

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM  
KARLSRUHE**

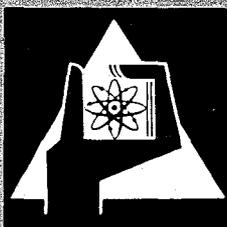
November 1970

KFK 1326

Institut für Strahlenbiologie

Einfluß von kolloidalem Ferrihexacyano-  
ferrat (II) auf Retention und Toxizität von Thallium (I) bei der Ratte

M. Günther



GESELLSCHAFT FÜR KERNFORSCHUNG M. B. H.

KARLSRUHE



Kernforschungszentrum Karlsruhe

November 1970

KFK 1326

Institut für Strahlenbiologie

Einfluß von kolloidalem Ferrihexacyanoferrat (II)  
auf Retention und Toxizität von Thallium (I)  
bei der Ratte

Marliese Günther

Gesellschaft für Kernforschung m.b.H., Karlsruhe



## Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Material und Methodik	11
C. Ergebnisse	14
1. Der Einfluß von FHCF auf Verteilung und Retention von $^{204}\text{Tl}_2\text{SO}_4$	14
2. Der Einfluß von FHCF auf die Toxizität von $\text{Tl}_2\text{SO}_4$	19
3. Metabolisches Verhalten und evtl. Toxizität von FHCF	23
D. Diskussion	25
E. Zusammenfassung	33
F. Literatur	35
G. Tabellen und Abbildungen	41



## A. Einleitung

Seit der Einführung von Thalliumsalzen als Rodenticide und Insecticide im Jahre 1930 ist die Zahl der Thallium-Intoxicationen in Europa (MOESCHLIN 1965) und in den USA (PICCHIONI 1965) stark angestiegen. Im Handel sind verschiedene Präparate, zumeist Pasten oder imprägnierte Getreidekörner, die Thalliumsulfat, vorwiegend in der einwertigen Form, enthalten (BERSIN 1963). Die Thalliumsulfatkonzentration der Präparate liegt zwischen 1 und 3 % (PICCHIONI 1965). In den zwanziger und dreißiger Jahren wurde Thallium in Form von Tl(I)-Acetat allgemein in der Medizin als Depilatorium bei Pilzkrankungen der Kopfhaut vor allem bei Kindern angewandt. Auch in der Kosmetik wurde es benutzt. Zahlreiche Vergiftungsfälle oft mit letalem Ausgang wurden aus dieser Zeit berichtet (Übersichten bei MUNCH 1934, 1935). Obwohl man schnell erkannte, daß die toxischen Dosen nahe den therapeutischen liegen, gab man dieser Epilationsmethode noch lange den Vorzug gegenüber der als weitaus risikoreicher betrachteten Röntgenepilation. Vor allem BUSCHKE (1929, 1933) verteidigte die Ungefährlichkeit dieser Methode hartnäckig, allerdings mit der Einschränkung, daß sie nur bei Kindern vor der Pubertät angewandt und eine Dosis von 8 mg/kg nicht überschritten werden durfte. 1940 wurde in den USA die Anwendung von Thalliumacetat als Depilationsmittel verboten (REED et al. 1963).

In der Industrie wurden bis jetzt keine akuten Vergiftungsfälle mit tödlichem Ausgang bekannt (Übersichten bei TELEKY 1928, RICHESON 1958). Häufig jedoch klagten die Arbeiter über Beschwerden, die als Folge einer chronischen Thallium-Intoxication angesehen wurden.

Die letale Dosis für Erwachsene wird allgemein mit 10 - 15 mg  $Tl_2SO_4$ /kg angegeben (PRICK et al. 1955, BERSIN 1963,

MOESCHLIN 1965). Verschiedene Autoren geben allerdings eine weitaus niedrigere Gesamtdosis von 0,2 - 1,0 g  $Tl_2SO_4$  an (CONLEY 1957, GRUNFELD et al. 1964).

Bei der Thallium-Vergiftung unterscheiden wir folgende Verlaufsarten:

- 1) Die akute Vergiftung, die innerhalb weniger Wochen, bei besonders hohen Dosen in 24 - 40 Stunden zum Tode führt;
- 2) Die akute Vergiftung mit anschließender chronischer Phase, die sich bis zu einem halben Jahr hinzieht;
- 3) Die chronische Vergiftung bei wiederholter Applikation kleiner Dosen (siehe hierzu SOLLMAN 1949, PRICK et al. 1955, CONLEY 1957, HENNIG 1960).

Die Symptome der Thalliumvergiftung sind außerordentlich vielfältig und komplex, so daß die Diagnose oft schwer zu treffen ist (ausführliche Beschreibung der Symptome und klinischen Daten bei von MARTIUS 1953, PRICK et al. 1955, MOESCHLIN 1965). Die Literatur berichtet von zahlreichen Fällen, bei denen man erst nach Auftreten von Haarausfall die Möglichkeit einer Thalliumvergiftung in Erwägung zog (RAMBAR 1932, GRULEE et al. 1951, PRICK et al. 1955, KINGERY 1964). Zum Nachweis des Thalliums im Urin gibt es verschiedene empfindliche Methoden (GETTLER et al. 1943, MOESCHLIN 1965). Neuerdings wurden aktivierungsanalytische Untersuchungen von Haaren und Nägeln, in denen sich Thallium stark anreichert, zum Nachweis herangezogen (HENKE 1969).

Thallium wird sehr schnell und praktisch vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und ist dann in fast sämtlichen Organen zu finden. Über die Verteilung des Thalliums im Körper und die Konzentrationen in den einzelnen Organen liegen zahlreiche Versuche mit radioaktivem Thallium an

Tieren vor (THYRESSON 1951, BARCLAY et al. 1952, LUND 1956, DURBIN et al. 1957, TRUHAUT et al. 1957a, b, ANDRE et al. 1960, LIE et al. 1960, HEYDLAUF 1968). Ein Versuch bei einer moribunden Patientin, die 500  $\mu\text{Ci}$   $^{204}\text{Tl NO}_3 + 225 \text{ mg Tl}_2\text{SO}_4$  erhielt, zeigt die Verteilung im menschlichen Körper (BARCLAY et al. 1952). Weitere Hinweise geben Obduktionsbefunde von Opfern der Thalliumvergiftung (FRIDLI 1930, LYNCH in SHAW 1933). Die höchste Konzentration findet man in der Niere. Die Ausscheidung erfolgt während der ersten Tage hauptsächlich über die Niere, dann dominiert die Tl-Exkretion mit den Faeces (BARCLAY et al. 1952, DURBIN et al. 1957, CHAMBERLAIN et al. 1958, LIE et al. 1960), und zwar in einem Verhältnis Faeces/Urin von 2 (THYRESSON 1951, HEYDLAUF 1968). Es kann angenommen werden, daß Thallium einen sog. enteralen Zyklus aufweist, d.h. daß die in den Darm ausgeschiedene Menge zu einem größeren Teil wieder reabsorbiert wird. Die Hauptmenge des resorbierten Thalliums wird innerhalb von 2 Wochen ausgeschieden (ANDERS 1953). Der Rest wird sehr langsam eliminiert, so daß auch noch nach mehreren Wochen Tl im Urin nachzuweisen ist (ANDERS 1953, GORONCY et al. 1933). BARCLAY et al. (1952) wiesen bei Ratten, die  $^{204}\text{Tl}_2\text{SO}_4$ -Lösung i.v. erhalten hatten, nach 6 Wochen noch  $^{204}\text{Tl}$  im Urin nach.

Die Wirkung des Thalliums auf den Körper ist noch umstritten. Thallium kommt in Tieren und Pflanzen als regelmäßiges Spurenelement vor (BERSIN 1963) und wird im Organismus in seiner einwertigen Form wie Kalium behandelt. Die Zellmembran von Frosch-Muskelzellen zeigt zwischen beiden keine Diskriminierung (MULLINS et al. 1960), wahrscheinlich auf Grund des ähnlichen Ionenradius ( $\text{K}^+$  1.33 Å,  $\text{Tl}^+$  1.40 Å). GEHRING und HAMMOND (1964, 1966) fanden bei ihren Versuchen mit Kaninchen-Erythrocyten einen regelrechten K-Tl-Antagonismus mit 2 verschiedenen schnellen Komponenten der Konzentrierung in den Zellen, die in Form

eines aktiven Transports verläuft. Ob die vielfältigen toxischen Wirkungen letztlich auf eine Verdrängung von  $K^+$ -Ionen zurückzuführen sind, scheint fraglich, zumal die Erscheinungen der Thallium-Vergiftung große Ähnlichkeit mit Schwermetall-Intoxicationen zeigen. BUSCHKE et al. (1922) führen die Toxizität des Tl auf eine Funktionsstörung der endokrinen Drüsen zurück, die starke Degenerationsercheinungen zeigen. Andere Autoren (SOLLMAN 1949, CREMIEUX 1960) sehen in der Degeneration der Zellen des ZNS die Hauptursache für die Toxizität. HATEM (1960) vermutet eine Reaktion des Thallium-Ions mit Aminen an den Nervenendigungen und weist in vitro eine Komplexbildung mit Histamin nach. Andere Autoren (BERSIN 1963, DOMNITZ 1960, MOESCHLIN 1965) glauben in einer Hemmung von Enzymen die Ursache für die hohe Toxizität des Tl zu finden. Das  $Tl^+$ -Ion soll sich an die SH-Gruppen bestimmter Enzyme binden und damit eine Blockierung der anaeroben Glycolyse und aeroben Atmung in der Zelle verursachen. HOLLUNGER (1960) findet in Rattenlebermitochondrien eine Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung durch Tl. THYRESSON (1950b, 1953) wies in Geweben von chronisch mit  $1/1000$  n  $Tl_2SO_4$ -Lösung vergifteten Ratten eine deutliche Hemmung der aeroben Atmung und, etwas schwächer, der anaeroben Glycolyse nach. Die Oxidation einiger Metabolite des Krebszyklus wird gehemmt, nicht dagegen Cytochrom c und Cytochromoxidase. FLESCH und GOLDSTONE (1950) konnten in vitro im Mäuseleberhomogenat eine schwache Inaktivierung von Glutathion und Succinatdehydrogenase erst bei Konzentrationen (0,01 M) nachweisen, die in der Zelle bei einer Tl-Vergiftung nicht erreicht werden.

Der genaue Wirkungsmechanismus ist also noch immer ungeklärt. Dementsprechend finden wir auch in der Literatur eine Vielzahl von Pharmaka beschrieben, die sowohl bei der tierexperimentellen Tl-Vergiftung als auch in der

Klinik angewandt wurden. Im folgenden wollen wir eine Einteilung dieser Mittel entsprechend ihrem Wirkungsprinzip vornehmen:

1. Bindung des noch nicht resorbierten oder des im Verlauf des enteralen Zyklus in den Darm ausgeschiedenen Thalliums zu einer unlöslichen und/oder schlecht resorbierbaren Verbindung und damit Steigerung der faecalen Exkretion. Antidote mit diesem Wirkungsprinzip sind Aktivkohle (LUND 1956b, CHAMBERLAIN et al. 1958, MANTHEY 1959, DZIALEK 1965), Antidotum metallorum Sauter (stabilisierter  $H_2S$ ), der Tl als Sulfid fällt (MOESCHLIN et al. 1950, MANTHEY 1959, DZIALEK 1965, MOESCHLIN 1965), Dithizon (Diphenylthiocarbazon), das jedoch, da es resorbiert wird, z.T. der folgenden Gruppe zuzuordnen ist (LUND 1956b, CHAMBERLAIN et al. 1958, SMITH et al. 1964, DZIALEK 1965, VERSTRAETE et al. 1965, NOIRFALISE et al. 1966), oral verabfolgtes Äthylendiamintetraacetat (ÄDTA) in Form des Ca-Dinatriumchelats (CHAMBERLAIN et al. 1958, HEYNDRICKX et al. 1962), das ionenaustauschende Harz Dowex (LUND 1956b) und oral verabreichtes NaJ zur Fällung des Tl als unlösliches  $TlJ$  (BEDVILLE et al. 1956).

2. Mobilisierung des bereits resorbierten und retenierten Tl aus dem Organismus durch Verabfolgung geeigneter Chelatbildner oder K-Salze bzw. Fixierung in der Zelle in Form unlöslicher Verbindungen. Diesem Wirkungsprinzip entsprechen das früher häufig verwendete BAL (British Anti-Lewisite = 2,3-Dimercaptopropanol), das Tl durch die SH-Gruppen binden soll (DEROBERT et al. 1949, MAZZEI et al. 1949, PUCCINELLI 1949, MOESCHLIN et al. 1950, 1952, WELTY et al. 1950, DIENGOTT 1951, GRULEE et al. 1951, PASTINSZKY et al. 1951, THYRESSON 1951, LAPIERE et al. 1952, SPIER et al. 1952, BUZZO et al. 1953, LINDLAR 1953, FAIRWEATHER et al. 1955, LUND 1956b, JOSZPA et al. 1957, STEIN et al. 1959, GRUNFELD 1963, TABER 1964, NOIRFALISE et al. 1966) sowie Cysteamin, Cystin, Cystein, Homocystein u.a.

SH-Substanzen (GROSS et al. 1948, THYRESSON 1950a, 1951, MARRAS 1955, LUND 1956b, MEYER et al. 1957, HEYNDRICKX 1958, SIEGENTHALER 1960, TABER 1964, NOIRFALISE et al. 1966), Methionin (GROSS et al. 1948, THYRESSON 1950a, SPIER et al. 1952, MEYER et al. 1957), Thioacetamid (LIPIEC 1955, JOSZPA et al. 1957, STAVINOHA et al. 1959, SIEGENTHALER 1960, DZIALEK 1965), Thiouracil (BEDVILLE et al. 1956), Na-Diäthylthiocarbamat (BASS 1965), Na-Thiosulfat (BUSCHKE et al. 1928, MRONGOVIUS et al. 1928, CALUZZI 1930, FAIRWEATHER et al. 1955, MANTHEY 1959, TABER 1964, DZIALEK 1965) und verschiedene andere von STAVINOHA et al. (1959) benutzte SH-haltige Verbindungen. Eine Chelierung durch ÄDTA (LUND 1956b, CHAMBERLAIN et al. 1958, SIEGENTHALER 1960, SMITH et al. 1964, VERSTRAETE et al. 1965, NOIRFALISE et al. 1966, HEYDLAUF 1968), Diäthylentriaminpentaacetat (DTPA) (STAVINOHA et al. 1959, HEYDLAUF 1968) und D-Penicillamin (STAVINOHA et al. 1959, SMITH et al. 1964, HEYDLAUF 1968) wurde ebenso getestet wie eine Mobilisierung aufgrund des K-Tl-Antagonismus durch KCl (LUND 1956b, CHAMBERLAIN et al. 1958, SMITH et al. 1964, TABER 1964, VERSTRAETE et al. 1965) oder Fixierung in der Zelle mit NaJ (FAIRWEATHER et al. 1955, HEYNDRICKX 1958, DZIALEK 1965).

3. Substanzen mit unklarem Wirkungsprinzip: NaCl (LUND 1956b), Cortison (CIAMBELLOTTI 1934, LUND 1956b), Vitamine oder Hefe (BIETTI 1941, GROSS et al. 1948, MAZZEI et al. 1949, THYRESSON 1950a, FAIRWEATHER et al. 1955, LUND 1956b, MANTHEY 1959, TABER 1964), Na-Lactat (CHAMBERLAIN et al. 1958), Na-Formiat (MEYER et al. 1957),  $\text{CaCl}_2$  (DZIALEK 1965), Casein (GROSS et al. 1948), Betain- und Cholinchlorid (MEYER et al. 1957).

Die Zahl der tierexperimentell getesteten Pharmaka ist besonders groß, die Ergebnisse allerdings negativ oder widersprüchlich. Von den zahlreichen von LUND (1956b)

an Ratten geprüften Substanzen zeigten nur Aktivkohle und Dithizon eine nennenswertere Steigerung der faecalen Ausscheidung des Tl. Eine gewisse Erhöhung der Tl-Exkretion im Urin ließ sich bei Dithizon, KCl und Cystin feststellen. Im Toxizitätsversuch erwies sich bei einer 100%igen letalen  $Tl_2SO_4$ -Dosis von 30 mg nur Dithizon als wirksam mit einer Senkung der Mortalität auf 8 %. Lediglich KCl zeigte noch eine schwache Effektivität (83 % Letalität). Als wirkungslos erwiesen sich ÄDTA, Dowex, Diuretica, NaCl, BAL, Cystein, Vitamin C + P und Cortison. Auch GARB (1965) und DZIALEK (1965) fanden bei Hunden und Meerschweinchen eine Senkung der Toxizität durch Dithizon; keinen Einfluß hatten Thioacetamid, Na-Thiosulfat, Antidotum metallorum Sauter, NaJ,  $CaCl_2$  und Aktivkohle. VERSTRAETE et al. (1965) dagegen konnten für Dithizon und, in Übereinstimmung mit LUND (1956b), bei ÄDTA keinen Effekt auf die Tl-Exkretion im Urin feststellen. MOESCHLIN et al. (1952) fanden eine erhebliche Minderung (um 80 %) der Sterblichkeit durch Antidotum metallorum Sauter bei Tl-vergifteten Meerschweinchen, allerdings nur bei sofortiger Verabfolgung; BAL erwies sich als wirkungslos, desgleichen bei PUCCINELLI (1949), THYRESSON (1950a), PASTINSZKY et al. (1951) und LUND (1956b), während SPIER et al. (1952) bei BAL und besonders bei dem sog. BAL-Intrav, einer BAL-Glucosid-Verbindung, eine leichte Verringerung der Sterblichkeit bei Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen fand. Methionin erwies sich beim gleichen Autor als wirksames Therapeutikum, ebenso wie bei MEYER et al. (1957), während STAVINOHA et al. (1959) keinen nennenswerten Effekt fanden. Unter den weiteren von den gleichen Autoren untersuchten SH-Gruppen enthaltenden Verbindungen wirkten sich vor allem Mercaptopropan,  $\alpha$ -Monothioglycerin und insbesondere Aminopropylisothiuroniumbromid-HBr und Aminoäthylisothiuroniumbromid-HBr positiv auf die Überlebensrate von letal mit Thallium vergifteten Mäusen aus. Unwirksam waren neben anderen sonst

verwendeten Mitteln Methionin, Thioacetamid, DL-Penicillamin und DTPA. Cysteamin senkte nach SIEGENTHALER (1960) die Sterblichkeitsrate von Mäusen und Meerschweinchen um 27 %, bei MARRAS (1955) um 50 %. ÄDTA, Dimethylcystin, Liponsäure und Thioacetamid zeigten kein positives Ergebnis. Auch HEYNDRICKX (1958) fand eine Steigerung der Tl-Exkretion durch Cysteamin bei Mäusen, desgleichen mit NaJ. ÄDTA (HEYNDRICKX et al. 1962) war unwirksam. MEYER et al. (1957) erreichten mit Cystin bei Ratten eine Verringerung der Letalität um 13 %, mit Homocystin um 27 % und Betainhydrochlorid um 33 %; keinen Effekt zeigte Na-Formiat. THYRESSON (1950a) fand ebenfalls bei Verfütterung von Cystin und Methionin an Ratten eine Erniedrigung der Sterblichkeit nach letalen Tl-Dosen auf 20 %, ebenso bei Hefe und Leber, unwirksam blieben Vitamin C und BAL. GROSS et al. (1948) konnten eine positive Wirkung von Cystein bei Ratten feststellen. Methionin hemmte nur den Haarausfall, zeigte jedoch keinen Einfluß auf die Mortalitätsrate.

Zusammenfassend betrachtet, erwiesen sich im Tierversuch also eventuell Cysteamin und Dithizon als wirksame Antidote; die Anwendung des letzteren ist aber wegen der diabetogenen Wirkung nicht empfehlenswert. Eine Bewertung der klinisch angewandten Therapeutika erweist sich als sehr schwierig, da einerseits die Tl-Dosis meist nicht bekannt ist, andererseits die verschiedenen Pharmaka oft gleichzeitig oder nacheinander zur Anwendung kamen. Demzufolge ist die eindeutige Bestimmung eines eventuellen Therapieerfolgs oft unmöglich. Das im Tierversuch als unwirksam erkannte BAL wurde in der Klinik wiederholt angewandt, jedoch mit praktisch negativen Resultaten (DEROBERT et al. 1949, MOESCHLIN et al. 1952, JOSZPA et al. 1957, CHAMBERLAIN et al. 1959 und NOIRFALISE et al. 1966). Eine Besserung des Befindens der Patientin nach BAL und end-

gültige Heilung konnten WELTY et al. (1950), DIENGOTT (1951), GRULEE et al. (1951), LAPIERE (1952), FAIRWEATHER (1955), STEIN et al. (1959), GRUNFELD (1963) und TABER (1964) verzeichnen, allerdings wurden z.T. noch anderen Pharmaka gegeben, so bei TABER Na-Thiosulfat, Vitamine, Cystein, Hefe, KCl und Methionin. LAPIERE (1952) fand im Widerspruch zu NOIRFALISE et al. (1966) eine erhebliche Steigerung der Tl-Exkretion im Urin durch BAL. CHAMBERLAIN et al. (1958) berichten von zahlreichen Vergiftungsfällen bei Kindern; angewandt wurden mit negativem Ergebnis ÄDTA, Na-Lactat, Aktivkohle, KJ, BAL, Thiaminhydrochlorid, Dithizon, KCl und NaCl. Bei 3 Fällen folgte auf die Dithizon-Therapie eine Besserung des Zustandes der Patienten. Auch SMITH et al. (1964) konnten Dithizon in Verbindung mit KCl und ÄDTA in 2 Fällen erfolgreich anwenden, ohne daß sie jedoch eine Steigerung der Tl-Exkretion nachweisen konnten. Im Gegensatz dazu fanden NOIRFALISE et al. (1966) eine erhöhte Tl-Ausscheidung nach Dithizon und ÄDTA, wie auch bei Cystein und Methionin; keine Wirkung zeigten BAL, NaJ,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  und Vitamin B. BEDVILLE et al. (1956) konnten mit NaJ und Thiouracil und FAIRWEATHER et al. (1955) mit NaJ,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  und Vitamin C Erfolge bei der Behandlung von Tl-Vergiftungen erzielen. Auch Antidotum metallorum Sauter wurde in der Klinik von MANTHEY (1959) in Kombination mit Aktivkohle,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , Vitamin B und Cystein und von MOESCHLIN et al. (1950) zusammen mit Ca-Gluconat und Vitamin B erfolgreich angewendet.

