Ratte recht schwierig, da das Organ im Mesenterium versprengt liegt und in viel Fett eingebettet ist. Es ist praktisch nie die Gewähr gegeben, daß bei der Entnahme alle Pankreasteile erfaßt sind, und entsprechend groß ist der Fehler. Auch die Prostata ist nur selten vollständig zu erfassen, was auch hier zu einer großen Fehlerbreite führt. Die Gesamtblutaktivität wurde unter der Annahme berechnet, daß die Masse des Gesamtbluts 8 % des Körpergewichtes beträgt; für die Muskulatur wurde 45 % des Körpergewichtes angenommen, wobei wir von der  $^{65}\text{Zn}$ -Aktivität eines Quadriceps ausgingen. Die Gesamtaktivität des Skeletts wurde unter der Annahme berechnet, daß 2 Femures 10 % des Skeletts ausmachen.

Die Messung der Radioaktivität der Organe ist wegen der relativ harten  $\gamma$ -Strahlen ohne Gewebeaufarbeitung und ohne Berücksichtigung der Selbstabsorption möglich. Um die radioaktive Verschmutzung der Objektbehälter zu umgehen, steckten

wir die Gewebe in kleine, leicht herstellbare PVC-Tüten, was sich für schnelles Arbeiten sehr gut bewährt hat. Es ist bei der Messung darauf zu achten, daß das durch den Detektor vorgegebene effektiv meßbare Volumen eingehalten wird. Man muß darum umfangreiche Organe, wie die Leber, zerteilen bzw. relativ lange und sperrige, wie den Femur, zerbrechen. Zur Messung benutzten wir einen NaJ(Tl)-Bohrlochkristall.

Die Organaktivität wurde zunächst in % der Dosis ausgedrückt. Dazu benutzten wir bei jedem Versuch ein Aliquot der Injektionslösung als Standard, der zusammen mit den Gewebeproben gemessen wurde und eine Berücksichtigung des radioaktiven Zerfalls des Nuklids erübrigte. Nach logarithmischer Transformation der Werte wurden die Kontrollgruppen einer Versuchsanordnung auf Homogenität geprüft, die Mittelwerte und deren Standardfehler berechnet. Für den Effektivitätsquotienten (EQ = % der Kontrolle) als Maß der Wirksamkeit der Chelatbildner

$$\left( \frac{\text{Metallgehalt eines Organes mit Ligand}}{\text{Metallgehalt eines Organes ohne Ligand}} \times 100 \right)$$

berechneten wir die Standardfehler und 95 %-Mutungsbereiche. Der Standardfehler von EQ ist der Standardfehler der Differenz der logarithmierten Mittelwerte.

Die geprüften Chelatbildner waren:

1. Äthylendiamintetraacetat (ÄDTA)
2. Diäthylentriaminpentaacetat (DTPA)
3. Triäthylentetraaminhexaacetat (TTHA)
4. 2:2'-Bis[di(carboxymethyl)amino]diäthyläther (BADÄ)
5. 1:2-Bis[di(carboxymethyl)aminoäthoxy]äthan (BAÄ)
6. 2:2'-Bis[di(carboxymethyl)amino]diäthylsulfid (BADS)
7. 1:2-Bis[2-di(carboxymethyl)aminoäthylthio]äthan (BATÄ)

Die schwefelhaltigen Polyaminopolycarbonsäuren sind in Bezug auf Zink besonders interessant, da dieses Metallion eine ausgesprochene Affinität zu Schwefel hat. Besonders

reaktiv wäre dabei erwartungsgemäß der Sulfhydrylschwefel, wie bei dem

8. Mercaptoäthyliminodiacetat (MÄIDA).

Vom schlecht wasserlöslichen 2:3-Dimercaptopropanol (BAL) leitet sich der folgende, aufgrund einer Sulfosäuregruppe wasserlösliche Chelatbildner ab, die

9. 2:3-Dimercaptopropanolsulfosäure (DMPS).

Folgende Chelatbildner mit Cyclohexanringen wurden untersucht:

10. trans-1:2-Cyclohexandiamintetraacetat (CDTA)

11. 2-( $\beta$ -Aminoäthoxy)cyclohexyltetraamintetraacetat (ACATA).

Eine Sonderstellung nimmt das

12. D-Penicillamin (PA)

ein. Es ist vor allem wegen seiner geringen Toxizität und hohen enteralen Resorption von Interesse.

Die Chelatbildner 1. - 8., 10. und 11. lagen, wenn nicht anders angegeben, als NaCa-Verbindungen vor.

Im einzelnen wurden die folgenden Versuche durchgeführt:

I. Gleichzeitige i.v. Applikation von Nuklid und Ca-Chelaten im Überschuß:

1. 55 Tiere (einschließlich 3 Kontrollgruppen); gleichzeitige Injektion von  $^{65}\text{Zn}$  und  $50 \mu\text{mol}$  der Chelate, deren Stabilitätskonstanten mit Zn bekannt waren (ÄDTA, DTPA, TTHA, BADÄ, BADS, MÄIDA, CDTA, PA). Sektion 3 Tage später.

II. Applikation von  $^{65}\text{Zn}$ -markierten Zn-Chelaten. Um mit Sicherheit freies  $\text{Zn}^{2+}$  zu vermeiden, wurden die Chelatbildner mit einem geringen Überschuß ( $\sim 10\%$ ) eingewogen.

2. 20 Tiere (einschließlich 1 Kontrollgruppe);  $1 \mu\text{mol}$  der Zn-Chelate der ÄDTA, DTPA und CDTA. Sektion 3 Tage später.

3. 55 Tiere (einschließlich 3 Kontrollgruppen); Injektion von 8  $\mu\text{mol}$  der Zn-Chelate der  $\text{ÄDTA}$ ,  $\text{DTPA}$ ,  $\text{TTHA}$ ,  $\text{BADÄ}$ ,  $\text{BADS}$ ,  $\text{MÄIDA}$ ,  $\text{CDTA}$  und  $\text{PA}$ . Sektion 3 Tage später.

4. 15 Tiere (keine Kontrolle); Injektion von 100  $\mu\text{mol}$  der Zn-Chelate der  $\text{ÄDTA}$ ,  $\text{DTPA}$  und  $\text{CDTA}$ . Sektion 3 Tage später.

### III. Zeitabhängigkeit der Effektivität der Chelate.

5. 105 Tiere (einschließlich 9 Kontrollgruppen); unmittelbar nach 65-Zn-Applikation Injektion von 250  $\mu\text{mol}$  der Ca-Chelate von  $\text{ÄDTA}$ ,  $\text{DTPA}$ ,  $\text{TTHA}$ ,  $\text{BADÄ}$ ,  $\text{BAÄ}$ ,  $\text{BADS}$ ,  $\text{BATÄ}$ ,  $\text{MÄIDA}$ ,  $\text{DMPS}$ ,  $\text{CDTA}$ ,  $\text{ACATA}$  und  $\text{PA}$ . Sektion 3 Tage später.

6. 30 Tiere (einschließlich 3 Kontrollgruppen); unmittelbar nach 65-Zn-Applikation Injektion von 2,5 bzw. 25  $\mu\text{mol}$  Ca-Chelat von  $\text{DTPA}$  und  $\text{BADS}$ . Sektion 3 Tage später.

7. 55 Tiere (einschließlich 3 Kontrollgruppen); 3 Tage nach 65-Zn-Applikation Injektion von 250  $\mu\text{mol}$  der Ca-Chelate von  $\text{ÄDTA}$ ,  $\text{DTPA}$ ,  $\text{TTHA}$ ,  $\text{BADÄ}$ ,  $\text{BADS}$ ,  $\text{MÄIDA}$ ,  $\text{CDTA}$  und  $\text{PA}$ . Sektion 3 Tage später.

8. 32 Tiere (einschließlich 1 Kontrollgruppe); am 2., 4., 6., 8. und 10. Tag nach 65-Zn-Applikation Injektionen von je 100  $\mu\text{mol}$  der Ca-Chelate von  $\text{ÄDTA}$ ,  $\text{DTPA}$  und  $\text{CDTA}$ . Sektion am 12. Tag.

9. 32 Tiere (einschließlich 1 Kontrollgruppe); am 12., 14., 16., 18. und 20. Tag nach 65-Zn-Applikation Injektionen von je 100  $\mu\text{mol}$  der Ca-Chelate von  $\text{ÄDTA}$ ,  $\text{DTPA}$  und  $\text{CDTA}$ . Sektion am 22. Tag.

10. 32 Tiere (einschließlich 1 Kontrollgruppe); am 32., 34., 36., 38. und 40. Tag nach 65-Zn-Applikation Injektionen von je 100  $\mu\text{mol}$  der Ca-Chelate von  $\text{ÄDTA}$ ,  $\text{DTPA}$  und  $\text{CDTA}$ . Sektion am 42. Tag.

#### IV. Zeitabhängigkeit der Effektivität von Zn-Chelaten.

11. 32 Tiere (einschließlich 1 Kontrollgruppe); am 2., 4., 6., 8. und 10. Tag nach 65-Zn-Applikation Injektionen von je 100  $\mu\text{mol}$  der Zn-Chelate von ÄDTA, DTPA und CDTA. Sektion am 12. Tag.

12. 32 Tiere (einschließlich 1 Kontrollgruppe); am 12., 14., 16., 18. und 20. Tag nach 65-Zn-Applikation Injektionen von je 100  $\mu\text{mol}$  der Zn-Chelate von ÄDTA, DTPA und CDTA. Sektion am 22. Tag.

13. 32 Tiere (einschließlich 1 Kontrollgruppe); am 32., 34., 36., 38. und 40. Tag nach 65-Zn-Applikation Injektionen von je 100  $\mu\text{mol}$  der Zn-Chelate von ÄDTA, DTPA und CDTA. Sektion am 42. Tag.

#### Ergebnisse

Aus den Kontrollen zu den Chelatprüfungen lassen sich die Organverteilung von trägerfreiem 65-Zn und ihre Zeitabhängigkeit in einem Zeitraum von 3 bis 42 Tagen entnehmen (Tab. 1, Abb. 1 - 8).

Die Kurven von Leber, Nieren und Pankreas zeigen einen weitgehend ähnlichen multiexponentiellen Verlauf. Die Kurve der Muskulatur verläuft flacher. Sehr ähnlich wie in der Muskulatur verhält sich 65-Zn im Blut. Völlig von den vorgenannten Organen abweichende Ausscheidungskurven zeigen Prostata, Hoden und Skelett. Bei Hoden und Skelett scheint eine stärkere 65-Zn-Retention zwischen 3. und 6. Tag vorzuliegen. Das Verhalten von  $\text{Zn}^{2+}$  in diesem Zeitraum ist möglicherweise physiologisch zu interpretieren. Die Tiere, die die 6-Tagewerte repräsentieren, waren leichter und jünger als die übrigen. Obwohl die Tiere geschlechtsreif waren, war doch vielleicht noch ein gewisses Wachstum, auch des Skeletts, möglich. Die schon erwähnte Funktion von  $\text{Zn}^{2+}$  beim Verknöcherungsprozeß (S. 2) könnte dann die starke Retention erklären, die in der Darstellung eine Akkumulierung des 65-Zn innerhalb der Zeitspanne vom

3. bis 6. Tag und dann erst eine Abnahme vortauscht. Eine altersabhängige gastrointestinale Resorption von  $^{65}\text{-Zn}$  teilten auch BALLOU und THOMPSON (1961) mit: 19 Tage alte Ratten haben die höchste Aufnahme im Femur, verglichen mit 14 und 26 Tage alten Tieren (vergl. auch STRAIN et al., 1964). Auch das weitere Verhalten des  $^{65}\text{-Zn}$  im Skelett kann aus den genannten Gründen nur mit Vorsicht interpretiert werden. Praktisch gesehen, müssen solche Ergebnisse hingenommen werden, denn es ist schwer, ideal einheitliches Tiermaterial in größerem Umfang zur Verfügung zu haben. Unterschiede in der geschlechtlichen Ausreifung könnten auch für den Kurvenverlauf bei Hoden und Prostata verantwortlich sein. Aufgrund der Arbeiten von SAITO et al. (1967) wäre man versucht zu spekulieren, daß auf die starke Spermio-genese relativ jung pubertierender Tiere die große Zn-Affinität der Hoden zurückzuführen ist und daß in Abhängigkeit davon der Prostata-Zn-Gehalt niedrig ist oder die Akkumulierung von  $\text{Zn}^{2+}$  in der Prostata ebenfalls altersabhängig ist und erst bei älteren Tieren eintritt.

$^{65}\text{-Zn}$  weist im Skelett die längste Verweilzeit auf (vgl. auch BALLOU und THOMPSON, 1961 u.a.), während aus Muskulatur, Blut, Hoden und Prostata  $^{65}\text{-Zn}$  schneller eliminiert wird. Vergleicht man die Werte unserer Untersuchungen mit Daten aus der Literatur, so ergibt sich, soweit vergleichbar, z.T. gute Übereinstimmung (BALLOU und THOMPSON, 1961; STRAIN et al., 1964; GILBERT und TAYLOR, 1956; KINNAMON und BUNCE, 1965).

Die Prüfung des Einflusses der isotopischen Verdünnung auf die Retention von  $^{65}\text{-Zn}$  ist nur in einem begrenzten Dosisbereich möglich. Da die für die Ratte zu 50 % akut-toxische Dosis von i.v. appliziertem, ionisiertem Zink bei ca.  $16 \mu\text{mol}$  liegt (FRANZ, 1962; CAUJOLLE et al., 1964), untersuchten wir nur zwei Trägerdosen: 1 und  $8 \mu\text{mol}$ . Über die Ergebnisse orientiert Tab. 2.  $1 \mu\text{mol}$  Träger ergibt das gleiche Verteilungsmuster wie träger-freies  $^{65}\text{-Zn}$ , während  $8 \mu\text{mol}$  (mit Ausnahme im Skelett)

die  $^{65}\text{Zn}$ -Retention geringfügig herabsetzt. Nach CATSCH und LÉ (1966), BALLOU (1961), KINNAMON und BUNCE (1965), BRAHMANANDAM et al. (1965) führt isotopische Verdünnung zu einer verstärkten Ausscheidung von  $^{65}\text{Zn}$ , die sich in unserem Versuch in der geringeren Retention in den sog. weichen Organen widerspiegelt. Hieraus ist auf eine Homeostase des Zn-Pools zu schließen (vergl. auch KINNAMON und BUNCE, 1965). Diese betrifft aber nicht das Skelett. Hieraus ergibt sich entweder, daß die größere Zn-Menge des Knochens biologisch irrelevant ist oder daß die "Zn-Schwelle" des Knochens höher liegt als in anderen Organen, weil er physiologisch als Depot fungieren muß, so daß er "Überschuß" aufnimmt. Bei  $1\ \mu\text{mol}$  Träger tritt der homeostatische Mechanismus anscheinend noch nicht in Wirkung. So resultiert eine  $^{65}\text{Zn}$ -Retention, die derjenigen von trägerfreiem  $^{65}\text{Zn}$  fast genau entspricht.

Die Wirksamkeit gleichzeitig mit  $^{65}\text{Zn}$  injizierter Ca-Chelate ( $50\ \mu\text{mol}$ ) ist in Tab. 3 zusammengestellt. Nahezu gleich wirksam in der Herabsetzung der Retention von  $^{65}\text{Zn}$  (ausgedrückt in % der Kontrolle) sind DTPA, TTHA und CDTA. Um rund einen Faktor 2 bis 3 weniger wirksam sind ÄDTA und BADS. BADÄ und MÄIDA setzen die Retention von  $^{65}\text{Zn}$  nur um etwa 60 % des Kontrollwertes herab. PA hat nur eine geringe Wirkung, wobei der fehlende Effekt im Skelett von besonderer Bedeutung ist.

