

KfK 4001  
November 1985

# **Biologie des Neptuniums**

R. E. Wirth  
Institut für Genetik und für Toxikologie von Spaltstoffen

**Kernforschungszentrum Karlsruhe**



KERNFORSCHUNGSZENTRUM KARLSRUHE

Institut für Genetik und für Toxikologie von  
Spaltstoffen

KfK 4001

**Biologie des Neptuniums**

R. E. Wirth

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  
Postfach 3640, 7500 Karlsruhe 1

ISSN 0303-4003

### Zusammenfassung:

-----

Die vorliegende Arbeit enthält detaillierte Werte zur gastro-intestinalen Absorption von Neptunium (in vivo) sowie zu seiner makroskopischen und subzellulären Verteilung bei Ratten.

Biochemische Untersuchungen haben gezeigt, daß das Np im Serum an das Eisen Transportprotein Transferrin gebunden wird.

Ein umfangreiches Experiment zur Langzeit-Toxizität des Neptuniums ergab Osteosarkominzidenzen von 11 % (0,2 mg Np-237/kg) und 36 % (1 mg Np-237/kg); gleichzeitig wurden Messungen der Ganzkörper-Retention über die gesamte natürliche Lebensspanne der Tiere von ca. 2,5 Jahren durchgeführt.

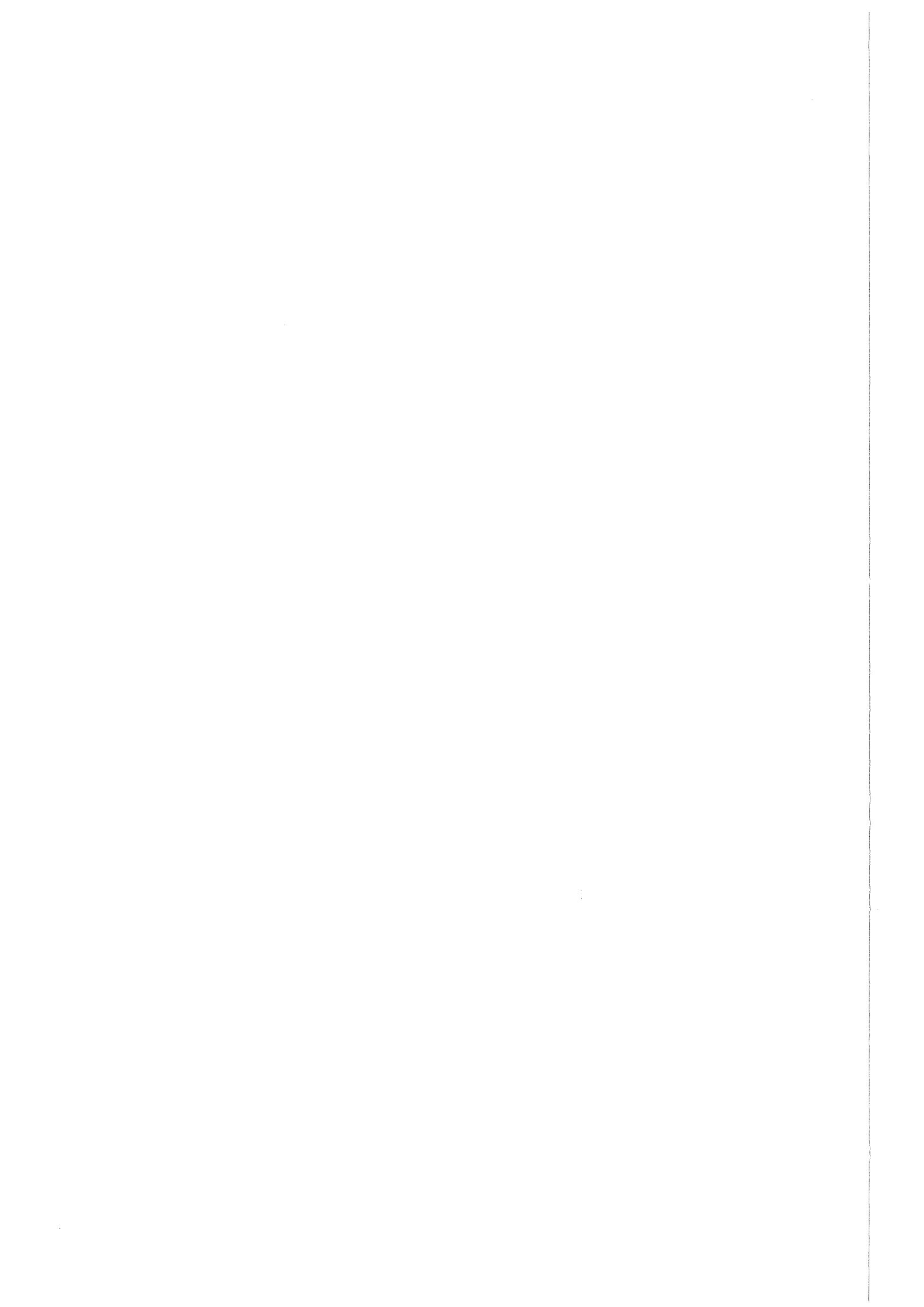
### Biology of Neptunium:

