

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM  
KARLSRUHE**

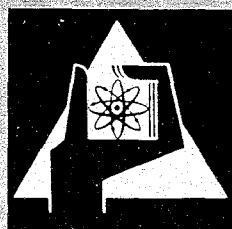
November 1968

KFK 875

Institut für Strahlenbiologie

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Therapie  
der Thalliumvergiftung

H. Heydlauf



GESELLSCHAFT FÜR KERNFORSCHUNG M. B. H.

KARLSRUHE



Kernforschungszentrum Karlsruhe

November 1968

KFK 875

Institut für Strahlenbiologie

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Therapie  
der Thalliumvergiftung

Horst Heydlauf

Gesellschaft für Kernforschung m. b. H., Karlsruhe



## Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methodik	3
3. Ergebnisse	5
3.1. Einwertiges Thallium	5
3.1.1. Verteilung und Resorption	5
3.1.2. Isotopische Verdünnung	6
3.1.3. Berliner Blau	7
3.1.4. Chelatbildner	11
3.2. Dreiwertiges Thallium	11
4. Diskussion	12
5. Zusammenfassung	18
6. Literatur	19
7. Tabellen und Abbildungen	21

## 1. Einleitung

Thallium findet in zahlreichen Legierungen, Wolframlampen, in Glas mit hohem Brechungsindex, in Feuerwerkskörpern und Schiffsfeuern Verwendung. Gewerbliche Vergiftungen mit diesem Metall aus der dritten Hauptgruppe, dessen Salze in ein- und dreiwertiger Form vorkommen, sind allerdings selten beobachtet worden (1). Früher diente Thallium(I)-acetat in der Medizin als Antihydroticum sowie zur Depilation in der Kosmetik und bei Pilzkrankungen. Die Verwendung von Thalliumsalzen als Ratten- und Mäusegift gibt ihm jedoch auch heute noch große toxikologische Bedeutung. Verwendet wird hierzu das Tl-Sulfat vorwiegend in einwertiger (2; 3), aber auch in dreiwertiger (4; 5) Form.

Charakteristische Symptome der (in der Literatur durchweg für Thallium(I)-Sulfat beschriebenen) Vergiftung sind am Anfang kaum zu beobachten. Eventuell können vorübergehend leichte Übelkeit oder Brechreiz auftreten, was aber meist nicht zu richtigem Erbrechen führt (1). Nach ein bis zwei Tagen treten Nervenerscheinungen, wie Taubheit, Kribbeln und "Ameisenlaufen" in Fingern und Zehen, auf sowie die für die Thalliumvergiftung typischen Symptome, wie Abdominalkrämpfe und starke Leibscherzen, die mit einer Obstipation verbunden sind (3). Es kommen weiter Gefäßkrämpfe und Tachykardien als Ausdruck einer Sympathikusreizung vor. Oft finden sich sensible und motorische polyneuritische Symptome und eine Hemmung der Schweißsekretion. Unter Gewichtsabnahme, verbunden mit Muskelatrophien, Lähmungen der Beine, Inkontinenz von Blase und Darm, Impotenz, Amenorrhoe, Pyodermie und Fieber kann sich die Krankheit monatelang hinziehen. Bei Vergiftung mit massiven Tl-Dosen tritt beim Menschen meist zwischen dem 14. und 20. Tag der Tod ein.

Pathologisch-anatomisch läßt sich eine schwere Schädigung der Hautzellen und Hautanhangsdrüsen feststellen. Der bei der Vergiftung obligat auftretende Haarausfall läßt sich

durch die Einlagerung von Tl in die Haarfollikel und deren Schädigung erklären (6; 2). Außerdem werden die Darmschleimhaut und die säurebildenden Epithelien angegriffen.

Die letale Dosis der verschiedenen Tl-Salze wird für den Menschen mit 8 - 15 mg Tl/kg angegeben (1 u.a.).

Was die Therapie der Tl-Intoxikation betrifft, so bieten sich zwei grundsätzlich verschiedene Möglichkeiten an, wenn man von den rein symptomatischen und palliativen Maßnahmen absieht:

- 1) Die Mobilisierung von reteniertem Tl und die Intensivierung seiner Ausscheidung durch Verabfolgung geeigneter Chelatbildner.
- 2) Die orale Verabfolgung von Verbindungen, die das im Intestinaltrakt befindliche Tl in eine unlösliche und/oder nicht resorbierbare Form überführen und damit durch Hemmung seiner Rückresorption den enteralen "Zyklus" unterbrechen.

Beide Wege sind im Tierversuch und in der Klinik beschrieben worden. Von Moeschlin (1) wird als Therapie, und zwar im Sinne einer Entgiftung im Magen-Darm-Trakt, Natriumjodid empfohlen, das mit Tl unlösliches TlJ bildet. Außerdem werden Antidotum metallorum Sauter (stabilisierter Schwefelwasserstoff) und Thioacetamid ( $\text{CH}_3\text{CNH}_2\text{S}$ ) vorgeschlagen, die beide Thallium als Sulfid fällen. Zur Entgiftung des bereits resorbierten Thalliums gibt Moeschlin Cysteamin (Mercaptamin, Mercapton<sup>(R)</sup>,  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ ), Natriumthiosulfat, Natriumjodid und Cystin an. Laut Bersin (2) sind Dimethylcystein, Liponsäure, Homocysteinthiolacton und Calciumdinatriumedetat unwirksam. Eine gewisse Wirksamkeit dagegen sollen die schwefelhaltigen Verbindungen: Diphenylthiocarbazon, S-2-Aminoäthylisothiuronium-HBr und S-3-Aminopropylthiuronium-HBr aufweisen. Heyndrickx (7) untersuchte mit negativen Resultaten an Mäusen den Dekorporationseffekt von Cysteamin und Natriumjodid. Thyresson (6) mißt Cysteamin eine leichte Steigerung der Ausscheidung von

Tl zu. BAL, Cystin, Natriumthiosulfat und Methionin sind nach seinen Angaben dagegen wirkungslos. Lund (8) prüfte die therapeutische Wirksamkeit des Kationenaustauschers Dowex-50, des Carboanhydrasehemmers Diamox (eines Hg-Diureticums) von Thiomerin, ÄDTA, BAL, Cortison, Cystein, Vitamin C und P. Keines der angeführten Pharmaka erhöhte die Tl-Ausscheidung. Mit Cystin dagegen erhielt er eine leichte Steigerung der Ausscheidung. Dithizon erhöhte sie zwar in starkem Maße, konnte aber wegen seiner diabetogenen Wirkung für die Therapie nicht empfohlen werden. Aktivkohle und besonders Kaliumchlorid bewirkten eine Erhöhung der Tl-Ausscheidung in Faeces und Urin und verminderten auch die Toxizität. Bei einer Gabe von 25 mg Tl(I)-sulfat/kg starben nach Lund's Angaben ohne Behandlung 90 % der Tiere, bei einer Therapie mit KCl 10 %; bei 30 mg  $Tl_2SO_4$ /kg starben ohne Therapie 100 %, mit KCl 83 %. ÄDTA wurde von Truhaut (9), Heyndrickx (10) und Moeschlin (1) als absolut unwirksam bezeichnet.

In den folgenden von uns durchgeführten Versuchen wurde der Einfluß von Berliner Blau (Ferricyanoferrat(II), BB), Äthylendiamintetraessigsäure (ÄDTA), Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA) und D-Penicillamin (PA) auf Verteilung, Ausscheidung und Toxizität von Tl(I)- und (III)-Salzen untersucht.

## 2. Material und Methodik

Als Versuchstiere wurden männliche Albino-Ratten des Heiligenberger Inzuchtstammes verwendet mit einem Alter von 4 - 5 Monaten und einem Gewicht von 260 g. Bei den Toxizitätsversuchen waren die Tiere ca. 3 Monate alt und wogen 205 g. Die Nahrung bestand aus Pellets der Fa. Altromin (Lage) und Wasser ad libitum.

Bei dem von uns verwendeten radioaktiven Thallium handelt es sich um  $^{204}Tl(I)$  in 0,11 n  $H_2SO_4$  mit einer spezifischen Aktivität von 4,73 mCi/mg Tl. Zur isotopischen Verdünnung



und für die Toxizitätsversuche wurde inaktives  $Tl_2SO_4$  bzw.  $TlCl_3 \cdot 4 H_2O$  verwendet. Jeweils wurden 0,5 ml der verschiedenen Lösungen peroral mit der Schlundsonde oder intravenös in die Schwanzvene appliziert mit einer Aktivität von 2,5 - 5  $\mu Ci$  pro Tier und einem pH-Wert von 3. Wenn nicht anders angegeben, wurde den Tieren 18 Stunden vor der oralen Applikation des  $^{204}Tl$  das Futter entzogen.

BB wurde peroral in verschiedener Dosierung in Wasser aufgeschwämmt oder in Pellets, die 1 % der Substanz enthielten, verabfolgt. ÄDTA, DTPA und PA wurden stets gleichzeitig mit  $^{204}Tl$  in einer Dosis von 50  $\mu Mol$  / 0,5 ml bei pH 6 - 7 in die Schwanzvene injiziert, und zwar ÄDTA und DTPA in Form ihrer NaCa-Verbindungen.

Das verwendete BB war 3 - 4 Jahre gelagert und auf folgende Weise hergestellt worden (11): Es wurden 0,5 molare  $FeCl_3$ - und  $K_4[Fe(II)(CN)_6]$ -Lösungen im Verhältnis 4:3 gemischt. Das dabei entstehende Präzipitat wurde vom überschüssigen K durch Zentrifugieren und dreimaliges Waschen mit bidestilliertem Wasser gereinigt, bei 100 °C getrocknet und anschließend fein pulverisiert.

Die Tiere wurden je nach Versuchsanordnung nach 48 Stunden oder nach 10 Tagen durch Ausbluten in Äthernarkose getötet und anschließend sezziert. Untersucht wurde der  $^{204}Tl$ -Gehalt in Leber, Niere, Skelett, Muskelgewebe und Hoden (vgl. hierzu 3.1.1.). Das gesamte Skelett wurde dem 10 fachen Gewicht beider Femores gleichgesetzt, die Masse der Muskulatur mit 45 % des Körpergewichtes angenommen. Zur Untersuchung der Ausscheidung wurde ein Stoffwechselkäfig nach Nigrović und Mohr (12) verwendet.