Tabelle 4 gibt die Ergebnisse der Versuchsreihe wieder, in der verschiedene Zn-Chelate, markiert mit  $^{65}\text{Zn}$  und in einer Dosis von  $8\ \mu\text{mol}$ , intravenös injiziert wurden. Die hierbei beobachtete  $^{65}\text{Zn}$ -Retention ist - im großen und ganzen betrachtet - der bei dem vorangehenden Versuch (Tab. 3) beobachteten vergleichbar. Wir müssen uns jedoch dabei im klaren sein, daß ein solcher Vergleich insofern nicht zulässig ist, als nicht vergleichbare Versuchsbedingungen vorliegen: In dem ersten Versuch wurde trägerfreies  $^{65}\text{Zn}$  mit großem Überschuß der Ca-Chelate injiziert,

in der vorliegenden Versuchsreihe  $Zn^{2+}$  und Chelatbildner in annähernd äquimolarem Verhältnis. Ein Vergleich der Wirksamkeit der verschiedenen Chelatbildner ist jedoch in einer anderen Richtung möglich, und zwar indem man die unterschiedliche Wirksamkeit der verschiedenen Chelatbildner, die weiter oben zu der groben Klassifizierung der Chelatbildner nach Maßgabe ihrer Wirksamkeit führte, in analoger Weise für den gegebenen Versuch prüft. Hierbei ergeben sich gewisse Unterschiede: Während bei Überschuß von Ca-Chelaten DTPA, TTHA und CDTA eine starke und praktisch identische Wirksamkeit zeigten, ist CDTA im Falle der Zn-Chelate eindeutig allen anderen Chelatbildnern überlegen. TTHA und DTPA sind, wie auch in der ersten Versuchsanordnung, etwa gleich stark wirksam; auffallend jedoch ist, daß ÄDTA, das im ersten Versuch eindeutig eine höhere 65-Zn-Retention ergab, hier praktisch die gleiche Retention wie bei den vorstehend erwähnten Chelatbildnern zeigt. Der Unterschied zwischen BADS und BADÄ, der im Falle eines Überschusses von Ca-Chelaten deutlich war, ist hier ebenfalls verschwunden, indem BADS praktisch die gleiche 65-Zn-Retention wie BADÄ und MÄIDA ergibt. PA ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen des vorangehenden Versuchs praktisch ineffektiv.

Die Aufgabe der nächsten Versuchsreihe war es, die Abhängigkeit der 65-Zn-Retention in den einzelnen Organen in Abhängigkeit von der Dosis der Zn-Chelate zu prüfen, wobei wir uns auf die drei interessanten Verbindungen beschränkten, und zwar ÄDTA, DTPA und CDTA. Die Ergebnisse dieses Versuchs sind in den Abb. 9 bis 16 wiedergegeben. Zunächst ist festzustellen, daß DTPA sich insofern andersartig verhält, als die Dosisabhängigkeit in allen Organen wesentlich stärker ausgeprägt ist als im Falle von ÄDTA und CDTA. Was die beiden letzteren Chelatbildner betrifft, so ist die 65-Zn-Retention in allen Organen durchgehend niedriger als im Falle des ÄDTA. Die unterschiedliche Art in der Dosisabhängigkeit bewirkt, daß im Falle der

niedrigsten Dosis von 1  $\mu\text{mol}$  DTPA in allen Organen eine höhere Zn-Retention als ÄDTA ergibt und daß dieser Unterschied mit zunehmender Dosis kleiner wird, um bei der höchsten Dosis von 100  $\mu\text{mol}$  umgekehrte Verhältnisse zu ergeben, d.h. geringere 65-Zn-Retention im Falle von DTPA im Vergleich zu ÄDTA. Trotz der steileren Dosisabhängigkeit im Falle des DTPA ist jedoch festzuhalten, daß in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Tab. 4 CDTA auch bei der höchsten Dosis in den meisten Organen eine höhere Wirksamkeit als DTPA aufweist.

Die nachträgliche Verabfolgung von Ca-Chelaten hat einen deutlichen Einfluß auf ihre Wirksamkeit. Bei Applikation unmittelbar nach der 65-Zn-Injektion (nach ca. 2 Minuten) sind alle Chelate weniger wirksam als bei gleichzeitiger Injektion (Tab. 5). Auffallend ist jedoch, daß die Abnahme der Wirksamkeit bei den verschiedenen Chelatbildnern unterschiedlich stark ist. Bei nachträglicher Applikation ist BADS das (über alle Organe gemittelt) wirksamste Chelat, auch im Vergleich zu DTPA und TTHA. CDTA gehört mit BAÄ und BATÄ zu den unwirksamsten der getesteten Chelatbildner. Etwa gleich wirksam sind MÄIDA und ACATA, gefolgt von ÄDTA, BADÄ, DMPS und PA. Auffallend ist, daß CDTA die Retention durch die Nieren auf über 100 % der Kontrolle erhöht. Die stärkere 65-Zn-Retention der Niere ist zwar bei CDTA besonders ausgeprägt, jedoch liegen die Nierenwerte auch bei den anderen Chelaten (mit Ausnahme der schwefelhaltigen) über dem Durchschnitt der anderen Organe.

Der Vergleich kleinerer Dosen (25 und 2,5  $\mu\text{mol}$ ) von DTPA und BADS bei gleicher Versuchsanordnung (Tab. 6) ergibt eine Abnahme der Effektivität.

Je größer der Zeitraum zwischen der 65-Zn-Inkorporation und Chelatverabfolgung ist, umso größer ist der Effektivitätsverlust. Bei einer Zeitspanne von 3 Tagen ergeben sich folgende Daten (Tab. 7): Im großen und ganzen be-

trachtet, sind alle Chelatbildner unwirksam oder nur schwach wirksam. Ausgeprägtere Unterschiede in der Effektivität der verschiedenen Verbindungen liegen - wenn man von dem absolut unwirksamen PA absieht - sicherlich nicht vor. Was das Verhalten der verschiedenen Organe betrifft, so kann eine gesicherte Mobilisierung von  $^{65}\text{Zn}$  nur für Skelett und Hoden konstatiert werden, während der  $^{65}\text{Zn}$ -Gehalt der anderen Organe unbeeinflusst bleibt und in den Nieren sogar ein im Vergleich zur Kontrolle höherer  $^{65}\text{Zn}$ -Gehalt resultiert.

Im Hinblick auf die äußerst geringe Effektivität einmaliger Chelatdosen war es geboten, die Versuche in der Richtung auszudehnen, daß die Zahl der Dosen auf 5 erweitert wurde, wobei die Applikation nicht täglich, sondern jeden zweiten Tag erfolgte. Der Beginn der Chelatbehandlung war am 2., 12. bzw. am 32. Tag nach der Injektion von  $^{65}\text{Zn}$ . Bei den getesteten Chelatbildnern handelt es sich um ÄDTA, CDTA und DTPA. Da - wie in der Einleitung erwähnt wurde - Hinweise dafür vorliegen, daß durch Isotopenaustausch evtl. mehr  $^{65}\text{Zn}$  als durch Chelierung mobilisiert werden kann, verglichen wir in der vorliegenden Versuchsreihe, deren Ergebnisse in den Tab. 8 bis 10 zusammengestellt sind, die Wirksamkeit der Ca-Chelate mit der von Zn-Chelaten.

Leider ist die Streuung in dieser Versuchsreihe relativ stark, so daß nur folgende Aussagen möglich sind: Die Ca-Chelate scheinen  $^{65}\text{Zn}$  nur aus Skelett und Blut zu mobilisieren, während der  $^{65}\text{Zn}$ -Gehalt der anderen Organe unbeeinflusst bleibt und in den Nieren - in Übereinstimmung mit den Daten der Tab. 7 sogar höher als in der Kontrolle ist.

DTPA zeigt - im großen und ganzen betrachtet - eine etwas höhere Wirksamkeit als CDTA und ÄDTA. Unverkennbar ist schließlich die Abnahme der Effektivität mit fortschreitender Zeit, so daß die Verabfolgung am 32. Tag

praktisch unwirksam ist. Die Zn-Chelate zeigen eine größere <sup>65</sup>Zn-Mobilisation als die Ca-Chelate, wobei die Wirksamkeit sich nicht nur auf Skelett und Blut beschränkt und eine deutliche Dekorporation von <sup>65</sup>Zn auch aus der Leber vorliegt. Hervorzuheben ist, daß die für Ca-Chelate charakteristische Erhöhung des <sup>65</sup>Zn-Gehaltes der Nieren im Falle der Zn-Chelate nicht vorliegt. Zn-DTPA scheint etwas wirksamer als die anderen Zn-Chelate zu sein. Die Zeitabhängigkeit der Effektivität bleibt erhalten.

### Diskussion

Ist die Stabilität eines Zn-Chelates bekannt:

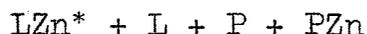
$$K_{ZnL}^{Zn} = \frac{[ZnL]}{[Zn][L]},$$

so sollte die Wirksamkeit in vivo der sog. Effektivitätskonstante E proportional sein (HELLER und CATSCH, 1959). Sie berechnet sich aus der obigen Stabilitätskonstante  $K_{ZnL}^{Zn}$ , der Konzentration des Chelatbildners im physiologischen Verdünnungsvolumen (d.h. im Extrazellulärraum, der mit 20 % des Körpergewichts angenommen wird) der Konzentration und der Stabilitätskonstante des konkurrierenden  $Ca^{2+}$  und der Protonenkonzentration beim physiologischen pH-Wert von 7,4. Werden die Effektivitätsquotienten im doppelt-logarithmischen Koordinatensystem gegen E aufgetragen, so müßten sie angenähert um eine Gerade liegen, da die Wirksamkeit der Chelate eine Funktion von E sein sollte.

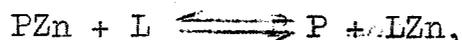
Aus den Abb. 17 - 22 ist zu ersehen, daß bei gleichzeitiger Injektion von <sup>65</sup>Zn und Ca-Chelaten keine Korrelation zwischen Wirksamkeit und effektiver Stabilitätskonstanten vorliegt. Die theoretisch geforderte Korrelation ist nur innerhalb bestimmter Gruppen von Chelatbildnern erfüllt, und zwar 1. CDTA, ÄDTA, PA; 2. BADÄ, BADS, DTPA. Die Abb. 17 - 22 zeigen somit, daß die

Chelatbildner der Gruppe 1. wirksamer als die der Gruppe 2. sind und daß MÄIDA eine erheblich geringere Wirksamkeit zeigt, als aufgrund von E zu erwarten gewesen wäre. Die Gruppen sind in sich insofern homogen, als die Liganden der ersten Gruppe  $\leq 6$ , die der zweiten  $\geq 7$  Ligandenatome besitzen.

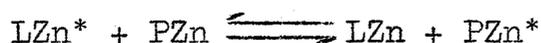
Für die Interpretation dieser Befunde seien zunächst folgende Überlegungen angestellt: Bei der vorliegenden Versuchsanordnung ist  $^{65}\text{-Zn}$  cheliiert ( $\text{LZn}^*$ ), und der Ligand (L) liegt im Überschuß vor. Im Organismus liegen außerdem endogene freie Liganden (P) und Zn-Komplexe vor, also:



Da nach unseren Untersuchungen (Tab. 7) und denen anderer Autoren Ca-Chelate in der Lage sind, endogenes Zn zu mobilisieren, verläuft die Reaktion



genügend hohe E-Werte von LZn vorausgesetzt, nach rechts, und es ist somit nicht möglich, die beobachtete  $^{65}\text{-Zn}$ -Retention in den Abb. 17 - 22 auf eine Abspaltung des cheliierten  $^{65}\text{-Zn}$  zurückzuführen. Diese muß offenbar durch die Reaktion bedingt sein:

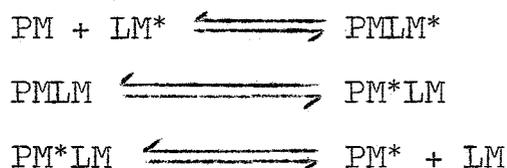


d.h. durch einen Isotopenaustausch, dessen Ausmaß, d.h. das Verhältnis von  $\text{LZn}^*/\text{PZn}^*$  proportional  $\text{LZn}/\text{PZn}$  und somit wiederum E proportional sein sollte.

Da jedoch keine Korrelation zwischen der Effektivität und E vorliegt, muß ein anderer Faktor entscheidend sein, und zwar die Geschwindigkeit des Isotopenaustausches. Höhere  $^{65}\text{-Zn}$ -Retention wie in Gruppe 2. würde eine schneller als in Gruppe 1. verlaufende Austauschreaktion bedeuten.

Die Wirksamkeit der Chelate, die  $^{65}\text{Zn}$ -Retention herabzusetzen, hängt also 1. von der effektiven Stabilitätskonstante und 2. von der Geschwindigkeit des Isotopenaustausches ab.

Zur Stützung dieser Hypothese können die Befunde von JAMMERS (1967) sowie JAMMERS und CATSCH (1967) herangezogen werden, denen zufolge die Austauschprozesse bei einem geringer-zähligen Chelatbildner (ÄDTA) langsamer als bei einem höher-zähligen Chelatbildner (DTPA) verlaufen, da hier der Austausch über sog. gemischte Komplexe schneller erfolgen kann. Das Reaktionsschema würde folgendermaßen aussehen:



Demgegenüber verlaufen Austauschvorgänge im Falle von ÄDTA, das keine gemischte Komplexe bilden kann, langsamer, da über freie Ionen.

Werden die mit  $^{65}\text{Zn}$  markierten Zn-Chelate verabfolgt, so kann die Mobilisation von endogenem Zn durch den geringfügigen Überschuß an freiem Liganden vernachlässigt werden. Weiterhin geht aus den Untersuchungen von HARMUTH-HOENE (1967) hervor, daß - zumindest im Falle von ÄDTA und DTPA - die Abspaltung von cheliertem  $\text{Zn}^{2+}$  zu vernachlässigen ist, so daß die beobachtete Zn-Retention im wesentlichen auf isotopischen Austausch zurückzuführen ist. Da das Verhältnis  $\text{LZn}/\text{PZn}$  in diesem Fall größer als in dem Versuch der Tab. 3 ist, sollte die  $^{65}\text{Zn}$ -Retention dementsprechend geringer sein. Im Falle von DTPA und TTHA, ausgesprochen höher-zähligen Liganden, ist sie jedoch größer, bei den übrigen Chelatbildnern in der gleichen Größenordnung (Tab. 3). Die scheinbar geringere Wirksamkeit von DTPA und TTHA läßt sich zwanglos mit der Annahme erklären, daß die erhöhte LZn-Konzentration die

Bildung der weiter oben postulierten gemischten Komplexe und damit auch die Wahrscheinlichkeit für den Isotopenaustausch begünstigt. Die gleiche Effektivität im Falle der anderen Chelatbildner könnte dagegen als Hinweis dafür angesehen werden, daß die durch die Ca-Chelate mobilisierte Zn-Menge relativ groß ist, was durch die Untersuchungen von HAVLÍČEK (1967) bestätigt wird.

Das exceptionelle Verhalten von DTPA kommt besonders klar bei den niedrigen Dosen zum Ausdruck (vergl. Abb. 17-22).

Von HARMUTH-HOENE (1967) und HAVLÍČEK (1967) wurde zur Erklärung angenommen, daß es bei kleinen DTPA-Dosen im Blut zur Bildung von  $Zn_2$ -DTPA kommt, das mit nur einer negativen Ladung in den Intrazellularraum permeieren könnte. Dadurch stünde für  $Zn_2$ -DTPA ein größerer Zn-Pool mit der größeren Möglichkeit zum Austausch von  $^{65}Zn$  gegen stabiles  $Zn^{2+}$  zur Verfügung. Nach HAVLÍČEK et al. (1968) ist jedoch der Verdünnungsraum für  $1 \mu\text{mol Zn-DTPA}$  der gleiche wie für höhere Dosen. Somit müssen wir zu der Erklärung von JAMMERS und CATSCH (1967) zurückkehren, die bereits weiter oben diskutiert wurde. Die Bildung gemischter Komplexe ist im Hinblick auf die geringe Zn-Konzentration des Blutplasmas bei großen Dosen natürlich zu vernachlässigen.

Gehen wir nun zu den Versuchen über, bei denen die Chelate nachträglich verabfolgt wurden, so ist ein ausgeprägter Effektivitätsverlust festzustellen. Dies gilt auch dann, wenn der Chelatbildner praktisch unmittelbar im Anschluß an  $^{65}Zn$  verabfolgt wird.

Aus Tab. 5 ist die Wirksamkeit der Ca-Chelate zu ersehen, wenn sie unmittelbar nach  $^{65}Zn$ -Injektion i.p. appliziert wurden. Zwar erfolgte die Chelatapplikation sofort nach der  $^{65}Zn$ -Zufuhr, doch muß erst die Resorption der Substanzen aus der Leibeshöhle eintreten. Die Zeit, die zwischen der  $^{65}Zn$ -Verteilung durch das Blut und der

gleichförmigen Verteilung des Chelats im Organismus vergeht, kann auf einige Minuten geschätzt werden, und man muß also annehmen, daß es bereits zur Bindung von  $^{65}\text{-Zn}$  in den Organen gekommen ist. Prinzipiell liegt also  $\text{PZn}^* + \text{L}$  vor.

Im großen und ganzen betrachtet, macht sich der zeitbedingte Verlust bei allen Chelatbildnern in annähernd gleichem Maße bemerkbar. Auffallend in dem Versuch der Tab. 5 ist jedoch, daß BADS im gesamten Dosisbereich eine höhere Wirksamkeit zeigt, als die E-Werte und der Vergleich mit DTPA erwarten lassen. Die Gründe hierfür sowie für die verhältnismäßig hohe Wirksamkeit des sonst unwirksamen PA sind nicht klar.