-----

This work contains detailed information about fractional absorption of neptunium through gastrointestinal tract in vivo as well as about organ and subcellular distribution in rats.

Biochemical investigations have shown, that neptunium is bound to the iron transport protein transferrin in the blood serum.

A long-term experiment resulted in osteosarkomincidences of 11 % (0.2 mg Np-237/kg) and 36 % (1 mg Np-237/kg); simultaneous the whole-body retention was measured during the natural life-span of the animals of 2.5 years.



| INHALTSVERZEICHNIS   | Seite |
|--|-------|
| <b>1. E I N L E I T U N G</b>  |       |
| 1.1. Allgemeines   | 1     |
| 1.2. Neptunium-Bildung und -Verwendung   | 1     |
| 1.3. Chemie des Neptuniums   | 4     |
| 1.4. Zielsetzung der Arbeit  | 7     |
| <b>2. M A T E R I A L U N D M E T H O D E N</b>  |       |
| 2.1. Versuchstiere   | 10    |
| 2.2. Radionuklide  | 11    |
| 2.2.1. Bezugsquellen und Eigenschaften der Stamm-<br>lösungen von $^{237}\text{Np}$ , $^{243}\text{Am}$ , $^{238}\text{Pu}$ und $^{59}\text{Fe}$ | 11    |
| 2.2.2. Abtrennung des $^{239}\text{Np}$ vom $^{243}\text{Am}$ mittels<br>Ionenaustauscher  | 11    |
| 2.2.3. Herstellung der Injektions-Lösungen   | 12    |
| 2.2.4. Bestimmung der Radioaktivität   | 13    |
| 2.2.4.1. Messung der emittierten $\gamma$ -Strahlung   | 13    |
| 2.2.4.2. Messung der emittierten $\alpha$ -Strahlung   | 14    |
| 2.2.4.3. Aktivitätsbestimmung bei Kombination<br>zweier Radionuklide   | 14    |
| 2.3. Ganzkörpermessung   | 15    |
| 2.4. Versuchsbeschreibungen  | 16    |
| 2.4.1. Versuche zur gastrointestinalen Absorption  | 16    |
| 2.4.2. Langzeit-Ganzkörperretention  | 17    |
| 2.4.3. Langzeit-Toxizität  | 18    |
| 2.4.4. Organverteilung   | 19    |
| 2.4.4.1. Verteilung im Skelett   | 19    |
| 2.4.4.2. Autoradiographien   | 20    |
| 2.4.5. Subzelluläre Verteilung   | 20    |
| 2.4.5.1. Isolierung und Charakterisierung von Lysosomen<br>aus Leberzellen   | 20    |
| 2.4.5.2. Elektronenmikroskopische Aufnahmen  | 22    |