$^{204}Tl$  ist ein  $\beta$ -Strahler mit einer mittleren Energie von nur 0,76 MeV. Daher war es nötig, die Organe zu veraschen und in gleicher geometrischer Anordnung und definierter Schichtdicke unter das Zählrohr zu bringen. Die oben erwähnten Organe, Faeces und der mit Filterpapier aufgefan-

gene Urin wurde bei 230 °C verascht. In einem Vorversuch war festgestellt worden, daß bei dieser Temperatur keine Verluste an  $^{204}\text{Tl}$  auftraten. In einer Glovebox wurden die veraschten Organe anschließend zu einem feinen Pulver verrieben und aliquote Teile (zwischen 100 und 200 mg) in Aluminiumschälchen mit einem Durchmesser von 2,5 cm gefüllt, mit einem Messingstempel festgepreßt, einer Lecithin-Alkohollösung betropft und die  $\beta$ -Aktivität mittels eines Methandurchfluß-Endfensterzählrohres gemessen. Die Meßanordnung hatte eine Effektivität von ca. 30 %. Die gemessenen Aktivitäten wurden auf Selbstabsorption, die zuvor experimentell ermittelt wurde, korrigiert. Die so errechnete Aktivität wurde mit der Zählrate eines Standardpräparates, das umgerechnet der applizierten Dosis entsprach, verglichen und es wurde der  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt, bezogen auf das Gesamtorgan, in Prozent der applizierten Dosis berechnet. Alle Angaben in den Tabellen stellen Mittelwerte dar, für die der einfache Standardfehler berechnet wurde.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Einwertiges Thallium

##### 3.1.1. Verteilung und Resorption

In einem orientierenden Versuch, der die Aufgabe hatte, sich ein Bild über das Verteilungsmuster und die enterale Resorptionsrate von  $^{204}\text{Tl}$  zu verschaffen, wurde trägerfreies  $^{204}\text{Tl}$  zwei Tieren oral und einem Tier intravenös injiziert. Die in Tab. 1 zusammengestellten Ergebnisse decken sich im wesentlichen mit denen anderer Autoren (13-16): Die höchste  $^{204}\text{Tl}$ -Konzentration (% in 1 g Frischgewebe) weisen die Nieren auf, während sie in allen anderen Geweben und Organen um eine Größenordnung niedriger sind und eine ausgeprägtere Affinität zu einem bestimmten Organ nicht zeigen. Bezogen auf die Masse des gesamten Organs, sind rund 50 % der applizierten  $^{204}\text{Tl}$ -Dosis von der Muskulatur retiniert. Bei den weiteren Versuchen be-

schränkten wir uns auf Muskulatur, Skelett, Leber, Nieren und Hoden. Da der  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe bei oraler Verabreichung praktisch die gleichen Werte wie bei intravenöser Injektion erreicht, kann man eine annähernd vollständige Resorption aus dem Intestinaltrakt annehmen. Die Ausscheidung mit den Faeces ist rund 2 mal größer als mit dem Urin.

### 3.1.2. Isotopische Verdünnung

In einem weiteren Versuch sollte die Frage geklärt werden, ob die isotopische Verdünnung des  $^{204}\text{Tl}$  mit verschiedenen Dosen von stabilem  $\text{Tl}_2\text{SO}_4$  (0,1, 1 bzw. 10 mg) die Verteilung von intravenös bzw. oral verabfolgtem  $^{204}\text{Tl}$  beeinflusst. Im Hinblick auf die späteren Versuche erhielten die Tiere der Gruppen, denen  $^{204}\text{Tl}$  oral appliziert wurden, unmittelbar im Anschluß an  $^{204}\text{Tl}$  0,5 ml physiologische NaCl-Lösung. Die Ergebnisse sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Die Daten bestätigen zunächst in vollem Umfang die auf Grund des orientierenden Versuchs postulierte vollständige enterale Resorption von  $^{204}\text{Tl}$ , und zwar nicht nur für trägerfreies, sondern auch isotopisch verdünntes  $^{204}\text{Tl}$ , indem die Summe der Aktivitäten aller untersuchter Organe bei oraler Applikation sich nicht signifikant von den Werten nach intravenöser Injektion unterscheidet.

Was die isotopische Verdünnung betrifft, so wird ein Einfluß auf die enterale Resorption offensichtlich vermisst. Dagegen ändert sich das Verteilungsmuster eindeutig mit zunehmender Trägerdosis. Dies kommt besonders klar zum Ausdruck, wenn man den  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt bei isotopischem Träger in % des entsprechenden Werts beim trägerfreien Radionuklid ausdrückt (Abb. 1 und 2). Man kann zwei Gruppen von Organen unterscheiden: Leber und Nieren einerseits, bei denen mit steigender Trägerdosis prozentual weniger Tl zurückgehalten wird (Abb. 1), und Skelett, Muskulatur und Hoden auf der anderen Seite (Abb. 2). Die beiden Appli-

kationsarten verhalten sich in dieser Beziehung identisch. Es sei dahingestellt, ob gewisse Unterschiede quantitativer Art, z.B. Skelett und Hoden, real und nicht nur Folge eines zufällig niedrigen Kontrollwerts sind.

### 3.1.3. Berliner Blau

Um die Wirksamkeit des BB unter optimalen Bedingungen zu prüfen, wurden verschiedene BB-Dosen oral und unmittelbar im Anschluß an die orale Verabfolgung von  $^{204}\text{Tl}$  appliziert. Das Volumen der BB-Suspension und der  $^{204}\text{Tl}$ -Lösung betrug 0,5 ml. Die Sektion erfolgte nach 48 Stunden. Aus Tab. 3 sind die Ergebnisse zu entnehmen. Danach zeigt die Effektivität eine eindeutige Dosisabhängigkeit. Das Verteilungsmuster des  $^{204}\text{Tl}$  ist dagegen in der Kontrolle und in allen BB-Gruppen identisch, so daß es statthaft ist, die Aktivitäten in allen Gruppen zu summieren und in % der Summe der Kontrolle (Tiere, die anstelle BB 0,9 % NaCl-Lösung erhielten) auszudrücken (Abb. 3). Die Extrapolation der Dosis-Effekt-Kurve läßt erwarten, daß Dosen  $< 0,05$  mg BB praktisch wirkungslos sind, während 500 mg BB die  $^{204}\text{Tl}$ -Resorption auf  $<< 10$  % reduzieren sollte. Eine experimentelle Verifizierung war nicht möglich, da solche stark konzentrierte Suspensionen sich nicht mehr applizieren lassen.

Es interessierte weiter die Frage nach der Abhängigkeit der BB-Effektivität vom Zeitpunkt der Verabfolgung. Als Kontrollgruppe dienten die Tiere vom vorherigen Versuch, die anschließend 0,5 ml physiologische Kochsalzlösung bekommen hatten. Die erste Gruppe erhielt bei diesem Versuch sofort nach  $^{204}\text{Tl}$  50 mg BB, die zweite nach 10 Min., die dritte nach 30 Min. und die vierte Gruppe nach 60 Min. Die Tiere wurden nach 48 Stunden seziiert. Die Ergebnisse sind in Tab. 4 zusammengestellt. Auch in diesem Fall erlaubt das identische Verteilungsmuster, die Aktivitäten zu summieren und in % der Kontrollsumme auszudrücken (Abb. 4). Es liegt zwar eine stark ausgeprägte Zeitabhängigkeit der

BB-Effektivität vor, doch fällt bei der halblogarithmischen Darstellung in Abb. 4 auf, daß die Kurve offenbar einem Plateau bei etwa 75 - 80 % der Kontrolle zustrebt.

Für die folgenden Versuche war es noch wichtig zu untersuchen, ob die vorherige Nahrungsaufnahme einen Einfluß auf die Wirkung von BB hat. Dazu wurde zwei Gruppen mit je 6 Tieren die Nahrung entzogen. Der einen Gruppe wurde dann eine Stunde vor Applikation von  $^{204}\text{Tl}$  und 50 mg BB wieder zu fressen gegeben, während die Tiere der anderen Gruppe erst zwei Stunden nach der  $^{204}\text{Tl}$ - und BB-Gabe wieder Futter erhielten. Es zeigte sich kein Unterschied in der BB-Effektivität in beiden Gruppen (Tab. 5).

Im folgenden Experiment sollte der Einfluß der isotopischen Verdünnung auf Wirksamkeit von BB geklärt werden. Gruppen mit je 6 Tieren erhielten 50 mg BB unmittelbar im Anschluß an trägerfreies oder isotopisch verdünntes  $^{204}\text{Tl}$ . Die entsprechenden Kontrolltiere erhielten 0,5 ml 0,9 % NaCl-Lösung; die Ergebnisse wurden bereits in Tab. 2 angeführt. Es sei hier erwähnt, daß die NaCl-Lösung keinen Einfluß auf die Resorption von  $^{204}\text{Tl}$  ausübt; dies zeigt der Vergleich mit einer Gruppe, die anstelle der physiologischen NaCl-Lösung 0,5 ml Aqu.dest. erhielten (Tab. 6).

Tab. 7, in der der  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe nach BB-Verabfolgung in % der entsprechenden Kontrolle ausgedrückt ist, zeigt, daß ein gesicherter Verlust an Wirksamkeit erst bei einer Trägerdosis von 10 mg auftritt.

Nachdem die vorangehenden Versuche gezeigt hatten, daß BB die enterale Resorption von  $^{204}\text{Tl}$  in starkem Maße hemmt, gingen wir zur Prüfung der Frage über, ob eine länger dauernde Verfütterung von BB-haltigem Futter (1 %) die Ausscheidung von intravenös injiziertem  $^{204}\text{Tl}$  intensiviert. Einer Gruppe wurde sofort nach der Injektion von  $^{204}\text{Tl}$  BB-Futter bis zum 10. Tag ad libitum angeboten, während die andere Gruppe normale Nahrung erhielt. Nach 10 Tagen wurden

alle Tiere seziiert. Das Ergebnis zeigt Tab. 8. Der Vergleich der Kontrollgruppe mit den Kontrollen nach 48 Stunden zeigt zunächst eine starke Verminderung des  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalts in den Organen. Dies steht in Übereinstimmung mit den weiter unten angeführten Ausscheidungsdaten. Die Verfütterung von BB führte zu einer in allen Organen auf ca. 1/10 reduzierten  $^{204}\text{Tl}$ -Retention.

