

KfK 3360

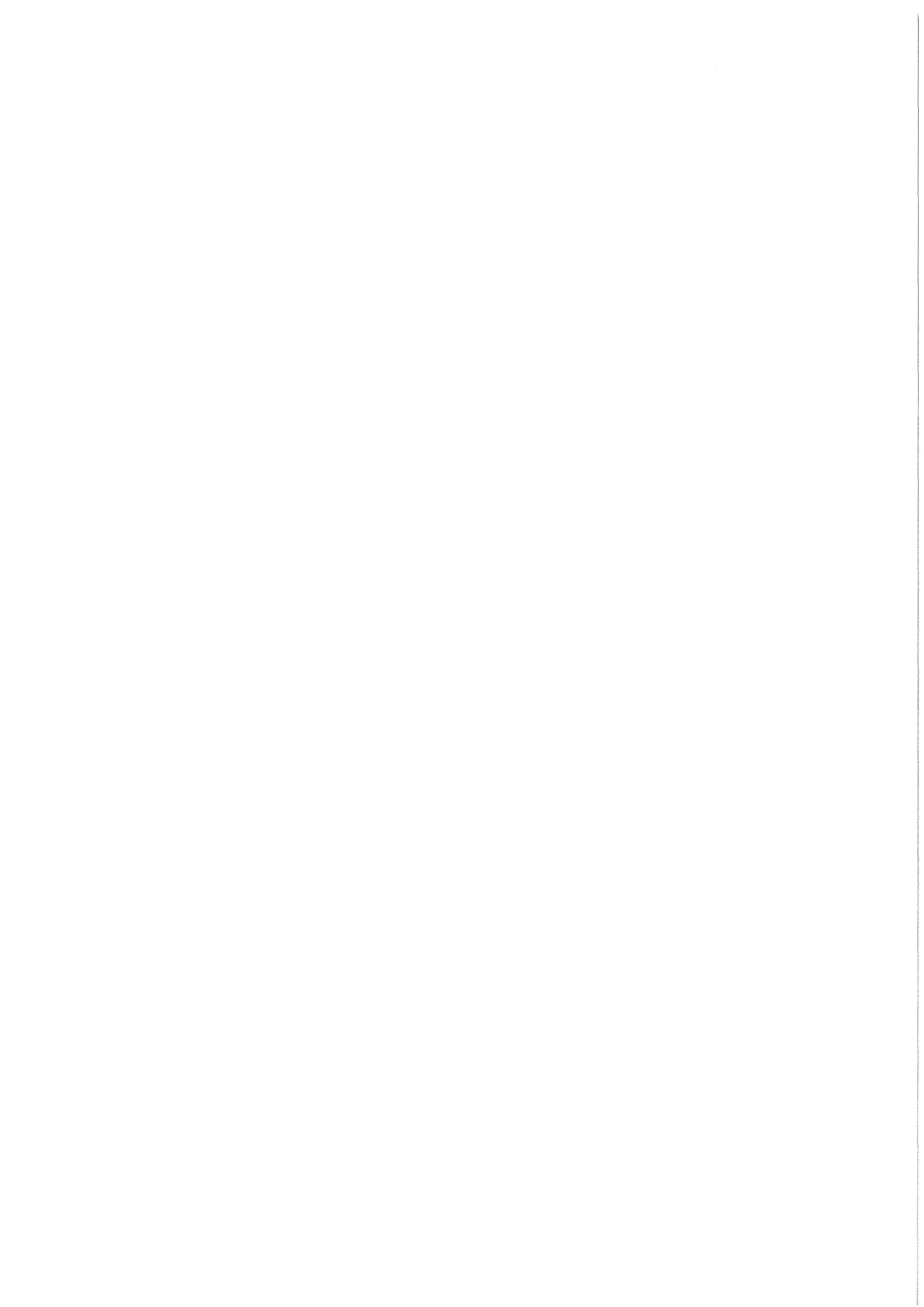
Juli 1982

**Untersuchungen zum  
biologischen Verhalten und zur  
Dekorporation von  $^{234}\text{Th}$   
bei der Ratte**

E. Peter

Institut für Genetik und für Toxikologie von Spaltstoffen

**Kernforschungszentrum Karlsruhe**



KERNFORSCHUNGSZENTRUM KARLSRUHE  
Institut für Genetik und für Toxikologie von  
Spaltstoffen

KfK 336o

Untersuchungen zum biologischen Verhalten und zur  
Dekorporation von  $^{234}\text{Th}$  bei der Ratte

Eva Peter

Von der Fakultät für Bio- und Geowissenschaften  
der Universität Karlsruhe (T.H.)  
genehmigte Dissertation

Kernforschungszentrum Karlsruhe GmbH, Karlsruhe

Als Manuskript vervielfältigt  
Für diesen Bericht behalten wir uns alle Rechte vor

Kernforschungszentrum Karlsruhe GmbH  
ISSN 0303-4003

### Zusammenfassung:

In der vorliegenden Arbeit wurde das biologische Verhalten von  $^{234}\text{Th}$  bei der Ratte in Abhängigkeit von der injizierten Thoriummasse, der chemischen Form und dem Inkorporationsweg untersucht. Es wurde weiterhin untersucht, ob ein Zusammenhang besteht zwischen dem Eisenstoffwechsel und der Verteilung von  $^{234}\text{Th}$  im Organismus. Als Grundlage für die Erarbeitung geeigneter Therapieschemata zur Dekorporierung von  $^{234}\text{Th}$  wurde seine Mobilisierbarkeit durch Ca- und Zn-DTPA sowie durch andere Chelatbildner und ihren Kombinationen mit DTPA bestimmt.

Investigations on the biological behaviour and the decorporation of  $^{234}\text{Th}$  in the rat

### Abstract:

In this work the biological behaviour of  $^{234}\text{Th}$  in the rat has been studied as function of mass, chemical form and route of entry. Further it was investigated if there is a correlation between iron metabolism and distribution of  $^{234}\text{Th}$  in the organism. The mobilization of  $^{234}\text{Th}$  with Ca- and Zn-DTPA as well as with other chelators and their combinations with DTPA has been determined as basis for acceptable therapeutic procedures for decorporation.

## Inhaltsverzeichnis

## Seite

1.	Einleitung	1
1.1.	Verhalten von Thorium in Lösung	1
1.2.	Biologisches Verhalten und Wirkung von Thorium	2
1.3.	Dekorporation von Thorium	5
1.4.	Zielsetzung der Arbeit	6
2.	Material und Methoden	8
2.1.	Versuchstiere	8
2.2.	Radionuklide	8
2.2.1.	$^{234}\text{Th}$ und $^{232}\text{Th}$	8
2.2.1.1.	Abtrennung des $^{234}\text{Th}$ von $^{238}\text{U}$	8
2.2.1.2.	Herstellung der Injektionslösungen mit $^{234}\text{Th}$	9
2.2.1.3.	Herstellung der Injektionslösungen mit $^{234}\text{Th}$ und $^{232}\text{Th}$	10
2.2.2.	$^{59}\text{Fe}$	10
2.3.	Bestimmung der Radioaktivität	11
2.3.1.	Bestimmung der Radioaktivität in Organproben und Säuleneluaten	11
2.3.2.	Ganzkörpermessung	12
2.4.	Stoffwechselfersuche	12
2.5.	Versuche mit Chelatbildnern	12
2.5.1.	Chelatbildner	12
2.5.2.	Behandlungsschemata	14
2.6.	Versuche mit Pyran-Copolymer XA 124-177	15
2.7.	Versuche mit $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat (Jectofer <sup>(R)</sup> )	16
2.7.1.	Behandlungsschemata	16
2.7.2.	Bestimmung der Serumeisenkonzentration	16
2.7.3.	Bestimmung der latenten und totalen Eisen- bindungskapazität	17
2.8.	Untersuchungen zur Bindung von Thorium an Serumproteine	18
2.8.1.	Versuchsschema	18
2.8.2.	Gelfiltration	18
2.8.3.	Ionenaustauschchromatographie	19
2.9.	Statistische Auswertung	19

3.	Ergebnisse	20
3.1.	Verhalten von $^{234}\text{Th}$ bei unbehandelten Tieren	20
3.1.1.	Ganzkörperretention von $^{234}\text{Th}$ in Abhängigkeit von der chemischen Form und der injizierten Thoriummasse	20
3.1.2.	Verteilung und Retention von $^{234}\text{Th}$ nach i.v. Injektion von trägerfreiem $^{234}\text{Th}$ -Nitrat	20
3.1.3.	Verteilung, Retention und Ausscheidung von $^{234}\text{Th}$ in Abhängigkeit von der injizierten Thoriummasse	22
3.1.4.	Bindung von $^{234}\text{Th}$ an Serumproteine	24
3.2.	Dekorporation von $^{234}\text{Th}$ mit Chelatbildnern nach i.v. Injektion von trägerfreiem $^{234}\text{Th}$ -Citrat und/oder $^{234}\text{Th}$ -Nitrat	25
3.2.1.	Versuche mit Ca- und Zn-DTPA	25
3.2.1.1.	Wirkung von Ca- und Zn-DTPA in Abhängigkeit von der Dosis	25
3.2.1.2.	Wirkung von Ca-DTPA in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt der Applikation	26
3.2.1.3.	Wirkung von Ca- und Zn-DTPA in Abhängigkeit von dem Therapiebeginn und der Anzahl der Applikationen	27
3.2.2.	Versuche mit Puchel und seiner Kombination mit Ca-DTPA	27
3.2.3.	Versuche mit weiteren, strukturell unterschiedlichen Chelatbildnern und deren Kombinationen mit Ca-DTPA	28
3.3.	Dekorporation von $^{234}\text{Th}$ mit Ca-DTPA nach i.m. Injektion von trägerfreiem $^{234}\text{Th}$ -Nitrat und $^{234}\text{Th}$ -Citrat	29
3.4.	Dekorporation von $^{234}\text{Th}$ in Abhängigkeit von der injizierten Thoriummasse	31
3.4.1.	Versuche mit Ca-DTPA	31
3.4.2.	Versuche mit Puchel	32
3.4.3.	Versuche mit Pyran-Copolymer XA 124-177	32
3.5.	Retention und Ausscheidung von $^{234}\text{Th}$ nach Behandlung mit Ca-DTPA in Abhängigkeit von der injizierten Thoriummasse	34

3.6.	Versuche mit Fe <sup>3+</sup> -Sorbitol-Citrat (Jectofer <sup>(R)</sup> )	34
3.6.1.	Serumeisenkonzentration und Eisenbindungs- kapazität bei unbehandelten Tieren und nach Behandlung mit Fe <sup>3+</sup> -Sorbitol-Citrat	34
3.6.2.	Einfluß von Fe <sup>3+</sup> -Sorbitol-Citrat auf die Bindung von <sup>234</sup> Th an Serumproteine	35
3.6.3.	Einfluß von Fe <sup>3+</sup> -Sorbitol-Citrat auf die Retention von <sup>234</sup> Th	36
4.	Diskussion	39
4.1.	Verteilung und Retention von <sup>234</sup> Th nach i.v. Injektion in Abhängigkeit von der injizierten Masse und der chemischen Form	39
4.2.	Wirkung von Ca- und Zn-DTPA nach i.v. Injektion von trägerfreiem <sup>234</sup> Th	42
4.3.	Vergleich der Wirksamkeit von Ca-DTPA mit der anderer Chelatbildner und ihrer Kombination mit Ca-DTPA	47
4.4.	Dekorporation nach i.v. Injektion von <sup>234</sup> Th und <sup>232</sup> Th-Nitrat als Träger	51
4.5.	Dekorporation nach i.m. Injektion von träger- freiem <sup>234</sup> Th	54
4.6.	Einfluß von Eisen auf die Verteilung von <sup>234</sup> Th	56
5.	Zusammenfassung	59
6.	Literaturverzeichnis	61
7.	Tabellen und Abbildungen	73



## 1. Einleitung

Thorium, das auf der Erde etwa dreimal häufiger vorkommt als Uran, ist ein potentieller Kernbrennstoff; seine Verwendung zur Kernenergiegewinnung beruht auf der Reaktion von  $^{232}\text{Th}$  mit Neutronen, wodurch spaltbares  $^{233}\text{U}$  entsteht. Ein speziell hierfür entwickelter Reaktortyp ist der Thorium-Hochtemperaturreaktor (THTR), jedoch kann Thorium prinzipiell auch in anderen Reaktortypen verwendet werden. Ein THTR-Prototyp-Kernkraftwerk befindet sich derzeit in Schmehausen, Kreis Unna, im Bau.

Auch im nichtnuklearen Bereich ist die Verwendung von Thorium, meist in Form von Thoriumdioxid, weit verbreitet. So wird es z.B. als Katalysatorträger und -bestandteil eingesetzt, ist Bestandteil von bestimmten Legierungen und dient als Tiegelmateriale bei der Herstellung von Metallschmelzen.

Natürliches Thorium kommt in einer Vielzahl von Mineralien zusammen mit Uran und den Seltenen Erden vor. Die wichtigsten sind Monazit, Thorit und Thorianit. Größere Lagerstätten befinden sich in Indien, Kanada, Brasilien und den USA.

Die natürlich vorkommenden Isotope unterscheiden sich weitgehend in ihrer Halbwertszeit und somit in ihrer spezifischen Aktivität. Den größten Massenanteil des natürlichen Thoriums stellt das Isotop  $^{232}\text{Th}$  ( $T_{1/2} = 1,4 \times 10^{10}$  Jahre) dar; daneben finden sich  $^{228}\text{Th}$  (entstanden durch radioaktiven Zerfall aus  $^{232}\text{Th}$ ),  $^{231}\text{Th}$  und  $^{227}\text{Th}$  (entstanden aus  $^{235}\text{U}$ ) sowie  $^{234}\text{Th}$  und  $^{230}\text{Th}$  (entstanden aus  $^{238}\text{U}$ ), deren Halbwertszeiten zwischen 25,6 Stunden und  $8 \times 10^4$  Jahren liegen.

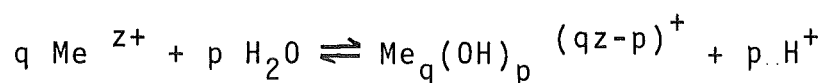
In den folgenden Abschnitten werden, soweit für das Verständnis der durchgeführten Untersuchungen notwendig, chemische Eigenschaften sowie der Kenntnisstand über das biologische Verhalten von Thorium dargestellt und die Zielsetzung der Arbeit erläutert.

### 1.1. Verhalten von Thorium in Lösung

Die Hydrolyse des  $\text{Th}^{4+}$ -Ions ist von großer Bedeutung für das biologische Verhalten von Thorium, da bei gegebenem physiologischem pH-Wert in Abhängigkeit von der Thoriumkonzentration

polymere Hydrolyseprodukte entstehen können, die der Komplexbildung durch endogene Liganden nicht mehr zugänglich sind und daher einem anderen Stoffwechsel folgen als freie Thoriumionen.

Das vierwertige Kation ist die einzige stabile Oxidationsstufe von Thorium in Lösung (Katz und Seaborg 1957). Auf Grund seines hohen Ionenpotentials (definiert als das Verhältnis von Ladung zu Ionenradius) ist  $\text{Th}^{4+}$  wie auch die anderen vierwertigen Actiniden besonders anfällig für eine Komplexbildung durch  $\text{OH}^-$ -Ionen. Die Hydrolyse kann allgemein formuliert werden als



Als Hydrolyseprodukte können prinzipiell die ungeladenen Hydroxide und ein- oder mehrkernige Komplexe entstehen (Hietanen und Sillén 1954). Nach Hietanen (1954) bildet  $\text{Th}^{4+}$  eine Reihe mehrkerniger Komplexe der allgemeinen Formel  $\text{Th}(\text{OH})_3 \text{Th}_n^{(n+4)+}$  mit  $n = 1, 2, 3$  usw., die kettenförmig aufgebaut sind.

Abhängig ist die Hydrolyse von dem pH-Wert, der Thoriumkonzentration und der Anwesenheit anderer, mit  $\text{OH}^-$  konkurrierender Anionen. Die Bildung von Hydrolyseprodukten kann durch extrem hohe  $\text{H}^+$ -Ionenkonzentration verhindert oder zumindest zurückgedrängt werden. Bei einer  $\text{Th}^{4+}$ -Ionenkonzentration zwischen  $2,5 \times 10^{-4}$  und  $1,5 \times 10^{-2}$  molar findet unterhalb pH 3 keine Hydrolyse statt (Kraus und Holmberg 1954).

## 1.2. Biologisches Verhalten und Wirkung von Thorium

Grundsätzlich muß unterschieden werden zwischen dem biologischen Verhalten von sehr kleinen, praktisch unwägbaren Thoriummassen und dem Verhalten nach Inkorporation von Thorium im mg- oder g-Bereich.

Tab. 1 und Tab. 2 zeigen eine Zusammenstellung der Ergebnisse von Untersuchungen zur Verteilung und Retention von Thorium bei der Ratte. Nach i.v. Injektion von trägerfreiem Thorium können bei der Ratte bis 74 % der injizierten Dosis in das Skelett und weniger als 3 % in die Leber aufgenommen werden (Catsch und Tocchini-Valentini 1961). Jedoch treten, wie aus Tab. 1 hervorgeht, in Abhängigkeit von der spezifischen Aktivität des Thoriumisotops und der chemischen Form in der es inkorporiert wird,

erhebliche Unterschiede in der relativen Verteilung zwischen Skelett und Leber auf.

Ähnlich wie bei der Ratte wurde auch bei Hunden nach Injektion von trägerfreiem  $^{228}\text{Th}$  eine hohe Aufnahme in das Skelett und eine sehr geringe Aufnahme in die Leber festgestellt. Im Unterschied zum Hund wird Thorium aus der Leber der Ratte jedoch rasch ausgeschieden. Dagegen verläuft die Ausscheidung von Thorium aus dem Skelett bei beiden Spezies sehr langsam (Stover et al. 1960, Hamilton 1948).

Nach i.v. Injektion größerer Mengen von Thorium (mg-Bereich) ist die Aufnahme in die Leber drastisch erhöht (bis 70 % der injizierten Dosis), während nur sehr wenig in das Skelett aufgenommen wird (Tab. 1).

Die Absorption von Thorium von der Injektionsstelle nach i.m. Injektion hängt ebenfalls von der Masse injizierten Thoriums ab (Tab. 2). Während trägerfreies Thorium fast vollständig resorbiert wird (Hamilton et al. 1954), bildet sich nach Injektion größerer Mengen von Thorium ein praktisch nicht resorbierbares Depot (Scott et al. 1952).

Über die Mikrodistribution von Thorium ist kaum etwas bekannt, die subzelluläre Verteilung ist völlig ungeklärt. Hamilton (1948) fand, daß die Mikroverteilung von Thorium im Knochen der von Plutonium sehr ähnlich ist: Ablagerung hauptsächlich an den Knochenoberflächen (Endost, Periost) und im trabekulären Bereich. In vitro Untersuchungen der Bindung von Thorium an Bestandteile des Knochens (Chipperfield und Taylor 1972) zeigen, daß Thorium ebenso wie Plutonium, Americium und Curium an verschiedene aus dem Knochen isolierte Glycoproteine gebunden wird, wobei die Stärke der Bindung jeweils für Thorium am größten ist. Ebenso weisen sie in vitro eine stärkere Bindung von Thorium als von Plutonium an menschliches Transferrin nach.

Entsprechend dem unterschiedlichen Verteilungsmuster von Thorium in Abhängigkeit von der inkorporierten Masse treten unterschiedliche pathologische Veränderungen auf.

So wurden nach Injektion von trägerfreiem  $^{228}\text{Th}$ -Citrat bei Hunden spontane Frakturen und als Spätfolge in Abhängigkeit von der Dosis Osteosarkome festgestellt (Dougherty et al. 1962). Mays et al. (1969) zeigen, daß die relative biologische Wirksamkeit von  $^{228}\text{Th}$  in Bezug auf die Erzeugung von Knochentumoren beim Hund 8mal größer ist als die von  $^{226}\text{Ra}$ . Nach Injektion von  $^{228}\text{Th}$  in einem Dosisbereich von  $0,005 - 1,0 \mu\text{Ci}\cdot\text{kg}^{-1}$  treten bei Hunden jedoch keine strahlenbedingten Tumore der weichen Gewebe auf (Taylor et al. 1969).

Ein besonderes Beispiel für die biologische Wirkung von Thorium nach Inkorporation größerer Massen stellen die durch Thorotrast hervorgerufenen pathologischen Veränderungen dar. Unter dem Namen Thorotrast wurde 1928 eine kolloidale Lösung mit 24 - 26 % Thoriumdioxid ( $\text{ThO}_2$ ) und 25 % Glucose als Stabilisator als Röntgenkontrastmittel auf den Markt gebracht. Der spezifische Thoriumgehalt der Lösung betrug  $0,19 - 0,21 \text{ g} \cdot \text{ml}^{-1}$  (Kaul 1965). Die wichtigsten Anwendungsgebiete für Thorotrast in der klinischen Diagnostik waren die Hepatolienographie, die Angiographie und die retrograde Pyelographie. Dazu wurden 15 - 100 ml Thorotrast intravasal appliziert bzw. mittels eines Katheters instilliert. 95 % des intravasal injizierten Thorotrast werden im Organismus retiniert und in den zum Reticulo-Endothelialen-System (RES) gehörenden Organen gespeichert. Bei einem "Standard Thorotrast Patienten" werden 59 % in der Leber, 26,5 % in der Milz und 9,3 % im Knochenmark abgelagert (van Kaick et al. 1978).

1968 wurde mit der Erhebung der mit Thorotrast behandelten Patienten begonnen, mit dem Ziel, die durch Thorotrast hervorgerufenen Spätschäden zu ermitteln (Deutsche Thorotrast Studie). Nach der Auswertung der Todesursachen der zu Beginn der Erhebung bereits verstorbenen Thorotrastpatienten ist das Auftreten primärer Lebertumore und myeloischer Leukämie 52 bzw. 11,5 mal häufiger als in der Kontrollgruppe. Die kürzeste Latenzzeit für das Auftreten von Lebertumoren und myeloischer Leukämie war 15 bzw. 5 Jahre; 35 % der Lebertumore entwickelten sich in einer zirrhotischen Leber. In der seit 1968 klinisch und radiologisch untersuchten Gruppe von 851 Thorotrastpatienten und 647 Kontrollpatienten sind in dem Zeitraum seit der ersten Untersuchung

260 Thorotrastpatienten und 70 Kontrollpatienten verstorben. Bei 72 Thorotrastpatienten war ein primärer Lebertumor die Todesursache, dagegen trat in der Kontrollgruppe kein Lebertumor auf. Ähnlich wie bei der Gruppe der nicht klinisch untersuchten Patienten entwickelten sich 36 % der Lebertumore in einer zirrhotischen Leber (van Kaick et al. 1978).

### 1.3. Dekorporation von Thorium

Eine ausführliche Darstellung der theoretischen Grundlagen der Komplexierung radioaktiver und stabiler Metallionen sowie der Anwendungsmöglichkeiten in der Therapie ist bei Catsch (1968) zu finden. Volf (1978) gibt einen umfassenden Überblick über die Behandlung inkorporierter Transurane im Tierversuch und beim Menschen. In Tab. 3 sind Ergebnisse bisher durchgeführter Untersuchungen zur Dekorporation von Thorium bei der Ratte zusammengestellt.

Die Untersuchungen von Catsch und Tocchini-Valentini (1961) und Fried und Schubert (1961) mit Polyaminopolycarbonsäuren sind direkt vergleichbar, da sowohl gleiche Thoriumisotope und chemische Verbindungen als auch gleiche Thoriummassen inkorporiert wurden. Dabei zeigt sich, daß der Thoriumgehalt der Organe nach Injektion von 0,5 mg Thoriumnitrat durch die Chelatbehandlung weniger gesenkt wird als nach Injektion von trägerfreiem Thorium und bei letzterem deutlich abhängt vom Zeitpunkt der Chelatapplikation. Außerdem ist die Wirkung der Polyaminopolycarbonsäuren auf die Retention von Thorium in der Leber nach Injektion von trägerfreiem  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat geringer als nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Citrat. Die größte Wirksamkeit zeigen TTHA (Triäthylentetraaminhexaessigsäure) und DTPA (Diäthylentriaminpentaessigsäure).

Nach Taylor (1967) wird der Thoriumgehalt des Skeletts und der Leber durch DFOA (Desferrioxamin), einer zur Komplexierung von Eisen in der Humanmedizin verwendeten Substanz, weniger gesenkt als durch eine äquimolare Dosis von DTPA.

#### 1.4. Zielsetzung der Arbeit

Auf Grund der Radiotoxizität stellt jeder Umgang mit Thorium, der die Möglichkeit einer Inkorporation bietet, ein biologisches Risiko dar. Zur Erfassung dieses Risikos ist es notwendig, Parameter, die das biologische Verhalten von Thorium beeinflussen, zu untersuchen und darüber hinaus Therapieformen zu entwickeln, um eventuell inkorporiertes Thorium wieder aus dem Organismus zu entfernen.

Daher wurden für die vorliegende Arbeit schwerpunktmäßig drei Ziele festgesetzt:

- Untersuchung des biologischen Verhaltens von Thorium in Abhängigkeit von der inkorporierten Masse, der chemischen Form und dem Inkorporationsweg.
- Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen Eisenstoffwechsel und biologischem Verhalten von Thorium.
- Quantifizierung als wirksam bekannter therapeutischer Maßnahmen zur Dekorporation von Thorium und Untersuchung neuer Möglichkeiten der Therapie.

Der Einfluß der inkorporierten Masse auf das biologische Verhalten von Thorium sollte bestimmt werden durch Verwendung von zwei Thoriumisotopen mit unterschiedlicher spezifischer Aktivität. Gewählt wurden  $^{234}\text{Th}$ , spezifische Aktivität  $8,58 \times 10^{14} \text{ Bq} \cdot \text{g}^{-1}$  ( $2,32 \times 10^4 \text{ Ci} \cdot \text{g}^{-1}$ ) und  $^{232}\text{Th}$ , spezifische Aktivität  $4,12 \times 10^3 \text{ Bq} \cdot \text{g}^{-1}$  ( $1,11 \times 10^{-7} \text{ Ci} \cdot \text{g}^{-1}$ ).  $^{234}\text{Th}$  sollte entweder allein (trägerfrei) oder zusammen mit unterschiedlichen Massen  $^{232}\text{Th}$  als Träger i.v. injiziert werden.

Durch Verwendung von zwei verschiedenen chemischen Formen - Thoriumcitrat und Thoriumnitrat - sollte geklärt werden, ob Thoriumcitrat als ein Modell für das ins Blut resorbierte Thorium angesehen werden kann oder ob Thoriumnitrat, eine in der Praxis genutzte chemische Verbindung des Thorium, ein anderes biologisches Verhalten zeigt.

Da die kontaminierte Stichverletzung einen möglichen Eintrittsweg für Radionuklide in den Organismus darstellt, sollte das biologische Verhalten von Thorium auch nach i.m. Injektion untersucht werden.

Die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen Eisenstoffwechsel und biologischem Verhalten von Thorium gründet sich auf die Tatsache, daß Thorium *in vitro* eine hohe Affinität zu Transferrin, dem Eisentransportprotein zeigt (Chipperfield und Taylor 1972). Es war daher zu klären, ob Thorium auch *in vivo* an Transferrin gebunden wird. Darüber hinaus sollte im Fall einer Bestätigung dieser Frage der Einfluß des Serumeisengehalts auf die Bindung von Thorium an Transferrin und die Bedeutung dieser Bindung für die Verteilung von Thorium in die Organe untersucht werden.

Zur Dekorporierbarkeit von Thorium war bekannt, daß Ca-DTPA, das Mittel der Wahl zur Dekorporation von Actiniden, auch die Retention von Thorium verringert. Daher war ein Hauptziel der Untersuchungen, die bisher fehlende quantitative Charakteristik der Dosis- und Zeitwirkungsbeziehung für Ca-DTPA zu geben; diese Untersuchungen sollten auch auf das im Vergleich zu Ca-DTPA weniger toxische Zn-DTPA, über dessen Wirksamkeit zur Dekorporation von Thorium noch nichts bekannt war, ausgedehnt werden. Darüber hinaus sollten andere Chelatbildner auf ihre Wirksamkeit zur Dekorporation von Thorium getestet werden, insbesondere ein am National Radiological Protection Board, Harwell (England) synthetisiertes lipophiles Derivat der DTPA, genannt Puchel, das beim Hamster eine zehnmal höhere Plutoniumausscheidung bewirkt als Ca-DTPA (Bulman et al. 1977).

Da aus *in vitro* Untersuchungen hervorgeht, daß die Kombination von zwei Chelatbildnern mit unterschiedlicher Anzahl von Ligandenatomen zur Bildung von ternären Komplexen mit Thorium führt, die stabiler sind als die binären Komplexe (Carey et al. 1964; Sathe et al. 1968), schien auch die Überprüfung der Wirksamkeit solcher gemischter Chelatkomplexe *in vivo* angebracht.

Ausgehend von der Tatsache, daß nach Inkorporation größerer Massen von Thorium die durch Hydrolysereaktionen entstandenen Aggregate durch DTPA nur wenig zu beeinflussen sind (Catsch und Tocchini-Valentini 1961; Fried und Schubert 1961), sollte neben der Verwendung von DTPA auch die Wirkung von Pyran-Copolymer XA 124-177, das die Funktion des Reticuloendothelialen Systems beeinflusst, untersucht werden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten drei bis vier Monate alte weibliche Albinoratten des Heiligenberg Stammes mit einem Körpergewicht von  $200 \pm 15$  g. Die Ratten wurden in Gruppen von drei bis sechs Tieren gehalten und hatten, außer bei den Stoffwechselversuchen in Immobilisierungskäfigen, freien Zugang zu Futter (Altromin<sup>(R)</sup> Standarddiät) und Wasser.

Alle Injektionen von Radionuklidlösungen erfolgten unter Äthernarkose entweder intravenös (i.v.) in eine freipräparierte Schwanzvene oder intramuskulär (i.m.) in die dorsale depilierte Fläche des linken Oberschenkels. Um eine konstante Einstichtiefe von 4 mm zu gewährleisten, wurde ein Kunststoffschlauch über die Kanüle gestülpt (Volf 1974).

Lösungen von Chelatbildnern wurden subcutan (s.c.) ohne Narkose oder intraperitoneal (i.p.) in Äthernarkose injiziert. Die Injektion von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat erfolgte s.c. oder i.m., die von Pyran-Copolymer XA 124-177 i.v..

Die Sektion erfolgte ebenfalls unter Äthernarkose und wurde durch Öffnen der großen Abdominalgefäße eingeleitet.

### 2.2. Radionuklide

#### 2.2.1. $^{234}\text{Th}$ und $^{232}\text{Th}$

##### 2.2.1.1. Abtrennung des $^{234}\text{Th}$ von $^{238}\text{U}$

$^{234}\text{Th}$  wurde von Uranyl-nitrat-hexahydrat durch Extraktion mit Diäthyläther und anschließendem Ionenaustausch abgetrennt (Heinrich 1968; Heinrich et al. 1980).

Das Verfahren beruht darauf, daß kristallwasserhaltiges Uranyl-nitrat in wassergesättigtem Diäthyläther verhältnismäßig leicht löslich ist. Die aus dem Solvatkomplex verdrängten Wassermoleküle bilden die wässrige Phase des Extraktionssystems, die das  $^{234}\text{Th}$  enthält. Zur vollständigen Abtrennung wird das in der wässrigen Phase verbliebene Uran mittels Salzsäure in einen



anionischen Chlorokomplex überführt und auf einem Anionenaustauscher gebunden.  $^{234}\text{Th}$  erscheint im Eluat.

#### Vorbereitung und Durchführung:

In eine 20 x 2 cm Ionenaustauschersäule wurde der Anionenaustauscher Dowex 1 x 8, 50-100 mesh (Serva) mit 9,6 n HCl ungefähr 18 cm hoch eingeschlämmt.

Pro Trennung wurden 50 g  $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  (Merck) in 300 ml wassergesättigtem Diäthyläther gelöst, die wässrige Phase abgetrennt und weitere zweimal mit je 130 ml wassergesättigtem Diäthyläther ausgeschüttelt. Anschließend wurde die wässrige Phase in 20 ml 9,6 n HCl aufgenommen und auf der Säule adsorbiert. Die Elution des  $^{234}\text{Th}$  erfolgte mit ungefähr 80 ml 9,6 n HCl ( $\sim 15$  Tropfen/Min.). Nach Überprüfung der Uranfreiheit mittels  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  - bei Anwesenheit von Uran entsteht eine bräunliche Färbung durch  $(\text{UO}_2)_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  - wurde das Eluat auf einem Sandbad bis fast zur Trockne eingedampft und in 0,1 n  $\text{HNO}_3$  aufgenommen.

Die theoretische Ausbeute aus 50 g  $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  beträgt rund  $2,8 \times 10^5$  Bq (7,5  $\mu\text{Ci}$ )  $^{234}\text{Th}$ -Aktivität; erreicht wurden Ausbeuten von  $> 90$  %.

Die radiochemische Reinheit der Lösung wurde durch Aufnahme eines  $\gamma$ -Spektrums bestätigt.

Das an den Ionenaustauscher gebundene Uran kann durch mehrmaliges Waschen mit Wasser wieder entfernt werden.

#### 2.2.1.2. Herstellung der Injektionslösungen mit $^{234}\text{Th}$

Für jeden Versuch wurde das  $^{234}\text{Th}$  von Uranylinitrathexahydrat frisch abgetrennt und innerhalb von 20 Stunden zur Injektion verwendet.

Die Injektion erfolgte entweder in Form der nach Aufnahme des Trockenrückstandes mit 0,1 n  $\text{HNO}_3$  erhaltenen Lösung, als  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat, oder als  $^{234}\text{Th}$ -Citrat. Die  $^{234}\text{Th}$ -Citrat-Lösung wurde entsprechend der für Plutoniumcitrat beschriebenen Methode (Popplewell et al. 1971) hergestellt: der in 0,5 ml 0,1 n  $\text{HNO}_3$  aufgenommene Trockenrückstand und 0,5 ml einer 2 % tri-Natriumcitratlösung werden zu dem benötigten Volumen einer 1 % tri-

Natriumcitratlösung pipettiert und der pH-Wert durch Zugabe von festem  $\text{NaHCO}_3$  auf pH 7 erhöht. Nach ca. 16 Stunden wird die Lösung durch ein Membranfilter (Millipore<sup>(R)</sup>, 25 nm Porenweite) filtriert. Der pH-Wert der Lösung ist während dieser Zeit auf pH 7,5 - 8,0 angestiegen.

Jedem Tier wurden  $5,6 \times 10^3 - 1,1 \times 10^4$  Bq (0,15 - 0,30  $\mu\text{Ci}$ )  $^{234}\text{Th}$  in 0,25 ml i.v. oder etwa  $2,8 \times 10^4$  Bq (0,75  $\mu\text{Ci}$ )  $^{234}\text{Th}$  in 0,05 ml i.m. injiziert.

#### 2.2.1.3. Herstellung der Injektionslösungen mit $^{234}\text{Th}$ und $^{232}\text{Th}$

Festes  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat wurde von Radiochemical Centre Amersham, England, bezogen. Zur Herstellung von Injektionslösungen mit  $^{234}\text{Th}$  und  $^{232}\text{Th}$  wurde  $^{234}\text{Th}$ , wie unter 2.2.1.1. beschrieben, von Uranyl-nitrat-hexahydrat abgetrennt und in 0,1 n  $\text{HNO}_3$  aufgenommen. Die benötigte Menge  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat wurde in 0,1 n  $\text{HNO}_3$  gelöst und unmittelbar vor der Injektion zu dem erforderlichen Volumen an  $^{234}\text{Th}$ -Nitratlösung hinzugegeben.

Jedem Tier wurden  $5,6 \times 10^3 - 1,1 \times 10^4$  Bq (0,15 - 0,30  $\mu\text{Ci}$ )  $^{234}\text{Th}$  und  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat in Mengen zwischen  $0,01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  und  $10,0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  Körpergewicht in 0,25 ml i.v. injiziert.

#### 2.2.2. $^{59}\text{Fe}$

Die  $^{59}\text{Fe}$ -Stammlösung (0,1 n HCl) wurde von Radiochemical Center Amersham, England, bezogen. Sie hatte zum Zeitpunkt der Lieferung eine Aktivität von  $1 \text{ mCi} \cdot \text{ml}^{-1}$  (spezifische Aktivität  $420 \text{ mCi} \cdot \text{mMol}^{-1} \text{ Fe}$ ). Zur Injektion wurden 50  $\mu\text{l}$  Stammlösung ad 10 ml mit 0,1 n HCl verdünnt und davon 0,25 ml i.v. injiziert. Dies entsprach auf Grund des radioaktiven Zerfalls ( $T_{1/2} = 45$  Tage) zum Zeitpunkt der Injektion einer Aktivität von etwa  $5,6 \times 10^3$  Bq (0,15  $\mu\text{Ci}$ ).

## 2.3. Bestimmung der Radioaktivität

### 2.3.1. Bestimmung der Radioaktivität in Organproben und Säuleneeluaten

Die Messung der  $\gamma$ -Strahlung von  $^{234}\text{Th}$  und  $^{59}\text{Fe}$  erfolgte in einem Scintillations-Spektrometer (GAMMA 8000 Beckman<sup>(R)</sup>) mit einem NaJ(Tl)-Bohrlochkristall als Detektor. Für die 63 keV und 91 keV  $\gamma$ -Strahlen des  $^{234}\text{Th}$ , die eine Emissionswahrscheinlichkeit von 5,7 % bzw. 6,7 % haben, betrug die Meßeffektivität  $\sim 60$  %.

Der Fehler der Messung ( $\pm \sigma$  (%) =  $\pm 100/\sqrt{N}$ ) lag im allgemeinen unter 2,5 %. Bei sehr schwachen Proben betrug er maximal 5 %. Dies war jedoch nur bei einer geringen Anzahl von Messungen der Fall.

Weiche Organe, wie Leber, Milz, Nieren und Lunge wurden im ganzen gemessen. Ebenso wurde mit 6- und 24-stündlich gesammeltem Urin und Faeces sowie den einzelnen Fraktionen der Eluate von Gel-filtration und Ionenaustauschchromatographie verfahren.

Zur Bestimmung der Aktivität in Blut und Plasma wurden 1 - 2 ml Proben gemessen. Für das gesamte Blutvolumen wurden  $65 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$  Körpergewicht (Baker et al. 1980) und für das gesamte Plasmavolumen 55 % des Blutvolumens (Volf 1973) angenommen. Die Bestimmung der Retention von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett erfolgte durch Messung der Aktivität eines Femurs und Multiplikation des Wertes mit dem Faktor 18. Dieser Skelettfaktor ist der Quotient aus dem  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt im gesamten Skelett und dem  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt eines Femurs. Er wurde in gesonderten Versuchen nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat und  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 0,1 mg  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat bestimmt (Tab. 4 ).

Zur Bestimmung der Retention von  $^{234}\text{Th}$  an der Injektionsstelle nach i.m. Injektion wurde die Differenz gebildet aus der gemessenen Radioaktivität des gesamten Oberschenkels mit der Injektionsstelle und der des anderen Femurs.

Als Standard diente bei allen Messungen jeweils eine Dosis der entsprechenden Injektionslösung in 10 ml 0,1 n  $\text{HNO}_3$ .

### 2.3.2. Ganzkörpermessung

Die Bestimmung der Ganzkörperretention von  $^{234}\text{Th}$  in lebenden Ratten erfolgte mittels eines mit zwei  $12,5 \times 7,5 \text{ cm NaJ(Tl)}$ -Kristallen ausgestatteten Kleintier-Ganzkörperzählers (Fa. Berthold). Die Meßeffektivität betrug ca. 15 % für  $^{234}\text{Th}$ . Die Tiere wurden in  $12 \times 6 \text{ cm}$  Plexiglasdosen gemessen. Als Standard diente der Wert der ersten Messung, die ca. 15 Minuten nach der Radionuklidinjektion und dem völligen Erwachen des Tieres aus der Narkose durchgeführt wurde. Die Wartezeit war notwendig, um gleiche Geometriebedingungen zu den späteren Messungen zu schaffen.

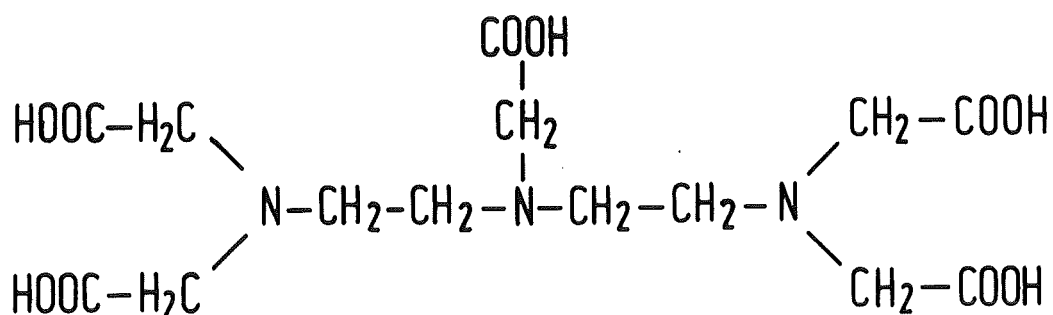
### 2.4. Stoffwechselversuche

Zur Bestimmung der Ausscheidung von  $^{234}\text{Th}$  wurden spezielle Käfige benutzt, die ein getrenntes Auffangen von Urin und Faeces ermöglichen. Für Versuche, in denen die Ausscheidungen bis 6 Stunden nach der i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$  gesammelt wurden, wurde der Immobilisierungskäfig nach Volf und Mohr (1971) verwendet.