|          |  |    |
|----------|--|----|
| 2.4.6.   | Versuche zur Biochemie des Neptuniums                                  | 22 |
| 2.4.6.1. | Bindung von Neptunium an Serumbestandteile                             | 22 |
| 2.4.6.2. | Beeinflussung der Organverteilung durch Eisen                          | 23 |
| 2.4.7.   | Beeinflussung der Np-Retention durch<br>Chelatbildner                  | 24 |
| 3.       | <b>ERGEBNISSE</b>  |    |
| 3.1.     | Gastrointestinale Absorption   | 25 |
| 3.2.     | Langzeit-Ganzkörperretention von Neptunium                             | 27 |
| 3.3.     | Verteilung von Neptunium auf verschiedene<br>Körperkompartimente       | 28 |
| 3.3.1.   | Verteilung von $^{237}\text{Np}$ nach intravenöser<br>Verabreichung    | 28 |
| 3.3.2.   | Verteilung von $^{237}\text{Np}$ nach intramuskulärer<br>Verabreichung | 31 |
| 3.3.3.   | Verteilung von $^{237}\text{Np}$ nach intratrachealer<br>Verabreichung | 32 |
| 3.3.4.   | Verteilung von $^{237}\text{Np}$ im Skelett                            | 34 |
| 3.3.5.   | Autoradiographien  | 37 |
| 3.3.6.   | Verteilung von $^{239}\text{Np}$                                       | 38 |
| 3.3.7.   | Subzelluläre Verteilung  | 39 |
| 3.4.     | Biochemische Aspekte   | 41 |
| 3.4.1.   | Bindung von Neptunium an Serumbestandteile                             | 41 |
| 3.4.2.   | Einfluß von Eisen auf die Retention von Np                             | 43 |
| 3.4.2.1. | Beeinflussung der Organverteilung von $^{239}\text{Np}$<br>durch Eisen | 43 |
| 3.4.2.2. | Beeinflussung der Organverteilung von $^{237}\text{Np}$<br>durch Eisen | 43 |
| 3.5.     | Mobilisierung von Neptunium  | 44 |
| 3.6.     | Langzeit-Toxizität von Neptunium                                       | 45 |
| 4.       | <b>DISKUSSION</b>  |    |
| 4.1.     | Gastrointestinale Absorption von Neptunium                             | 48 |
| 4.2.     | Langzeit-Ganzkörperretention von Neptunium                             | 53 |



|        |   |     |
|--------|---|-----|
| 4.3.   | Verteilung von $^{237}\text{Np}$ auf verschiedene Körperkompartimente                                       | 58  |
| 4.3.1. | Organverteilung nach i.v. Verabfolgung in Abhängigkeit von der chemischen Form, dem Geschlecht und der Zeit | 58  |
| 4.3.2. | Verteilung von $^{237}\text{Np}$ nach intramuskulärer Verabreichung   | 62  |
| 4.3.3. | Verteilung nach intratrachealer Verabreichung   | 64  |
| 4.3.4. | Verteilung in den Knochen   | 66  |
| 4.4.   | Verteilung von $^{239}\text{Np}$  | 71  |
| 4.4.1. | Verteilung in den Organen   | 71  |
| 4.4.2. | Subzelluläre Verteilung in der Leber  | 72  |
| 4.4.3. | Bindung von Neptunium an Bestandteile des Blutes  | 74  |
| 4.5.   | Beeinflussung der Organverteilung von $^{237,239}\text{Np}$ durch Eisen                                     | 77  |
| 4.6.   | Mobilisierung von Neptunium   | 78  |
| 4.7.   | Langzeit-Toxizität von Neptunium  | 80  |
| 5.     | ZUSAMMENFASSUNG   | 87  |
| 6.     | LITERATURVERZEICHNIS  | 89  |
| 7.     | TABELLEN UND ABBILDUNGEN  | 100 |

## 1. EINLEITUNG

### 1.1. Allgemeines

Das Element Neptunium besitzt im Periodensystem der Elemente die Ordnungszahl (Z) 93 und steht damit zwischen den bekannteren Elementen Uran (Z = 92) und Plutonium (Z = 94). Die Namen dieser Elemente sind abgeleitet von denen der drei äußeren Planeten unseres Sonnensystems Uranus, Neptun und Pluto.