Von den 24 Tieren des vorherigen Versuches wurden je 6 einer Gruppe in Stoffwechselkäfigen gehalten und Faeces und Urin aufgefangen. In Tab. 9 sind die Ergebnisse wiedergegeben. Werden die Tiere keiner Therapie unterzogen, so verhält sich die tägliche Ausscheidung von  $^{204}\text{Tl}$  in Faeces und Urin wie 2:1 am ersten Tag und annähernd wie 3:1 am vierten Tag. Bei der BB-Gruppe betrug am ersten Tag das Verhältnis Faeces/Urin wie 7:1 und wie 11:1 am vierten Tag. Dem erhöhten Verhältnis liegt zugrunde, daß in der BB-Gruppe die faecale Ausscheidung höher als in der Kontrolle, die mit dem Urin dagegen niedriger ist. Betrachtet man die kumulative Ausscheidung in Faeces und Urin (Abb. 5), so wird die "Verschiebung" der Ausscheidungswege besonders deutlich, d.h. die bevorzugte Ausscheidung von  $^{204}\text{Tl}$  mit den Faeces unter dem Einfluß von BB.

Die zeitliche Abnahme des  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalts im gesamten Körper gibt Abb. 6 wieder. Der  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt wurde rechnerisch bestimmt, indem wir ihn mit 100 % der injizierten  $^{204}\text{Tl}$ -Dosis, abzüglich der gesamten kumulativen Ausscheidung zu den verschiedenen Zeitpunkten, gleichsetzten. Der  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt des Körpers folgt während der ersten 5 Tage einer Exponentialfunktion; danach wird, insbesondere bei den mit BB behandelten Tieren, eine Abweichung von der Linearität, d.h. eine Verlangsamung der Ausscheidung deutlich. Die sog. biologische Halbwertszeit des linearen Terms der Retentionsfunktion beträgt in der Kontrollgruppe 3,8 Tage, bei den BB-Tieren nur 2,2 Tage.

Welche Effektivität hat BB, wenn es nicht sofort nach der Injektion von  $^{204}\text{Tl}$  gegeben wird? Um dies zu ermitteln, wurden 5 Gruppen mit je 6 Tieren mit  $^{204}\text{Tl}$  injiziert. Die erste Gruppe erhielt normales Futter, die zweite sofort 1 % BB-haltiges Futter, die dritte Gruppe zuerst normales, dann nach 24 Stunden BB-Futter, die folgende Gruppe nach 48 Stunden und die letzte nach vier Tagen verabreicht. Alle Tiere wurden nach 10 Tagen seziiert. Tab. 10 zeigt, daß der Beginn der BB-Verabfolgung einen relativ geringen Einfluß auf die Wirksamkeit ausübt. Erst wenn die BB-Verabfolgung am vierten Tag beginnt, findet man mit 20 bis 34 % der Kontrolle eine deutliche Abnahme der Dekorporationseffektivität.

Nachdem der  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe durch BB eindeutig gesenkt wird, lag es nahe zu prüfen, ob auch im gleichen Maße die Toxizität von Tl(I) vermindert wird. Die LD 50 % für intravenös verabreichtes Thallium-Sulfat beträgt bei Ratten nach den Angaben von Barclay et al. (13) etwa  $12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ . Es wurden 40 Tiere mit einem Gewicht zwischen 195 g und 215 g intravenös mit 4 mg Tl(I)-sulfat pro Tier (was ca.  $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  entspricht) intravenös injiziert. Die Hälfte der Tiere wurde einer BB-Therapie unterzogen. Sie erhielten bis zum 9. Tag zweimal täglich peroral 50 mg BB in 0,5 ml Wasser; die erste Verabreichung erfolgte unmittelbar an die Injektion von Tl. Die Vergiftungserscheinungen (schleimige Durchfälle, Bewegungsarmut und anfallartige Krämpfe im Abdomen) der unbehandelten Tiere begannen sich nach 2 Tagen zu manifestieren. Die Tiere verloren rasch an Gewicht. Zunehmende Schwäche führte am 4. - 7. Tag zum Tod. Bei der Sektion fiel eine Vergrößerung der Nieren auf, der Darm war meist leer und gelblich verfärbt. Die Prostata war durch gallertartiges zellarmes Gewebe stark vergrößert und zeigte im histologischen Schnitt eine ausgiebige Zerstörung des Drüsengewebes. Bei den behandelten Tieren konnten dagegen keine Vergiftungssymptome festgestellt werden. Die Tiere hielten ihr Gewicht konstant.

Es fiel lediglich ein Juckreiz am gesamten Körper auf. Tab. 11 zeigt die Mittelwerte der Gewichte und den Prozentsatz der überlebenden Tiere. Die mit BB behandelten Ratten lebten noch alle nach 36 Tagen, 80 % der unbehandelten Tiere starben mit einer mittleren Überlebenszeit von 6 - 7 Tagen. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist nach dem exakten Test von Fisher (17) mit  $P = 7,7 \cdot 10^{-8}$  hoch signifikant.

### 3.1.4. Chelatbildner

4 Gruppen mit je 6 Tieren erhielten trägerfreies  $^{204}\text{Tl}$  und 50  $\mu\text{Mol}$  ÄDTA, DTPA oder PA. Die Sektion fand nach 48 Stunden statt. Tab. 12 zeigt, daß alle drei Verbindungen die  $^{204}\text{Tl}$ -Retention durch die Organe nicht senken.

### 3.2. Dreiwertiges Thallium

Die Versuche wurden derart durchgeführt, daß den Tieren trägerfreies  $^{204}\text{Tl(I)}$  mit 1  $\mu\text{Mol}$   $\text{Tl(III)Cl}_3 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  verabfolgt wurde; wir gingen dabei von der Annahme aus, daß ein isotopischer Austausch



stattfindet.

Zwei Gruppen mit 4 Tieren erhielten obige Tl-Lösung peroral verabreicht. Tab. 13 zeigt, daß die sofortige orale Verabfolgung von 50 mg BB den  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe (nach 48 Stunden) im gleichen Maße reduziert wie in den Versuchen mit einwertigem Tl (vgl. Tab. 7).

Wird das mit Tl(III) isotopisch verdünnte  $^{204}\text{Tl}$  zusammen mit 50  $\mu\text{Mol}$  ÄDTA, DTPA oder PA intravenös appliziert, so wird, wie Tab. 14 zeigt, kein Unterschied in der  $^{204}\text{Tl}$ -Retention in den Organen gefunden.



In einem abschließenden Versuch sollte - wie für Tl(I) - geprüft werden, ob BB auch die Toxizität von Tl(III) vermindert. Es wurde zunächst die gleiche molare Dosis intravenös verabreicht, und zwar  $6,22 \text{ mg TlCl}_3 \cdot 4 \text{ H}_2\text{O}$  pro Tier. Alle Tiere starben in einem schockartigen Zustand innerhalb weniger Minuten. Die Atmung wurde in der Narkose plötzlich schwer und schnappend, und Krampf-artige Zuckungen der Extremitäten traten auf. Bei oraler Verabfolgung der gleichen Dosis zeigten die Tiere eine starke Depilation und erheblichen Gewichtsverlust, überlebten aber. Für den eigentlichen Versuch erhöhten wir daraufhin die Dosis auf  $9,33 \text{ mg}$  pro Tier (bei einem Gewicht von  $200 - 210 \text{ g}$ ). Eine Gruppe von je 10 Tieren wurde 5 Tage lang zweimal täglich mit  $50 \text{ mg}$  BB peroral und vier weitere Tage mit  $1 \%$  BB-haltigem Futter behandelt. Die erste BB-Dosis wurde unmittelbar im Anschluß an Tl appliziert. 10 Tiere dienten als Kontrolle. Der Verlauf der Tl(III)-Intoxikation glich dem der Tl(I)-Vergiftung. Tab. 15 zeigt, daß alle Tiere der Kontrollgruppe starben, während alle behandelten Tiere ohne Vergiftungssymptome und Gewichtsabnahme 30 Tage überlebten. Nach dem exakten Test von Fisher (17) ist die Differenz mit  $P = 8 \cdot 10^{-18}$  gesichert.

#### 4. Diskussion

Unsere Versuche, die sich mit der enteralen Resorption, der Verteilung und Ausscheidung von trägerfreiem  $^{204}\text{Tl}$  befaßten, stehen in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Autoren, indem eine praktisch vollständige Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt, relativ hohe Konzentration in der Niere und schließlich eine intensive Ausscheidung (bei einem Verhältnis Faeces/Urin  $> 1$ ) festgestellt wurden. Einer kurzen Diskussion bedarf der Einfluß der isotopischen Verdünnung auf die Resorption bzw. Verteilung von  $^{204}\text{Tl}$ . Wir fanden hierbei, daß die Resorption des  $^{204}\text{Tl}$  in dem gesamten von uns untersuchten Träger-

dosisbereich von 0,1 - 10 mg  $Tl_2SO_4$  pro Tier offenbar nicht beeinflußt wird, daß aber eine eindeutige Änderung des Verteilungsmusters vorliegt, die sich im wesentlichen darin manifestiert, daß die relative Retention von  $^{204}Tl$  in der Leber, vor allem aber in den Nieren mit steigender Trägerdosis abnimmt, während sie in der Muskulatur von der Trägerdosis unabhängig ist und im Skelett und in den Testes jedoch zunimmt. Die relativ erniedrigte Ablagerung des  $^{204}Tl$  in Leber und Nieren kann so gedeutet werden, daß die für die Bindung des  $^{204}Tl$  in diesen Organen verantwortlichen Akzeptorgruppen in einer relativ sehr niedrigen Konzentration vorliegen und daß dementsprechend die Aufnahmekapazität beider Organe bei isotopischer Verdünnung schnell überschritten und das überschüssige  $Tl$  von anderen Organen, so z.B. durch das Skelett, aufgefangen wird.