Für Versuche, die das Sammeln von Urin und Faeces über einen Zeitraum von 3 Tagen erforderten, dienten Käfige, die den Tieren Bewegungsfreiheit und Zugang zu Futter und Wasser ermöglichen (Nigrović und Mohr 1966).

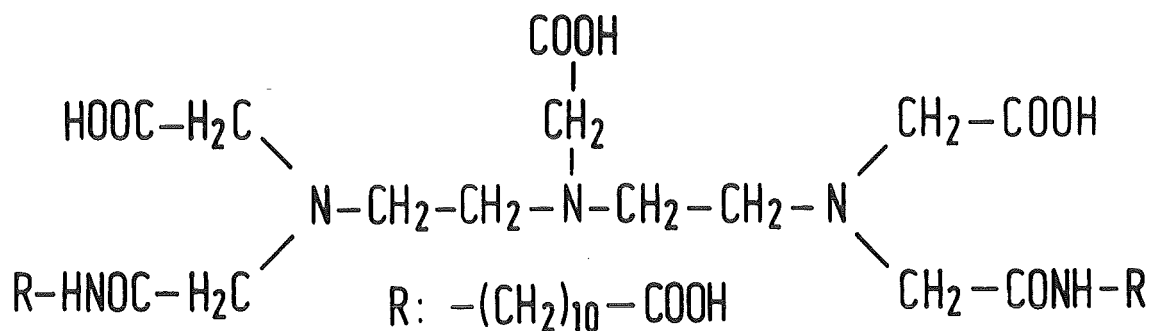
### 2.5. Versuche mit Chelatbildnern

#### 2.5.1. Chelatbildner



Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA)

Die Calcium- und Zinkchelate der Diäthylentriaminpentaessigsäure  $\text{Na}_3[\text{Ca-DTPA}]$  und  $\text{Na}_3[\text{Zn-DTPA}]$ , im weiteren als Ca- bzw. Zn-DTPA bezeichnet, wurden aus  $\text{H}_5\text{DTPA}$  (Fluka),  $\text{CaCl}_2$  bzw.  $\text{ZnO}$  (Merck) und  $\text{NaOH}$  als 0,2 M Stammlösung (pH 7,4) hergestellt. Verwendet wurden die Stammlösung und Verdünnungen in Konzentrationen zwischen  $6 \mu\text{Mol}\cdot\text{ml}^{-1}$  und  $60 \mu\text{Mol}\cdot\text{ml}^{-1}$ .

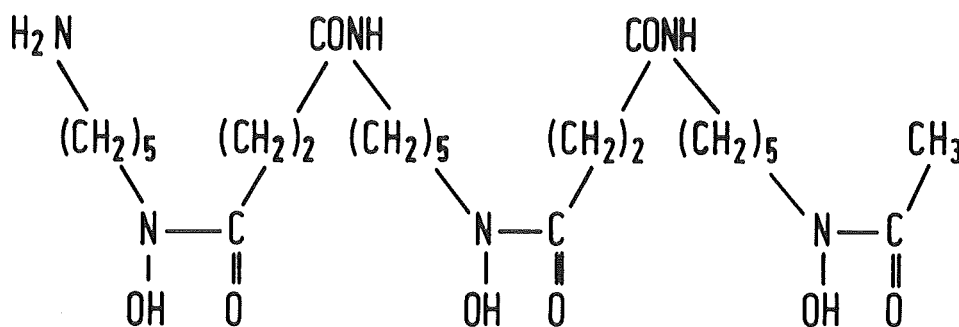


### Puchel

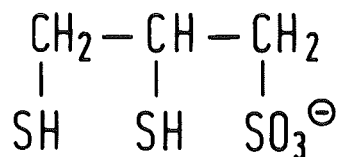
Puchel ist das Kürzel für ein am National Radiological Protection Board, Harwell, England, synthetisiertes lipophiles Derivat der DTPA, das zur Dekorporation von Plutonium (Pu-chelator) erprobt wurde.

Das Calciumchelate von Puchel  $\text{Na}_3[\text{Ca-Puchel}]$ , kurz Ca-Puchel genannt, wurde aus  $\text{Na}_5\text{Puchel}$ ,  $\text{CaCl}_2$  und  $\text{NaOH}$  in einer Konzentration von  $20 \mu\text{Mol}\cdot\text{ml}^{-1}$  (pH 7,4) für jeden Versuch frisch hergestellt.

Von Desferrioxamin-B-methansulfonat (DFOA, Desferal<sup>(R)</sup> Ciba Geigy) und Natrium-2,3-dimercaptopropan-1-sulfonat (DMPS, Dimaval<sup>(R)</sup> Heyl) wurden wässrige Lösungen in einer Konzentration von  $20 \mu\text{Mol}\cdot\text{ml}^{-1}$  hergestellt.

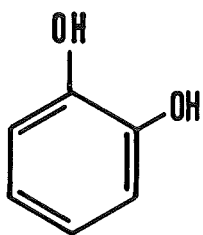


### Desferrioxamin B (DFOA)

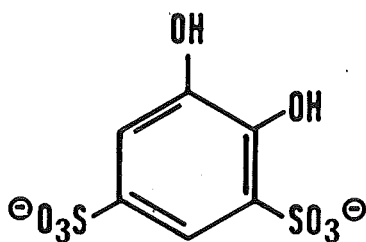


### Dimercaptopropansulfonat (DMPS)

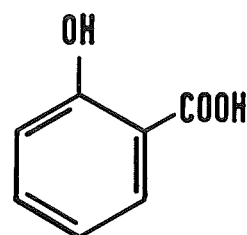
Wässrige Lösungen in Konzentrationen von  $20 \mu\text{Mol}\cdot\text{ml}^{-1}$  und  $40 \mu\text{Mol}\cdot\text{ml}^{-1}$  wurden von 1,2-Dihydroxybenzol (Brenzkatechin, Catechol), Dinatrium-1,2-dihydroxybenzol-3,5-disulfonat (Tiron) und Natriumsalicylat hergestellt.



1, 2-Dihydroxybenzol



1, 2-Dihydroxybenzol-  
3,5-disulfonat



Salicylsäure

Kombinationen von Ca-DTPA mit einem anderen Chelatbildner wurden unmittelbar vor der Injektion durch Mischen zweier Aliquots entsprechender Konzentrationen hergestellt.

Alle Injektionen von Chelatbildnern erfolgten in einer Dosierung von  $1 \text{ ml}\cdot 200 \text{ g}^{-1}$  Körpergewicht.

#### 2.5.2. Behandlungsschemata

Die Applikation von Chelatbildnern erfolgte nach vier verschiedenen Behandlungsmustern (Abb. 1):

- Soforttherapie: einmalige i.p. Injektion sofort nach der i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ ,
- Spättherapie: einmalige s.c. Injektion 4 Tage nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ ,

- wiederholte Therapie: insgesamt fünf Injektionen; beginnend i.p. sofort nach der  $^{234}\text{Th}$ -Injektion und weiter s.c. bis 4 Tage danach jeweils einmal pro Tag.

Die Sektion erfolgte jeweils 7 Tage nach der ersten Chelatapplikation.

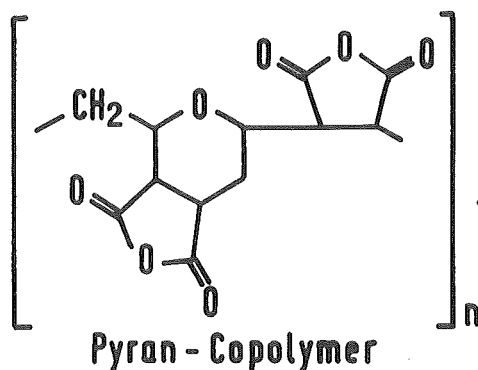
- Langzeittherapie: insgesamt 8 s.c. Injektionen; beginnend 4 Tage nach der  $^{234}\text{Th}$ -Injektion und weiter jeweils 2 Injektionen pro Woche. Die Sektion erfolgte 32 Tage nach der  $^{234}\text{Th}$ -Injektion.

Eine Ausnahme bildeten Versuche, in denen  $^{234}\text{Th}$  i.m. injiziert wurde. Hier erfolgte die erste Chelatapplikation 1 Stunde nach der  $^{234}\text{Th}$ -Injektion, ansonsten wurde wie unter Soforttherapie bzw. wiederholter Therapie aufgeführt verfahren.

Kontrolltiere erhielten physiologische Kochsalzlösung in entsprechender Weise.

## 2.6. Versuche mit Pyran-Copolymer XA 124-177

Pyran Copolymer ist ein Kondensationsprodukt aus Divinyläther und Maleinsäureanhydrid, das von Hercules Inc., Research Center, Wilmington, USA, synthetisiert wurde.



Ausgehend von einer wässrigen Stammlösung mit einer Konzentration von  $20 \text{ mg Pyran-Copolymer} \cdot \text{ml}^{-1}$  (pH 7,2) wurden die erforderlichen Verdünnungen hergestellt. Pyran-Copolymer wurde in Dosierungen zwischen  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  und  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  intravenös injiziert ( $0,5 \text{ ml} \cdot 200 \text{ g}^{-1}$  Körpergewicht).

Die Behandlungsschemata sind in Abb. 2 dargestellt. Bei gleichzeitiger Applikation von Pyran-Copolymer und Ca-DTPA an einem Tag erfolgte zuerst die i.v. Injektion von Pyran-Copolymer, dann die s.c. Injektion von Ca-DTPA.

### 2.7. Versuche mit Fe<sup>3+</sup>-Sorbitol-Citrat (Jectofer<sup>(R)</sup>)

Jectofer<sup>(R)</sup> (Astra Chemicals, Wedel) ist die wässrige Lösung eines neutralen Eisen(III)-Sorbitol-Citrat-Komplexes (MG ~ 5000), entsprechend 50 mg Fe<sup>3+</sup>·ml<sup>-1</sup>.

#### 2.7.1. Behandlungsschemata

Fe<sup>3+</sup>-Sorbitol-Citrat wurde in Dosierungen zwischen 1 mg Fe<sup>3+</sup>·kg<sup>-1</sup> und 25 mg Fe<sup>3+</sup>·kg<sup>-1</sup> Körpergewicht s.c. oder i.m. (1 ml bzw. 0,1 ml·200 g<sup>-1</sup> Körpergewicht) injiziert. Wenn erforderlich, wurde Jectofer<sup>(R)</sup> mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Zur Bestimmung des Einflusses von Fe<sup>3+</sup>-Sorbitol-Citrat auf die Retention von <sup>234</sup>Th wurden folgende Parameter untersucht:

- Art und Anzahl der Fe<sup>3+</sup>-Sorbitol-Citrat-Applikationen: 25 mg Fe<sup>3+</sup>·kg<sup>-1</sup> wurden ein- und fünfmal s.c. und i.m. injiziert (siehe Abb. 1 Soforttherapie und wiederholte Therapie).
- Fe<sup>3+</sup>-Sorbitol-Citrat-Dosis: 1 mg Fe<sup>3+</sup> bis 25 mg Fe<sup>3+</sup>·kg<sup>-1</sup> wurden sofort nach der <sup>234</sup>Th-Injektion s.c. injiziert.
- Zeitpunkt der Fe<sup>3+</sup>-Sorbitol-Citrat-Applikation: 25 mg Fe<sup>3+</sup>·kg<sup>-1</sup> wurden zwischen 12 Stunden vor und 24 Stunden nach der <sup>234</sup>Th-Injektion s.c. injiziert.
- Synergismus von Fe<sup>3+</sup>-Sorbitol-Citrat und Ca-DTPA: 25 mg Fe<sup>3+</sup>·kg<sup>-1</sup> wurden 1 Stunde vor der <sup>234</sup>Th-Injektion, Ca-DTPA sofort oder 4 Tage nach der <sup>234</sup>Th-Injektion s.c. injiziert.

Bei allen Versuchen erfolgte die Sektion 7 Tage nach i.v. Injektion von <sup>234</sup>Th.

#### 2.7.2. Bestimmung der Serumeisenkonzentration

Die Serumeisenkonzentration wurde bei nicht mit Eisen behandelten Tieren und nach einmaliger s.c. Injektion von Fe<sup>3+</sup>-Sorbitol-Citrat (1 mg Fe<sup>3+</sup>·kg<sup>-1</sup> und 25 mg Fe<sup>3+</sup>·kg<sup>-1</sup>) bestimmt.



Dazu wurden zwei verschiedene Testsätze der Firma Roche, Grenzach, verwendet:

- Roche Eisen-Test (Art. Nr. 1006): Das an Transferrin gebundene Eisen wird mit dem anionischen Detergens Teepol<sup>(R)</sup> abgespalten, mit Natriumdithionit zu  $\text{Fe}^{2+}$  reduziert und mit Bathophenanthrolindisulfonat in einen orangeroten Komplex übergeführt, dessen Farbintensität proportional der Eisenkonzentration ist (Lauber 1965).
- Roche Eisen-Test (Art. Nr. 1059): An Transferrin gebundenes Eisen wird mit Guanidinchlorid abgespalten und mit Ascorbinsäure zu  $\text{Fe}^{2+}$  reduziert.  $\text{Fe}^{2+}$  bildet mit FerroZine<sup>(R)</sup>-[3-(2-Pyridyl)-5,6-bis(4-sulfophenyl)-1,2,4-triazin Dinatriumsalz]-einen rotvioletten Komplex, dessen Farbintensität der Eisenkonzentration proportional ist (Stookey 1970; Williams et al. 1977; Eisenwiener et al. 1979).

Zur Bestimmung des Verlaufs der Serumeisenkonzentration nach Eisenbehandlung wurde den Tieren zu verschiedenen Zeitpunkten, beginnend 1 Stunde nach s.c. Injektion von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat ( $1 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$  bzw.  $25 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) Blut entnommen und im Serum die Bestimmung der Eisenkonzentration, wie oben angegeben, durchgeführt.

### 2.7.3. Bestimmung der latenten und totalen Eisenbindungskapazität (EBK latent und EBK total)

Die Bestimmung der EBK latent erfolgte mit Merckotest<sup>(R)</sup> Eisenbindungskapazität (Merck, Darmstadt). Transferrin wird durch einen definierten Überschuß an Eisen abgesättigt. Das nichtgebundene Eisen wird mit Natriumhydrogensulfit reduziert, mit Bathophenanthrolindisulfonat in einen roten Komplex übergeführt und photometrisch bei 535 nm bestimmt. Die Differenz zwischen zugegebenem und nichtgebundenem Eisen ergibt die EBK latent (Schade et al. 1954).

Zur Bestimmung der EBK total wurde der Testsatz Eisenbindungskapazität Roche (Roche, Grenzach) verwendet:

Transferrin wird mit überschüssigem Eisen abgesättigt, nichtgebundenes Eisen mit basischem Magnesiumcarbonat gefällt und im Überstand das transferringebundene Eisen (EBK total) entsprechend

der in 2.7.2. beschriebenen Bestimmung der Serumeisenkonzentration ermittelt.

Aus Serum-Eisen + EBK latent = EBK total kann nach Bestimmung zweier Parameter der dritte berechnet werden.

## 2.8. Untersuchungen zur Bindung von Thorium an Serumproteine

### 2.8.1. Versuchsschema

Die Bindung von Thorium an Serumproteine wurde mittels Gelfiltration und Ionenaustauschchromatographie untersucht (Peter und Lehmann 1981). Hierzu wurde den Tieren  $^{59}\text{Fe}$ -Chlorid,  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat oder  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat +  $0,1 \text{ mg } ^{232}\text{Th}$ -Nitrat  $\cdot \text{kg}^{-1}$  i.v. injiziert ( $3,7 \times 10^3 - 7,4 \times 10^3 \text{ Bq}$ ;  $0,1 - 0,2 \text{ } \mu\text{Ci}$  in  $0,25 \text{ ml}$ ). Die Blutentnahme erfolgte 5 Minuten nach der Radionuklidinjektion.

Mit den gleichen Methoden wurde untersucht, ob die Bindung von  $^{234}\text{Th}$  an Serumproteine durch eine Behandlung mit Eisen beeinflusst wird. Dazu wurde  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat ( $25 \text{ mg } \text{Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 24 Stunden oder 3 Stunden vor bzw. 5 Minuten nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat s.c. injiziert. Die Sektion erfolgte 5 Minuten (bei Eisenvorbehandlung) bzw. 45 Minuten (bei Eisennachbehandlung) nach der Injektion von  $^{234}\text{Th}$ .

Zur Gewinnung des Serums wurde Blut aus der Abdominalaorta aufgefangen und nach dem Gerinnen ( $\sim 15 \text{ Min.}$ ,  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ) zentrifugiert (5 Min., 3000 g).

### 2.8.2. Gelfiltration

Die Gelfiltration wurde mit Sephacryl S 200 (Pharmacia), einem vernetzten Allyldextran mit einem Trennbereich für Proteine vom MG  $5 \times 10^3$  bis  $2,5 \times 10^5$  durchgeführt. Die Dimension der Säule betrug  $2,5 \times 60 \text{ cm}$ . Der Laufpuffer setzte sich zusammen aus:  $0,02 \text{ M Tris HCl}$  (Tris[hydroxymethyl]-aminomethan) pH 8,6,  $0,05 \text{ M NaCl}$  und  $0,02 \%$  Natriumazid.

Vor dem Auftragen wurden die Serumproben (1-2 ml) auf 4 ml mit Puffer verdünnt, um ihre Viskosität herabzusetzen. 3 ml Fraktionen wurden mit einer Laufgeschwindigkeit von 1 ml pro Minute gesammelt. Im Eluat wurde die Proteinkonzentration photometrisch

bei 280 nm bestimmt und in jeder Fraktion die Radioaktivität gemessen.

Zur Bestimmung des Molekulargewichts wurde die Säule mit Rinder-serumalbumin (MG 67 000), Ovalbumin (MG 43 000), Chymotrypsinogen A (MG 25 000) und Cytochrom C (MG 12 300) geeicht.

### 2.8.3. Ionenaustauschchromatographie

DEAE-Sephacel (Diäthylaminoäthyl-Gruppen enthaltende vernetzte Zellulose), äquilibriert mit 0,02 M Tris-HCl-Puffer pH 8,0, wurde zur Ionenaustauschchromatographie verwendet. Vier Fraktionen des Eluats der Gelfiltration mit maximaler Radioaktivität wurden vereinigt und mit einer Laufgeschwindigkeit von 1 ml pro Minute auf einer 1,2 x 15 cm Säule adsorbiert. Anschließend wurde mit 20 ml 0,02 M Tris-HCl-Puffer nachgewaschen und mit 200 ml eines linearen NaCl-Gradienten (0 - 1,0 M) eluiert. Das Fraktionsvolumen betrug 2 ml. In jeder Fraktion wurde die Radioaktivität gemessen.

### 2.9. Statistische Auswertung

In den Tabellen sind arithmetische Mittelwerte mit einfachen Standardfehlern aufgeführt.

Die Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte wurde auf der Grundlage eines zweiseitigen Tests und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,05$  mit Student's t-Test geprüft.

In den Abbildungen sind je nach Angabe arithmetische oder geometrische Mittelwerte mit einfachen Standardfehlern dargestellt. Soweit möglich, wurden Nahrungskurven nach dem Prinzip des kleinsten quadratischen Fehlers berechnet, ansonsten wurden die Kurven ohne rechnerischen Nachweis angepaßt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Verhalten von $^{234}\text{Th}$ bei unbehandelten Tieren

##### 3.1.1. Ganzkörperretention von $^{234}\text{Th}$ in Abhängigkeit von der chemischen Form und der injizierten Thoriummasse

Wie Abb. 3 zeigt, entspricht der Verlauf der Ganzkörperretention von  $^{234}\text{Th}$  nach i.v. Injektion multiexponentiellen Funktionen.

Nach Injektion von trägerfreiem  $^{234}\text{Th}$ -Citrat und  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat ist der Verlauf identisch. Etwa 15 % der injizierten  $^{234}\text{Th}$ -Dosis werden innerhalb von 56 Tagen ausgeschieden. Nach dem 1. bis zum 56. Tag entspricht der Verlauf der Ganzkörperretention dem einer einfachen Exponentialfunktion. Diese Fraktion wird mit einer Halbwertszeit  $T_{1/2} = 274 \pm 25$  Tage ( $^{234}\text{Th}$ -Citrat) bzw.  $T_{1/2} = 251 \pm 21$  Tage ( $^{234}\text{Th}$ -Nitrat) ausgeschieden. Die Koeffizienten der Regressionsgeraden ( $\log y = B_0 + B_1 \cdot x$ ) sind:

	$B_0$	$B_1$
$^{234}\text{Th}$ -Citrat	$1,976 \pm 0,002$	$-0,0011 \pm 0,0001$
$^{234}\text{Th}$ -Nitrat	$1,975 \pm 0,003$	$-0,0012 \pm 0,0001$

Deutlich unterschiedlich davon verläuft die Ganzkörperretention von  $^{234}\text{Th}$  nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 0,1 mg  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat  $\cdot \text{kg}^{-1}$ . Insgesamt sind nach 56 Tagen rund 40 % der injizierten  $^{234}\text{Th}$ -Dosis ausgeschieden worden. Der Verlauf der Kurve kann durch Zerlegung in zwei Exponentialfunktionen ausgedrückt werden. Daraus ergibt sich, daß etwa ein Viertel der injizierten  $^{234}\text{Th}$ -Dosis mit einer Halbwertszeit  $T_{1/2} = 6,0 \pm 0,5$  Tage eliminiert wird, während die zweite, langsamere Fraktion mit einer Halbwertszeit  $T_{1/2} = 167 \pm 37$  Tage ausgeschieden wird.

##### 3.1.2. Verteilung und Retention von $^{234}\text{Th}$ nach i.v. Injektion von trägerfreiem $^{234}\text{Th}$ -Nitrat

Ein Vergleich des  $^{234}\text{Th}$ -Gehaltes in Blut und Plasma 22 Minuten bis 24 Stunden nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat (Tab. 5) zeigt, daß zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Werten besteht.  $^{234}\text{Th}$  liegt im Blut also nicht

zellulär gebunden vor. Die Plasmaclearance von  $^{234}\text{Th}$  verläuft außerordentlich rasch (Abb. 4) und kann als die Summe zweier Exponentialfunktionen ausgedrückt werden. Danach werden rund 80 % der injizierten  $^{234}\text{Th}$  mit einer Halbwertszeit  $T_{1/2} = 11 \pm 2$  Minuten (I) aus dem Blut entfernt, die zweite langsamere Komponente mit einer Halbwertszeit  $T_{1/2} = 4,4 \pm 0,1$  Stunden (II). 24 Stunden nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$  sind nur noch 0,5 % der injizierten Dosis im Blut vorhanden.

Die Koeffizienten für die Regressionsgeraden ( $\log y = B_0 + B_1 \cdot x$ ) sind:

	$B_0$	$B_1$
I	$1,94 \pm 0,10$	$-1,55 \pm 0,21$
II	$1,33 \pm 0,03$	$-0,068 \pm 0,002$

Die Retention von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett, der Leber, der Milz und den Nieren 22 Minuten bis 56 Tage nach i.v. Injektion zeigt Tab. 5. In Abb. 5 ist der Verlauf der Retention von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett und in der Leber bis zum 56. Tag dargestellt.

Der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt des Skeletts steigt bis zum 3. Tag nach der Injektion auf rund 75 % der injizierten Dosis an und beträgt nach 56 Tagen etwa 60 %. Vom 7. - 56. Tag entspricht der Verlauf der Kurve dem einer einfachen Exponentialfunktion. Daraus errechnet sich die Halbwertszeit zu  $T_{1/2} = 151 \pm 30$  Tagen. Die Koeffizienten der Regressionsgeraden ( $\log y = B_0 + B_1 \cdot x$ ) sind:

$$B_0 = 1,8939 \pm 0,0105 \quad \text{und} \quad B_1 = -0,0020 \pm 0,0004$$

Ebenso wie im Skelett ist die Aufnahme von  $^{234}\text{Th}$  in die Nieren erst am 3. Tag nach der Injektion abgeschlossen. Der Maximalwert beträgt etwa 4 % der injizierten Dosis und nimmt bis zum 56. Tag auf etwa 1 % ab.

Über die Höhe der Aufnahme von  $^{234}\text{Th}$  in die Leber in den ersten 24 Stunden nach Injektion ist keine eindeutige Aussage möglich. Mittelt man alle Daten, so erhält man einen Wert von rund 10 % der injizierten Dosis; wie die Ergebnisse verschiedener Versuche für einzelne Zeitpunkte zeigen, können jedoch erhebliche Abweichungen von diesem Wert auftreten. Nach 56 Tagen ist der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt der Leber auf rund 3 % der injizierten Dosis gesunken. Geht man von der gemittelten maximalen Aufnahme von 10 % der in-

jizierten Dosis aus, so werden rund 50 % der  $^{234}\text{Th}$ -Ablagerung mit einer Halbwertszeit  $T_{1/2} = 26 \pm 18$  Stunden ausgeschieden. Eine zweite, langsamere Komponente wird mit einer Halbwertszeit  $T_{1/2} = 137 \pm 44$  Tage ausgeschieden.

In die Milz wird weniger als 1 % der injizierten  $^{234}\text{Th}$ -Dosis aufgenommen. Eine Veränderung des  $^{234}\text{Th}$ -Gehaltes während des untersuchten Zeitraums war nicht festzustellen.

### 3.1.3. Verteilung, Retention und Ausscheidung von $^{234}\text{Th}$ in Abhängigkeit von der injizierten Thoriummasse

Tab. 6 zeigt die Retention von  $^{234}\text{Th}$  in verschiedenen Organen und im Plasma in Abhängigkeit von der Trägermenge 3 Stunden nach i.v. Injektion.

Das typische Verteilungsmuster von  $^{234}\text{Th}$  nach i.v. Injektion von trägerfreiem  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat ( $0,1 \mu\text{Ci} \sim 4 \times 10^{-9} \text{ mg } ^{234}\text{Th} (\text{NO}_3)_4$ ) mit Hauptablagerung im Skelett und weniger als 10 % der injizierten Dosis in den weichen Organen ist bis zu einer Erhöhung der injizierten Thoriummasse durch  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat als Träger um fünf bis sechs Größenordnungen nahezu unverändert. Erst bei Zusatz von  $0,03 \text{ mg } ^{232}\text{Th-Nitrat} \cdot \text{kg}^{-1}$  wird die vermehrte Aufnahme von  $^{234}\text{Th}$  in die Organe des RES, besonders der Leber, signifikant. Die Erhöhung der injizierten Thoriummenge auf  $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  führt zu fast vollständiger Aufnahme von  $^{234}\text{Th}$  in Leber, Milz und Lunge und stark verringerter Ablagerung im Skelett. Dieses Verteilungsmuster zwischen dem Skelett und den Organen des RES wird auch durch weitere Erhöhung der Thoriummasse nicht wesentlich beeinflusst.

Der Gehalt von  $^{234}\text{Th}$  im Plasma nimmt mit steigender Thoriummasse zunächst ab, steigt nach Injektion von mehr als  $0,3 \text{ mg } ^{232}\text{Th-Nitrat} \cdot \text{kg}^{-1}$  als Träger wieder an und erreicht nach Injektion von  $3,0 \text{ mg } ^{232}\text{Th-Nitrat} \cdot \text{kg}^{-1}$  einen höheren Wert als nach Injektion von trägerfreiem  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat.

Die Retention von  $^{234}\text{Th}$  in verschiedenen Organen, Blut und Plasma bis 56 Tage nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th-Nitrat} + 0,1 \text{ mg } ^{232}\text{Th-Nitrat} \cdot \text{kg}^{-1}$  zeigt Tab. 7. In Abb. 6 ist der Verlauf der Skelett- und Leberretention dargestellt.

Der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt in Blut und Plasma stimmt zu allen untersuchten Zeitpunkten überein. Die Abnahme des  $^{234}\text{Th}$ -Gehaltes im Plasma verläuft während der ersten Stunde nach i.v. Injektion sehr rasch, verlangsamt sich dann und erreicht nach 24 Stunden 0,6 % der injizierten Dosis. Zu späteren Zeitpunkten war der Gehalt von  $^{234}\text{Th}$  im Plasma nicht mehr meßbar.

Die initiale Aufnahme von  $^{234}\text{Th}$  in die Leber, die Milz und die Nieren ist nach etwa drei Tagen abgeschlossen. Es befinden sich dann rund 70 % der injizierten Dosis in der Leber, 6 % in der Milz und etwa 1 % in den Nieren. Die initiale Aufnahme in das Skelett ist bereits nach etwa einem Tag abgeschlossen; der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt beträgt dann rund 15 % der injizierten Dosis. Während die Ablagerung von  $^{234}\text{Th}$  in der Leber bis zum 56. Tag auf 26 % der injizierten Dosis abnimmt, steigt sie im Skelett auf 29 % an. Der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt der Milz und der Nieren sinkt im gleichen Zeitraum auf 2,7 % bzw. 0,5 % der injizierten Dosis.

Tab. 8 zeigt die kummulative Ausscheidung von  $^{234}\text{Th}$  sowie die Retention in verschiedenen Organen 3 Tage nach i.v. Injektion von trägerfreiem  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat bzw.  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat und  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat als Träger.

Nach Injektion von trägerfreiem  $^{234}\text{Th}$  beträgt die Ausscheidung innerhalb von 3 Tagen rund 7 % der injizierten Dosis, wobei dreimal mehr  $^{234}\text{Th}$  mit dem Urin ausgeschieden wird als mit den Faeces.

Nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 0,1 mg  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat·kg<sup>-1</sup> verringert sich die Ausscheidung mit dem Urin um den Faktor zehn. Eine Erhöhung der Ausscheidung mit den Faeces ist angedeutet, jedoch nicht signifikant. Insgesamt wird weniger  $^{234}\text{Th}$  ausgeschieden als nach Injektion von trägerfreiem  $^{234}\text{Th}$ .

Die Erhöhung der Trägermenge auf 1,0 mg bzw. 10,0 mg  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat·kg<sup>-1</sup> führt zu verstärkter Ausscheidung von  $^{234}\text{Th}$  mit den Faeces und vernachlässigbar geringer Ausscheidung mit dem Urin. Die Ausscheidung von  $^{234}\text{Th}$  ist mit insgesamt 13 % der injizierten Dosis nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 10,0 mg  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat·kg<sup>-1</sup> am höchsten. Der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt im Darm, der mit den darin enthaltenen Faeces gemessen wurde, erhöht sich mit steigender Thoriummasse von 0,9 % auf rund 6 % der injizierten Dosis.

### 3.1.4. Bindung von $^{234}\text{Th}$ an Serumproteine

Abb. 7 zeigt die Ergebnisse der Gelfiltration von Rattenserum, entnommen 5 Minuten nach i.v. Injektion von  $^{59}\text{Fe}$ -Chlorid,  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat und  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 0,1 mg  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat·kg<sup>-1</sup>. 96 % des aufgetragenen  $^{59}\text{Fe}$  erscheinen im Eluat als  $^{59}\text{Fe}$  markiertes Transferrin zusammen mit den Albuminen des Serums. Der Fraktion mit maximaler Aktivität entspricht ein Molekulargewicht von 69 500.

Trägerfreies  $^{234}\text{Th}$  wird mit einer Ausbeute von 86 % von der Säule eluiert; die  $^{234}\text{Th}$ -Aktivität erscheint quantitativ in den gleichen Fraktionen des Eluats wie  $^{59}\text{Fe}$ . Das Molekulargewicht der Fraktion mit maximaler Aktivität beträgt 68 500.

Dagegen erscheint die  $^{234}\text{Th}$ -Aktivität im Eluat des nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 0,1 mg  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat·kg<sup>-1</sup> erhaltenen Serums verteilt über den gesamten Bereich der Serumproteine; die Verteilung der  $^{234}\text{Th}$ -Aktivität in den Fraktionen ist proportional der Proteinkonzentration. Die Ausbeute beträgt 88 % der aufgetragenen  $^{234}\text{Th}$ -Aktivität.

Da die Trennung des Transferrins von den Albuminen mittels Gelfiltration nicht möglich ist, wurden vier Fraktionen des Eluats mit maximalem  $^{59}\text{Fe}$ -Gehalt an DEAE-Zellulose adsorbiert und mit einem linearen NaCl-Gradienten eluiert; ebenso wurde mit den entsprechenden Fraktionen des  $^{234}\text{Th}$  enthaltenden Eluats verfahren (Abb. 8). Der Transferrinpeak enthält 98 % des insgesamt aufgetragenen  $^{59}\text{Fe}$ .  $^{234}\text{Th}$  erscheint in den gleichen Fraktionen wie  $^{59}\text{Fe}$ ; die  $^{234}\text{Th}$  enthaltenden Fraktionen stellen rund 80 % der aufgetragenen Aktivität dar.

Das Eluat mit  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat und  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat als Träger wurde nicht mittels Ionenaustauschchromatographie untersucht, da eine spezifische Proteinbindung ausgeschlossen ist.



### 3.2. Dekorporation von $^{234}\text{Th}$ mit Chelatbildnern nach i.v. Injektion von trägerfreiem $^{234}\text{Th}$ -Citrat und/oder $^{234}\text{Th}$ -Nitrat

#### 3.2.1. Versuche mit Ca- und Zn-DTPA

##### 3.2.1.1. Wirkung von Ca- und Zn-DTPA in Abhängigkeit von der Dosis

Den Einfluß von Ca- und Zn-DTPA in Abhängigkeit von der Dosis auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Citrat zeigt Tab. 9, in Tab. 10 sind die entsprechenden Werte für  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat aufgeführt.

Die Chelatapplikation erfolgte i.p. 1,5 Minuten nach der  $^{234}\text{Th}$ -Injektion, die Sektion 7 Tage später.

Als Wirkung der Chelatbildner wird die Verringerung der Retention von  $^{234}\text{Th}$  in den Organen, ausgedrückt in Prozent der Kontrolle, definiert.

Im Skelett, dem Organ mit der höchsten  $^{234}\text{Th}$ -Ablagerung, ist die Wirkung von Ca- und Zn-DTPA im doppelt-logarithmischen Maßstab über den gesamten Dosisbereich linear abhängig von der Dosis, lediglich für Ca-DTPA ist nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Citrat die Linearität nur bis zu einer Dosis von  $300 \mu\text{Mol} \cdot \text{kg}^{-1}$  gegeben. Wie Abb. 9 und Abb. 11 zeigen, ist die Wirkung von Ca-DTPA und Zn-DTPA im Skelett identisch nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Citrat und  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat. Der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt wird durch Zn-DTPA im gesamten Dosisbereich weniger gesenkt als durch Ca-DTPA.  $1000 \mu\text{Mol} \cdot \text{kg}^{-1}$  Zn-DTPA sind etwa gleich wirksam wie  $30 \mu\text{Mol} \cdot \text{kg}^{-1}$  Ca-DTPA.

Ebenfalls unabhängig von der injizierten Thoriumverbindung ist die Wirkung von Ca- und Zn-DTPA auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  in den Nieren (Abb. 9 und Abb. 11). Die Senkung des  $^{234}\text{Th}$ -Gehaltes durch Ca-DTPA nimmt mit steigender Dosis zu; dagegen wird der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt durch Zn-DTPA unabhängig von der Dosierung nicht gesenkt. Eine leichte Erhöhung der Retention von  $^{234}\text{Th}$  nach der Zn-DTPA-Behandlung ist angedeutet, jedoch nicht signifikant.

Der Einfluß von Ca- und Zn-DTPA auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  in der Leber und in der Milz ist unterschiedlich je nach injizierter Thoriumverbindung.

Nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Citrat nimmt die Wirkung von Ca-DTPA mit steigender Dosis zu. Zn-DTPA dagegen bewirkt in beiden Organen dosisunabhängig lediglich eine Senkung des  $^{234}\text{Th}$ -Gehaltes um 10 % (Abb.10).

Nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat bewirkt Zn-DTPA in keiner Dosierung eine Senkung der  $^{234}\text{Th}$ -Ablagerung in der Leber und in der Milz. In zwei Versuchen aufgetretene signifikante Erhöhungen des  $^{234}\text{Th}$ -Gehaltes können nicht mit Sicherheit als Effekt von Zn-DTPA gewertet werden. Durch Ca-DTPA wird die Retention von  $^{234}\text{Th}$  verringert, es besteht jedoch keine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung. Insbesondere bei einer Dosis von  $1000 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  ist die Wirkung in unterschiedlichen Versuchen signifikant verschieden.

### 3.2.1.2. Wirkung von Ca-DTPA in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt der Applikation

Zur Bestimmung der Zeitabhängigkeit der Wirkung von Ca-DTPA wurden einmalige s.c. Injektionen von  $100 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  1,5 Minuten bis 24 Stunden bzw. 4 Tage nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat und  $^{234}\text{Th}$ -Citrat verabreicht. Die Sektion erfolgte 7 Tage nach der  $^{234}\text{Th}$ -Injektion.

Wie aus Tab.11 und Tab.12 hervorgeht, nimmt die Wirkung von Ca-DTPA im Skelett nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Citrat und  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat mit zunehmendem Zeitintervall zwischen Radionuklid- und Chelatinjektion in gleichem Maß ab. Die Abnahme der Wirksamkeit verläuft während der ersten 6 Stunden sehr rasch, bei einer Chelatapplikation 1,5 Minuten nach  $^{234}\text{Th}$  werden etwa 70 %, bei einer Applikation nach 6 Stunden nur noch 20 % der Kontrolle entfernt. Auch 24 Stunden nach  $^{234}\text{Th}$  verabreichtes Ca-DTPA senkt den  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt des Skeletts noch um rund 15 %. Nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Citrat verringert sich die Wirkung von Ca-DTPA in den weichen Organen - Leber, Milz und Nieren - in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt der Applikation ebenso wie im Skelett (Tab.11). Nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat ist nur in den Nieren eine eindeutige Zeit-Wirkungsbeziehung von Ca-DTPA gegeben. Über die Zeitabhängigkeit der Wirkung in der Leber und in der Milz ist keine eindeutige Aussage möglich, da signifikant verschiedene Werte nach der Behandlung auftreten (Tab.12).

### 3.2.1.3. Wirkung von Ca- und Zn-DTPA in Abhängigkeit von dem Therapiebeginn und der Anzahl der Applikationen

Wie in 3.2.1.1. gezeigt wurde, ist die Gabe von  $100 \mu\text{Mol} \cdot \text{kg}^{-1}$  Zn-DTPA bei einmaliger Applikation sofort nach  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat mit Ausnahme einer Senkung der  $^{234}\text{Th}$ -Ablagerung im Skelett um etwa 30 % der Kontrolle wirkungslos, während eine entsprechend applizierte äquimolare Menge Ca-DTPA den  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt des Skeletts um rund 75 % und den der anderen untersuchten Organe um 45 % - 60 % senkt.

Tab.13 zeigt, daß für die Wirkung wiederholter Gaben von Ca-DTPA der Zeitpunkt der ersten Applikation entscheidend ist. Neun Applikationen, begonnen sofort nach der Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat, senken den  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt des Skeletts um 87 % der Kontrolle, während acht Applikationen, begonnen am 4. Tag nach der  $^{234}\text{Th}$ -Injektion, nur eine Senkung um 30 - 40 % bewirken.

Zn-DTPA ist unter den Bedingungen einer spät einsetzenden wiederholten Therapie (insgesamt 8 Applikationen, zweimal wöchentlich) ebenso wirksam wie Ca-DTPA. Die Erhöhung der wöchentlichen Zn-DTPA-Applikationen auf fünf (insgesamt 20 Applikationen) bewirkt eine Senkung des  $^{234}\text{Th}$ -Gehalts des Skeletts um weitere 20 % der Kontrolle. Über die relative Senkung des  $^{234}\text{Th}$ -Gehalts der Leber und der Milz ist keine eindeutige Aussage möglich, da die  $^{234}\text{Th}$ -Ablagerung in diesen Organen bei den Kontrolltieren verschiedener Versuche signifikant unterschiedlich ist.

### 3.2.2. Versuche mit Puchel und seiner Kombination mit Ca-DTPA

Den Einfluß von Ca-Puchel, Ca-DTPA und ihrer Kombination auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  in Skelett, Leber, Milz und Nieren zeigt Tab.14.

Die Behandlung wurde als einmalige Applikation sofort oder 4 Tage nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat oder an fünf aufeinanderfolgenden Tagen, beginnend ebenfalls sofort nach  $^{234}\text{Th}$ , durchgeführt (Therapieschema siehe 2.5.2.). In Abb.12 ist die Wirkung der beiden Chelate und ihrer Kombination auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  in Skelett und Leber dargestellt.

Unter den optimalen Bedingungen einer Soforttherapie mit Ca-Puchel verringert sich die Ablagerung von  $^{234}\text{Th}$  in der Leber und in der Milz um ein Viertel, im Skelett und in den Nieren bleibt sie unverändert. Die äquimolare Dosis von Ca-DTPA senkt den  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt im Skelett und in den Nieren um 80 %, in der Leber und in der Milz um 65 %. Die Kombination beider Chelate ist in der Leber und in der Milz ungefähr gleich wirksam wie Ca-DTPA allein, aber weniger wirksam im Skelett und in den Nieren.

Wird die Chelatbehandlung 4 Tage nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$  durchgeführt, beträgt die Reduktion des  $^{234}\text{Th}$ -Gehaltes im Skelett unabhängig vom verabreichten Chelatbildner rund ein Fünftel, der Gehalt in den Nieren bleibt unverändert. Die Ablagerung von  $^{234}\text{Th}$  in der Leber und in der Milz erhöht sich durch Ca-Puchel auf 140 % bzw. 127 % der Kontrolle, während sie durch Ca-DTPA und DTPA plus Puchel nicht beeinflusst wird.