Das Neptunium ist somit das erste Element in der sich stetig verlängernden Reihe der Transurannuklide, die in der Natur nicht mehr vorkommen, weil die Halbwertszeiten ihrer längstlebigen Isotope zu kurz war, um als primordiale Elemente die Zeit von der Entstehung der Erde (vor ca. 4,5 Mrd. Jahren) bis heute überdauern zu können.

### 1.2. Neptunium-Bildung und -Verwendung

Das erste künstlich hergestellte Isotop aus der Gruppe der Transuranelemente war das  $^{239}\text{Np}$ .

Es wurde im Jahre 1940 von E. McMillan und P. Abelson an der Universität von Kalifornien in einer neutronenaktivierten  $^{238}\text{U}$ -Probe nachgewiesen (McM40). Die Herstellung und Identifizierung von  $^{238}\text{Np}$  und  $^{237}\text{Np}$  gelang in den darauffolgenden Jahren 1941 und 1942 (Wa48). Heute sind 15 Np-Isotope bekannt (See81), von denen nur das  $\alpha$ -strahlende Isotop mit der Massenzahl 237 eine lange Halbwertszeit hat ( $2,14 \times 10^6$  Jahre). Die schwereren Isotope mit Massenzahlen von 238 bis 241, die durch Reaktionen von Neutronen mit Uran in Kernreaktoren und Atombomben entstehen und die durch  $\beta$ -Zerfall Plutonium-Isotope bilden, haben Halb-

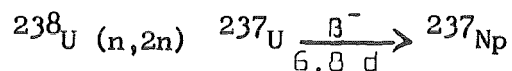
wertszeiten von 2,35 Tagen ( $^{239}\text{Np}$ ) und kürzer. Die Isotope mit mittlerer Massenzahl von 234 bis 236 treten nur als Produkte einer speziellen Beschießung mit hochenergetischen Teilchen auf. Aufgrund der sich daraus ergebenden schwierigen Verfügbarkeit sind sie sowohl technisch als auch hinsichtlich einer biologischen Wirkung genauso unbedeutend wie die Np-Isotope mit 233 und weniger Nukleonen pro Kern, deren Halbwertszeiten kleiner als 1 Stunde sind.

Das Element Neptunium hat aus drei Gründen in der Vergangenheit relativ wenig Beachtung unter den Wissenschaftlern gefunden:

- a) alle Isotope - außer  $^{237}\text{Np}$  - sind entweder zu kurzlebig oder zu schwierig herstellbar, um eine wirkliche Gefahr für die Umwelt darstellen zu können;
- b) das  $^{237}\text{Np}$  ist aufgrund seiner mengenmäßig begrenzten Verfügbarkeit und seines geringen Spaltquerschnittes für Neutronen weder für die militärische noch für die friedliche Nutzung von Kernenergie geeignet;
- c) wegen seiner niedrigen spezifischen Aktivität ( $2,6 \times 10^7$  Bq/g) und den schwachen, niederenergetischen  $\gamma$ -Linien, die zum Teil von den  $\gamma$ -Emissionen des kurzlebigen Tochternuklides  $^{233}\text{Pa}$  überlagert werden, ist das  $^{237}\text{Np}$  meßtechnisch schwierig zu handhaben.

Das Interesse für das Neptunium ist weltweit sprunghaft angestiegen seit verstärkt Bemühungen unternommen werden, eine Lösung für die Entsorgung des nuklearen Abfalls aus kerntechnischen Anlagen unter Vermeidung unnötiger Risiken für die Bevölkerung zu finden.