Je länger die Zeitspanne zwischen  $^{65}\text{-Zn}$ -Inkorporation und Chelat-Zufuhr, umso größer ist der Effektivitätsverlust der Chelate. Werden die Chelate erst 3 Tage nach  $^{65}\text{-Zn}$ -Injektion einmalig verabreicht, ist ein nur geringer Dekorporationseffekt vorhanden, und erst die mehrmalige Applikation führt zu einem etwas stärkeren Effekt. Das zeigen die Versuche 8, 9 und 10. Jeweils  $100 \mu\text{mol Ca-}\ddot{\text{A}}\text{DTA}$ ,  $-\text{DTPA}$  und  $-\text{CDTA}$  wurden insgesamt fünfmal innerhalb von 10 Tagen injiziert. Werden die Tiere am 12. Tag getötet, zeigen die Organe eine stärkere Aktivitätsabnahme als 3 Tage nach  $250 \mu\text{mol}$ , wenn die Inkorporierung 3 Tage vor der Chelatgabe erfolgte. DTPA und CDTA sind dabei wirksamer als  $\ddot{\text{A}}\text{DTA}$ . Die einzige Ausnahme ist die Niere, deren  $^{65}\text{-Zn}$ -Gehalt durchweg über der Kontrolle liegt. 5 Dosen von  $100 \mu\text{mol}$  ebenfalls jeden 2. Tag gegeben, aber erst 12 Tage nach Injektion von  $^{65}\text{-Zn}$ , führen auch noch zur  $^{65}\text{-Zn}$ -Abnahme in den Organen mit Ausnahme der Nieren. Wenn mit den Chelatinjektionen erst am 32. Tag nach Inkorporation begonnen wird, fällt die allgemeine Dekorporationseffektivität wieder ab.

Werden in gleicher Weise Zn-Chelate gegeben, so tritt eine  $^{65}\text{Zn}$ -Abnahme in allen "weichen" Organen und in stärkerem Maße als bei den Ca-Chelaten ein. Eine Ausnahme macht das Skelett. Die Ursache für die stärkere  $^{65}\text{Zn}$ -Dekorporierung ist in Übereinstimmung mit CATSCH und LÉ (1966) darin zu sehen, daß die "austauschbare" Fraktion des Zn-Pools größer als der "mobilisierbare" Bruchteil ist.

Nach Injektion von Ca-Chelaten tritt eine Vermehrung des  $^{65}\text{Zn}$ -Gehaltes in den Nieren ein, die in allen Versuchen deutlich ist, jedoch nach mehrfachen Injektionen ein besonders hohes Ausmaß erreicht. Diese Feststellung entspricht den Befunden von DOOLAN et al. (1967), welche nach wiederholter Injektion hoher Dosen von Ca-ÄDTA und Ca-DTPA einen erhöhten Zn-Gehalt der Nierenrinde finden. Eine Erklärung dieser Befunde kann im Moment nicht gegeben werden. Jedenfalls scheint nach unseren Versuchen weder Isotopenaustausch zwischen  $^{65}\text{Zn}$  und stabilem Zn der Nieren noch eine Abspaltung von  $^{65}\text{Zn}$  mit folgender Retention wahrscheinlich; abgesehen von den Befunden von DOOLAN et al., sprechen vor allem die Ergebnisse der Versuche mit markierten Zn-Chelaten dagegen. Die Zn-Chelate setzen den  $^{65}\text{Zn}$ -Gehalt auch in den Nieren herab.

### Zusammenfassung

In folgenden Versuchsanordnungen wurden an Ratten vergleichend mehrere Chelatbildner auf ihre  $^{65}\text{Zn}$  mobilisierende Wirkung aus Skelett, Leber, Pankreas, Prostata, Hoden, Nieren, Blut und Muskulatur untersucht: 1. Bei gleichzeitiger Applikation von  $^{65}\text{Zn}$  und Ligand im Überschuß zeigte sich eine überlegene Wirksamkeit von Ca-CDTA sowie Ca-TTHA und Ca-DTPA. 2. Applikation von  $^{65}\text{Zn}$  markierten Zn-Chelaten und unterschiedlichen Dosen von Zn-ÄDTA, -DTPA und -CDTA ergab eine erhöhte  $^{65}\text{Zn}$ -Dekorporation durch Isotopenaustausch und eine besonders ausgeprägte dosisabhängige Wirkung von DTPA. 3. Eine einma-

lige nachträgliche Chelat-Injektion hat auf den  $^{65}\text{-Zn}$ -Gehalt der Organe einen umso geringeren Effekt, je später die Chelat-Verabfolgung erfolgt. Die Chelate zeigen dabei, im Vergleich miteinander, z.T. eine andere Wirksamkeit als im 1. Versuch. 4.  $^{65}\text{-Zn}$ -Dekorporation, längere Zeit nach Inkorporation, ist in bemerkenswertem Maße nur durch mehrmalige Chelatzufuhr, besonders von  $\text{Zn}$ -Chelaten zu erzielen.  $\text{Ca}$ -Chelate erhöhen den  $^{65}\text{-Zn}$ -Gehalt der Nieren, was aber nicht auf  $^{65}\text{-Zn}$ -Abspaltung in diesen Organen beruhen kann. 5. Anhand der Kontrollen zu den Versuchen ließ sich der  $^{65}\text{-Zn}$ -Gehalt der Organe über die Zeit und die Retention von isotopisch verdünntem  $^{65}\text{-Zn}$  ermitteln. Isotopische Verdünnung setzt, außer im Skelett, die  $^{65}\text{-Zn}$ -Retention der Organe herab.

Literaturverzeichnis

- BALLOU, J.F. and R.C. THOMPSON (1961)  
Health Phys. 6, 6.
- BOHNE, F., A.-E. HARMUTH-HOENE, K. KÜRZINGER und  
F. HAVLÍČEK (1968)  
Strahlentherapie (im Druck).
- BRAHMANANDAM, S., B. NAGARAJAN, and V.M. SIVARAMAKRISHNAN  
(1965)  
Indian J. exp. Biol. 3, 88.
- CANDURA, F., M. CANDURA, T. VILLA, and S. ESZECHIELI (1960)  
Lav. Umano 12, 402.
- CATSCH, A. and D. Kh. LÊ (1965)  
Experientia 21, 724
- CATSCH, A. und D. Kh. LÊ (1966)  
Strahlentherapie 130, 557.
- CAUJOLLE, F., P.H. CHANG, G. MAMY, M. MOULAS et  
L.T.N. SUONG (1964)  
C.R. Acad. Sci. 258, 375.
- DOOLAN, P.D., S.L. SCHWARTZ, J.R. HAYES, J.C. MULLEN,  
and N.B. CUMMINGS (1967)  
Toxic. appl. Pharmacol. 10, 481.
- FOLLIS, R.H., jr. (1966)  
In: Zinc Metabolism (Ed.: A.S. PRASAD). C.C. Thomas,  
Springfield. S. 129.
- FOREMAN, H., M. VIER, and M. MAGEE (1953)  
J. biol. Chem. 203, 1045.
- FOREMAN, H. (1960)  
In: Metal Binding in Medicin (Eds.: M.J. Seven and  
L.A. Johnson), S. 82. Lippincott, Philadelphia.
- FRANZ, R.D. (1962)  
Naunyn Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmakol.  
244, 17.

- GILBERT, I.G.F. and D.M. TAYLOR (1956)  
Biochim. biophys. Acta 21, 545.
- HARMUTH-HOENE, A.-E. (1967)  
Strahlentherapie 134, 110.
- HAUMONT, S. and F.C. McLEAN (1966)  
In: Zinc Metabolism (Ed.: A.S. PRASAD), S. 169.  
C.C. Thomas, Springfield.
- HAVLÍČEK, F. (1967)  
Strahlentherapie 134, 296.
- HAVLÍČEK, F., F. BOHNE und H. ZORN (1968)  
Strahlentherapie (im Druck)
- HELLER, H.-J. und A. CATSCH (1959)  
Strahlentherapie 109, 464.
- JAMMERS, W. (1967)  
KFK-Bericht 614.
- JAMMERS, W. und A. CATSCH (1967)  
Naturwissenschaften 22, 588.
- KINNAMON, K.E. and G.E. BUNCE (1965)  
J. Nutr. 86, 225.
- MILLAR, M.J., M.I. FISCHER, C.A. MAWSON, and P.V.  
ELCOATE (1954)  
Nature, Lond., 174, 881.
- PERRY, H.H. and E.F. PERRY (1959)  
J. clin. Invest. 38, 1452.
- POND, W.G. (1965)  
N.Y.St. J. Med. 65, 2369.
- PRASAD, A.S. (1966)  
In: Zinc Metabolism. (Ed.: A.S. PRASAD), S. 250.  
C.C. Thomas, Springfield.
- REEN, van R. (1966)  
In: Zinc Metabolism. (Ed.: A.S. PRASAD), S. 411.  
C.C. Thomas, Springfield.

RICHMOND, C.R., J.E. FURCHNER, G.A. TRAFTON, and W.H. LANGHAM (1962)

Health Phys. 8, 481.

SAITO, S., L. ZEITZ, I.M. BUSH, R. LEE, and W.F. WHITMORE, jr. (1967)

Amer. J. Physiol., 213, 749.

SAITO, S., I.M. BUSH, and W.F. WHITMORE, jr. (1967)

Fertil. Steril. 18, 517.

SAITO, S., I.M. BUSH, A.R. MACKENZIE, and W.F. WHITMORE, jr. (1967).

Invest. Urol. 4, 546.

SCHMEISER, K. (1963)

Radionuclide. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg.

SPENCER, H., B. ROSOFF, I. LEWIN, and J. SAMACHSON (1966)

In: Zinc Metabolism. (Ed.: A.S. PRASAD), S. 339.

C.C. THOMAS, Springfield.

SUND, H. (1965)

Z. Nat. wiss.-med. Grundlagenforsch. 2, 284.

STRAIN, W.H., W.P. BERLINER, Ch.A. LANKAU, jr., R.K.

McEVOY, W.J. PORIES, and R.H. GREENLAW (1964)

J. nucl. Med. 5, 664.

TARUI, S. (1960).

Med. J. Osaka Univ. 10, 499.

TEISINGER, J. und V. FISEROVÁ-BERGEROVÁ (1958)

Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 16, 178.

VALLEE, B.L. (1959)

Physiol. Rev. 39, 443.

WEITZEL, G. (1956)

Angew. Chem. 68, 566.

Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1: 65-Zn-Gehalt der Organe (in % der 65-Zn-Dosis) zu verschiedenen Zeitpunkten. Die Mutungsbereiche für P = 0,05 sind in Klammern angeführt. N = Zahl der Tiere.

Organ	3 Tage (N = 75)	6 Tage (N = 15)	12 Tage (N = 13)	22 Tage (N = 16)	42 Tage (N = 16)
Skelett	7,76 (6,26 -9,62 )	11,7 (10,8 -12,8 )	7,25 (6,21 -8,45 )	8,91 (8,00 -9,95 )	6,46 (5,99 -6,96 )
Leber	10,0 (9,48 -10,5 )	6,17 (5,70 -6,65 )	3,31 (2,95 -3,72 )	1,78 (1,67 -1,89 )	1,02 (0,875-1,19 )
Pankreas	0,324 (0,291-0,360)	0,280 (0,251-0,301)	0,182 (0,131-0,231)	0,126 (0,115-0,143)	0,070 (0,060-0,080)
Prostata	1,05 (0,535-1,26 )	0,490 (0,360-0,670)	0,440 (0,282-0,693)	0,370 (0,330-0,420)	0,122 (0,090-0,160)
Hoden	1,25 (1,20 -1,32 )	1,44 (1,36 -1,54 )	1,02 (0,710-1,48 )	0,891 (0,700-1,13 )	0,447 (0,390-0,520)
Nieren	1,41 (1,37 -1,46 )	0,776 (0,740-0,820)	0,479 (0,460-0,500)	0,269 (0,240-0,300)	0,150 (0,140-0,160)
Blut	3,39 (3,29 -3,49 )	1,99 (1,82 -2,18 )	1,99 (1,77 -2,21 )	1,12 (0,930-1,36 )	0,580 (0,530-0,620)
Muskulatur	24,6 (22,8 -26,4 )	19,1 (16,6 -21,9 )	16,2 (15,3 -17,2 )	10,5 (8,98 -12,2 )	6,16 (5,64 -6,74 )

Tabelle 2:  $^{65}\text{Zn}$ -Gehalt der Organe (in % der  $^{65}\text{Zn}$ -Dosis) am 3. Tag in Abhängigkeit von der Trägerdosis.

Organ	Trägerdosis ( $\mu\text{mol}$ )		
	0 (N = 75)	1 (N = 5)	8 (N = 15)
Skelett	7,76 (6,26 - 9,62)	8,91 (8,49 - 9,36)	19,0 (16,6 - 21,5)
Leber	10,0 (9,48 - 10,5)	8,91 (8,32 - 9,55)	7,76 (7,71 - 7,81)
Pankreas	0,324 (0,291-0,360)	0,436 (0,389-0,490)	0,325 (0,253-0,360)
Prostata	1,05 (0,535- 1,26)	0,911 (0,814- 1,02)	0,934 (0,846- 1,03)
Hoden	1,25 (1,20 - 1,32)	1,20 (1,14 - 1,29)	0,871 (0,770-0,985)
Nieren	1,41 (1,37 - 1,46)	1,29 (1,25 - 1,33)	1,05 (1,02 - 1,08)
Blut	3,39 (3,29 - 3,49)	3,24 (2,97 - 3,52)	2,51 (2,38 - 2,65)
Muskel	24,6 (22,8 - 26,4)	20,4 (18,6 - 22,4)	16,2 (15,4 - 17,0)

Tabelle 3: <sup>65</sup>Zn-Gehalt der Organe (in % der Kontrolle) am 3. Tag. Gleichzeitige i.v. Injektion von <sup>65</sup>Zn und Chelatbildner (50 µmol). Je 5 Tiere pro Gruppe. Alter der Tiere 16 - 18 Wochen, Durchschnittsgewicht 226 g (202 - 255 g).

Organ	ÄDTA	DTPA	TTHA	BADÄ	BADS	MÄIDA	CDTA	PA
Skelett	10,9 (9,52-12,6)	5,37 (4,90-5,89)	4,36 (3,66-5,20)	37,2 (33,8-41,1)	14,8 (12,2-18,0)	23,4 (21,4-25,7)	5,13 (3,83-6,89)	100 (90,1-110)
Leber	11,8 (10,4-13,6)	5,14 (4,14-6,34)	5,01 (4,37-5,74)	32,4 (28,0-37,4)	11,8 (10,9-12,6)	36,3 (32,0-41,2)	5,62 (5,05-6,26)	67,6 (62,1-73,5)
Pankreas	16,6 (14,0-19,6)	13,2 (5,44-32,0)	6,92 (4,49-10,7)	36,3 (25,7-51,4)	19,1 (15,2-23,9)	46,7 (27,8-78,6)	7,59 (5,82-9,89)	107 (89,4-129)
Prostata	9,13 (4,45-18,7)	3,02 (1,37-6,65)	2,95 (1,40-6,21)	32,4 (14,7-71,3)	17,4 (8,10-37,4)	13,5 (3,99-30,3)	4,36 (1,82-10,4)	100 (45,6-219)
Hoden	12,3 (11,2-13,5)	4,57 (3,96-5,28)	4,79 (3,76-6,09)	41,6 (32,9-52,9)	19,9 (18,4-21,7)	21,4 (20,0-22,8)	5,25 (4,54-6,07)	75,9 (61,2-94,0)
Nieren	17,8 (15,0-21,1)	6,83 (5,95-8,05)	6,81 (4,71-10,0)	33,1 (30,4-36,1)	15,9 (14,5-16,9)	39,8 (28,2-56,1)	7,09 (6,10-8,23)	67,6 (57,5-79,6)
Blut	16,2 (14,9-17,7)	4,57 (3,70-5,70)	5,50 (2,86-10,6)	27,6 (25,0-30,3)	12,0 (11,2-13,0)	27,6 (24,0-31,6)	5,50 (4,20-7,18)	52,5 (36,4-75,6)
Muskel	10,5 (9,50-11,5)	3,89 (3,25-4,57)	3,63 (2,64-5,02)	33,1 (30,1-36,4)	12,6 (11,5-13,9)	20,4 (18,7-22,4)	5,60 (4,20-7,50)	58,9 (54,2-64,0)

**Tabelle 4:** <sup>65</sup>Zn-Gehalt der Organe (in % der Kontrolle (Tab. 2)) am 3. Tag nach i.v. Injektion von <sup>65</sup>Zn-markierten Zn-Chelaten (8 µmol). Je 5 Tiere pro Gruppe. Alter der Tiere 12 - 13 Wochen, Durchschnittsgewicht 241 g (206-284 g).