Wegen der widersprüchlichen Ergebnisse und im Vergleich mit den Tierversuchen müssen wir trotzdem mit HENNIG (1960), SIEGENTHALER (1960), KINGERY (1964) und CHENOWETH (1968) feststellen, daß noch keine wirklich effektive Therapie der Tl-Intoxikation bekannt ist.

Ein neues, bei bestimmten Metallen wirksames Antidot wurde in unserem Institut im Ferrihexacyanoferrat(II) (FHCF) gefunden. FHCF fungiert bei einwertigen Metallionen als Ionenaustauscher und bindet Alkali-Ionen mit einer dem Ionenradius proportionalen Stabilität. Bei Radiocaesium-Inkorporation bewirkt peroral verabfolgtes FHCF eine erhebliche Senkung der biologischen Halbwertszeit durch Bindung von  $\text{Cs}^+$  im Darm und damit Hemmung der Resorption bzw. Rückresorption (NIGROVIĆ 1963, 1965, NIGROVIĆ et al. 1966, MADSHUS et al. 1966, HAVLÍČEK et al. 1967, WOLSIEFFER et al. 1969). Da  $\text{Tl}^+$  dem gleichen enteralen Zyklus wie  $\text{Cs}^+$  unterliegt, lag es nahe, die Wirksamkeit von FHCF auch bei der Tl-Intoxikation zu testen. HEYDLAUF (1968) konnte dies in ersten orientierenden Versuchen mit  $^{204}\text{Tl(I)}$  an Ratten bestätigen, indem er eine erhebliche Senkung der  $^{204}\text{Tl}$ -Retention in der verschiedenen Organen nach FHCF-Verabfolgung nachwies, was eindeutig für eine Resorptions- und Rückresorptionshemmung spricht. Weiterhin fand HEYDLAUF eine Senkung der Sterblichkeit nach 100 %ig letalen  $\text{Tl}_2\text{SO}_4$ -Dosen um 80 % durch Verabreichung von FHCF. In Fortführung dieser Versuche prüfte DVORÁK (1970) in einem in vitro-Versuch die Tl-Bindung durch sog. kolloidal lösliches FHCF mit der chemischen Zusammensetzung  $\text{KFe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]$  und fand im Vergleich zum sog. unlöslichen FHCF eine gesicherte höhere Wirksamkeit. Dies konnte auch in vivo in einer orientierenden Untersuchung an Ratten bestätigt werden (DVORÁK 1969).

Die vorliegende Arbeit stellt sich die Aufgabe, in Fortführung der Untersuchungen von HEYDLAUF und DVORÁK, die Wirkung des kolloidalen FHCF auf Verteilungsmuster, Retention und Toxizität von Thallium bei Ratten eingehender zu untersuchen. Darüber hinaus war es wegen Fehlens entsprechender Daten notwendig, der Frage nach dem Verhalten von kolloidalem FHCF im Organismus und nach eventuellen toxischen Nebenwirkungen einer chronischen FHCF-Therapie nachzugehen.

## B. Material und Methodik

Als Versuchstiere dienten männliche Albinoratten des Heiligenberg-Inzuchtstammes und zwar bei den Versuchen mit radioaktiven Isotopen 4 - 5 Monate alte Männchen mit einem Gewicht von 220 - 250 g. Für die Toxizitätsversuche verwendeten wir anfangs ebenfalls 220 - 250 g schwere Männchen, bei späteren Versuchen junge Männchen mit einem Gewicht von 150 - 190 g und einem Alter von 7 - 9 Wochen. Die Tiere erhielten als Futter Standard-Pellets der Firma Altromin und Leitungswasser bzw. Aqua bidest. oder FHCF-Lösung ad libitum.

Für die Versuche mit radioaktiv markiertem Thallium verwendeten wir  $^{204}\text{Tl}_2\text{SO}_4$  in 0,1 n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gelöst (The Radiochemical Centre Amersham), als Trägersubstanz und bei den Toxizitätsversuchen inaktives  $\text{Tl}_2\text{SO}_4$  vom p.a. Reinheitsgrad. Die  $^{204}\text{Tl}_2\text{SO}_4$ -Lösungen wurden den Tieren teils trägerfrei in 0,5 ml mit einer Aktivität von 5 - 10  $\mu\text{Ci}$  und einem pH-Wert von 4,5 - 5,0 in die freipräparierte Schwanzvene injiziert, teils wurden die Lösungen mit stabilem  $\text{Tl}_2\text{SO}_4$  auf die Dosis von 29,5  $\mu\text{mol/kg}$  Körpergewicht isotopisch verdünnt; die Tiere erhielten ein ihrem Körpergewicht entsprechendes Lösungsvolumen, d.h. 0,5 ml bezogen auf 200 bzw. 250 g Körpergewicht.

Das kolloidal lösliche FHCF erhielten wir auf folgendem Wege (DVORÁK 1970): In eine 0,1 M  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ -Lösung wurde langsam unter starkem Rühren (Magnetrührer) eine 0,2 M  $\text{FeCl}_3$ -Lösung zugetropft. Das molare Verhältnis  $\text{FeCl}_3$  zu  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  betrug 1:3. Das entstehende kolloidale FHCF wird 5 Min. bei 13200 G zentrifugiert, 3 mal mit Aqua bidest. gewaschen, bei 105 °C getrocknet und pulverisiert. Den Tieren wurde FHCF 1 - 2 mal täglich mit der Schlundsonde verabfolgt. Die Einzeldosis betrug 50 mg in 0,5 ml, z.T. 0,6 ml Aqua bidest. Zusätzlich oder auch stattdessen erhielten sie eine 2 %ige Lösung von kolloi-

dalem FHCF als Trinkwasser. Diese Lösungen bleiben mehrere Tage stabil.

Je nach Versuchsanordnung wurden die Tiere zu verschiedenen Tagen durch Ausbluten in Äthernarkose getötet und seziiert. Es wurde der  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt in Leber, Niere und Muskelgewebe bestimmt. Die Masse der Gesamtmuskulatur wurde mit 45 % des Körpergewichts angenommen. Die Organe wurden 3 Stunden getrocknet, und zwar je eine 1/2 Std. bei 50 und 100 °C, anschließend 2 Std. bei 230 °C. In einer Glovebox wurden die getrockneten Organe in Porzellanmörsern zu einem möglichst feinen Pulver zerrieben und Proben mit einem Methandurchflußzähler gemessen.

Um die zeitraubende von HEYDLAUF (1968) verwendete Meßmethode und Korrektur auf Selbstabsorption, die ein genaues Abwiegen und sorgfältiges Platieren jeder Organprobe in einer möglichst dünnen Schicht erfordert, zu vereinfachen, untersuchten wir die Möglichkeit der Messung in sog. unendlich dicker Schicht. Wir verwendeten hierzu Probenhalter aus Plexiglas mit einem Durchmesser von 0,8 cm und unterschiedlicher Höhe (1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6 mm). Die pulverisierten Organe wurden kompakt in die Probenhalter eingefüllt, und zwar mittels eines Spezialstempels, so daß die Schichtdicke immer jeweils um 0,5 mm geringer als die Füllhöhe war. Dadurch blieb der Abstand zwischen Schichtoberfläche und Zählrohrfenster immer konstant. Bei Füllung der Meßschälchen mit unterschiedlichen Mengen von  $^{204}\text{Tl}$ -markierten Muskelpulver erhielten wir Zählraten, die eindeutig die von uns erwartete Plateaukurve ergaben (Abb. 1), welche sich bei einer Überprüfung mit Proben von Muskel, Leber und Niere einer Ratte, der 5  $\mu\text{Ci}$   $^{204}\text{Tl}$  injiziert worden waren, als reproduzierbar erwies. Bei allen folgenden Messungen benutzten wir Probenhalter mit einer Tiefe von 3 mm, bei denen wir uns mit Sicherheit unabhängig vom Gewicht der Organprobe im Bereich der unendlich dicken

Schicht befinden. Um die so ermittelten Impulsraten in % der injizierten Gesamtaktivität, die durch Messung eines aliquoten Teils in unendlich dünner Schicht bestimmt wurde, ausdrücken zu können, mußte ein Umrechnungsfaktor bestimmt werden. Hierzu wurden Organproben nach der Methode von HEYDLAUF gemessen und nach Korrektion auf Selbstabsorption ebenfalls in % der applizierten Dosis ausgedrückt. Wir erhielten aus zahlreichen Vergleichsmessungen den gesuchten Umrechnungsfaktor, der zu 26,3 ermittelt wurde.

Bei den Versuchen über das metabolische Verhalten von kolloidalem FHCF im Darmtrakt benutzten wir  $^{59}\text{Fe}$ -markiertes FHCF. Je nachdem, ob es am Fe(III)- oder Fe(II)-Atom markiert sein sollte, wurde es aus  $^{59}\text{FeCl}_3$ -Lösung in 0,1 n HCl (The Radiochemical Centre Amersham), inaktivem  $\text{FeCl}_3$  und  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  hergestellt oder aus inaktivem  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{K}_4[^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (The Radiochemical Centre Amersham) und inaktivem  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ . Nach 1-stündigem Rühren wurde der Niederschlag in der Ultrazentrifuge 30 Min. bei 110 000 G abzentrifugiert, 3 mal gewaschen, je 60 Min. zentrifugiert, und mit möglichst wenig Wasser aufgenommen.

Die markierten FHCF-Lösungen wurden den Tieren mit der Schlundsonde appliziert. Anschließend verblieben die Tiere zur Trennung der Ausscheidungen 24 Std. in Stoffwechselkäfigen nach VOLF und MOHR (1970), an die sie in zweimaligem "Training" von je 24 Std. gewöhnt worden waren. Nach der Sektion wurde der  $^{59}\text{Fe}$ -Gehalt in Blut, Leber, Milz, Nieren, Muskel, Skelett und Urin mittels eines  $\gamma$ -Spektrometers im 1,29 MeV-Peak bestimmt. Wegen der relativ harten  $\gamma$ -Strahlung des  $^{59}\text{Fe}$  war eine Aufarbeitung der zu messenden Proben nicht notwendig. Die Masse des gesamten Bluts wurde mit 6,7 % des Körpergewichts angenommen, die Aktivität des Skeletts der 10-fachen Aktivität beider Femora gleichgesetzt.

In einem speziellen Versuch wurden die Resorption und Ausscheidung von Kaliumhexacyanoferrat(II) mittels  $K_4[^{59}Fe(CN)_6]$  bestimmt. Die Tiere erhielten 0,5 ml  $K_4[^{59}Fe(CN)_6]$ -Lösung mit verschiedenen Trägermengen mit der Schlundsonde. Nach 24 Std. im Stoffwechselfkäfig wurde die  $^{59}Fe$ -Aktivität in den gleichen Organen und im Urin bestimmt.

Zur Prüfung auf eventuelle toxische Nebenwirkungen einer länger dauernden Einnahme von FHCF erhielten 6 Wochen alte Männchen mit einem Gewicht von 130 - 140 g für eine Dauer von 12 Wochen eine 2 %ige Lösung von kolloidalem FHCF als Trinkwasser. Da kolloidales FHCF stabile Lösungen nur in Aqua bidest., nicht aber in Leitungswasser bildet, bekamen die Kontrolltiere ebenfalls Aqua bidest. Nach 12 Wochen wurde ein Teil der Tiere getötet und Leber, Niere, Milz, Pankreas, Dünndarm und Colon histologisch untersucht. Teile dieser Organe wurden in Pikrinsäurelösung nach ROSSMAN gegeben und verblieben darin 24 Std. in der Kälte. Dann wurden die Proben in 96 %igen Alkohol überführt. Nach 24 Std. wurden die Gewebe 3 x 24 Std. in Tetrahydrofuran gegeben. Dann folgten 24 Std. in einem Intermedium aus Paraffin und Tetrahydrofuran und 2 x 24 Std. in Paraffin. Die Färbung der Schnitte erfolgte mittels der Trichromfärbung nach MASSON-GOLDNER.

### C. Ergebnisse

#### 1. Der Einfluß von FHCF auf Verteilung und Retention von $^{204}Tl_2SO_4$

Da das von uns verwendete kolloidale FHCF in Lösung längere Zeit stabil bleibt, lag die Verabfolgung von FHCF im Trinkwasser (z.T. zusätzlich zu der Verabfolgung mit Magensonde) nahe. Dadurch wird einerseits eine annähernd kontinuierliche FHCF-Zufuhr ermöglicht, andererseits wird ein bei Verabfolgung mit der Schlundsonde auf-

tretender Stress vermieden. Bevor jedoch der Dekorporationseffekt des kolloidalen FHCF eingehender untersucht wurde, war eine Prüfung notwendig, ob nicht die Lösung von den Tieren aus geschmacklichen Gründen abgelehnt wird und wie die Lösung vertragen wird. In einem Vorversuch boten wir daher 5 Ratten, die in Einzelkäfige gesetzt wurden, eine 4 %ige FHCF-Lösung als Trinkwasser an. Wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist, zeigten die Tiere einen normalen Trinkwasserverbrauch. Die leichte Gewichtsabnahme der FHCF-Tiere läßt sich durch die etwas reduzierte Futteraufnahme erklären.

Im folgenden Versuch prüften wir den Einfluß von FHCF-Lösungen unterschiedlicher Konzentration auf die Retention von  $^{204}\text{Tl}$  bei Ratten, denen i.v. je 5  $\mu\text{Ci}$  einer trägerfreien  $^{204}\text{Tl}_2\text{SO}_4$ -Lösung injiziert wurde. Ein Teil der Tiere erhielt 2 mal tgl. mit einer Magensonde je 50 mg FHCF in 0,5 ml Aqua bidest. jeweils um 9.00 und um 17.00 Uhr, die erste Dosis unmittelbar nach der Tl-Injektion. Als Kontrollgruppe dienten Tiere, denen Aqua bidest. als Trinkwasser angeboten wurde. Nach 48 Std. wurden die Tiere seziiert und der  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe bestimmt, der in Tabelle 2 zusammengestellt ist. Aus den Daten läßt sich eindeutig ersehen, daß mit 2 % bereits die optimale Konzentration erreicht zu sein scheint, da eine Erhöhung ohne Effekt auf die Retention in Niere und Muskeln bleibt; in der Leber ist 5 % FHCF geringfügig, aber statistisch signifikant wirksamer als die 2 %ige Lösung. Bei den folgenden Versuchen erhielten die Tiere daher eine 2 %ige FHCF-Lösung als Trinkwasser. Die während der 2 Tage eingenommenen FHCF-Mengen wurden aufgrund des konsumierten Trinkwassers geschätzt und sind in Tab. 2 angeführt. Die Wirksamkeit des mit der Sonde verabfolgten FHCF (200 mg) muß folglich mit der der 0,4 %igen Lösung (~168 mg) verglichen werden. Wenn man von dem etwas geringeren Effekt im Falle der Leber absieht, bestehen keine gesicherten

Unterschiede. Da jedoch in dem vorliegenden Dosisbereich die Dosisabhängigkeit relativ stark ausgeprägt ist, dürfen wir annehmen, daß die Verabfolgung von FHCF mit dem Trinkwasser eine höhere Wirksamkeit zur Folge hat.

Nachdem die optimale Konzentration für die FHCF-Verabfolgung mit dem Trinkwasser feststand, untersuchten wir deren Einfluß auf die  $^{204}\text{Tl}$ -Retention in Abhängigkeit von der Dauer der Verabfolgung. 6 Gruppen von je 6 Tieren, die rund 16 Std. vorher fasteten, wurden je 0,5 ml einer trägerfreien  $^{204}\text{Tl}_2\text{SO}_4$ -Lösung i.v. injiziert. 3 Gruppen erhielten sofort und ausschließlich eine 2 %ige FHCF-Lösung als Trinkwasser, die übrigen 3 Gruppen Aqua bidest. Nach 4, 6 oder 8 Tagen wurden die Tiere seziiert und der  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt in Leber, Muskel und Niere bestimmt (Tab. 3); die 2 Tage-Werte übernahmen wir aus dem vorhergehenden Versuch (Tab. 2). Da im folgenden die Zeitabhängigkeit der Retention durch Exponentialfunktionen beschrieben wird, erfolgte die Berechnung der Mittelwerte und Standardfehler für die logarithmisch transformierten Einzelwerte. In der Tab. 3 sind die entsprechenden Antilogarithmen angeführt. Es läßt sich eine deutliche Verringerung der Tl-Retention unter dem Einfluß von FHCF erkennen. Abb. 2 zeigt die berechneten Regressionsgeraden. Der daraus errechnete Dosis-Reduktions-Faktor, der als der Quotient der Regressionskoeffizienten definiert ist und wiedergibt, um welchen Faktor die biologische Halbwertszeit des Tl in einem Organ erniedrigt wird, beträgt für Leber 2,49, für Muskel 2,20 und für die Niere 1,96. Die biologische Halbwertszeit beträgt in den Kontrollgruppen für Leber 3,7, Muskel 3,1, Nieren 2,8 Tage.

Da unter dem Einfluß von isotopischem Träger eine erniedrigte  $^{204}\text{Tl}$ -Retention und ein etwas verändertes Verteilungsmuster auftritt (HEYDLAUF 1968), wiederholten wir den obigen Versuch, wobei 8 Gruppen von je 6 Ratten,

denen 16 Std. vorher das Futter entzogen worden war, eine subtoxische  $Tl_2SO_4$ -Dosis von  $29,5 \mu\text{mol/kg}$  mit einer Aktivität von  $10 \mu\text{Ci}$  erhielten. Den Tieren wurde teils eine 2 %ige FHCF-Lösung, teils Aqua bidest. als Trinkwasser angeboten. Der Einfluß der isotopischen Verdünnung ist deutlich zu erkennen (Tab. 4), indem eine insgesamt um die Hälfte geringere  $^{204}\text{Tl}$ -Retention als im Falle von trägerfreiem  $^{204}\text{Tl}$  vorliegt. Die errechneten Regressionsgeraden (Abb. 3) ergeben folgende Dosisreduktionsfaktoren: Leber 2,78, Muskel 2,85, Niere 2,68, also etwas höhere Werte als beim trägerfreien  $^{204}\text{Tl}$ . Die biologische Halbwertszeit beträgt in der Kontrollgruppe für Leber 3,9, Muskel 4,0 und Niere 4,3 Tage. In der FHCF-Gruppe waren die Werte etwa mit dem vorigen Ergebnis vergleichbar: Leber 1,4, Muskel 1,4, Niere 1,6 Tage. Die isotopische Verdünnung bewirkt somit neben der verminderten Retention des  $^{204}\text{Tl}$  eine im Vergleich zum trägerfreien Radionuklid etwas verlangsamte Ausscheidung, jedoch eine höhere Wirksamkeit des FHCF.

In beiden vorangehenden Versuchen konnte die Wirksamkeit von FHCF durch einen für die gesamte Versuchsdauer von 8 Tagen konstanten Dosis-Reduktionsfaktor charakterisiert werden; anders ausgedrückt, die Wirksamkeit des FHCF bleibt mit fortschreitender Zeit gleich hoch. In einem weiteren Versuch interessierte die Frage nach der Abhängigkeit der FHCF-Effektivität vom Beginn seiner Verabfolgung. Wir injizierten i.v. daher 7 Gruppen von je 6 Ratten, denen am Abend vorher das Futter entzogen worden war, je  $5 \mu\text{Ci}$  einer trägerfreien  $^{204}\text{Tl}_2\text{SO}_4$ -Lösung. Jeweils eine Gruppe erhielt nach 1, 2, 3, 4, 5 oder erst nach 6 Tagen ein 2 % FHCF-Trinkwasser. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde den Tieren ebenso wie der Kontrollgruppe Aqua bidest. als Trinkwasser angeboten. Nach 8 Tagen wurden alle Tiere seziiert und der  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt in den Organen bestimmt. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 5 zu ersehen. Die Werte für

den sofortigen Therapiebeginn wurden aus dem vorangehenden 8 Tage-Versuch (Tab. 3) übernommen. Wie aus Abb. 4 zu erkennen ist, besteht eine lineare Abhängigkeit der  $^{204}\text{Tl}$ -Retention vom Zeitpunkt der FHCF-Verabfolgung. Selbst die erst nach mehreren Tagen verabreichten Dosen sind in der Lage, die Tl-Exkretion zu erhöhen. Dieses Ergebnis steht mit den früheren Befunden, die eine Unabhängigkeit der Effektivität von der Zeit ergaben, in Übereinstimmung.