Bei der Untersuchung der Zusammensetzung von abgebrannten Brennelementen aus Kernreaktoren hat sich gezeigt, daß diese relativ große Mengen an  $^{237}\text{Np}$  enthalten. Dieses entsteht durch die Wechselwirkung schneller Neutronen (6,7 MeV) mit  $^{238}\text{U}$  in einer (n,2n)-Reaktion:



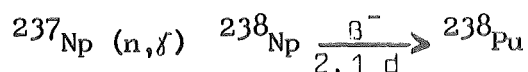
Der in einem Leichtwasserreaktor bestrahlte Uranbrennstoff enthält bei einem Abbrand von 33 GWd/tU ca. 450 g  $^{237}\text{Np}$  (Anfangsanreicherung 3,2 %  $^{235}\text{U}$ ), das entspricht 8 % des  $^{239}\text{Pu}$ -Inventars (Fi83).

Im Vergleich zu anderen Radionukliden ist die initial im hochaktiven Abfall eines Leichtwasserreaktors vorhandene Menge an  $^{237}\text{Np}$  gering. Aufgrund der langen Halbwertszeit jedoch und weil es von Organismen leichter aufgenommen wird als andere  $\alpha$ -strahlende Schwermetalle, geht man davon aus, daß  $^{237}\text{Np}$  in dem Intervall von 10 000 Jahren bis 30 Mio. Jahren nach der Ablagerung von nicht aufgearbeitetem Kernbrennstoff von den verbleibenden Radionukliden das weitaus gefährlichste darstellen wird (Coh82).

Aus den Ende 1984 weltweit in Betrieb befindlichen 322 Kernkraftwerksblöcken mit insgesamt 230 GWe (At85) entstehen jährlich ca. 40 t spaltbares Plutonium und 3,5 t  $^{237}\text{Np}$  (Sto177).

In der deutschen Wiederaufarbeitungsanlage WA-350, die in Wackersdorf/Bayern für einen Durchsatz von 350 t/Jahr gebaut wird (Mis84), können etwa 150 kg Neptunium im Jahr gewonnen werden.

Das  $^{237}\text{Np}$  wird hauptsächlich als Targetmaterial zur Herstellung von  $^{238}\text{Pu}$  durch Neutronenbestrahlung verwendet:



Das  $^{238}\text{Pu}$  wird wegen seiner Eigenschaft, ein reiner  $\alpha$ -Strahler zu sein und wegen seiner Halbwertszeit von 86,4 Jahren in langlebigen und leistungsfähigen Batterien eingesetzt (Satelliten, Herzschrittmacher etc.).

Eine weitere Bildungsstätte und Quelle für die Freisetzung von Neptunium stellen die Kernwaffen dar. Kurze Zeit nach der Detonation einer Atombombe entstehen große Mengen des Isotopes  $^{239}\text{Np}$ :



Es ist wesentlich für die auftretende  $\gamma$ -Strahlung verantwortlich und macht selbst nach 4 Tagen noch  $3/4$  der  $\beta$ -Aktivität des Fall-outs aus (Pe80). Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit klingt seine Aktivität jedoch innerhalb weniger Wochen bis zur Bedeutungslosigkeit ab.

Das gleichzeitig entstandene langlebige Isotop  $^{237}\text{Np}$  belastet dagegen als globaler Fallout langfristig unsere Umwelt. Durch atmosphärische Kernwaffen-Tests sind bisher ca. 3 t  $^{237}\text{Np}$  (neben ca. 5 t Pu) freigesetzt worden (Ef84).

### 1.3. Chemie des Neptuniums

Neben Uran, Plutonium und Americium ist Neptunium das einzige Aktinidenelement, das in fünf Wertigkeitsstufen (Np(III), Np(IV), Np(V), Np(VI) und Np(VII)) aufzutreten vermag.

Das dreiwertige Neptunium ( $\text{Np}^{3+}$ ) wirkt stark reduzierend. Es oxidiert sich sogar beim Stehen an der Luft. In den für die vorliegende Arbeit verwendeten Injektions-Lösungen, die stets eine genügende Menge reduzierbarer Substanzen (Nitrat, Citrat) enthielten, war  $\text{Np}^{3+}$  nicht zu erwarten.