Organ	ÄDTA	DTPA	TTHA	BADA	BADS	MÄIDA	CDTA	PA
Skelett	9,31 (7,94-11,0)	11,8 (9,80-14,1)	9,84 (8,10-11,8)	30,2 (18,2-50,0)	28,2 (16,8-47,3)	21,9 (19,0-25,2)	4,19 (2,10-8,10)	104 (91,4-120 )
Leber	15,5 (14,1-17,1)	21,4 (19,0-24,0)	18,6 (17,2-20,1)	47,9 (43,3-53,0)	43,6 (39,4-48,5)	55,0 (50,0-60,4)	8,95 (7,70-10,4)	89,2 (83,1-95,5)
Pankreas	17,0 (14,7-19,6)	20,0 (16,7-23,8)	15,5 (9,40-25,7)	66,0 (31,2-139 )	56,4 (29,0-109 )	51,4 (39,8-66,1)	10,2 (5,01-21,1)	74,4 (65,0-86,5)
Prostata	11,7 (9,81-14,1)	17,0 (11,2-25,8)	10,2 (7,61-13,8)	51,4 (31,8-82,5)	35,4 (23,0-54,9)	22,4 (17,7-28,4)	5,56 (2,89-10,4)	123 (97,0-156 )
Hoden	20,9 (17,4-25,5)	26,9 (21,2-44,2)	25,2 (15,5-40,8)	57,5 (51,2-65,0)	48,0 (41,8-61,5)	33,1 (21,9-50,0)	8,92 (7,71-10,4)	117 (72,4-194 )
Nieren	12,3 (11,4-13,3)	17,8 (16,0-19,8)	21,4 (18,8-24,4)	55,0 (49,9-60,5)	46,8 (40,9-53,5)	40,7 (38,1-43,5)	9,81 (8,29-11,6)	89,1 (80,5-101 )
Blut	17,4 (12,1-24,9)	18,6 (16,4-21,1)	14,8 (13,2-16,6)	43,6 (37,2-51,1)	40,7 (38,1-51,5)	47,9 (40,5-56,3)	7,12 (5,69-8,81)	95,5 (87,0-105 )
Muskel	18,6 (16,0-21,6)	23,4 (19,5-28,2)	19,0 (17,5-20,8)	51,4 (46,0-57,2)	45,7 (38,8-53,8)	45,7 (39,4-52,5)	8,92 (7,39-10,7)	91,2 (81,1-102 )

Tabelle 5:  $^{65}\text{Zn}$ -Gehalt der Organe (in % der Kontrolle) am 3. Tag. Die Ca-Chelate (250  $\mu\text{mol}$ ) wurden i.p. unmittelbar im Anschluß an die i.v. Injektion von  $^{65}\text{Zn}$  verabfolgt. Je 5 Tiere pro Gruppe. Alter der Tiere 24 - 28 Wochen, Durchschnittsgewicht 323 g (274 - 377 g).

Organ	ÄDTA	DTPA	TTHA	BADÄ	BAÄ	BADS
Skelett	42,7 (39,8-45,8)	16,2 (14,4-18,2)	15,5 (13,7-17,5)	45,7 (36,2-57,6)	81,4 (76,0-86,9)	13,5 (12,9-14,1)
Leber	57,8 (53,7-61,5)	22,4 (21,2-24,3)	24,6 (21,8-27,6)	39,8 (33,9-46,3)	89,1 (83,9-94,4)	13,2 (11,1-15,7)
Pankreas	51,3 (38,5-65,2)	29,6 (22,1-39,5)	20,9 (10,6-41,4)	27,6 (17,3-43,9)	67,6 (44,7-95,5)	11,5 (9,60-13,8)
Prostata	63,1 (30,6-130 )	Verlust ( - )	15,1 (7,20-31,7)	30,2 (12,6-72,6)	52,5 (18,4-150 )	7,59 (2,33-24,7)
Hoden	50,2 (40,6-61,8)	14,8 (13,7-16,0)	15,2 (11,9-19,3)	44,6 (39,2-50,9)	83,2 (73,9-94,2)	15,8 (13,9-18,0)
Nieren	77,5 (68,1-88,5)	36,6 (34,4-38,3)	36,3 (32,9-40,1)	48,0 (43,3-53,0)	83,3 (78,5-88,2)	16,6 (15,3-18,0)
Blut	55,0 (52,9-57,2)	17,8 (15,6-20,2)	21,9 (18,2-26,4)	37,2 (34,7-39,9)	91,1 (86,0-96,7)	15,1 (12,9-17,8)
Muskel	50,1 (45,4-55,4)	14,5 (12,7-16,5)	19,1 (17,1-21,1)	38,0 (32,2-45,0)	89,1 (79,1-104 )	14,1 (11,9-16,8)

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 5

Organ	BATÄ	MÄIDA	DMPS	CDTA	ACATA	PA
Skelett	74,1 (65,4-84,0)	25,7 (24,1-27,4)	51,4 (47,9-55,0)	59,0 (55,2-63,0)	25,7 (20,4-32,3)	55,0 (50,6-59,6)
Leber	69,1 (63,2-75,6)	53,7 (50,5-57,1)	53,7 (47,6-60,5)	82,3 (76,2-88,9)	47,9 (43,4-52,8)	55,2 (49,8-63,5)
Pankreas	83,1 (71,4-97,0)	29,6 (18,4-47,5)	44,6 (39,6-50,2)	75,2 (52,2-108 )	36,3 (24,4-54,1)	63,1 (44,4-89,0)
Prostata	67,6 (31,4-146 )	22,9 (10,9-43,2)	74,2 (35,9-153 )	73,5 (34,2-157 )	30,2 (13,9-65,4)	95,5 (44,8-204 )
Hoden	72,5 (65,5-79,6)	28,2 (25,5-31,1)	61,6 (53,1-71,6)	63,4 (58,6-68,6)	28,9 (26,3-31,9)	63,2 (53,4-74,5)
Nieren	70,9 (68,4-73,4)	46,8 (43,2-51,5)	51,3 (46,0-56,0)	114 (104 -125 )	61,7 (54,4-70,0)	64,6 (61,5-69,4)
Blut	69,2 (61,3-78,1)	40,8 (36,6-45,4)	53,6 (47,1-61,1)	79,6 (74,5-84,7)	38,9 (34,2-44,1)	59,0 (52,8-65,5)
Muskel	70,9 (62,6-80,0)	24,0 (21,5-26,7)	55,0 (46,4-65,2)	69,3 (62,1-77,4)	35,5 (29,4-42,8)	57,6 (51,2-65,4)

Tabelle 6:  $^{65}\text{-Zn}$ -Gehalt der Organe (in % der Kontrolle) am 3. Tag. Die Chelatbildner wurden i.p. unmittelbar im Anschluß an die i.v. Injektion von  $^{65}\text{-Zn}$  verabfolgt. Je 5 Tiere pro Gruppe. Alter der Tiere 24 - 28 Wochen, Durchschnittsgewicht 311 g (280 - 341 g).

Organ	25 $\mu\text{mol}$	DTPA	BADS
Skelett		27,5 (17,8 - 42,6)	32,4 (30,6 - 34,2)
Leber		33,9 (28,9 - 39,8)	42,7 (35,5 - 51,2)
Pankreas		44,7 (32,7 - 61,0)	51,3 (40,2 - 65,4)
Prostata		28,8 (12,8 - 65,0)	47,9 (20,8 - 109 )
Hoden		20,0 (15,7 - 25,3)	37,2 (34,8 - 39,7)
Nieren		35,5 (33,9 - 37,1)	43,7 (38,7 - 49,4)
Blut		36,3 (31,0 - 42,6)	38,0 (34,9 - 41,4)
Muskel		30,9 (26,9 - 35,6)	35,5 (31,0 - 40,6)
Organ	2,5 $\mu\text{mol}$	DTPA	BADS
Skelett		55,0 (50,0 - 60,4)	63,1 (57,0 - 69,4)
Leber		60,3 (56,6 - 64,1)	69,2 (64,9 - 73,5)
Pankreas		72,5 (57,4 - 91,5)	85,1 (70,5 - 103 )
Prostata		57,6 (17,7 - 187 )	78,5 (38,9 - 162 )
Hoden		51,3 (40,6 - 64,8)	61,7 (57,5 - 66,3)
Nieren		59,0 (52,6 - 66,0)	70,8 (67,8 - 74,1)
Blut		64,5 (58,6 - 71,0)	66,1 (62,6 - 69,9)
Muskel		63,1 (57,0 - 70,0)	66,1 (60,9 - 70,0)

Tabelle 7: 65-Zn-Gehalt der Organe (in % der Kontrolle) am 6. Tag. Die Ca-Chelate (250  $\mu$ mol) wurden am 3. Tag injiziert. Je 5 Tiere pro Gruppe. Alter der Tiere 8 - 10 Wochen, Durchschnittsgewicht 195 g (149 - 305 g).

Organ	ÄDTA	DTPA	TTHA	BADÄ	BADS	MÄIDA	CDTA	PA
Skelett	102 (90,5-116 )	83,3 (73,9-93,8)	79,5 (70,9-89,0)	100 (89,5-112 )	87,1 (80,9-93,8)	79,5 (45,6-138 )	95,5 (85,0-107 )	102 (86,4-121 )
Leber	100 (87,2-115 )	100 (94,0-106 )	105 (94,5-116 )	115 (104 -126 )	102 (93,6-112 )	105 (73,0-150 )	117 (102 -135 )	107 (103 -112 )
Pankreas	107 (88,6-130 )	118 (92,3-150 )	115 (75,6-174 )	105 (82,2-134 )	107 (89,4-129 )	81,4 (59,6-111 )	102 (82,1-127 )	123 (97,6-155 )
Prostata	95,5 (65,4-140 )	83,3 (54,3-128 )	224 (156 -322 )	81,4 (58,2-113 )	75,9 (50,3-115 )	89,1 (59,6-133 )	83,3 (58,8-118 )	174 (99,7-301 )
Hoden	87,1 (72,4-105 )	87,1 (78,6-96,1)	91,3 (84,8-98,0)	87,1 (80,7-94,0)	87,1 (80,0-94,9)	89,2 (83,8-94,9)	95,5 (88,1-103 )	102 (95,0-110 )
Nieren	126 (114 -140 )	138 (122 -155 )	148 (132 -166 )	118 (109 -126 )	87,1 (81,4-93,3)	105 (88,6-124 )	162 (151--174 )	102 (98,1-106 )
Blut	107 (93,5-123 )	108 (98,4-122 )	107 (94,5-122 )	118 (107 -129 )	126 (83,7-189 )	102 (93,5-112 )	121 (109 -132 )	102 (91,6-119 )
Muskel	95,5 (79,0-115 )	107 (92,3-125 )	107 (92,5-124 )	110 (97,5-124 )	95,5 (83,5-109 )	141 (116 -222 )	107 (96,6-119 )	102 (79,5-132 )

Tabelle 8:  $^{65}\text{Zn}$ -Gehalt der Organe (in % der Kontrolle) am 12. Tag. Die Chelate ( $100 \mu\text{mol}\cdot\text{d}^{-1}$ ) wurden am 2., 4., 6., 8. und 10. Tag injiziert. Je 8 Tiere pro Gruppe. Alter der Tiere 12 Wochen, Durchschnittsgewicht 227 g (190 - 267 g).

Organ	Ca-ÄDTA	Ca-DTPA	Ca-CDTA
Skelett	85,1 (63,4 - 114 )	66,1 (50,7 - 86,1)	85,1 (65,0 - 111 )
Leber	105 (90,9 - 121 )	91,2 (78,9 - 105 )	107 (88,1 - 130 )
Pankreas	110 (89,4 - 134 )	81,4 (68,1 - 96,6)	102 (86,1 - 122 )
Prostata	87,0 (52,0 - 146 )	85,1 (52,6 - 137 )	53,7 (29,4 - 98,0)
Hoden	135 (91,6 - 198 )	107 (74,9 - 153 )	102 (61,6 - 170 )
Nieren	151 (124 - 184 )	186 (165 - 210 )	159 (133 - 189 )
Blut	105 (89,0 - 123 )	51,3 (43,2 - 61,0)	57,6 (47,1 - 70,2)
Muskel	115 (90,0 - 146 )	100 (89,4 - 112 )	148 (135 - 162 )
Organ	Zn-ÄDTA	Zn-DTPA	Zn-CDTA
Skelett	110 (79,5 - 151 )	70,9 (52,6 - 95,3)	126 (111 - 142 )
Leber	64,6 (56,1 - 74,4)	50,2 (44,4 - 56,6)	72,5 (64,1 - 82,0)
Pankreas	91,3 (69,1 - 120 )	74,1 (60,4 - 90,9)	120 (100 - 144 )
Prostata	141 (85,4 - 234 )	89,1 (51,6 - 154 )	95,6 (59,6 - 153 )
Hoden	72,5 (50,3 - 104 )	74,1 (50,4 - 109 )	93,4 (65,1 - 134 )
Nieren	89,1 (77,1 - 103 )	95,5 (87,4 - 104 )	95,5 (85,2 - 107 )
Blut	66,1 (53,3 - 81,9)	55,0 (48,4 - 62,4)	70,9 (59,4 - 84,4)
Muskel	69,2 (61,8 - 76,4)	56,2 (51,5 - 61,4)	70,8 (65,0 - 77,1)

Tabelle 9: 65-Zn-Gehalt der Organe (in % der Kontrolle) am 22. Tag. Die Chelate ( $100 \mu\text{mol}\cdot\text{d}^{-1}$ ) wurden am 12., 14., 16., 18. und 20. Tag injiziert. Je 8 Tiere pro Gruppe. Alter der Tiere 12 Wochen, Durchschnittsgewicht 212 g (183 - 232 g).

Organ	Ca-ÄDTA	Ca-DTPA	Ca-CDTA
Skelett	89,1 (80,7 - 98,4)	83,2 (75,4 - 91,9)	87,1 (78,6 - 96,4)
Leber	91,2 (84,8 - 99,7)	75,9 (70,4 - 81,7)	85,1 (77,1 - 94,0)
Pankreas	95,6 (77,1 - 118 )	95,6 (76,6 - 118 )	117 (81,1 - 170 )
Prostata	95,6 (81,5 - 112 )	110 (78,6 - 153 )	61,6 (43,1 - 88,1)
Hoden	95,5 (77,4 - 117 )	87,1 (73,1 - 104 )	67,6 (36,5 - 106 )
Nieren	155 (141 - 170 )	166 (143 - 167 )	132 (112 - 154 )
Blut	87,1 (72,4 - 105 )	77,6 (63,6 - 94,9)	60,3 (46,9 - 77,4)
Muskel	79,4 (66,9 - 94,4)	81,4 (69,4 - 95,1)	77,6 (67,5 - 89,1)
Organ	Zn-ÄDTA	Zn-DTPA	Zn-CDTA
Skelett	91,1 (80,0 - 104 )	72,5 (61,7 - 85,0)	83,2 (74,4 - 93,1)
Leber	58,9 (54,5 - 63,6)	47,9 (39,0 - 59,0)	79,5 (71,8 - 87,7)
Pankreas	70,9 (57,0 - 88,0)	61,6 (50,3 - 75,6)	87,1 (36,6 - 207 )
Prostata	81,3 (63,0 - 105 )	77,6 (63,9 - 94,4)	102 (72,3 - 145 )
Hoden	63,1 (57,2 - 69,5)	72,5 (64,9 - 79,6)	75,9 (69,6 - 82,6)
Nieren	93,4 (85,4 - 102 )	105 (92,2 - 119 )	112 (99,9 - 126 )
Blut	61,6 (53,9 - 70,6)	74,1 (64,1 - 85,6)	79,5 (70,0 - 90,1)
Muskel	67,6 (58,0 - 78,9)	87,1 (75,0 - 101 )	87,1 (74,1 - 102 )

Tabelle 10:  $^{65}\text{Zn}$ -Gehalt der Organe (in % der Kontrolle) am 42. Tag. Die Chelate ( $100 \mu\text{mol}\cdot\text{d}^{-1}$ ) wurden am 32., 34., 36., 38. und 40. Tag injiziert. Je 8 Tiere pro Gruppe. Alter der Tiere 12 Wochen, Durchschnittsgewicht 216 g (179 - 247 g).