Wie auch beim vorherigen Versuch, untersuchten wir für diese Versuchsanordnung den Einfluß der isotopischen Verdünnung mit subtoxischen Trägerdosen. Dazu wurde 6 Gruppen von 6 Ratten 18 Std. vor dem Versuch das Futter entzogen. Jedem Tier wurden  $10 \mu\text{Ci } ^{204}\text{Tl}_2\text{SO}_4$  mit  $29,5 \mu\text{mol/kg}$  inaktivem  $\text{Tl}_2\text{SO}_4$  als Träger i.v. appliziert. Die einzelnen Gruppen erhielten nach 1, 2, 3, 4 oder 6 Tagen 2 %ige FHCF-Lösung als Trinkwasser, die Kontrollgruppe nur Aqua bidest. Wie oben erfolgte nach 8 Tagen die Sektion. Die Werte in Tabelle 6 und in Abb. 5 zeigen zunächst in Übereinstimmung mit dem früheren Ergebnis unter dem Einfluß der isotopischen Verdünnung eine etwa um die Hälfte verringerte  $^{204}\text{Tl}$ -Retention in den Organen, sonst wurden die Befunde mit trägerfreiem  $^{204}\text{Tl}$  bestätigt.

Wie in der Einleitung erwähnt, ließ im Tierversuch neben Dithizon nur Cysteamin eine mögliche Antidot-Wirkung erkennen. In einem Versuch wurde daher die Effektivität des Cysteamins und eine mögliche Potenzierung der FHCF-Wirkung untersucht. 4 Gruppen zu je 6 Tieren wurden  $10 \mu\text{Ci}$  isotopisch verdünntes  $^{204}\text{Tl}_2\text{SO}_4$  in einer Dosis von  $29,5 \mu\text{mol/kg}$  i.v. injiziert. Je 2 Gruppen erhielten im Anschluß an die Injektion 2 %ige FHCF-Lösung als Trinkwasser, eine davon zusätzlich 2 mal tgl. i.p.  $15 \text{ mg/kg}$  Cysteamin-HCl. Einer weiteren Gruppe wurden nur 2 mal tgl.  $15 \text{ mg/kg}$  Cysteamin i.p. injiziert; als Trinkwasser bekamen die

Tiere ebenso wie die der Kontrollgruppe Aqua bidest. Nach 4 Tagen wurden die Tiere getötet. Der  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe ist aus Tabelle 7 zu ersehen. Cysteamin erwies sich als wirkungslos. Auch die Wirksamkeit von FHCF vermag Cysteamin nicht zu potenzieren.

## 2. Der Einfluß von FHCF auf die Toxizität von $\text{Tl}_2\text{SO}_4$

Als Maß der Tl-Toxizität wählten wir die LD 50 % nach einmaliger i.v. Injektion. Die LD 50 % ist zwar aus anderen Untersuchungen (BARCLAY et al. 1952) bekannt, doch schien es uns notwendig, sie noch einmal exakt für den von uns verwendeten Rattenstamm zu bestimmen. Die LD 50 %-Werte berechneten wir mittels der Probit-Analyse (FINNEY 1952), wobei nach allgemein üblichem Verfahren die Tl-Dosis ( $\mu\text{mol}/\text{kg}$ ) logarithmiert wurde. Für die Tiere, die ad exitum kamen, bestimmten wir durch Auftragen des Probits der kumulativen Letalität gegen den Logarithmus der Zeit die mittlere Überlebensdauer (MZ 50 %).

Erwachsenen Rattenweibchen mit einem Gewicht von 185 - 225 g und einem Alter von 5 - 8 Monaten wurden in Gruppen von 10 - 30 Tieren verschiedene  $\text{Tl}_2\text{SO}_4$ -Dosen injiziert. Die Tiere zeigten bald Obstipation, starken Gewichtsverlust, Blutungen aus Nasenlöchern und Augenhöhlen, klonische und tonische Krämpfe. Der Exitus erfolgte vorwiegend am 4. - 9. Tag. Tiere, die dieses kritische Stadium überlebten, erholten sich zusehends und ließen außer dem Abklingen der Vergiftungssymptome auch eine Gewichtszunahme erkennen. Nur wenige Tiere verendeten zwischen 10. und 12. Tag. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengestellt. Wir errechneten die LD 50 % zu  $40,3 \mu\text{mol}/\text{kg}$ . Nach Berechnung des logarithmischen Standardfehlers ergaben sich für die LD 50 % Fehlergrenzen von  $38,7 - 41,9 \mu\text{mol}/\text{kg}$ . Die Dosis-Effekt-Kurve ist durch einen sehr steilen Verlauf charakterisiert (Abb. 6).

In der Verträglichkeit toxischer Substanzen bestehen gelegentlich Geschlechtsunterschiede, insbesondere lassen die ♂ meist eine größere Empfindlichkeit erkennen. Deswegen bestimmten wir in einem Parallelversuch die LD 50 % auch bei erwachsenen ♂ mit einem Gewicht von 220 - 250 g. Gruppen von 15 oder 20 Tieren wurden die gleichen  $Tl_2SO_4$ -Dosen injiziert, die auch die ♀ erhalten hatten. Tabelle 9 und Abb. 6 zeigen die Ergebnisse. Wir berechneten die LD 50 % zu  $35,8 \mu\text{mol/kg } Tl_2SO_4$  ( $35,2 - 36,5$ ). Die LD 50 % liegt rund 10 % unter der für ♀ gefundenen. Der Unterschied ist statistisch signifikant, so daß unsere Annahme von der höheren Empfindlichkeit der ♂ bestätigt wurde.

Bei späteren Toxizitätsversuchen mußten wir wegen Mangels an alten Tieren der bisher benutzten Gewichtsklasse auf junge Männchen mit einem Alter von ca. 6 Wochen und einem Körpergewicht von 150 - 190 g zurückgreifen. Da möglicherweise die jungen Tiere eine veränderte Empfindlichkeit aufwiesen, war eine erneute Bestimmung der LD 50 % erforderlich. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 10 und Abb. 6 zusammengestellt. Die LD 50 % beträgt  $37,0 \mu\text{mol/kg}$  ( $36,1 - 38,0$ ) und ist damit etwas höher als bei den ausgewachsenen ♂. Bei einer im Sommer durchgeführten Überprüfung der obigen, im Winter erhaltenen Werte ergab sich (Tab. 11 u. Abb. 6) eine höhere LD 50 % von  $49,6 \mu\text{mol/kg}$  ( $46,7 - 52,7$ ). Eine Erklärung dieser Diskrepanz wird später versucht (S. 28).

In den orientierenden Toxizitäts-Versuchen mit FHCF wurde zunächst die Wirksamkeit des Antidots bei alleiniger Verabfolgung mit dem Trinkwasser geprüft. 10 junge ♂ mit einem Gewicht von 150 - 190 g erhielten  $Tl_2SO_4$  in einer Dosis von  $100 \mu\text{mol/kg}$ . 2 %ige FHCF-Lösung als Trinkwasser wurde den Tieren sofort danach angeboten, erwies sich aber als wirkungslos; die Tiere starben ebenso wie die 10 Kon-

trolltiere innerhalb von 4 Tagen (Tab. 12). Da möglicherweise eine Verweigerung des ungewohnten Trinkwassers für das Fehlschlagen der Therapie verantwortlich gemacht werden könnte, versuchten wir, die Tiere 2 Tage vorher an das FHCF zu gewöhnen. Bei einer Gruppe von 10 Tieren überlebten nun 20 %. Da eventuell gerade die ersten Stunden, in der sich die Tiere von der Äthernarkose erholen und weniger trinken, entscheidend für einen Erfolg der Therapie sein konnten, entschlossen wir uns zur zusätzlichen Anwendung einer einmaligen Verabfolgung von 50 mg FHCF mit der Magensonde unmittelbar nach der Tl-Injektion. Die Überlebensrate betrug daraufhin 30 %. Ein Versuch mit 2maliger Applikation von FHCF pro Tag mit der Sonde für 5 Tage zusätzlich zur Verabreichung von FHCF-Trinkwasser ergab 10 % Überlebende.

In den orientierenden Versuchen war die Antidot-Wirksamkeit des FHCF nur schwach ausgeprägt (maximal 30 % Überlebende im Vergleich zu 0 % in der Kontrolle), was offenbar damit zusammenhängt, daß die Dosis von 100  $\mu\text{mol/kg}$  zu hoch angesetzt war. Aus diesem Grunde bestimmten wir die Dosis-Effekt-Kurve und die LD 50 % bei Tieren, die FHCF erhielten, und zwar in einem Behandlungsschema, das uns nach den orientierenden Versuchen als optimal wirksam erschien: Die Tiere erhielten unmittelbar nach der Tl-Injektion mit der Schlundsonde 50 mg FHCF und für die Dauer von 8 Tagen 2 % FHCF-Trinkwasser. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 und Abb. 7 wiedergegeben. Der Versuch (wie auch die folgenden) wurde Ende Februar bis Anfang Juli durchgeführt. Die LD 50 % beträgt 84,3  $\mu\text{mol/kg Tl}_2\text{SO}_4$  (81,6 - 87,1).

In einem Parallelversuch untersuchten wir den Einfluß von zusätzlich mit der Sonde verabfolgtem FHCF (2 mal tgl. 5 Tage). Anlaß hierzu war die Beobachtung, daß die Tiere - offenbar unter dem toxischen Einfluß von Tl - nur wenig Trinkwasser konsumieren, so daß die FHCF-Dosis wahrschein-

lich zu niedrig ist. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 14 und Abb. 7 zu ersehen. Die LD 50 % entspricht 81,9  $\mu\text{mol/kg}$   $\text{Tl}_2\text{SO}_4$  (80,9 - 83,8) und unterscheidet sich damit nicht wesentlich von der des vorangehenden Versuchs.

Nachdem die Effektivität des kolloidalen FHCF bei sofort einsetzender Verabfolgung feststand, untersuchten wir, ob auch eine Verabfolgung zu späteren Zeitpunkten noch wirksam ist. Anschließend an die Tl-Injektion erhielten die Tiere zuerst normales Trinkwasser. Nach 24 Std. wurde ihnen mit der Magensonde 50 mg FHCF verabreicht und das Trinkwasser gegen eine 2 %ige FHCF-Lösung ausgetauscht. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe in Tabelle 15 zeigen praktisch keine Wirksamkeit des FHCF, was durch einen außerordentlich niedrigen Trinkwasserverbrauch in diesem Versuch erklärt werden kann. Deshalb wurde der Versuch wiederholt, FHCF jedoch mit der Sonde für die Dauer von 4 Tagen 2 mal tgl. verabfolgt. Wie Tabelle 16 zeigt, war jedoch auch in diesem Fall keine Antidot-Wirkung nachweisbar.

Die vorangehenden Versuche zeigen, daß FHCF, erst nach 24 Std. verabfolgt, offenbar unwirksam ist. Dies würde bedeuten, daß die in den früheren Versuchen beobachtete Schutzwirkung im wesentlichen auf das während der ersten 24 Std. verabfolgte FHCF zurückzuführen ist. Es sollte somit erwartet werden, daß infolge einer sofortigen Verabfolgung eine Verkürzung der Therapiedauer ohne Einfluß bleibt. Dies wurde in einem weiteren Versuch geprüft. Gruppen von 10 - 15 Tieren wurden verschiedene Tl-Dosen injiziert, und zwar jeweils 4 Gruppen die gleiche. Von diesen 4 Gruppen diente eine als Kontrolle, den 3 anderen wurde sofort mit einer Sonde 50 mg FHCF verabreicht; anschließend erhielten sie für 1,3 oder 5 Tage 2 % FHCF-Trinkwasser. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 17 zu ersehen; die Kontrolltiere starben alle innerhalb von 3 - 5 Tagen und sind deshalb nicht mit aufgeführt. Wir

sehen, daß offensichtlich nur der erste Tag der Therapie von entscheidender Bedeutung ist, da zwischen den verschiedenen Gruppen kein signifikanter Unterschied festzustellen ist.

### 3. Metabolisches Verhalten und evtl. Toxizität von FHCF

In den vorangegangenen Experimenten haben wir gezeigt, daß FHCF ein wirksames Antidot bei Thalliumvergiftung darstellt. Nun galt es, die Unschädlichkeit dieser Verbindung zu beweisen. Irgendwelche toxische Wirkungen sollten sich, wenn überhaupt, besonders bei langdauernder Verabfolgung manifestieren. In einem entsprechenden Versuch erhielt eine Gruppe von 10 jungen Rattenmännchen mit einem Gewicht von 130 - 145 g und einem Alter von 6 Wochen 2 % FHCF-Lösung für die Dauer von 12 Wochen als Trinkwasser, 10 Kontrolltiere Aqua bidest. Während der gesamten Versuchsdauer ließ sich im Verhalten und im Aussehen kein Unterschied zwischen beiden Gruppen erkennen. In Abb. 8 sind die Durchschnittsgewichte der Tiere im Verlauf des Versuchs aufgetragen. Die geringfügig verzögerte Gewichtszunahme der FHCF-Tiere läßt sich aller Wahrscheinlichkeit nach durch einen im Vergleich mit der Kontrolle verminderten Trinkwasserverbrauch erklären. Nach 12 Wochen wurde ein Teil der Tiere seziiert und die Organe histologisch auf pathologische Veränderungen untersucht. Hierbei ergab sich kein krankhafter Befund, insbesondere war auch der Darm absolut unauffällig (Abb. 9).

Obwohl sich bei der histologischen Untersuchung keine toxische Wirkung des FHCF erkennen ließ, hielten wir einen weiteren Versuch für erforderlich, in dem geklärt werden sollte, ob sich FHCF im Darm metabolisch inert verhält oder ob eine Aufspaltung mit eventueller Freisetzung von Cyanidionen stattfindet.

Wir verwendeten für diese Versuche mit  $^{59}\text{Fe}$  radioaktiv

markiertes FHCF, und zwar entweder am Fe(III)-Atom oder am Fe(II). 6 erwachsenen Ratten ♂ mit einem Gewicht von 210 - 230 g, denen 16 Std. vorher das Futter entzogen worden war, wurde am Fe(III) markiertes FHCF (~ 40 mg mit einer Aktivität von 15  $\mu$ Ci) mit einer Schlundsonde appliziert. Die Tiere kamen anschließend in einen Stoffwechsellkäfig. Nach 24 Std. wurden sie seziiert und der  $^{59}\text{Fe}$ -Gehalt in Blut, Leber, Niere, Milz, Muskulatur, Skelett und Urin bestimmt. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 18 zu ersehen. Da der  $^{59}\text{Fe}$ -Gehalt in der Muskulatur hier wie auch in den übrigen Versuchen unterhalb der Nachweisgrenze liegt, ist er in der Tab. nicht angeführt. In dem zweiten Versuch erhielten 6 Tiere am Fe(II) markiertes FHCF (~ 40 mg mit einer Aktivität von 7  $\mu$ Ci) mit der Magensonde. Die Tiere wurden ebenfalls nach 24 Std. getötet und der  $^{59}\text{Fe}$ -Gehalt der Organe und des Urins bestimmt (Tab. 18). Während im Falle von FHCF  $^{59}\text{Fe}$ (III) der  $^{59}\text{Fe}$ -Gehalt im 24 Std.-Urin unterhalb der Nachweisgrenze liegt, in den Organen und insbesondere im Blut dagegen eindeutig  $^{59}\text{Fe}$  nachweisbar war, liegen die Verhältnisse bei FHCF  $^{59}\text{Fe}$ (II) genau umgekehrt, indem nur im Urin  $^{59}\text{Fe}$  gefunden werden konnte.

Wie in der Diskussion begründet wird, setzt die Auswertung dieser Ergebnisse die Kenntnis der Resorption und Verteilung des Fe-Ions und des  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ -Komplexes im Organismus voraus. Versuche über die Verteilung von Fe(II)- und Fe(III)-Ionen im Körper wurden bereits von GÜNTHER (1969) an unserem Institut durchgeführt. Für  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$  lagen dagegen keine Daten vor. Deswegen führten wir eine Versuchsreihe durch, in der  $\text{K}_4[^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6]$ -Lösungen erwachsenen Ratten mit der Schlundsonde verabreicht wurden. Nach 24 Std. Verbleib im Stoffwechsellkäfig wurden die Tiere seziiert. Der  $^{59}\text{Fe}$ -Gehalt der Organe und des Urins ist aus Tabelle 19 zu ersehen. Die Werte lassen keinerlei Dosisabhängigkeit erkennen, so daß es gerechtfertigt ist, über alle Versuchsgruppen zu mitteln. Demnach werden rund 2,2 % der verabfolgten  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ -Dosis aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert.

#### D. Diskussion

Unsere Ergebnisse bezüglich der Verteilung von  $^{204}\text{Tl(I)}$  und deren Zeitabhängigkeit stimmen gut mit denen anderer Autoren überein. So fand HEYDLAUF (1968) bei i.v. Injektion von trägerfreiem  $^{204}\text{Tl}_2\text{SO}_4$  nach 48 Std. in der Leber 2 % der applizierten Dosis, in der Niere 6 % und in der gesamten Muskulatur 48 % der applizierten Dosis; Werte, die mit den von uns gefundenen (Leber 2,6, Niere 5,8 und Muskulatur 57 %) gut übereinstimmen. HEYDLAUF konnte weiterhin unter dem Einfluß verschiedener Trägerdosen ein verändertes Verteilungsmuster des  $^{204}\text{Tl}$  feststellen. In Leber und insbesondere in den Nieren nahm der prozentuale  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt mit steigender Trägerdosis ab, in der Muskulatur dagegen blieb er konstant. Auch unsere Versuche mit Zusatz einer subtoxischen Trägerdosis von  $\text{Tl}_2\text{SO}_4$  (~ LD 8 %) ergaben eine prozentual stark verminderte Tl-Retention in der Leber und Niere. Auch in der Muskulatur zeigt sich - im Gegensatz zu HEYDLAUF - eine zwar nicht so stark ausgeprägte, aber doch deutliche Erniedrigung unter dem Einfluß der Trägermenge. Die Frage nach der Ursache für diese Diskrepanz muß offen bleiben; möglicherweise spielt hierbei der Umstand eine Rolle, daß Tl in unseren Versuchen i.v., in denen von HEYDLAUF dagegen p.o. verabfolgt wurde. Was die Ursache des Trägereffekts als solchen betrifft, so liegt die Annahme nahe, daß die Kapazität der für die Bindung von Tl verantwortlichen endogenen Akzeptoren (beispielsweise von SH-Gruppen) beschränkt ist, so daß bei Überschreitung dieser Kapazität durch isotopische Verdünnung eine erhöhte Ausscheidung resultiert. Eine andere Erklärung könnte von dem in der Einleitung kurz erwähnten Antagonismus von Tl und K ausgehen. Es wäre denkbar, daß Tl der gleichen homeostatischen Regulation wie K unterliegt, d.h. daß bei erhöhten Konzentrationen eine entsprechend höhere Ausschei-

dung resultiert. Wir begnügen uns mit diesen Hinweisen, da eine eindeutige Beantwortung dieser Frage nicht das Ziel unserer Untersuchungen war.

Obwohl wir eine prozentual geringere Ablagerung des isotopisch verdünnten  $^{204}\text{Tl}$  kurz nach Injektion finden, ist die Ausscheidung aus den Organen, wie der Vergleich der biologischen HWZ-Werten zeigt, eindeutig verlangsamt. Dieser Befund wird in späterem Zusammenhang bei der Besprechung der FHCF-Daten diskutiert werden.

Der **beachtlich** hohe Effekt des oral applizierten FHCF auf die Exkretion von i.v. injiziertem  $\text{Tl}_2\text{SO}_4$  steht ebenfalls in Übereinstimmung mit den orientierenden Resultaten von DVOŘÁK (1969) und HEYDLAUF (1968). In den Versuchen, in denen mit der Verabfolgung von FHCF sofort im Anschluß an die Injektion von Tl begonnen und der Tl-Gehalt der Organe zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt wurde (Abb. 2 und 3), ergab sich sowohl bei trägerfreiem als auch isotopisch verdünntem  $^{204}\text{Tl}$  in den Kontroll- und in den FHCF-Gruppen die Möglichkeit, die Zeitabhängigkeit der  $^{204}\text{Tl}$ -Retention durch einfache Exponentialfunktionen zu beschreiben. Dies bedeutet, daß die Wirksamkeit von FHCF zumindest in der untersuchten Zeitspanne von 8 Tagen konstant bleibt, d.h. daß FHCF zu jedem Zeitpunkt den Tl-Gehalt des Körpers um einen konstanten Bruchteil vermindert. Zu der gleichen Schlußfolgerung gelangen wir auch auf Grund der Versuche, in denen der Beginn der FHCF-Verabfolgung variabel gehalten wurde (Abb. 4 und 5). Die obigen Feststellungen bedürfen allerdings einer Modifizierung: Extrapoliert man in den Abb. 2 bis 5 die Retentionsgeraden nach der Zeit 0, so sind im Falle von FHCF alle Werte kleiner als in der Kontrolle. Daraus kann gefolgert werden, daß kurzfristig nach Tl-Verabfolgung das Tl-Verhältnis Faeces/Urin größer als zu späteren Zeitpunkten ist und damit auch die Voraussetzung für eine

entsprechend höhere Effektivität von FHCF gegeben ist.