Siebenwertiges Neptunium ( $\text{NpO}^{3+}$ ) wurde bisher nur in alkalischen Lösungen nachgewiesen. Es ist nicht stabil und geht beim Ansäuern extrem schnell in Np(VI) über (Ke69). Auch diese Wertigkeitsstufe ist für die vorliegende Arbeit bedeutungslos.

Neptunium (VI):

Das Neptunium (VI) liegt stets - wie auch U(VI) und Pu(VI) - als

Neptunyl-Ion  $\text{NpO}_2^{2+}$  mit linearer Struktur vor. Der Ionenradius beträgt 82 pm. Wässrige Lösungen sind rosa gefärbt; das Np(VI) ist darin von sechs Wassermolekülen umgeben  $\text{NpO}_2(\text{H}_2\text{O})_6^{2+}$  (Bu74).

Über die Hydrolyse des Np(VI) sind nur wenige Daten bekannt. Aus spektralphotometrischen Untersuchungen wird geschlossen, daß sie bei pH 3,9 beginnt. Dabei bildet sich zunächst  $\text{NpO}_2(\text{OH})_2$ , aus dem schwerlösliche Di- und Polyneptunate entstehen können (Mik73).

Das Oxidationspotential des sechswertigen Np ist vergleichbar mit demjenigen von Brom und Mangandioxid, so daß es als mäßig starkes Oxidationsmittel angesehen werden muß. In Gegenwart oxidierbarer Substanzen, d.h. auch bei Extraktion und in Ionenaustauschern, ist daher eine mögliche Reduktion des Np(VI) zu berücksichtigen (Ke69).

Besonders kompliziert ist das Verhalten des Np(VI) in salpetersauren Lösungen gegenüber Nitrit (Ko75). Bei Anwesenheit von katalytischen  $\text{NO}_2$ -Mengen (ca. 0,005 M/l) oxidiert die Salpetersäure vor allem bei Erwärmung das Np(V) zu Np(VI). Wenn Np(VI) durch Komplexbildung dem Gleichgewicht entzogen wird, verläuft die Reaktion praktisch vollständig.

Ein Überschuß an  $\text{NO}_2$  bedingt dagegen die Reduktion von Np(VI) zu Np(V) gemäß folgender Gleichung:



Das Gleichgewicht liegt auf der Seite des Np(V).

Die Reduktion des Np(VI) zu Np(V) ist leicht durchführbar (Str58; Str59) und gelingt mit Reduktionsmitteln wie Hydrazin oder Hydroxylamin.

Neptunium (V):

Die stabilste Wertigkeitsstufe in Lösung ist die fünfwertige. Das Np(V) liegt als einfach geladenes, hydratisiertes "yl"-Ion  $\text{NpO}_2(\text{H}_2\text{O})_6^+$  mit symmetrischer linearer  $[\text{O}-\text{Np}-\text{O}]$  - Bindung vor. Es verleiht der wässrigen Lösung eine grüne Farbe (Ke69). Wegen seiner Größe (Ionenradius 88 pm) und seiner nur einfach positiven Ladung zeigt es nur geringe Neigung zur Komplexbildung. Hydrolyse-Reaktionen setzen erst bei pH-Werten oberhalb 7 ein.

Das Np(V) zeigt eine deutlich ausgeprägte Tendenz zur Disproportionierung in Np(VI) und Np(IV):



Da die Säurekonzentration in der Gleichgewichtskonstanten in der vierten Potenz eingeht, ist dieses Phänomen nur in starken Säuren von Bedeutung. Die Disproportionierung wird außerdem durch komplexbildende Anionen begünstigt, da sowohl Np(VI) als auch Np(IV) eine größere Neigung zur Komplexbildung besitzen als Np(V) (Ke71).