Ebenfalls in Übereinstimmung mit der bisherigen Literatur (s. Einleitung) steht der Nachweis, daß ÄDTA absolut unwirksam ist, obwohl der Chelatbildner unter optimalen Bedingungen verabfolgt wurde, d.h. gleichzeitig mit  $^{204}Tl$  und in großem Überschuß. Ebenfalls unwirksam erwies sich DTPA. Die fehlende Wirksamkeit beider Chelatbildner war allerdings insofern nicht unerwartet, als die Stabilitätskonstanten beider  $Tl(I)$ -Chelate mit Werten von  $10^7$  bzw.  $10^8$  um einige Größenordnung niedriger sind als die der entsprechenden  $Ca$ -Chelate (e.g. 22). Anders ausgedrückt, verhindert dieser Umstand zusammen mit der hohen und auf einem konstanten Niveau gehaltenen Konzentration von  $Ca^{2+}$  die Chelierung von  $Tl^+$  im physiologischen Milieu. Die Stabilitäten der  $Tl(III)$ -Chelate weisen dagegen Stabilitätskonstanten auf, die um mehrere Größenordnungen höher als die für  $Tl(I)$  und auch  $Ca$  sind (22). In diesem Falle müßten ÄDTA und DTPA an sich eine eindeutige Wirksamkeit in vivo zeigen. Das absolut negative Ergebnis mit  $Tl(I)$  könnte somit als Hinweis dafür aufgefaßt werden, daß  $Tl(I)$  im Organismus nicht zu  $Tl(III)$  oxydiert wird. Wir werden

zu der Frage der Wertigkeit des Tl-Ions im Organismus in einem späteren Zusammenhang noch einmal zurückkehren. Ebenfalls unwirksam erwies sich PA. Die Stabilitätskonstante von Tl(I)-PA ist zwar nicht bekannt, jedoch kann auf Grund der fehlenden in vivo-Wirksamkeit angenommen werden, daß die Bindungsaffinität von PA nicht ausreichend hoch ist, um sich gegen die Konkurrenz endogener Liganden durchzusetzen.

Der Besprechung der mit BB erzielten Ergebnisse seien einige Bemerkungen allgemeiner Art vorangestellt. Der kristalline Aufbau des Ferricyanoferrats(II) kann mit einem Natriumchloridgitter verglichen werden, bei dem alle Gitterplätze durch 2- bzw. 3-wertiges Eisen besetzt sind, während die CN-Gruppen auf den Verbindungslinien der Ecken lokalisiert sind (20, 21). Im Innern der Kristalle befindet sich - je nachdem, ob man bei der Herstellung des BB vom Natrium- oder Kaliumhexacyanoferrat(II) ausgeht - ein K- oder Na-Atom. Das BB stellt einen Ionenaustauscher dar (18), der Alkali-Ionen mit zunehmendem Ionenradius stärker bindet, d.h.  $\text{Na} < \text{K} < \text{Rb} < \text{Cs}$ . Obwohl entsprechende chemische Untersuchungen für Tl(I) unseres Wissens bisher noch nicht vorliegen, war es nicht unplausibel anzunehmen, daß einwertiges Tl sich analog verhält, d.h. gegen Metallionen mit kleinerem Ionenradius ausgetauscht wird. Der Ionenradius von  $\text{Tl}^+$  ist  $1,40 \text{ \AA}$  und somit größer als der von Na ( $0,98 \text{ \AA}$ ) und K ( $1,33 \text{ \AA}$ ) (10). Die weitere unerläßliche Voraussetzung für die in vivo-Wirksamkeit des BB ist erfüllt, d.h. eine vollständige Resorption von Tl aus dem Magen-Darm-Trakt und eine stärkere Sekretion in den Magen-Darm-Trakt. Es konnte demnach mit einer stärkeren Wirksamkeit des BB gerechnet werden. Sie wurde durch unsere Versuche in vollem Umfang bestätigt. Dies gilt sowohl für oral als auch parenteral verabreichtes Tl(I).

Der Nachweis, daß im Falle der oralen Verabfolgung von  $^{204}\text{Tl}$  die Wirksamkeit des BB mit steigender BB-Dosis zunimmt und - im Falle der isotopischen Verdünnung von

$^{204}\text{Tl}$  - mit steigender Trägerdosis abnimmt, steht ebenfalls in guter Übereinstimmung mit dem von uns angenommenen Wirkungsmechanismus des BB als Ionenaustauscher.

Die Wirksamkeit des BB bei oral verabfolgtem  $^{204}\text{Tl}$  hängt in sehr starkem Maße vom Zeitpunkt der Verabfolgung ab. Ein optimaler Effekt wird nur dann erzielt, wenn das BB praktisch unmittelbar im Anschluß an  $^{204}\text{Tl}$  gegeben wird, während bei einer Zeitspanne von 10 Minuten bereits ein deutlicher Effektivitätsverlust eintritt. Diese Zeitabhängigkeit ist nicht unerwartet und Ausdruck der Tatsache, daß die enterale Resorption und/oder enterale Passage des  $^{204}\text{Tl}$  sehr rasch abläuft. Beachtenswert ist bei diesem Versuch jedoch, daß die Wirksamkeit des BB auch dann noch mit rund 70 % der Kontrolle eindeutig gesichert ist, wenn die Zeitspanne zwischen der Verabfolgung von  $^{204}\text{Tl}$  und BB 60 Minuten beträgt; beachtenswert insofern, als im Falle eines anderen, ebenfalls intensiv aus dem Magen-Darm-Trakt resorbierten Radionuklids (wie z.B. Sr) die Verabfolgung von  $\text{BaSO}_4$  zu solch späten Zeitpunkten absolut unwirksam ist. Daß BB immer noch wirksam ist, weist somit darauf hin, daß es sich hierbei nicht ausschließlich um die Bindung von noch nicht resorbiertem  $^{204}\text{Tl}$  handelt, sondern um die Bindung von  $^{204}\text{Tl}$ , das aus dem Magen-Darm-Trakt bereits resorbiert und in den Magen-Darm-Trakt wieder ausgeschieden wurde. Dies bestätigt sich auch durch die beachtlich hohe Dekorporationswirksamkeit von BB im Falle von intravenös injiziertem  $^{204}\text{Tl}$ .

Die Wirksamkeit von BB in diesem Versuch kommt einer Verkürzung der biologischen Halbwertszeit des  $^{204}\text{Tl}$  auf praktisch die Hälfte des Kontrollwerts gleich. Es ist hierbei allerdings zu berücksichtigen, daß die Retention von  $^{204}\text{Tl}$  im gesamten Körper nur für eine beschränkte Zeitspanne durch eine einfache Exponentialfunktion wiedergegeben werden kann und daß sie relativ schnell eine eindeutige Abnahme erfährt. Man gewinnt den Eindruck, daß eine bestimmte,

etwa 10 % der injizierten  $^{204}\text{Tl}$ -Dosis ausmachende Fraktion im Organismus in einer nicht ausscheidbaren Form vorliegt. Dies würde auch erklären, warum die Abweichung von der einfachen Exponentialfunktion im Falle der BB-Gruppe stärker als in der Kontrollgruppe ausgeprägt ist. In diesem Versuch fällt übrigens eine Diskrepanz auf, die die BB-Wirksamkeit in den einzelnen Organen einerseits und im Ganzkörper (wie er auf Grund der Ausscheidungsdaten berechnet wurde) andererseits betrifft: Während der  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt in den von uns untersuchten Organen nach BB-Behandlung am 10. Tag rund 10 % der Kontrolle ausmacht, beträgt der auf Grund der Ausscheidung berechnete  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt des Körpers nur 60 % der Kontrolle. Dieser Widerspruch weist ebenfalls darauf hin, daß eine bestimmte Fraktion des  $^{204}\text{Tl}$  im Organismus in einer grundsätzlich nicht mobilisierbaren und ausscheidbaren Form vorliegt. Welche Gewebe für diese feste irreversible Bindung des  $^{204}\text{Tl}$  verantwortlich zu machen sind, kann ohne weitere Versuche nicht beantwortet werden; gewisse Hinweise in der von uns vermuteten Richtung zeigen die Untersuchungen von Lie et al. (15), die einen praktisch irreversiblen Einbau von  $^{204}\text{Tl}$  in den Pelz nachwiesen.

Daß die chronische Verfütterung von BB nicht nur die Ausscheidung von  $^{204}\text{Tl}$ , sondern auch die Toxizität des nicht radioaktiven  $\text{Tl(I)}$  in starkem Maße herabsetzt, könnte auf den ersten Blick als trivial angesehen werden. Dieser Befund ist es jedoch insofern nicht, als er zeigt, daß die für die Toxizität des  $\text{Tl(I)}$  verantwortlichen Reaktionen nicht irreversibel sind und relativ langsam ablaufen. Ein Hinweis in der gleichen Richtung ist auch die relativ lange mittlere Überlebensdauer von 6 - 7 Tagen. Wir sind uns allerdings dessen bewußt, daß es sich bei unserem Befund nur um ein orientierendes Resultat handelt, und es wird die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, die Höhe der Schutzwirksamkeit im Sinne eines Dosis-Reduktionsfaktors genauer zu bestimmen und außerdem der Frage nach-

zugehen, ob und in welchem Maße die Schutzwirksamkeit des BB vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginns abhängt. Unabhängig davon glauben wir schon zum gegenwärtigen Zeitpunkt BB als das Antidot der Wahl für Tl-Vergiftung empfehlen zu können. BB ist eine absolut nicht toxische Verbindung, was durch sein extrem niedriges Löslichkeitsprodukt ( $10^{-40}$ ) begründet ist. Eine Zerstörung des BB mit Freisetzung von CN-Gruppen wäre nur durch starke Oxydantien und bei extrem niedrigen pH-Werten möglich, d.h. unter Bedingungen, wie sie im physiologischen Milieu sicherlich nicht gegeben sind. Es bleibt auch noch darauf hinzuweisen, daß nach Nigrović et al. (11) die chronische Verfütterung von 1 % BB mit dem Futter an wachsende Ratten über einen längeren Zeitraum zu keinerlei toxischen Nebenerscheinungen führt, und daß schließlich auch beim Menschen BB über längere Zeit ohne jegliche Nebenerscheinungen ausgezeichnet vertragen wird (Madshus et al. (24)).