Wiederholte Injektionen von Ca-DTPA reduzieren den  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt der Organe im gleichen Maß wie eine einmalige Injektion. Bei fünfmaliger Applikation von Ca-DTPA plus Ca-Puchel entspricht die Wirkung im Skelett und in den Nieren ebenfalls der einer einmaligen Injektion, in der Leber ist sie geringer und in der Milz nicht signifikant. Fünf Injektionen von Ca-Puchel allein bewirken einen Anstieg des  $^{234}\text{Th}$ -Gehaltes der Leber und der Milz auf 178 % bzw. 130 % der Kontrolle, eine leichte Senkung der Retention im Skelett und keine signifikante Veränderung in den Nieren.

### 3.2.3. Versuche mit weiteren, strukturell unterschiedlichen Chelatbildnern sowie deren Kombinationen mit Ca-DTPA

Den Einfluß einer einmaligen Applikation verschiedener Chelatbildner und deren Kombinationen mit Ca-DTPA auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett, Leber, Milz und Nieren zeigt Tab. 15. Die Behandlung erfolgte sofort nach der i.v. Injektion von trägerfreiem  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat, die Sektion 7 Tage später. Keine der getesteten Substanzen senkt den  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt in den untersuchten Organen stärker als eine äquimolare Dosis von Ca-DTPA.

Die Ablagerung von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett und in den Nieren wird durch  $100 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  DFOA im gleichen Maß verringert wie durch  $50 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  Ca-DTPA. Durch Brenzkatechin-disulfonat wird der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt nur geringfügig gesenkt und DMPS ist wirkungslos. In der Leber bewirkt DMPS eine um 24 % der Kontrolle erhöhte Ablagerung von  $^{234}\text{Th}$ , während DFOA und Brenzkatechin-disulfonat den  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt nicht verändern.

Die Retention von  $^{234}\text{Th}$  in der Milz wird durch DFOA ebenso stark gesenkt wie durch Ca-DTPA, durch DMPS und Brenzkatechin-disulfonat aber auf 136 % bzw. 124 % der Kontrolle erhöht. Da alle verwendeten Chelatkombinationen  $50 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  Ca-DTPA enthalten, wird die Senkung des  $^{234}\text{Th}$ -Gehaltes durch  $50 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  Ca-DTPA allein als Referenz herangezogen. Die Wirkung von Ca-DTPA mit Brenzkatechin und mit Natriumsalicylat entspricht in allen Organen der von Ca-DTPA allein.

Die Kombination von DTPA und Brenzkatechin-disulfonat senkt den  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt im Skelett und in der Milz weniger als Ca-DTPA allein, in der Leber und in den Nieren in gleichem Maß wie Ca-DTPA.

Nach Behandlung mit einer Kombination von DTPA und DMPS ist die Ablagerung von  $^{234}\text{Th}$  in der Leber und in der Milz höher als nach Ca-DTPA allein. Während der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt der Leber dem Kontrollwert entspricht, steigt er in der Milz auf 196 % der Kontrolle. Die Wirkung im Skelett und in den Nieren entspricht der von Ca-DTPA allein.

Durch Ca-DTPA und DFOA wird der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt im Skelett und in den Nieren stärker gesenkt als durch  $50 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  Ca-DTPA allein. Die Retention von  $^{234}\text{Th}$  in der Leber wird auf 126 % der Kontrolle erhöht und in der Milz ist sie nicht signifikant.

### 3.3. Dekorporation von $^{234}\text{Th}$ mit Ca-DTPA nach i.m. Injektion von trägerfreiem $^{234}\text{Th}$ -Nitrat und $^{234}\text{Th}$ -Citrat

Die Applikation von Ca-DTPA ( $100 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{Dosis}^{-1}$ ) erfolgte lokal (i.m.) in der Nähe der  $^{234}\text{Th}$ -Injektionsstelle und/oder systemisch (s.c.), einmalig oder wiederholt. Behandlungsbeginn war jeweils 1 Stunde nach der  $^{234}\text{Th}$ -Injektion, Sektion 7 Tage später.

Tab.16 zeigt die Retention von  $^{234}\text{Th}$  an der Injektionsstelle in Skelett, Leber, Milz und Nieren bei unbehandelten und behandelten Tieren. Da alle Werte für behandelte Gruppen signifikant verschieden sind von der Kontrolle ( $p < 0,05$ ), wurde auf eine Kennzeichnung in der Tabelle verzichtet.

Während nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat 55 % der injizierten Dosis an der Injektionsstelle verbleiben, wird  $^{234}\text{Th}$ -Citrat fast vollständig resorbiert. Entsprechend ist der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt im Skelett, der Leber und der Milz höher als nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat. Nur in den Nieren ist die Ablagerung nach  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat höher als nach  $^{234}\text{Th}$ -Citrat.

Vergleicht man die Verteilung von  $^{234}\text{Th}$  in % der resorbierten Dosis (100 % = Differenz aus injizierter Dosis und an der Injektionsstelle verbliebenem Anteil der Dosis) bei unbehandelten Tieren (Abb.13 und Abb. 14), so sieht man, daß die Aufnahme von  $^{234}\text{Th}$  in das Skelett und in die Milz unabhängig ist von der injizierten Thoriumverbindung, in die Leber wird etwas, in die Nieren deutlich mehr  $^{234}\text{Th}$  aufgenommen nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat als nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Citrat.

Nach i.m. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat können durch einmalige lokale und durch kombinierte lokale und systemische Behandlung mit Ca-DTPA rund 60 % des  $^{234}\text{Th}$  von der Injektionsstelle entfernt werden. Fünf s.c. Injektionen entfernen nur etwa 35 %. Der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt von Skelett, Leber und Milz wird durch eine einmalige i.m. Injektion von Ca-DTPA im gleichen Maß gesenkt wie durch fünf s.c. Injektionen, durch kombinierte i.m. und s.c. Behandlung wird der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt am stärksten gesenkt. In den Nieren nimmt die Effektivität der Behandlung in der Reihenfolge systemisch < lokal < lokal plus systemisch zu.

Nach i.m. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Citrat wird der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt der Injektionsstelle und der Nieren durch lokale und kombinierte lokale und systemische Behandlung mit Ca-DTPA um 75 % bzw. 69 % der Kontrolle gesenkt, die fünfmalige s.c. Applikation bewirkt eine geringere Senkung. Aus Skelett, Leber und Milz werden rund 70 % des  $^{234}\text{Th}$ -Gehaltes entfernt, unabhängig vom Behandlungsschema.

### 3.4. Dekorporation von $^{234}\text{Th}$ in Abhängigkeit von der injizierten Thoriummasse

#### 3.4.1. Versuche mit Ca-DTPA

Den Einfluß einer einmaligen Gabe von  $100 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  Ca-DTPA auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat +  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat in unterschiedlicher Menge zeigt Tab. 17.

Die Chelatapplikation erfolgte i.p. entweder sofort oder 4 Tage nach der Radionuklidinjektion (Sofort- bzw. Spättherapie). Wie aus Abb. 15 hervorgeht, nimmt bei sofortiger Applikation von Ca-DTPA die Effektivität im Skelett und in der Leber, den Organen mit der höchsten  $^{234}\text{Th}$ -Ablagerung, mit zunehmender Thoriummasse stark ab. Bereits nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat +  $0,1 \text{ mg } ^{232}\text{Th}\text{-Nitrat}\cdot\text{kg}^{-1}$  ist die Chelatbehandlung praktisch wirkungslos, eine Senkung der  $^{234}\text{Th}$ -Ablagerung im Skelett ist angedeutet, jedoch nicht signifikant.

Wird die Behandlung mit Ca-DTPA erst nach 4 Tagen durchgeführt, ist eine Abhängigkeit der Effektivität von der injizierten Thoriummasse nicht gegeben. Die Ablagerung von  $^{234}\text{Th}$  in den untersuchten Organen wird unabhängig von der injizierten Thoriummasse nicht oder nur geringfügig gesenkt.

Auch nach Applikation höherer Dosen von Ca-DTPA (Einzel- bzw. Gesamtdosis  $> 100 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) ist die Effektivität abhängig von der injizierten Thoriummasse (Tab. 18).

Während nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat +  $0,1 \text{ mg } ^{232}\text{Th}\text{-Nitrat}\cdot\text{kg}^{-1}$  die Ablagerung im Skelett um 59 %, 77 % bzw. 83 % der Kontrolle durch Applikation von 500, 1000 bzw. 5000  $\mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  Ca-DTPA gesenkt wird (Abb. 16a), wird der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat +  $10,0 \text{ mg } ^{232}\text{Th}\text{-Nitrat}\cdot\text{kg}^{-1}$  durch 1000 bzw. 5000  $\mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  nur um 18 % bzw. 28 % der Kontrolle gesenkt; 500  $\mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  sind wirkungslos (Abb. 16b).

Die  $^{234}\text{Th}$ -Ablagerung in der Leber wird durch Applikation von 1000  $\mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  und 5000  $\mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  um rund 60 % bzw. rund 20 % der Kontrolle nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat +  $0,1 \text{ mg}$  bzw.  $10,0 \text{ mg } ^{232}\text{Th}\text{-Nitrat}\cdot\text{kg}^{-1}$  verringert.

### 3.4.2. Versuche mit Puchel

Tab.19 zeigt die Wirkung von Ca-DTPA, Ca-Puchel und ihrer Kombination auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 0,1 mg  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat $\cdot\text{kg}^{-1}$ . Ca-Puchel allein bewirkt weder nach einmaliger noch nach wiederholter Applikation eine signifikante Veränderung der  $^{234}\text{Th}$ -Ablagerung im Skelett, der Leber und der Milz. Lediglich der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt der Nieren verringert sich nach fünfmaliger Injektion um rund ein Fünftel. Durch die Behandlung mit Ca-DTPA und Ca-Puchel wird die Retention von  $^{234}\text{Th}$  in der Leber und in den Nieren verringert, jedoch weniger als nach Gabe von Ca-DTPA allein. Die Ablagerung von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett und in der Milz wird nicht beeinflusst.

### 3.4.3. Versuche mit Pyran-Copolymer XA-124-177

Tab.20 zeigt die Wirkung von Pyran-Copolymer, Ca-DTPA und ihrer Kombination auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 0,1 mg  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat $\cdot\text{kg}^{-1}$ .

Die Behandlung wurde 4 Tage nach der Radionuklidinjektion begonnen. Fünf tägliche Injektionen von Ca-DTPA ( $100\ \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) wurden entweder allein oder in Kombination mit Pyran-Copolymer verabreicht. Letzteres wurde einmal am ersten Behandlungstag oder an fünf aufeinanderfolgenden Tagen injiziert (Behandlungsschemata siehe Abb.2 C,D). Die Sektion erfolgte 11 Tage nach der Radionuklidinjektion.

Fünf Injektionen von Pyran-Copolymer ( $15\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) allein haben keinen Einfluß auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett und in der Leber. Der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt der Milz und der Nieren steigt auf 266 % bzw. 242 % der Kontrolle an. Das Gewicht der Milz ist ungefähr zweimal so hoch wie bei den Kontrolltieren. Die Applikation von Ca-DTPA ( $100\ \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) allein verringert die Ablagerung von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett und in der Leber um rund 30 % der Kontrolle, während die Ablagerung in der Milz und in den Nieren nicht beeinflusst wird.

Die Kombination von Pyran-Copolymer und Ca-DTPA bewirkt im Skelett unabhängig von der Pyran-Copolymer-Dosis keine signifikant größere Senkung des  $^{234}\text{Th}$ -Gehaltes als Ca-DTPA allein.



Die Ablagerung von  $^{234}\text{Th}$  in der Leber wird bis zu einer Dosis von  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  mit steigender Pyran-Copolymer-Dosis stärker verringert als durch Ca-DTPA allein. Bei einmaliger Applikation von  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  Pyran-Copolymer und Ca-DTPA wird der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt um 20 % der Kontrolle mehr gesenkt als durch Ca-DTPA allein. Die weitere Erhöhung der Pyran-Copolymer-Einzeldosis bewirkt keine stärkere Senkung. Durch fünfmalige Applikation von  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  Pyran-Copolymer und Ca-DTPA wird der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt der Leber um 10 % der Kontrolle mehr gesenkt als durch einmalige Applikation.

Die  $^{234}\text{Th}$ -Ablagerung in der Milz wird durch einmalige Gabe von  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  und  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  Pyran-Copolymer in Kombination mit Ca-DTPA auf rund 130 % der Kontrolle erhöht. Das Gewicht der Milz ist jedoch nicht signifikant verschieden von der Kontrolle. Der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt der Nieren wird durch eine kombinierte Behandlung mit Pyran-Copolymer und Ca-DTPA nicht wesentlich beeinflusst.

Die Wirkung einer längeren Behandlung mit Ca-DTPA und seiner Kombination mit Pyran-Copolymer auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat +  $0,1 \text{ mg } ^{232}\text{Th}$ -Nitrat  $\cdot \text{kg}^{-1}$  zeigt Tab.21.

Die Behandlung wurde ebenfalls 4 Tage nach der Radionuklidinjektion begonnen. Acht Injektionen von Ca-DTPA ( $100 \mu\text{Mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) wurden zweimal wöchentlich verabreicht. Pyran-Copolymer ( $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) wurde einmal am ersten Behandlungstag oder zweimal am ersten und fünfzehnten Behandlungstag i.v. injiziert. Die Sektion erfolgte 32 Tage nach der Th-Injektion (Abb. 2 A,B).

Acht Injektionen von Ca-DTPA senken den  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt im Skelett und in der Leber auf 75 % bzw. 47 % der Kontrolle, in der Milz und in den Nieren auf rund 65 %. Die Wirkung von Ca-DTPA auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  in der Leber und in den Nieren wird durch Kombination mit Pyran-Copolymer nicht verstärkt. Die Ablagerung von  $^{234}\text{Th}$  in der Milz ist nach kombinierter Behandlung mit Ca-DTPA und Pyran-Copolymer höher als nach Behandlung mit Ca-DTPA allein, jedoch nicht signifikant höher als die der Kontrollgruppe. Der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt im Skelett ist nach zweimaliger Applikation von Pyran-Copolymer signifikant niedriger als nach Behandlung mit Ca-DTPA allein.

### 3.5. Retention und Ausscheidung von $^{234}\text{Th}$ nach Behandlung mit Ca-DTPA in Abhängigkeit von der injizierten Thoriummasse

Den Einfluß einer einmaligen Applikation von  $100 \mu\text{Mol} \cdot \text{kg}^{-1}$  Ca-DTPA auf die Ausscheidung und die Organretention von  $^{234}\text{Th}$  6 Stunden nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat +  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat in unterschiedlicher Menge zeigt Tab.22.

Cheliertes  $^{234}\text{Th}$  wird hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden unabhängig von der injizierten Thoriummasse. Die Höhe der Ausscheidung nimmt mit zunehmender Thoriummasse ab.

Nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat bzw.  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat +  $0,1 \text{ mg } ^{232}\text{Th}$ -Nitrat  $\cdot \text{kg}^{-1}$  werden durch die Chelatbehandlung rund 58 % bzw. 27 % der injizierten  $^{234}\text{Th}$ -Dosis mit dem Urin ausgeschieden. Bezogen auf die Ausscheidung bei den Kontrollen wird die 15 fache bzw. 18 fache Menge ausgeschieden. Nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat +  $1,0 \text{ mg } ^{232}\text{Th}$ -Nitrat  $\cdot \text{kg}^{-1}$  wird bei den mit Ca-DTPA behandelten Tieren rund 6 mal mehr  $^{234}\text{Th}$  ausgeschieden als bei den Kontrollen, absolut aber nur 2 % der injizierten Dosis.

Die fäkale Ausscheidung ist nach Behandlung mit Ca-DTPA nicht verstärkt, unabhängig von der injizierten Thoriummasse.

Auffallend ist, daß nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat die Retention in der Leber bei der Ca-DTPA behandelten Gruppe 180 % der Kontrolle beträgt. Ein ähnliches Ergebnis wurde nie beobachtet, wenn die Sektion mehrere Tage nach der Chelatapplikation erfolgte. Der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt des Darms bei den unbehandelten Tieren nimmt mit steigender Thoriummasse ab, nach Ca-DTPA ist der Gehalt annähernd gleich.

### 3.6. Versuche mit $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat (Jectofer<sup>(R)</sup>)

#### 3.6.1. Serumeisenkonzentration und Eisenbindungskapazität bei unbehandelten Tieren und nach Behandlung mit $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat

Tab.23 zeigt die Serumeisenkonzentration und die Eisenbindungskapazität bei unbehandelten Tieren.

In Abhängigkeit von den verwendeten Testsätzen ergeben sich unterschiedliche Werte für den Serumeisengehalt. Bei Verwendung von Bathophenanthrolin als Farbreagenz sowohl zur Serumeisenbestimmung als auch zur Bestimmung der Eisenbindungskapazität liegt der

Serumeisengehalt bei  $242 \pm 13 \mu\text{g Fe}/100 \text{ ml Serum}$ , was 50 % der totalen Eisenbindungskapazität entspricht. Verwendet man Ferro-Zine<sup>(R)</sup> als Farbreagenz zur Serumeisenbestimmung, so erhält man  $313 \pm 19 \mu\text{g Fe}/100 \text{ ml Serum}$  entsprechend 66 % der totalen Eisenbindungskapazität. Gute Übereinstimmung besteht zwischen den gemessenen und errechneten Werten für die totale Eisenbindungskapazität.

In Tab.24 sind die Ergebnisse einer Behandlung mit  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat auf die Serumeisenkonzentration und die Eisenbindungskapazität aufgeführt. Abb.17 gibt den zeitlichen Verlauf der Serumeisenkonzentration nach Eisenbehandlung sowie totale Eisenbindungskapazität und Serumeisengehalt von unbehandelten Tieren wieder.

1 bis 2 Stunden nach einmaliger s.c. Injektion von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat erreicht der Serumeisenspiegel den maximalen Wert. Nach Injektion von  $1 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$  erhöht sich die Serumeisenkonzentration auf  $450 - 480 \mu\text{g Fe}/100 \text{ ml Serum}$ , was etwa der totalen Eisenbindungskapazität entspricht. Nach Injektion von  $25 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$  steigt der Serumeisenspiegel auf nahezu das Doppelte der totalen Eisenbindungskapazität an. 8 bis 10 Stunden nach der Injektion von  $1 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$  ist der Serumeisengehalt wieder auf den Normalwert herabgesunken. Dagegen ist er auch 24 Stunden nach der Injektion von  $25 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$  noch etwas erhöht gegenüber der Kontrolle.

### 3.6.2. Einfluß von $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat auf die Bindung von $^{234}\text{Th}$ an Serumproteine

Mittels Gelfiltration wurde der Einfluß einer einzelnen s.c. Injektion von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat ( $25 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) auf die Verteilung von  $^{234}\text{Th}$  im Serum untersucht. Die Ergebnisse sind in Abb. 18a-c dargestellt.

Wie Abb.18a zeigt, bewirkt die Applikation von  $25 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$  24 Stunden vor  $^{234}\text{Th}$  keine Veränderung der Verteilung von  $^{234}\text{Th}$  im Serum gegenüber der unbehandelten Kontrolle (vgl. Abb. 7); die Ausbeute betrug 85 % des aufgetragenen  $^{234}\text{Th}$ .

3 Stunden vor  $^{234}\text{Th}$  verabreichtes  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat führt zu einer durch drei Maxima charakterisierten Verteilung von  $^{234}\text{Th}$  im Serum, denen Molekulargewichte von 130 000, 70 000 und 14 000 entsprechen (Abb.18b); insgesamt wurden nur 65 % des aufgetragenen  $^{234}\text{Th}$  eluiert.

5 Minuten nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$  appliziertes  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat bewirkt eine ähnliche Verteilung von  $^{234}\text{Th}$  im Serum (Abb.18c) wie 3 Stunden vor  $^{234}\text{Th}$  appliziertes  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat; allerdings ist weniger  $^{234}\text{Th}$  an Bestandteile mit hohem Molekulargewicht gebunden und rund 20 % des eluierten  $^{234}\text{Th}$  sind an Serumbestandteile mit  $\text{MG} < 15\ 000$  gebunden. Insgesamt betrug die Ausbeute 77 % des aufgetragenen  $^{234}\text{Th}$ .

### 3.6.3. Einfluß von $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat auf die Retention von $^{234}\text{Th}$

Ausgehend von Befunden von Winter (1980), die den Einfluß wiederholter i.m. Injektionen von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat auf die Retention von  $^{239}\text{Pu}$  zeigen, wurde zunächst die Wirkung von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  in Abhängigkeit von der Applikationsart und der Anzahl der Applikationen untersucht.

Tab.25 zeigt den Einfluß einmaliger und fünfmaliger s.c. und i.m. Injektionen von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat ( $25\ \text{mg}\ \text{Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{Dosis}^{-1}$ ) auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  in Skelett, Leber, Milz und Nieren.

Durch eine einmalige i.m. Injektion wird der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt des Skeletts auf 30 % der Kontrolle gesenkt, der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt der Leber und der Milz auf 188 % bzw. 129 % erhöht und die Retention in den Nieren nicht verändert. Bei wiederholter Applikation wird die  $^{234}\text{Th}$ -Ablagerung im Skelett etwas stärker gesenkt als nach einmaliger Applikation; der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt der Leber und der Milz aber deutlich stärker erhöht. Die nach i.m. Injektion von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat beobachteten Wirkungen auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  sind nach s.c. Injektion noch ausgeprägter.

In Abb. 19 ist der Einfluß der Dosis von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat auf die Ganzkörperretention von  $^{234}\text{Th}$  bis zum 7. Tag nach der

Injektion dargestellt.  $1 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$  und  $25 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$  wurden s.c. unmittelbar nach  $^{234}\text{Th}$  injiziert.

$\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat verstärkt die Ausscheidung von  $^{234}\text{Th}$  bis zum 2. Tag nach der Injektion. Die nach 48 Stunden ausgeschiedene  $^{234}\text{Th}$ -Menge steigt mit zunehmender  $\text{Fe}^{3+}$ -Dosis von 22 % auf 35 % der injizierten Dosis bei  $1 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$  bzw.  $25 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$  gegenüber 10 % der injizierten Dosis bei der unbehandelten Kontrolle.

Den Einfluß der Dosis von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett, der Leber, der Milz und den Nieren zeigt Tab. 26.

Mit steigender  $\text{Fe}^{3+}$ -Dosis wird die Ablagerung von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett zunehmend verringert. Die  $^{234}\text{Th}$ -Ablagerung in der Leber und in der Milz wird bis zu einer Dosis von  $15 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$  mit steigender Dosis zunehmend erhöht; die Applikation von  $25 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$  bewirkt jedoch keine weitere Zunahme des  $^{234}\text{Th}$ -Gehalts. Die Retention von  $^{234}\text{Th}$  in den Nieren wird durch kleine  $\text{Fe}^{3+}$ -Dosen auf 140 % der Kontrolle erhöht, durch höhere  $\text{Fe}^{3+}$ -Dosen nicht oder nur wenig gesenkt.

Tab.27 ist der Einfluß von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat in Abhängigkeit vom Zeitpunkt seiner Applikation auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  zu entnehmen; in Abb.20 sind die gleichen Ergebnisse, ausgedrückt in Prozent der Kontrolle, dargestellt.

Der größte Einfluß von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat auf die Ablagerung von  $^{234}\text{Th}$  in den untersuchten Organen zeigt sich bei Applikation 3 - 6 Stunden vor Injektion von  $^{234}\text{Th}$ . Bei Applikation nach  $^{234}\text{Th}$  läßt der Einfluß ebenfalls in allen Organen deutlich nach. 24 Stunden nach  $^{234}\text{Th}$  verabreichtes  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat bewirkt keine signifikante Änderung der Ablagerung von  $^{234}\text{Th}$  in den untersuchten Organen.

Tab.28 zeigt die Wirkung von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat ( $25 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), Ca-DTPA ( $100 \mu\text{Mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) und ihrer Kombination auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  in Skelett, Leber, Milz und Nieren.  $25 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$  wurden 1 Stunde vor, Ca-DTPA sofort oder 4 Tage nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$  verabreicht.

Im Skelett sind  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat und Ca-DTPA gleich wirksam. Die Ablagerung von  $^{234}\text{Th}$  wird auf rund 20 % der Kontrolle gesenkt. Die Kombination beider bewirkt keine weitere Senkung des  $^{234}\text{Th}$ -Gehaltes.

Die erhöhte Ablagerung von  $^{234}\text{Th}$  in der Leber nach Gabe von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat wird durch die zusätzliche Applikation von Ca-DTPA von 353 % auf rund 300 % der Kontrolle gesenkt unabhängig davon, ob Ca-DTPA sofort oder 4 Tage nach  $^{234}\text{Th}$  verabreicht wird. Die erhöhte Retention von  $^{234}\text{Th}$  in der Milz ist durch eine kombinierte Behandlung nicht zu beeinflussen.

In den Nieren bewirkt die Kombination beider Substanzen eine Senkung des  $^{234}\text{Th}$ -Gehaltes auf 69 % der Kontrolle, wenn Ca-DTPA sofort nach  $^{234}\text{Th}$  appliziert wird.

## 4. Diskussion

### 4.1. Verteilung und Retention von $^{234}\text{Th}$ nach i.v. Injektion in Abhängigkeit von der injizierten Masse und der chemischen Form

Während nach Injektion von trägerfreiem  $^{234}\text{Th}$  ( $\sim 2 \times 10^{-8} \text{ mg } ^{234}\text{Th-Nitrat} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) der größte Teil der injizierten Dosis im Skelett abgelagert wird, entspricht die Verteilung nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$  und mehr als  $0,01 \text{ mg } ^{232}\text{Th-Nitrat}$  als Träger der von kolloidalem Thoriumdioxid und anderen Metallkolloiden (Dobson et al. 1949; Odeblad et al. 1955; Kaul 1965; Anghileri 1968), d.h. es findet eine bevorzugte Ablagerung in den zum Reticuloendothelialen System (RES) gehörenden Organen, insbesondere in der Leber statt. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Leber nach i.v. Injektion von kolloidalem Thoriumdioxid (Arborgh et al. 1974) zeigen, daß die etwa  $70 - 200 \text{ \AA}$  großen Aggregate zunächst ausschließlich in den Kupferzellen, zu späteren Zeitpunkten nach der Injektion ( $t > 30$  Minuten) auch in den Parenchymzellen nachweisbar sind; in beiden Zelltypen erfolgt die Ablagerung wahrscheinlich in Lysosomen.

Die Veränderung des Verteilungsmusters ist darauf zurückzuführen, daß, wie in Abschnitt 1.1. dargestellt, mit zunehmender Thoriumkonzentration vermehrt Hydrolysereaktionen ablaufen, die zur Bildung von polymeren Hydroxokomplexen führen. Allerdings muß man berücksichtigen, daß in vivo auf Grund von Konkurrenzreaktionen mit endogenen Liganden möglicherweise andere Hydrolyseprodukte entstehen als in vitro.

Die zur Injektion verwendeten Lösungen mit  $^{234}\text{Th-Nitrat}$  und  $^{232}\text{Th-Nitrat}$  als Träger hatten eine molare Konzentration von  $1,5 \times 10^{-5}$  bis  $1,7 \times 10^{-2}$  und einen pH-Wert von 1,0. Da nach Kraus und Holmberg (1954) in einem Bereich von  $2,5 \times 10^{-4}$  bis  $1,5 \times 10^{-2}$  molar unterhalb pH 3,0 die Hydrolyse vernachlässigbar gering ist, konnte die Entstehung der Hydrolyseprodukte erst im Blut stattfinden.

Ausgehend von der injizierten Thoriummasse bei Injektion von  $^{234}\text{Th-Nitrat}$  allein, hat eine Erhöhung um 5 Größenordnungen keine Auswirkungen auf das Verteilungsmuster, möglicherweise bedingt

durch die rasche Bindung an Transferrin im Plasma. Bezogen auf den extrazellulären Raum kann eine initiale Thoriumkonzentration zwischen  $1 \times 10^{-7}$  und  $1 \times 10^{-6}$  molar als "kritische Konzentration" angesehen werden, ab der es zur Ausbildung eines für kolloidale Substanzen typischen Verteilungsmusters kommt. Dies entspricht genau der molaren Konzentration von Yttrium, bei der die Ablagerung in der Leber sprunghaft ansteigt (Seidel et al. 1970).

Die Tatsache, daß sich der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt des Plasmas mit zunehmender Thoriumkonzentration verändert, weist darauf hin, daß in Abhängigkeit von der injizierten Thoriummasse unterschiedliche Hydrolyseprodukte entstehen. Die Unterschiede könnten in der Größe, dem Dispersitätsgrad und der chemischen Zusammensetzung der gebildeten Aggregate liegen. Eine Abnahme der Halbwertszeit im Blut mit zunehmender mittlerer Teilchengröße konnte für  $^{198}\text{Au}$ -Kolloide nachgewiesen werden (Zilversmit et al. 1952); insofern könnte die stetige Abnahme des Plasmagehalts bis zu einer Trägermenge von  $0,3 \text{ mg } ^{232}\text{Th-Nitrat} \cdot \text{kg}^{-1}$  auf die Entstehung größerer Aggregate zurückzuführen sein. Andererseits zeigen die Ergebnisse von Seidel et al. (1970), daß der Y-Gehalt des Plasmas mit zunehmender Y-Dosis zunimmt, die Clearance also langsamer verläuft, obwohl die relative Verteilung zwischen Leber und Skelett in Abhängigkeit von der injizierten Masse gleichsinnig ist mit der von Thorium. Dieser Vergleich zeigt, daß Rückschlüsse von der makroskopischen Verteilung auf die Art der gebildeten Aggregate nicht möglich sind und daß die Größe der gebildeten Aggregate nicht allein maßgebend sein kann für das biologische Verhalten.

Ein Einfluß der chemischen Form auf das biologische Verhalten von trägerfreiem, i.v. injiziertem  $^{234}\text{Th}$  konnte im wesentlichen nicht nachgewiesen werden. Insbesondere die Ganzkörperretention verläuft identisch nach Injektion von  $^{234}\text{Th-Citrat}$  und  $^{234}\text{Th-Nitrat}$ . Auch ist das Verhalten von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett sowohl bei unbehandelten Kontrolltieren als auch in Reaktion auf die Chelatbehandlung nicht verschieden nach Injektion von  $^{234}\text{Th-Citrat}$  und  $^{234}\text{Th-Nitrat}$ . Ob die während der ersten 24 Stunden nach der Injektion von  $^{234}\text{Th-Nitrat}$  aufgetretenen Schwankungen im  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt der Leber auf die chemische Form zurückzuführen sind, ist



nicht mit Sicherheit zu sagen, da eine identische Versuchsreihe mit  $^{234}\text{Th}$ -Citrat nicht durchgeführt wurde. Die Tatsache, daß der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt der Leber 7 Tage nach der Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat höher ist als nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Citrat deutet jedoch darauf hin, daß in geringem Maß hydrolytische Reaktionen stattfinden, denen das als anorganisches Salz injizierte  $^{234}\text{Th}$  stärker unterworfen ist als das mit Citrat komplexierte; andererseits hat diese anfänglich höhere Retention keine Auswirkungen auf die Langzeitretention, da 56 Tage nach der Injektion der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt der Leber identisch ist nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Citrat und  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat.

Die Elimination von trägerfrei injiziertem  $^{234}\text{Th}$  aus dem Organismus verläuft sehr langsam ( $T_{1/2} \sim 250$  Tage). Bestimmt wird die Ganzkörperretention im wesentlichen durch das metabolische Verhalten von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett. Die aus den Steigungen der Regressionsgeraden ( $\log y = B_0 + B_1 x$ ) errechneten biologischen Halbwertszeiten für die Ganzkörperretention und die Retention im Skelett sind nicht signifikant verschieden ( $p > 0,05$ ). Die Retention von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett der Ratte stimmt überein mit den von Stover et al. (1960) nach Injektion von  $^{228}\text{Th}$ -Citrat beim Hund ermittelten Daten; nach etwa 2 Monaten befinden sich bei beiden Spezies noch mehr als 60 % der injizierten Dosis im Skelett. Beim Menschen ist ebenfalls mit einer sehr langsamen biologischen Elimination von Thorium zu rechnen. Eine biologische Halbwertszeit von mindestens 4700 Tagen ermittelten Newton et al. (1981) nach einer akzidentellen Inkorporation von  $^{228}\text{Th}$ , wahrscheinlich durch Inhalation des Oxids. Grundlage zur Berechnung dieses Wertes sind Ganzkörpermessungen und Ausscheidungsanalysen, die sich über einen Zeitraum von 7 Jahren erstreckten. Kürzere biologische Halbwertszeiten beim Menschen ermittelten Rundo (1964) nach Inkorporation von  $^{228}\text{Th}$  ( $T_{1/2} > 2000$  Tage) und Maletskos et al. (1969) nach Inkorporation von  $^{234}\text{Th}$  ( $T_{1/2} > 1800$  Tage), doch ist dies mit großer Wahrscheinlichkeit auf den bedeutend kürzeren Beobachtungszeitraum und die geringere Anzahl von Messungen zurückzuführen.

Im Unterschied zu trägerfrei injiziertem  $^{234}\text{Th}$  wird die Ganzkörperretention nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat +  $0,1 \text{ mg } ^{232}\text{Th}$ -Nitrat  $\cdot \text{kg}^{-1}$  durch das metabolische Verhalten von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett

und in der Leber bestimmt. Die ausgeprägte Abnahme des Ganzkörpergehalts während der ersten 3 Wochen nach der Injektion ist auf die Ausscheidung von  $^{234}\text{Th}$  aus der Leber zurückzuführen: der Gehalt der Leber sinkt zwischen dem 3. und 32. Tag nach der Injektion von rund 70 % der injizierten Dosis auf 26 %. Ein Drittel des aus der Leber eliminierten  $^{234}\text{Th}$  wird im gleichen Zeitraum in das Skelett aufgenommen, der Rest wird fast vollständig aus dem Körper ausgeschieden, wie sich aus dem Vergleich zwischen der Summe der Organgehalte und dem Ganzkörpergehalt am 32. Tag ergibt. Da andererseits zwischen dem 32. und 56. Tag nach der Injektion keine Abnahme des Lebergehalts zu beobachten ist, ist zu vermuten, daß es sich in der Leber um mindestens zwei sich unterschiedlich verhaltende Fraktionen handelt, möglicherweise auf der Verteilung zwischen Kupfer- und Parenchymzellen beruhend.

#### 4.2. Wirkung von Ca- und Zn-DTPA nach i.v. Injektion von trägerfreiem $^{234}\text{Th}$

Der Vergleich der Dosis-Effekt-Kurven von Ca-DTPA für die vierwertigen Actiniden  $^{234}\text{Th}$  und  $^{239}\text{Pu}$  sowie die dreiwertigen Actiniden  $^{241}\text{Am}$  und  $^{242}\text{Cm}$  im Skelett (Abb. 21) zeigt, daß in einem Dosisbereich von  $100 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  bis  $1000 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  von allen vier Radionukliden praktisch identische Fraktionen entfernt werden. Bei einer Dosierung von  $30 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  Ca-DTPA nimmt dagegen die Mobilisierung aus dem Skelett in der Reihenfolge  $^{242}\text{Cm} > ^{241}\text{Am} > ^{239}\text{Pu} > ^{234}\text{Th}$  ab.

In erster Näherung kann die Chelierung eines Metalls M durch einen Liganden L durch die Effektivitätskonstante E semiquantitativ beschrieben werden (Catsch 1968):

$$E = [\text{ML}] / [\text{M}] = K_{\text{ML}}^{\text{M}} \cdot [\text{L}] \quad |1|$$

$K_{\text{ML}}^{\text{M}}$  ist die Stabilitätskonstante des Metallkomplexes, mit [ ] sind die molaren Konzentrationen bezeichnet.

Da eine Spezifität des Liganden für das zu chelierende Metall nicht angenommen werden kann, muß in Gleichung |1| die Konkurrenzreaktion mit endogenen Metallen, insbesondere mit Calcium, einbezogen werden und es ergibt sich:

$$E = [ML]/[M] = K_{ML}^M \cdot [L]_{\text{tot}} / K_{CaL}^{Ca} [Ca] \quad |2|$$

$[L]_{\text{tot}}$  ist die Gesamtkonzentration des Liganden im physiologischen Verteilungsraum;  $K_{CaL}^{Ca}$  und  $[Ca]$  sind die Stabilitätskonstante für den Ca-Ligand-Komplex und die molare Konzentration von  $Ca^{2+}$ , die im extrazellulären Raum  $\sim 10^{-3}$  M und auf Grund der Homöostase praktisch konstant ist. Konkurrenzreaktionen mit anderen Metallkationen wie den endogenen Spurenmetallen oder den Alkalimetallen können wegen ihrer sehr geringen Konzentration vernachlässigt werden. Das gleiche gilt bei physiologischem pH-Wert auch für die Konkurrenz mit Protonen.

Ausgehend von Gleichung |2| wäre zu erwarten, daß die unterschiedliche Wirkung von  $30 \mu\text{Mol} \cdot \text{kg}^{-1}$  Ca-DTPA auf die Retention der vier Actiniden im Skelett auf Unterschiede in den Stabilitätskonstanten zurückzuführen ist. Die Stabilitätskonstanten der Komplexe von  $^{242}\text{Cm}$ ,  $^{241}\text{Am}$ ,  $^{239}\text{Pu}$  und  $^{234}\text{Th}$  mit DTPA (Baybarz 1965; Oelschläger 1973; Bogucki und Martell 1958) nehmen jedoch in der Reihenfolge zu, in der die Wirksamkeit von  $30 \mu\text{Mol} \cdot \text{kg}^{-1}$  Ca-DTPA abnimmt.

Berücksichtigt man, daß die spezifische Aktivität der vier Actiniden in der Reihe  $^{239}\text{Pu} < ^{241}\text{Am} < ^{242}\text{Cm} < ^{234}\text{Th}$  zunimmt, also der molare Überschuß von DTPA bei Injektion gleicher Aktivität für  $^{234}\text{Th}$  am höchsten ist, kann auch die unterschiedliche Metallkonzentration als Ursache für die unterschiedliche Effektivität von Ca-DTPA ausgeschlossen werden.

Die mit der Effektivitätskonstante E wiedergegebene Beziehung zwischen cheliertem und nichtcheliertem Metall stellt insofern eine Vereinfachung dar, als sie nicht berücksichtigt, daß die inkorporierten Metalle im Blut nicht als freie Ionen, sondern gebunden an endogene Liganden vorliegen und die Komplexierung

durch einen exogenen Chelatbildner als Austausch mit diesen endogenen Liganden anzusehen ist (Volf 1978). Wie in Abschnitt 3.1.4. dargestellt, wird  $^{234}\text{Th}$  nach i.v. Injektion im Serum hauptsächlich an Transferrin gebunden (Peter und Lehmann 1981); das gleiche gilt auch für  $^{239}\text{Pu}$  (Boocock und Popplewell 1965). Dagegen konnte für  $^{241}\text{Am}$  und  $^{242}\text{Cm}$  weder in vivo noch in vitro eine spezifische Bindung an ein Serumprotein nachgewiesen werden und es wird angenommen, daß beide Radionuklide im Serum in Form schwacher, undefinierter Proteinkomplexe vorliegen (Taylor 1972). Die Konkurrenz zwischen DTPA und dem bzw. den endogenen Liganden muß also im Fall von  $^{239}\text{Pu}$  und  $^{234}\text{Th}$  stärker sein als bei  $^{242}\text{Cm}$  und  $^{241}\text{Am}$ ; andererseits wird sie bei zunehmender molarer Konzentration von DTPA geringer, so daß der Mobilisierungseffekt bei allen vier Radionukliden dann annähernd gleich ist.

Die Dosis-Wirkungsbeziehung von Ca-DTPA auf die Retention der vier Actiniden in der Leber unterscheidet sich von der im Skelett insofern, als die unterschiedliche Wirksamkeit im gesamten untersuchten Dosisbereich besteht (Abb. 21). Dabei ist die Effektivität von Ca-DTPA um so geringer, je niedriger die absolute Aufnahme des Radionuklids in die Leber ist. Ausgedrückt in Prozent der injizierten Dosis verhält sich die Retention von  $^{234}\text{Th}$ ,  $^{239}\text{Pu}$  und  $^{241}\text{Am}$  bzw.  $^{242}\text{Cm}$  in der Leber von unbehandelten Kontrolltieren wie 1:7:16 (Abb. 22). In einem Dosisbereich von  $100 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  bis  $1000 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  bleibt unabhängig von dem Radionuklid eine nicht chelierbare Restfraktion von  $\sim 1\%$  der injizierten Dosis und weniger (Abb. 22). Anders ausgedrückt heißt das, daß der Radionuklidgehalt der Leber aus mindestens zwei unterschiedlich chelierbaren Fraktionen besteht. Die relativ höhere Effektivität von Ca-DTPA für  $^{241}\text{Am}$  bzw.  $^{242}\text{Cm}$  und  $^{239}\text{Pu}$  im Vergleich zu  $^{234}\text{Th}$  ist deshalb wahrscheinlich bedingt durch die relativ größere chelierbare Fraktion dieser drei Radionuklide in der Leber. Auch die relativ höhere Wirksamkeit von Ca-DTPA bei der Dekorporation von  $^{239}\text{Pu}$  beim Hund, verglichen mit der bei der Ratte, ist auf unterschiedlich große chelierbare Fraktionen in der Leber zurückzuführen, da bei entsprechender DTPA-Dosis jeweils die gleiche Restfraktion zurückbleibt (Volf 1980).

Mit größer werdendem Zeitintervall zwischen der  $^{234}\text{Th}$ -Injektion und der Chelatapplikation nimmt die Wirkung von Ca-DTPA auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  rasch ab. Dies entspricht dem für andere Actiniden aufgestellten Wirkungsmuster (Seidel 1973a, 1976; Takada und Volf 1977; Volf 1976).