Organ	Ca-ÄDTA	Ca-DTPA	Ca-CDTA
Skelett	89,1 (79,4 - 100 )	89,1 (78,3 - 101 )	93,4 (84,6 - 103 )
Leber	95,6 (79,8 - 114 )	85,1 (72,3 - 100 )	107 (90,6 - 127 )
Pankreas	89,1 (79,8 - 101 )	79,5 (69,1 - 91,3)	102 (87,9 - 119 )
Prostata	112 (84,4 - 149 )	74,1 (48,0 - 114 )	79,5 (52,2 - 121 )
Hoden	105 (89,8 - 122 )	91,3 (75,7 - 110 )	95,6 (82,6 - 110 )
Nieren	145 (134 - 156 )	141 (125 - 159 )	138 (124 - 154 )
Blut	95,5 (84,6 - 108 )	107 (95,5 - 123 )	115 (104 - 127 )
Muskel	100 (88,0 - 114 )	95,5 (83,0 - 110 )	115 (104 - 127 )
Organ	Zn-ÄDTA	Zn-DTPA	Zn-CDTA
Skelett	100 (89,0 - 112 )	95,5 (84,6 - 108 )	85,1 (75,2 - 96,3)
Leber	72,5 (62,0 - 84,6)	70,9 (60,1 - 83,4)	89,1 (75,7 - 105 )
Pankreas	74,1 (60,1 - 91,4)	83,2 (71,4 - 97,0)	97,8 (85,6 - 111 )
Prostata	77,6 (57,6 - 104 )	89,1 (60,6 - 131 )	105 (53,2 - 206 )
Hoden	79,5 (59,4 - 106 )	74,1 (63,4 - 86,7)	93,4 (79,6 - 109 )
Nieren	102 (94,4 - 111 )	107 (100 - 115 )	112 (104 - 121 )
Blut	75,9 (68,4 - 84,1)	72,5 (58,5 - 89,8)	87,0 (77,1 - 98,1)
Muskel	75,9 (65,4 - 88,1)	81,3 (65,6 - 101 )	107 (94,3 - 122 )

Abb. 1: 65-Zn-Gehalt der Leber in Abhängigkeit von der Zeit. Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

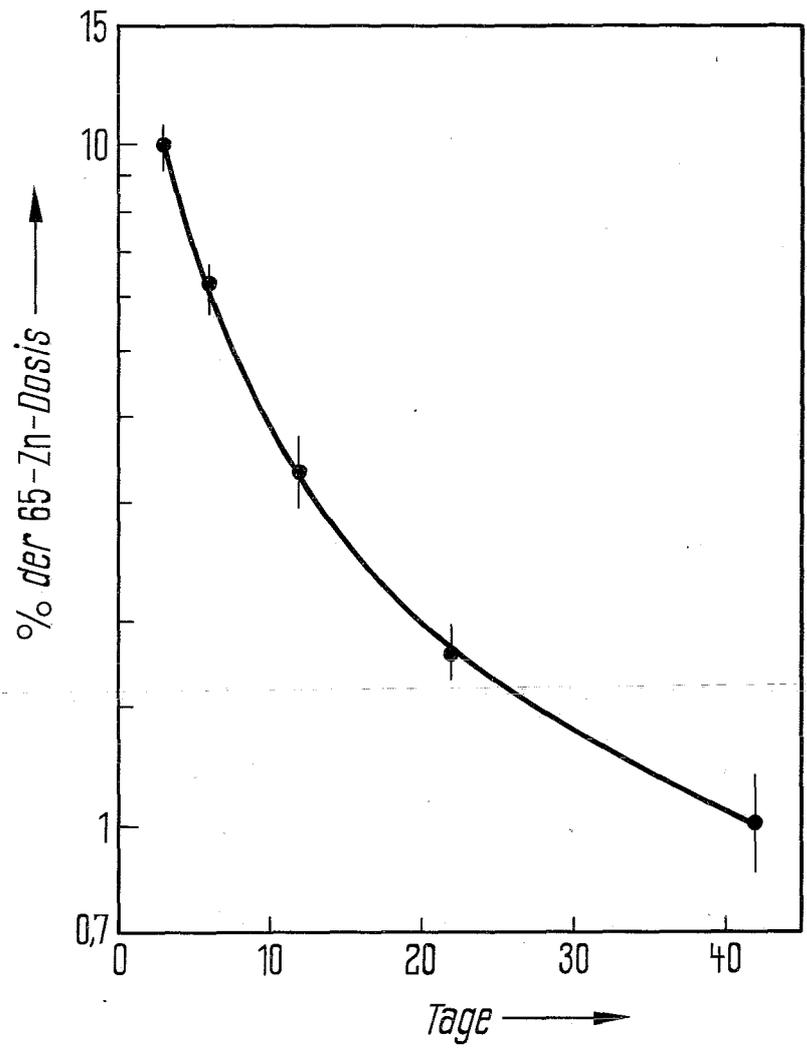


Abb. 2: 65-Zn-Gehalt der Nieren in Abhängigkeit von der Zeit. Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

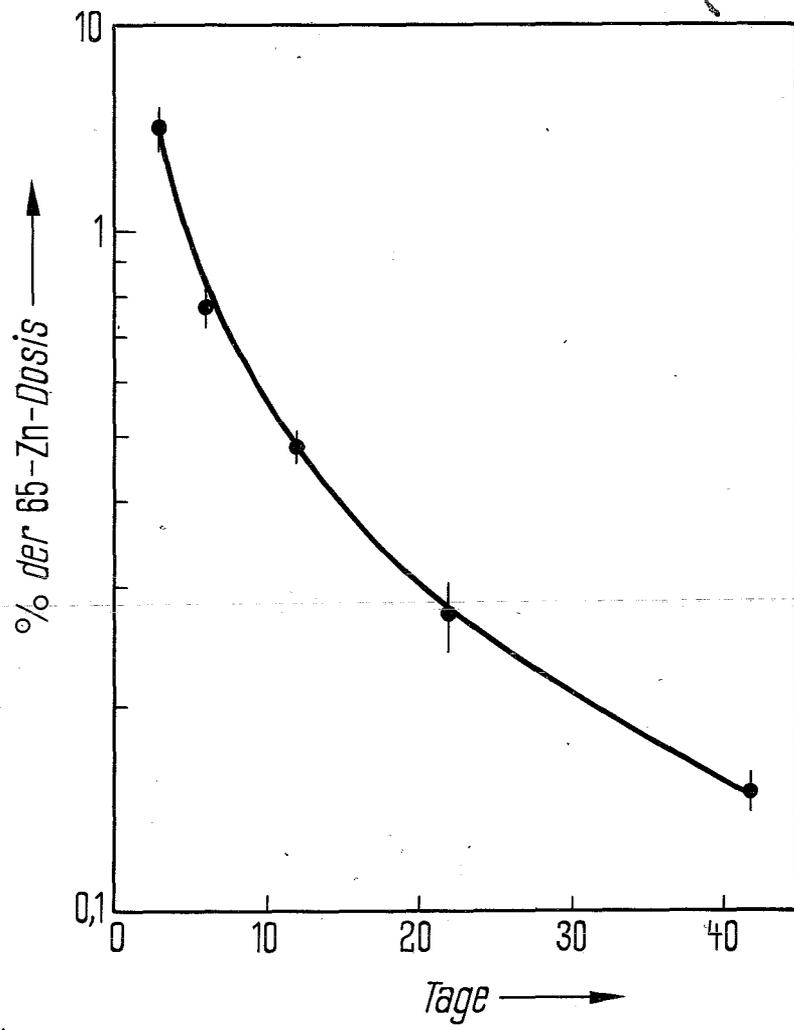


Abb. 3: 65-Zn-Gehalt des Pankreas in Abhängigkeit von  
der Zeit. Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

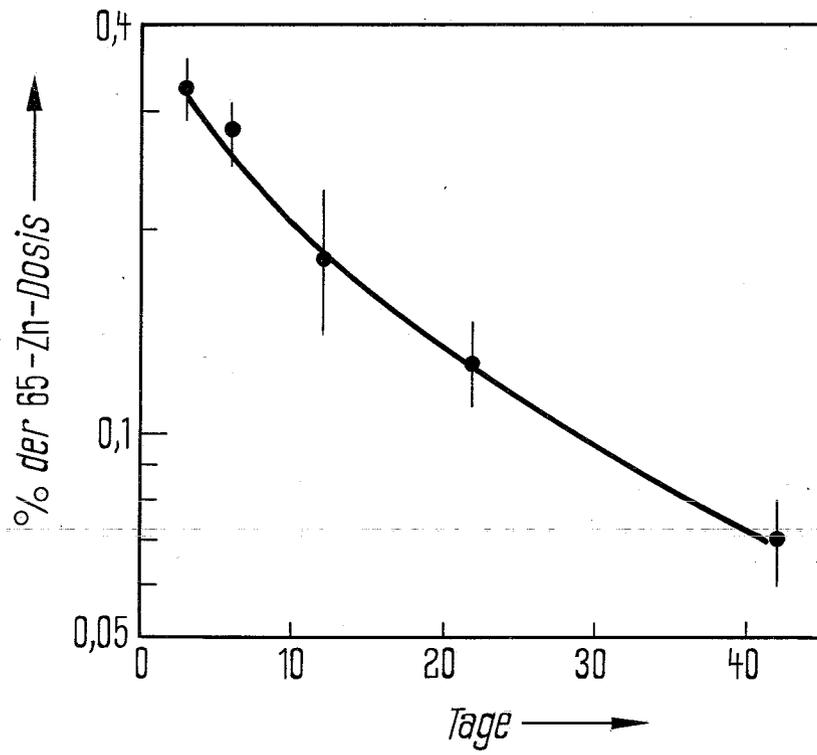


Abb. 4: 65-Zn-Gehalt der Muskulatur in Abhängigkeit von der Zeit. Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

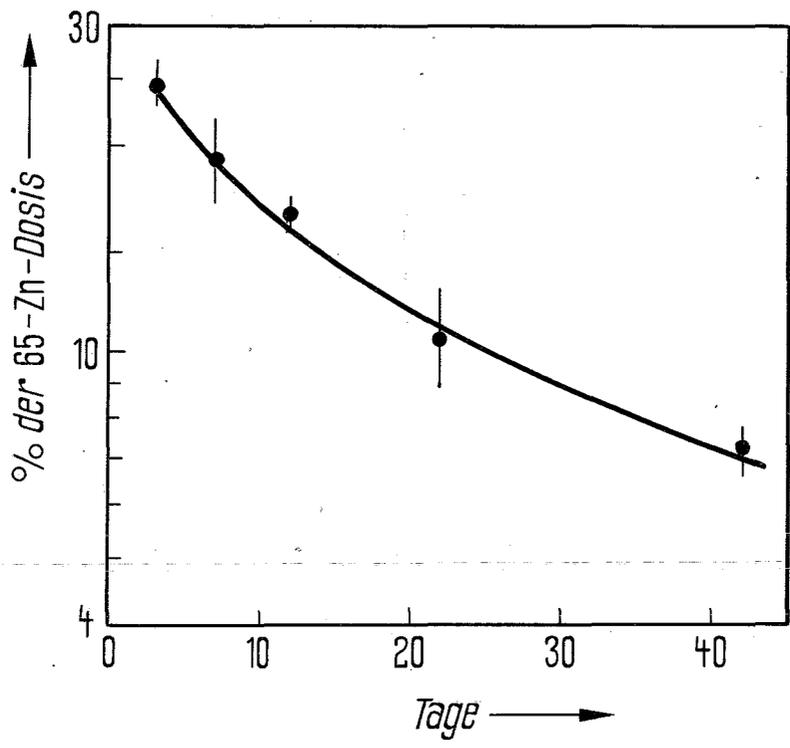


Abb. 5: 65-Zn-Gehalt des Blutes in Abhängigkeit von der Zeit. Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

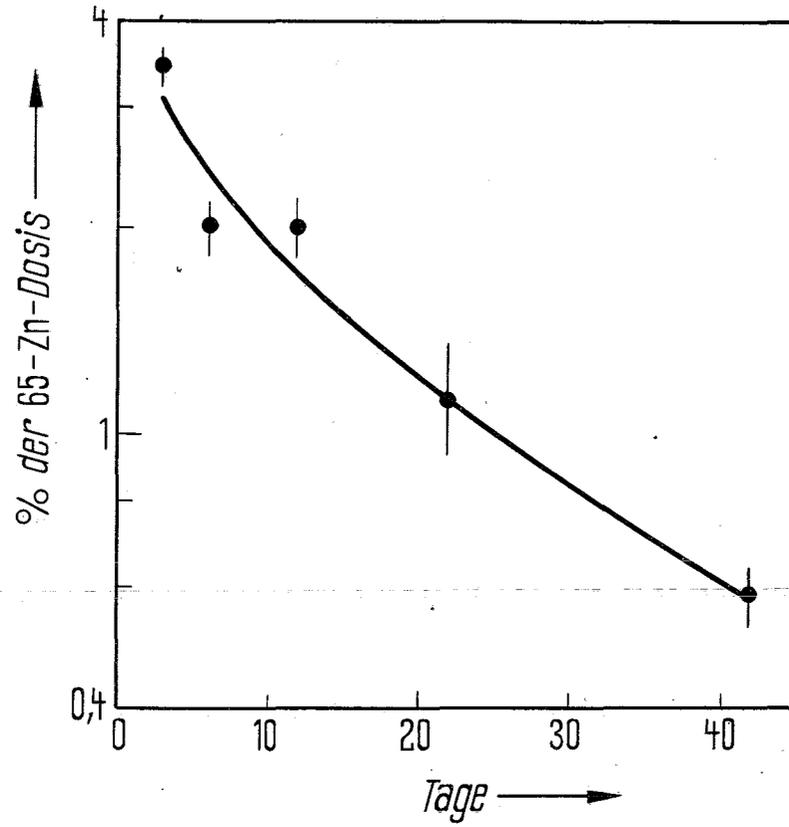


Abb. 6: 65-Zn-Gehalt der Prostata in Abhängigkeit von der Zeit. Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

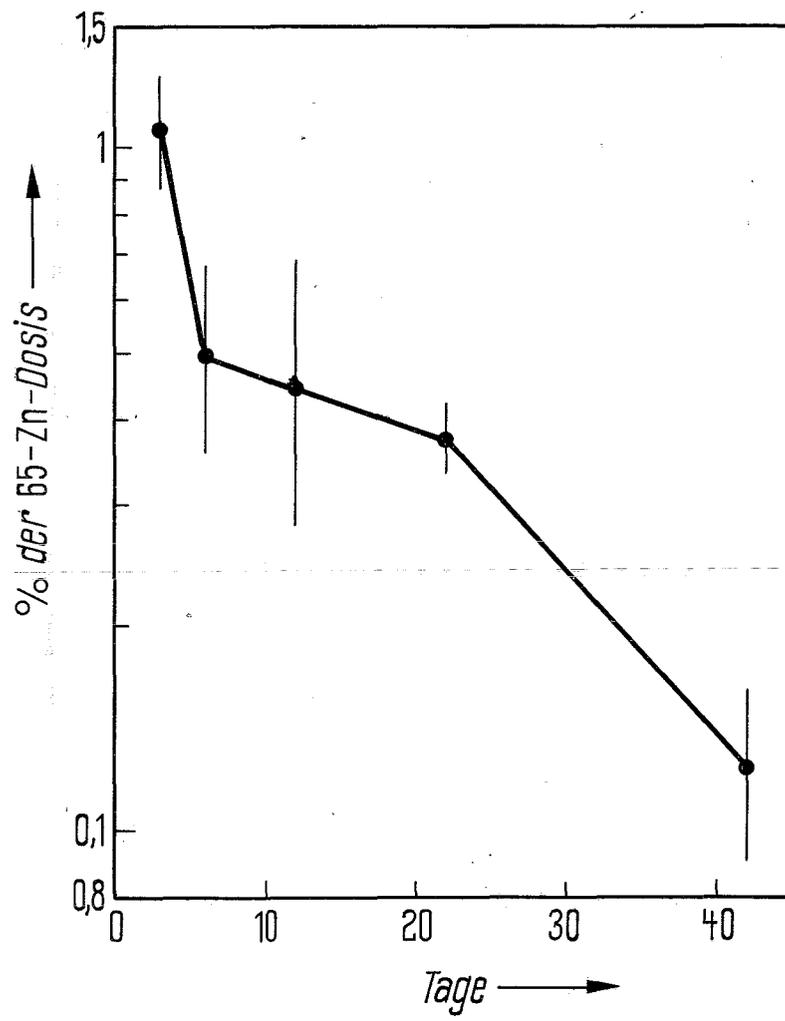


Abb. 7: 65-Zn-Gehalt der Hoden in Abhängigkeit von der Zeit. Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