Gehen wir nun zu den mit 3-wertigem Tl erhobenen Befunden über. Es ist hier zunächst die Frage zu klären, ob das Tl(III) im Organismus zu Tl(I) reduziert wird. Wir konnten zeigen, daß BB bei oraler Verabfolgung die enterale Resorption von  $^{204}\text{Tl(I)}$ , verdünnt mit nichtradioaktivem Tl(III), eindeutig hemmt. Ein Einbau des 3-wertigen Tl in das Kristallgitter des BB ist wegen der Ladungsverhältnisse und der Abmessungen des Kristalls sehr wenig wahrscheinlich. Die Tatsache, daß wir trotzdem eine Wirksamkeit von BB in diesem Versuch feststellten, könnte also entweder bedeuten, daß das Tl(III) im Milieu des Magen-Darm-Trakts zu Tl(I) reduziert wird oder daß der von uns postulierte Isotopenaustausch (vgl. S. 11) nicht stattfindet. Die gleiche Unklarheit besteht auch bei dem Versuch, bei dem das mit Tl(III) isotopisch verdünnte  $^{204}\text{Tl(I)}$  gleichzeitig mit Überschuß von Chelatbildner injiziert wurde. Wir stellten, wie bereits erwähnt, dabei keine Wirksamkeit der Chelatbildner fest. Dieser negative Befund kann somit zweierlei bedeuten: 1) Daß das Tl(III)-Chelat im Organismus

reduziert wird. Daß in diesem Fall die Chelatbildner nicht wirksam sein können, hatten wir bereits erwähnt. 2) Es könnte bedeuten, daß der isotopische Austausch nicht stattfindet. Die letzte Möglichkeit wäre, daß trotz der absolut hohen Stabilitätskonstanten des Tl(III)-Chelats ihre Stabilität nicht ausreichend hoch ist, um sich gegenüber der Konkurrenz der endogenen Tl-affinen Liganden durchzusetzen. Die Tatsache, daß oral verabfolgtes BB die Toxizität von oral verabfolgtem nichtradioaktiven Tl(III) senkt, macht es allerdings überaus wahrscheinlich, daß Tl(III), zumindest im Magen-Darm-Trakt, zu Tl(I) reduziert wird. Daß dies auch im Blutplasma stattfindet, kann auf Grund der Tatsache vermutet werden, daß die Tl(III) bei intravenöser Injektion eine wesentlich höhere Toxizität als äquimolare Dosen von Tl(I) aufweist. Dies wäre darauf zurückzuführen, daß Tl(III) als starkes Oxydans fungiert.

#### 5. Zusammenfassung

In Versuchen an Ratten wurde gezeigt, daß Ferricyanoferrat(II) (Berliner Blau) die enterale Resorption und Rückresorption von  $^{204}\text{Tl(I)}$  hemmt und die Toxizität von  $\text{Tl}_2\text{SO}_4$  eindeutig herabsetzt. Chelatbildner erwiesen sich dagegen als unwirksam. Eine Anwendung von Berliner Blau als Antidot bei Vergiftungen wird befürwortet.

6. Literatur

- (1) Moeschlin, S.  
Klinik und Therapie der Vergiftungen  
G. Thieme, 1965
- (2) Bersin, T.  
Biochemie der Mineral- und Spurenelemente  
Akademische Verlagsgesellschaft 1963
- (3) Wirth, W., G. Hecht, Chr. Gloxhuber  
Toxikologie-Fiebel  
G. Thieme, 1967
- (4) Römpp, H.  
Chemisches Lexikon  
Franck'sche Verlagshandlung
- (5) Ludewig, R., K.H. Lohs  
Akute Vergiftungen  
G. Fischer, 1968
- (6) Thyresson, N.  
Act. Dermat. Vener. 31, 3 (1951)
- (7) Heyndrickx, A.  
Act. Pharm. Tox. 14, 20 (1957)
- (8) Lund, A.  
Act. Pharm. Tox. 12, Fasc. III, S. 260 (1956)
- (9) Truhaut, R., P. Blanquet, L. Capot  
Compt. Rend. Acad. Sci. 245, 116 (1957)
- (10) Heyndrickx, A. F. Marchetti, G. Moreno et M.H. Faes  
J. de Pharm. Belg. 31, 1962
- (11) Nigrović, V., F. Bohne, K. Madshus  
Strahlenther. 130, 413 (1966)



- (12) Nigrović, V.  
Int. J. Rad. Biol. 7, 307 (1963)
- (13) Barclay, R.K., W.C. Peacock, D.A. Karnofsky  
J. Pharm. 107, 178 (1953)
- (14) Durbin, P.W., K.G. Scott, J.G. Hamilton  
Univ. Calif. Publ. Pharm. 3, 9 (1957)
- (15) Liè, R., R.G. Thomas, J.K. Scott  
Health Physics 2, 334 (1960)
- (16) Lund, A.  
Act. Pharm. et Toxicol. 12, 251 (1956)
- (17) Sachs, L.  
Statistische Auswertungsmethoden  
J. Springer, 1966
- (18) Kouřim, V., J. Rais, B. Millon  
J. Inorg. Nucl. Chim. 26, 1111 (1964)
- (19) Heslop, B.R., P.L. Robinson  
Inorganic Chemistry, 3<sup>rd</sup> Edition
- (20) Holleman, A.F., E. Wiberg  
Lehrbuch der anorganischen Chemie  
Walter de Gruyter, 1964
- (21) Durrant, P.J., B. Durrant  
Introduction into Advanced Inorganic Chemistry, 1962
- (22) Anderegg, G., E. Bottari  
Helv. Chim. Acta 50, 245 (1967)
- (23) Remy, P.  
Lehrbuch der anorganischen Chemie, 11. Aufl.
- (24) Madshus, K., A. Strömme  
Z. f. Naturforschg. 23b, 391 (1968)

7. Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1: Verteilung von trägerfreiem  $^{204}\text{Tl}$  in den Organen und Ausscheidungen 48 Std. nach oraler (2 Tiere) und intravenöser (1 Tier) Applikation

	% der $^{204}\text{Tl}$ -Dosis		
	p.o. Organ	p.o. 1 g	i.v. Organ
Urin	6,41	-	7,14
Faeces	12,0	-	16,7
Nieren	5,73	2,78	5,34
Dünndarm und Inhalt	-	0,397	-
Caecum und Inhalt	1,61	0,385	1,72
Colon und Inhalt	-	0,446	-
Testes	1,08	0,377	1,40
Pancreas	0,484	0,577	0,572
Speicheldrüsen	0,337	0,252	0,367
Herz	0,284	0,320	0,354
Magen	0,392	0,166	0,518
Muskulatur	47,3	0,345	45,7
Lunge	0,225	0,203	0,247
Milz	0,095	0,240	0,273
Skelett	4,48	0,280	5,17
Leber	1,94	0,225	2,65

Tabelle 2:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe (% der  $^{204}\text{Tl}$ -Dosis) 48 Std. nach i.v. oder p.o. Verabfolgung von  $^{204}\text{Tl}$  und verschiedenen Dosen von  $\text{Tl}_2\text{SO}_4$  als Träger. Bei p.o. Applikation wurde unmittelbar nach  $^{204}\text{Tl}$  0,5 ml 0,9 % NaCl p.o. appliziert. Mittelwerte von je 6 Tieren  $\pm$  einfacher Standardfehler.

Appl.	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.
Träger (mg)	0	0	0,1	0,1	1	1	10	10
Leber	2,11 $\pm$ 0,13	1,99 $\pm$ 0,11	2,15 $\pm$ 0,08	1,98 $\pm$ 0,06	1,95 $\pm$ 0,08	1,63 $\pm$ 0,04	1,74 $\pm$ 0,07	1,64 $\pm$ 0,07
Niere	5,95 $\pm$ 0,31	4,75 $\pm$ 0,22	3,82 $\pm$ 0,24	3,52 $\pm$ 0,12	3,59 $\pm$ 0,16	2,84 $\pm$ 0,13	1,32 $\pm$ 0,11	1,63 $\pm$ 0,11
Skelett	4,25 $\pm$ 0,23	3,69 $\pm$ 0,16	4,64 $\pm$ 0,10	4,78 $\pm$ 0,10	4,87 $\pm$ 0,16	4,84 $\pm$ 0,09	6,00 $\pm$ 0,21	6,39 $\pm$ 0,24
Muskel	47,8 $\pm$ 0,83	41,8 $\pm$ 1,16	48,0 $\pm$ 0,76	49,9 $\pm$ 1,15	50,4 $\pm$ 1,84	49,3 $\pm$ 1,51	48,9 $\pm$ 7,54	50,9 $\pm$ 1,80
Hoden	1,09 $\pm$ 0,08	1,07 $\pm$ 0,03	1,13 $\pm$ 0,09	1,12 $\pm$ 0,04	1,20 $\pm$ 0,04	1,20 $\pm$ 0,06	1,57 $\pm$ 0,04	1,50 $\pm$ 0,101
Summe	61,2	53,3	59,7	61,3	62,0	59,8	59,3	62,1

Tabelle 3:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe (% der  $^{204}\text{Tl}$ -Dosis)  
 48 Std. nach p.o. Applikation von trägerfreiem  $^{204}\text{Tl}$ . 0,9 % NaCl (6 Kontrolltiere) oder verschiedene Dosen von BB (je 5 Tiere) wurden unmittelbar nach  $^{204}\text{Tl}$  p.o. appliziert. Mittelwerte  $\pm$  einfacher Standardfehler. In ( ) % der Kontrolle.