Die Abnahme der Effektivität von Ca-DTPA ist bedingt durch die rasche Plasmaclearance von  $^{234}\text{Th}$ . Als hauptsächlicher Reaktionsraum für die Chelierung von  $^{234}\text{Th}$  durch DTPA muß das extrazelluläre Wasser angesehen werden, wenn auch in geringem Maß eine direkte Chelierung in der Leber und anschließende Ausscheidung des DTPA-Komplexes mit der Galle nicht ausgeschlossen werden kann, wie sie für  $^{239}\text{Pu}$  nachgewiesen wurde (Bhattacharyya und Peterson 1979).

Demnach ist nach der Aufnahme von  $^{234}\text{Th}$  in die Organe eine Mobilisierung nur in dem Maß zu erwarten, als eine Rückverteilung von  $^{234}\text{Th}$  in den Verteilungsraum der DTPA stattfindet. Nach Catsch (1968) sollte sich die Chelateffektivität umgekehrt proportional zur biologischen Halbwertszeit des Radionuklids in einem gegebenen Organ verhalten. 4 Tage nach  $^{234}\text{Th}$  verabreichtes Ca-DTPA senkt den  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt des Skeletts stärker als den der Leber, obwohl  $^{234}\text{Th}$  aus dem Skelett langsamer ausgeschieden wird als aus der Leber. Das Fehlen eines direkten Zusammenhangs zwischen biologischer Halbwertszeit und Chelateffektivität konnte auch für die Mobilisierung von  $^{241}\text{Am}$  und  $^{252}\text{Cf}$  aus der Leber verschiedener Nagetierspezies gezeigt werden (Seidel 1978): obwohl die biologische Halbwertszeit für  $^{241}\text{Am}$  und  $^{252}\text{Cf}$  beim Chinesischen Hamster sehr viel größer ist als bei der Ratte, senkt eine einmalige Gabe von Ca-DTPA den Gehalt der Leber bei beiden Spezies um entsprechende Fraktionen.

Wie für andere Actiniden ist auch für  $^{234}\text{Th}$  eine im Vergleich zu Ca-DTPA geringere Effektivität von Zn-DTPA über den gesamten untersuchten Dosisbereich festzustellen. Die relative Wirksamkeit der beiden Chelate bei sofortiger Applikation ist jedoch sehr unterschiedlich bei den einzelnen Actiniden. So kann z.B. das Verhältnis  $\mu\text{Mol Zn-DTPA} / \mu\text{Mol Ca-DTPA}$  mit gleicher Effektivität für das Skelett im Fall von  $^{242}\text{Cm}$  (Takada und Volf 1977) und  $^{241}\text{Am}$  (Seidel 1973b) auf Grund parallel verlaufender Dosis-Effekt-Kurven mit 9,5 bzw. 9,0 angegeben werden, d.h. Zn-DTPA muß rund

10 mal höher dosiert werden, um die gleiche Fraktion aus dem Skelett zu mobilisieren wie Ca-DTPA; dagegen nimmt die relative Wirksamkeit ( $\mu\text{Mol Zn-DTPA}/\mu\text{Mol Ca-DTPA}$ ) für  $^{239}\text{Pu}$  im Skelett mit steigender Dosis zu (Volf 1976), d.h. der Faktor, um den die Zn-DTPA-Dosis höher sein muß als die Ca-DTPA-Dosis, erhöht sich mit steigender Chelatdosis. Für  $^{234}\text{Th}$  kann die relative Wirksamkeit ( $\mu\text{Mol Zn-DTPA}/\mu\text{Mol Ca-DTPA}$  mit gleichem Mobilisierungseffekt) nicht über den gesamten Dosisbereich bestimmt werden, da entweder wie im Skelett der Unterschied in den Steigungen der beiden Dosis-Effekt-Kurven zu groß ist oder wie in den anderen Organen die Wirkung von Zn-DTPA dosisunabhängig ist (vgl. Abb. 9 u. Abb. 10). Im Skelett entspricht die Wirkung von  $1000 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  Zn-DTPA etwa der von  $30 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  Ca-DTPA.

Der Nenner der mit Gleichung |2| wiedergegebenen Beziehung für die Effektivitätskonstante E erweitert sich bei Applikation von Zn-DTPA um einen additiven Term  $K_{\text{ZnL}}^{\text{Zn}} \cdot [\text{Zn}]$  (Catsch 1968). Da Ca- und Zn-DTPA im Verteilungsraum, der Plasmaclearance und der Ausscheidungsrate übereinstimmen (Bohne et al. 1968; Havlicek et al. 1968), müßte bei Applikation äquimolarer Dosen die geringere Wirkung von Zn-DTPA auf ein Anwachsen des Nenners in Gleichung |2| zurückzuführen sein. Die Stabilitätskonstanten für die 1:1 Komplexe sind:  $K_{\text{Th-DTPA}}^{\text{Th}} > 10^{27}$ ,  $K_{\text{Ca-DTPA}}^{\text{Ca}} = 10^{11}$  und  $K_{\text{Zn-DTPA}}^{\text{Zn}} = 10^{18}$  (Bogucki und Martell 1958; Anderegg et al. 1959). Die Konzentration von  $\text{Zn}^{2+}$  im Plasma ist  $\sim 10^{-5}$  molar, wovon etwa 35 % fest an Protein gebunden vorliegen (Vallee 1962). Die Effektivitätskonstante E ist also bei äquimolarer Dosis für Ca-DTPA um rund 5 Größenordnungen größer als für Zn-DTPA. Diese formalen Betrachtungen können nur erklären, warum Zn-DTPA überhaupt weniger wirksam ist als Ca-DTPA; die unterschiedliche Wirksamkeit in den einzelnen Organen deutet darauf hin, daß die Bindung von  $^{234}\text{Th}$  in den Organen unterschiedlich ist und einen entscheidenden Einfluß auf seine Mobilisierbarkeit hat.

Zn-DTPA ist wesentlich weniger toxisch als Ca-DTPA. Bei gleich hohen Einzeldosen hat Zn-DTPA eine 30fach höhere kumulative  $\text{LD}_{50}$  als Ca-DTPA (Catsch und von Wedelstaedt 1965). Die für Ca-DTPA beschriebenen pathologischen Veränderungen treten nach

Applikation von Zn-DTPA nicht auf (Weber 1969; Bömer 1971; Bohne 1972; Gabard 1974; Ebel 1975). Außerdem zeigte sich, daß die Toxizität von Zn-DTPA unabhängig ist von dem Behandlungsschema (Planas-Bohne und Ebel 1975) und auch relativ hohe Dosen als Dauerinfusion gut vertragen werden (Planas-Bohne und Lohbreier 1976).

Geht man von der für Ca-DTPA gültigen Standarddosis beim Menschen von  $30 \mu\text{Mol} \cdot \text{kg}^{-1}$  aus, so müßte unter den Bedingungen einer sofort durchgeführten Behandlung Zn-DTPA rund 35 mal höher dosiert werden, um den  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt des Skeletts im gleichen Maß zu senken wie Ca-DTPA. Andererseits zeigen die in Abschnitt 3.2.1.3. dargestellten Ergebnisse, daß bei später einsetzender, wiederholter Applikation der Mobilisierungseffekt von Ca- und Zn-DTPA annähernd gleich groß ist. Dies ist dadurch bedingt, daß die chelierbare, zugängliche Fraktion sehr viel kleiner ist als zu frühen Zeitpunkten nach der  $^{234}\text{Th}$ -Injektion. Auch für andere Actiniden wurde beobachtet, daß die unterschiedliche Effektivität von Ca- und Zn-DTPA nach etwa 24 Stunden kompensiert wird (Seidel 1973b; Takada und Volf 1977, Volf 1976).

Hieraus folgt, daß bei einer kurzzeitig nach der  $^{234}\text{Th}$ -Inkorporation begonnenen Therapie Ca-DTPA unbedingt Vorrang haben sollte vor Zn-DTPA; andererseits kann im Fall einer späteinsetzenden Langzeittherapie Ca-DTPA durch das bei geringerer Toxizität gleich effektive Zn-DTPA ersetzt werden.

#### 4.3. Vergleich der Wirksamkeit von Ca-DTPA mit der anderer Chelatbildner und ihrer Kombination mit DTPA

Das weitgehende Unvermögen von DTPA, Zellmembranen zu passieren und bereits abgelagerte Radionuklide zu erreichen, beruht auf der starken Hydrophilie des Moleküls.

Puchel ist ein durch zwei aliphatische Seitenketten modifiziertes, lipophileres Derivat der DTPA. Durch Puchel - i.p. verabreicht - wird die Ablagerung von  $^{239}\text{Pu}$  in der Leber beim Syrischen Hamster stärker gesenkt als durch Ca-DTPA, nicht aber die  $^{239}\text{Pu}$ -Ablagerung im Skelett (Bulman et al. 1977; Bulman und Griffin 1981). Puchel bewirkt eine verstärkte Ausscheidung von  $^{239}\text{Pu}$  mit den

Faeces (Bulman und Griffin 1981; Stradling et al. 1981), während durch Ca-DTPA cheliertes  $^{239}\text{Pu}$  hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden wird. Es wird angenommen, daß die Elimination von  $^{239}\text{Pu}$  aus der Leber durch Puchel mit der Galle erfolgt (Bulman und Griffin 1981).

Eine vergleichbare Wirkung von Puchel auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  bei der Ratte konnte nicht nachgewiesen werden (Peter und Volf 1981). Der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt der Leber wird durch Puchel unter keiner der untersuchten Therapiebedingungen stärker gesenkt als durch Ca-DTPA, noch ergibt sich ein synergistischer Effekt bei einer Kombination beider Chelate. Im Gegenteil kommt es bei wiederholter Applikation von Puchel zu einer Erhöhung des  $^{234}\text{Th}$ -Gehalts der Leber (vgl. Abb. 12).

Die beobachteten Unterschiede in der Wirkung von Puchel sind möglicherweise darauf zurückzuführen, daß die Untersuchungen mit verschiedenen Spezies - Hamster und Ratte - bzw. mit verschiedenen Radionukliden -  $^{239}\text{Pu}$  und  $^{234}\text{Th}$  - durchgeführt wurden. Tatsächlich zeigen vergleichende Untersuchungen des Metabolismus von  $^3\text{H}$ -Puchel bei der Ratte und beim Hamster, daß der  $^3\text{H}$ -Gehalt der Leber 5 Minuten nach der i.v. Injektion beim Hamster fast zweimal so hoch ist wie bei der Ratte und langsamer abnimmt (Crawley et al. 1979). Daher wurde die Wirkung von Puchel auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  auch beim Chinesischen Hamster bestimmt (Peter et al 1982). Die für die Ratte erhaltenen Ergebnisse wurden voll bestätigt, d.h. der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt der Leber wird auch beim Hamster durch Puchel nicht stärker gesenkt als durch Ca-DTPA. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, daß es Unterschiede im metabolischen Verhalten der Leber bei den beiden Hamsterarten gibt; so werden durch Ca-DTPA aus der Leber des Chinesischen Hamsters beträchtlich größere Fraktionen von  $^{241}\text{Am}$  und  $^{252}\text{Cf}$  entfernt als beim Syrischen Hamster (Seidel 1978). Gegen eine nuklidbedingte Abhängigkeit der Wirkung von Puchel spricht, daß eine stärkere Senkung des  $^{239}\text{Pu}$ -Gehaltes der Leber bei der Ratte ebenfalls nicht nachgewiesen werden konnte und daß die einmalige Applikation von Puchel zwar die Retention in der Leber beim Chinesischen Hamster etwas stärker verringert als Ca-DTPA, bei mehrmaliger Applikation jedoch beide Chelatbildner wieder gleich wirksam sind (Volf et al. 1981).



Die Befunde über die Wirkung von Puchel sind widersprüchlich und nicht eindeutig erklärbar; es ist jedoch offensichtlich, daß die Applikation von Puchel zur Mobilisierung von inkorporiertem  $^{234}\text{Th}$  keinen Fortschritt gegenüber der Verwendung von Ca-DTPA darstellt, zumal die Toxizität von Ca-Puchel bei Mäusen größer ist als die von Ca-DTPA; die  $\text{LD}_{50}$  ist  $1,2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  für Ca-Puchel (Bulman und Griffin 1981) bzw.  $6,2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  für Ca-DTPA (Catsch und von Wedelstaedt 1965).

Von den außer DTPA und Puchel getesteten Einzelsubstanzen (DFOA, DMPS und Brenzkatechindisulfonat) bewirkt nur DFOA eine deutliche Senkung des  $^{234}\text{Th}$ -Gehalts des Skeletts, die aber geringer ist als die einer äquimolaren Dosis von Ca-DTPA; die  $^{234}\text{Th}$ -Ablagerung in der Leber dagegen wird durch DFOA nicht gesenkt. Die Wirkung von DFOA auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  unterscheidet sich von seiner Wirkung auf andere Actiniden: der  $^{239}\text{Pu}$ -Gehalt des Skeletts und der Leber wird durch DFOA stärker gesenkt als durch äquimolare Dosen von Ca-DTPA (Volf 1976), dagegen wird die Retention der dreiwertigen Actiniden  $^{241}\text{Am}$ ,  $^{242}\text{Cm}$  und  $^{252}\text{Cf}$  im Skelett durch DFOA überhaupt nicht beeinflußt (Volf et al. 1977). Die Stabilitätskonstanten für Komplexe von Actiniden mit DFOA wurden bisher nicht bestimmt. Untersuchungen an Hunden deuten darauf hin, daß der Verteilungsraum von DFOA möglicherweise größer ist als der extrazelluläre Raum und daß eine Metabolisierung von DFOA im Plasma stattfindet (Peters et al. 1966). Die Halbwertszeit von DFOA im menschlichen Plasma beträgt weniger als 10 Minuten (Summers 1979). Geht man davon aus, daß DFOA hauptsächlich im extrazellulären Wasser verteilt und seine Konzentration durch Metabolisierung und Plasmaclearance sehr rasch abnimmt, ist die unterschiedliche Wirkung von DFOA bei den genannten Actiniden möglicherweise auf ihre unterschiedliche Verweilzeit im Plasma, die in der Reihe  $^{241}\text{Am} \times ^{234}\text{Th} < ^{239}\text{Pu}$  zunimmt, zurückzuführen. Die Wirkung von DFOA kann bei demselben Radionuklid auch von seiner chemischen Form abhängen; die Retention von  $^{239}\text{Pu}$  im Skelett wird nach Injektion von  $^{239}\text{Pu}$ -Nitrat durch DFOA weniger gesenkt als nach Injektion von  $^{239}\text{Pu}$ -Citrat (Taylor 1967).

Außer der Verwendung von chemisch modifizierter DTPA zielt auch die Applikation von Chelatkombinationen auf die Erreichung eines größeren Mobilisierungseffekts. Die Anwendung von DTPA in Kombi-

nation mit anderen Chelatbildnern ist nur dann begründet, wenn bei gleicher Dosierung gegenüber der Einzelapplikation ein synergistischer Effekt erreicht werden kann, ohne daß die Toxizität erhöht ist.

Die Mobilisierung von  $^{239}\text{Pu}$  aus dem Skelett und der Leber z.B. kann durch eine Kombination von DTPA und DFOA potenziert werden (Smith 1964; Volf 1976).

Eine synergistische Wirkung bei Verabreichung von Chelatbildner-Kombinationen kann auf verschiedenen Mechanismen beruhen:

1. eine gegenüber den Einzelsubstanzen verstärkte Wirkung kommt zustande, wenn es sich um Chelatbildner mit gleichgerichteter Wirkung, aber unterschiedlichem Verteilungsraum und/oder unterschiedlichem metabolischem Verhalten handelt.
2. eine verstärkte Wirkung kommt zustande durch Bildung von ternären Komplexen gemäß



wobei M das Metallion ist und L und L' Liganden mit unterschiedlicher Anzahl von Donoratomen.

$\text{Th}^{4+}$  bildet in vitro mit Äthylendiamintetraessigsäure (ADTA) und zweizähligen aromatischen Liganden wie Brenzkatechin, Brenzkatechindisulfonat und Salicylsäure ternäre Komplexe, die stabiler sind als die entsprechenden binären Komplexe (Carey et al. 1964; Sathe et al. 1968). Desgleichen konnte die Bildung ternärer Komplexe von  $\text{Th}^{4+}$  mit DTPA und Brenzkatechin bzw. Brenzkatechindisulfonat nachgewiesen werden; ihre Stabilität ist jedoch geringer als die der entsprechenden ADTA-Komplexe (Schubert 1979, 1981). In vivo wurde die Kombination von DTPA und Salicylsäure zur Dekorporation von  $^{239}\text{Pu}$  getestet (Schubert und Derr 1978). Die zunächst sehr ermutigenden Ergebnisse - völlige Entfernung von  $^{239}\text{Pu}$  aus dem Skelett und der Leber - wurden jedoch widerrufen (Schubert 1979).

Die zur Dekorporation von  $^{234}\text{Th}$  eingesetzten Kombinationen (Abschnitt 3.2.3.) erwiesen sich ausnahmslos als weniger wirksam als eine äquimolare Dosis von Ca-DTPA.

Es muß angenommen werden, daß in vivo entweder die Bildung von ternären Komplexen nicht stattfindet oder ihre Stabilität geringer ist als die des Th-DTPA Komplexes.  $\text{Th}^{4+}$  besitzt im allgemeinen eine Koordinationszahl von 8 (Catsch 1968). Zur Bildung von ternären Komplexen mit der 8-zähligen DTPA und einem zweizähligen Liganden muß entweder die Koordinationszahl  $> 8$  sein oder es müssen eine oder zwei von DTPA ausgehende Bindungen durch den zweizähligen Liganden ersetzt werden. Im letzteren Fall wäre die Bildung von ternären Komplexen insbesondere von der molaren Konzentration des zweizähligen Liganden abhängig. In vivo wird die molare Konzentration der Chelatbildner durch ihr metabolisches Verhalten bestimmt; Substanzen wie Brenzkatechin, -disulfonat und Salicylsäure mit phenolischen OH-Gruppen werden oxidativ oder durch Konjugation mit Glucuronsäure bzw. Aminosäuren metabolisiert (Kurz et al. 1975). Dadurch verringert sich ihre Konzentration im Verteilungsraum möglicherweise so weit, daß sie zur Bildung von ternären Komplexen nicht ausreicht.

#### 4.4. Dekorporation nach i.v. Injektion von $^{234}\text{Th}$ und $^{232}\text{Th}$ -Nitrat als Träger

Entsprechend der für die Effektivität eines Chelatbildners gegebenen Definition (Gleichung |1|), sollte die Wirksamkeit von DTPA mit zunehmender Thoriumkonzentration abnehmen. Andererseits müßte bei ausreichendem molarem Überschuß die Effektivität unter der Voraussetzung erhalten bleiben, daß Thorium in chelierbarer Form vorliegt.

Nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 0,1 mg bzw. 10,0 mg  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat  $\cdot \text{kg}^{-1}$  entspricht das Verteilungsmuster von  $^{234}\text{Th}$  dem von kolloidalen Aggregaten; das Verhältnis der Ablagerung Leber/Skelett ist bei Injektion der kleineren Thoriummasse niedriger als bei der größeren Thoriummasse.

Bezogen auf den extrazellulären Raum ist die initiale Thoriumkonzentration  $10^{-6}$  M bzw.  $10^{-4}$  M nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 0,1 mg bzw. 10,0 mg  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat  $\cdot \text{kg}^{-1}$ , die DTPA-Konzentration kann maximal  $5 \times 10^{-4}$  M bzw.  $5 \times 10^{-3}$  M sein nach Applikation von 100 bzw. 1000  $\mu\text{Mol} \cdot \text{kg}^{-1}$  Ca-DTPA.

Die in Abschnitt 3.4.1. dargestellten Ergebnisse zeigen, daß bei sofortiger Behandlung mit  $100 \mu\text{Mol} \cdot \text{kg}^{-1}$  Ca-DTPA die molare Konzentration von DTPA nicht ausreicht, um die Retention von  $^{234}\text{Th}$  in den untersuchten Organen zu senken. Dagegen wird bei Erhöhung der DTPA-Dosis auf  $1000 \mu\text{Mol} \cdot \text{kg}^{-1}$  die Ablagerung von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett und in der Leber gesenkt, und zwar um so mehr, je niedriger die injizierte Thoriummasse ist. Ob die geringere Effektivität von DTPA nach Inkorporation von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat +  $10,0 \text{ mg } ^{232}\text{Th}$ -Nitrat  $\cdot \text{kg}^{-1}$  auf den geringeren molaren Überschuß von DTPA oder auf eine kleinere chelierbare Fraktion zurückzuführen ist, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden; um einen mit dem nach Inkorporation von  $^{234}\text{Th}$  +  $0,1 \text{ mg } ^{232}\text{Th}$ -Nitrat  $\cdot \text{kg}^{-1}$  und Applikation von  $1000 \mu\text{Mol} \cdot \text{kg}^{-1}$  Ca-DTPA vergleichbaren molaren Überschuß von DTPA zu erzielen, müßten  $100 \text{ mMol} \cdot \text{kg}^{-1}$  Ca-DTPA appliziert werden, was etwa der 10fachen  $\text{LD}_{50}$  entspricht.

Auf Grund der hohen  $\text{H}^+$ -Ionenkonzentration (pH 1,0) wurde die Hydrolyse von  $\text{Th}^{4+}$  in den verwendeten Injektionslösungen vor der Injektion zurückgedrängt. Die Ergebnisse lassen vermuten, daß die bedingt durch die  $\text{OH}^-$  Ionenkonzentration im Blut ablaufenden Hydrolysereaktionen nicht schlagartig zur Bildung von einheitlichen polymeren Aggregaten führen und daß sofort nach der Injektion zumindest ein Teil des Thoriums in chelierbarer Form vorliegt. Dafür spricht auch, daß 5 Minuten nach der Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat +  $0,1 \text{ mg } ^{232}\text{Th}$ -Nitrat  $\cdot \text{kg}^{-1}$  die Bindung von  $^{234}\text{Th}$  an Serumproteine nachgewiesen werden konnte (vgl. Abb. 7).

Andererseits demonstriert ein einfaches in vitro Experiment, daß DTPA trotz eines hohen molaren Überschusses unwirksam ist, wenn bereits unlösliche Hydrolyseprodukte entstanden sind: ein aus einer neutralen Thoriumnitratlösung ausgefallenes Präzipitat kann durch einen Überschuß an DTPA nicht aufgelöst werden; erst ein Kontakt über mehrere Tage führt zu einer merklichen Solubilisierung (Schubert und Fried 1960). Dies steht in Einklang mit dem Befund, daß durch fünf Applikationen von  $1000 \mu\text{Mol} \cdot \text{kg}^{-1}$  Ca-DTPA (bis zum 4. Tag nach der Injektion) der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt der Organe nicht stärker gesenkt wird als durch die erste Applikation sofort nach der Injektion (Tab.18).

Die Ergebnisse von Lindenbaum et al. (1976), die die Mobilisierung von polymerem  $^{239}\text{Pu}$  aus der Leber von Ratten durch eine kombinierte Behandlung mit Pyran-Copolymer XA 124-177 und Ca-DTPA zeigen, waren der Anlaß, die Wirkung dieser Therapie auch zur Dekorporation von  $^{234}\text{Th}$  zu untersuchen.

Das wasserlösliche Pyran-Copolymer XA 124-177 ist ein Kondensationsprodukt aus Divinyläther und Maleinsäureanhydrid (1:2) mit einem maximalen Molekulargewicht von 32 200.

Nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$  + 0,1 mg  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat  $\cdot \text{kg}^{-1}$  wird der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt der Leber durch Pyran-Copolymer und DTPA stärker gesenkt als durch DTPA allein; die  $^{234}\text{Th}$ -Ablagerung in der Milz wird durch Applikation von Pyran-Copolymer erhöht. Beide Effekte nehmen mit steigender Pyran-Copolymer-Dosis zu. Insofern stimmen die Ergebnisse mit denen für  $^{239}\text{Pu}$  überein. Andererseits bewirkt die zusätzliche Applikation von Pyran-Copolymer keine stärkere Senkung des  $^{234}\text{Th}$ -Gehalts der Leber als DTPA allein, wenn die DTPA-Behandlung 4 Wochen lang durchgeführt wird.

Es ist bekannt, daß Pyran-Copolymer in den Zellen des RES angereichert wird (Merigan und Regelson 1967) und eine Verlangsamung der Clearance von kolloidalem Kohlenstoff bewirkt (Breslow et al. 1973). Für das Copolymer NSC 46015 (MG  $\sim$  22 500) konnte gezeigt werden, daß die Wirkung auf die Phagozytoseaktivität in zwei Phasen verläuft: der zunächst verminderten Aktivität folgt nach etwa 4 Tagen eine verstärkte Aktivität, die bis zum 9. Tag nach der Injektion nachweisbar ist (Munson et al. 1970). Inwiefern diese Eigenschaften für den Synergismus von Pyran-Copolymer und DTPA verantwortlich sind, ist auf Grund der wenigen Ergebnisse nicht zu sagen, allerdings konnten Lindenbaum et al. (1976) zeigen, daß die synergistische Wirkung von Pyran-Copolymer vom Zeitpunkt seiner Applikation abhängt.

Außer der nur bedingten Überlegenheit einer kombinierten Therapie mit Pyran-Copolymer und DTPA spricht auch die hohe Toxizität von Pyran-Copolymer XA 124-177 ( $\text{LD}_{50}$  : 72 mg  $\cdot \text{kg}^{-1}$  i.v. bei Mäusen; Breslow 1976) gegen seine Anwendung zur Dekorporation.

#### 4.5. Dekorporation nach i.m. Injektion von trägerfreiem $^{234}\text{Th}$

Die Kontamination einer Stichverletzung stellt einen der Haupteintrittswege für Radionuklide in den Organismus dar (Volf 1978; Seidel 1975). Die Rate und das Ausmaß der Resorption sind insbesondere von der Löslichkeit der inkorporierten Verbindung abhängig (ICRP Publication 19, 1972). Prinzipiell kommt für die Behandlung solcher Wunddepots die Excision des Gewebes und eine Therapie mit Chelatbildnern in Betracht, wobei die Entscheidung für die eine und/oder andere Behandlung von der zu erwartenden Resorption des Nuklids aus dem Depot abhängt (Volf 1978).

Die i.m. Injektion kleiner Volumina von Radionuklidlösungen dient bei experimentellen Untersuchungen als Modell für eine kontaminierte Wunde.

Bisher wurden nur wenige Untersuchungen zum Verhalten von Thorium nach i.m. Injektion durchgeführt (vgl. Tab. 2); die Wirkung von Chelatbildnern auf die Retention von i.m. injiziertem Thorium war unbekannt.

Nach Hamilton et al. (1954) wird als Citrat injiziertes Thorium fast vollständig von der Injektionsstelle resorbiert, 65 % des resorbierten Anteils werden im Skelett abgelagert und innerhalb eines Monats findet praktisch keine Veränderung der Retention statt.

Die in Abschnitt 3.3. dargestellten Ergebnisse für  $^{234}\text{Th}$ -Citrat stimmen mit den Befunden von Hamilton überein. Die eindeutige Abhängigkeit der Resorption von der chemischen Form zeigt der Vergleich zwischen  $^{234}\text{Th}$ -Citrat und  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat. Da Thoriumionen bei physiologischem pH-Wert nicht stabil sind, kommt es auf Grund von hydrolytischen Reaktionen im kontaminierten Gewebe zur Bildung von polymeren Hydrolyseprodukten unterschiedlichster Art. Als Nitrat injiziertes  $^{234}\text{Th}$  ist diesen Reaktionen stärker unterworfen als das mit Citrat komplexierte  $^{234}\text{Th}$  und wird daher in weit geringerem Maß resorbiert. Harrison und David (1977) fanden vergleichbare Resorptionsraten nach Injektion von  $^{239}\text{Pu}$ -Citrat und  $^{239}\text{Pu}$ -Nitrat bei der Ratte.

Die Resorption der Actiniden aus einem intramuskulären Depot verläuft wahrscheinlich in Form löslicher Komplexe mit Bestandteilen der Gewebeflüssigkeit und möglicherweise auch in Form sehr kleiner unlöslicher Aggregate, die auf Grund von Hydrolysereaktionen ent-

standen sind ; dabei gibt die relative Verteilung des resorbierten Anteils zwischen Skelett und Leber Aufschluß darüber, inwiefern lösliche oder unlösliche Formen an der Resorption beteiligt sind, da im Blut zirkulierende unlösliche Aggregate insbesondere in die phagozytierenden Zellen der zum RES gehörenden Organe aufgenommen werden (ICRP Publication 19, 1972). Nach i.m. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Citrat bzw.  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat werden 64 % bzw. 58 % des resorbierten Anteils im Skelett und 3 % bzw. 4 % in der Leber abgelagert. Dies deutet darauf hin, daß unabhängig von der chemischen Form, in der  $^{234}\text{Th}$  i.m. injiziert wurde, insbesondere lösliche, sich identisch verhaltende Komplexe an der Resorption beteiligt sind. Die Ergebnisse zeigen, daß die chemische Form, in der  $^{234}\text{Th}$  i.m. injiziert wurde, entscheidend ist für das Ausmaß und die Geschwindigkeit seiner Resorption von der Injektionsstelle, aber wenig Einfluß hat auf das metabolische Verhalten des resorbierten Anteils.

Untersuchungen zur Mobilisierung von  $^{239}\text{Pu}$  aus einem intramuskulären Depot haben gezeigt, daß die systemische Behandlung mit Ca-DTPA sowohl die Ablagerung an der Injektionsstelle als auch den Gehalt der Organe senkt (Taylor und Sowby 1962; Harrison und David 1979). Die lokale Applikation von Ca-DTPA in unmittelbarer Nähe des  $^{239}\text{Pu}$ -Depots verringert die Ablagerung an der Injektionsstelle und den Gehalt der Organe stärker als die systemische Behandlung (Volf 1974, 1975; Harrison und David 1979).

Nach i.m. Inkorporation von  $^{234}\text{Th}$  kann die Ablagerung an der Injektionsstelle ebenfalls stärker durch lokale Applikation von Ca-DTPA verringert werden als durch systemische; dies ist auf den bei gleicher Dosis höheren molaren Überschuß von DTPA im kontaminierten Gewebe zurückzuführen. Andererseits ist die Wirkung von Ca-DTPA auf das in die Organe resorbierte  $^{234}\text{Th}$  nahezu unabhängig von der Applikationsart. Während die Ablagerung von  $^{239}\text{Pu}$  im Skelett durch die Chelatbehandlung nach Injektion von  $^{239}\text{Pu}$ -Citrat stärker verringert werden kann als nach Injektion von  $^{239}\text{Pu}$ -Nitrat (Gemenetzi und Volf 1977), wird der  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt des Skeletts, das den größten Anteil des resorbierten  $^{234}\text{Th}$  aufnimmt, unabhängig von der injizierten Thoriumverbindung um entsprechende Fraktionen gesenkt. Dies ist ein weiterer Hinweis dafür,

daß von der Injektionsstelle resorbiertes  $^{234}\text{Th}$  sich weitgehend identisch verhält, unabhängig von der ursprünglich abgelagerten Form.

#### 4.6. Einfluß von Eisen auf die Verteilung von $^{234}\text{Th}$

Die Bindung an Transferrin, dem spezifischen Eisentransportprotein im Serum, spielt auch für den Transport und die Aufnahme von nichtphysiologischen, chemisch sehr unterschiedlichen Metallen eine wichtige Rolle.

Schon seit 15 Jahren ist bekannt, daß Plutonium in vitro und in vivo an Transferrin gebunden wird (Boocock und Popplewell 1965; Stover et al. 1968; Turner und Taylor 1968). Untersuchungen mit Kulturen menschlicher Lymphblasten zeigen, daß die Aufnahme von Plutonium und Hafnium in die Zellen bei Anwesenheit von Transferrin um ein Vielfaches erhöht ist (Taylor 1981). Auch für die hohe Anreicherung von Gallium in bestimmten Tumoren wird der Transport durch Transferrin und die Aufnahme über spezifische Transferrinrezeptoren, die sich auf der Zelloberfläche befinden, angenommen (Larson et al. 1980).

Die Bindung von Thorium an Bestandteile des Serums in vivo war bisher nicht systematisch untersucht worden; in vitro Untersuchungen mit Thorium und menschlichem Transferrin gaben allerdings Hinweise für eine hohe Affinität (Chipperfield und Taylor 1972). Stover et al. (1960) fanden, daß  $^{228}\text{Th}$  im Serum von Hunden zu weniger als 3 % ultrafiltrierbar ist und schlossen daraus, daß es hauptsächlich an Proteine gebunden vorliegen müsse.

Die in Abschnitt 3.1.4. dargestellten Ergebnisse zeigen, daß Transferrin, dessen Eisenbindungsstellen bei nicht mit Eisen behandelten Ratten zu etwa 50 % abgesättigt sind (vgl. Abb. 17), das Hauptbindungsprotein für  $^{234}\text{Th}$  nach Injektion von trägerfreiem  $^{234}\text{Th}$  im Serum darstellt (Peter und Lehmann 1981). Nach Erhöhung des Serumeisenspiegels über die totale Eisenbindungskapazität hinaus durch Applikation von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat wird die Bindung von  $^{234}\text{Th}$  an Transferrin verhindert; durch Applikation von  $\text{Fe}^{3+}$  nach der Injektion von  $^{234}\text{Th}$  wird sie zumindest teilweise aufgehoben (vgl. Abb. 18). Daraus kann gefolgert werden, daß der Thorium-



Transferrin-Komplex weniger stabil ist als der Eisen-Transferrin-Komplex, und es liegt die Vermutung nahe, daß identische Donorgruppen an der Koordination beider Metalle beteiligt sind. Transferrin bindet  $\text{Fe}^{3+}$  an zwei spezifischen Bindungsstellen; zwar ist die Struktur aller beteiligten Liganden nicht restlos geklärt, doch wird die Anwesenheit von zwei bis drei Tyrosylgruppen pro Bindungsstelle angenommen (Aisen 1980). Nach neuesten in vitro Untersuchungen (Harris et al. 1981) bindet Transferrin bei pH 7 zwei  $\text{Th}^{4+}$ -Ionen an unterschiedlichen Bindungsstellen. An der Koordination sind insgesamt drei Tyrosylgruppen beteiligt und es kann unterschieden werden zwischen einer stärkeren, Thorium über zwei Tyrosylgruppen koordinierenden Bindungsstelle, die im C-terminalen Bereich lokalisiert ist und einer schwächeren, im N-terminalen Bereich lokalisierten, bei der Thorium über einen Tyrosylrest gebunden ist.

Aus den in Abschnitt 3.6. dargestellten Ergebnissen geht hervor, daß ein direkter Zusammenhang besteht zwischen der Bindung von  $^{234}\text{Th}$  an Transferrin und seiner Ablagerung in den Organen. Durch Applikation von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat wird in Abhängigkeit von der  $\text{Fe}^{3+}$ -Dosis und dem Zeitpunkt der Applikation die Retention von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett verringert, in der Leber und in der Milz dagegen erhöht.

Eine Erklärung für die unterschiedliche Wirkung im Skelett und in der Leber ist möglicherweise darin zu sehen, daß es einen Transferrin abhängigen und einen Transferrin unabhängigen Transport in die Organe gibt. Darauf deuten auch die Untersuchungen mit  $^{239}\text{Pu}$  hin; Winter und Seidel (1981) zeigen, daß die Ablagerung von  $^{239}\text{Pu}$  im Skelett der Ratte durch Applikation von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat verringert wird, die Retention in der Leber jedoch unbeeinflusst bleibt. Ebenso ist die Aufnahme von  $^{239}\text{Pu}$  in das Skelett von Mäusen mit Eisenmangel, die einen um etwa 50 % verringerten Serumeisengehalt haben, höher als bei den Kontrolltieren, der Gehalt der Leber aber unverändert (Ragan und Free 1975). Daher ist die Erhöhung der Retention von  $^{234}\text{Th}$  in der Leber und in der Milz nach Applikation von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat wahrscheinlich auf einen sekundären Effekt zurückzuführen. Die Tatsache, daß die vermehrte Ablagerung nur in den zum Reticuloendothelialen System ge-

hörenden Organen auftritt spricht dafür, daß es sich um eine Assoziation von  $^{234}\text{Th}$  an ein Trägerkolloid, möglicherweise kolloidales Eisenhydroxid, handelt. Als weiterer Hinweis ist anzusehen, daß die erhöhte Ablagerung in der Leber und in der Milz durch DTPA nicht verringert werden kann. Eine starke Erhöhung des  $^{239}\text{Pu}$ -Gehalts der Milz fand auch Ragan (1976) nach i.v. Injektion von  $^{239}\text{Pu}$  und Eisendextran und führte dies auf eine Anlagerung von  $^{239}\text{Pu}$  an Eisen enthaltende Kolloide und deren Aufnahme in das Reticuloendotheliale System zurück. Allerdings bleibt die Frage offen, warum die Retention von  $^{239}\text{Pu}$  in der Leber nach Applikation von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat nicht erhöht ist (Winter und Seidel 1981), obwohl bei einer Einzeldosis von  $25 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$  und wiederholter Injektion ebenfalls ein hoher Eisenüberschuß vorhanden gewesen sein muß. Eigene Beobachtungen deuten darauf hin, daß die durch Applikation von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat hervorgerufene erhöhte Retention von  $^{234}\text{Th}$  in der Leber temporär ist, da 3 Tage nach der Injektion der Lebergehalt wesentlich stärker erhöht ist als nach 7 Tagen; insofern könnte der längere Beobachtungszeitraum (Sektion 10 Tage nach  $^{239}\text{Pu}$ ) ein Grund dafür sein, daß die Ablagerung von  $^{239}\text{Pu}$  in der Leber nicht erhöht ist.

## 5. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde das biologische Verhalten von  $^{234}\text{Th}$  bei der Ratte in Abhängigkeit von der injizierten Thoriummasse, der chemischen Form und dem Inkorporationsweg untersucht. Es wurde weiterhin untersucht, ob ein Zusammenhang besteht zwischen dem Eisenstoffwechsel und der Verteilung von  $^{234}\text{Th}$  im Organismus. Als Grundlage für die Erarbeitung geeigneter Therapieschemata zur Dekorporierung von  $^{234}\text{Th}$  wurde seine Mobilisierbarkeit durch Ca- und Zn-DTPA sowie durch andere Chelatbildner und ihren Kombinationen mit DTPA bestimmt.

Nach i.v. Injektion wird  $^{234}\text{Th}$  in Abhängigkeit von der injizierten Masse entweder hauptsächlich im Skelett oder hauptsächlich in der Leber abgelagert. Bezogen auf den extrazellulären Raum ist eine initiale Thoriumkonzentration zwischen  $10^{-7}$  M und  $10^{-6}$  M als "kritische Konzentration" anzusehen, ab der es zur Ausbildung eines für kolloidale Substanzen typischen Verteilungsmusters kommt d.h. Ablagerung vor allem in den zum RES gehörenden Organen, insbesondere in der Leber.

Während die chemische Form von  $^{234}\text{Th}$  - als anorganisches Salz,  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat, oder in komplexierter Form,  $^{234}\text{Th}$ -Citrat, bei i.v. Injektion wenig Einfluß hat auf das biologische Verhalten, ist nach i.m. Injektion (simulierte Wunde) die Resorption von der Injektionsstelle deutlich geringer nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat als nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Citrat; dagegen verhält sich der resorbierte Anteil der Dosis sowohl in Bezug auf die relative Organverteilung als auch in Bezug auf die Mobilisierbarkeit nahezu identisch, also unabhängig von der injizierten  $^{234}\text{Th}$ -Verbindung.

Ein Zusammenhang zwischen dem Eisenstoffwechsel und der Verteilung von  $^{234}\text{Th}$  im Organismus besteht in zweifacher Hinsicht: 1. im Serum wird trägerfrei injiziertes  $^{234}\text{Th}$  wie Eisen hauptsächlich an Transferrin gebunden. Durch Sättigung der Eisenbindungsstellen des Transferrin durch Applikation von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbi-

tol-Citrat vor der Injektion von  $^{234}\text{Th}$  wird die Bindung von  $^{234}\text{Th}$  an Transferrin verhindert.

2. die Ablagerung von  $^{234}\text{Th}$  in den Organen ist abhängig von seiner Bindung an Transferrin. Die Sättigung von Transferrin durch  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat zum Zeitpunkt der  $^{234}\text{Th}$ -Injektion führt zu einer stark verringerten Ablagerung von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett und zu erhöhter Ablagerung in der Leber und in der Milz; letzteres wird als sekundärer Effekt, beruhend auf der Assoziation von  $^{234}\text{Th}$  an Eisen enthaltende Kolloide, gedeutet.

Von allen untersuchten Chelatbildnern bzw. -kombinationen ist Ca-DTPA das effektivste Therapeutikum zur Dekorporierung von trägerfrei injiziertem  $^{234}\text{Th}$ . Bei sofortiger Applikation nimmt seine Wirkung auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  in den untersuchten Organen mit steigender Dosis zu; mit zunehmendem Zeitintervall zwischen  $^{234}\text{Th}$ -Inkorporation und Therapiebeginn nimmt die Wirkung ab. Zn-DTPA ist bei sofortiger Applikation im untersuchten Dosisbereich weniger wirksam als Ca-DTPA; bei verzögert einsetzender wiederholter Behandlung sind Ca- und Zn-DTPA gleich effektiv.

Die Wirksamkeit von Ca-DTPA ist abhängig von der injizierten Thoriummasse. Die Abnahme der Effektivität mit steigender Thoriummasse ist bedingt durch den bei gleicher Dosis geringeren molaren Überschuß von DTPA und die Veränderung des physikochemischen Zustands von  $^{234}\text{Th}$  auf Grund von hydrolytischen Reaktionen im Blut.

6. Literaturverzeichnis

AISEN, P., 1980

The Transferrins, in: Iron in Biochemistry and Medicine II, (Eds. A. Jacobs, M. Worwood), Academic Press, London, 87.