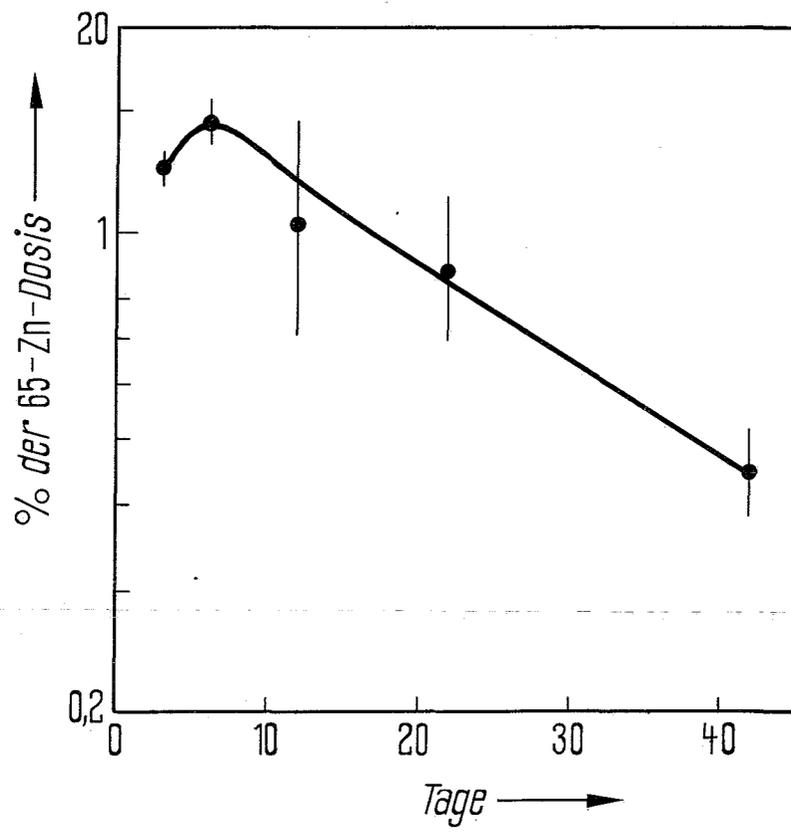


Abb. 8:  $^{65}\text{Zn}$ -Gehalt des Skeletts in Abhängigkeit von  
der Zeit. Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

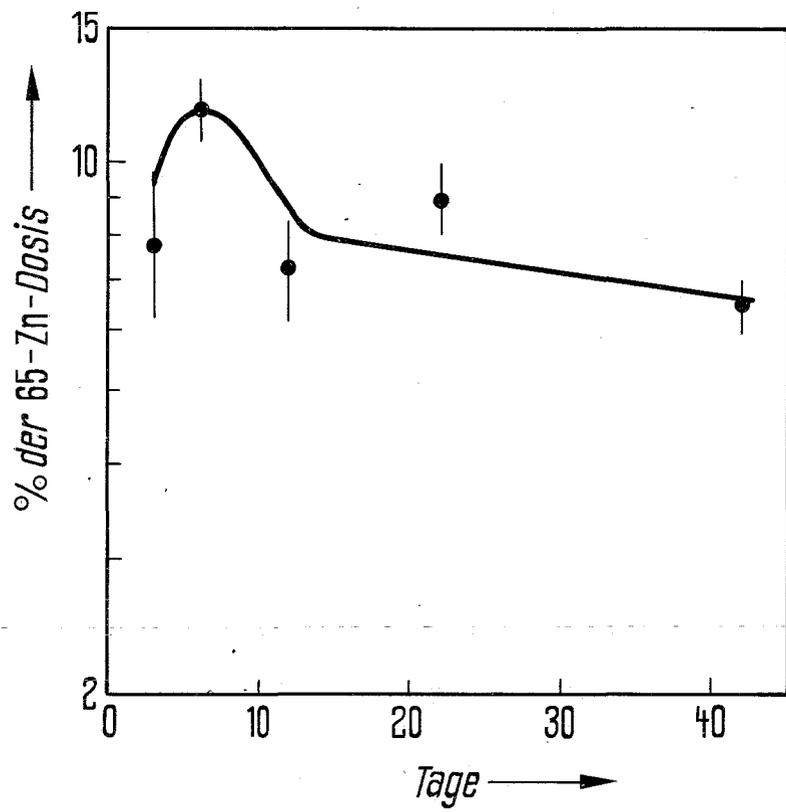


Abb. 9:  $^{65}\text{Zn}$ -Gehalt im Skelett am 3. Tag nach Verab-  
folgung verschiedener Dosen von Zn-Chelaten.  
Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

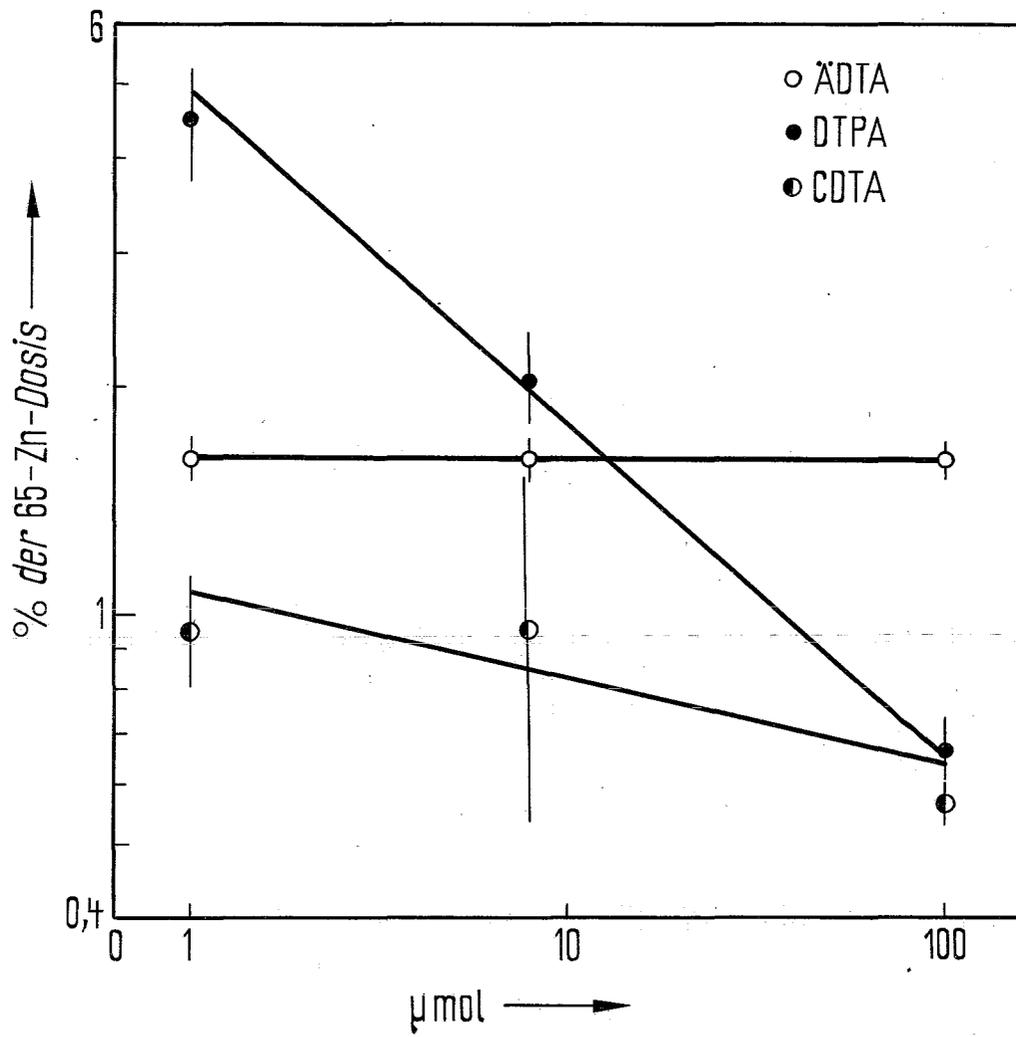


Abb. 10:  $^{65}\text{Zn}$ -Gehalt in der Leber am 3. Tag nach Verab-  
folgung verschiedener Dosen von Zn-Chelaten.  
Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

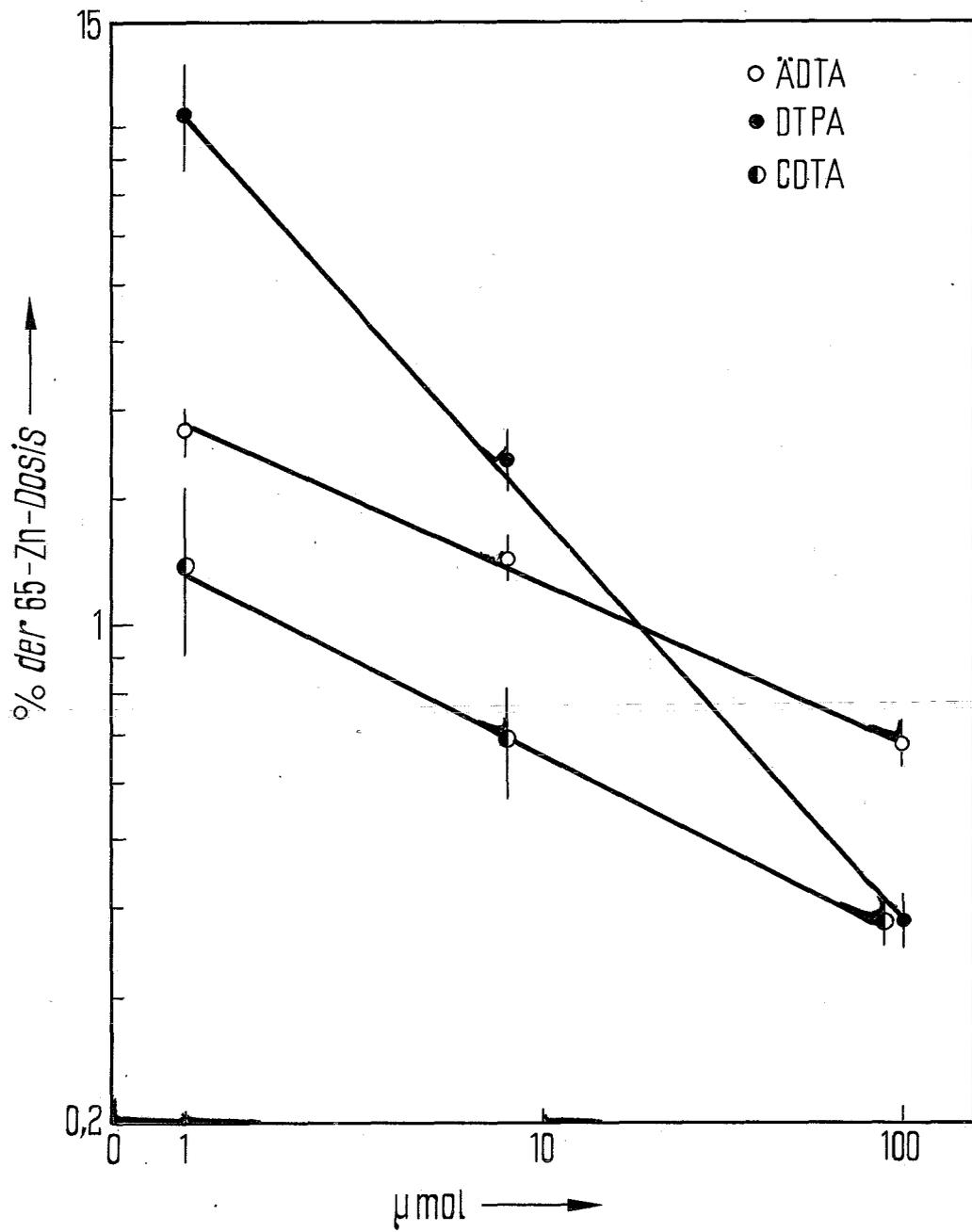


Abb. 11: <sup>65</sup>Zn-Gehalt im Pankreas am 3. Tag nach Verab-  
folgung verschiedener Dosen von Zn-Chelaten.  
Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

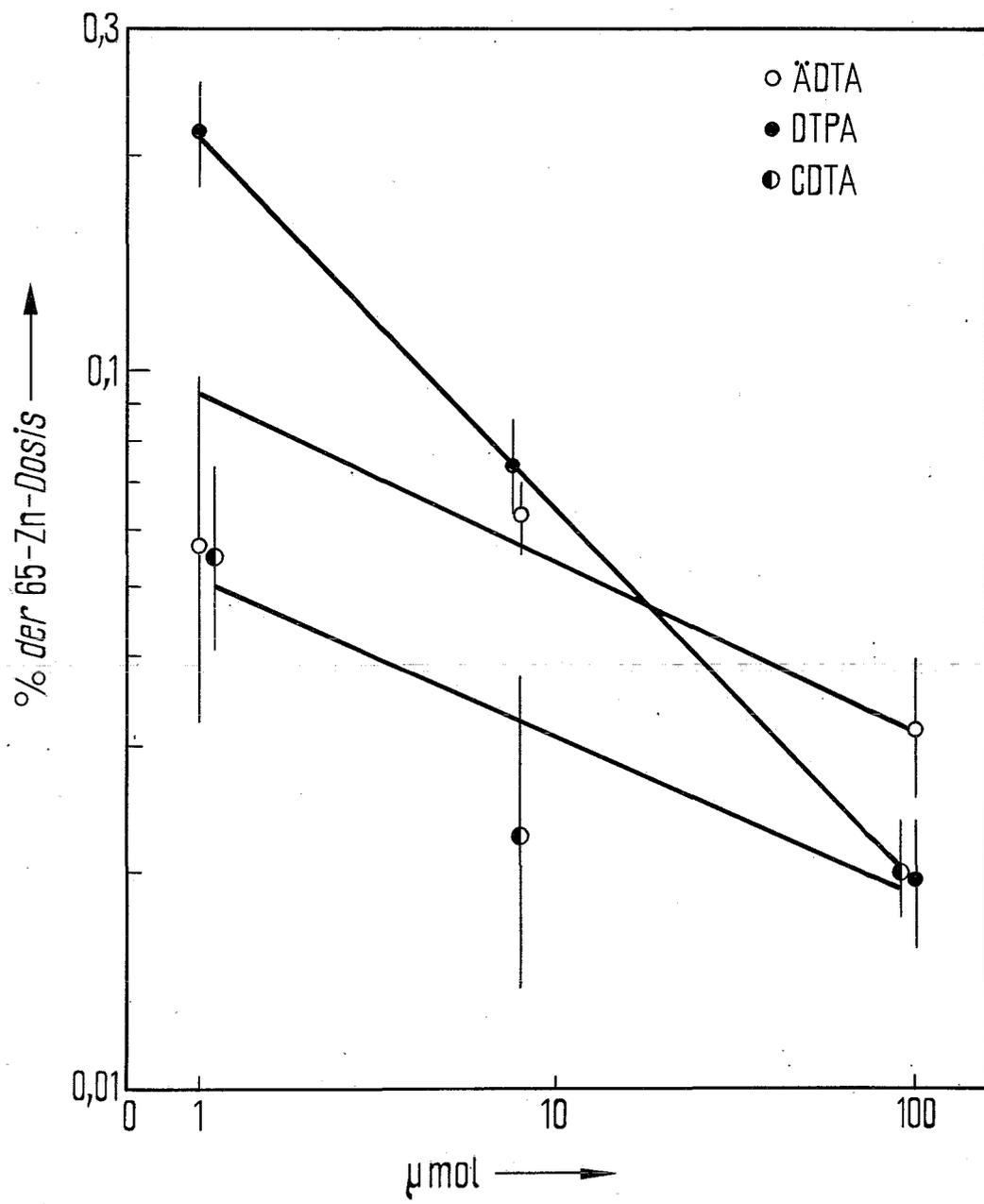


Abb. 12:  $^{65}\text{Zn}$ -Gehalt in der Prostata am 3. Tag nach Verabfolgung verschiedener Dosen von Zn-Chelaten. Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