BB-Dosis (mg)	Kontroll- gruppe 0	0,5	5	50
Leber	2,06 $\pm$ 0,09	1,50 $\pm$ 0,13 (72,8)	0,902 $\pm$ 0,084 (43,8)	0,292 $\pm$ 0,061 (14,2)
Niere	4,89 $\pm$ 0,20	3,69 $\pm$ 0,15 (75,5)	2,31 $\pm$ 0,25 (47,2)	0,666 $\pm$ 0,119 (13,6)
Skelett	4,03 $\pm$ 0,05	3,08 $\pm$ 0,20 (76,4)	1,75 $\pm$ 0,17 (43,5)	0,564 $\pm$ 0,092 (14,0)
Muskel	40,9 $\pm$ 1,27	27,5 $\pm$ 1,21 (67,2)	17,8 $\pm$ 1,77 (43,5)	5,62 $\pm$ 0,88 (13,7)
Hoden	1,14 $\pm$ 0,05	0,834 $\pm$ 0,054 (73,2)	0,493 $\pm$ 0,097 (43,2)	0,157 $\pm$ 0,030 (13,8)
Summe	53,0	36,6	23,3	7,30

Tabelle 4:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe (% der  $^{204}\text{Tl}$ -Dosis)  
 48 Std. nach p.o. Applikation von trägerfreiem  $^{204}\text{Tl}$  und 50 mg BB zu verschiedenen Zeitpunkten.  
 Mittelwerte von 6 Tieren  $\pm$  einfacher Standardfehler. In ( ) % der Kontrolle.

Zeit (min)	< 1	10	30	60
Leber	0,151 $\pm$ 0,017 (7,33)	1,009 $\pm$ 0,128 (49,0)	1,29 $\pm$ 0,15 (62,6)	1,48 $\pm$ 0,16 (71,8)
Niere	0,387 $\pm$ 0,050 (7,92)	2,45 $\pm$ 0,36 (50,1)	2,88 $\pm$ 0,39 (58,8)	3,64 $\pm$ 0,10 (74,4)
Skelett	0,298 $\pm$ 0,036 (7,39)	1,92 $\pm$ 0,29 (47,7)	2,35 $\pm$ 0,29 (58,3)	2,53 $\pm$ 0,22 (62,8)
Muskel	3,28 $\pm$ 0,40 (8,02)	19,7 $\pm$ 2,40 (48,2)	24,0 $\pm$ 2,74 (58,7)	25,2 $\pm$ 1,41 (61,6)
Hoden	0,093 $\pm$ 0,0009 (8,16)	0,550 $\pm$ 0,101 (48,3)	0,783 $\pm$ 0,097 (68,6)	0,829 $\pm$ 0,052 (72,7)
Summe	4,21	25,6	31,3	33,7

Tabelle 5:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe (% der  $^{204}\text{Tl}$ -Dosis)  
 48 Std. nach oraler Applikation von trägerfreiem  
 $^{204}\text{Tl}$  und 50 mg BB. Mittelwerte von 6 Tieren  
 ± einfacher Standardfehler.

	gefastet	nicht gefastet
Leber	0,244 ±0,046	0,325 ±0,062
Niere	0,608 ±0,075	0,645 ±0,107
Skelett	0,453 ±0,058	0,475 ±0,062
Muskel	4,22 ±0,51	5,12 ±0,829
Hoden	0,154 ±0,017	0,128 ±0,014

Tabelle 6:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe (% der  $^{204}\text{Tl}$ -Dosis)  
 48 Std. nach p.o. Verabfolgung von  $^{204}\text{Tl}$  +  
 10 mg  $\text{Tl}_2\text{SO}_4$ . Unmittelbar im Anschluß an  
 $^{204}\text{Tl}$  wurde p.o. 0,5 ml Aqu. dest. bzw. 0,9 %  
 NaCl verabreicht. Mittelwerte von je 6 Tieren  
 ± einfacher Standardfehler.

	NaCl	$\text{H}_2\text{O}$
Leber	1,64 ± 0,07	1,38 ± 0,05
Niere	1,63 ± 0,11	1,47 ± 0,06
Skelett	6,39 ± 0,24	5,66 ± 0,21
Muskel	52,5 ± 1,80	45,3 ± 1,95
Hoden	1,50 ± 0,10	1,43 ± 0,04



Tabelle 7:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe (% der Kontrolle; vgl. Tab. 2) 48 Std. nach p.o. Verabfolgung von trägerfreiem und mit  $\text{Tl}_2\text{SO}_4$  isotopisch verdünntem  $^{204}\text{Tl}$ . 50 mg BB wurden unmittelbar im Anschluß an  $^{204}\text{Tl}$  p.o. verabreicht. Mittelwerte von 6 Ratten  $\pm$  einfacher Standardfehler.

Träger-Dosis (mg)	0	0,1	1	10
Leber	10,4 $\pm$ 1,26	9,3 $\pm$ 1,05	12,4 $\pm$ 2,00	22,3 $\pm$ 1,50
Nieren	10,6 $\pm$ 1,18	10,2 $\pm$ 2,26	10,3 $\pm$ 1,17	31,7 $\pm$ 3,03
Skelett	10,6 $\pm$ 1,13	7,1 $\pm$ 0,79	9,3 $\pm$ 0,95	14,9 $\pm$ 1,36
Muskel	10,5 $\pm$ 1,06	7,4 $\pm$ 0,94	8,0 $\pm$ 1,56	19,2 $\pm$ 0,71
Hoden	10,9 $\pm$ 1,11	9,3 $\pm$ 2,83	10,2 $\pm$ 1,26	16,1 $\pm$ 0,89

Tabelle 8:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe (% der  $^{204}\text{Tl}$ -Dosis) am 10. Tag nach i.v. Injektion von trägerfreiem  $^{204}\text{Tl}$ . Die Tiere erhielten normales Futter oder Pellets mit 1 % BB. Mittelwerte von 12 Tieren  $\pm$  einfacher Standardfehler. In ( ) % der Kontrolle.

	Kontrolle	BB-Futter
Leber	0,411 $\pm$ 0,024	0,044 $\pm$ 0,003
Niere	1,15 $\pm$ 0,068	0,122 $\pm$ 0,013 (10,6)
Skelett	0,871 $\pm$ 0,051	0,127 $\pm$ 0,008 (14,6)
Muskel	9,45 $\pm$ 0,69	1,01 $\pm$ 0,08 (10,7)
Hoden	0,258 $\pm$ 0,013	0,028 $\pm$ 0,002 (10,9)

Tabelle 9:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Ausscheidungen (% der  $^{204}\text{Tl}$ -Dosis) nach i.v. Injektion von trägerfreiem  $^{204}\text{Tl}$ .  
Die Tiere erhielten normales Futter oder Pellets mit 1 % BB. Mittelwerte von 6 Tieren  $\pm$  einfacher Standardfehler.

Tag		1.	2.	3.	4.	5.	6. + 7.	8. - 10.
Urin	Kontrolle	5,56 $\pm$ 0,42	4,45 $\pm$ 0,41	3,17 $\pm$ 0,25	2,70 $\pm$ 0,09	2,18 $\pm$ 0,08	2,78 $\pm$ 0,13	4,91 $\pm$ 0,34
	BB-Futter	3,39 $\pm$ 0,26	2,20 $\pm$ 0,42	0,997 $\pm$ 0,082	0,850 $\pm$ 0,098	0,471 $\pm$ 0,056	0,524 $\pm$ 0,042	0,634 $\pm$ 0,077
Faeces	Kontrolle	10,6 $\pm$ 1,04	10,3 $\pm$ 1,34	8,12 $\pm$ 0,33	7,45 $\pm$ 0,36	6,20 $\pm$ 0,38	7,96 $\pm$ 0,42	3,70 $\pm$ 0,19
	BB-Futter	22,1 $\pm$ 2,00	19,3 $\pm$ 1,86	12,1 $\pm$ 1,65	8,99 $\pm$ 1,28	6,66 $\pm$ 0,81	7,44 $\pm$ 0,74	1,68 $\pm$ 0,23

Tabelle 10:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe (% der  $^{204}\text{Tl}$ -Dosis) am 10. Tag nach i.v. Injektion von trägerfreiem  $^{204}\text{Tl}$ . Die Verfütterung von Pellets mit 1 % BB begann zu verschiedenen Zeitpunkten. Mittelwerte von 6 Tieren  $\pm$  einfacher Standardfehler. In ( ) % der Kontrolle.

Zeit (Std)	Kontrolle	sofort	24	48	96
Leber	0,581 $\pm 0,061$	0,040 $\pm 0,003$ (6,89)	0,051 $\pm 0,004$ (8,81)	0,061 $\pm 0,005$ (10,5)	0,113 $\pm 0,010$ (19,5)
Niere	1,13 $\pm 0,14$	0,120 $\pm 0,012$ (10,6)	0,134 $\pm 0,012$ (11,9)	0,175 $\pm 0,014$ (15,4)	0,317 $\pm 0,034$ (28,0)
Skelett	0,995 $\pm 0,041$	0,120 $\pm 0,009$ (12,1)	0,149 $\pm 0,015$ (15,0)	0,194 $\pm 0,017$ (19,5)	0,342 $\pm 0,055$ (34,4)
Muskel	9,48 $\pm 0,54$	0,826 $\pm 0,067$ (8,7)	0,97 $\pm 0,117$ (10,2)	1,28 $\pm 0,130$ (13,5)	2,42 $\pm 0,335$ (25,5)
Hoden	0,265 $\pm 0,010$	0,026 $\pm 0,004$ (9,82)	0,030 $\pm 0,003$ (11,2)	0,040 $\pm 0,002$ (15,0)	0,086 $\pm 0,017$ (32,2)

Tabelle 11: Letalität und Körpergewicht nach i.v. Injektion von  $\text{Ti}_2\text{SO}_4$  und BB-Behandlung (s. Text).  
Mittelwerte von 20 Tieren.

Tag		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	36
BB	Gewicht (g)	205	211	210	211	209	210	209	209	210	215	259
	Überlebende Tiere (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Kontrolle	Gewicht (g)	207	207	196	190	177	170	175	179	186	187	268
	Überlebende Tiere (%)	100	100	100	100	95	60	30	25	25	20	20

Tabelle 12:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe (% der  $^{204}\text{Tl}$ -Dosis)  
 48 Std. nach i.v. Injektion von trägerfreiem  
 $^{204}\text{Tl}$  + 50  $\mu\text{Mol}$  Chelatbildner. Mittelwerte  
 von 6 Tieren  $\pm$  einfacher Standardfehler.