ANDEREGG, G.P., NÄGELI, P., MÖLLER, F., SCHWARZENBACH, G., 1959  
Komplexone. XXX. Diäthylentriamin-Pentaessigsäure (DTPA),  
Helv. Chim. Acta 42, 827.

ANGHILERI, L.J., 1968

Effects of the carrier colloid on the clearance and distribution of radiocolloids, J. Nucl. Biol. Med. 12, 134.

ARBORGH, B., BERG, T., ERICSSON, J.L.E., 1974

Evaluation of methods for specific loading of Kupffer cell lysosomes with heavy colloidal particles, Acta path. microbiol. scand. Sect. A 82, 747.

BAKER, H.J., LINDSEY, J.R., WEISBROTH, S.H., 1980

Selected normative data, in: The Laboratory Rat, Vol. II, (Eds. H.J. Baker, J.R. Lindsey, S.H. Weisbroth), Academic Press, New York, 257.

BAYBARZ, R.D., 1965

Dissociation constants of the transplutonium element chelates of diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) and the application of DTPA chelates to solvent extraction separations of transplutonium elements from the lanthanide elements, J. Inorg. Nucl. Chem. 27, 1831.

BHATTACHARYYA, M.H., PETERSON, D.P., 1979

Action of DTPA on hepatic plutonium. III. Evidence for a direct chelation mechanism for DTPA-induced excretion of monomeric plutonium into rat bile, Radiat. Res. 80, 108.

BÖMER, H., 1971

Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. XI. Mitteilung: Einfluß auf die pränatale Entwicklung bei der Ratte, Strahlentherapie 142, 349.

- BOGUCKI, R.F., MARTELL, A.E., 1958  
Hydrolysis and isolation of Th(IV) chelates of polyamino-  
polycarboxylic acids, J. Am. Chem. Soc. 80, 4170.
- BOHNE, F., 1972  
Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner.  
XII. Mitteilung: Wirkung auf die DNS-Synthese in Krypten-  
zellen des Rattendarms, Strahlentherapie 143, 106.
- BOHNE, F., HARMUTH-HOENE, A.E., KÜRZINGER, K., HAVLICEK, F., 1968  
Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner.  
5. Mitteilung: Der physiologische Verdünnungsraum des ADTA  
und DTPA, Strahlentherapie 136, 609.
- BOOCOCK, G., POPPLEWELL, D.S., 1965  
Distribution of plutonium in serum proteins following  
intravenous injection into rats, Nature 208, 282.
- BOONE, I.U., ROGERS, B.S., WHITE, D.C., HARRIS, P.S., 1958  
Toxicity, excretion and tissue distribution of ionium  
(Th<sup>230</sup>) in rats, Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 19, 285.
- BRESLOW, D.S., 1976  
Biologically active synthetic polymers, Pure and Appl.  
Chem. 46, 103.
- BRESLOW, D.S., EDWARDS, E.I., NEWBURG, N.R., 1973  
Divinyl ether-maleic anhydride (pyran) copolymer used to  
demonstrate the effect of molecular weight on biological  
activity, Nature 246, 160.
- BULMAN, R.A., GRIFFIN, R.J., RUSSEL, A.T., 1977  
The development of new chelating agents for removing  
plutonium from intracellular sites, Rep. NRPB/R & D 1, 87.
- BULMAN, R.A., GRIFFIN, R.J., 1981  
Investigations into techniques for removing intracellular  
plutonium, Naturwissenschaften 67, 483.
- CAREY, G.H., BOGUCKI, R.F., MARTELL, A.E., 1964  
Mixed ligand chelates of thorium (IV), Inorg. Chem. 3, 1288.
- CATSCH, A., 1968  
Dekorporierung radioaktiver und stabiler Metallionen.  
Therapeutische Grundlagen, Thiemig, München.

CATSCH, A., TOCCHINI-VALENTINI, G.P., 1961

Der Einfluß einiger Polyaminopolycarbonsäuren auf die Verteilung von Thorium-234 im Organismus der Ratte, Strahlentherapie 116, 426.

CATSCH, A., v.WEDELSTAEDT, E., 1965

Vergleichende Untersuchungen über die Toxizität der Ca- und Zn(II)-Chelate der Diäthylentriaminpentaessigsäure, Experientia 21, 210.

CHIPPERFIELD, A.R., TAYLOR, D.M., 1972

The binding of thorium (IV), plutonium (IV), americium (III) and curium (III) to the constituents of bovine cortical bone in vitro, Radiat. Res. 51, 15.

CRAWLEY, F.E.H., BULMAN, R.A., HAINES, J.W., 1979

The metabolism of tritiated Puchel in the rat and hamster, Rep. NRPB/R & D 3, 109.

DOBSON, E.L., GOFMAN, J.W., JONES, H.B., KELLY, L.S., WALKER, L.A., 1949

Studies with colloids containing radioisotopes of yttrium, zirconium, columbium, and lanthanum. II. The controlled selective localization of radioisotopes of yttrium, zirconium, and columbium in the bone marrow, liver, and spleen, J. Lab. Clin. Med. 34, 297.

DOUGHERTY, T.F., STOVER, B.J., DOUGHERTY, J.H., JEE, W.S.S., MAYS, C.W., REHFELD, C.E., CHRISTENSEN, W.R., GOLDTHORPE, H.C., 1962

Studies of the biological effects of  $\text{Ra}^{226}$ ,  $\text{Pu}^{239}$ ,  $\text{Ra}^{228}$  ( $\text{MsTh}_1$ ),  $\text{Th}^{228}$  ( $\text{RdTh}$ ), and  $\text{Sr}^{90}$  in adult beagles, Radiat. Res. 17, 625.

EBEL, H., 1975

Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. XIV. Mitteilung: Wirkung von DTPA auf die Hämatopoese, Strahlentherapie 149, 450.

EISENWIENER, H.-G., RIETZ, P., SCHLAPFER, P., 1979

Die Bestimmung des Eisens mit der Guanidiniumchlorid/Ferrozin-Methode, J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 17, 149.

FRIED, J.F., SCHUBERT, J., 1961

Effect of chelating agent administration on the removal of monomeric and polymeric thorium, Radiat. Res. 15, 227.

GABARD, B., 1974

The influence of diethylenetriaminepentaacetate on the synthesis of DNA, RNA and proteins in the regenerating rat liver, Biochem. Pharmacol. 23, 901.

GEMENETZIS, E., VOLF, V., 1977

DTPA treatment schedules for decorporation of  $^{239}\text{Pu}$  from simulated wounds, Health Phys. 32, 489.

HAMILTON, J.G., 1948

The metabolic properties of the fission products and actinide elements, Revs. Mod. Phys. 20, 718.

HAMILTON, J.G., DURBIN, P., PARROT, M., HEMENWAY, M., GEE, M., NEWMAN, R., 1954

The metabolic properties of various materials, Univ. of California Radiation Lab. Quarterly Rep. UCRL-2553, 24.

HARRIS, W.R., CARRANO, C.J., PECORARO, V.L., RAYMOND, K.N., 1981

Siderophilin metal coordination. 1. Complexation of thorium by transferrin: structure-function implications, J. Am. Chem. Soc. 103, 2231.

HARRISON, J.D., DAVID, A.J., 1977

A comparison of the translocation of different chemical forms of plutonium from simulated wound sites in rats and hamsters and the effect of diethylenetriaminepentaacetate (DTPA) on clearance, Rep. NRPB/R & D 1, 68.

HARRISON, J.D., DAVID, A.J., 1979

Experimental studies of the use of DTPA and other agents to limit the systemic burden of plutonium after wound contamination, Radiat. Res. 77, 534.

HAVLICEK, F., BOHNE, F., ZORN, H., 1968

Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. 4. Mitteilung: Exkretion und metabolischer Abbau von ADTA und DTPA, Strahlentherapie 136, 604.



HEINRICH, B., 1968

Radiochemische Demonstrationsversuche, Praxis-Schriftenreihe Abt. Chem. 18, (Hrsg. W. Glöckner), Aulis, Köln.

HEINRICH, B., KLEINFELD, H., LENKEIT, S., MÖBIUS, S., 1980

Laborbücher Chemie, Experimente zur Radiochemie, (Hrsg. C. Keller), Diesterweg, Salle, Sauerländer.

HIETANEN, S., 1954

Studies on the hydrolysis of metal ions. IX. The hydrolysis of the thorium ion,  $\text{Th}^{4+}$ , Acta Chem. Scand. 8, 1626.

HIETANEN, S., SILLEN, L.G., 1954

Studies on the hydrolysis of metal ions. VIII. Methods for deducing the mechanism of polynuclear hydrolysis reactions, Acta Chem. Scand. 8, 1607.

ICRP Publication 19, 1972

The metabolism of compounds of plutonium and other actinides, International Commission on Radiological Protection, Pergamon Press, Oxford.

KAICK, G. VAN, KAUL, A., LORENZ, D., MUTH, H., WEGENER, K., WESCH, H., 1978

Late effects and tissue dose in Thorotrast patients: Recent results of the German Thorotrast Study, Late Biological Effects of Ionizing Radiation Vol. I, IAEA, Vienna, 263.

KATZ, J.J., SEABORG, G.T., 1957

Thorium, in: The Chemistry of the Actinide Elements, Methuen, London, 16.

KAUL, A., 1965

Biophysikalische Untersuchungen über die Verteilung und Ausscheidung von Th-232 und seinen Folgeprodukten nach Inkorporation von kolloidalem  $\text{ThO}_2$  ("Thorotrast"), Dissertation, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt am Main.

KRAUS, K.A., HOLMBERG, R.W., 1954

Hydrolytic behavior of metal ions. III. Hydrolysis of thorium (IV), J. Phys. Chem. 58, 325.

- KURZ, H., NEUMANN, H.-G., FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W., 1975  
Elimination von Pharmaka durch Stoffwechsel (Biotransformation), in: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, (Hrsg. W. Forth, D. Henschler, W. Rummel), Bibliographisches Institut Mannheim, Wien, Zürich, 51.
- LANZ, H., SCOTT, K.G., CROWLEY, J., HAMILTON, J.G., 1946  
The metabolism of thorium, protactinium and neptunium in the rat, USAEC Document, MDDC-648.
- LARSON, S.M., RASEY, J.S., ALLEN, D.R., 1980  
The transferrin-receptor hypothesis: mechanism of tumor uptake of carrier-free gallium-67, in: Frontiers in Nuclear Medicine (Eds. W. Horst, H.N. Wagner Jr., J. Buchanan), Springer, Berlin, New York, 134.
- LAUBER, K., 1965  
Bestimmung von Serumeisen und Eisenbindungskapazität ohne Enteiweißung, Z. klin. Chem. 3, 96.
- LINDENBAUM, A., ROSENTHAL, M.W., GUILMETTE, R.A., 1976  
Retention of plutonium in mouse tissues as affected by antiviral compounds and their analogs, Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides, IAEA, Vienna, 357.
- MALETSKOS, C.J., KEANE, A.T., TELLES, N.C., EVANS, R.D., 1969  
Retention and absorption of  $^{224}\text{Ra}$  and  $^{234}\text{Th}$  and some dosimetric consequences of  $^{224}\text{Ra}$  in human beings, in: Delayed Effects of Bone-seeking Radionuclides, (Eds. C.W. Mays, W.S.S. Jee, R.D. Lloyd, B.J. Stover, J.H. Dougherty, G.N. Taylor), University of Utah Press, Salt Lake City, 29.
- MAYS, C.W., DOUGHERTY, T.F., TAYLOR, G.N., LLOYD, R.D., STOVER, B.J., JEE, W.S.S., CHRISTENSEN, W.R., DOUGHERTY, J.H., ATHERTON, D.R., 1969  
Radiation-induced bone cancer in beagles, in: Delayed Effects of Bone-Seeking Radionuclides, (Eds. C.W. Mays, W.S.S. Jee, R.D. Lloyd, B.J. Stover, J.H. Dougherty, G.N. Taylor), University of Utah Press, Salt Lake City, 387.
- MERIGAN, T.C., REGELSON, W., 1967  
Interferon induction in man by a synthetic polyanion of defined composition, New Engl. J. Med. 277, 1283.

- MUNSON, A.E., REGEESON, W., LAWRENCE, W.Jr., WOOLLES, W.R., 1970  
Biphasic response of the reticuloendothelial system (RES)  
induced by pyran copolymer, RES- J. Reticuloendothel. Soc. 7,  
375.
- NEWTON, D., RUNDO, J., EAKINS, J.D., 1981  
Long-term retention of  $^{228}\text{Th}$  following accidental intake,  
Health Phys. 40, 291.
- NIGROVIĆ, V., MOHR, T., 1966  
Ein neuartiger Stoffwechselkäfig für Arbeiten mit Radionukli-  
den, Strahlentherapie 130, 314.
- ODEBLAD, E., DOBSON, E.L., ODEBLAD, A., JONES, H.B., 1955  
Autoradiographic study of the distribution of radioactive  
particulate chromic phosphate in liver, spleen, and lung of  
the mouse, Am. J. Physiol. 181, 210.
- OELSCHLAGER, F., 1973  
In vitro Untersuchungen über die Bindung von Plutonium durch  
Polyaminopolycarbonsäuren im Blutplasma, Dissertation, Fakul-  
tät für Bio- und Geowissenschaften, Universität Karlsruhe.
- PETER, E., LEHMANN, M., 1981  
Interaction of thorium with blood serum proteins in vivo,  
Int. J. Radiat. Biol. 40, 445.
- PETER, E., VOLF, V., 1981  
Efficiency of Puchel a lipophilic derivative of DTPA in  
removing thorium from the rat, Health Phys. 40, 753.
- PETER, E., VOLF, V., PLANAS-BOHNE, F., TAYLOR, D.M., 1982  
Comparative effectiveness of Puchel and DTPA on the reten-  
tion of thorium, plutonium and cadmium in experimental ani-  
mals, European Late Effects Project Group, EULEP Newsletter,  
im Druck.
- PETERS, G., KEBERLE, H., SCHMID, K., BRUNNER, H., 1966  
Distribution and renal excretion of desferrioxamine and  
ferrioxamine in the dog and in the rat, Biochem. Pharmac.  
15, 93.
- PLANAS-BOHNE, F., EBEL, H., 1975  
Dependence of DTPA-toxicity on the treatment schedule,  
Health Phys. 29, 103.

- PLANAS-BOHNE, F., LOHBREIER, J., 1976  
Toxicological studies on DTPA, Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides, IAEA, Vienna, 505.
- POPPELWELL, D.S., BOOCOOCK, G., TAYLOR, D.M., DANPURE, C.J., 1971  
The subcellular distribution of americium and curium in rat liver, Radiation Protection Problems Relating to Transuranium Elements, European Atomic Energy Communities, EUR - 4612 d-f-e, 205.
- RAGAN, H.A., 1976  
Body iron status and plutonium metabolism in rats, Report of Pacific Northwest Lab., BNWL-2000, PT 1, 87.
- RAGAN, H.A., FREE, M.J., 1975  
Tissue distribution of injected plutonium in iron-deficient mice, Report of Pacific Northwest Lab., BNWL-1950, PT 1, 91.
- RUNDO, J., 1964  
Two cases of chronic occupational exposure to radioactive materials, Assessment of Radioactivity in Man, Vol. 2, IAEA, Vienna, 291.
- SATHE, R.M., MAHADEVAN, N., SHETTY, S.Y., 1968  
Stabilities of some mixed complexes of Th (IV), Indian J. Chem. 6, 755.
- SCHADE, A.L., OYAMA, J., REINHART, R.W., MILLER, J.R., 1954  
Bound iron and UIBC: rapid and reliable quantitative determination, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 87, 443.
- SCHUBERT, J., 1979  
Mixed ligand chelate therapy for plutonium and cadmium poisoning, Nature 281, 406.
- SCHUBERT, J., 1981  
Mixed complex formation: new therapeutic approaches. Part II., Trends Pharmacol. Sci. 2, 50.
- SCHUBERT, J., FRIED, J.F., 1960  
Chelating agents in the treatment of poisoning by polymerizable radioelements, Nature 185, 551.
- SCHUBERT, J., DERR, S.K., 1978  
Mixed ligand chelate therapy for plutonium and cadmium poisoning, Nature 275, 311.

- SCOTT, J.K., NEUMAN, W.F., BONNER, J.F., 1952  
The distribution and excretion of thorium sulphate, J. Pharmacol. Exp. Therap. 106, 286.
- SEIDEL, A., 1973 a  
A multivariate analysis of Ca-DTPA-effectiveness in removing  $^{241}\text{Am}$  from the rat, Z. Naturforsch. 28c, 316.
- SEIDEL, A., 1973 b  
Comparison of the effectiveness of Ca-DTPA and Zn-DTPA in removing  $^{241}\text{Am}$  from the rat, Radiat. Res. 54, 304.
- SEIDEL, A., 1975  
Verhalten und Wirkung von Transuranelementen im Säugetierorganismus, Chemiker-Zeitung 8/9, 370.
- SEIDEL, A., 1976  
Removal of  $^{252}\text{Cf}$  and  $^{241}\text{Am}$  from the rat by means of Ca-DTPA and Zn-DTPA, Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides, IAEA, Vienna, 323.
- SEIDEL, A., 1978  
Excorporation efficacy with Ca-DTPA of  $^{241}\text{Am}$  and  $^{252}\text{Cf}$  in the skeleton, liver, and kidney of the rat and syrian and chinese hamsters. Lack of correlation with the biological half-times, Radiat. Res. 76, 60.
- SEIDEL, A., VLADÁR, M., VOLF, V., 1970  
Der Einfluß der isotopischen Verdünnung auf das Verhalten von Radioyttrium im Säugetierorganismus, Strahlentherapie 140, 717.
- SMITH, V.H., 1964  
Prevention of plutonium deposition by desferrioxamine-B, Nature 204, 899.
- STOOKEY, L.L., 1970  
Ferrozine - a new spectrophotometric reagent for iron, Analyt. Chem. 42, 779.
- STOVER, B.J., ATHERTON, D.R., KELLER, N., BUSTER, D.S., 1960  
Metabolism of the  $\text{Th}^{228}$  decay series in adult beagle dogs. I.  $\text{Th}^{228}$  (RdTh), Radiat. Res. 12, 657.

- STOVER, B.J., BRUENGER, F.W., STEVENS, W., 1968  
The reaction of Pu (IV) with the iron transport system in human blood serum, Radiat. Res. 33, 381.
- STRADLING, G.N., STATHER, J.W., HAM, S.E., SUMNER, S.A., 1981  
The use of Puchel and DTPA for removing  $^{238}\text{PuO}_2$  from the lungs of hamsters, Health Phys. 41, 387.
- SUMMERS, M.R., JACOBS, A., TUDWAY, D., PERERA, P., RICKETTS, C., 1979  
Studies in desferrioxamine and ferrioxamine metabolism in normal and iron-loaded subjects, Br. J. Haematol. 42, 547.
- TAKADA, K., VOLF, V., 1977  
Comparison of the effectiveness of Ca-DTPA and Zn-DTPA in removing  $^{242}\text{Cm}$  from the rat, Radiat. Res. 70, 164.
- TAYLOR, D.M.  
Persönliche Mitteilung.
- TAYLOR, D.M., 1967  
The effects of desferrioxamine on the retention of actinide elements in the rat, Health Phys. 13, 135.
- TAYLOR, D.M., 1972  
Interactions between transuranium elements and the components of cells and tissues, Health Phys. 22, 575.
- TAYLOR, D.M., 1981  
Biochemische Aspekte der Strahlentoxikologie des Plutoniums, Kernforschungszentrum Karlsruhe, KfK Nachrichten 13, 176.
- TAYLOR, D.M., SOWBY, F.D., 1962  
The removal of americium and plutonium from rat by chelating agents, Phys. Med. Biol. 7, 83.
- TAYLOR, G.N., DOUGHERTY, T.F., SHABESTARI, L., DOUGHERTY, J.H., 1969  
Soft-tissue tumors in internally irradiated beagles, in: Delayed Effects of Bone-Seeking Radionuclides, (Eds. C.W. Mays, W.S.S. Jee, R.D. Lloyd, B.J. Stover, J.H. Dougherty, G.N. Taylor), University of Utah Press, Salt Lake City, 323.
- TURNER, G.A., TAYLOR, D.M., 1968  
The transport of plutonium, americium and curium in the blood of rats, Phys. Med. Biol. 13, 535.

VALLEE, B.L., 1962

Zinc, in: Mineral Metabolism Vol II, Part B, (Eds. C.L. Comar, F. Bronner), Academic Press, New York, 443.

VOLF, V., 1973

Dekorporierung von Radionukliden (Untersuchung an Polonium), Strahlentherapie 145, 101.

VOLF, V., 1974

Experimental background for prompt treatment with DTPA of  $^{239}\text{Pu}$ -contaminated wounds, Health Phys. 27, 273.

VOLF, V., 1975

The effect of combinations of chelating agents on the translocation of intramuscularly deposited  $^{239}\text{Pu}$ -nitrate in the rat, Health Phys. 29, 61.

VOLF, V., 1976

Plutonium decorporation in rats. Experimental evidence and practical implications, Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides, IAEA, Vienna, 307.

VOLF, V., 1978

Treatment of Incorporated Transuranium elements, Technical Reports Series No 184, IAEA, Vienna.

VOLF, V., 1980

Dekorporationstherapie: DTPA als Mittel der Wahl, in: Industrielle Störfälle und Strahlenexposition (Hrsg. O. Messerschmidt, L.E. Feinendegen, W. Hunzinger), Thieme, Stuttgart, 136.

VOLF, V., MOHR, T., 1971

Neuer Immobilisierungskäfig für Stoffwechselfersuche bei Ratten, Z. Versuchstierk. 13, 17.

VOLF, V., SEIDEL, A., TAKADA, K., 1977

Comparative effectiveness of Ca-DTPA, desferrioxamine B and their combination in removing transuranium elements from rats, Health Phys. 32, 155.

VOLF, V., PETER, E., LEHMANN, M., 1981

Decorporation of plutonium and thorium in hamster and rat, Biennial Report 1979/80, Institute for Genetics and for Toxicology, Kernforschungszentrum Karlsruhe, KfK 3200, 23.

WEBER, K.M., 1969

Die Schädigung des Darmes durch ÄDTA und DTPA bei der Ratte,  
Z. Gesam. Exp. Med. 150, 354.

WILLIAMS, H.L., JOHNSON, D.J., HAUT, M.J., 1977

Simultaneous spectrophotometry of  $\text{Fe}^{2+}$  and  $\text{Cu}^{2+}$  in serum  
denaturated with guanidine hydrochloride, Clin. Chem. 23,  
237.

WINTER, R., 1980

Die subzelluläre Bindung von  $^{239}\text{Pu}$  in der Leber ausgewählter  
Nagetierspezies, Dissertation, Fakultät für Bio- und Geowis-  
senschaften, Universität Karlsruhe.

WINTER, R., SEIDEL, A., 1981

The influence of an iron-sorbitol-citrate complex on the  
deposition of monomeric  $^{239}\text{Pu}$  in four rodent species,  
Health Phys. 40, 100.

ZILVERSMIT, D.B., BOYD, G.A., BRUCER, M., 1952

The effect of particle size on blood clearance and tissue  
distribution of radioactive gold colloids, J. Lab. Clin.  
Med. 40, 255.



## 7. Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1: Verteilung von Thorium nach i.v. Injektion bei der unbehandelten Ratte

ISOTOP UND VERBINDUNG	TAGE	% INJIZIERTER Th-DOSIS				ZITAT
		SKELETT	LEBER	URIN	FAECES	
$^{234}\text{Th}$ -Citrat	4	74	2,6	-	-	Catsch und Tocchini-Valentini 1961
~ 0,6 $\mu\text{Ci}$	6	73	2,3	-	-	
$^{234}\text{Th}$ -Citrat	8	60	~2,5	12	-	Fried und Schubert 1961
0,6 $\mu\text{Ci}$ ; pH 5,0						
$^{228}\text{Th}$ -Nitrat	4	63	3,1	-	-	Taylor, persönliche Mitteilung
	28	29	1,4	-	-	
$^{234}\text{Th}$ -Nitrat	4	42	51	-	-	Catsch und Tocchini-Valentini 1961
	8	61	14	-	-	

74

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 1

$^{234}\text{Th} + ^{232}\text{Th}$ -Sulfat ( $2,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	1	10	77	0	0,7	Scott et al. 1952
	3	7	74	0,3	8,8	
	42	11	50	3,6	24	
$^{230}\text{Th} + ^{232}\text{Th}$ -Citrat $^{232}\text{Th}/^{230}\text{Th} \sim 8$ (130 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ ) 1 mg $^{230}\text{Th} = 19,3 \mu\text{Ci}$	8 <sup>a)</sup>	37	14	19	1,6	Boone et al. 1958
	30 <sup>a)</sup>	26	14	10	7,4	
	(39 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ )					
	120 <sup>a)</sup>	20	14	6,5	11	
$^{234}\text{Th} + ^{232}\text{Th}$ -Nitrat $\sim 0,6 \mu\text{Ci} + 0,5 \text{ mg}$	4	6,3	65	-	-	Catsch und Tocchini-Valentini 1961
	3	6,4	77	-	-	
	7	6,1	63	0,2	-	
$^{234}\text{Th} + ^{232}\text{Th}$ -Nitrat 0,5 $\mu\text{Ci} + 0,5 \text{ mg}$	16	7,1	52	0,4	-	Fried und Schubert 1961

a) Mittlere Oberlebenszeit für die jeweilige Dosis

Tabelle 2 : Resorption und Verteilung von Thorium nach i.m. Injektion bei der unbehandelten Ratte.

ISOTOP UND VERBINDUNG	TAGE	% INJIZIERTER Th-DOSIS AN DER INJEKTIONS- STELLE	% RESORBIERTER Th-DOSIS				ZITAT
			SKELETT	LEBER	URIN	FAECES	
$^{234}\text{Th}$ in isoton.NaCl (40 $\mu\text{Ci}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	4	76	47	7,9	6,8	16,4	Lanz et al. 1946
	8	77	46	6,6	6,4	21,4	
	16	80	54	4,3	6,9	19,6	
	32	68	49	3,0	8,2	27,4	
	64	49	47	2,3	8,8	34,1	
$^{227}\text{Th}$ -Citrat	1	6,3	65	4,7	7,0	1,5	Hamilton et al. 1954
	8	8,1	66	4,1	8,7	5,1	
	15	6,1	66	5,2	10,9	3,2	
	32	5,1	68	4,7	11,1	3,3	
$^{234}\text{Th} + ^{232}\text{Th}$ - Sulfat (2,5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	4	94	-	0	1	0,3	Scott et al. 1952
	14	92	-	0,2	3	2	

Tabelle 3: Dekorporation von Thorium bei der Ratte

ISOTOP UND VERBINDUNG <sup>a)</sup>	CHELAT- BILDNER <sup>b)</sup>	DOSIS (mMol·kg <sup>-1</sup> )	THERAPIE- SCHEMA	SEKTION	THORIUM-GEHALT IN DEN ORGANEN (% DER KONTROLLE)		ZITAT
					SKELETT	LEBER	
<sup>234</sup> Th-Citrat 0,6 µCi; pH 5,0	ADTA	~ 0,75	am 2.,5.,6.u.	am 8. Tag	100	100	Fried und Schubert 1961
	DTPA	~ 0,75	7. Tag	"	72	~ 73	
<sup>234</sup> Th-Citrat ~0,6 µCi	ADTA	~ 0,87	sofort	am 4. Tag	67	61	Catsch und Tocchini- Valentini 1961
	DTPA	"	"	"	13	13	
	TTHA	"	"	"	8	8	
<sup>234</sup> Th-Citrat ~0,6 µCi	ADTA	~ 0,87	nach 24 u.48 Std.	am 6. Tag	90	98	
	DTPA	"	"	"	71	77	
	TTHA	"	"	"	63	66	
	DOC	"	"	"	96	106	
	DOC-L	"	"	"	101	101	

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 3

$^{234}\text{Th}$ -Nitrat ~0,6 $\mu\text{Ci}$ ; pH 2,8	ADTA	~ 1,25	sofort	am 4. Tag	69	87	Catsch und Tocchini-Valentini 1961
	DTPA	"	"	"	13	57	
	DCATA	"	"	"	21	61	
	TTHA	"	"	"	7	62	
	TAPHA	"	"	"	74	82	
	TATAHA	"	"	"	42	96	
$^{234}\text{Th}$ -Nitrat ~0,6 $\mu\text{Ci}$ ; pH 2,8	ADTA	~ 0,92	nach 48 u.96 Std.	am 8. Tag	91	76	
	DTPA	"	"	"	63	77	
	HADTA	"	"	"	98	85	
	HADTA-E	"	"	"	95	94	
$^{228}\text{Th}$ -Nitrat ~0,1 $\mu\text{Ci}$ ; pH 1,7	DFOA	~ 0,60	nach 0,5 u.24 Std.	am 21.Tag	60	62	Taylor 1967
	DTPA	"	nach 0,5 Std.	"	13	6	

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 3

$^{234}\text{Th}$ -Nitrat ( $\sim 0,6 \mu\text{Ci}$ )	DTPA	$\sim 0,84$	sofort	am 4. Tag	97	90	Catsch und Tocchini-Valentini 1961
+ $0,5 \text{ mg } ^{232}\text{Th}$ -Nitrat pH 2,5	TTHA	"	"	"	82	81	
$^{234}\text{Th}$ -Nitrat ( $\sim 0,5 \mu\text{Ci}$ )	DTPA	$\sim 0,75$	am 3.,4.,5.u.6.Tag	am 7. Tag	92	93	Fried u. Schubert 1961
+ $0,5 \text{ mg } ^{232}\text{Th}$ -Nitrat pH 2,5	DTPA	$\sim 1,5$	2 x täglich am 8.,9.,10.u.11.Tag	am 16.Tag	79	75	

a) i.v. injiziert

b) alle Polyaminopolycarbonsäuren wurden in Form ihrer Ca-Chelate appliziert, mit Ausnahme von HÄDTA-E und DOC-L

- ÄDTA : Äthylendiamintetraessigsäure
- DTPA : Diäthylentriaminpentaessigsäure
- TTHA : Triäthyltetraaminhexaessigsäure
- DCÄTA : (2-Dicarboxymethylamino)cyclohexyläthylendiamintriessigsäure
- TAPHA : Triaminopropanhexaessigsäure
- TATÄHA : Triaminotriäthylaminhexaessigsäure
- HÄDTA : Hydroxyäthyläthylendiamintriessigsäure
- HÄDTA-E : Morpholinonäthylester der HÄDTA
- DOC : (2-Hydroxycyclohexyl)äthylendiamindiessigsäure
- DOC-L : Dilacton der DOC
- DFOA : Desferrioxamin-B-methansulfonat

Tabelle 4: Verteilung von  $^{234}\text{Th}$  innerhalb des Skeletts nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat (n = 5) und  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 0,1 mg  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat·kg<sup>-1</sup> (n = 3).

KNOCHEN	FRISCHGEWICHT (g)		% DER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS IM GESAMTEN SKELETT	
	$^{234}\text{Th}$ -Nitrat	$^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 0,1 mg $^{232}\text{Th}$ -Nitrat	$^{234}\text{Th}$ -Nitrat	$^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 0,1 mg $^{232}\text{Th}$ -Nitrat
FEMUR (R)	0,58 ± 0,02	0,59 ± 0,04	5,72 ± 0,11	5,62 ± 0,21
FEMUR (L)	0,56 ± 0,02	0,61 ± 0,01	5,64 ± 0,16	5,65 ± 0,18
TIBIAE + FIBULAE	0,81 ± 0,04	0,91 ± 0,03	7,91 ± 0,21	7,64 ± 0,34
HUMERUS (R)	0,25 ± 0,01	0,28 ± 0,01	2,43 ± 0,04	2,44 ± 0,16
HUMERUS (L)	0,26 ± 0,01	0,29 ± 0,01	2,34 ± 0,05	2,41 ± 0,08
RADII + ULNAE	0,32 ± 0,01	0,36 ± 0,01	2,06 ± 0,03	2,07 ± 0,12
PELVIS	0,80 ± 0,04	0,98 ± 0,04	9,24 ± 0,23	9,08 ± 0,42
SCAPULAE	0,26 ± 0,01	0,34 ± 0,01	2,22 ± 0,10	2,50 ± 0,07
CRANIUM	2,35 ± 0,14	2,90 ± 0,07	9,78 ± 0,39	11,13 ± 0,88
MANDIBULAE	0,84 ± 0,03	0,91 ± 0,01	3,93 ± 0,19	3,96 ± 0,29
COSTAE, STERNUM, CLAVICULAE	1,03 ± 0,12	1,41 ± 0,06	6,24 ± 0,34	7,18 ± 0,09
VERTEBRAE	5,58 ± 0,23	5,29 ± 0,19	39,47 ± 0,37	37,42 ± 0,28
PFOTEN	0,98 ± 0,02	1,16 ± 0,03	3,02 ± 0,16	2,88 ± 0,12
TOTAL	14,6	16,0	100	100

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; n = Anzahl der Tiere  
 Sektion 7 Tage nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$  bzw. 10 Tage nach  $^{234}\text{Th}$  +  $^{232}\text{Th}$  als Träger



Tabelle 5: Retention von  $^{234}\text{Th}$  22 Minuten bis 56 Tage nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat.

ZEITPUNKT DER SEKTION	% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS						n
	SKELETT <sup>c)</sup>	LEBER	MILZ	NIEREN	BLUT <sup>d)</sup>	PLASMA <sup>e)</sup>	
22 Min.	12,2±0,7	8,4±0,8	0,34±0,03	1,48±0,12	50,7±1,3	48,1±1,9	4
45 Min.	13,2±0,5	22,2±0,6	0,77±0,07	1,64±0,14	25,7±1,3	24,4±1,5	4
1,5 h	22,7±1,1	16,4±0,4	0,80±0,07	2,30±0,09	17,6±1,1	16,3±1,1	5
3 h	a) 38,1±1,3	4,1±0,3	0,32±0,04	2,50±0,15	18,5±0,7	16,3±0,5	8
	b) 35,8±0,7	15,4±0,4	0,73±0,06	3,10±0,34	11,6±1,5	11,2±1,4	5
6 h	50,9±2,6	6,3±0,7	0,39±0,03	4,18±0,53	8,7±0,7	7,9±0,6	10
24 h	a) 60,0±1,8	7,7±0,4	0,51±0,03	3,44±0,32	0,53±0,04	0,52±0,04	15
	b) 53,9±2,6	17,6±0,9	1,00±0,08	2,94±0,14	0,59±0,12	0,40±0,12	4
3 d	72,1±2,2	7,83±0,62	0,63±0,06	4,00±0,27	-	-	15
4 d	69,5±4,2	4,67±0,31	0,44±0,01	3,12±0,14	-	-	4
7 d	76,5±1,7	4,26±0,23	0,52±0,02	3,00±0,24	-	-	19
11 d	74,3±1,9	3,78±0,24	0,44±0,02	2,35±0,23	-	-	9
32 d	67,5±4,4	3,53±0,14	0,47±0,02	1,34±0,21	-	-	5
56 d	61,2±3,0	3,17±0,10	0,49±0,03	0,87±0,04	-	-	6

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; n = Anzahl der Tiere pro Gruppe

a,b) Ergebnisse von verschiedenen Versuchen

c) Gesamtskelett: 1 Femur x 18

d) Gesamtblut: 6,5 ml/100 g Körpergewicht

e) Gesamtplasma: 55 % des Blutvolumens

Tabelle 6: Retention von  $^{234}\text{Th}$  in verschiedenen Organen in Abhängigkeit von der Trägermenge.

$^{232}\text{Th}$ -Nitrat ( $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS					
	SKELETT	LEBER	MILZ	NIEREN	LUNGE	PLASMA
0 <sup>a)</sup>	39,0 ± 1,4	3,7 ± 0,3	0,27 ± 0,03	2,44 ± 0,13	0,82 ± 0,06	15,9 ± 0,7
0,01	32,4 ± 4,1	12,5 ± 4,4	0,71 ± 0,25	2,57 ± 0,44	1,33 ± 0,51	14,3 ± 1,9
0,03	20,2 ± 4,3	31,9 ± 5,6	1,78 ± 0,22	2,20 ± 0,42	1,67 ± 0,59	9,4 ± 0,6
0,1	8,5 ± 2,4	55,6 ± 4,8	3,17 ± 0,29	0,98 ± 0,04	1,79 ± 0,27	9,6 ± 0,2
0,3	3,4 ± 0,3	67,5 ± 3,9	4,24 ± 0,49	0,44 ± 0,06	6,20 ± 2,03	6,3 ± 1,7
1,0	3,2 ± 0,5	68,9 ± 0,4	5,96 ± 0,41	0,30 ± 0,05	4,55 ± 0,91	11,1 ± 0,8
3,0	3,5 ± 1,0	53,4 ± 0,8	4,16 ± 0,72	0,26 ± 0,01	6,51 ± 2,24	20,5 ± 1,4

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; 3 Tiere pro Gruppe mit Ausnahme von <sup>a)</sup> (5 Tiere)  
 Sektion 3 Stunden nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat bzw.  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat +  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat als Träger.

Tabelle 7: Retention von  $^{234}\text{Th}$  1 Stunde bis 56 Tage nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 0,1 mg  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat·kg<sup>-1</sup> als Träger.

ZEITPUNKT DER SEKTION	% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS						n
	SKELETT	LEBER	MILZ	NIEREN	BLUT	PLASMA	
1 h	7,2 ± 0,8	50,8 ± 2,4	2,84 ± 0,27	0,85 ± 0,08	23,6 ± 0,5	21,0 ± 0,5	5
3 h	8,5 ± 2,4	55,6 ± 4,8	3,17 ± 0,29	0,98 ± 0,04	11,0 ± 0,5	9,6 ± 0,2	3
4 h	7,5 ± 0,5	69,3 ± 0,7	3,33 ± 0,17	0,96 ± 0,03	6,8 ± 0,5	6,0 ± 0,4	5
6 h	18,0 ± 1,5	59,8 ± 1,5	2,24 ± 0,15	1,66 ± 0,06	10,5 ± 0,9	9,7 ± 0,7	5
24 h	13,4 ± 1,1	68,4 ± 1,4	4,60 ± 0,46	0,96 ± 0,06	0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,1	5
3 d	15,8 ± 2,0	73,6 ± 1,6	4,90 ± 0,31	1,24 ± 0,09	-	-	4
4 d	12,6 ± 1,4	68,7 ± 1,8	6,06 ± 0,65	0,91 ± 0,04	-	-	9
7 d	21,1 ± 1,6	48,0 ± 2,5	4,27 ± 0,42	1,21 ± 0,07	-	-	19
11 d	21,1 ± 1,8	44,7 ± 2,5	3,87 ± 0,29	1,04 ± 0,05	-	-	15
32 d	29,8 ± 1,6	26,0 ± 1,8	2,43 ± 0,17	0,78 ± 0,04	-	-	10
56 d	28,9 ± 1,9	25,5 ± 1,9	2,69 ± 0,16	0,53 ± 0,02	-	-	6

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; n = Anzahl der Tiere pro Zeitpunkt

Tabelle 8: Retention und Ausscheidung von  $^{234}\text{Th}$  in Abhängigkeit von der Trägermenge.

$^{232}\text{Th}$ -Nitrat ( $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS							
	SKELETT	LEBER	MILZ	NIEREN	DARM	URIN	FAECES	BILANZ
0	79,9±2,7	7,1±0,9	0,56±0,07	4,45±0,34	0,94±0,04	5,28±0,23	1,83±0,18	100,1±2,7
0,1 <sup>a)</sup>	15,9±2,0	73,6±1,6	4,90±0,31	1,24±0,09	0,90±0,16	0,52±0,06	2,77±0,90	99,8±1,0
1,0	5,9±0,3	83,7±0,5	6,44±0,53	0,42±0,03	2,07±0,13	0,58±0,05	5,97±0,71	105,1±0,5
10,0	10,1±0,6	61,4±2,0	5,52±0,38	0,27±0,01	5,91±0,16	<0,1	13,02±1,41	96,2±1,1

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; 5 Tiere pro Gruppe mit Ausnahme von <sup>a)</sup> (4 Tiere).

Sektion 3 Tage nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat bzw.  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat +  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat als Träger.

Tabelle 9 : Einfluß der Ca- und Zn-DTPA Dosis auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Citrat.

CHELATDOSIS ( $\mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS								n
	SKELETT		LEBER		MILZ		NIEREN		
	Ca-DTPA	Zn-DTPA	Ca-DTPA	Zn-DTPA	Ca-DTPA	Zn-DTPA	Ca-DTPA	Zn-DTPA	
-	69,7 ± 1,3		2,47 ± 0,06		0,30 ± 0,01		2,10 ± 0,10		16
30	33,8*±1,4	60,4*±1,8	1,32*±0,03	2,21*±0,07	0,16*±0,01	0,26*±0,01	1,26*±0,17	2,14±0,19	5;5
100	15,1*±0,9	55,8*±2,3	0,57*±0,04	2,24*±0,08	0,06*±0,003	0,27 ±0,02	0,59*±0,03	2,39±0,10	10;10
300	8,6*±0,5	40,6*±1,2	0,34*±0,02	2,20*±0,11	0,02*±0,01	0,24*±0,02	0,33*±0,01	2,33±0,13	4;5
1000	6,1*±0,2	35,3*±3,1	0,19*±0,01	1,89*±0,19	0,01*±0,004	0,27 ±0,03	0,20*±0,01	2,18±0,26	5;5

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; n = Anzahl der Tiere pro Gruppe  
 Chelatapplikation i.p. 1,5 Minuten, Sektion 7 Tage nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$

\*Signifikant verschieden von der Kontrolle ( $p < 0,05$ )

Tabelle 10: Einfluß der Ca- und Zn-DTPA Dosis auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat.