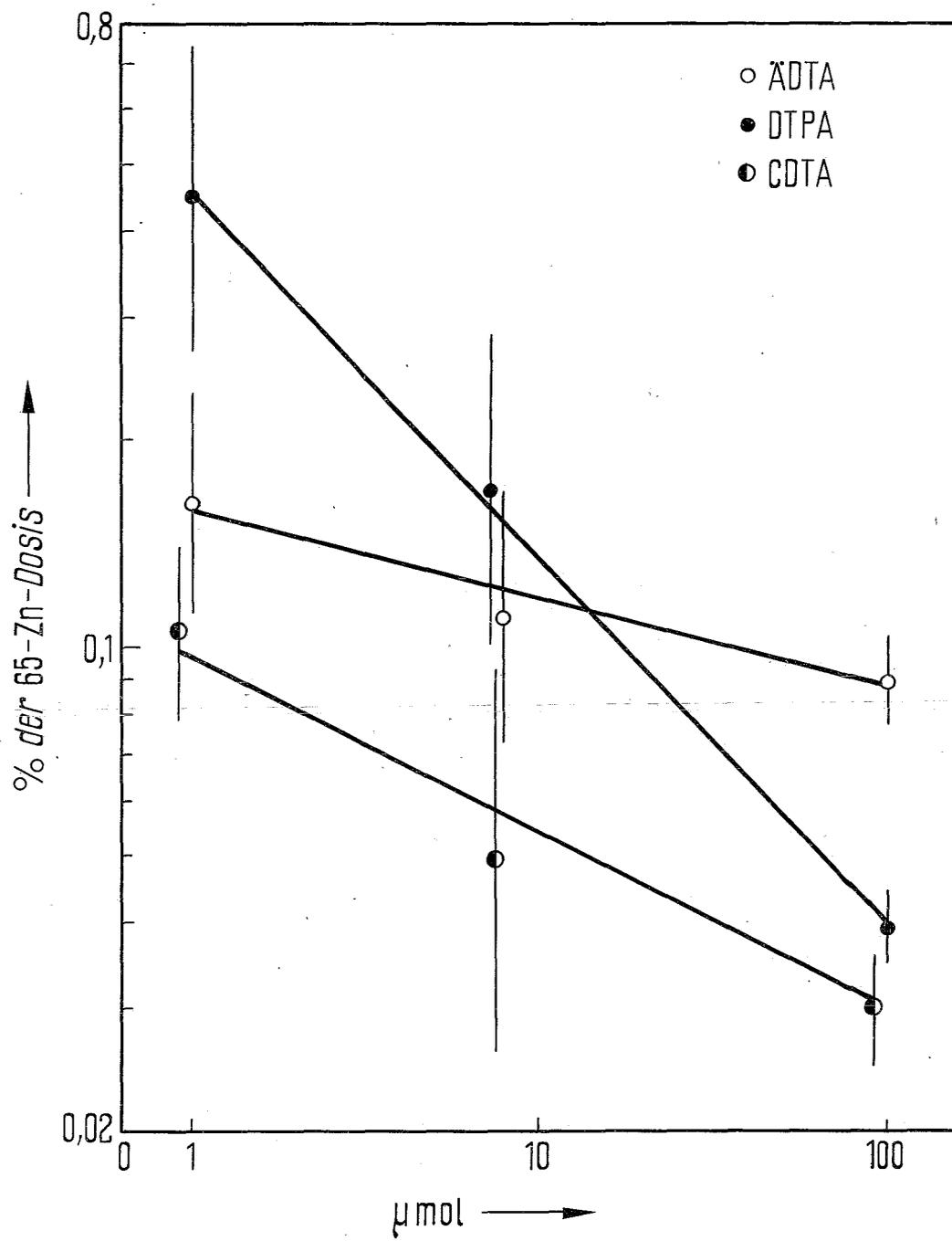


Abb. 13:  $^{65}\text{Zn}$ -Gehalt in den Hoden am 3. Tag nach Verab-  
folgung verschiedener Dosen von Zn-Chelaten.  
Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

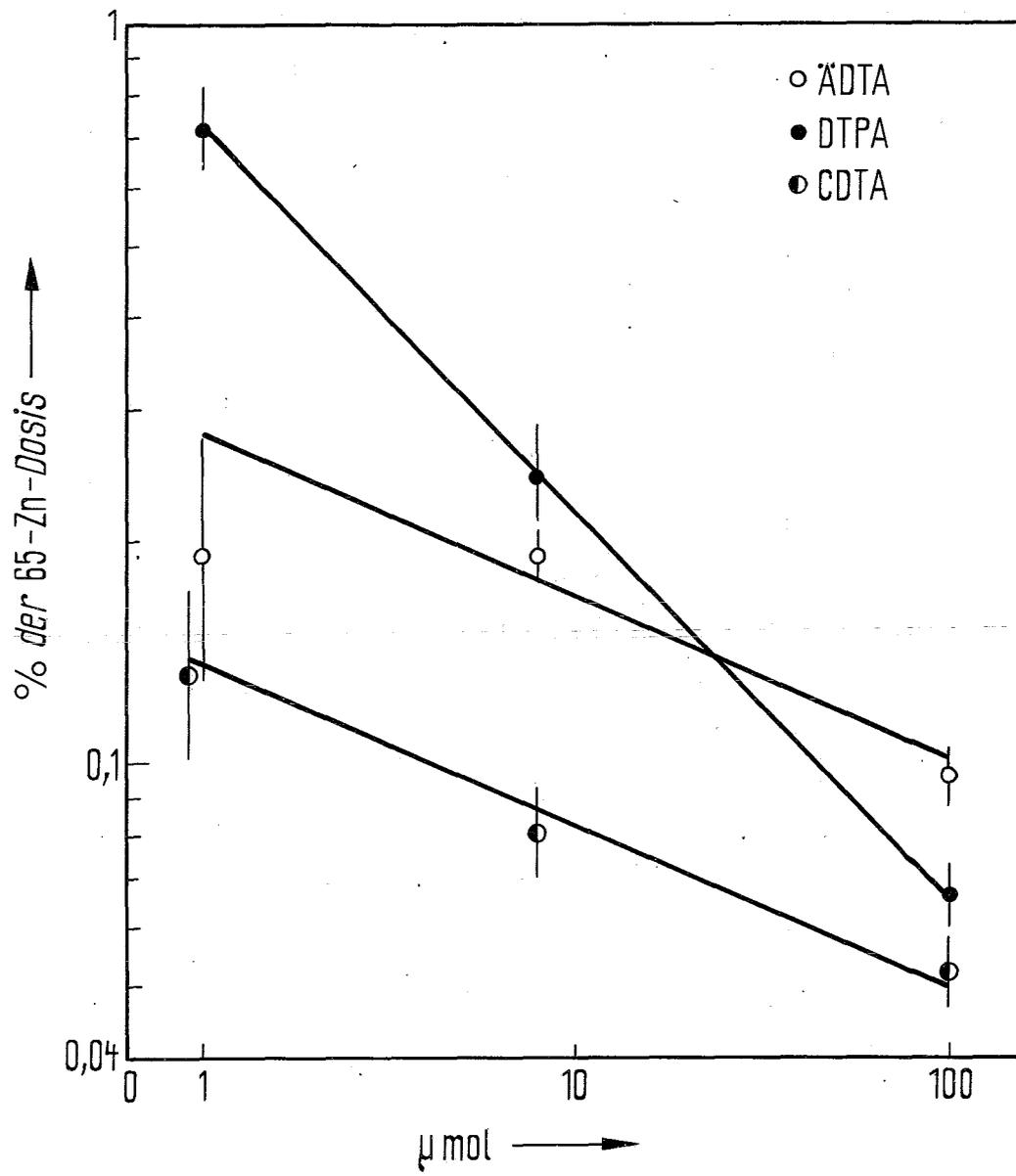


Abb. 14:  $^{65}\text{Zn}$ -Gehalt in den Nieren am 3. Tag nach Verab-  
folgung verschiedener Dosen von Zn-Chelaten.  
Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

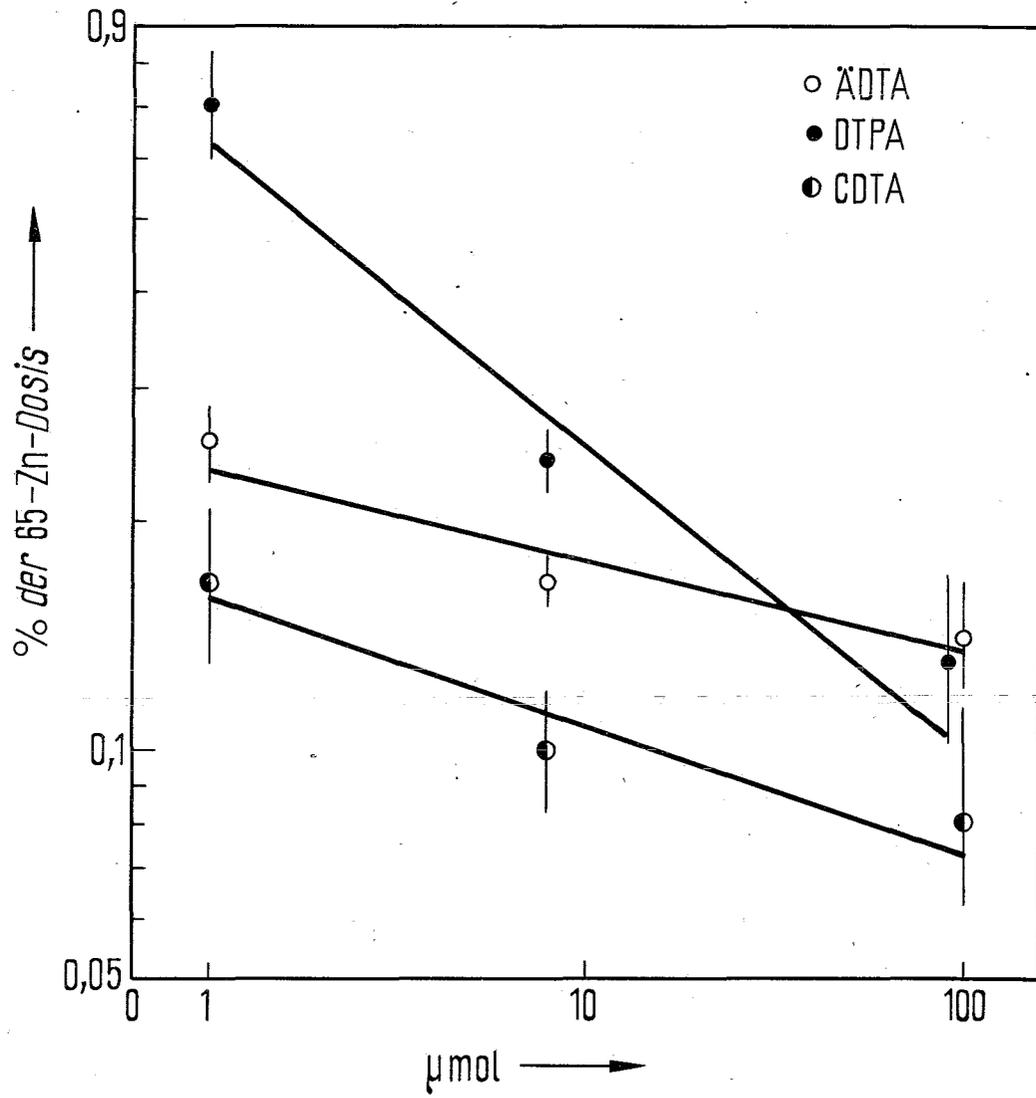


Abb. 15:  $^{65}\text{Zn}$ -Gehalt im Blut am 3. Tag nach Verabfolgung verschiedener Dosen von Zn-Chelaten. Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

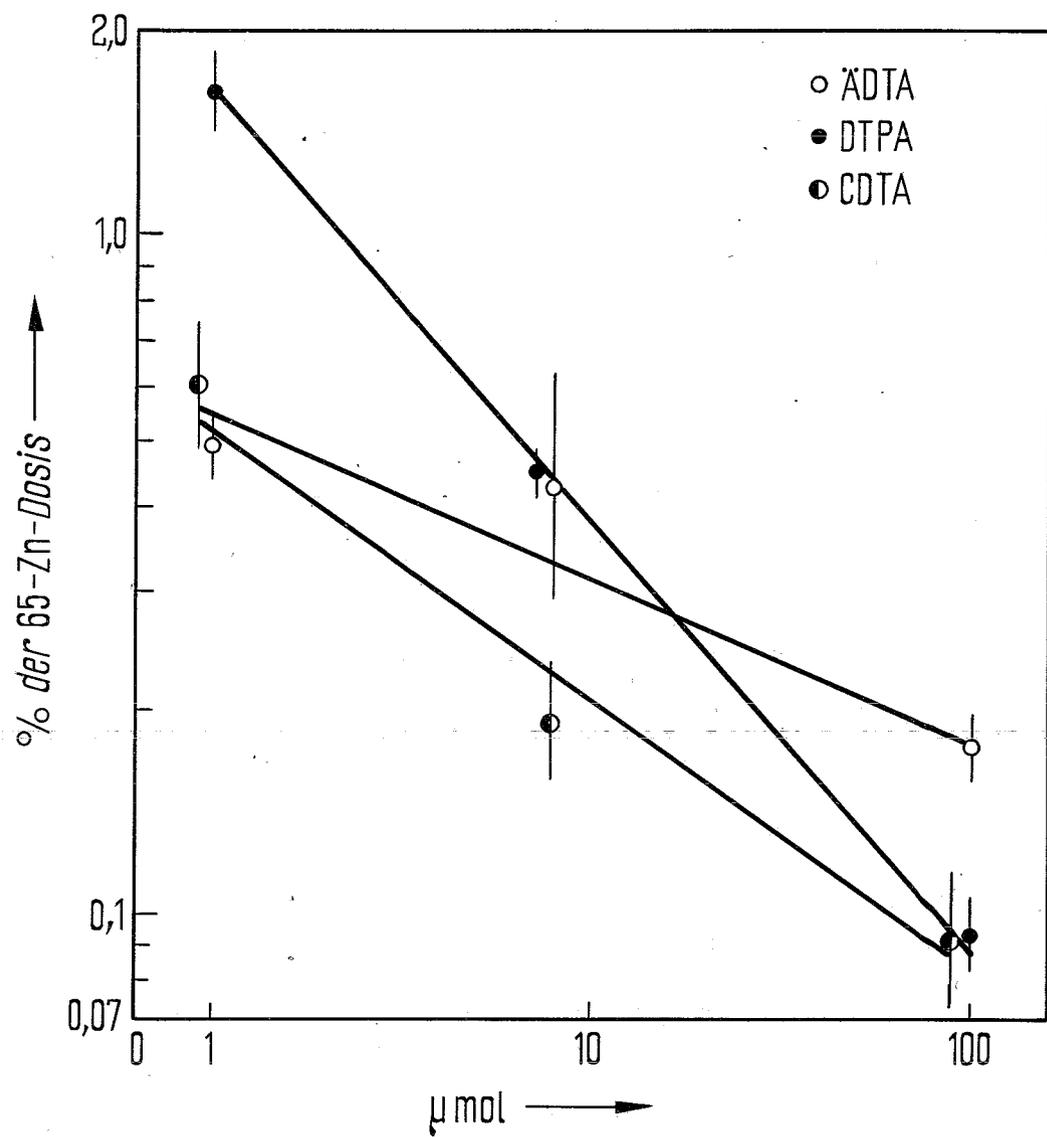


Abb. 16: <sup>65</sup>Zn-Gehalt in der Muskulatur am 3. Tag nach Verabfolgung verschiedener Dosen von Zn-Chelaten. Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

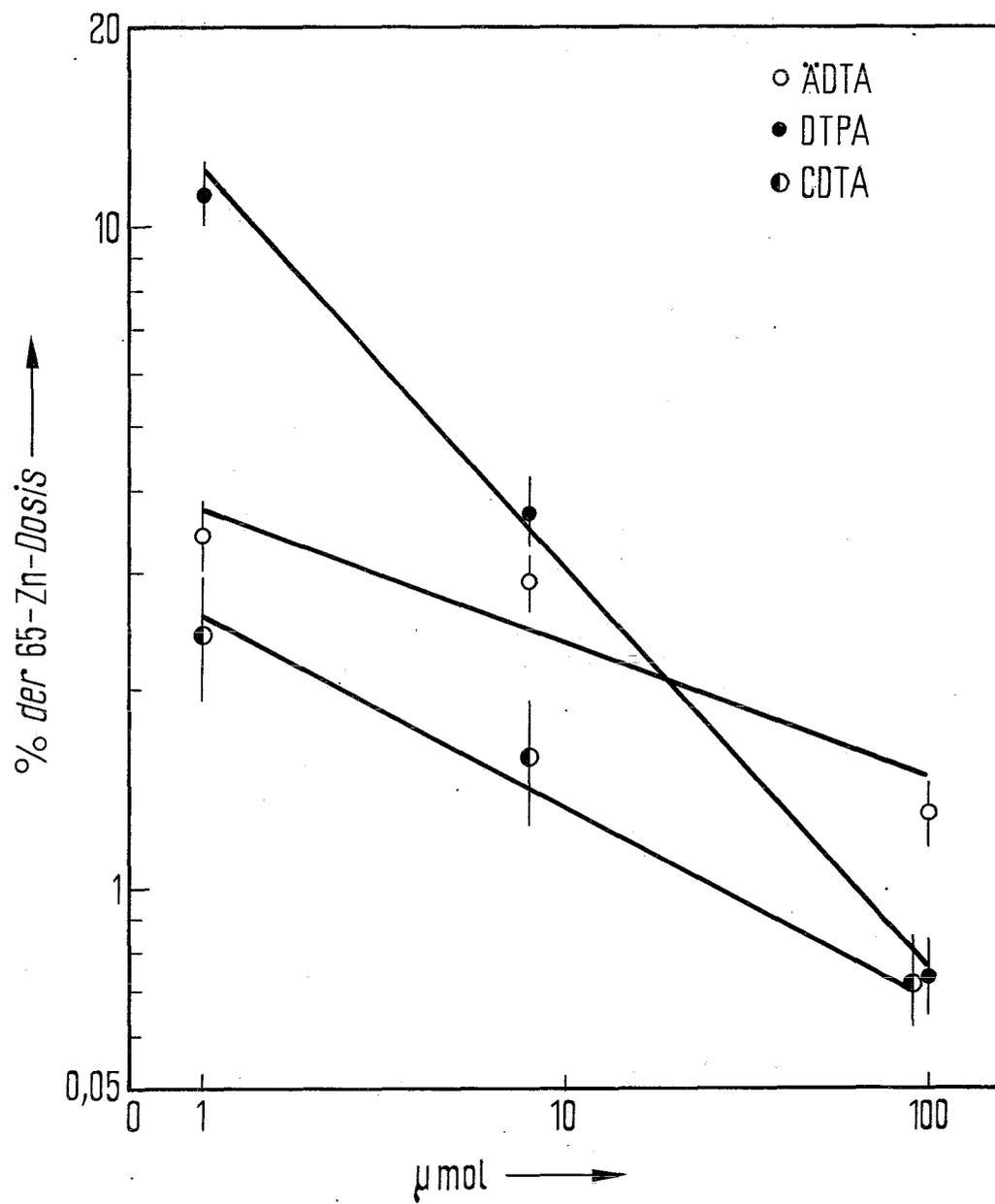


Abb. 17: Chelatwirksamkeit im Skelett in Abhängigkeit  
von der effektiven Stabilitätskonstante  $E$ .  
Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