	Kontrolle	ÄDTA	DTPA	PA
Leber	2,25 $\pm$ 0,10	2,20 $\pm$ 0,11	2,10 $\pm$ 0,10	2,12 $\pm$ 0,08
Niere	5,06 $\pm$ 0,25	6,38 $\pm$ 0,22	5,84 $\pm$ 0,26	4,72 $\pm$ 0,12
Skelett	3,92 $\pm$ 0,14	4,61 $\pm$ 0,09	4,46 $\pm$ 0,25	3,92 $\pm$ 0,16
Muskel	45,6 $\pm$ 1,59	49,9 $\pm$ 0,99	40,9 $\pm$ 1,19	44,2 $\pm$ 1,04
Hoden	1,17 $\pm$ 0,047	1,18 $\pm$ 0,07	1,19 $\pm$ 0,05	1,07 $\pm$ 0,06

Tabelle 13:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe (% der  $^{204}\text{Tl}$ -Dosis) 48 Std. nach p.o. Verabfolgung von  $^{204}\text{Tl}$  + 1  $\mu\text{Mol}$  Tl(III). Sofort im Anschluß an  $^{204}\text{Tl}$  wurde 0,5 ml 0,9 % NaCl oder 50 mg BB p.o. verabreicht. Mittelwerte von 4 Tieren  $\pm$  einfacher Standardfehler.

	NaCl	BB
Leber	1,70 $\pm$ 0,11	0,187 $\pm$ 0,030
Niere	3,15 $\pm$ 0,17	0,276 $\pm$ 0,022
Skelett	3,59 $\pm$ 0,09	0,389 $\pm$ 0,077
Muskel	35,1 $\pm$ 1,20	3,36 $\pm$ 0,77
Hoden	0,988 $\pm$ 0,035	0,086 $\pm$ 0,028

Tabelle 14:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe (% der  $^{204}\text{Tl}$ -Dosis)  
 48 Std. nach i.v. Injektion von  $^{204}\text{Tl}$  + 1  $\mu\text{Mol}$   
 $\text{Tl(III)}$  + 50  $\mu\text{Mol}$  Chelatbildner. Mittelwerte  
 von 4 Tieren  $\pm$  einfacher Standardfehler.

	Kontrolle	ÄDTA	DTPA	PA
Leber	1,85 $\pm$ 0,099	2,15 $\pm$ 0,16	2,06 $\pm$ 0,13	1,93 $\pm$ 0,04
Niere	3,25 $\pm$ 0,13	3,02 $\pm$ 0,35	3,47 $\pm$ 0,28	3,85 $\pm$ 0,17
Skelett	4,78 $\pm$ 0,27	4,84 $\pm$ 0,36	4,62 $\pm$ 0,08	4,51 $\pm$ 0,11
Muskel	45,1 $\pm$ 0,72	49,2 $\pm$ 2,86	48,2 $\pm$ 1,67	49,3 $\pm$ 1,94
Hoden	1,16 $\pm$ 0,09	1,14 $\pm$ 0,08	1,22 $\pm$ 0,04	1,26 $\pm$ 0,03



Tabelle 15: Letalität und Körpergewicht nach p.o. Verabfolgung von  $TlCl_3$  und BB-Behandlung (s. Text). Mittelwerte von 10 Tieren.

Tag		1	3	5	9	30
BB	Gewicht (g)	205	209	206	217	
	Überlebende Tiere (%)	100	100	100	100	100
Kontrolle	Gewicht (g)	205	200	167	-	-
	Überlebende Tiere (%)	100	100	70	0	0

Abb. 1: Einfluß der isotopischen Verdünnung auf die Retention von trägerfreiem  $^{204}\text{Tl}$  nach i.v. und p.o. Verabfolgung (vgl. Tab. 2)

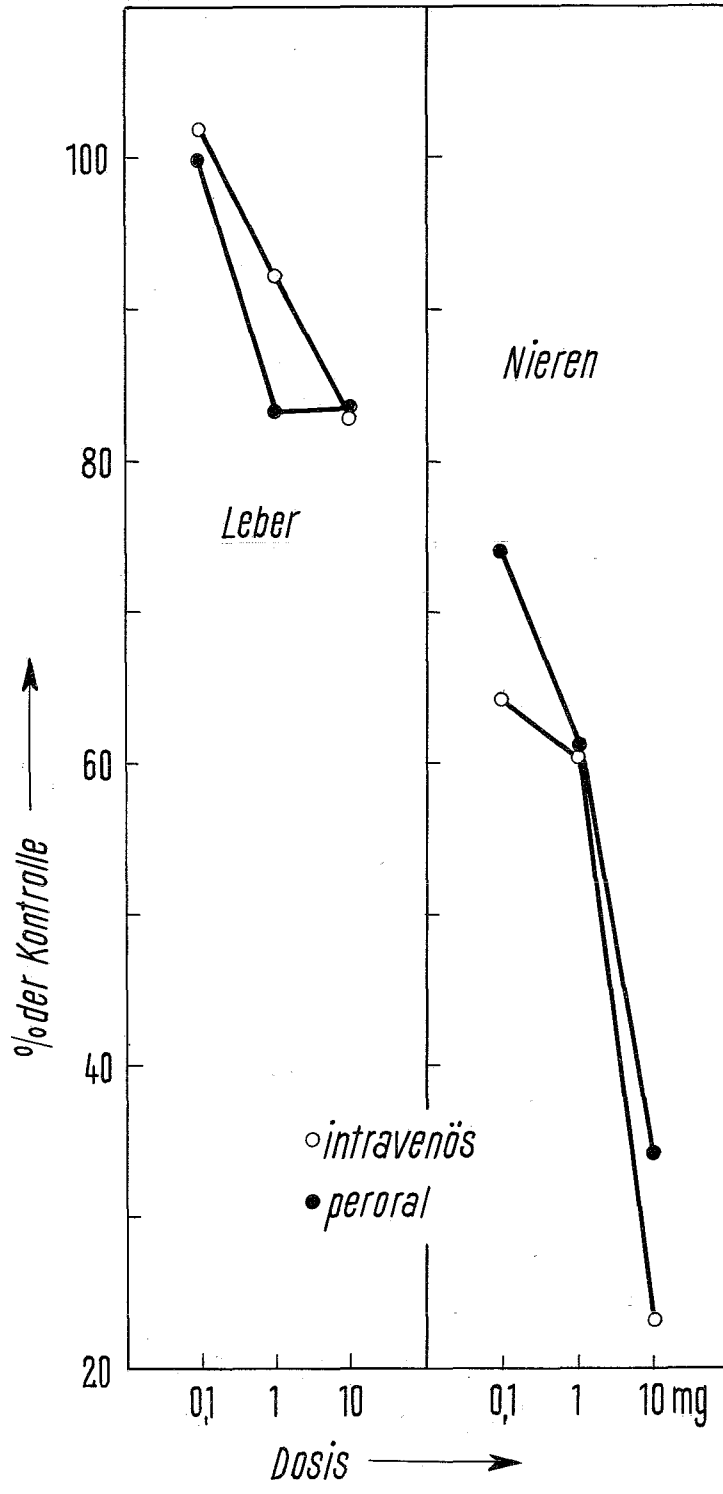


Abb. 2: Einfluß der isotopischen Verdünnung auf die Retention von trägerfreiem  $^{204}\text{Tl}$  nach i.v. und p.o. Verabfolgung (vgl. Tab. 2)

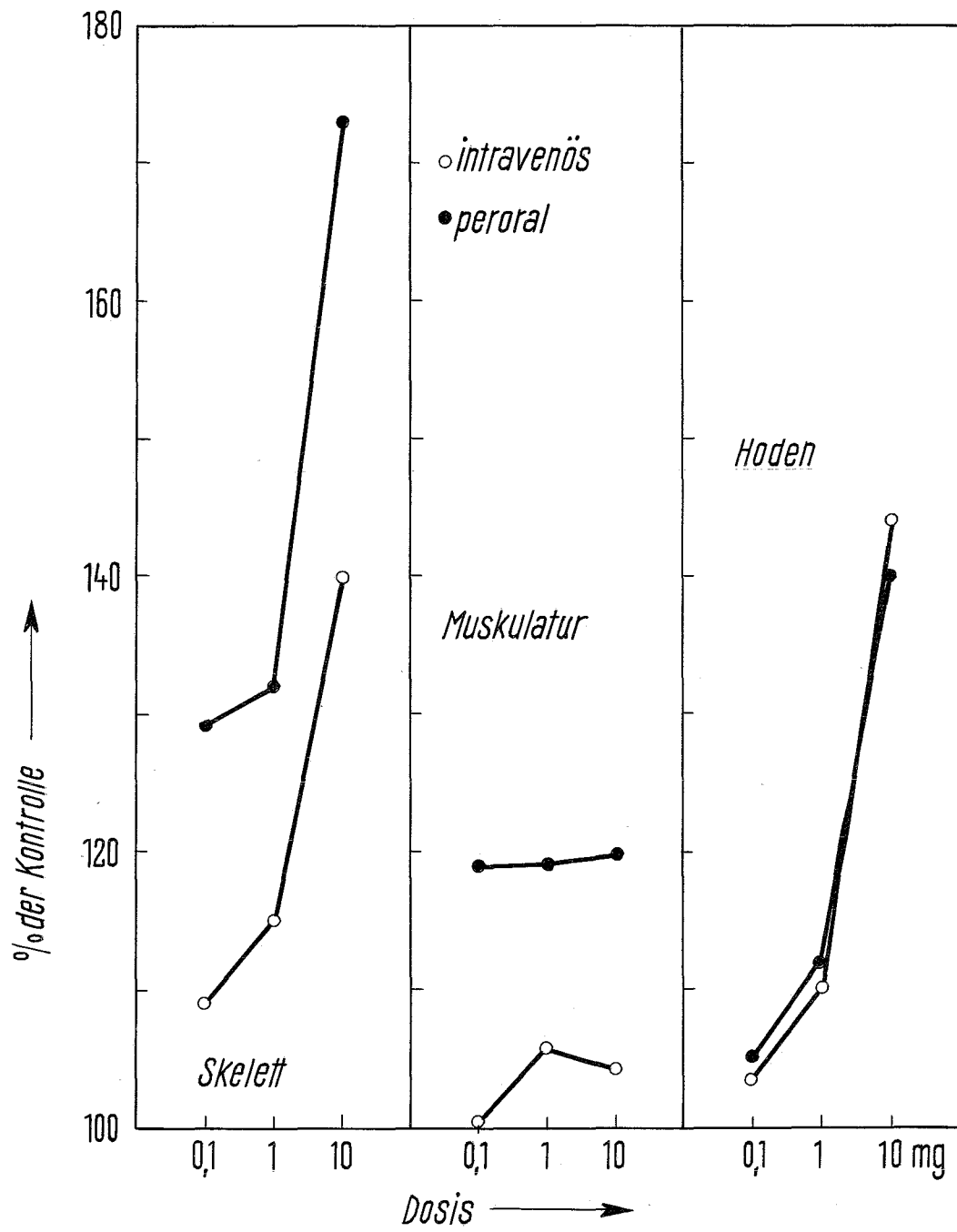


Abb. 3: Retention von  $^{204}\text{Tl}$  in Abhängigkeit von der  
BB-Dosis (vgl. Tab. 3)