CHELATDOSIS ( $\mu\text{Mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS								n
	SKELETT		LEBER		MILZ		NIEREN		
	Ca-DTPA	Zn-DTPA	Ca-DTPA	Zn-DTPA	Ca-DTPA	Zn-DTPA	Ca-DTPA	Zn-DTPA	
-	a) 74,4 ± 1,7		3,33 ± 0,15		0,43 ± 0,02		2,65 ± 0,14		10
	b) 83,0 ± 1,3		3,57 ± 0,13		0,42 ± 0,03		2,37 ± 0,11		5
30	a) 32,9*±5,0	73,4 ±6,2	2,05*±0,12	3,46 ±0,18	0,26*±0,01	0,44 ±0,04	1,82*±0,14	2,67 ±0,33	4;5
100	b) 18,0*±0,8	55,4*±2,8	1,99*±0,17	4,77*±0,13	0,24*±0,02	0,60*±0,03	0,87*±0,05	2,93 ±0,25	5;5
300	a) 8,3*±0,3	47,9*±3,1	0,76*±0,06	3,56 ±0,17	0,12*±0,03	0,45 ±0,03	0,32*±0,03	3,05 ±0,20	9;10
1000	a) 5,0*±0,1	30,2*±1,8	0,81*±0,03	2,95 ±0,10	0,13*±0,02	0,43 ±0,05	0,26*±0,02	2,93 ±0,14	5;5
	b) 5,8*±0,5	34,7*±4,7	2,70*±0,19	5,53*±0,35	0,27*±0,03	0,72*±0,05	0,29*±0,01	3,04*±0,13	3;5

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; n = Anzahl der Tiere pro Gruppe

a,b) Ergebnisse von verschiedenen Versuchen

Chelatapplikation 1,5 Minuten, Sektion 7 Tage nach Injektion von  $^{234}\text{Th}$

\*Signifikant verschieden von der Kontrolle (p < 0,05)

Tabelle 11: Wirkung einer einmaligen s.c. Injektion von Ca-DTPA ( $100 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Citrat in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Chelatapplikation.

ZEITPUNKT DER CHELATAPPLIKATION	% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS				n
	SKELETT	LEBER	MILZ	NIEREN	
	61,7 ± 1,7	2,62 ± 0,16	0,29 ± 0,02	2,34 ± 0,26	4
1,5 Min.	17,6*± 0,8	0,85*± 0,04	0,08*± 0,01	0,73*± 0,02	4
1,5 h	27,5*± 1,7	1,14*± 0,06	0,11*± 0,01	1,09*± 0,09	4
3,5 h	38,0*± 1,1	1,52*± 0,02	0,15*± 0,01	1,15*± 0,11	4
6 h	49,0*± 0,4	1,76*± 0,01	0,19*± 0,01	1,34*± 0,11	3
24 h	52,7*± 1,7	2,14*± 0,07	0,23 ± 0,02	1,87 ± 0,10	4
4 d	54,5*± 1,5	2,37 ± 0,10	0,26 ± 0,01	2,48 ± 0,36	4

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; n = Anzahl der Tiere pro Gruppe  
Sektion 7 Tage nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Citrat

\*Signifikant verschieden von der Kontrolle (p < 0,05)

Tabelle 12: Wirkung einer einmaligen s.c. Injektion von Ca-DTPA ( $100 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Chelatapplikation.

ZEITPUNKT DER CHELATAPPLIKATION	% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS				n	
	SKELETT	LEBER	MILZ	NIEREN		
	a)	$63,5 \pm 1,0$	$7,12 \pm 0,38$	$0,54 \pm 0,03$	$2,75 \pm 0,17$	5
	b)	$73,3 \pm 1,8$	$5,07 \pm 0,21$	$0,50 \pm 0,03$	$3,10 \pm 0,26$	13
1,5 Min.	b)	$15,3^{*}\pm 1,0$	$2,56^{*}\pm 0,18$	$0,30^{*}\pm 0,03$	$0,74^{*}\pm 0,02$	9
1,5 h	a)	$27,8^{*}\pm 0,5$	$8,96^{*}\pm 0,34$	$0,89^{*}\pm 0,03$	$1,13^{*}\pm 0,07$	5
	b)	$31,5^{*}\pm 1,4$	$4,61 \pm 0,43$	$0,39 \pm 0,07$	$1,15^{*}\pm 0,05$	5
3 h	a)	$37,7^{*}\pm 2,9$	$4,81^{*}\pm 0,27$	$0,36^{*}\pm 0,02$	$1,81^{*}\pm 0,20$	5
6 h	a)	$43,5^{*}\pm 2,4$	$4,20^{*}\pm 0,53$	$0,34^{*}\pm 0,03$	$2,06^{*}\pm 0,24$	5
	b)	$51,3^{*}\pm 1,0$	$2,32^{*}\pm 0,09$	$0,22^{*}\pm 0,02$	$1,80^{*}\pm 0,04$	5
12 h	a)	$52,4^{*}\pm 2,2$	$8,04 \pm 0,24$	$0,76^{*}\pm 0,06$	$1,96^{*}\pm 0,11$	5
24 h	a)	$50,3^{*}\pm 1,9$	$8,02 \pm 0,44$	$0,81^{*}\pm 0,07$	$2,64 \pm 0,15$	5
	b)	$58,1^{*}\pm 1,6$	$4,47 \pm 0,08$	$0,45 \pm 0,03$	$2,17^{*}\pm 0,05$	5

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; n = Anzahl der Tiere pro Gruppe

a,b) Ergebnisse von verschiedenen Versuchen

Sektion 7 Tage nach der  $^{234}\text{Th}$ -Injektion

\*Signifikant verschieden von der Kontrolle (p < 0,05)



Tabelle 13: Einfluß von Ca- und Zn-DTPA ( $100 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  s.c.) auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat in Abhängigkeit von dem Therapiebeginn und der Anzahl der Applikationen.

Chelat	BEHANDLUNG		% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS			
	1. Applikation (Zeit nach $^{234}\text{Th}$ )	Anzahl der Applikationen	SKELETT	LEBER	MILZ	NIEREN
-	-	-	a) $67,5 \pm 4,4$ b) $55,8 \pm 1,8$	$3,53 \pm 0,14$	$0,47 \pm 0,02$	$1,34 \pm 0,21$ $1,35 \pm 0,08$
Ca-DTPA	1,5 Min.	1	b) $14,7 \pm 1,1$	$4,38 \pm 0,59$	$0,53 \pm 0,12$	$0,28 \pm 0,02$
Ca-DTPA	1,5 Min.	9	b) $7,3 \pm 0,7$	$3,88 \pm 0,15$	$0,65 \pm 0,03$	$0,18 \pm 0,03$
Ca-DTPA	4 d	8	a) $38,3 \pm 3,2$	$1,91 \pm 0,13$	$0,31 \pm 0,03$	$0,74 \pm 0,09$
			b) $38,4 \pm 1,2$	$2,38 \pm 0,16$	$0,32 \pm 0,03$	$0,75 \pm 0,10$
Zn-DTPA	4 d	8	b) $40,1 \pm 1,0$	$2,08 \pm 0,04$	$0,23 \pm 0,04$	$0,73 \pm 0,16$
Zn-DTPA	4 d	20	b) $28,2 \pm 1,7$	$3,31 \pm 0,17$	$0,54 \pm 0,10$	$0,73 \pm 0,09$

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; 5 Tiere pro Gruppe

a,b) Ergebnisse von verschiedenen Versuchen

Wiederholte Chelatapplikation 2 mal wöchentlich (8) oder 5 mal wöchentlich (20)

Sektion 32 Tage nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat

Tabelle 14: Wirkung von Ca-DTPA, Ca-Puchel und deren Kombination auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat.

CHELAT	CHELATDOSIS ( $\mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS			
		SKELETT	LEBER	MILZ	NIEREN
SOFORTTHERAPIE					
-	-	67,6 $\pm$ 3,8	5,03 $\pm$ 0,23	0,55 $\pm$ 0,03	2,97 $\pm$ 0,31
Ca-DTPA <sup>a)</sup>	100	12,9* $\pm$ 1,0	1,67* $\pm$ 0,09	0,20* $\pm$ 0,01	0,72* $\pm$ 0,03
Ca-Puchel	100	66,4 $\pm$ 4,4	3,74* $\pm$ 0,12	0,41* $\pm$ 0,02	2,54 $\pm$ 0,24
Ca-DTPA+ Ca-Puchel	50+50	23,6* $\pm$ 2,3	1,87* $\pm$ 0,05	0,22* $\pm$ 0,01	1,09* $\pm$ 0,05
WIEDERHOLTE THERAPIE					
-	-	71,2 $\pm$ 2,9	4,03 $\pm$ 0,13	0,47 $\pm$ 0,04	2,44 $\pm$ 0,24
Ca-DTPA	5x100	11,0* $\pm$ 0,7	1,36* $\pm$ 0,08	0,15* $\pm$ 0,01	0,70* $\pm$ 0,04
Ca-Puchel	5x100	58,6* $\pm$ 2,9	7,19* $\pm$ 0,20	0,61* $\pm$ 0,03	2,53 $\pm$ 0,09
Ca-DTPA+ Ca-Puchel	5x50+50	21,9* $\pm$ 2,5	2,95* $\pm$ 0,23	0,35 $\pm$ 0,04	0,98* $\pm$ 0,06
SPÄTTHERAPIE					
-	-	74,9 $\pm$ 2,7	3,35 $\pm$ 0,15	0,41 $\pm$ 0,02	2,23 $\pm$ 0,27
Ca-DTPA	100	58,5* $\pm$ 4,0	3,34 $\pm$ 0,16	0,47 $\pm$ 0,02	2,19 $\pm$ 0,27
Ca-Puchel	100	61,5* $\pm$ 3,2	4,74* $\pm$ 0,17	0,52* $\pm$ 0,03	2,26 $\pm$ 0,19
Ca-DTPA+ Ca-Puchel	50+50	63,3* $\pm$ 1,2	3,37 $\pm$ 0,10	0,49 $\pm$ 0,03	1,86 $\pm$ 0,07

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; 5 Tiere pro Gruppe außer <sup>a)</sup> (4 Tiere)  
Therapieschema siehe Abb. 1

\*Signifikant verschieden von der Kontrolle ( $p < 0,05$ )

Tabelle 15: Wirkung verschiedener Chelatbildner und deren Kombinationen mit Ca-DTPA auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat.

SUBSTANZ	DOSIS ( $\mu\text{Mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS				n
		SKELETT	LEBER	MILZ	NIEREN	
-	-	79,2 $\pm$ 2,0	4,66 $\pm$ 0,19	0,50 $\pm$ 0,03	3,03 $\pm$ 0,15	13
Ca-DTPA	50	30,2* $\pm$ 1,9	2,94* $\pm$ 0,14	0,33* $\pm$ 0,03	1,34* $\pm$ 0,06	10
Ca-DTPA	100	16,7* $\pm$ 0,7	2,26* $\pm$ 0,23	0,28* $\pm$ 0,01	0,74* $\pm$ 0,02	10
DFOA <sup>a)</sup>	100	28,6* $\pm$ 0,8	5,12 $\pm$ 0,18	0,24* $\pm$ 0,03	1,25* $\pm$ 0,04	5
DMPS <sup>b)</sup>	100	76,7 $\pm$ 3,7	5,79* $\pm$ 0,18	0,68* $\pm$ 0,04	3,65 $\pm$ 0,28	5
Brenzkatechin-disulfonat <sup>c)</sup>	100	67,9* $\pm$ 3,4	4,68 $\pm$ 0,22	0,62* $\pm$ 0,03	2,26* $\pm$ 0,11	5
Ca-DTPA+DFOA	50+50	22,1* $\pm$ 1,1	5,89* $\pm$ 0,20	0,51 $\pm$ 0,05	0,79* $\pm$ 0,05	5
Ca-DTPA+DMPS	50+50	29,9* $\pm$ 3,0	4,93 $\pm$ 0,11	0,98* $\pm$ 0,05	1,59* $\pm$ 0,25	5
Ca-DTPA+Brenzkatechin-disulfonat	50+100	42,2* $\pm$ 2,0	2,95* $\pm$ 0,04	0,51 $\pm$ 0,03	1,36* $\pm$ 0,04	5
Ca-DTPA+Brenzkatechin <sup>d)</sup>	50+100	32,3* $\pm$ 2,2	2,51* $\pm$ 0,04	0,31* $\pm$ 0,02	1,18* $\pm$ 0,04	5
Ca-DTPA+Salicylat	50+100	36,0* $\pm$ 2,1	2,62* $\pm$ 0,02	0,31* $\pm$ 0,03	1,16* $\pm$ 0,06	5

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; n = Anzahl der Tiere pro Gruppe  
Chelatapplikation i.p. 1,5 Min., Sektion 7 Tage nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$

a) DFOA: Desferrioxamin-B-methansulfonat

b) DMPS: Na-(2,3)-Dimercaptopropan-(1)-sulfonat

c) Brenzkatechin-disulfonat: Na-(1,2)-Dihydroxybenzol-(3,5)-disulfonat

d) Brenzkatechin: 1,2-Dihydroxybenzol

\*Signifikant verschieden von der Kontrolle (p < 0,05)

Tabelle 16: Wirkung von lokaler (i.m.) und systemischer (s.c.) Applikation von Ca-DTPA auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  nach i.m. Injektion von a)  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat und b)  $^{234}\text{Th}$ -Citrat.

BEHANDLUNG		% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS					
Applika- tionsart	Chelatdosis ( $\mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	INJEKTIONS- STELLE	SKELETT	LEBER	MILZ	NIEREN	
a)	-	-	54,7 ± 2,1	26,5 ± 1,7	1,86 ± 0,07	0,17 ± 0,01	4,74 ± 0,16
	i.m.	1 x 100	22,4 ± 1,6	9,8 ± 0,6	0,98 ± 0,07	0,09 ± 0,01	2,65 ± 0,19
	i.m.+ s.c.	1 x 100+ 4 x 100	18,7 ± 1,3	6,8 ± 0,5	0,74 ± 0,04	0,05 ± 0,01	2,07 ± 0,14
	s.c.	5 x 100	34,3 ± 1,9	8,6 ± 0,4	1,12 ± 0,05	0,08 ± 0,01	3,94 ± 0,15
b)	-	-	2,61 ± 0,17	62,2 ± 3,0	2,62 ± 0,07	0,31 ± 0,02	2,63 ± 0,13
	i.m.	1 x 100	0,69 ± 0,10	20,1 ± 1,1	0,88 ± 0,04	0,09 ± 0,01	0,82 ± 0,04
	i.m.+ s.c.	1 x 100+ 4 x 100	0,65 ± 0,12	17,2 ± 0,8	0,83 ± 0,03	0,09 ± 0,01	0,81 ± 0,04
	s.c.	5 x 100	1,42 ± 0,17	16,2 ± 0,5	0,99 ± 0,06	0,10 ± 0,01	1,24 ± 0,03

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; 5 Tiere pro Gruppe

Therapiebeginn 1 Stunde nach i.m. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ ; Therapieschema siehe Abb. 1 : Soforttherapie und wiederholte Therapie.

Tabelle 17: Einfluß einer einmaligen Gabe von Ca-DTPA auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  in Abhängigkeit von der Trägermenge und dem Therapiebeginn.

$^{232}\text{Th}$ - Nitrat ( $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS							
	SKELETT		LEBER		MILZ		NIEREN	
	Kontrolle	DTPA	Kontrolle	DTPA	Kontrolle	DTPA	Kontrolle	DTPA
	Soforttherapie <sup>a)</sup>							
0	73,7±5,6	14,0*±1,4	4,8±0,5	2,1*±0,2	0,48±0,06	0,20*±0,03	3,48±0,77	0,71*±0,04
0,1	14,9±2,4	8,9 ±0,9	63,9±4,2	56,7 ±0,8	5,64±0,64	5,00 ±0,23	0,91±0,10	0,90 ±0,13
10,0	9,2±0,6	9,3 ±0,7	63,6±0,7	60,8 ±1,2	7,36±0,55	7,34 ±0,78	0,21±0,02	0,15*±0,01
	Spättherapie <sup>b)</sup>							
0	73,5±3,1	63,1*±2,9	4,2±0,2	5,0 ±0,4	0,46±0,03	0,57*±0,03	2,47±0,13	2,04 ±0,16
0,1	18,4±2,4	22,2 ±1,1	55,7±1,8	48,6*±1,4	5,00±0,69	5,60 ±0,52	0,96±0,07	0,84 ±0,05
10,0	12,0±0,5	10,7 ±0,5	59,1±1,9	59,2 ±3,8	7,36±0,31	6,74 ±0,47	0,25±0,01	0,24 ±0,01

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; 4 Tiere pro Gruppe

a) Ca-DTPA ( $100 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) i.p. 1,5 Min. oder

b) 4 Tage nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat oder  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat +  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat als Träger

Sektion 7 Tage nach Gabe von Ca-DTPA

\*Signifikant verschieden von der Kontrolle ( $p < 0,05$ )

Tabelle 18: Wirkung von Ca-DTPA auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  nach i.v. Injektion von  
a)  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 0,1 mg  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat·kg<sup>-1</sup> und b)  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 10,0 mg  
 $^{232}\text{Th}$ -Nitrat·kg<sup>-1</sup>.

CHELATDOSIS ( $\mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -Dosis				n
	SKELETT	LEBER	MILZ	NIEREN	
a) -	25,2 ± 1,7	45,8 ± 2,0	4,58 ± 0,59	1,15 ± 0,05	10
5 x 100	10,3*± 0,5	37,8*± 1,4	6,04 ± 0,26	0,80*± 0,07	5
1 x 1000	5,7*± 0,2	19,3*± 1,4	2,91 ± 0,39	0,49*± 0,01	5
5 x 1000	4,3*± 0,2	17,1*± 1,3	2,07*± 0,30	0,58*± 0,01	5
b) -	9,3 ± 0,3	62,1 ± 2,1	7,17 ± 0,38	0,25 ± 0,02	10
5 x 100	10,5 ± 0,2	59,3 ± 0,6	7,37 ± 0,50	0,23 ± 0,01	3
1 x 1000	7,6*± 0,5	51,0*± 0,7	6,92 ± 0,53	0,25 ± 0,02	5
5 x 1000	6,7*± 0,4	50,4*± 0,7	6,16 ± 0,15	0,21 ± 0,03	5

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; n = Anzahl der Tiere pro Gruppe  
Therapieschema siehe Abb. 1 : Soforttherapie und wiederholte Therapie

\*Signifikant verschieden von der Kontrolle (p < 0,05)

Tabelle 19: Wirkung von Ca-DTPA, Ca-Puchel und deren Kombination auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 0,1 mg  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat·kg<sup>-1</sup>.

CHELAT	CHELATDOSIS ( $\mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS			
		SKELETT	LEBER	MILZ	NIEREN
-	-	17,9 ± 3,2	39,8 ± 3,1	2,57 ± 0,26	1,56 ± 0,10
Ca-Puchel	1 x 100	22,8 ± 4,9	44,0 ± 5,7	3,40 ± 0,70	1,31 ± 0,11
Ca-Puchel	5 x 100	24,8 ± 1,8	41,5 ± 1,0	3,13 ± 0,24	1,22*± 0,02
Ca-DTPA	5 x 100	10,2*± 0,5	21,4*± 1,4	1,76*± 0,18	0,74*± 0,01
Ca-DTPA + Ca-Puchel	5x50+50	15,9 ± 1,1	28,3*± 1,5	2,84 ± 0,40	0,90*± 0,01

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; 5 Tiere pro Gruppe  
 Therapieschema siehe Abb. 1 : Soforttherapie und wiederholte Therapie  
 \*Signifikant verschieden von der Kontrolle (p < 0,05)

Tabelle 20: Wirkung von Pyran-Copolymer, Ca-DTPA und deren Kombination auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  11 Tage nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 0,1 mg  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat·kg<sup>-1</sup>.

BEHANDLUNG <sup>a)</sup>		% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS				n
Pyran-Copolymer (mg·kg <sup>-1</sup> )	Ca-DTPA ( $\mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	SKELETT	LEBER	MILZ	NIEREN	
-	-	22,1 ± 2,3	40,7 ± 2,5	3,46 ± 0,22	1,06 ± 0,07	11
5 x 15	-	26,8 ± 3,8	37,6 ± 2,8	9,20*± 1,00	2,56*± 0,11	4
-	5 x 100	16,0*± 1,4	29,1*± 2,1	2,99 ± 0,51	1,02 ± 0,04	10
1	5 x 100	13,9*± 1,6	30,8*± 1,9	3,37 ± 0,54	0,84 ± 0,04	5
5	5 x 100	12,9*± 1,0	26,5*± 1,8	3,57 ± 0,26	0,82*± 0,04	5
15	5 x 100	16,0*± 1,2	20,3*± 0,9	4,46*± 0,30	1,02 ± 0,03	10
50	5 x 100	16,4 ± 1,3	24,7*± 0,9	4,35*± 0,19	1,32 ± 0,05	4
5 x 15	5 x 100	14,5 ± 1,1	16,6*± 1,0	2,87 ± 0,21	1,41*± 0,04	4

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; n = Anzahl der Tiere pro Gruppe

a) Behandlungsschema siehe Abb. 2 C und D

\*Signifikant verschieden von der Kontrolle (p < 0,05)



Tabelle 21: Wirkung von Ca-DTPA und seiner Kombination mit Pyran-Copolymer auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  32 Tage nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 0,1 mg  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat·kg<sup>-1</sup>.

BEHANDLUNG <sup>a)</sup>		% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS				n
Pyran-Copolymer (mg·kg <sup>-1</sup> )	Ca-DTPA ( $\mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	SKELETT	LEBER	MILZ	NIEREN	
-	-	29,8 ± 1,6	26,0 ± 1,8	2,43 ± 0,17	0,78 ± 0,04	10
-	8 x 100	22,4* ± 1,2	12,3* ± 0,7	1,53* ± 0,14	0,50* ± 0,03	10
1 x 15	8 x 100	21,7* ± 1,4	13,3* ± 1,0	2,42 ± 0,32	0,60* ± 0,04	6
2 x 15	8 x 100	16,7* ± 2,0	10,9* ± 0,9	2,84 ± 0,27	0,67 ± 0,04	6

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; n = Anzahl der Tiere pro Gruppe

a) Behandlungsschema siehe Abb. 2 A und B

\*Signifikant verschieden von der Kontrolle (p < 0,05)

Tabelle 22: Einfluß einer einmaligen Gabe von Ca-DTPA auf die Retention und Ausscheidung von  $^{234}\text{Th}$  in Abhängigkeit von der Trägermenge.

$^{232}\text{Th}$ -Nitrat	% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS					
	0		0,1 mg·kg <sup>-1</sup>		1,0 mg·kg <sup>-1</sup>	
Gruppe	Kontrolle	Ca-DTPA	Kontrolle	Ca-DTPA	Kontrolle	Ca-DTPA
Skelett	53,19 ± 4,39	14,90 ± 0,92	17,97 ± 1,49	10,93 ± 0,62	4,24 ± 0,23	5,09 ± 0,28
Leber	7,59 ± 0,95	13,79 ± 1,09	59,81 ± 1,45	50,67 ± 3,64	85,53 ± 1,21	82,99 ± 0,94
Milz	0,38 ± 0,04	0,56 ± 0,08	2,24 ± 0,15	2,21 ± 0,15	4,95 ± 0,47	5,63 ± 0,46
Nieren	4,70 ± 0,92	1,32 ± 0,07	1,66 ± 0,06	1,19 ± 0,08	0,39 ± 0,03	0,38 ± 0,02
Darm <sup>a)</sup>	4,02 ± 0,34	1,35 ± 0,11	3,38 ± 0,10	1,87 ± 0,18	1,81 ± 0,06	1,25 ± 0,15
Blut	8,26 ± 0,87	0,61 ± 0,15	10,51 ± 0,91	5,16 ± 0,90	6,81 ± 0,70	5,22 ± 0,35
Plasma	7,67 ± 0,76	0,53 ± 0,11	9,68 ± 0,66	4,85 ± 0,90	5,94 ± 0,74	4,45 ± 0,37
Urin	3,76 ± 0,62	57,74 ± 5,16	1,51 ± 0,27	26,97 ± 4,13	0,32 ± 0,05	1,83 ± 0,10
Faeces	1,21 ± 0,56	2,67 ± 1,22	0,62 ± 0,17	0,39 ± 0,21	0,09 ± 0,04	0,37 ± 0,10
Bilanz	83,11 ± 2,91	92,94 ± 3,71	97,70 ± 0,68	99,39 ± 1,05	104,14 ± 2,05	102,76 ± 1,83

86

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; 5 Tiere pro Gruppe

Applikation von Ca-DTPA (100 µMol·kg<sup>-1</sup>) i.p. 1,5 Minuten, Sektion 6 Stunden nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat bzw.  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat +  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat als Träger

a) gesamter Darm, nicht entleert

Tabelle 23: Serumeisenkonzentration, latente und totale Eisenbindungskapazität bei Kontrolltieren.

Verwendete Tests	Serum-Fe ( $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ )	latente Fe- Bindungskapazität ( $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ )	totale Fe- Bindungskapazität ( $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ )	n
Roche Eisen-Test (Batho- phenanthrolin) Roche Test Eisenbindungs- kapazität	242 $\pm$ 13	240 <sup>a)</sup> $\pm$ 40	482 $\pm$ 20	6
Roche Eisen-Test (Ferro- Zine(R)) Merckotest(R) Eisenbindungs- kapazität	313 $\pm$ 19	162 $\pm$ 21	475 <sup>a)</sup> $\pm$ 13	9

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; n = Anzahl der Tiere pro Gruppe

a) Berechnet aus Serumeisen + EBK latent = EBK total

Tabelle 24: Serumeisenkonzentration und Eisenbindungskapazität nach s.c. Injektion von Fe<sup>3+</sup>-Sorbitol-Citrat in Abhängigkeit von der Eisendosis und der Zeit nach der Applikation.

Zeit nach der Fe <sup>3+</sup> -Applikation (Stunden)	Behandlung mit 1 mg Fe <sup>3+</sup> ·kg <sup>-1</sup>			n	Behandlung mit 25 mg Fe <sup>3+</sup> ·kg <sup>-1</sup>	
	Totale Eisenbindungskapazität (µg/100 ml)	Serum-Eisen (µg/100 ml)	Latente Eisenbindungskapazität a) (µg/100 ml)		Serum-Eisen (µg/100 ml)	n
1	486 ± 8	453 ± 13	33 ± 10	5	926 ± 36	4
2	543 ± 11	488 ± 9	55 ± 7	4	-	
3	-	-	-		906 ± 21	4
4	454 ± 10	421 ± 13	33 ± 12	3	838 ± 59	4
6	465 ± 8	394 ± 10	71 ± 14	4	-	
8	-	-	-		544 ± 33	4
14	461 ± 16	196 ± 30	265 ± 40	4	-	
16	-	-	-		406 ± 24	4
24	505 ± 23	224 ± 43	281 ± 43	5	363 ± 18	4

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; n = Anzahl der Tiere pro Gruppe

a) Berechnet aus: Serum-Eisen + EBK latent = EBK total

Tabelle 25: Einfluß von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat (Jectofer<sup>(R)</sup>) auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  in Abhängigkeit von der Anzahl der Dosen und der Applikationsart.

APPLIKATIONS- ART	$\text{Fe}^{3+}$ (25 mg·kg <sup>-1</sup> )	% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS			
		SKELETT	LEBER	MILZ	NIEREN
-	-	69,9±1,9 (100)	4,47±0,13 (100)	0,48±0,04 (100)	2,39±0,16 (100)
i.m.	1x	21,1±0,4 (30)	8,41±0,18 (188)	0,62±0,03 (129)	2,05±0,08 (86)
i.m.	5x	18,7±0,5 (27)	10,32±0,39 (231)	0,77±0,03 (160)	1,93±0,22 (81)
s.c.	1x	20,3±0,5 (29)	12,37±0,51 (277)	0,97±0,05 (202)	2,25±0,06 (94)
s.c.	5x	16,6±0,4 (24)	15,29±0,16 (342)	1,32±0,09 (275)	2,39±0,06 (100)

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; Werte in Klammern bedeuten % der Kontrolle;  
 5 Tiere pro Gruppe  
 Erste  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat-Injektion 1,5 Minuten nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat;  
 Therapieschema siehe Abb. 1: Soforttherapie und wiederholte Therapie

Tabelle 26: Einfluß einer einmaligen s.c. Injektion von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  in Abhängigkeit von der  $\text{Fe}^{3+}$ -Dosis.

$\text{Fe}^{3+}$ -DOSIS ( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS			
	SKELETT	LEBER	MILZ	NIEREN
-	77,2±2,8 (100)	4,47±0,24 (100)	0,62±0,03 (100)	3,09±0,17 (100)
1	46,9±1,4 (61)	10,25±0,18 (229)	0,88±0,05 (142)	4,49±0,13 (145)
5	30,1±0,7 (39)	13,80±0,16 (309)	0,93±0,05 (150)	4,33±0,17 (140)
15 <sup>a)</sup>	25,8±0,5 (33)	16,45±0,70 (368)	1,30±0,14 (210)	2,92±0,05 (94)
25	20,2±0,5 (26)	14,89±0,55 (333)	1,25±0,02 (202)	2,47±0,04 (80)

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; Werte in Klammern bedeuten % der Kontrolle; 5 Tiere pro Gruppe mit Ausnahme von <sup>a)</sup> (6 Tiere)  
 Injektion von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat unmittelbar nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat, Sektion nach 7 Tagen

Tabelle 27: Einfluß von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat ( $25 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ s.c.}$ ) auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der  $\text{Fe}^{3+}$ -Applikation.

ZEITPUNKT der $\text{Fe}^{3+}$ -Applikation		% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS			
vor $^{234}\text{Th}$	nach $^{234}\text{Th}$	SKELETT	LEBER	MILZ	NIEREN
-	-	66,7±4,7 (100)	4,3±0,2 (100)	0,46±0,06 (100)	2,93±0,50 (100)
12 h		27,5±1,1 (41)	9,4±0,3 (219)	0,56±0,03 (122)	3,03±0,06 (103)
6 h		19,8±0,3 (30)	13,8±0,4 (321)	0,82±0,05 (178)	2,92±0,13 (100)
3 h		17,3±0,6 (26)	13,5±0,4 (314)	0,77±0,04 (167)	2,81±0,04 (96)
	sofort	20,2±0,5 (30)	8,2±0,5 (191)	0,54±0,03 (117)	2,25±0,10 (77)
	6 h	56,3±2,7 (84)	5,4±0,2 (126)	0,52±0,02 (113)	3,18±0,08 (109)
	24 h	68,9±1,4 (103)	4,2±0,2 (98)	0,47±0,01 (102)	2,59±0,14 (88)

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; 4 Tiere pro Gruppe

Werte in Klammern bedeuten % der Kontrolle

Sektion 7 Tage nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat

Tabelle 28: Einfluß einmaliger Gaben von Ca-DTPA ( $100 \mu\text{Mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) und  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat ( $25 \text{ mg Fe}^{3+}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  7 Tage nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat.

BEHANDLUNG		% INJIZIERTER $^{234}\text{Th}$ -DOSIS			
$\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat	Ca-DTPA	SKELETT	LEBER	MILZ	NIEREN
-	-	$76,6\pm 2,5$ (100)	$3,4\pm 0,2$ (100)	$0,33\pm 0,01$ (100)	$2,67\pm 0,19$ (100)
-	+ <sup>a)</sup>	$17,5\pm 0,7$ (23)	$2,3\pm 0,1$ (68)	$0,20\pm 0,02$ (61)	$0,82\pm 0,06$ (31)
+	-	$16,1\pm 0,5$ (21)	$12,0\pm 0,4$ (353)	$0,67\pm 0,03$ (203)	$2,57\pm 0,04$ (96)
+	+ <sup>a)</sup>	$13,5\pm 0,4$ (18)	$9,6\pm 0,9$ (282)	$0,62\pm 0,06$ (188)	$1,85\pm 0,09$ (69)
+	+ <sup>b)</sup>	$14,9\pm 0,6$ (19)	$10,4\pm 0,3$ (306)	$0,65\pm 0,04$ (197)	$2,51\pm 0,07$ (94)

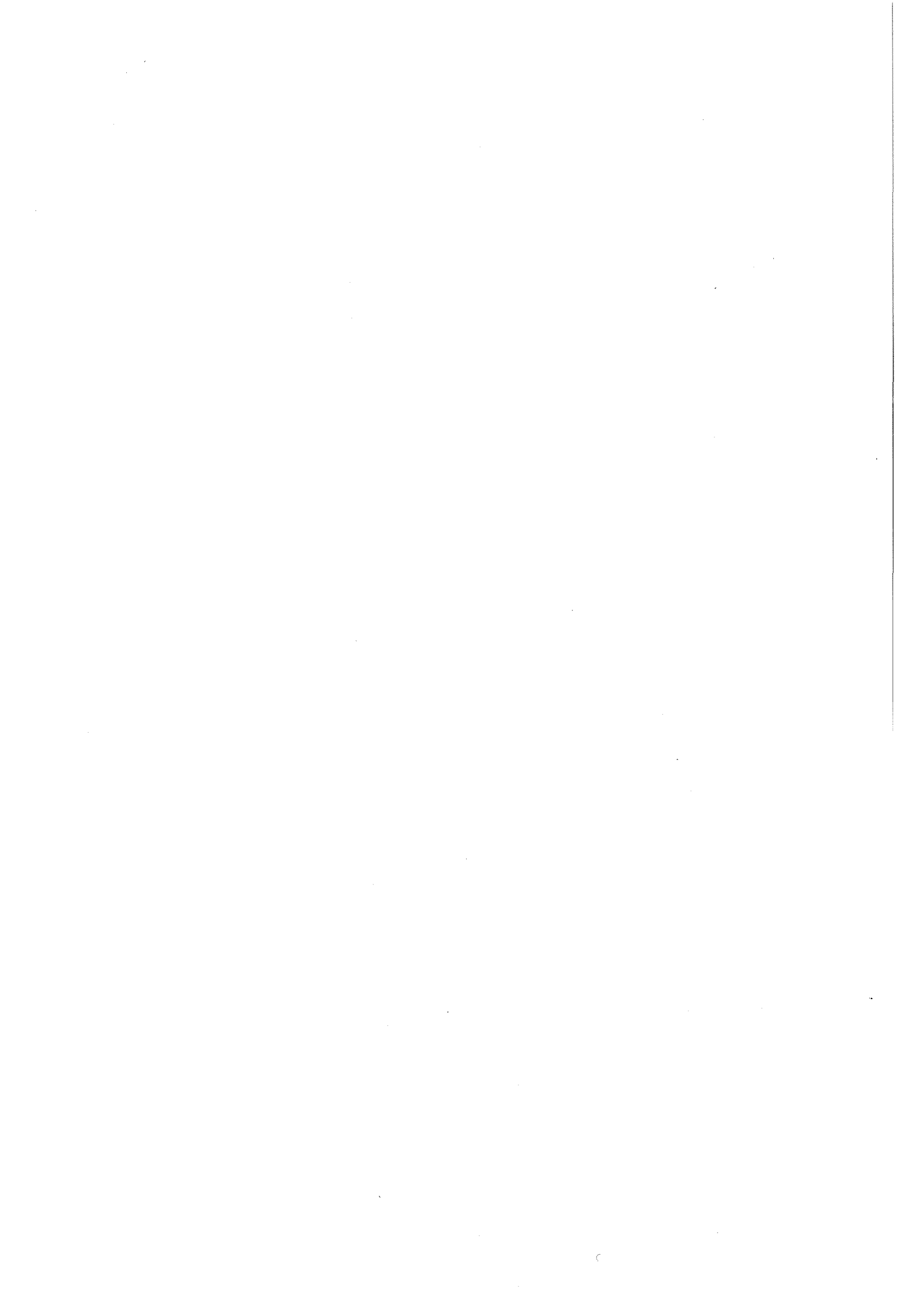
Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; 5 Tiere pro Gruppe

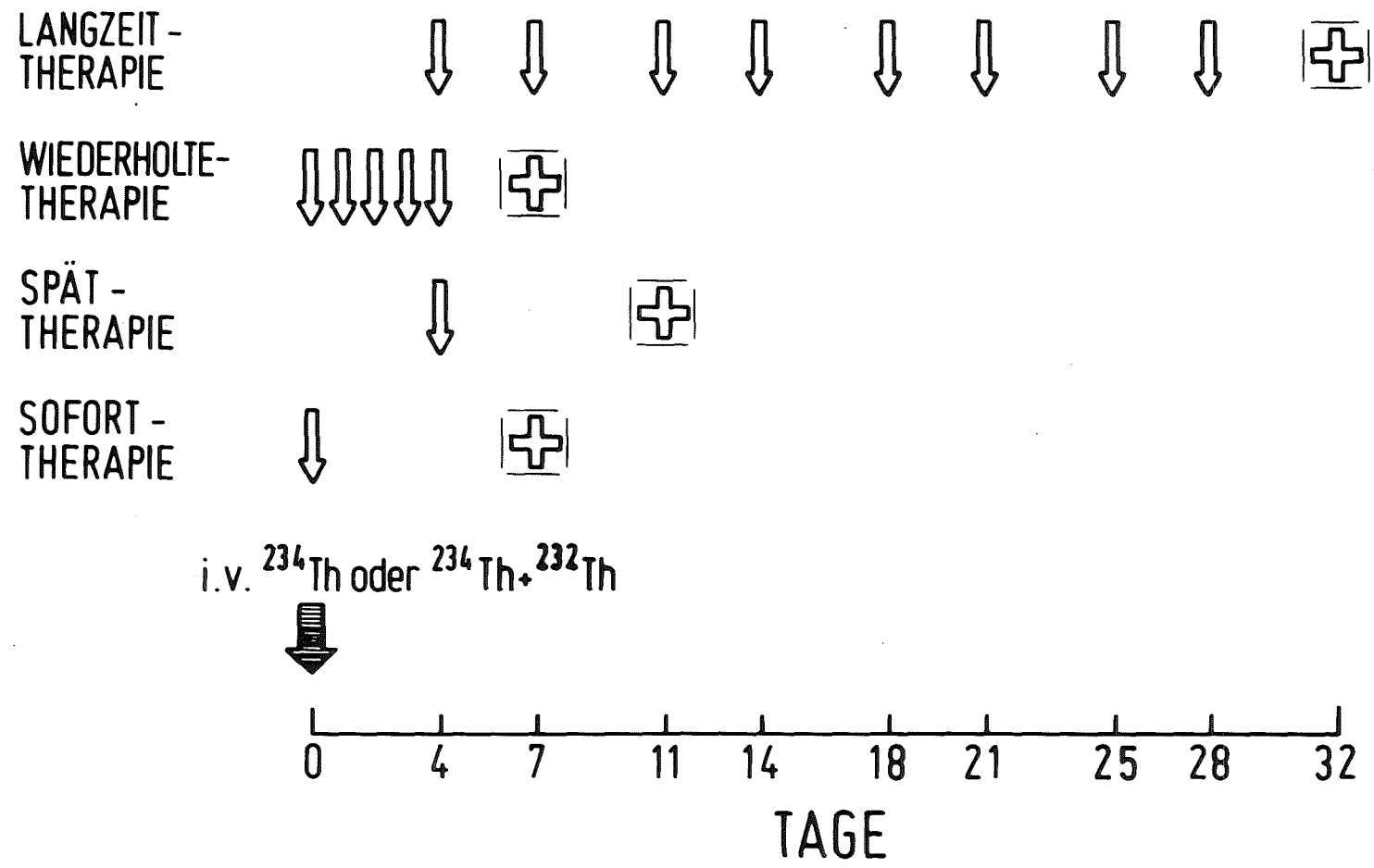
Werte in Klammern bedeuten % der Kontrolle

<sup>a)</sup> Ca-DTPA s.c. 1,5 Minuten oder <sup>b)</sup> 4 Tage nach der  $^{234}\text{Th}$ -Injektion

$\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat s.c. 1 Stunde vor der  $^{234}\text{Th}$ -Injektion







**Abb. 1:** Behandlungsschemata für die Versuche mit Chelatbildnern.  
 Die weißen Pfeile zeigen, wann und wie oft die Chelatapplikation erfolgte; mit ⊕ ist der Tag der Sektion bezeichnet. Die jeweilige Applikationsart ist in Abschnitt 2.5.2. aufgeführt.