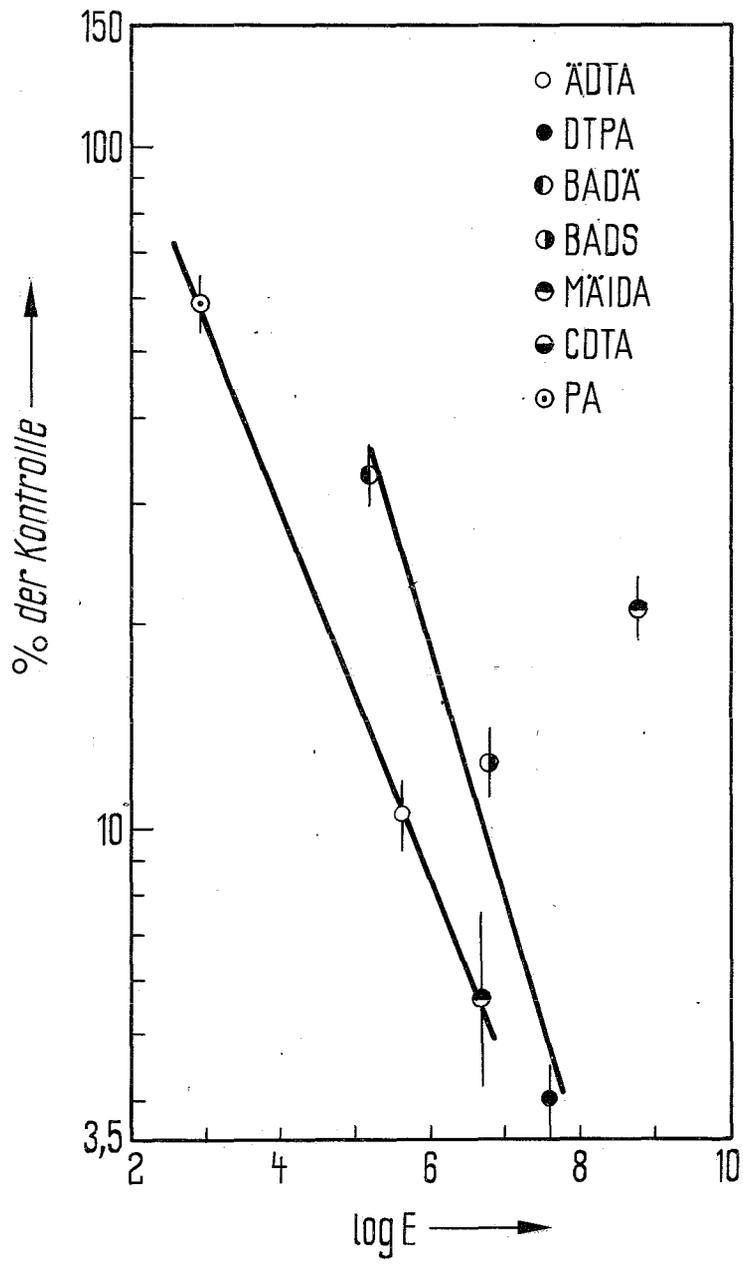


Abb. 18: Chelatwirksamkeit in der Leber in Abhängigkeit  
von der effektiven Stabilitätskonstante E.  
Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

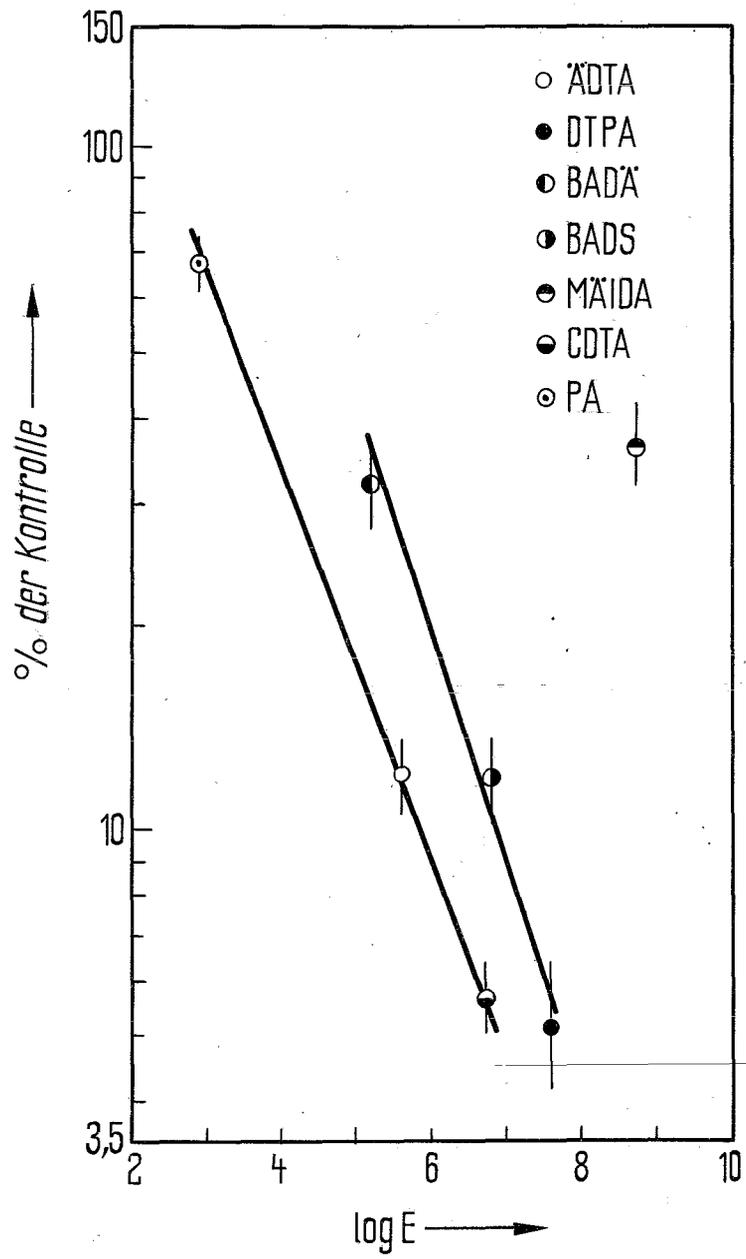


Abb. 19: Chelatwirksamkeit in den Hoden in Abhängigkeit  
von der effektiven Stabilitätskonstante  $E$ .  
Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

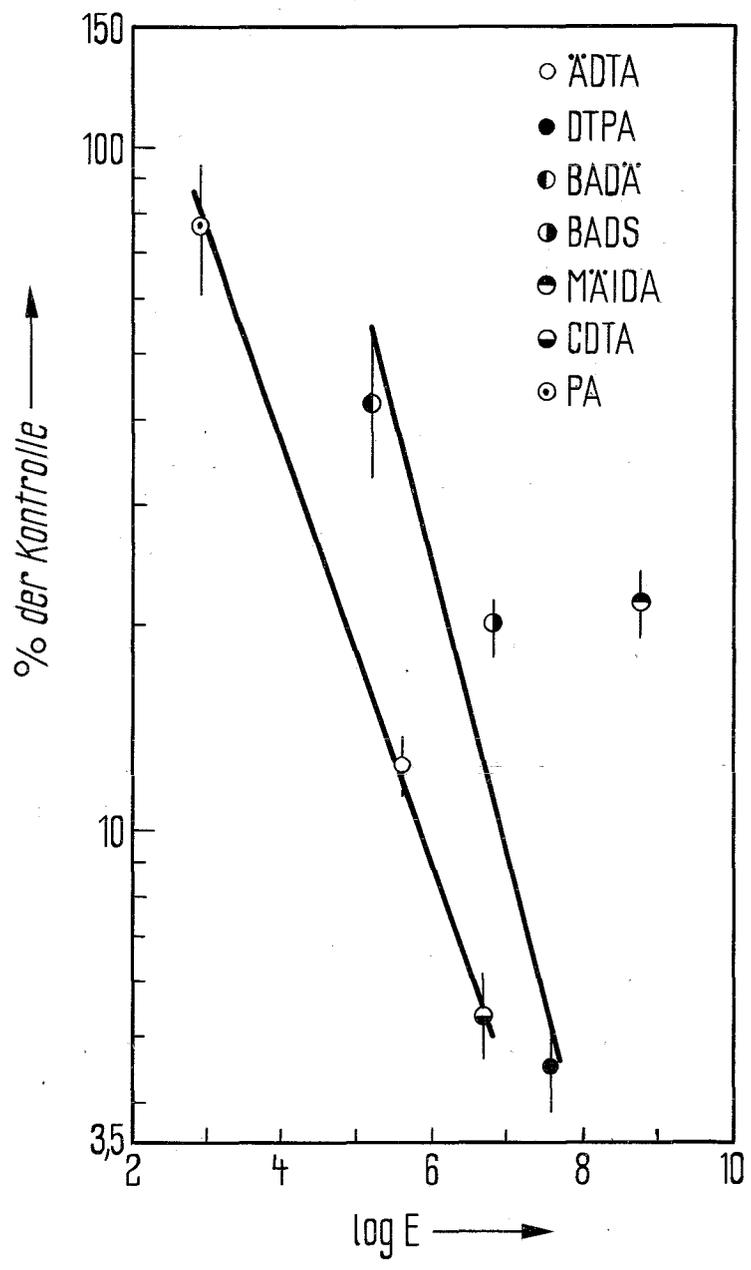


Abb. 20: Chelatwirksamkeit in den Nieren in Abhängigkeit  
von der effektiven Stabilitätskonstante E.  
Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

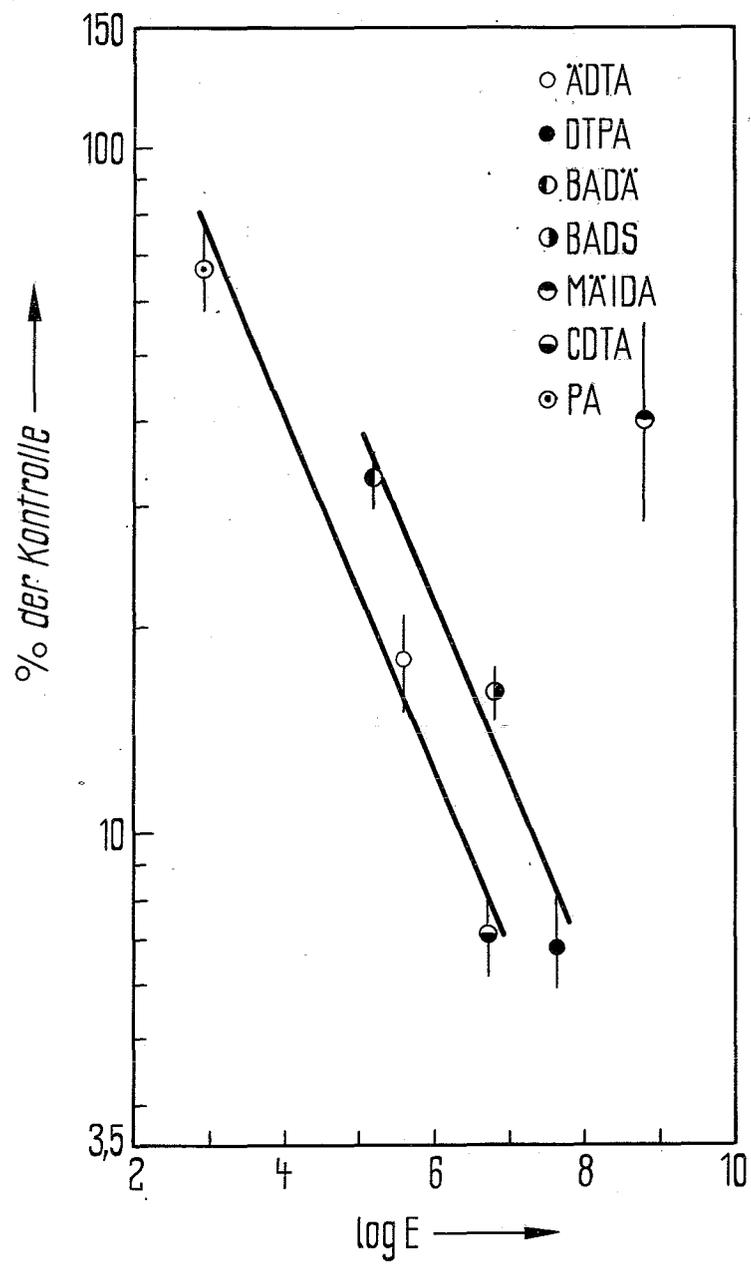


Abb. 21: Chelatwirksamkeit im Blut in Abhängigkeit von  
der effektiven Stabilitätskonstante E.  
Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

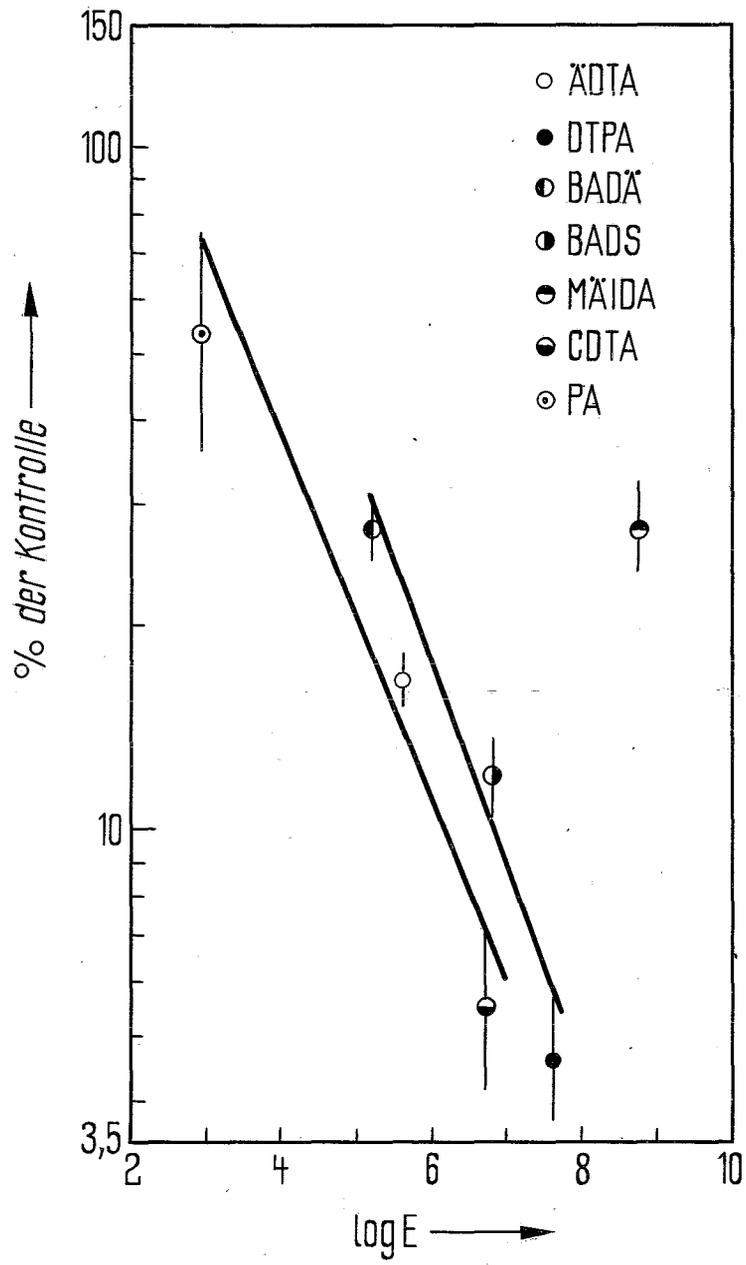


Abb. 22: Chelatwirksamkeit in der Muskulatur in Abhängigkeit von der effektiven Stabilitätskonstante E. Die 95 % Mutungsbereiche sind angegeben.