Wie bereits erwähnt wurde, zeigten subtoxische Tl-Mengen im Vergleich zum trägerfreien  $^{204}\text{Tl}$  anfangs zwar eine geringere Ablagerung in den Organen, aber eine verlangsamte Ausscheidung, insbesondere in den Nieren (vgl. Tab. 20). Dies dürfte aller Wahrscheinlichkeit nach damit zusammenhängen, daß die relativ hohe Trägerdosis bereits toxisch wirkt und in den Organen Veränderungen hervorruft, die die Ausscheidung von Tl beeinträchtigen. Diese Annahme könnte auch die höheren Dosis-Reduktions-Faktoren von FHCF bei isotopischer Verdünnung erklären: Die toxische Wirkung von Tl folgt offenbar einer sehr steilen Dosisabhängigkeit (vgl. Abb. 6) und besitzt damit einen relativ sehr hohen Schwellenwert, so daß die vermutete, zu einer Beeinträchtigung der Ausscheidung führende Tl-Wirkung bereits bei einer geringen Senkung des Tl-Gehalts (als Folge von FHCF) nicht mehr auftritt und FHCF die gleiche Wirksamkeit wie beim trägerfreien  $^{204}\text{Tl}$  zeigt. Tab. 20 zeigt eine sehr gute Übereinstimmung der biologischen HWZ-Werte in beiden FHCF-Versuchsreihen.

In Übereinstimmung mit DVORÁK (1969) finden wir keine Dosisabhängigkeit der FHCF-Wirkung, wenn im Trinkwasser eine Konzentration von 2 % überschritten wird. Dies ist auch insofern nicht unerwartet, als die konsumierte FHCF-Menge ein Vielfaches der in den Darm ausgeschiedenen Tl-Menge beträgt. Dies ist vor allem beim trägerfreien  $^{204}\text{Tl}$  der Fall und hier müßte bereits die niedrigste FHCF-Konzentration ausreichend sein, um das gesamte Tl quantitativ zu binden. Der Umstand, daß bei Konzentrationen < 2 % trotzdem eine deutliche Abnahme der Effektivität vorliegt, dürfte dadurch bedingt sein, daß bei diesen Konzentrationen die gleichförmige Verteilung des FHCF im gesamten Darmtrakt, die ja eine Voraussetzung für die maximale Effektivität darstellt, nicht mehr garantiert ist.

Den von HEYNDRICKX (1958) gefundenen Einfluß von Cysteamin auf die Ausscheidung von Thallium konnten wir nicht, auch nicht angedeutet, bestätigen.

Bevor wir uns den Versuchen über den Einfluß von FHCF auf die Toxizität von Tl zuwenden, muß kurz auf die entsprechenden Kontrollversuche (Tab. 8 - 11) eingegangen werden. Was die akute LD 50 % von  $Tl_2SO_4$  betrifft, so finden wir in allen Serien höhere Werte als BARCLAY et al. (1952), die für erwachsene Ratten ♂ die LD 50 % zu etwa 23,8  $\mu\text{mol/kg}$  bestimmten. Eine Erklärung für diesen signifikanten Unterschied können wir nicht geben, da der Arbeit von BARCLAY et al. die Zahl der untersuchten Tiere und experimentelle Einzelheiten nicht zu entnehmen sind. Die von uns gefundene Abhängigkeit der Tl-Toxizität vom Geschlecht bzw. vom Alter der Tiere ist relativ schwach ausgeprägt und steht nicht im Widerspruch zu allgemeinen toxikologischen Erfahrungen. Unerwartet dagegen ist die Diskrepanz zwischen den im Winter und im Sommer bestimmten LD 50 %-Werten, die etwa 25 % ausmacht. Da das Futter in beiden Versuchsreihen das gleiche war, können wir hier nur einen Einfluß der Jahreszeit und/oder der Temperatur vermuten. Die im Sommer vermehrte Trinkwasseraufnahme könnte zu einer Erhöhung der Tl-Exkretion und damit zu einer Senkung der Toxizität führen. So gibt MOESCHLIN (1965) in seinen Therapieempfehlungen die Zufuhr von reichlich Flüssigkeit (bis 3 l/Tag) als ein Mittel zur Ausscheidung des Tl durch die Nieren an.

In den FHCF-Versuchsreihen, deren Durchführung sich über den Winter und Sommer erstreckte, machte sich - im Gegensatz zu den Kontrollen - ein jahreszeitlicher Einfluß auf die Empfindlichkeit der Tiere gegenüber Tl nicht bemerkbar. Dies steht zu der im vorangehenden Abschnitt von uns vorgeschlagenen Erklärung nicht im Widerspruch, da die Tiere während der Tl-Vergiftung wesentlich weniger

Trinkwasser als normalerweise zu sich nehmen und die konsumierten Mengen zu beiden Jahreszeiten annähernd konstant sind.

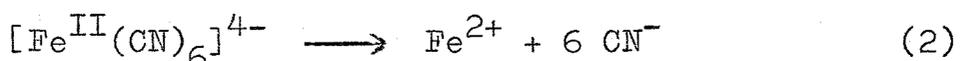
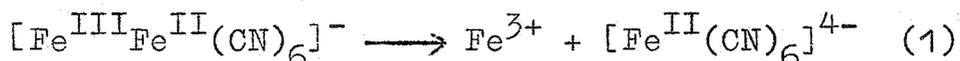
In der Versuchsreihe, in der die Tiere außer der 2 %igen FHCF-Lösung zusätzlich mit der Sonde nur einmal FHCF erhielten, betrug die LD 50 % 84,3  $\mu\text{mol/kg}$  im Vergleich zu 37,0 bzw. 49,6  $\mu\text{mol/kg}$  bei nicht behandelten Tieren. Der Schutzfaktor für FHCF, definiert als das Verhältnis der LD 50 %-Werte, beträgt demnach 2,3 bzw. 1,7. Im Hinblick auf den geringen Trinkwasserkonsum der Tl-vergifteten Tiere prüften wir die Möglichkeit, einen höheren Schutzfaktor dadurch zu erzielen, daß wir für die Dauer von 5 Tagen zusätzlich zum FHCF-Trinkwasser 2 mal täglich 50 mg FHCF mit der Sonde verabreichten, um so eine ausreichend hohe Konzentration von FHCF im Darmtrakt zu erreichen. Die erwartete Wirkung blieb jedoch aus, indem wir praktisch die gleiche LD 50 % (81,9  $\mu\text{mol/kg}$ ) wie in dem ersten Versuch erhielten. Zwei Erklärungen bieten sich an: Einmal wäre es denkbar, daß die wiederholte Prozedur der Verabfolgung von FHCF mittels der Schlundsonde einen Stressfaktor darstellt, der bei dem ohnehin reduzierten Zustand der Tiere die Tl-Toxizität potenziert. Die andere Deutung geht von der Annahme aus, daß toxische Tl-Dosen innerhalb sehr kurzer Zeit zu irreversiblen Schäden führen. Dies würde bedeuten, daß die Antidot-Wirkung des FHCF in der strengen Definition des Begriffs (d.h. Aufhebung der Tl-Toxizität) sich ebenfalls auf eine sehr kurze Zeitspanne nach Injektion von Tl beschränkt und daß eine weitere Verabfolgung trotz eindeutig erhöhter Tl-Ausscheidung wegen der Irreversibilität der Schäden ohne Wirkung bleibt, gewissermaßen "verschwendet" ist. Diese Hypothese bestätigt sich in vollem Umfang in den Versuchen, in denen die FHCF-Verabfolgung erst nach 24 Std. einsetzte bzw. sich nur auf die ersten 24 Std. beschränkte. Im ersten Fall fehlte die Schutz-

wirkung oder war zumindest nur angedeutet, während im letzten Fall fast der gleiche Schutzeffekt wie bei länger dauernder Verabfolgung resultierte.

Wie die in den Tabellen 8 - 17 angeführten Werte zeigen, sind die mittleren Überlebenszeiten (die sich nur auf die ad exitum gekommenen Tiere beziehen) praktisch konstant, d.h. sie hängen nicht von der Tl-Dosis (und damit nicht von den Letalitätsraten) und auch nicht von der FHCF-Behandlung ab. Im Prinzip ähnlich verhalten sich auch die Gewichtskurven: Während die überlebenden Tiere eine nur geringfügige Abnahme und eine schnelle Normalisierung des Körpergewichts zeigen, manifestiert sich bei den ad exitum kommenden Tieren sehr schnell eine starke Gewichtsabnahme. Auch diese beiden Befunde stehen in guter Übereinstimmung mit unserer Annahme, daß Tl innerhalb kurzer Zeit zu irreversiblen Schäden führt.

Der experimentell ermittelte Wert für den Schutzfaktor ( $\sim 2$ ) steht nicht im Widerspruch zu den höheren Werten, die wir für den Einfluß von FHCF auf die biologische HWZ von Tl in den Organen ermittelten (vgl. Tab. 20). Man kann sich sofort davon überzeugen, daß der Verkürzung der biologischen HWZ um einen bestimmten Faktor nicht eine Verminderung der Fläche unter den Kurven in der Abb. 2 und 3 um den gleichen Faktor entspricht. Während der ersten 48 Std. wird die Fläche annähernd auf 50 % reduziert und erst bei der Fläche bis zum 8. Tag beträgt der Dosis-Reduktionsfaktor  $\sim 2,5$ .

Gehen wir nun zu der Analyse der Versuche über, die die Frage des metabolischen Verhaltens von kolloidalem FHCF nach oraler Verabfolgung zum Gegenstand haben. Das FHCF-Anion kann grundsätzlich folgende Reaktionen eingehen:



Nach Verabfolgung von FHCF ·  $^{59}\text{Fe}^{\text{II}}$  wird nach Tabelle 18 rund 0,15 % der  $^{59}\text{Fe}$ -Dosis resorbiert. Eine Resorption des unveränderten  $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]^-$  ist allein wegen der Kolloidalität äußerst unwahrscheinlich. Dagegen spricht außerdem das unterschiedliche Verteilungsmuster der resorbierten Fraktion im Falle von FHCF ·  $^{59}\text{Fe}^{\text{III}}$ . Man kann folglich annehmen, daß ein Zerfall von FHCF im Darm nach Reaktion (1) stattfindet und daß die im Urin auftretende  $^{59}\text{Fe}$ -Aktivität durch das resorbierte  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^-$ -Anion verursacht wird. Um das Ausmaß der Reaktion (1) abschätzen zu können, waren (bisher nicht vorhandene) Daten über die Resorption von  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$  erforderlich. Der von uns zu diesem Zweck durchgeführte Versuch ergab eine dosisunabhängige Resorption von rund 2,2 %, wobei das resorbierte Anion - wie auch nach i.v. Verabfolgung (DVOŘÁK et al. 1971) - praktisch zu 100 % mit dem Urin ausgeschieden wird. Aus den beiden Resorptionswerten von 0,15 % bzw. 2,2 % berechnet sich das Ausmaß der Reaktion (2) zu rund 7 %. Dem würde für die vorliegende FHCF-Dosis die Freisetzung von  $\sim 8 \mu\text{mol Fe}^{3+}$  entsprechen. Die enterale Fe-Resorption hängt nach NIGROVIĆ et al. (1967) allerdings in sehr starkem Maße von der Fe-Dosis ab. Sie würde bei einer Dosis von  $8 \mu\text{mol}$  etwa 0,27 % betragen. Wir finden nach Verabreichung von FHCF ·  $^{59}\text{Fe}^{\text{III}}$  eine Resorption von nur 0,15 % (Tabelle 18). Berücksichtigt man jedoch, daß die in unserer Versuchsanordnung aus methodischen Gründen nicht erfaßte faecale Ausscheidung des resorbierten Fe größer als die renale ist (GÜNTHER 1969), so kann die Übereinstimmung der theoretisch erwarteten Resorptionsrate mit dem experimentell ermittelten Wert als befriedigend angesehen werden.

Unsere Versuchsanordnung erlaubt naturgemäß keine Aussagen darüber, ob ein Zerfall nach Reaktion (2) stattfindet. Sie konnte jedoch von DVOŘÁK et al. (1971) durch eine andere Versuchsanordnung als sehr wenig wahrschein-

lich ausgeschlossen werden. Das Fehlen jeglicher Nebenerscheinungen in dem Versuch, in dem wir jungen Ratten über 12 Wochen als Trinkwasser 2 % FHCF anboten, spricht ebenfalls für diese Annahme. Wir fanden nur eine geringfügige Verzögerung der Gewichtszunahme bei den FHCF-Tieren ab der 4. Woche. Dieser Befund läßt sich jedoch leicht durch die wohl aus geschmacklichen Gründen geringere Trinkwasseraufnahme erklären.

Wir können also feststellen, daß die Applikation von FHCF sich entsprechend unseren Erwartungen als völlig ungefährlich und frei von toxischen Nebeneffekten erwies; übrigens im Gegensatz zu den bisher in der Klinik am häufigsten verwendeten Thalliumantidot BAL und Dithizon. BAL zeigt, abgesehen von Schmerzen, die bei seiner Anwendung auftreten können (MAZZEI et al. 1949), zahlreiche toxische Nebenwirkungen bei höheren Dosen, z.T. sogar sind Leberschäden die Folge der BAL-Therapie (DEROBERT et al. 1949) oder Enzymhemmungen durch Entfernung nicht nur der toxischen Metallionen, sondern solcher, die als prosthetische Gruppen von Enzymen fungieren (FURMANSKI 1948). Dithizon dagegen wirkt, wie bereits erwähnt, diabetogen.

Die Dosierung für den Menschen wird von MADSHUS et al. (1966) für unlösliches FHCF und DVORÁK et al. (1971) für kolloidales FHCF mit 3 g/Tag angegeben. Die dabei im Intestinaltrakt freigesetzten  $\text{Fe}^{3+}$ -Ionen würden ungefähr 0,6 mmol ausmachen, eine Konzentration, die weit unter der therapeutischen Dosis von  $\text{FeSO}_4$  (3 mmol/Tag) liegt - die verschiedene Wertigkeit spielt in diesem Zusammenhang keine Rolle (PFISTER et al. 1966) - und ist damit ohne toxikologische Bedeutung. Dasselbe gilt auch für das  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ -Anion, das selbst in hohen Dosen gut vertragen wird (EICHLER 1950, GLEASON et al. 1963). Einer Verwendung von kolloidalem FHCF in der Klinik als Thallium-Antidot steht demnach nach unserem Ermessen nichts mehr im Wege.

In Versuchen an Ratten mit  $^{204}\text{Tl}$  fanden wir eine konstante Erhöhung der Tl-Ausscheidung nach oraler Verabfolgung von kolloidalem FHCF, die sich durch einen Dosis-Reduktions-Faktor von  $\sim 2,2$  bei trägerfreiem und  $\sim 2,8$  bei isotopisch verdünntem  $^{204}\text{Tl}_2\text{SO}_4$  beschreiben läßt. In Toxizitätsversuchen bestätigte sich dieser positive Effekt des FHCF, indem wir hier einen Schutzfaktor von  $\sim 2,2$  feststellten. Allerdings können wir diese Antidotwirkung nur bei einer sofortigen bzw. möglichst frühzeitigen Anwendung finden. Dies wurde als ein Hinweis dafür angesehen, daß die durch Thallium hervorgerufenen Schäden relativ schnell irreversibel werden, so daß eine länger dauernde FHCF-Therapie die Antidot-Wirkung nicht weiter erhöht. Allerdings stellen unsere Versuche nur ein Modell der akuten Tl-Vergiftung dar, und wir würden im Hinblick auf den Umstand, daß die Intensivierung der Tl-Ausscheidung durch FHCF zeitunabhängig ist, für die humanmedizinische Situation (insbesondere chronische Vergiftungen) eine länger dauernde Verabfolgung befürworten, dies umsomehr, als wir in einem Langzeitversuch und bei Untersuchung des metabolischen Verhaltens von kolloidalem FHCF keine toxischen Nebeneffekte eruieren konnten.

#### E. Zusammenfassung

Es wurde der Einfluß von kolloidalem Ferrihexacyanoferrat(II) (FHCF) auf Retention und Toxizität von  $\text{Tl}_2\text{SO}_4$  bei der Ratte untersucht.

Bei Verabfolgung von 2 %igem FHCF im Trinkwasser wird die biologische Halbwertszeit von  $^{204}\text{Tl(I)}$  in den einzelnen Organen im Falle von trägerfreiem  $^{204}\text{Tl}_2\text{SO}_4$  um den Faktor 2,0 - 2,5, bei isotopischer Verdünnung um 2,7 - 2,9 verkürzt, wobei die Wirksamkeit des FHCF über den ganzen untersuchten Zeitraum von 8 Tagen konstant bleibt. Was die FHCF-Dosis betrifft, so können wir eine geringfügige Abhängigkeit der Effektivität nur bis 2 % FHCF feststellen; eine Erhöhung

über 2 % führt zu keiner Steigerung der Wirksamkeit. Cysteamin erwies sich sowohl allein als auch in Kombination mit FHCF als unwirksam.

In toxikologischen Untersuchungen, in denen  $Tl_2SO_4$  intravenös injiziert wurde, konnte die akute LD 50 % durch FHCF um einen Faktor von 1,7 - 2,3 reduziert werden. Es stellte sich heraus, daß dieser Effekt nur durch das während der ersten 24 - 48 Std. verabfolgte FHCF bewirkt wird, da Thallium offenbar sehr schnell zu irreversiblen Schäden führt.

Bei chronischer oraler Verabfolgung von 2 %igem FHCF-Trinkwasser sind keine pathologischen Nebeneffekte und keine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens festzustellen.

Es wurde mit Hilfe von radioaktiv markiertem FHCF gezeigt, daß im Darm die Aufspaltung des FHCF in  $Fe^{3+}$  und  $[Fe(CN)_6]^{4-}$  ~ 7 % ausmacht. Von dem freigesetzten  $[Fe(CN)_6]^{4-}$  werden ~ 2 % resorbiert.

Es wurde die Bedeutung der Versuchsergebnisse für die Humanmedizin erörtert.

. Literatur

- ANDERS, W.: Z. Haut- Geschl.krh. 15 (1953) 232-234
- ANDRÉ, T., ULLBERG, S., WINQUIST, G.: Acta Pharmacol.  
Toxicol. 16 (1960) 229
- BARCLAY, R.K., PEACOCK, W.C., KARNOFSKY, D.A.: J. Pharm.  
107 (1952) 178-187
- BASS, M.: JAMA 191 (1965) 346
- BEDVILLE, B.L., SPRAGG, G.S.: Med. J. Austr. 43 (1956)  
222-223
- BERSIN, T.: Biochemie der Mineral- und Spurenelemente.  
Frankfurt 1963
- BIETTI, G.: Zbl. Ophthalm. 47 (1941) 124
- BUSCHKE, A.: Dtsch. med. Wchschr. 55 (1929) 1546
- BUSCHKE, A.: Klin. Wchschr. 8 (1933) 311
- BUSCHKE, A.: Dermat. Ztschr. 77 (1938) 186-222
- BUSCHKE, A., PEISER, B.: Klin. Wchschr. 20 (1922) 995
- BUSCHKE, A., DUCHAN, G., JOSEPH, A.:  
Dermat. Wchschr. 87 (1928) 1835
- BUZZO, A., FRANCONI, M.B., MARIANI, F.H.: Semana méd. 60  
(1953) 277-283
- CALUZZI, N.: Zbl. Hautkrh. 33 (1930) 108-109
- CHAMBERLAIN, P.H., STAVINOHA, W.B., DAVIS, H., KNIKER, W.T.,  
PANOS, T.C.: Pediatrics 22 (1958) 1170-1182
- CHENOWETH, M.B.: J. Clin. Pharm. Therap. 9 (1968) 365-387
- CIAMBELLOTTI, E.: Ber. ges. Physiol. Pharm. 81 (1934) 651
- CONLEY, B.E.: JAMA 165 (1957) 1566-1567
- CREMIEUX, A., BOUDOURESQUES, I., ALLIEZ, J., TATOSSIANI, A.:  
Rev. Neurol. 103 (1960) 532-540
- DIENGOTT, D.: Israel Med. J. 10 (1951) 17-20

- DEROBERT, L., HADENGUE, A.: Arch. Mal. Profess. 10 (1949)  
237-249
- DOMNITZ, J.: South. Med. J. 53 (1960) 590-593
- DURBIN, P.W., SCOTT, K.G., HAMILTON, J.G.: Univ. Calif. Publ.  
Pharm. 3 (1957) 9-10
- DVOŘÁK, P.: Z. ges. exp. Med. 151 (1969) 89-92
- DVOŘÁK, P.: Arzneimittelforsch. 1970
- DVOŘÁK, P.; GÜNTHER, M., ZORN, U., CATSCH, A.: in Vorbereitung
- DZIALEK, S.: Med. Pracy 16 (1965) 102-108
- EICHLER, O.: Die Pharmakologie anorganischer Anionen. In:  
Handbuch der experimentellen Pharmakologie. 10. Band.  
Berlin - Göttingen - Heidelberg 1950
- FAIRWEATHER, J., STOVALL, V., SANTIAGO, P., ADAMS, K.P.,  
DAVIS, M.D., CAMPBELL, W.: Texas State J. Med. 51  
(1955) 466-468
- FINNEY, D.J.: Probit Analysis: A Statistical Treatment of  
the Sigmoid Response Curve. Cambridge 1952
- FLESCH, P., GOLDSTONE, S.: J. Invest. Dermat. 15 (1950)  
345-347
- FRIDLI, R.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 15 (1930) 478-488
- FURMANSKI, A.R.: AMA Arch. Neurol. Psych. 60 (1948) 270-278
- GARB, S.: JAMA 191 (1965) 346
- GEHRING, P.J., HAMMOND, P.B.: J. Pharm. Exp. Therap. 145  
(1964) 215-221, 155 (1966) 187-201
- GETTLER, A.O., WEISS, L.: Am. J. Clin. Path. 13 (1943)  
322-429
- GLEASON, M.N., GOSSELIN, R.E., HODGE, H.C.: Clinical Toxi-  
cology of Commercial Products. Baltimore 1963
- GORONCY, K., BERG, R.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 20 (1933)  
215
- GROSS, P., RUNNE, E., WILSON, J.W.: J. Invest. Dermat. 10  
(1948) 119-134