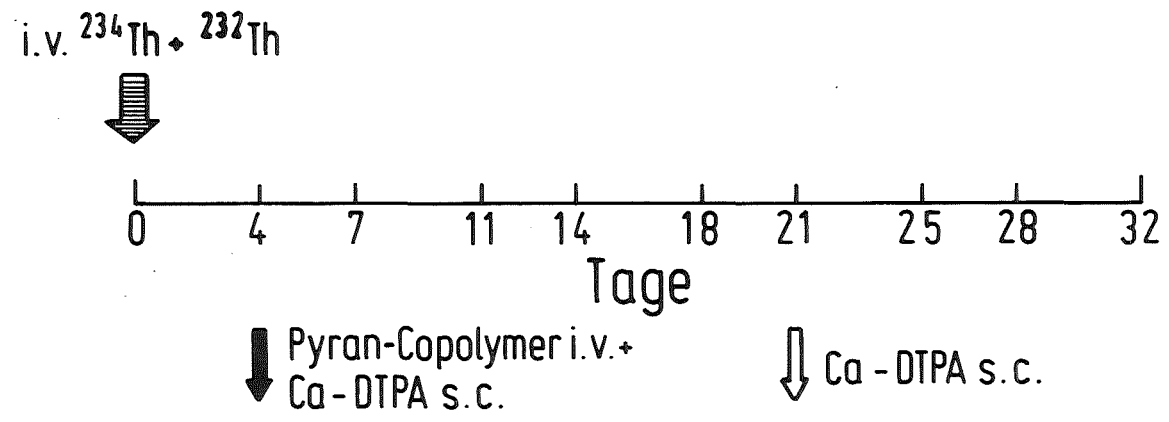
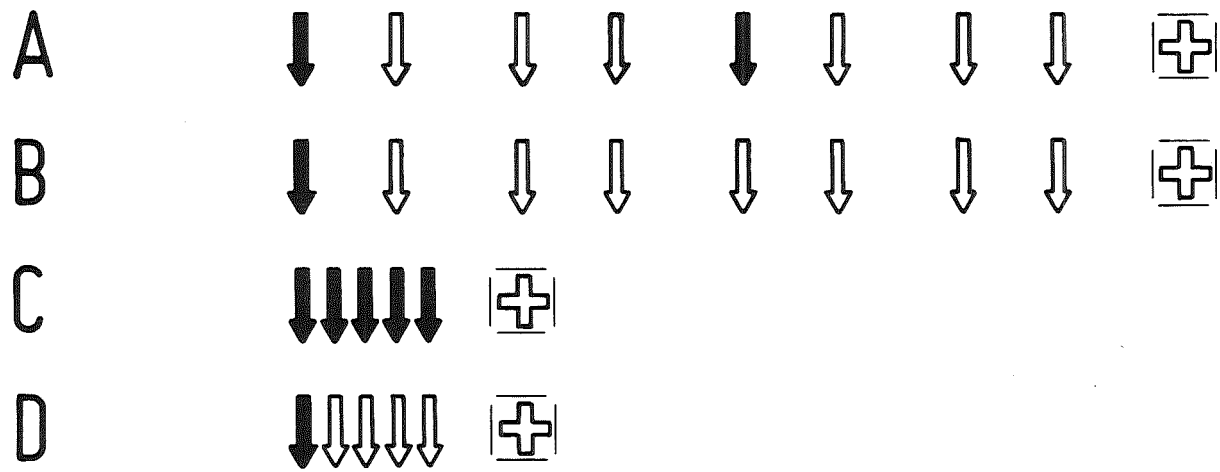


Abb. 2: Behandlungsschemata für die Versuche mit Pyran-Copolymer XA 124-177. Die schwarzen Pfeile kennzeichnen die kombinierte Applikation von Pyran-Copolymer und Ca-DTPA, die weißen Pfeile die von Ca-DTPA allein; mit ⊕ ist der Tag der Sektion bezeichnet.

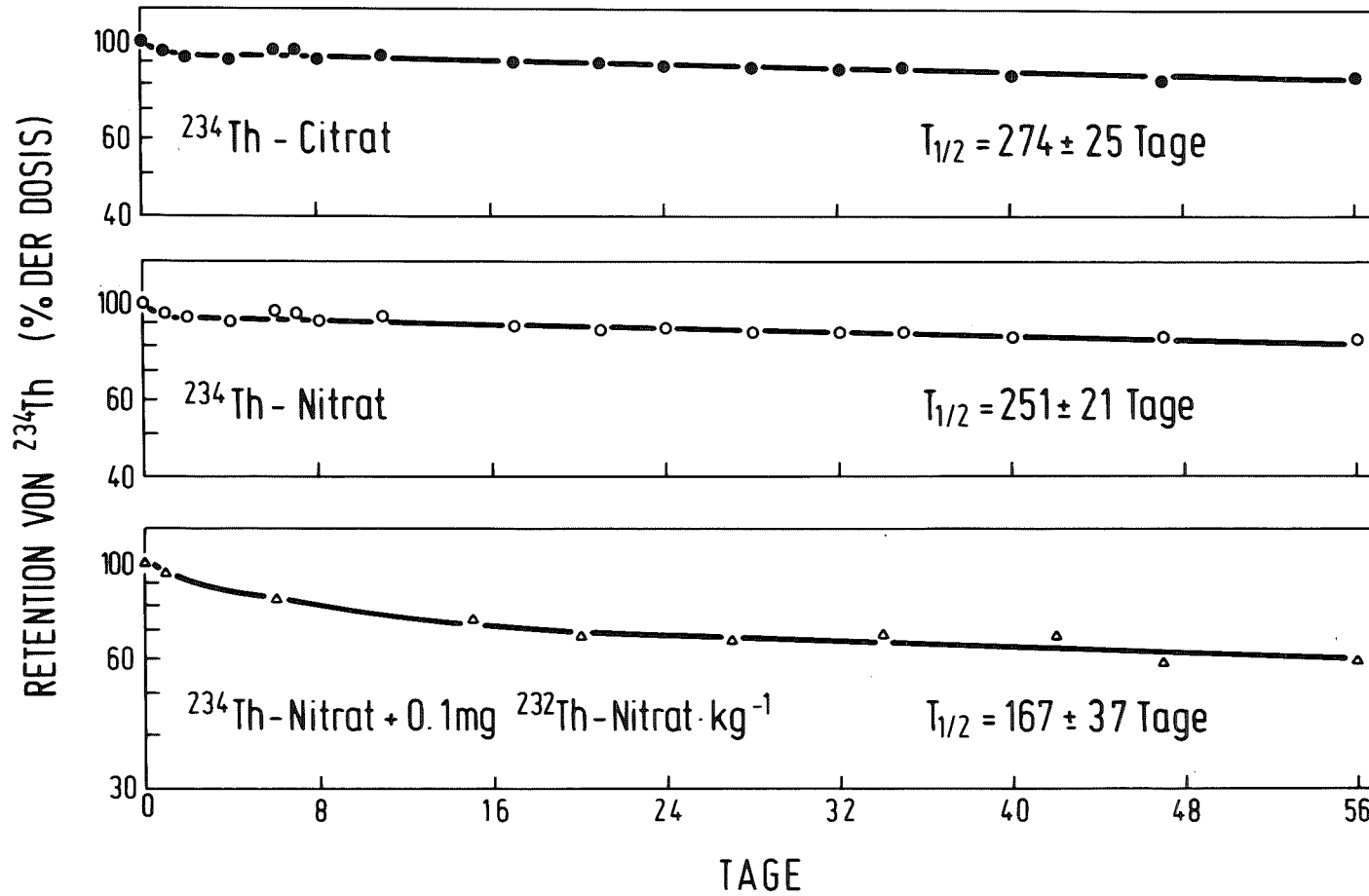


Abb. 3: Zeitlicher Verlauf der Ganzkörperretention nach i.v. Injektion von <sup>234</sup>Th-Citrat, <sup>234</sup>Th-Nitrat und <sup>234</sup>Th-Nitrat + 0.1 mg <sup>232</sup>Th-Nitrat · kg<sup>-1</sup>. Geometrische Mittelwerte von 6 Tieren (Standardfehler  $\leq$  Symbole).  $T_{1/2}$  berechnet aus dem linearen Abschnitt der Retentionskurve.

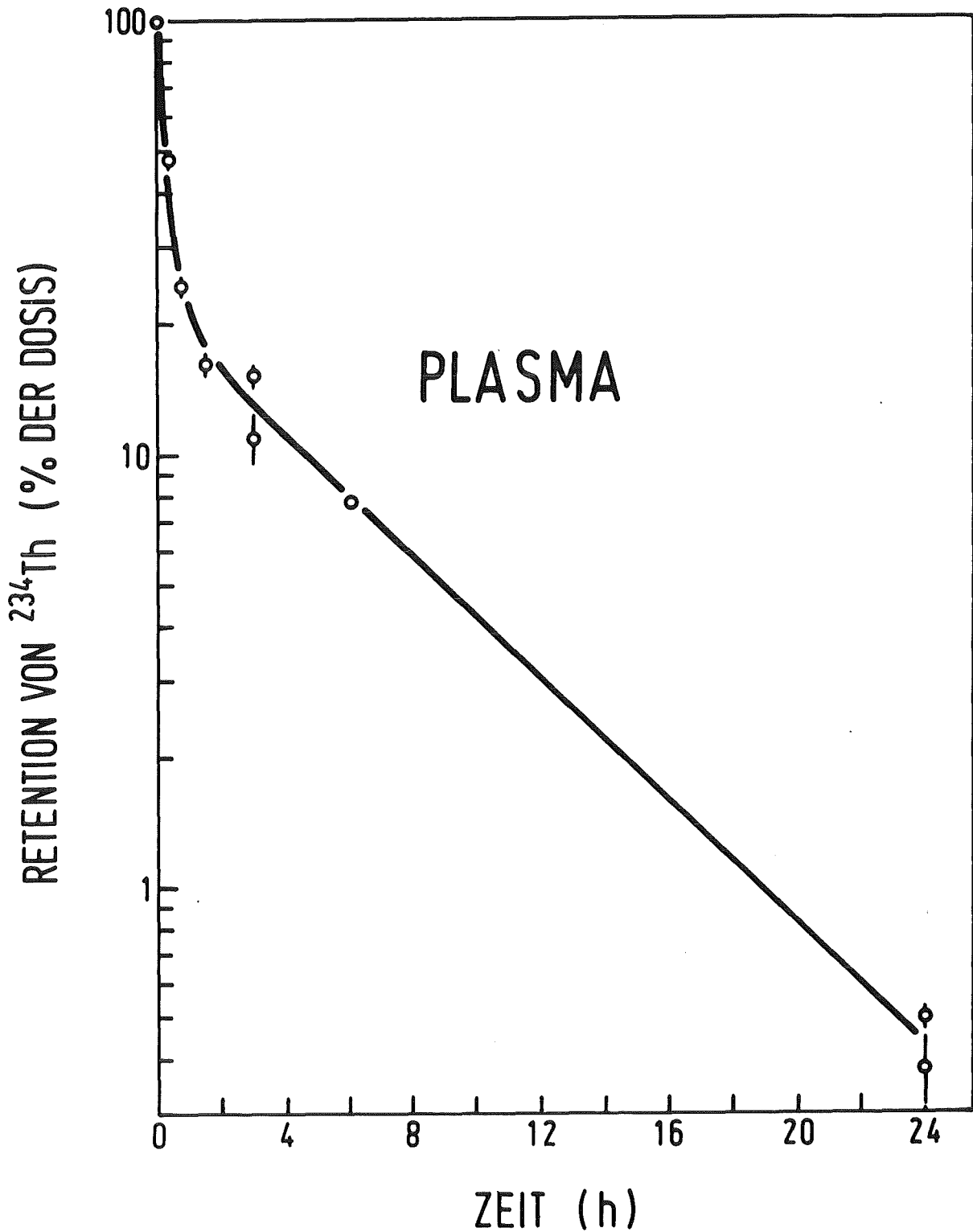


Abb.4: Zeitliche Abnahme des  $^{234}\text{Th}$ -Gehalts im gesamten Plasma nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat. Geometrische Mittelwerte mit Standardfehlern, durchschnittlich 7 Tiere pro Zeitpunkt.

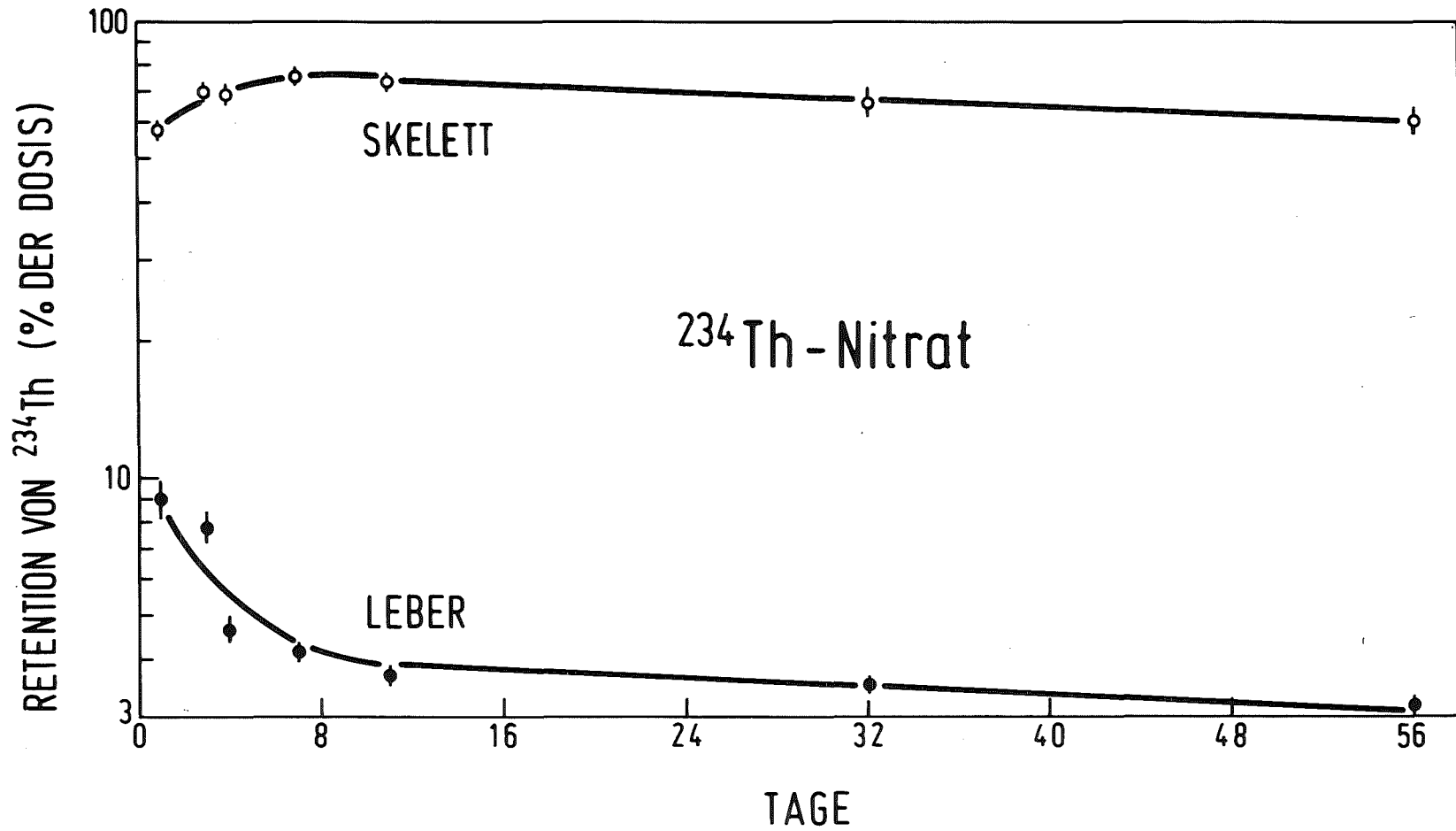


Abb. 5: Zeitlicher Verlauf der Retention von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett und in der Leber nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat. Geometrische Mittelwerte mit Standardfehlern, durchschnittlich 10 Tiere pro Zeitpunkt.

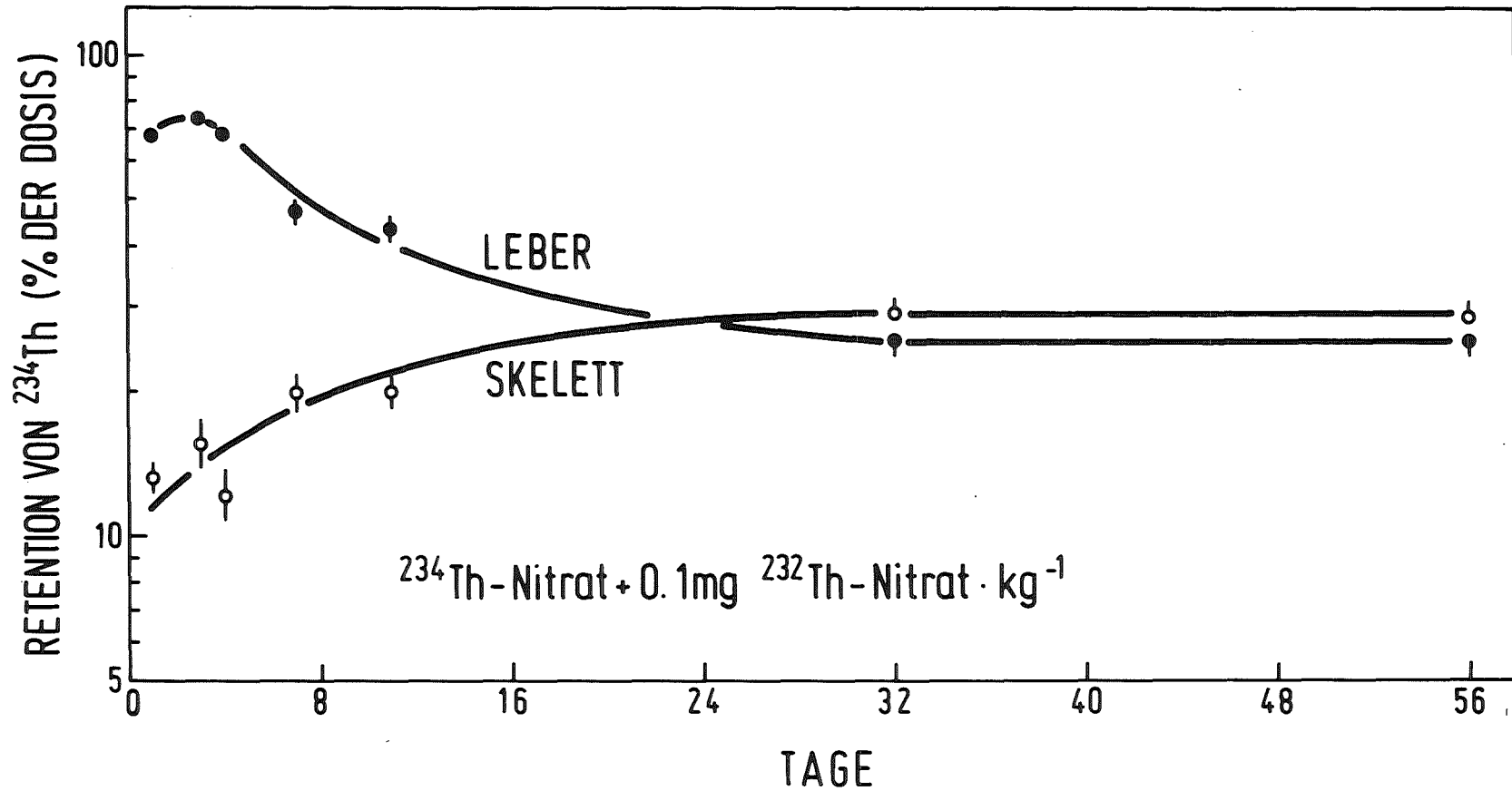


Abb. 6: Zeitlicher Verlauf der Retention von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett und in der Leber nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 0.1 mg  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat  $\cdot \text{kg}^{-1}$ . Geometrische Mittelwerte mit Standardfehlern, durchschnittlich 10 Tiere pro Zeitpunkt.

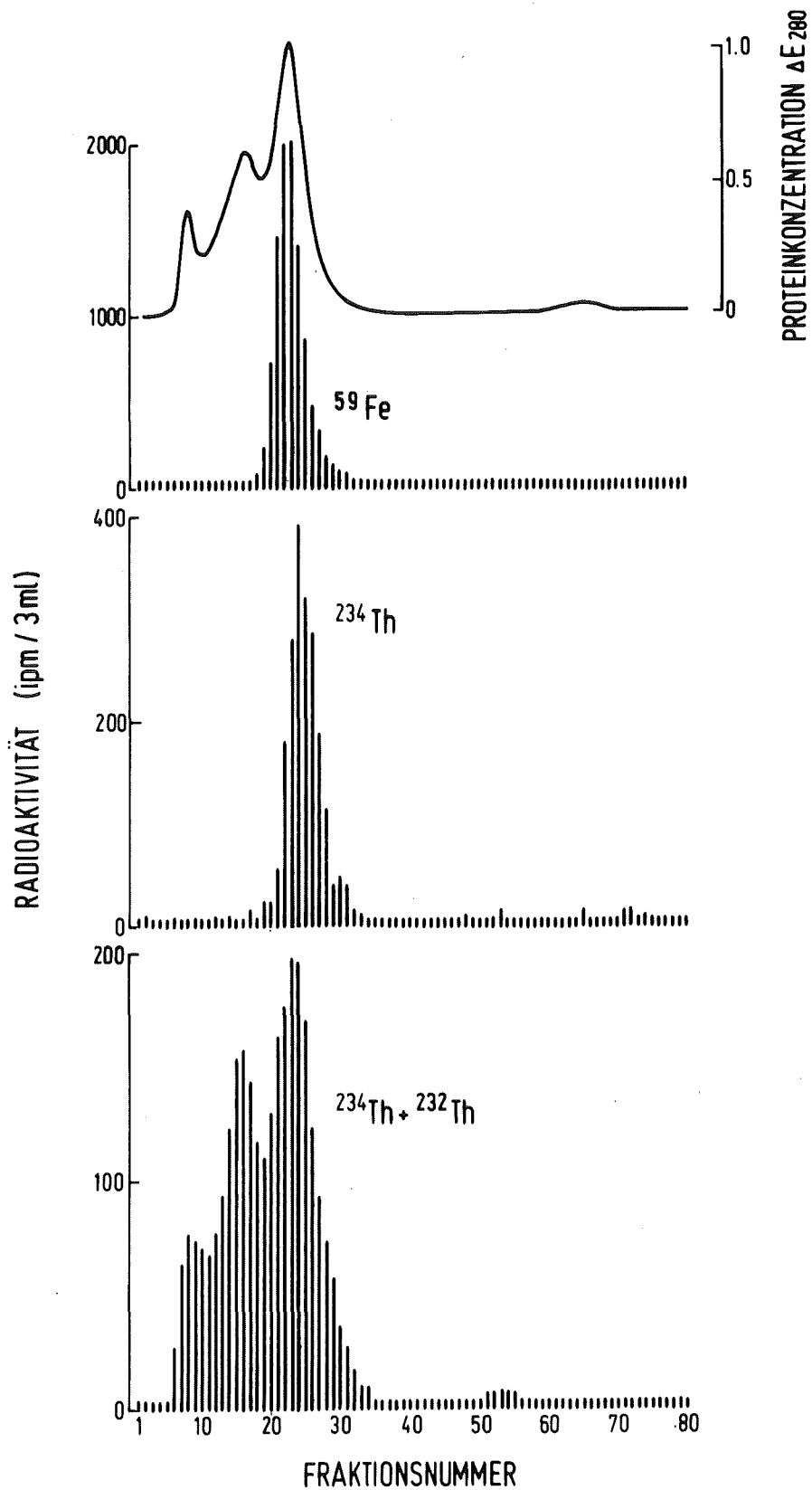


Abb.7: Gelfiltration von Rattenserum mittels Sephacryl S 200. Blutentnahme 5 Minuten nach i.v. Injektion von  $^{59}\text{Fe}$ -Chlorid,  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat bzw.  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat + 0.1 mg  $^{232}\text{Th}$ -Nitrat  $\cdot \text{kg}^{-1}$ .



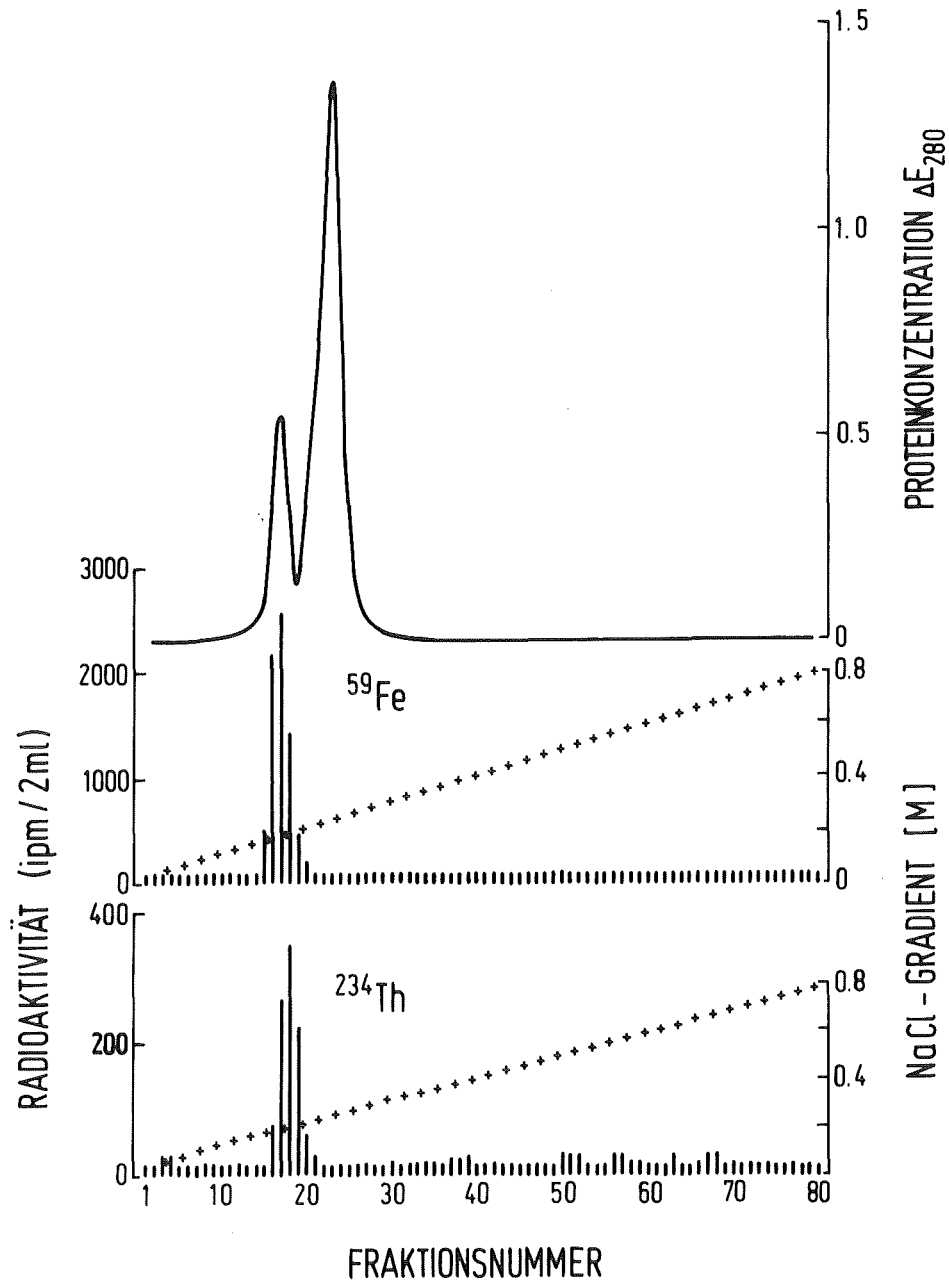


Abb. 8: Ionenaustauschchromatographie an DEAE-Sephacel. Aufgetragen wurden die 4 Fraktionen des Eluats der Gelfiltration (siehe Abb. 7  $^{59}\text{Fe}$  bzw.  $^{234}\text{Th}$ ) mit maximalem  $^{59}\text{Fe}$ - bzw.  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt.

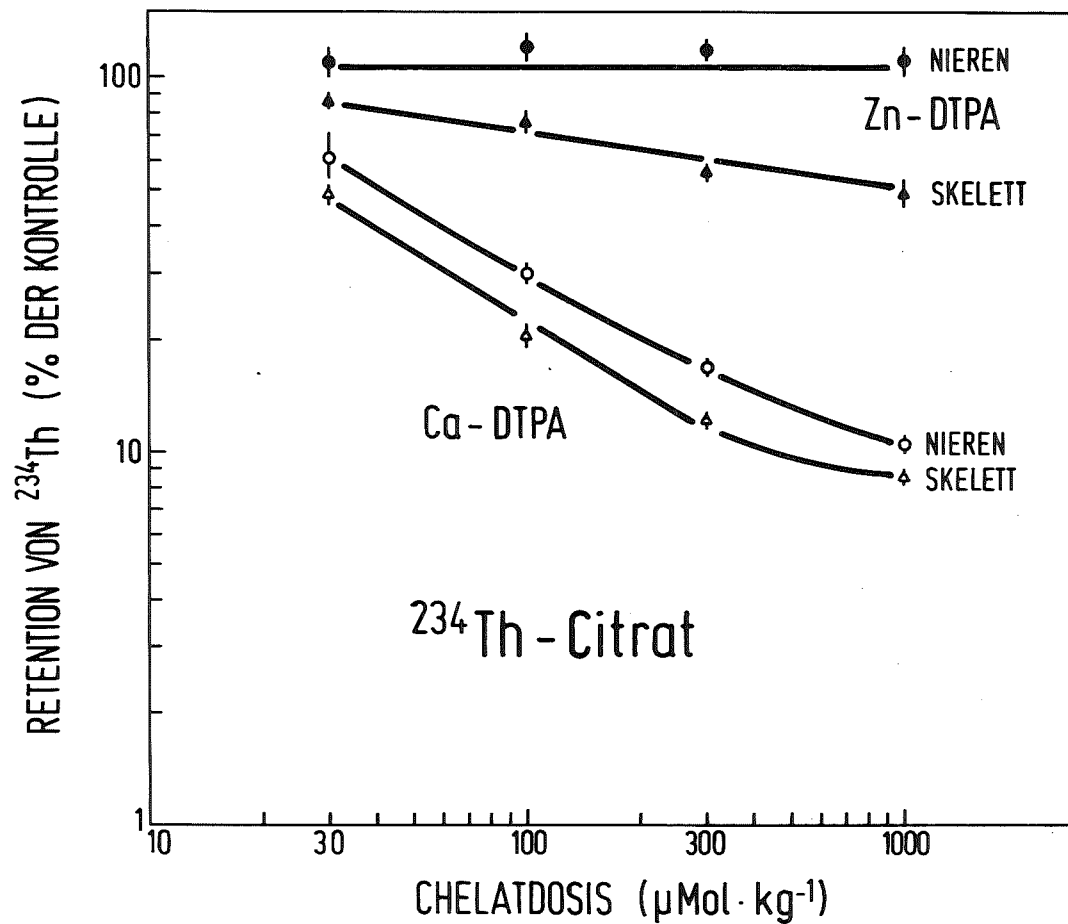


Abb. 9: Einfluß der Dosis von Ca- und Zn-DTPA auf den  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt des Skeletts und der Nieren nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Citrat. Chelatapplikation i.p. 1,5 Minuten nach der  $^{234}\text{Th}$ -Injektion, Sektion 7 Tage später. Geometrische Mittelwerte mit Standardfehlern, durchschnittlich 6 Tiere pro Gruppe. Entsprechende Kontrollwerte siehe Tab. 9.

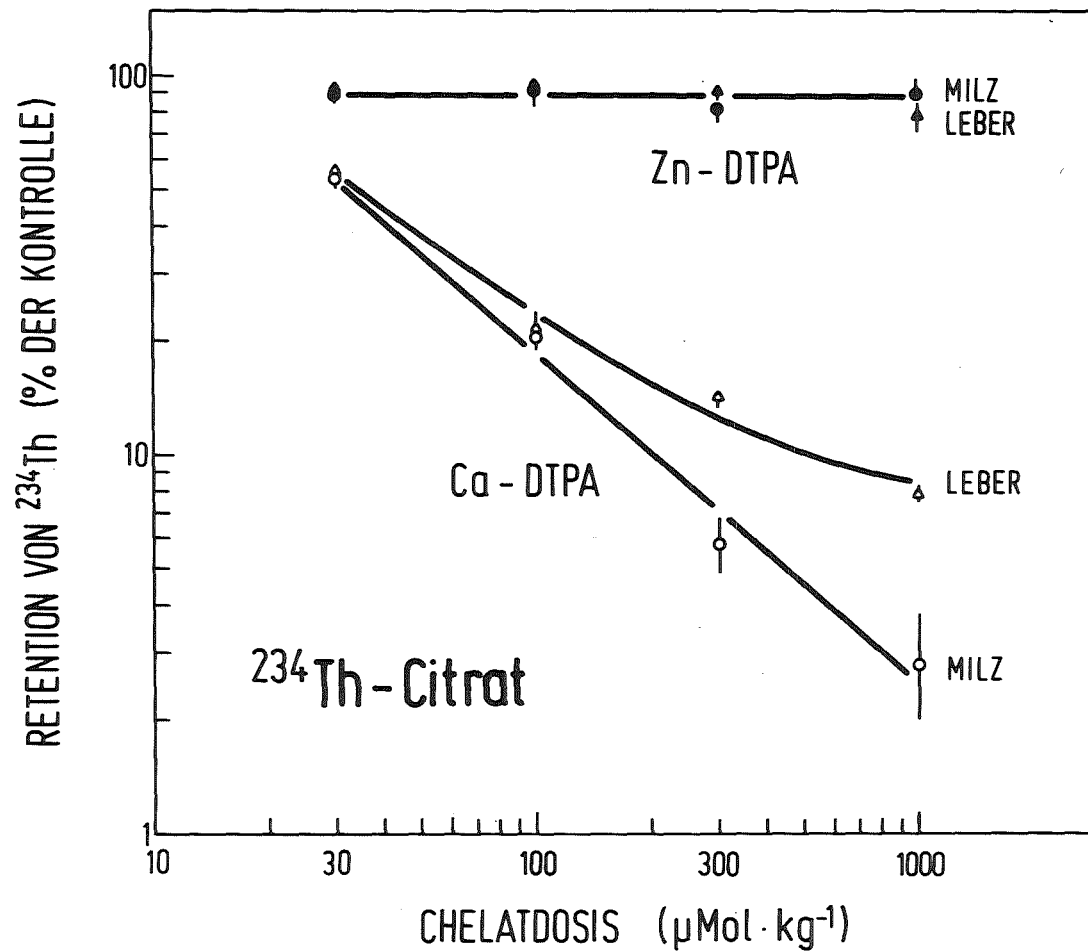


Abb. 10: Einfluß der Dosis von Ca- und Zn-DTPA auf den  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt der Leber und der Milz 7 Tage nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Citrat. Weitere Erklärungen siehe Abb. 9. Entsprechende Kontrollwerte siehe Tab. 9.

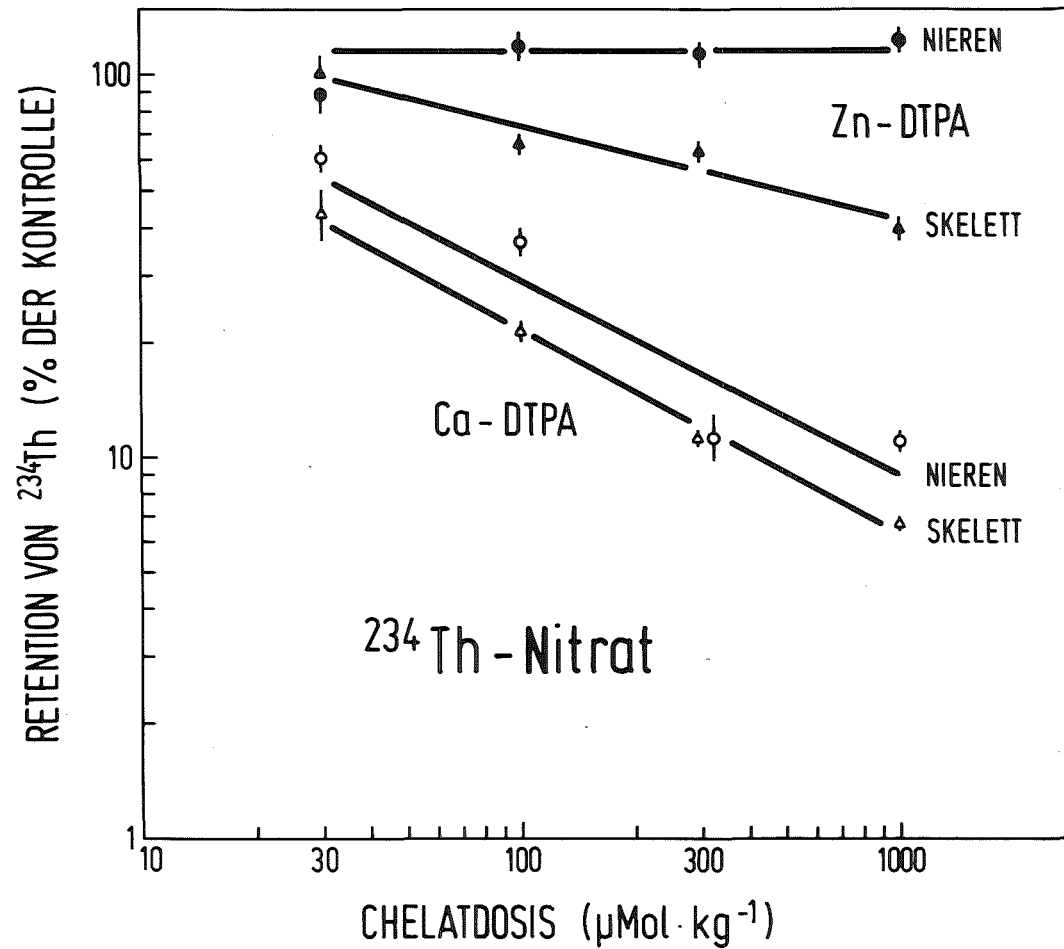


Abb. 11: Einfluß der Dosis von Ca- und Zn-DTPA auf den  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt des Skeletts und der Nieren 7 Tage nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat. Weitere Erklärungen siehe Abb. 9. Entsprechende Kontrollwerte siehe Tab. 10.

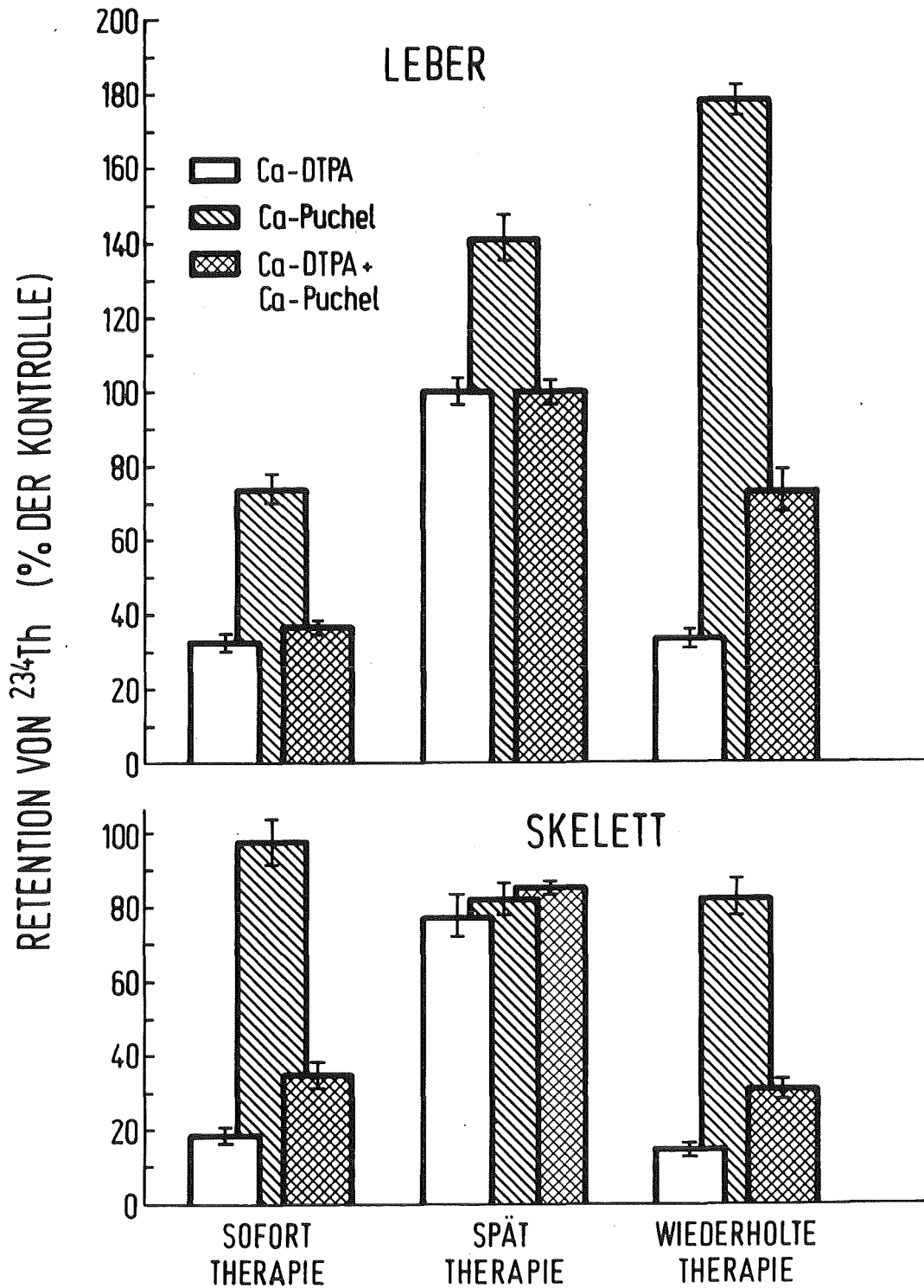


Abb. 12: Wirkung von Ca-DTPA, Ca-Puchel und ihrer Kombination auf die Retention von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett und in der Leber. Behandlungsschemata siehe Abb. 1. Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern, durchschnittlich 5 Tiere pro Gruppe. Entsprechende Kontrollwerte siehe Tab. 14.