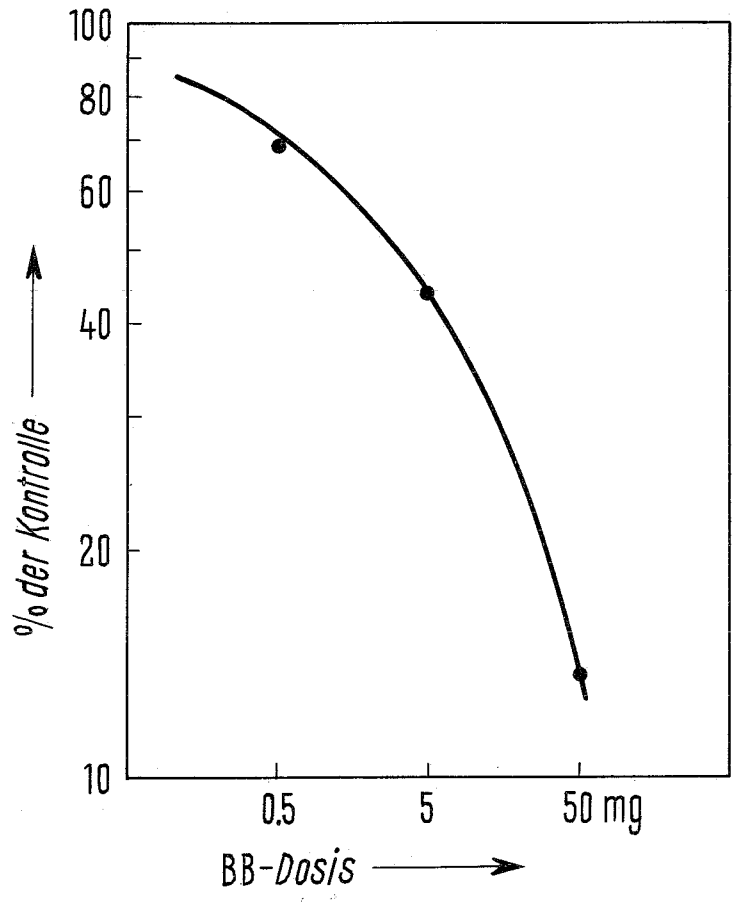


Abb. 4: Retention von  $^{204}\text{Tl}$  in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der BB-Verabfolgung (vgl. Tab. 4)



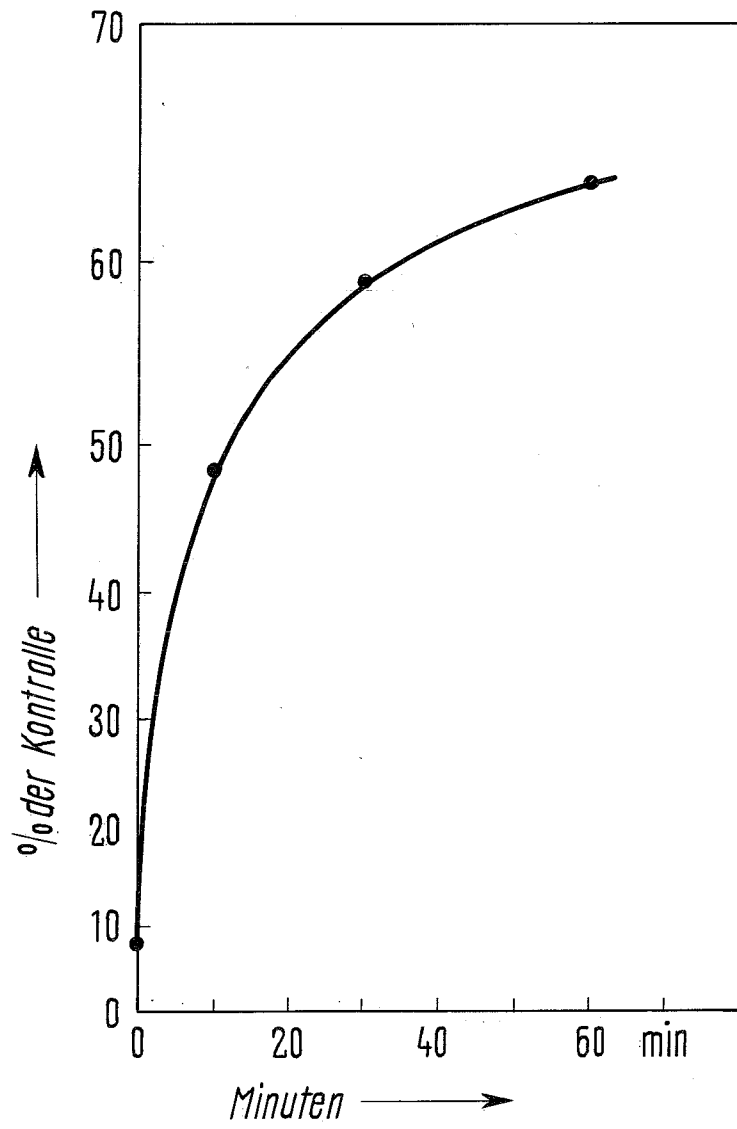


Abb. 5: Einfluß von BB auf die kumulative  $^{204}\text{Tl}$ -Aus-  
scheidung.

○ Kontrolle; ● BB-Futter

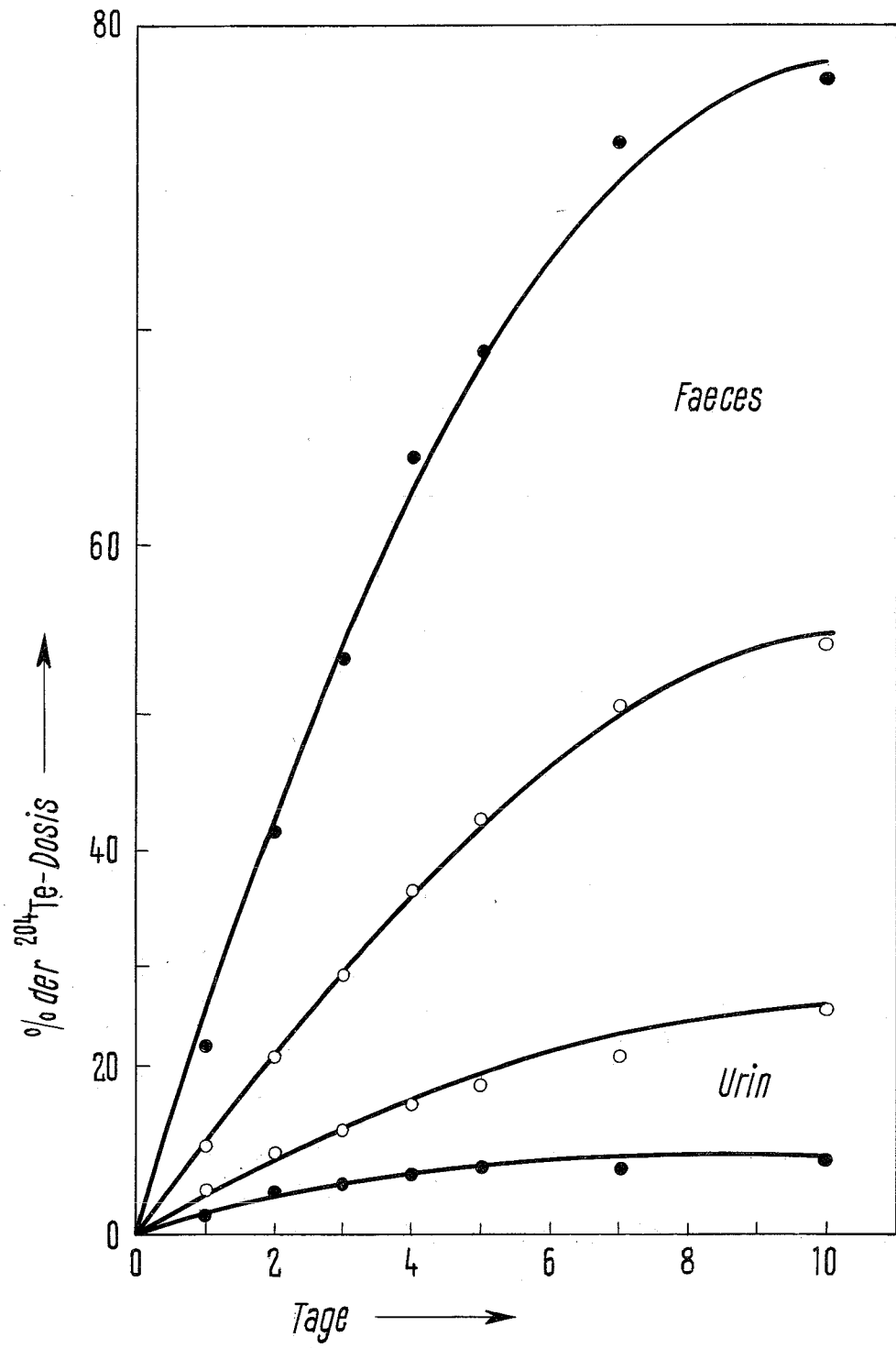


Abb. 6: Einfluß von BB auf die  $^{204}\text{Tl}$ -Retention im Körper