- GRULEE, C.G.J., CLARK, E.H.: AMA Am. J. Dis. Child. 81  
(1951) 47-51
- GRUNFELD, O.: New Engl. J. Med. 269 (1963) 1138-1140
- GRUNFELD, O., ALDANA, L., HINOSTROZA, G.: Radiology 80  
(1963) 847-849
- GRUNFELD, O., HINOSTROZA, G.: AMA Arch. Int. Med. 114  
(1964) 132-138
- GÜNTHER, R.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. exp. Path.  
262 (1969) 405-418
- HATEM, S.: Helv. Chim. Acta 43 (1960) 1431
- HAVLIČEK, F., KLEISNER, I., DVORÁK, P., POSPÍŠIL, J.:  
Strahlenther. 134 (1967) 123-129
- HENKE, G.: Arch. Toxicol. 25 (1969) 48-56
- HENNIG, K.: Z. ges. Clin. Med. 15 (1960) 348-351
- HEYDLAUF, H.: Dissertation 1968
- HEYNDRICKX, A.: Acta Pharmacol. Toxicol. 14 (1957) 20-26
- HEYNDRICKX, A., MARCHETTI, F., MORENO, G., FAES, M.H.:  
J. Pharm. Belg. 17 (1962) 31-39
- HOLLUNGER, G.: Acta Pharmacol. Toxicol. 16 (1960) 347-356
- JOSZPA, O., BATKO, B.: Excerpta Med. II. Section 10 (1957)  
927-928
- KINGERY, F.A.J.: JAMA 189 (1964) 849
- LAPIÈRE, S., DEMEY-PONSART, E.: Ann. Dermat. 79 (1952)  
137-148
- LIE, R., THOMAS, R.G., SCOTT, J.K.: Health Physics 2  
(1960) 334-340
- LINDLAR, F.: Arch. exp. Path. Pharm. 217 (1953) 288-292
- LIPIEC, T.: Przemysl Chemiczny XI (1955) 520
- LUND, A.: Acta Pharmacol. Toxicol. 12 (1956) a) 251-259  
b) 260-268

- MADSHUS, M., STRÖMME, A., BOHNE, F., NIGROVIĆ, V.: Int. J. Rad. Biol. 10 (1966) 519-520
- MANTEY, A.: Therap. Gegenwart 98 (1959) 135-137
- MARRAS, G.: Arch. ital. Sci. farmacol. Ser.3, 5 (1955) 253-257
- MARTIUS, C.O.v.: Dtsch. Arch. klin. Med. 200 (1953) 596
- MAZZEI, E.S., SCHAPOSNIK, F.: Brit. J. Med. J. 2 (1949) 791-792
- MEYER, H., TAL, M.: J. Sci. Food Agr. 8 (1957) 516-519
- MOESCHLIN, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Stuttgart 1965
- MOESCHLIN, S., CONDRAU, G.: Schweiz. med. Wchschr. 20 (1950) 519-522
- MOESCHLIN, S., DEMIRAL, B.: Schweiz. med. Wchschr. 3 (1952) 57-58
- MRONGOWIUS, J., DUCHAN, G.: Dermat. Wchschr. 87 (1928) 1834-1836
- MULLINS, L.J., MOORE, R.D.: J. Gen. Physiol. 43 (1960) 759
- MUNCH, J.C.: JAMA 102 (1934) 1929-1934
- MUNCH, J.C.: Ztsch. ges. Med. 24 (1935) 112
- MUNCH, J.C., GINSBURG, H.M., NIXON, C.E.: JAMA 100 (1933) 1315-1319
- NIGROVIĆ, V.: Int. J. Rad. Biol. 7 (1963) 307-309
- NIGROVIĆ, V.: Physics Med. Biol. 10 (1965) 81-91
- NIGROVIĆ, V., BOHNE, F., MADSHUS, K.: Strahlenther. 130 (1966) 413-419
- NOIRFALISE, A., VERSIE, R., HEUSCHEM, C.: Ann. Biol. Clin. (Paris) 24 (1966) 717-725
- PASTINSZKY, S., SIMON, N., ANDRÁSSY, K.: Acta Dermatol. Venereol. 31 (1951) 322-336

- PFISTER, G., CATSCH, A., NIGROVIĆ, V.: *Arzneim.-Forsch.*  
17 (1967) 664
- PICCHIONI, A.L.: *Am. J. Hosp. Pharm.* 22 (1965) 352-353
- PRICK, J.J.G., SILLEVIS-SMITH, W.G., MULLER, L.:  
*Thallium Poisoning*. Amsterdam 1955
- PUCCINELLI, V.: *Bull. Soc. Derm. Syph.* 56 (1949) 404-405
- RAMBAR, A.C.: *JAMA* 16 (1932) 1372-1373
- REED, D., CRAWLEY, J., FARO, S.N., PIEPER, S.J., KURLAND,  
L.T.: *JAMA* 183 (1963) 516-522
- RICHESON, E.M.: *Industr. Med.* 27 (1958) 607-619
- SHAW, P.A.: *J. Pharm. exp. Therap.* 48 (1933) 478-487
- SIEGENTHALER, P.: *Praxis* 49 (1960) 633-635
- SMITH, D.H., DOHERTY, R.A.: *J. Pediatr.* 34 (1964) 480
- SOLLMAN, T.: *A Manual of Pharmacology*. Philadelphia 1949
- SPIER, H., RUMMEL, T.H., SCHINDLER, A.: *Arch. Dermat.*  
*Syph.* 194 (1952) 225-234
- STAVINOHA, W.B., EMERSON, G.A., NASH, J.B.: *Toxicol. Appl.*  
*Pharmacol.* 1 (1959) 638-646
- STEIN, M.D., PERLSTEIN, M.A.: *AMA J. Dis. Child.* 98 (1959)  
80-85
- TABER, P.: *J. Pediatr.* 65 (1964) 461
- TELEKY, : *Wien. med. Wchschr.* 78 (1928) 506-509
- THYRESSON, N.: *Acta Dermatol. Venereol.* 30 (1950)  
a) 9-27, b) 417-442
- THYRESSON, N.: *Acta Dermatol. Venereol.* 31 (1951) 3-24
- THYRESSON, N.: *Acta Dermatol. Venereol.* 33 (1953) 511-513
- TRUHAUT, R., BLANQUET, P., CAPOT, L.: *Compt. rend. Acad.*  
*Sci.* 245 (1957) a) 116-119, b) 234-237
- VERSTRAETE, A., STOCK, J. v.d., SCHEPPER, J.d.: *Vlaams*  
*Diergeneesk. Tijdschr.* 34 (1965) 124-130

VOLF, V., MOHR, T.: 1970 (im Druck)

WELTY, J.A., BEEREY, B.H.: J. Pediatr. 37 (1950) 756-758

WOLSIEFFER, J.R., STOOKEY, G.K., MUHLER, J.C.: Proc. Soc.  
Exp. Biol. Med. 130 (1969) 953-956

G. Tabellen und Abbildungen

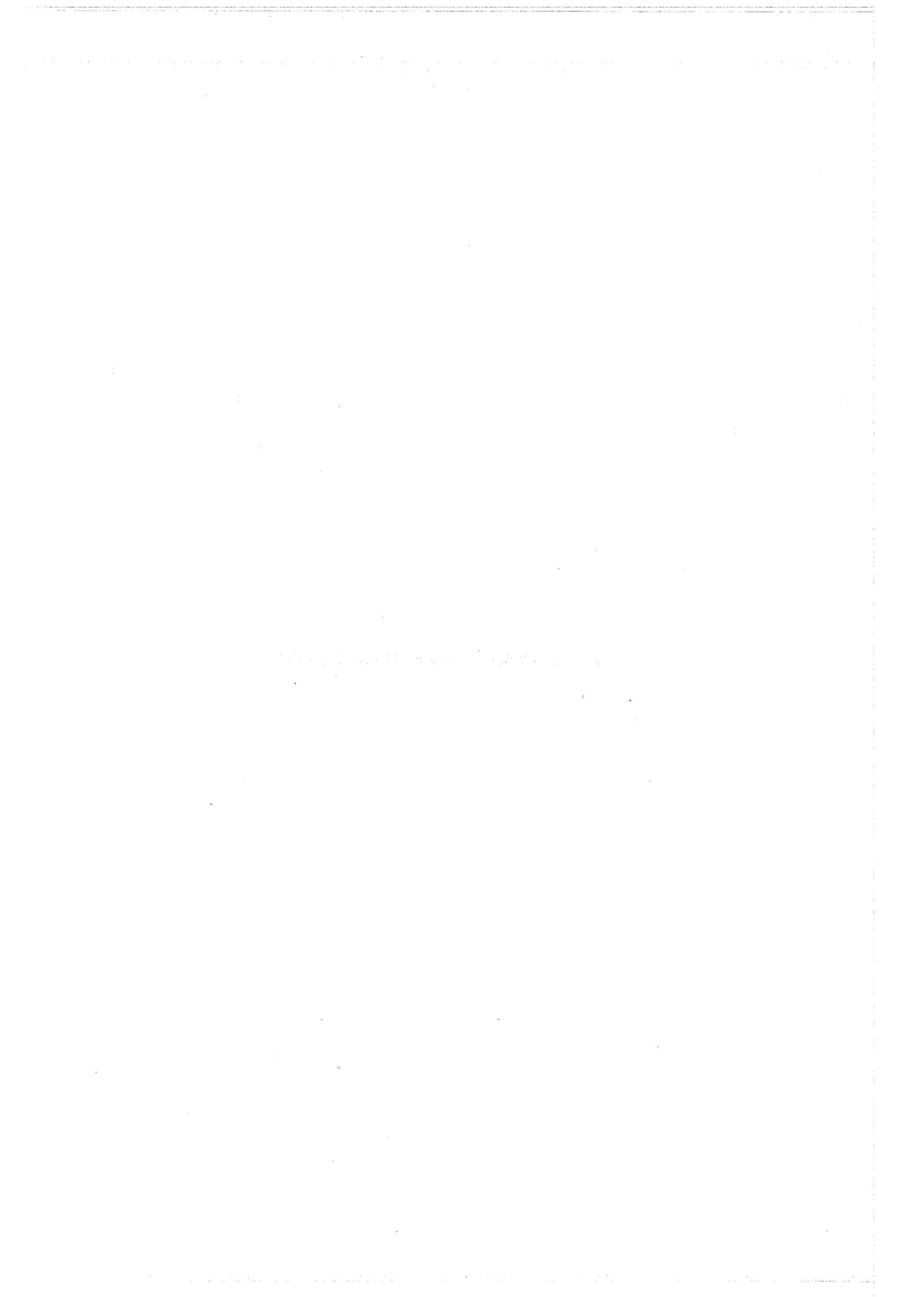


Tabelle 1: Gewicht [g], Verbrauch von Trinkwasser [ml] und von Futter [g] bei Ratten, die 8 Tage 4 % FHCF-Trinkwasser erhielten.

	Tag	1.	2.	3. + 4.	5.	6.	7.	8.
FHCF	Gewicht	255	241	238	252	246	247	247
	Trinkwasser	25	23	46	16	23	21	31
	Futter			47		15	17	23
Kontrolle	Gewicht		255	255	260	272	276	277
	Trinkwasser		23	64		25	22	24
	Futter			59		24	22	22

Tabelle 2:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe (% der  $^{204}\text{Tl}$ -Dosis) 48 Std. nach i.v. Injektion von trägerfreiem  $^{204}\text{Tl}_2\text{SO}_4$  in Abhängigkeit von der FHCF-Konzentration des Trinkwassers. Mittelwerte von 5 - 6 Tieren  $\pm$  Standardfehler. In ( ) die Gesamtdosis von FHCF [mg], geschätzt aufgrund des konsumierten Trinkwassers.

Organ	FHCF-Konzentration [%]					
	0,4 (168)	1,0 (360)	2,0 (840)	5,0 (1440)	2 x tgl.Sonde (200)	Kontrolle
Leber	1,30 $\pm$ 0,08	1,15 $\pm$ 0,05	1,08 $\pm$ 0,04	0,81 $\pm$ 0,04	1,69 $\pm$ 0,10	2,57 $\pm$ 0,10
Nieren	3,64 $\pm$ 0,03	3,08 $\pm$ 0,25	2,52 $\pm$ 0,27	2,50 $\pm$ 0,20	4,08 $\pm$ 0,25	5,78 $\pm$ 0,22
Muskulatur	38,0 $\pm$ 1,93	33,1 $\pm$ 2,01	29,9 $\pm$ 1,28	30,4 $\pm$ 0,95	39,0 $\pm$ 0,70	56,8 $\pm$ 2,61

Tabelle 3:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe (% der  $^{204}\text{Tl}$ -Dosis) nach i.v. Injektion von trägerfreiem  $^{204}\text{Tl}_2\text{SO}_4$ . Die Tiere erhielten 2 % FHCF-Trinkwasser. Mittelwert von 6 Tieren  $\pm$  dem Standardfehler entsprechender Bereich.

Tag	FHCF	Leber	Nieren	Muskulatur
2	-	2,56	5,74	56,5
		2,45 - 2,66	5,52 - 5,97	53,9 - 59,3
4	-	2,14	4,11	40,2
		2,06 - 2,23	3,88 - 4,35	39,2 - 41,2
6	-	1,17	2,19	23,2
		1,12 - 1,23	2,09 - 2,29	22,3 - 24,1
8	-	0,898	1,38	15,0
		0,841 - 0,959	1,32 - 1,43	14,4 - 15,6
2	+	1,08	2,46	29,8
		1,03 - 1,13	2,21 - 2,64	28,4 - 31,2
4	+	0,509	1,37	15,4
		0,462 - 0,560	1,20 - 1,57	14,5 - 16,4
6	+	0,117	0,338	3,45
		0,112 - 0,123	0,323 - 0,355	3,31 - 3,60
8	+	0,066	0,156	1,77
		0,065 - 0,068	0,147 - 0,166	1,68 - 1,87

Tabelle 4:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe (% der  $^{204}\text{Tl}$ -Dosis) nach i.v. Injektion von  $^{204}\text{Tl}_2\text{SO}_4 + 29,5 \mu\text{mol/kg Tl}_2\text{SO}_4$ . Die Tiere erhielten 2 % FHCF-Trinkwasser. Mittelwert von 6 Tieren  $\pm$  dem Standardfehler entsprechender Bereich.

Tag	FHCF	Leber	Nieren	Muskulatur
2	-	1,43 1,39 - 1,48	2,06 1,93 - 2,20	34,1 32,8 - 35,5
4	-	0,910 0,881 - 0,940	1,17 1,10 - 1,25	26,7 25,5 - 27,9
6	-	0,656 0,630 - 0,682	1,09 1,02 - 1,16	17,2 16,4 - 18,6
8	-	0,499 0,483 - 0,518	0,701 0,652 - 0,753	11,9 11,5 - 12,4
2	+	0,477 0,458 - 0,497	0,599 0,566 - 0,633	13,3 12,5 - 14,2
4	+	0,184 0,159 - 0,208	0,317 0,263 - 0,381	6,61 5,69 - 7,69
6	+	0,075 0,071 - 0,079	0,129 0,120 - 0,138	2,32 2,18 - 2,46
8	+	0,025 0,024 - 0,027	0,042 0,037 - 0,047	0,635 0,610 - 0,661

Tabelle 5:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe (% der  $^{204}\text{Tl}$ -Dosis)  
 8 Tage nach i.v. Injektion von trägerfreiem  $^{204}\text{Tl}_2\text{SO}_4$ . Die Tiere erhielten 2 % FHCF-Trinkwasser ab verschiedenen Zeitpunkten. Mittelwert von 6 Tieren  $\pm$  dem Standardfehler entsprechender Bereich

Beginn der FHCF-Verabfolgung am Tag	Leber	Nieren	Muskulatur
1	0,066 0,065 - 0,068	0,156 0,147 - 0,166	1,77 1,68 - 1,87
2	0,083 0,074 - 0,093	0,201 0,180 - 0,233	1,99 1,83 - 2,17
3	0,148 0,136 - 0,162	0,377 0,350 - 0,405	3,39 3,14 - 3,78
4	0,172 0,161 - 0,184	0,470 0,446 - 0,496	3,98 3,78 - 4,20
5	0,173 0,167 - 0,178	0,333 0,304 - 0,365	3,48 3,35 - 3,62
6	0,217 0,204 - 0,232	0,525 0,498 - 0,579	4,98 4,46 - 5,55
7	0,286 0,266 - 0,304	0,732 0,652 - 0,823	7,61 6,82 - 8,37
Kontrolle	0,805 0,760 - 0,850	1,38 1,29 - 1,46	13,7 12,6 - 14,9

Tabelle 6:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe (% der  $^{204}\text{Tl}$ -Dosis)  
 8 Tage nach i.v. Injektion von  $^{204}\text{Tl}_2\text{SO}_4$  +  
 29,5  $\mu\text{mol/kg}$   $\text{Tl}_2\text{SO}_4$ . Die Tiere erhielten 2 %  
 FHCF-Trinkwasser ab verschiedenen Zeitpunkten.  
 Mittelwert von 6 Tieren  $\pm$  dem Standardfehler  
 entsprechender Bereich.

Beginn der FHCF-Verab- folgung am Tag	Leber	Nieren	Muskulatur
1	0,025 0,024 - 0,027	0,042 0,037 - 0,047	0,635 0,610 - 0,661
2	0,041 0,036 - 0,046	0,075 0,060 - 0,094	1,00 0,834 - 1,20
3	0,064 0,061 - 0,066	0,093 0,086 - 0,102	1,76 1,59 - 1,94
4	0,076 0,074 - 0,081	0,121 0,111 - 0,132	2,00 1,89 - 2,13
5	0,098 0,095 - 0,101	0,171 0,165 - 0,177	2,97 2,85 - 3,10
7	0,122 0,115 - 0,130	0,148 0,132 - 0,158	3,96 3,74 - 4,20
Kontrolle	0,493 0,467 - 0,520	0,710 0,673 - 0,748	11,4 10,5 - 12,1

Tabelle 7:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe (% der  $^{204}\text{Tl}$ -Dosis) 48 Std. nach i.v. Injektion von  $^{204}\text{Tl}_2\text{SO}_4$  +  $29,5 \mu\text{mol/kg Tl}_2\text{SO}_4$ . FHCF: 2 % FHCF-Trinkwasser; Cysteamin (Cy): 2 x tgl. 15 mg/kg i.p. Mittelwert von 6 Tieren  $\pm$  Standardfehler.

Organ	FHCF	FHCF + Cy	Cy	Kontrolle
Leber	0,099 $\pm$ 0,001	0,117 $\pm$ 0,010	0,834 $\pm$ 0,024	0,925 $\pm$ 0,042
Nieren	0,168 $\pm$ 0,010	0,172 $\pm$ 0,010	1,36 $\pm$ 0,052	1,19 $\pm$ 0,128
Muskulatur	3,37 $\pm$ 0,26	3,53 $\pm$ 0,28	22,5 $\pm$ 1,17	21,8 $\pm$ 0,58

Tabelle 8: Letalität, mittleres Körpergewicht und mittlere Überlebenszeit (MZ 50 %) von ausgewachsenen ♀ nach i.v. Injektion von  $\text{Tl}_2\text{SO}_4$ . N = Zahl der Tiere

$\mu\text{mol/kg}$ $\text{Tl}_2\text{SO}_4$	N		Körpergewicht [g] am Tag						Letalität [%]	MZ 50% [Tage]	
			1.	3.	5.	7.	9.	12.			30.
35,5	30	Überlebende	222	226		217		227	233	3,3	7-8
		Tote	223			183					
37,6	10	Überlebende	195			203		204	204	10,0	6-7
		Tote	207	209							
40,0	20	Überlebende	202		198	190		207	218	35,0	6,8
		Tote	213		201						
42,5	10	Überlebende	209		199	191		217	234	90,0	5,7
		Tote	214		188	163					
45,0	10	Überlebende	207	195		176	197	213	228	90,0	6,9
		Tote	208	186		165					
50,0	10	Tote	199	204	179				100,0	5,4	
55,0	10	Tote	202	190	163				100,0	5	
60,0	10	Tote	201	191	165				100,0	5	

**Tabelle 9:** Letalität, mittleres Körpergewicht und mittlere Überlebenszeit (MZ 50 %) von erwachsenen ♂ nach i.v. Injektion von  $Tl_2SO_4$ . N = Zahl der Tiere

$\mu\text{mol/kg}$ $Tl_2SO_4$	N		Körpergewicht [g] am Tag					Letalität [%]	MZ 50 % [Tage]
			1.	5.	7.	9.	30.		
15,9	15	Überlebende	269	277		278	305		
25,2	15	Überlebende	271	275		274	314		
31,7	20	Überlebende	239		263	284			
		Tote	254		208		25	6,8	
33,5	20	Überlebende	251	238			280		
		Tote	250	188				20	6,5
35,5	20	Überlebende	253			247	278		
		Tote	264			162		55	5,6
37,6	20	Überlebende	235			220	251		
		Tote	237			172		65	6,4
40,0	20	Überlebende	254	198	241		294		
		Tote	242		178			80	6,1

Tabelle 10: Letalität, mittleres Körpergewicht und mittlere Überlebenszeit (MZ 50 %) von jungen ♂ nach i.v. Injektion von  $\text{Tl}_2\text{SO}_4$  (Winter). Je 10 Tiere pro Gruppe.