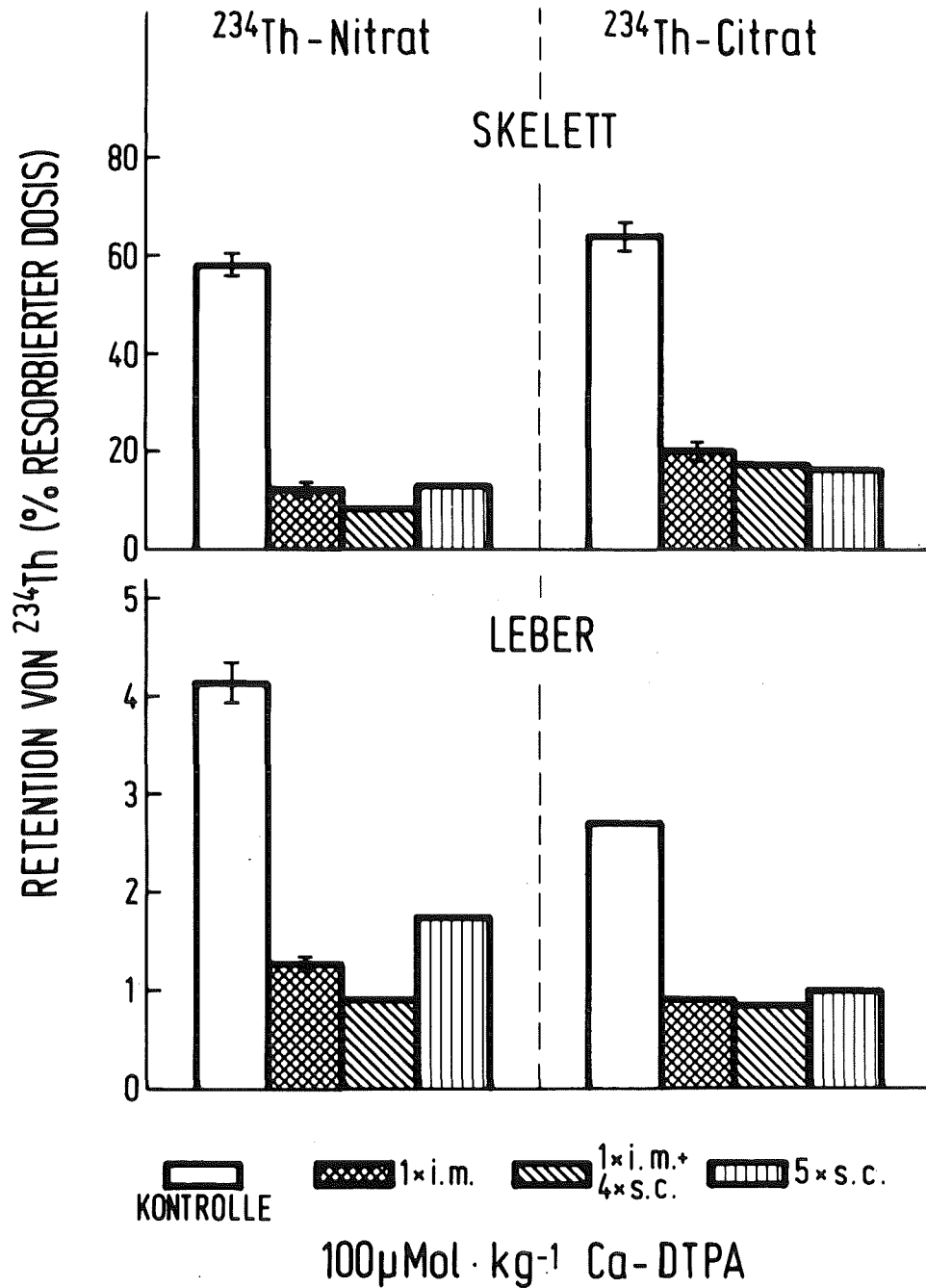


Abb. 13: Retention von  $^{234}\text{Th}$  im Skelett und in der Leber nach i.m. Injektion bei Kontrolltieren und nach Behandlung mit Ca-DTPA. Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern, 5 Tiere pro Gruppe. Therapiebeginn 1 Stunde nach der  $^{234}\text{Th}$ -Injektion, Behandlungsschemata siehe Abb. 1: Soforttherapie u. wiederholte Therapie. Die Werte sind ausgedrückt in % resorbierter Dosis (100 % = Differenz aus injizierter Dosis und an der Injektionsstelle verbliebenem Anteil der Dosis). Entsprechende Werte, ausgedrückt in % injizierter Dosis siehe Tab. 16.

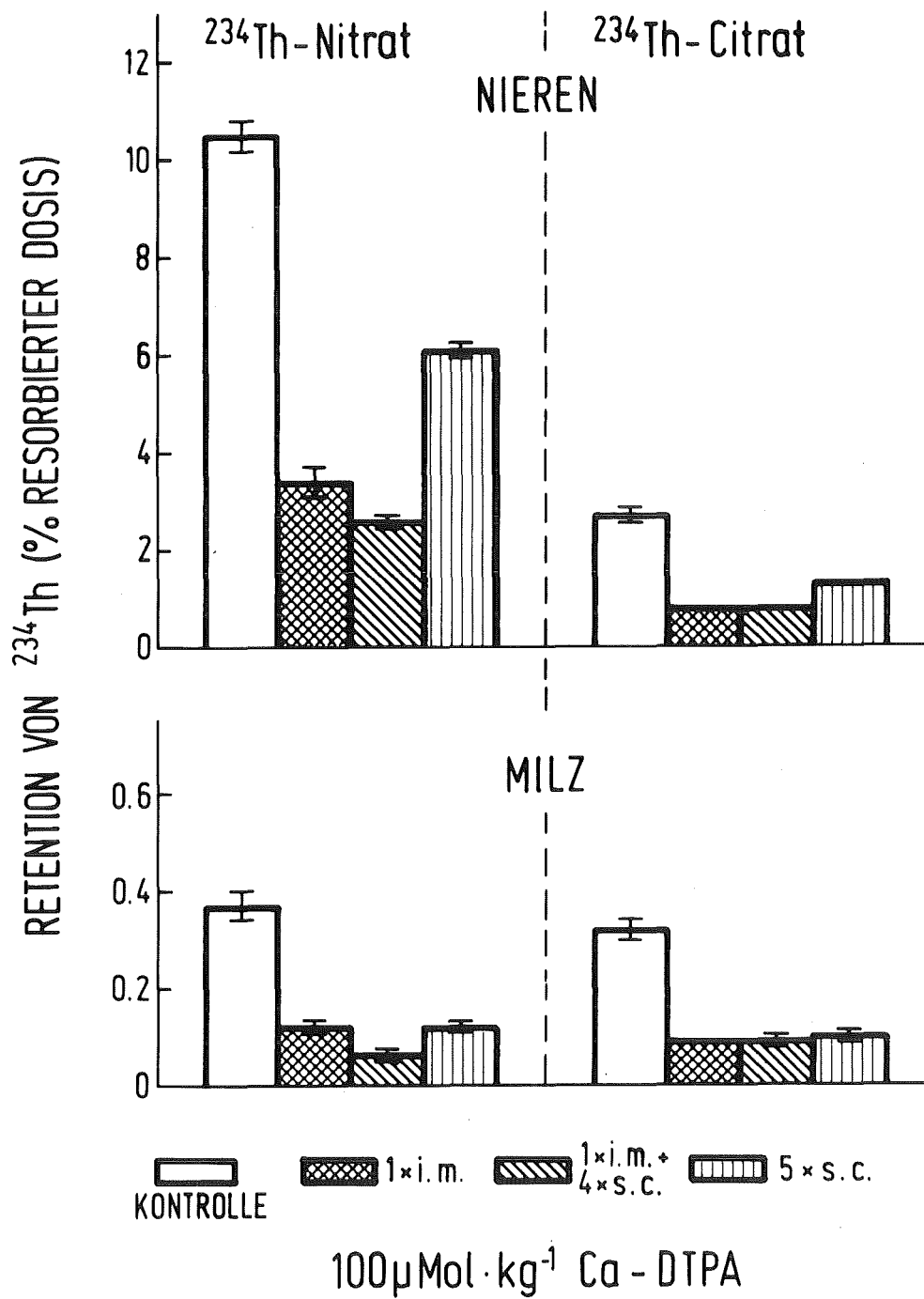
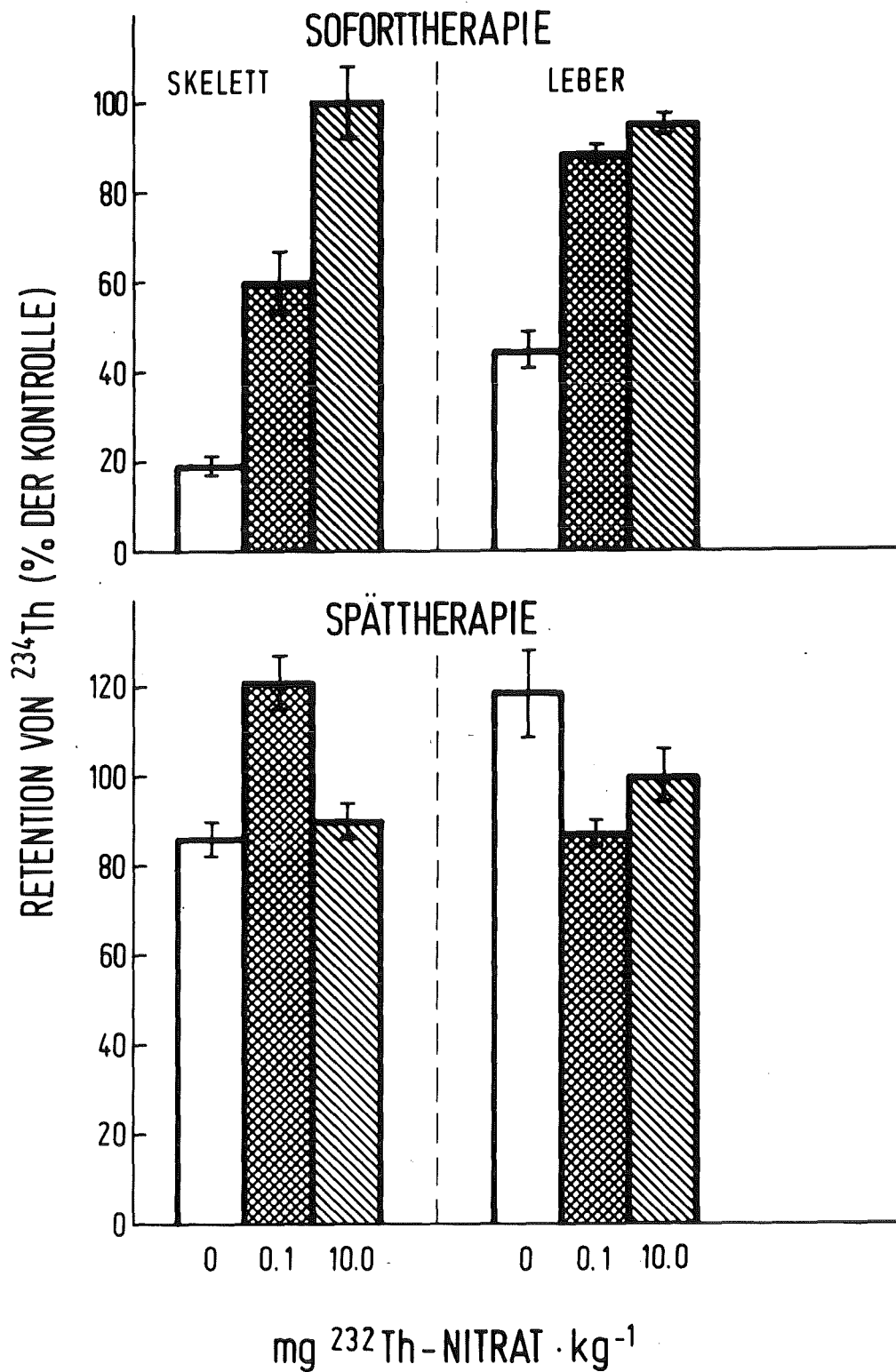


Abb. 14: Retention von  $^{234}\text{Th}$  in den Nieren und in der Milz nach i.m. Injektion bei Kontrolltieren und nach Behandlung mit Ca-DTPA. Weitere Erklärungen siehe Abb. 13.



**Abb. 15:** Wirkung von  $100 \mu\text{Mol} \cdot \text{kg}^{-1}$  Ca-DTPA auf den  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt des Skeletts und der Leber in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt der Chelatapplikation und der injizierten Thoriummasse. Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern, 4 Tiere pro Gruppe. Behandlungsschemata siehe Abb. 1. Entsprechende Kontrollwerte siehe Tab. 17.



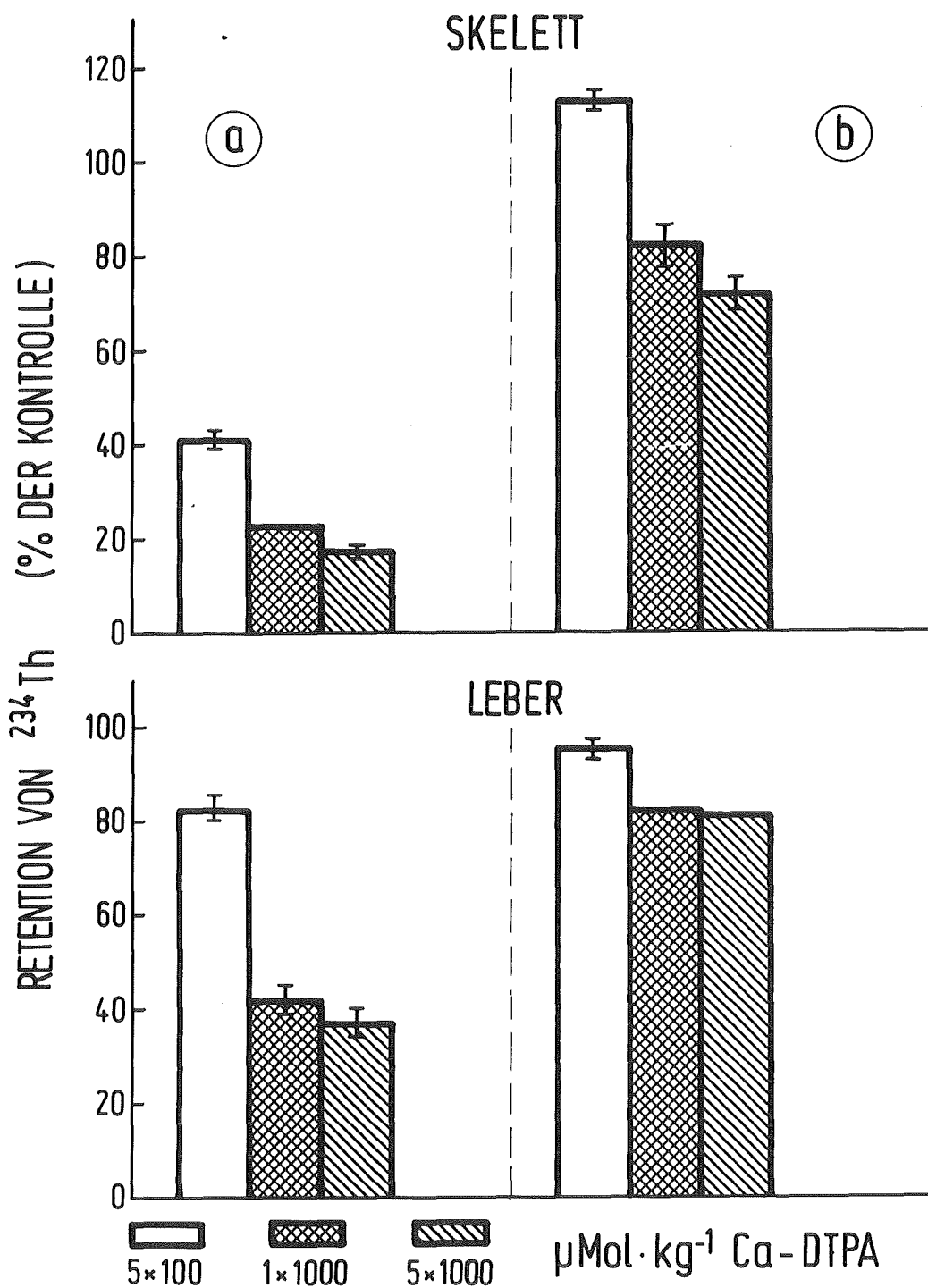


Abb. 16: Einfluß von Ca-DTPA auf die Retention von <sup>234</sup>Th im Skelett und in der Leber nach i.v. Injektion von (a) <sup>234</sup>Th-Nitrat + 0.1 mg <sup>232</sup>Th-Nitrat · kg<sup>-1</sup> und (b) <sup>234</sup>Th-Nitrat + 10.0 mg <sup>232</sup>Th-Nitrat · kg<sup>-1</sup>. Behandlungsschemata siehe Abb. 1: Soforttherapie und wiederholte Therapie. Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern, durchschnittlich 5 Tiere pro Gruppe. Entsprechende Kontrollwerte siehe Tab. 18.

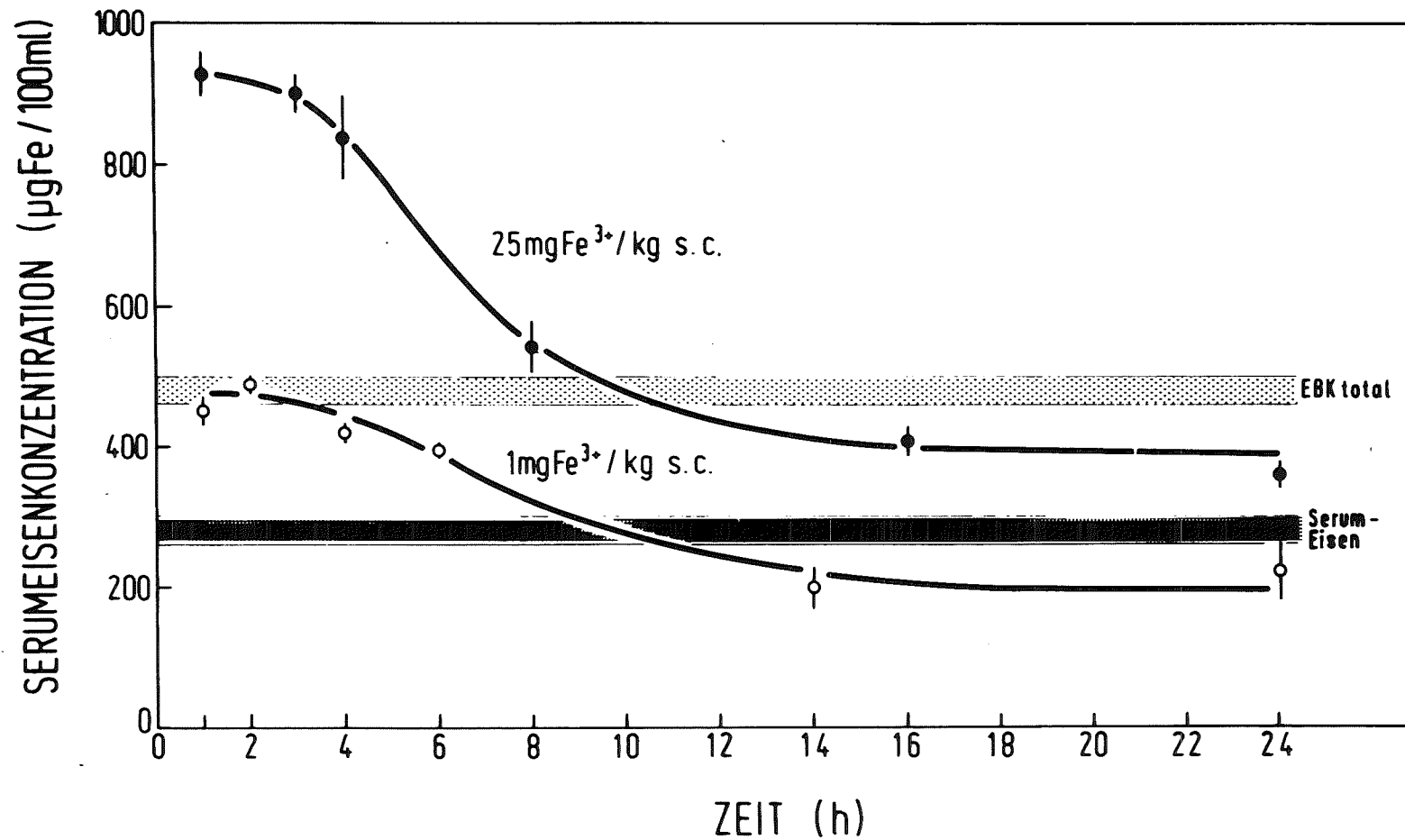


Abb. 17: Zeitliche Veränderung der Serumeisenkonzentration nach einmaliger s.c. Applikation von Fe<sup>3+</sup>-Sorbitol-Citrat (1 mg Fe<sup>3+</sup> · kg<sup>-1</sup> bzw. 25 mg Fe<sup>3+</sup> · kg<sup>-1</sup>). Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern, durchschnittlich 4 Tiere pro Zeitpunkt. Die Bänder kennzeichnen die Serumeisenkonzentration bzw. die totale Eisenbindungskapazität bei nicht mit Eisen behandelten Tieren.

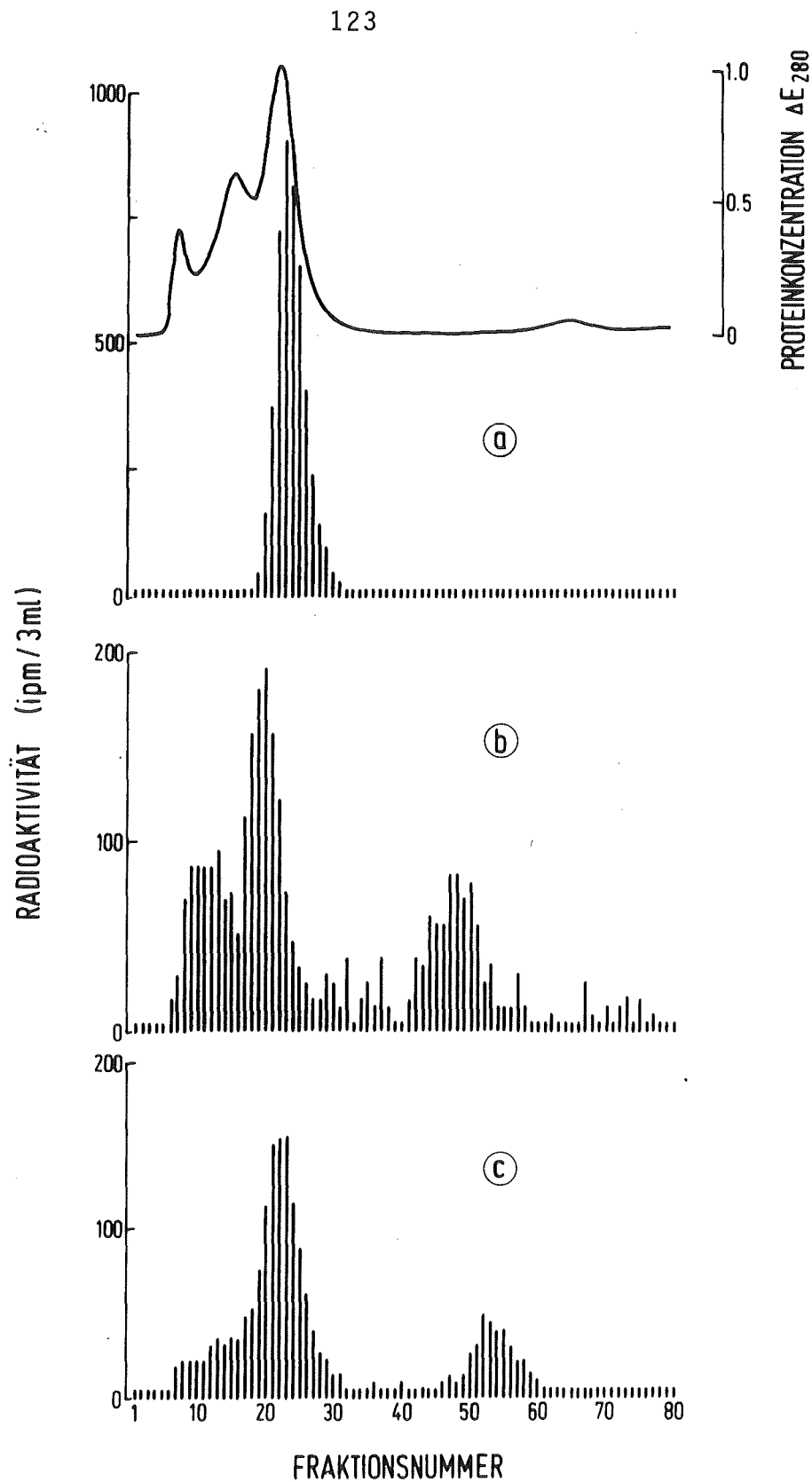


Abb. 18: Einfluß einer einmaligen s.c. Injektion von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat auf die Verteilung von  $^{234}\text{Th}$  im Serum, Ergebnisse der Gelfiltration mittels Sephacryl S 200. Die Applikation von  $25 \text{ mg } \text{Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$  erfolgte 24 Stunden (a) bzw. 3 Stunden (b) vor der i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat bzw. 5 Minuten danach (c).

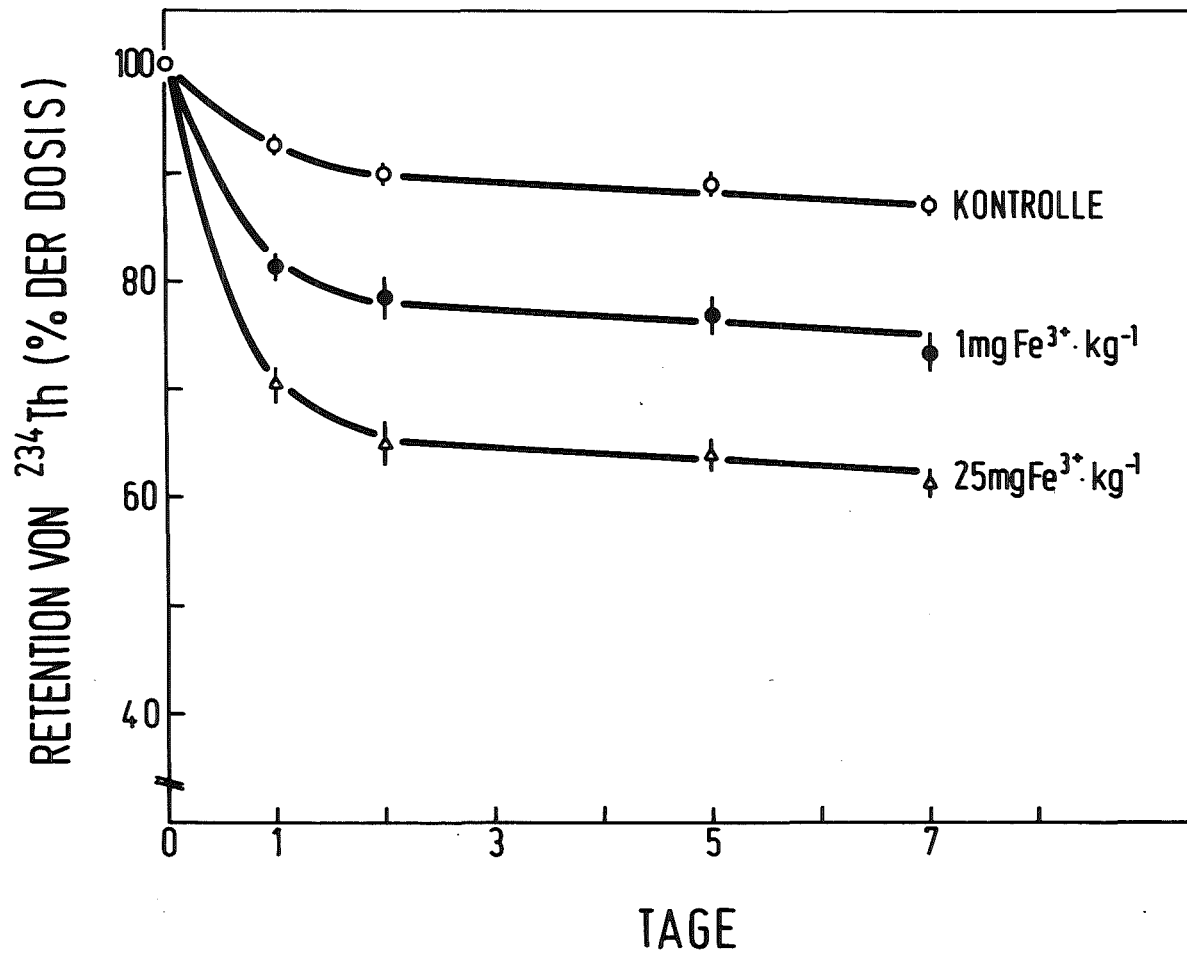


Abb. 19: Ganzkörperretention von  $^{234}\text{Th}$  in Abhängigkeit von der  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat-Dosis. Applikation von  $1 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$  bzw.  $25 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1}$  s.c. sofort nach der i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat. Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern, 5 Tiere pro Gruppe.

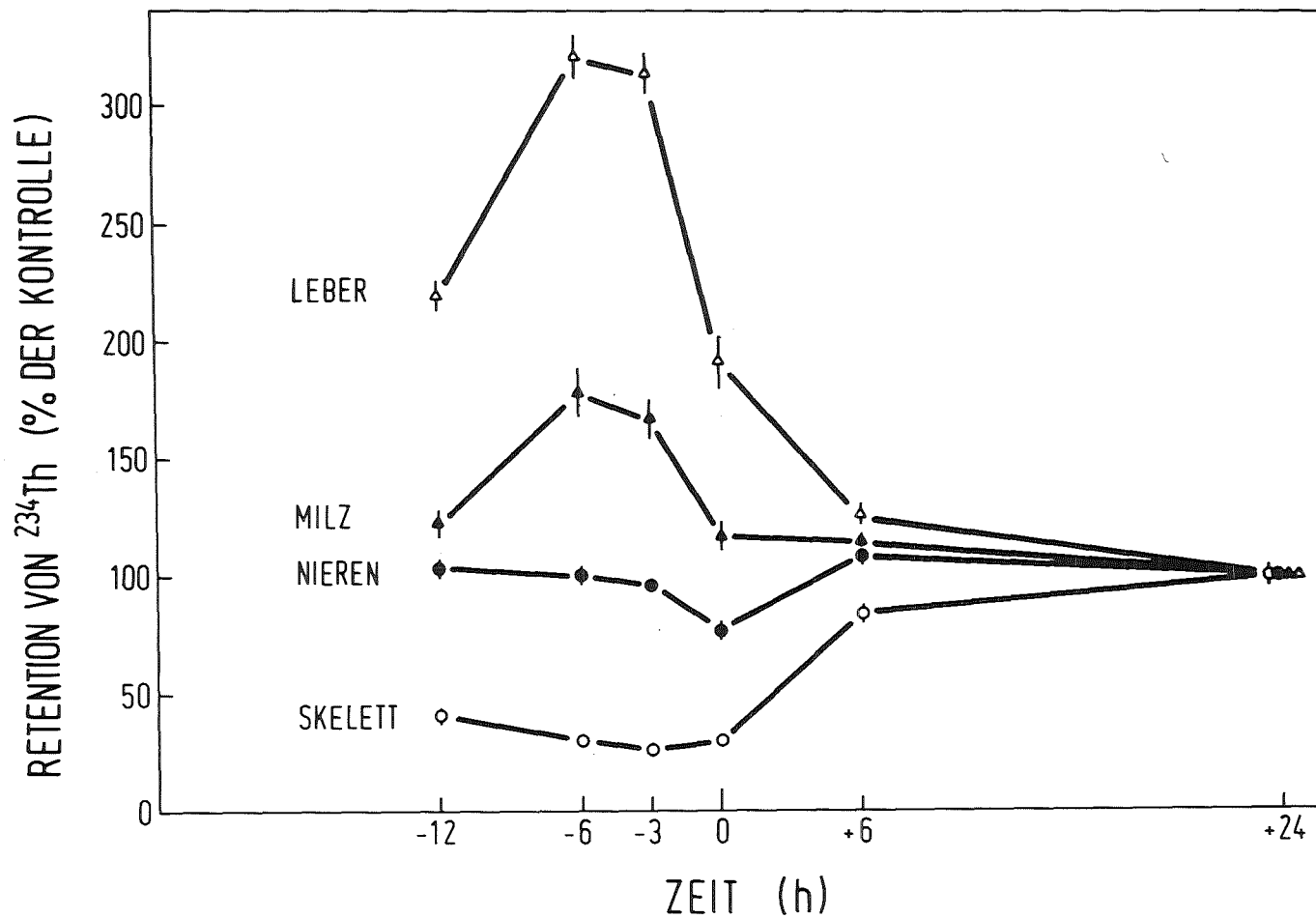


Abb. 20:  $^{234}\text{Th}$ -Gehalt verschiedener Organe in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat-Applikation ( $25 \text{ mg Fe}^{3+} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ s.c.}$ ). I.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$ -Nitrat zum Zeitpunkt 0, Sektion 7 Tage später. Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern, 4 Tiere pro Gruppe.

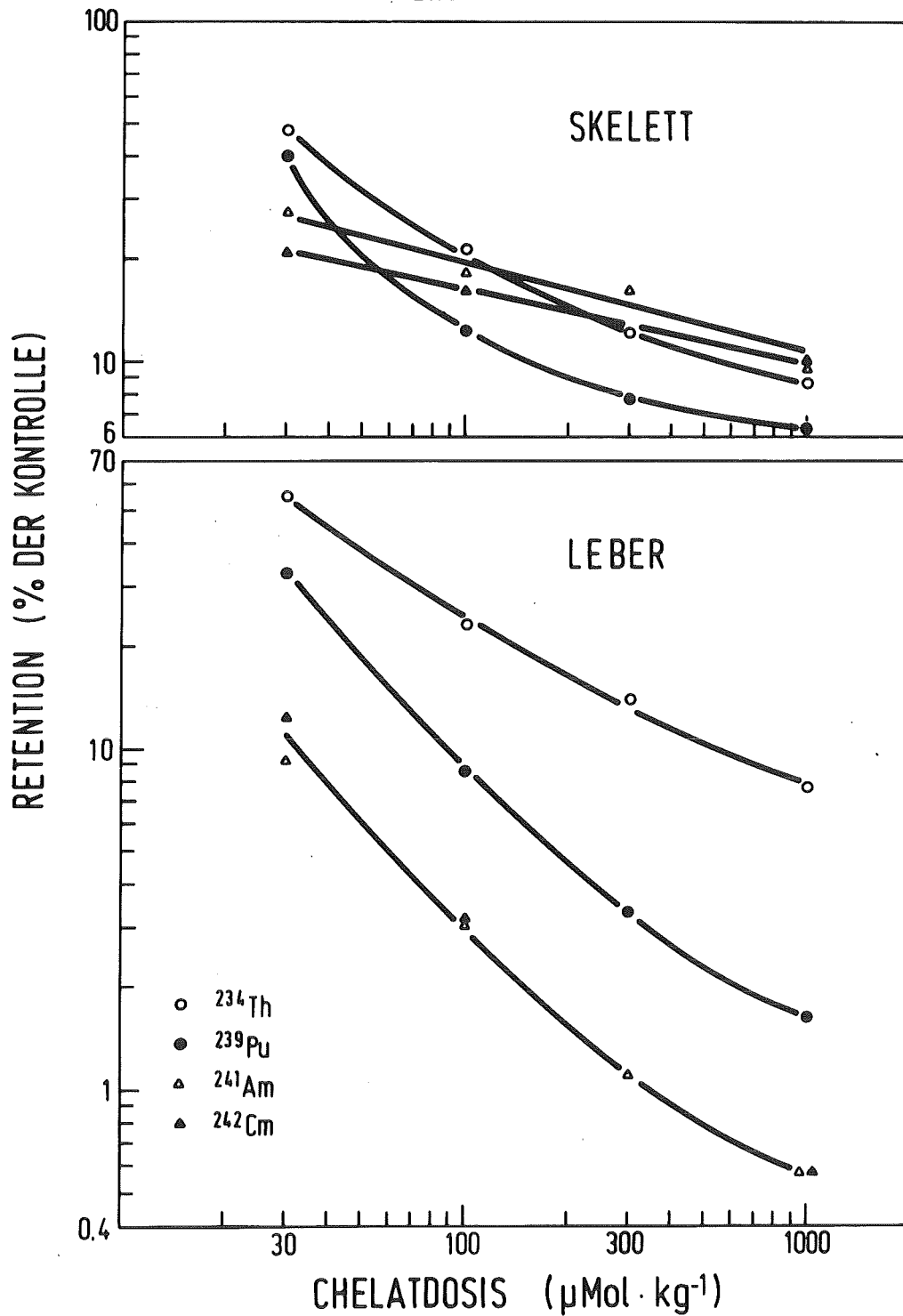


Abb. 21: Einfluß der Dosis von Ca-DTPA auf den Radionuklidgehalt des Skeletts und der Leber nach i.v. Injektion von  $^{234}\text{Th}$  (vgl. Abb. 9 und Abb. 10),  $^{239}\text{Pu}$  (Volf 1976),  $^{241}\text{Am}$  (Seidel 1973 a) und  $^{242}\text{Cm}$  (Takada und Volf 1977) als Citrat. DTPA-Applikation i.p. 1,5 Minuten nach der Radionuklidinjektion, Sektion 7 Tage später. Geometrische Mittelwerte, durchschnittlich 5 Tiere (für  $^{234}\text{Th}$  6 Tiere) pro Gruppe.

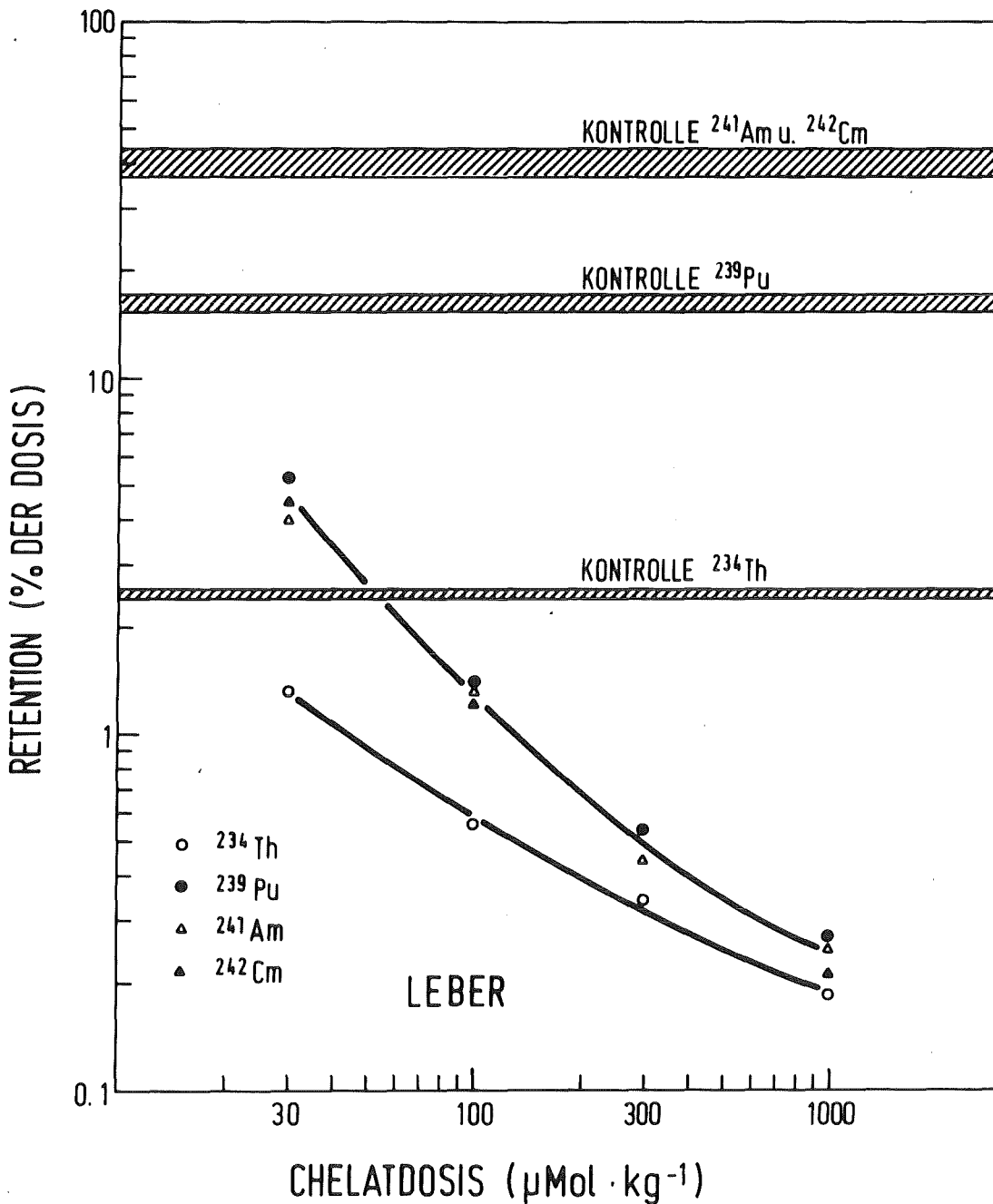


Abb. 22: Retention von  $^{234}\text{Th}$  (vgl. Tab. 9),  $^{239}\text{Pu}$  (Volf 1976),  $^{241}\text{Am}$  (Seidel 1973b) und  $^{242}\text{Cm}$  (Takada und Volf 1977) in der Leber in Abhängigkeit von der Ca-DTPA-Dosis 7 Tage nach der Radionuklidinjektion. Geometrische Mittelwerte von 4 - 10 Tieren; die Bänder kennzeichnen die entsprechenden Kontrollwerte (geometrische Mittelwerte mit Standardfehlern von 16 - 40 Tieren). Weitere Erklärungen siehe Abb. 21.