$\mu\text{mol/kg Tl}_2\text{SO}_4$		Körpergewicht [g] am Tag							Letalität [%]	MZ 50 % [Tage]
		1.	3.	5.	7.	9.	12.	30.		
33,9	Überlebende	181	178	168	147	168	191	256	20	4 - 5
	Tote	166	151	143	110					
37,5	Überlebende	170	160	147	142	163	185	249	40	5,9
	Tote	174	170	146	106					
40,8	Überlebende	166	158	142	137	146	168	244	90	4,8
	Tote	171	156	139	114					

**Tabelle 11:** Letalität, mittleres Körpergewicht und mittlere Überlebenszeit (MZ 50 %) von jungen ♂ nach i.v. Injektion von  $\text{Ti}_2\text{SO}_4$  (Sommer). N = Zahl der Tiere

$\mu\text{mol/kg}$ $\text{Ti}_2\text{SO}_4$	N		Körpergewicht [g] am Tag							Letalität [%]	MZ 50 % [Tage]	
			1.	3.	5.	7.	9.	12.	30.			
33,9	20	Überlebende	181	194		204				259		
37,5	20	Überlebende	181	183		189				247		
40,8	20	Überlebende	183	182	180	188				252		
42,6	20	Überlebende	179	179	173	172	181	188		247		
44,6	20	Überlebende	174		174	173	180			237		
		Tote	161		149	123	111				30	7
46,8	20	Überlebende	178		168	164	165	191		246		
		Tote	172		162	106					25	5,6
48,0	20	Überlebende	170	169	161	155	160	173		231		
		Tote	170	165	143	122					55	3,8
53,7	15	Überlebende	179	179	171	167		177		239		
		Tote	173	170	146						66,6	3,8
63,1	5	Tote	177	147							100	4,5

Tabelle 12: Letalität, mittleres Körpergewicht und mittlere Überlebenszeit (MZ 50 %) nach i.v. Injektion von 100  $\mu\text{mol/kg}$   $\text{Tl}_2\text{SO}_4$  in Abhängigkeit von der Art der FHCF-Verabfolgung. Mittelwert von je 10 Tieren. Gruppe I: 2 % FHCF-Trinkwasser; Gruppe II: 2 % FHCF-Trinkwasser 2 Tage vor bis 9 Tage nach Tl-Injektion; Gruppe III: 1 x 50 mg FHCF mit Sonde sofort, 9 Tage 2 % FHCF-Trinkwasser, Gruppe IV: 2 x tgl. 50 mg FHCF mit Sonde 5 Tage lang, 2 % FHCF-Trinkwasser 9 Tage.

Gruppe		Körpergewicht [g] am Tag							Letalität [%]	MZ 50 % [Tage]
		1.	3.	5.	7.	9.	12.	30.		
Kontrolle	Tote	178	185						100	4-5
I	Tote	174	164						100	4-5
II	Überlebende	164	171	170	185		198	246		
	Tote	169	135	126	111				80	5,8
III	Überlebende	177	175	175	184	187		246		
	Tote	170	146	121					70	4,7
IV	Überlebende	154	142	135	154		174	249		
	Tote	153	114	109	100				90	4,2

Tabelle 13: Letalität, mittleres Körpergewicht und mittlere Überlebenszeit (MZ 50 %) nach i.v. Injektion von  $Tl_2SO_4$ . 1 x 50 mg FHCF mit Sonde sofort + 2 % FHCF-Trinkwasser 8 Tage. Je 20 Tiere pro Gruppe.

$\mu\text{mol/kg } Tl_2SO_4$		Körpergewicht [g] am Tag							Letalität [%]	MZ 50 % [Tage]
		1.	3.	5.	7.	9.	12.	30.		
100,0	Überlebende	158	149	134	149	171		245	75	4,3
	Tote	158	134	114	103					
91,0	Überlebende	169	171	160	156	152	173	254	65	5,2
	Tote	169	143	114	113					
83,3	Überlebende	175	177	168	159	175		253	35	4,9
	Tote	172	134	125						
75,9	Überlebende	161	147	141	167	169		251	55	5,0
	Tote	163	136	116	119					
69,2	Überlebende	163	161	166	177		207	260	15	4,2
	Tote	158	129	104						
63,1	Überlebende	162	180	193				264		

Tabelle 14: Letalität, mittleres Körpergewicht und mittlere Überlebenszeit (MZ 50 %) von jungen ♂ nach i.v. Injektion von  $Tl_2SO_4$ . 2 x tgl. FHCF mit Sonde 5 Tage + 2-% FHCF-Trinkwasser 8 Tage. Je 20 Tiere pro Gruppe.

$\mu\text{mol/kg } Tl_2SO_4$		Körpergewicht [g] am Tag						Letalität [%]	MZ 50 % [Tage]
		1.	3.	5.	7.	9.	30.		
100,0	Überlebende	178	171	172		162	261		
	Tote	175	148	121	132			90	4,1
91,0	Überlebende	174	167	163	148	160	252		
	Tote	170	150	135	115			90	5,4
83,3	Überlebende	175	167	161	126	142	248		
	Tote	178	155	136	122			55	5,4
75,9	Überlebende	168	161	162		164	242		
	Tote	163	141	119	98			25	6,5
69,2	Überlebende	164	164	165		167	246		

Tabelle 15: Letalität, mittleres Körpergewicht und mittlere Überlebenszeit (MZ 50 %) von jungen ♂ nach i.v. Injektion von  $Tl_2SO_4$ . Nach 24 Std. 1 x 50 mg FHCF mit Sonde + 2 % FHCF-Trinkwasser 7.Tage.  
N = Zahl der Tiere

$\mu\text{mol/kg}$ $Tl_2SO_4$	N		Körpergewicht [g] am Tag							Letalität [%]	MZ 50 % [Tage]
			1.	3.	5.	7.	9.	12.	30.		
70,0	10	Tote	166	156						100	3,3
69,2	5	Tote	140							100	3,6
63,1	5	Tote	177		118					100	5,0
57,5	15	Überlebende	166	157	173	172	191		264	93,4	4,9
		Tote	174	155	130	109					
52,5	15	Überlebende	179	175	164	156	163		253	80	5,1
		Tote	177	162	131	101					
48,0	10	Überlebende	178	179	172	176	185	203	276	90	5,0
		Tote	169	155	125	112					

Tabelle 16: Letalität, mittleres Körpergewicht und mittlere Überlebenszeit (MZ 50 %) von jungen ♂ nach i.v. Injektion von  $Tl_2SO_4$ . FHCF: nach 24 Std. 2 x tgl. 50 mg mit Sonde 4 Tage + 2 % Trinkwasser 7 Tage. N = Zahl der Tiere

$\mu\text{mol/kg}$ $Tl_2SO_4$	N		Körpergewicht [g] am Tag							Letalität [%]	MZ 50 % [Tage]
			1.	3.	5.	7.	9.	12.	30.		
70,0	10	Tote	170	159	131					100	4,5
69,2	5	Tote	167	192	129					100	3,9
63,1	5	Überlebende	191	174	163	140	167	177	259		
		Tote	172	153	129					80	5,0
57,5	5	Tote	163	145	122	103				100	3,4
52,5	5	Tote	165	149	122	112				100	6,2

Tabelle 17: Letalität und mittlere Überlebenszeit (MZ 50 %) von jungen ♂ nach i.v. Injektion von  $Tl_2SO_4$ . FHCF 1 x 50 mg mit Sonde + 2 % Trinkwasser. Mittelwert von 10 - 15 Tieren.

$\mu\text{mol/kg}$ $Tl_2SO_4$	Therapiedauer [Tage]	Letalität [%]	MZ 50 % [Tage]
85,9	1	13,3	6 - 7
	3	20	3 - 4
	5	0	
78,3	1	10	3 - 4
	3	0	
	5	0	
71,5	1	0	
	3	0	
	5	0	
65,1	1	20	5 - 6
	3	20	5 - 6
	5	20	5 - 6

Tabelle 18:  $^{59}\text{Fe}$ -Gehalt der Organe und des Urins (%  $^{59}\text{Fe}$ -Dosis  $\pm$  Standardfehler) von Ratten ♂ 24 Std. nach p.o. Verabfolgung von markierten kolloidalen FHCF. 6 Tiere pro Gruppe.

Markierung	mg	ml	$\mu\text{Ci}$	Blut	Leber	Milz	Nieren	Skelett	Urin
$\text{K}^{59}\text{Fe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$	40	0,5	15	0,046 $\pm 0,0044$	0,010 $\pm 0,0007$	0,0026 $\pm 0,0005$	0,0010 $\pm 0,0001$	0,11 $\pm 0,009$	< 0,0001*
$\text{KFe}[^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6]$	40	1,0	7	< 0,0001*	< 0,0001*	< 0,0001*	0,0011 $\pm 0,0002$	< 0,0001*	0,14 $\pm 0,026$

\*  $^{59}\text{Fe}$ -Gehalt lag unterhalb der Nachweisgrenze.

Tabelle 19:  $^{59}\text{Fe}$ -Gehalt der Organe und des Urins (%  $^{59}\text{Fe}$ -Dosis  $\pm$  Standardfehler) nach p.o. Verabfolgung von 0,5 ml  $\text{K}_4[^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6]$ -Lösung mit oder ohne Träger. Mittelwert aus 6 Tieren.

$\text{K}_4[^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6]$ [mg]	$\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ [mg]	Blut	Leber	Milz	Nieren	Skelett	Urin
0,5	-	0,0095 $\pm 0,0015$	0,0049 $\pm 0,00076$	0,00051 $\pm 0,00017$	0,12 $\pm 0,0037$	0,022 $\pm 0,0052$	1,68 $\pm 0,59$
1,0	4,0	0,0061 $\pm 0,0013$	0,0076 $\pm 0,0035$	0,00083 $\pm 0,00037$	0,026 $\pm 0,012$	0,012 $\pm 0,0031$	2,22 $\pm 1,22$
1,0	49,0	0,0067 $\pm 0,00084$	0,0072 $\pm 0,00072$	0,00045 $\pm 0,00009$	0,018 $\pm 0,0019$	0,0089 $\pm 0,0005$	2,00 $\pm 0,17$
2,0	48,0	0,0072 $\pm 0,0014$	0,010 $\pm 0,0020$	0,00093 $\pm 0,00026$	0,024 $\pm 0,0021$	0,050 $\pm 0,0026$	2,35 $\pm 0,23$
Mittelwert		0,0074	0,0074	0,00068	0,020	0,023	2,06

Tabelle 20: Biologische Halbwertszeiten [Tage] für die Ausscheidung von trägerfreiem und isotopisch verdünntem  $^{204}\text{Tl}_2\text{SO}_4$  unter dem Einfluß von 2 % FHCF-Trinkwasser.

FHCF	Träger	Leber	Nieren	Muskulatur
-	-	3,7	2,8	3,1
-	+	3,9	4,2	4,0
+	-	1,5	1,4	1,4
+	+	1,4	1,6	1,4

Abb. 1: Abhängigkeit der  $^{204}\text{Tl}$ -Zählrate von dem Probengewicht. Bestimmung der sog. unendlich dicken Schicht (s. Text).



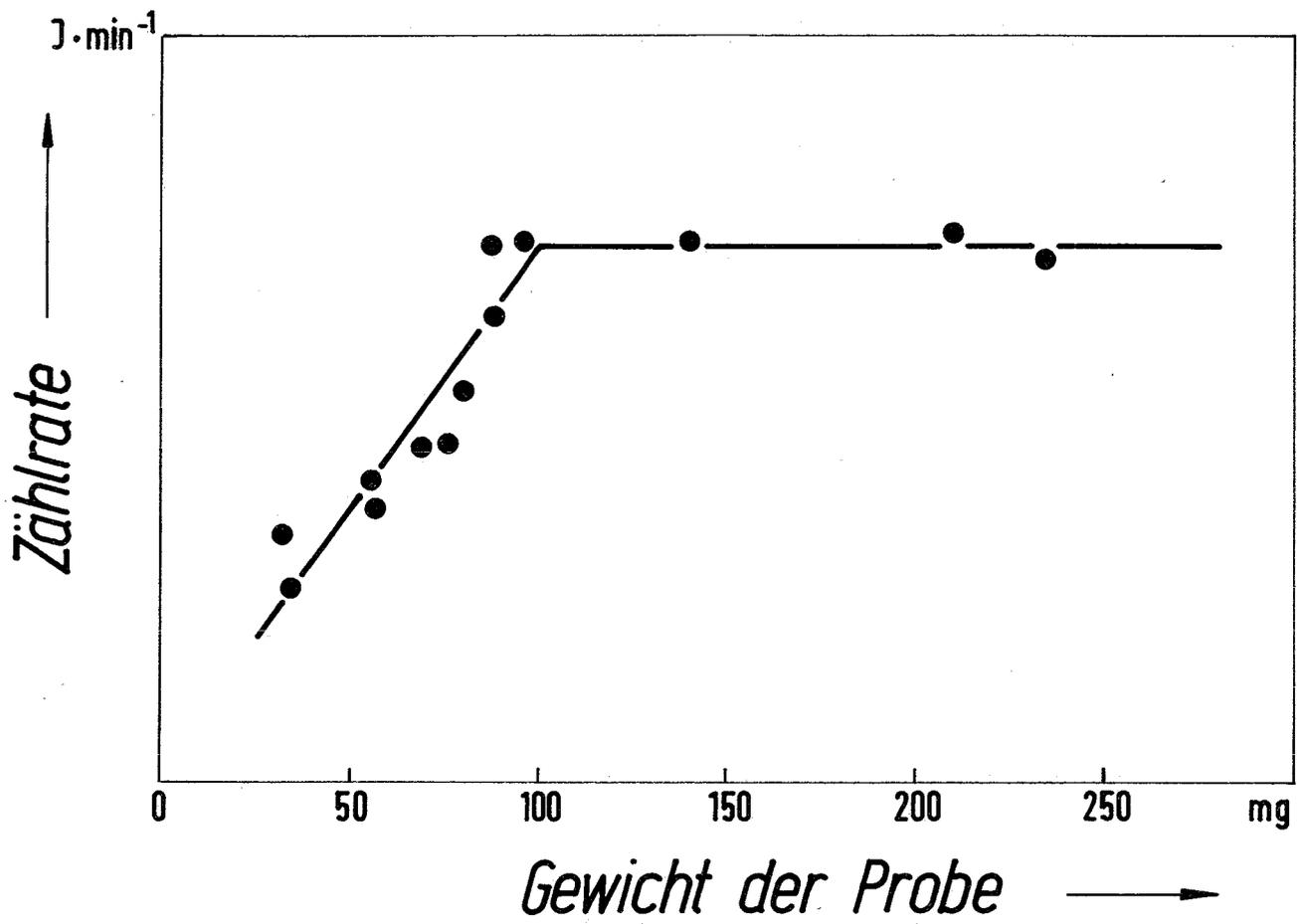
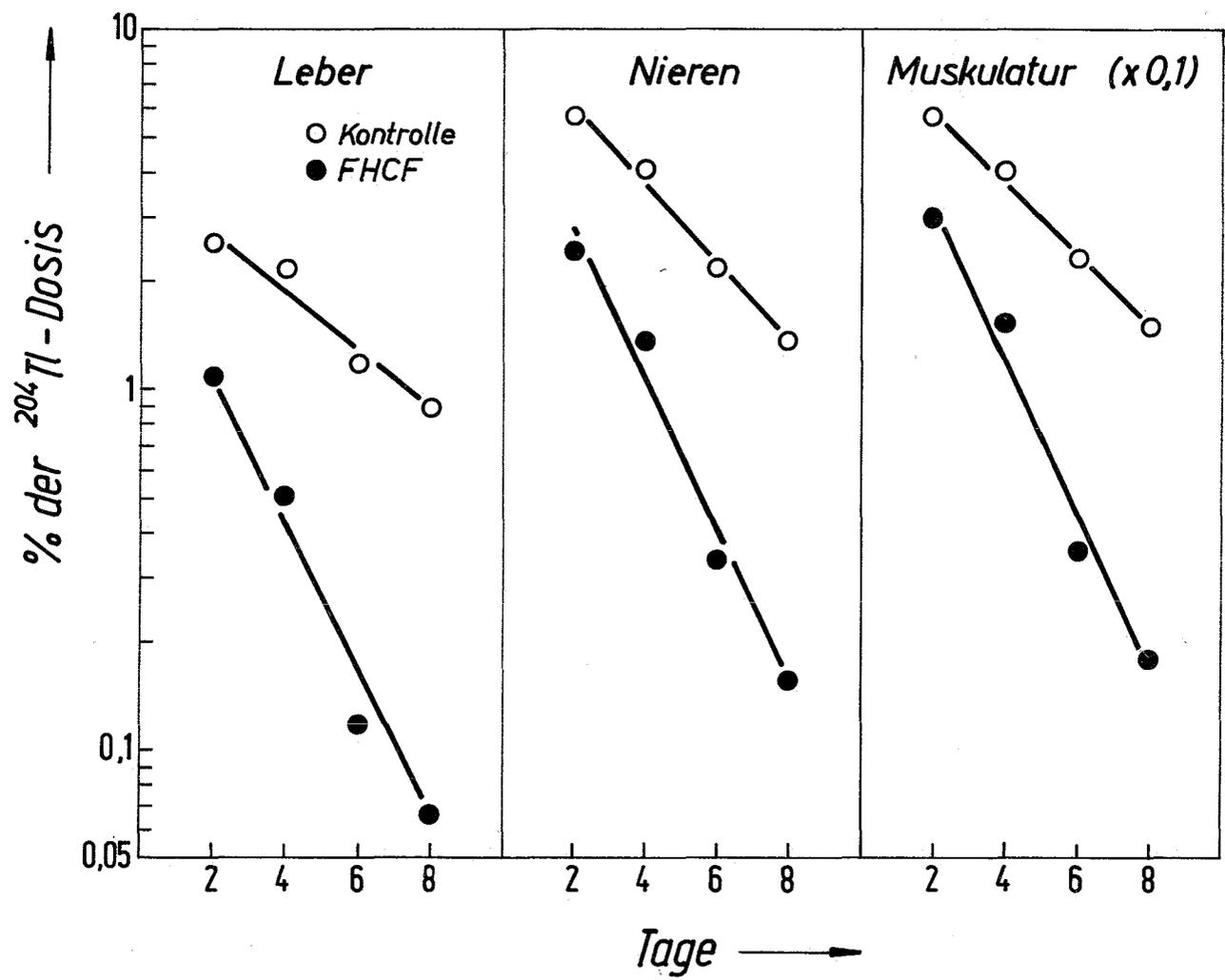




Abb. 2:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe zu verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion von trägerfreiem  $^{204}\text{Tl}$ .  
Trinkwasser 2 % FHCF.





The first part of the paper discusses the importance of the research and the need for a new approach to the study of the relationship between the firm and its environment. The second part of the paper discusses the theoretical framework of the research and the research design. The third part of the paper discusses the results of the research and the implications of the findings. The fourth part of the paper discusses the conclusions of the research and the implications of the findings.

The research is based on a sample of 100 firms. The data were collected through a series of interviews and questionnaires. The results of the research show that there is a significant relationship between the firm and its environment. The findings suggest that the firm's performance is significantly affected by its environment. The implications of the findings are that firms should pay attention to their environment and take steps to improve their relationship with it.

The research is based on a sample of 100 firms. The data were collected through a series of interviews and questionnaires. The results of the research show that there is a significant relationship between the firm and its environment. The findings suggest that the firm's performance is significantly affected by its environment. The implications of the findings are that firms should pay attention to their environment and take steps to improve their relationship with it.

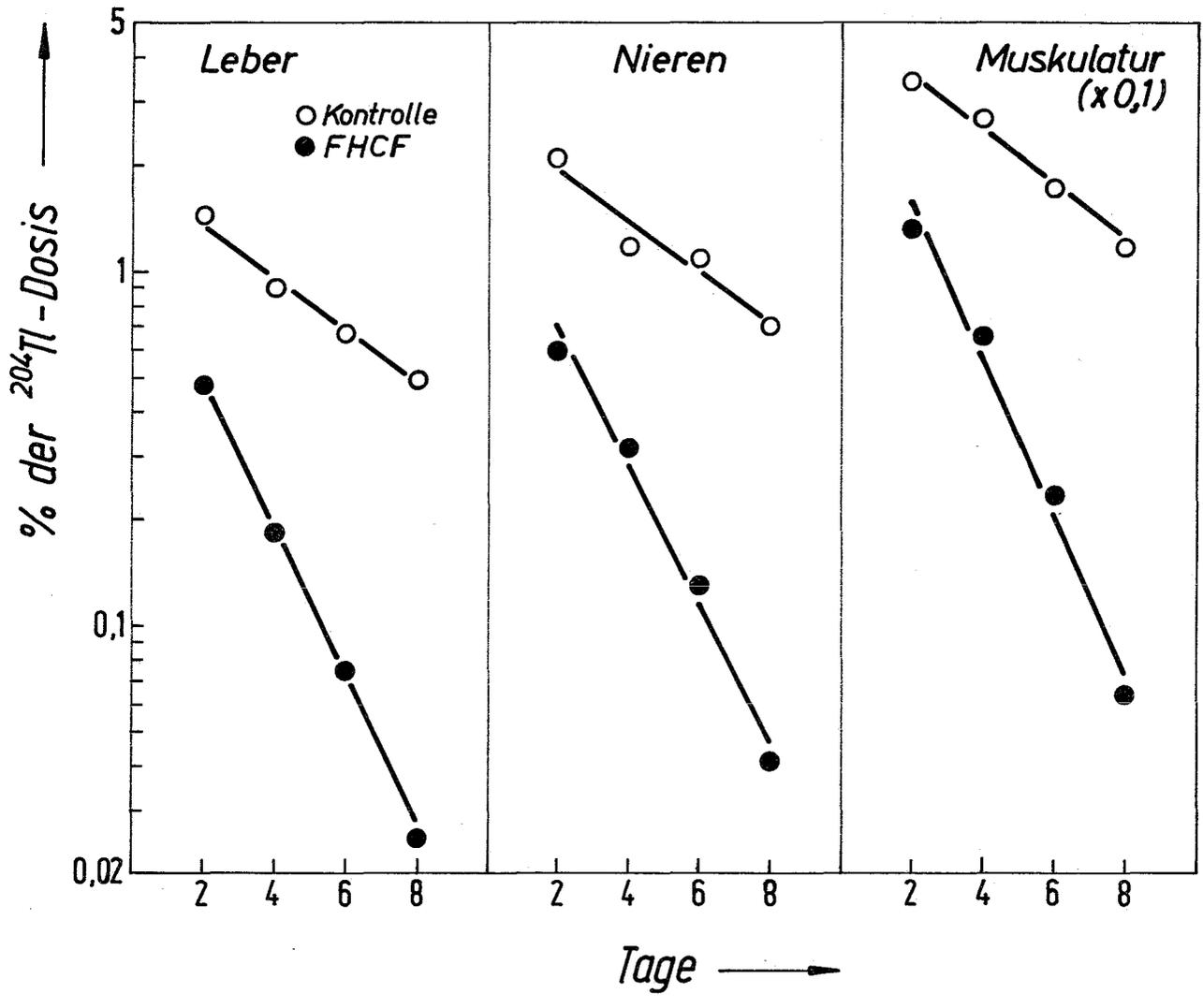
Abb. 3:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe zu verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion von isotopisch verdünntem  $^{204}\text{Tl}$ . Trinkwasser 2 % FHCF.

1. The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions and activities. It emphasizes that proper record-keeping is essential for ensuring transparency and accountability in financial reporting.

2. The second part of the document outlines the various methods and techniques used to collect and analyze data. It highlights the need for a systematic approach to data collection and the importance of using reliable sources of information.

3. The third part of the document focuses on the analysis and interpretation of the collected data. It discusses the various statistical and analytical tools that can be used to identify trends, patterns, and relationships within the data.

4. The fourth part of the document discusses the importance of communicating the results of the analysis to the relevant stakeholders. It emphasizes the need for clear and concise reporting and the importance of providing context and interpretation of the findings.



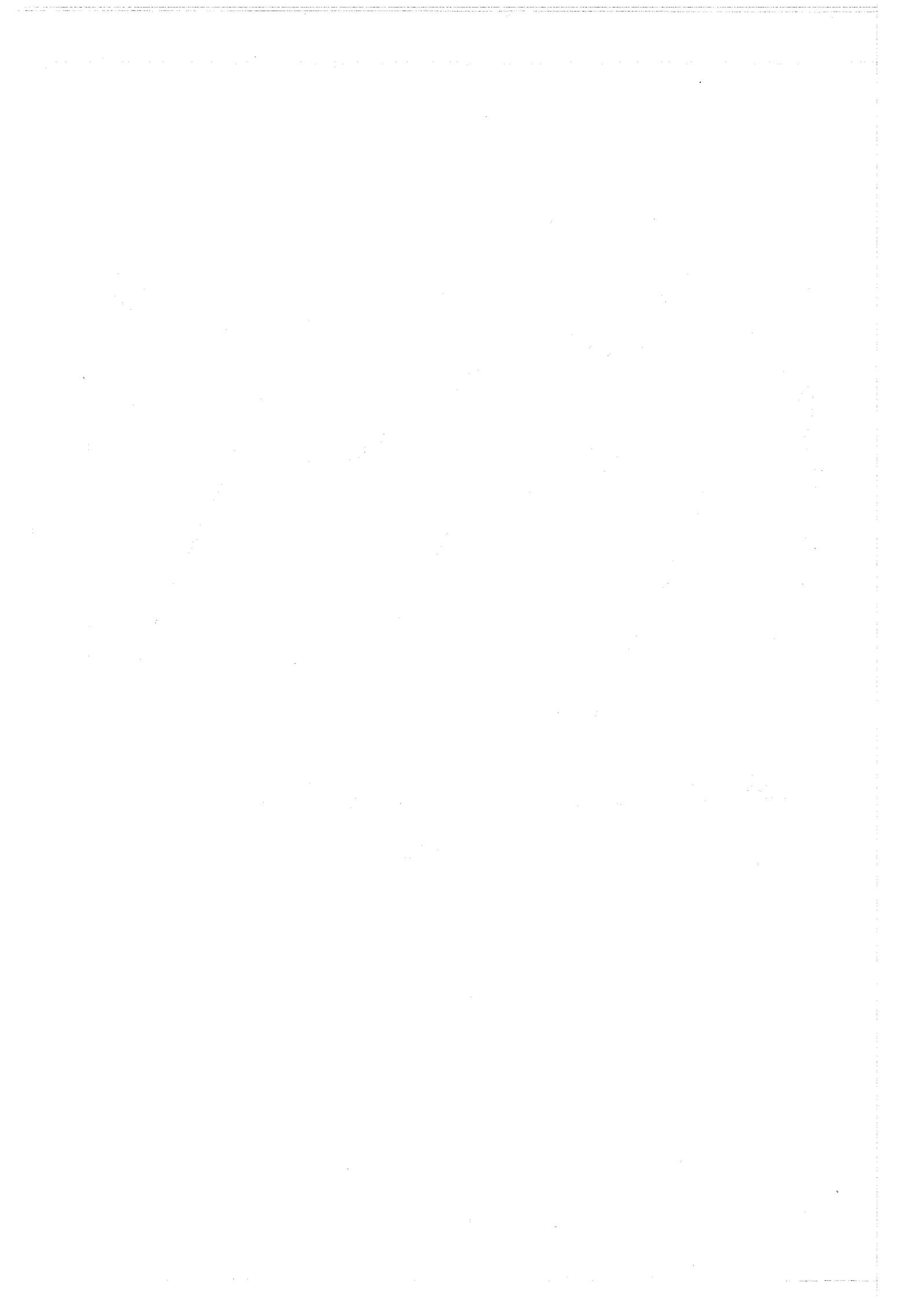


Abb. 4:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe 8 Tage nach Injektion  
von trägerfreiem  $^{204}\text{Tl}$  in Abhängigkeit vom  
Beginn der FHCF-Verabfolgung (Tag).



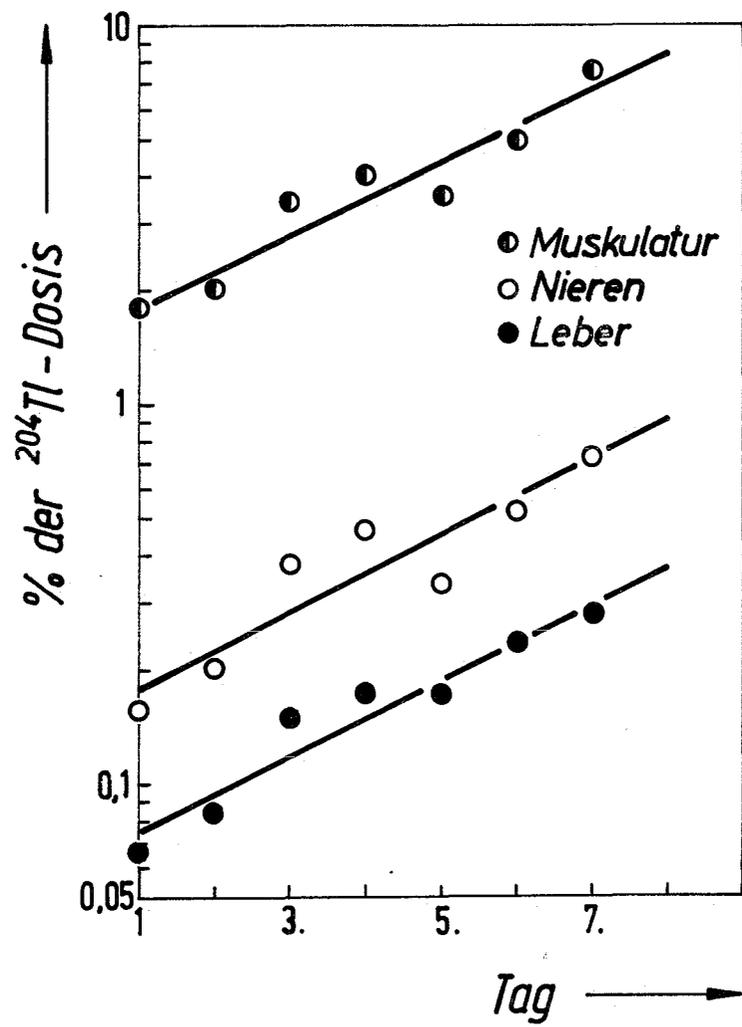




Abb. 5:  $^{204}\text{Tl}$ -Gehalt der Organe 8 Tage nach Injektion  
von isotopisch verdünntem  $^{204}\text{Tl}$  in Abhängigkeit  
vom Beginn der FHCF-Verabfolgung (Tag).

Handwritten text, possibly a signature or name, located in the lower right quadrant of the page.

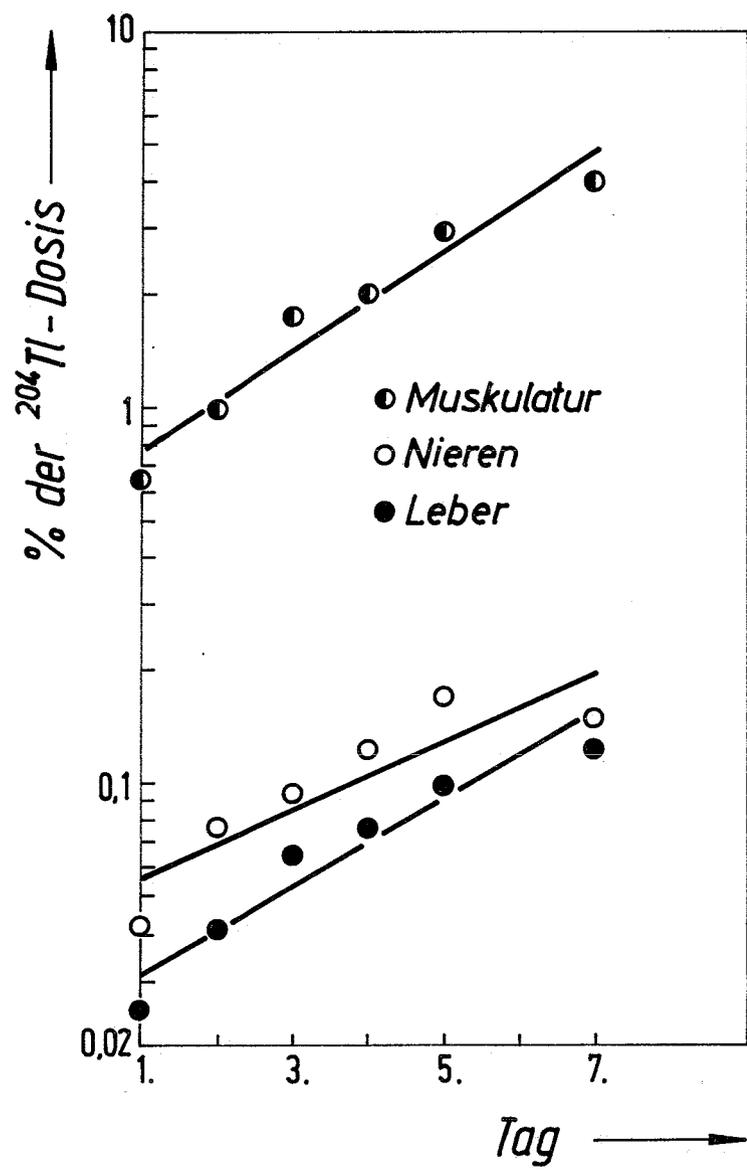




Abb. 6: Dosisabhängigkeit der Letalität in den Kontrollgruppen.

A. Ausgewachsene ♀. B. Ausgewachsene ♂.

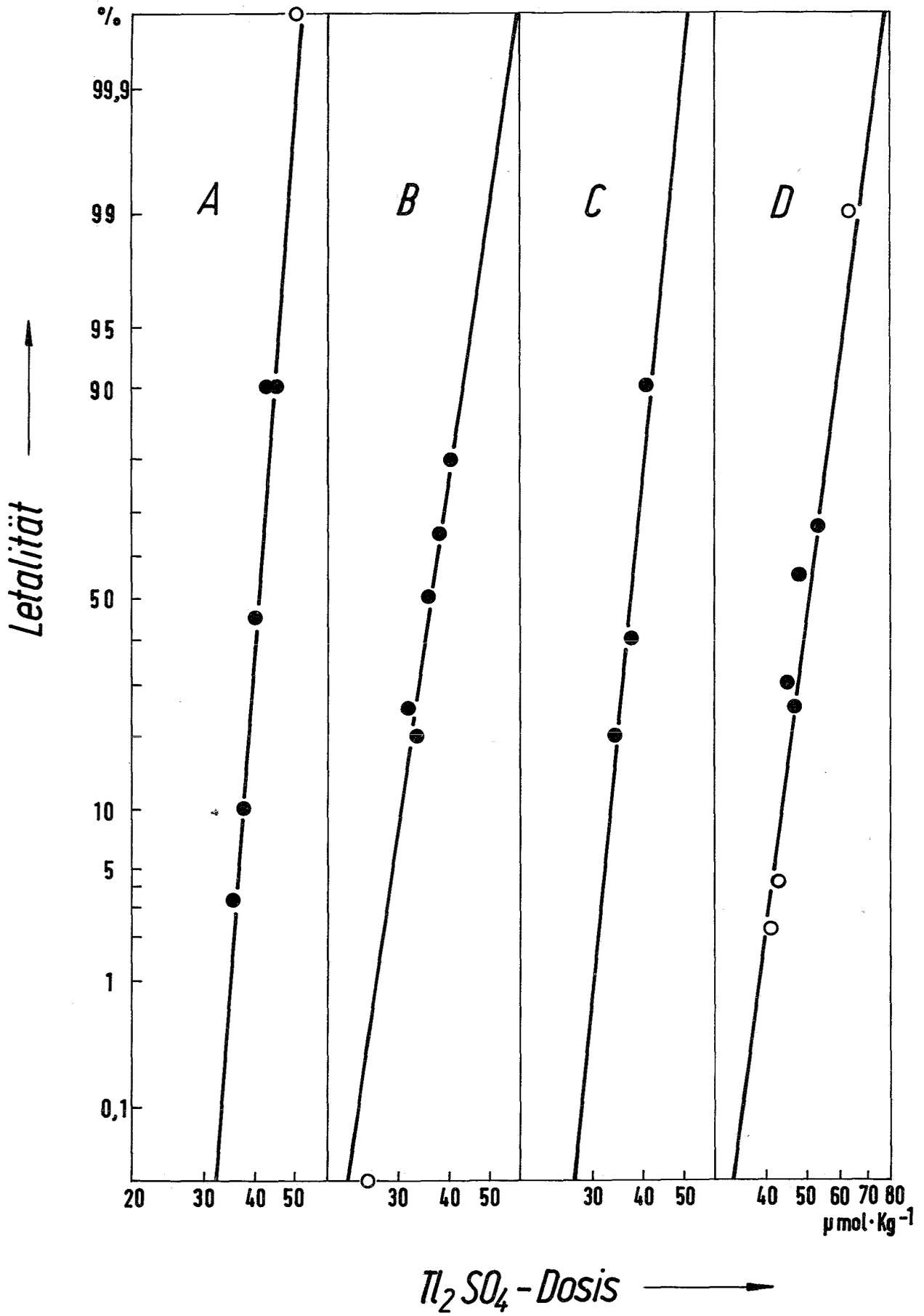
C. Junge ♂ (Winter). D. Junge ♂ (Sommer).

o sog. Arbeitsprobit für 0 % bzw. 100 %  
Letalität.

Handwritten header text, possibly a date or page number, located at the top of the page.

Main body of handwritten text, consisting of several lines of cursive script that are mostly illegible due to fading and blurring.

Handwritten text at the bottom of the page, possibly a signature or a concluding statement, including a date like "1862".



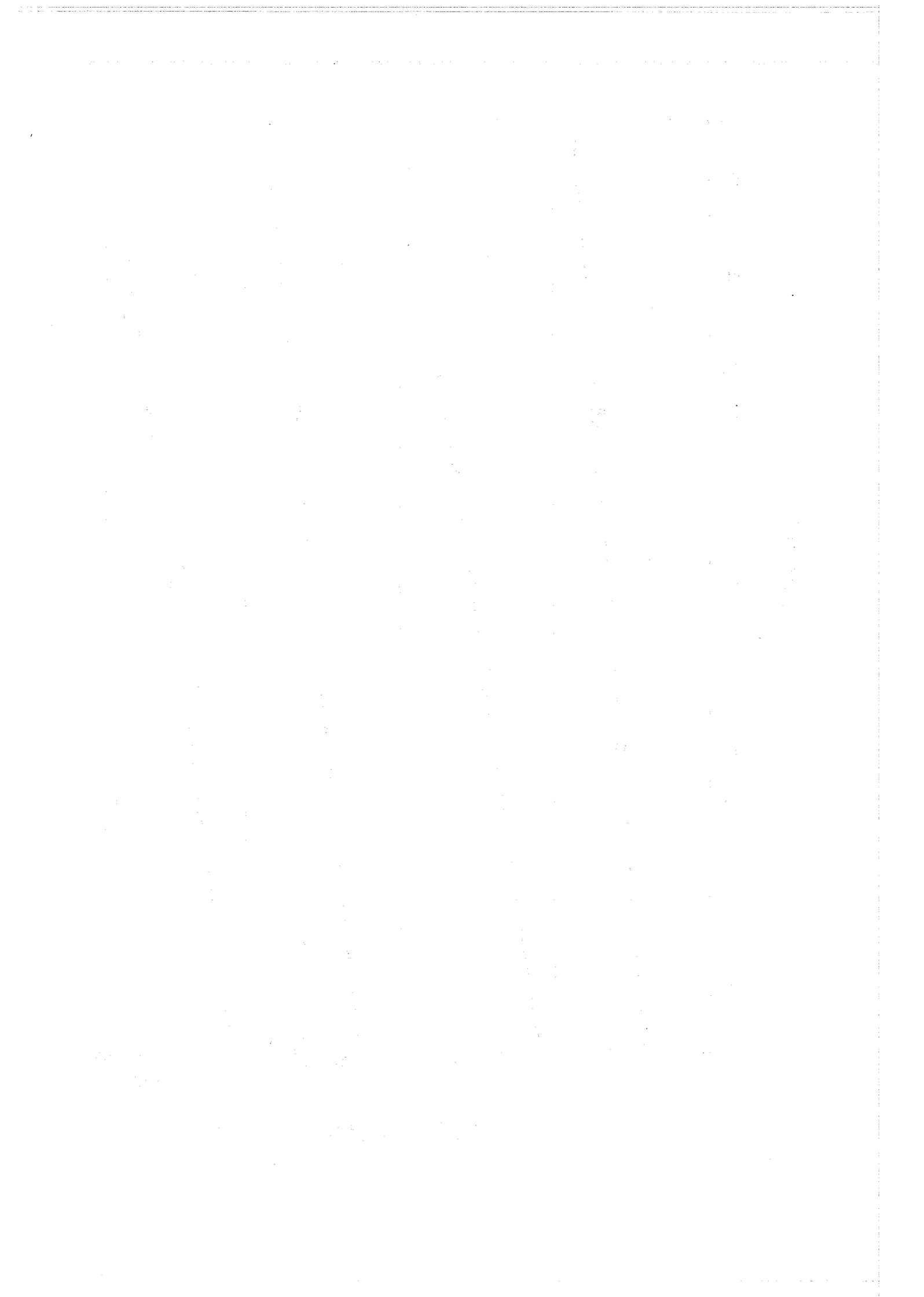


Abb. 7: Dosisabhängigkeit der Letalität bei FHCF-behandelten jungen ♂.

- A. 1 x 50 mg mit Sonde + 2 % als Trinkwasser  
8 Tage lang.
- B. 2 x tgl. 50 mg mit Sonde 5 Tage lang  
+ 2 % als Trinkwasser 8 Tage lang
- o sog. Arbeitsprobit für 0 % Letalität.

The names and addresses of the members of the committee are as follows:

Mr. John Doe, 123 Main Street, New York, NY 10001

Mr. Jane Smith, 456 Elm Street, New York, NY 10002

Mr. Robert Brown, 789 Oak Street, New York, NY 10003

Mr. Susan White, 1010 Pine Street, New York, NY 10004

Mr. David Green, 1111 Maple Street, New York, NY 10005

Mr. Emily Black, 1212 Cedar Street, New York, NY 10006

Mr. Michael Gray, 1313 Birch Street, New York, NY 10007

Mr. Sarah Red, 1414 Spruce Street, New York, NY 10008

Mr. James Blue, 1515 Willow Street, New York, NY 10009

Mr. Lisa Yellow, 1616 Hickory Street, New York, NY 10010

Mr. Daniel Purple, 1717 Cypress Street, New York, NY 10011

Mr. Karen Orange, 1818 Redwood Street, New York, NY 10012

Mr. Steven Pink, 1919 Sycamore Street, New York, NY 10013

Mr. Michelle Green, 2020 Dogwood Street, New York, NY 10014

Mr. Christopher White, 2121 Magnolia Street, New York, NY 10015

Mr. Rebecca Black, 2222 Tulip Street, New York, NY 10016

Mr. Benjamin Gray, 2323 Rose Street, New York, NY 10017

Mr. Victoria Blue, 2424 Iris Street, New York, NY 10018

Mr. Alexander Yellow, 2525 Dandelion Street, New York, NY 10019

Mr. Isabella Purple, 2626 Poppy Street, New York, NY 10020

Mr. William Orange, 2727 Sunflower Street, New York, NY 10021

Mr. Sophia Pink, 2828 Lavender Street, New York, NY 10022

Mr. Lucas Green, 2929 Zinnia Street, New York, NY 10023

Mr. Olivia White, 3030 Marigold Street, New York, NY 10024

Mr. Noah Black, 3131 Petunia Street, New York, NY 10025

Mr. Emma Gray, 3232 Geranium Street, New York, NY 10026

Mr. Logan Blue, 3333 Fuchsia Street, New York, NY 10027

Mr. Mia Yellow, 3434 Verbena Street, New York, NY 10028

Mr. Ethan Purple, 3535 Impatiens Street, New York, NY 10029

Mr. Ava Orange, 3636 Aster Street, New York, NY 10030

Mr. Noah Pink, 3737 Camellia Street, New York, NY 10031

Mr. Isabella Green, 3838 Hibiscus Street, New York, NY 10032

Mr. William White, 3939 Begonia Street, New York, NY 10033

Mr. Sophia Black, 4040 Zinnia Street, New York, NY 10034

Mr. Lucas Gray, 4141 Marigold Street, New York, NY 10035

Mr. Olivia Blue, 4242 Petunia Street, New York, NY 10036

Mr. Noah Yellow, 4343 Geranium Street, New York, NY 10037

Mr. Emma Purple, 4444 Fuchsia Street, New York, NY 10038

Mr. Ethan Orange, 4545 Verbena Street, New York, NY 10039

Mr. Ava Pink, 4646 Impatiens Street, New York, NY 10040

Mr. Noah Green, 4747 Aster Street, New York, NY 10041

Mr. Isabella White, 4848 Camellia Street, New York, NY 10042

Mr. William Black, 4949 Hibiscus Street, New York, NY 10043

Mr. Sophia Gray, 5050 Begonia Street, New York, NY 10044

Mr. Lucas Blue, 5151 Zinnia Street, New York, NY 10045

Mr. Olivia Yellow, 5252 Marigold Street, New York, NY 10046

Mr. Noah Purple, 5353 Petunia Street, New York, NY 10047

Mr. Emma Orange, 5454 Geranium Street, New York, NY 10048

Mr. Ethan Pink, 5555 Fuchsia Street, New York, NY 10049

Mr. Ava Green, 5656 Verbena Street, New York, NY 10050

Mr. Noah White, 5757 Impatiens Street, New York, NY 10051

Mr. Isabella Black, 5858 Aster Street, New York, NY 10052

Mr. William Gray, 5959 Camellia Street, New York, NY 10053

Mr. Sophia Blue, 6060 Hibiscus Street, New York, NY 10054

Mr. Lucas Yellow, 6161 Begonia Street, New York, NY 10055

Mr. Olivia Purple, 6262 Zinnia Street, New York, NY 10056

Mr. Noah Orange, 6363 Marigold Street, New York, NY 10057

Mr. Emma Pink, 6464 Petunia Street, New York, NY 10058

Mr. Ethan Green, 6565 Geranium Street, New York, NY 10059

Mr. Ava White, 6666 Fuchsia Street, New York, NY 10060

Mr. Noah Black, 6767 Verbena Street, New York, NY 10061

Mr. Isabella Gray, 6868 Impatiens Street, New York, NY 10062

Mr. William Blue, 6969 Aster Street, New York, NY 10063

Mr. Sophia Yellow, 7070 Camellia Street, New York, NY 10064

Mr. Lucas Purple, 7171 Hibiscus Street, New York, NY 10065

Mr. Olivia Orange, 7272 Begonia Street, New York, NY 10066

Mr. Noah Pink, 7373 Zinnia Street, New York, NY 10067

Mr. Emma Green, 7474 Marigold Street, New York, NY 10068

Mr. Ethan White, 7575 Petunia Street, New York, NY 10069

Mr. Ava Black, 7676 Geranium Street, New York, NY 10070

Mr. Noah Gray, 7777 Fuchsia Street, New York, NY 10071

Mr. Isabella Blue, 7878 Verbena Street, New York, NY 10072

Mr. William Yellow, 7979 Impatiens Street, New York, NY 10073

Mr. Sophia Purple, 8080 Aster Street, New York, NY 10074

Mr. Lucas Orange, 8181 Camellia Street, New York, NY 10075

Mr. Olivia Pink, 8282 Hibiscus Street, New York, NY 10076

Mr. Noah Green, 8383 Begonia Street, New York, NY 10077

Mr. Emma White, 8484 Zinnia Street, New York, NY 10078

Mr. Ethan Black, 8585 Marigold Street, New York, NY 10079

Mr. Ava Gray, 8686 Petunia Street, New York, NY 10080

Mr. Noah Blue, 8787 Geranium Street, New York, NY 10081

Mr. Isabella Yellow, 8888 Fuchsia Street, New York, NY 10082

Mr. William Purple, 8989 Verbena Street, New York, NY 10083

Mr. Sophia Orange, 9090 Impatiens Street, New York, NY 10084

Mr. Lucas Pink, 9191 Aster Street, New York, NY 10085

Mr. Olivia Green, 9292 Camellia Street, New York, NY 10086

Mr. Noah White, 9393 Hibiscus Street, New York, NY 10087

Mr. Emma Black, 9494 Begonia Street, New York, NY 10088

Mr. Ethan Gray, 9595 Zinnia Street, New York, NY 10089

Mr. Ava Blue, 9696 Marigold Street, New York, NY 10090

Mr. Noah Yellow, 9797 Petunia Street, New York, NY 10091

Mr. Isabella Purple, 9898 Geranium Street, New York, NY 10092

Mr. William Orange, 9999 Fuchsia Street, New York, NY 10093

Mr. Sophia Pink, 10000 Verbena Street, New York, NY 10094

The second part of the document is a list of names and addresses of the members of the committee.

The names and addresses of the members of the committee are as follows:

Mr. John Doe, 123 Main Street, New York, NY 10001

Mr. Jane Smith, 456 Elm Street, New York, NY 10002

Mr. Robert Brown, 789 Oak Street, New York, NY 10003

Mr. Susan White, 1010 Pine Street, New York, NY 10004

Mr. David Green, 1111 Maple Street, New York, NY 10005

Mr. Emily Black, 1212 Cedar Street, New York, NY 10006

Mr. Michael Gray, 1313 Birch Street, New York, NY 10007

Mr. Sarah Red, 1414 Spruce Street, New York, NY 10008

Mr. James Blue, 1515 Willow Street, New York, NY 10009

Mr. Lisa Yellow, 1616 Hickory Street, New York, NY 10010

Mr. Daniel Purple, 1717 Cypress Street, New York, NY 10011

Mr. Karen Orange, 1818 Redwood Street, New York, NY 10012

Mr. Steven Pink, 1919 Sycamore Street, New York, NY 10013

Mr. Michelle Green, 2020 Dogwood Street, New York, NY 10014

Mr. Christopher White, 2121 Magnolia Street, New York, NY 10015

Mr. Rebecca Black, 2222 Tulip Street, New York, NY 10016

Mr. Benjamin Gray, 2323 Rose Street, New York, NY 10017

Mr. Victoria Blue, 2424 Iris Street, New York, NY 10018

Mr. Alexander Yellow, 2525 Dandelion Street, New York, NY 10019

Mr. Isabella Purple, 2626 Poppy Street, New York, NY 10020

Mr. William Orange, 2727 Sunflower Street, New York, NY 10021

Mr. Sophia Pink, 2828 Lavender Street, New York, NY 10022

Mr. Lucas Green, 2929 Zinnia Street, New York, NY 10023

Mr. Olivia White, 3030 Marigold Street, New York, NY 10024

Mr. Noah Black, 3131 Petunia Street, New York, NY 10025

Mr. Emma Gray, 3232 Geranium Street, New York, NY 10026

Mr. Logan Blue, 3333 Fuchsia Street, New York, NY 10027

Mr. Mia Yellow, 3434 Verbena Street, New York, NY 10028

Mr. Ethan Purple, 3535 Impatiens Street, New York, NY 10029

Mr. Ava Orange, 3636 Aster Street, New York, NY 10030

Mr. Noah Pink, 3737 Camellia Street, New York, NY 10031

Mr. Isabella Green, 3838 Hibiscus Street, New York, NY 10032

Mr. William White, 3939 Begonia Street, New York, NY 10033

Mr. Sophia Black, 4040 Zinnia Street, New York, NY 10034

Mr. Lucas Gray, 4141 Marigold Street, New York, NY 10035

Mr. Olivia Blue, 4242 Petunia Street, New York, NY 10036

Mr. Noah Yellow, 4343 Geranium Street, New York, NY 10037

Mr. Emma Purple, 4444 Fuchsia Street, New York, NY 10038

Mr. Ethan Orange, 4545 Verbena Street, New York, NY 10039

Mr. Ava Pink, 4646 Impatiens Street, New York, NY 10040

Mr. Noah Green, 4747 Aster Street, New York, NY 10041

Mr. Isabella White, 4848 Camellia Street, New York, NY 10042

Mr. William Black, 4949 Hibiscus Street, New York, NY 10043

Mr. Sophia Gray, 5050 Begonia Street, New York, NY 10044

Mr. Lucas Blue, 5151 Zinnia Street, New York, NY 10045

Mr. Olivia Yellow, 5252 Marigold Street, New York, NY 10046

Mr. Noah Purple, 5353 Petunia Street, New York, NY 10047

Mr. Emma Orange, 5454 Geranium Street, New York, NY 10048

Mr. Ethan Pink, 5555 Fuchsia Street, New York, NY 10049

Mr. Ava Green, 5656 Verbena Street, New York, NY 10050

Mr. Noah White, 5757 Impatiens Street, New York, NY 10051

Mr. Isabella Black, 5858 Aster Street, New York, NY 10052

Mr. William Gray, 5959 Camellia Street, New York, NY 10053

Mr. Sophia Blue, 6060 Hibiscus Street, New York, NY 10054

Mr. Lucas Yellow, 6161 Begonia Street, New York, NY 10055

Mr. Olivia Purple, 6262 Zinnia Street, New York, NY 10056

Mr. Noah Orange, 6363 Marigold Street, New York, NY 10057

Mr. Emma Pink, 6464 Petunia Street, New York, NY 10058

Mr. Ethan Green, 6565 Geranium Street, New York, NY 10059

Mr. Ava White, 6666 Fuchsia Street, New York, NY 10060

Mr. Noah Black, 6767 Verbena Street, New York, NY 10061

Mr. Isabella Gray, 6868 Impatiens Street, New York, NY 10062

Mr. William Blue, 6969 Aster Street, New York, NY 10063

Mr. Sophia Yellow, 7070 Camellia Street, New York, NY 10064

Mr. Lucas Purple, 7171 Hibiscus Street, New York, NY 10065

Mr. Olivia Orange, 7272 Begonia Street, New York, NY 10066

Mr. Noah Pink, 7373 Zinnia Street, New York, NY 10067

Mr. Emma Green, 7474 Marigold Street, New York, NY 10068

Mr. Ethan White, 7575 Petunia Street, New York, NY 10069

Mr. Ava Black, 7676 Geranium Street, New York, NY 10070

Mr. Noah Gray, 7777 Fuchsia Street, New York, NY 10071

Mr. Isabella Blue, 7878 Verbena Street, New York, NY 10072

Mr. William Yellow, 7979 Impatiens Street, New York, NY 10073

Mr. Sophia Purple, 8080 Aster Street, New York, NY 10074

Mr. Lucas Orange, 8181 Camellia Street, New York, NY 10075

Mr. Olivia Pink, 8282 Hibiscus Street, New York, NY 10076

Mr. Noah Green, 8383 Begonia Street, New York, NY 10077

Mr. Emma White, 8484 Zinnia Street, New York, NY 10078

Mr. Ethan Black, 8585 Marigold Street, New York, NY 10079

Mr. Ava Gray, 8686 Petunia Street, New York, NY 10080

Mr. Noah Blue, 8787 Geranium Street, New York, NY 10081

Mr. Isabella Yellow, 8888 Fuchsia Street, New York, NY 10082

Mr. William Purple, 8989 Verbena Street, New York, NY 10083

Mr. Sophia Orange, 9090 Impatiens Street, New York, NY 10084

Mr. Lucas Pink, 9191 Aster Street, New York, NY 10085

Mr. Olivia Green, 9292 Camellia Street, New York, NY 10086

Mr. Noah White, 9393 Hibiscus Street, New York, NY 10087

Mr. Emma Black, 9494 Begonia Street, New York, NY 10088

Mr. Ethan Gray, 9595 Zinnia Street, New York, NY 10089

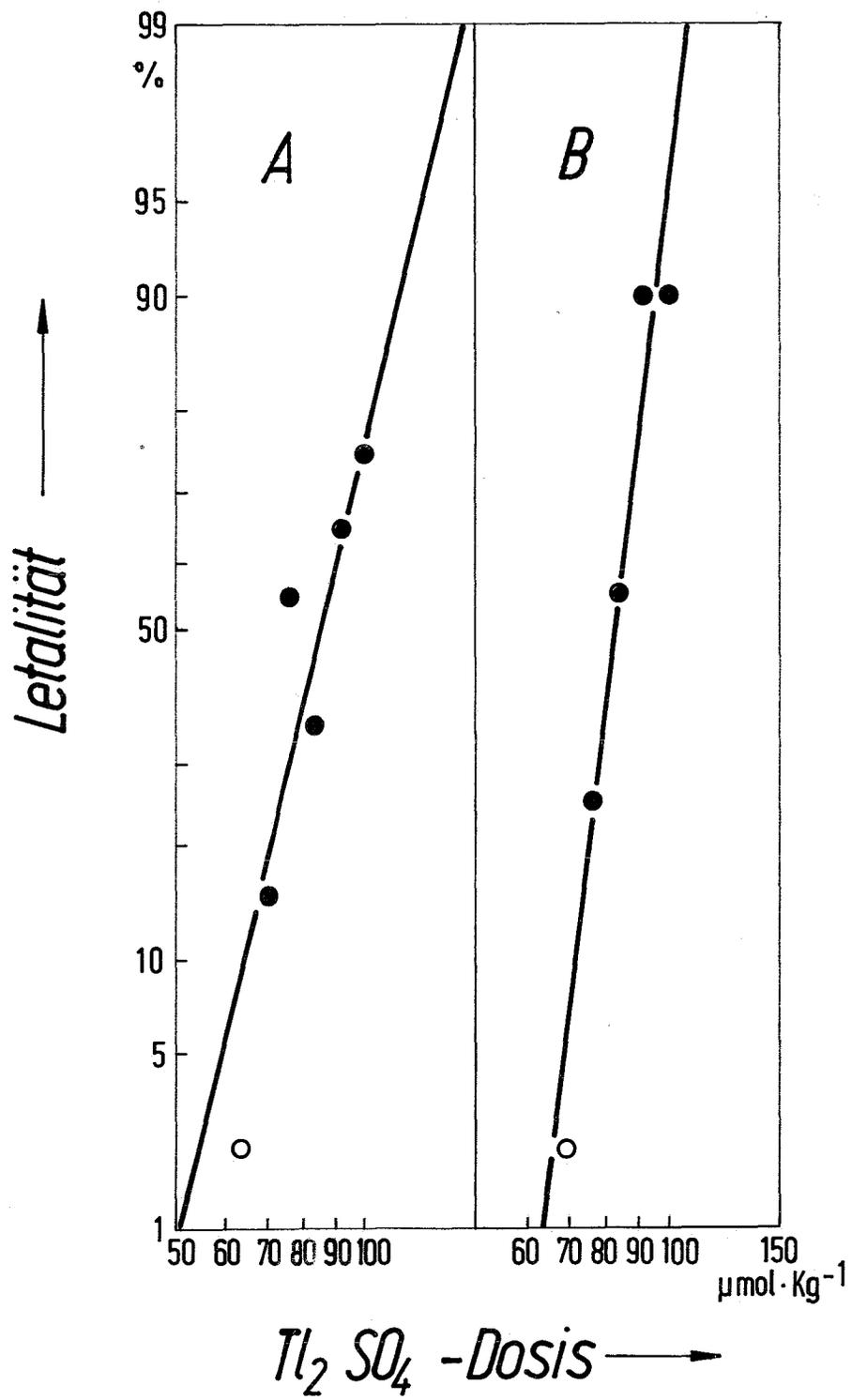
Mr. Ava Blue, 9696 Marigold Street, New York, NY 10090

Mr. Noah Yellow, 9797 Petunia Street, New York, NY 10091

Mr. Isabella Purple, 9898 Geranium Street, New York, NY 10092

Mr. William Orange, 9999 Fuchsia Street, New York, NY 10093

Mr. Sophia Pink, 10000 Verbena Street, New York, NY 10094



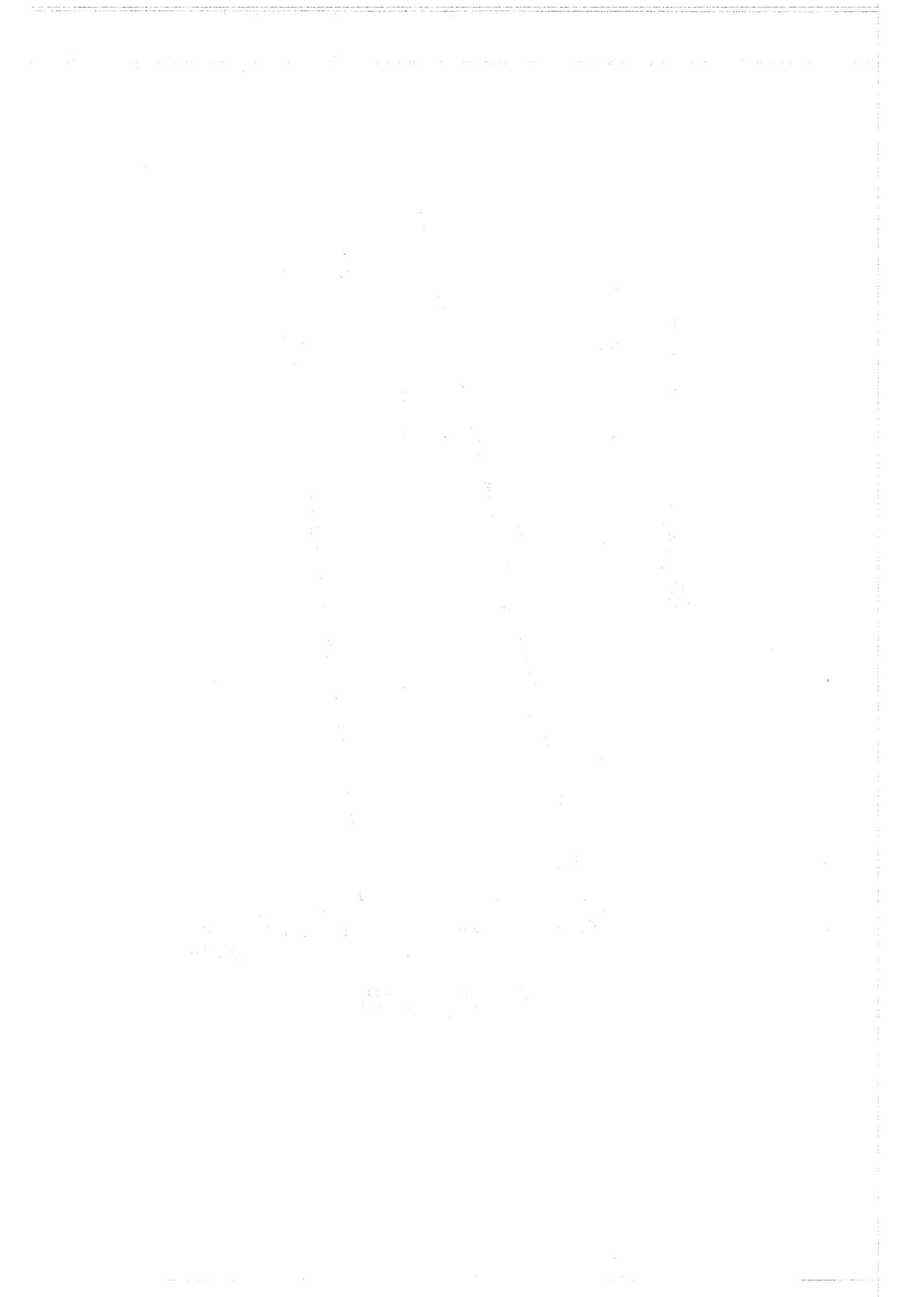


Abb. 8: Gewichtszunahme bei Kontrolltieren und während der Verabfolgung von 2 % FHCF als Trinkwasser. Mittelwerte von je 10 Ratten.

Handwritten text at the bottom of the page, possibly a signature or a note.