Neptunium (IV):

Das vierwertige Neptunium liegt in wässriger Lösung als  $\text{Np}(\text{H}_2\text{O})_8^{4+}$  vor. Es verleiht dieser eine gelb-grüne Farbe. Wegen seiner hohen Ladung und dem kleinen Ionenradius (92 pm) bildet es mit vielen Anionen starke Komplexe (Bu74). Folglich besteht eine starke Neigung zur Hydrolyse. Für die erste Stufe



wurde gefunden, daß sie bereits bei pH 1 beginnt (Su59) und bei pH 3,1 die Ausfällung von  $\text{Np}(\text{OH})_4$  erfolgt (Mik73).

#### 1.4. Zielsetzung der Arbeit

Im gleichen Maße, in dem durch die Nutzung der Kernenergie die auf der Erde vorhandene Neptunium-Masse zunimmt (siehe Abschnitt 1.2.), steigt auch das Risiko einer unkontrollierten Freisetzung dieses Elementes in die Umwelt (Th82). Potentielle Quellen einer Freisetzung von Neptunium sind:

- a) Rückgewinnung von  $^{237}\text{Np}$ , das in Kernreaktoren erzeugt wurde, in Wiederaufarbeitungsanlagen und Verarbeitung desselben;
- b) die Anwesenheit von Neptunium als langlebige Komponente im hochaktiven nuklearen Abfall;
- c) ausfließendes Kühlwasser von Kernreaktoren; und
- d) Fallout von Kernwaffen.

Die Gefährlichkeit des Neptuniums beruht zum einen in der chemischen Toxizität, die sich in einer kurzfristigen Leberverfettung mit anschließender Nekrose äußert (Kr66; Ma65; Be70), zum anderen auf der Eigenschaft als "strahlendes" Element die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Knochentumoren in exponierten Individuen stark ansteigen zu lassen (Lev71a; Lev72; Ru78; Mos79).

Um einen Beitrag zur Abschätzung des von Neptunium ausgehenden Risikos leisten zu können, wurde das biologische Verhalten des Radionuklides in folgenden Gebieten schwerpunktmäßig untersucht:

- a) aufgrund von unsicheren Daten in der Literatur wurde der bis dahin 20 Jahre gültige Schätzwert für die fraktionelle Absorption von Neptunium aus dem Magen-Darm-Trakt ( $f_1$ -Wert) von der Internationalen Strahlenschutz-Kommission (ICRP) um das 100-fache auf  $10^{-2}$  erhöht (ICRP Publ. 30, 1979).



In einer Reihe von Versuchen wurde die Abhängigkeit der **gastrointestinalen Absorption** von verschiedenen Parametern wie Alter, Geschlecht und Fütterungszustand der Versuchstiere, Np-Masse und -Verbindung sowie pH-Wert der verabreichten Lösung untersucht.

- b) in den Körper gelangtes Neptunium lagert sich vorwiegend in den Knochen ab, von denen es nur langsam wieder in die Blutbahn abgegeben wird. Weit streuende Literaturwerte über die biologische Halbwertszeit von Neptunium in Knochen von 82,5 Tagen (Kr66) bis 2310 Tagen (Ly72) waren ein Grund für das Ansetzen eines Langzeitversuches mit 80 aktiven Versuchstieren, bei denen die **Ganzkörper-Retention** während ihrer gesamten Lebensspanne beobachtet wurde.

Um das durch die **Strahlentoxizität** und eventuell durch die chemischen Eigenschaften von Neptunium erhöhte Risiko der Tumorbildung quantitativ besser abschätzen zu können, als dies aufgrund der bisherigen Kenntnisse möglich ist, wurden aus dem oben genannten Versuch alle verendeten Tiere - wie auch diejenigen einer gleichgroßen Kontrollgruppe - pathologisch untersucht.

- c) Zur Erreichung eines tieferen Verständnisses des biologischen Verhaltens von Aktiniden, ist es unumgänglich, das Schicksal dieser Schwermetalle im Organismus genau zu verfolgen.

c.1) Von besonderem Interesse war dabei die Beantwortung der Frage, in welcher Form das Neptunium in der Blutbahn durch den Körper transportiert wird, bzw. **mit welchen Plasmabestandteilen das Neptunium eine Bindung eingeht.**

c.2) Die sich mit der Zeit verändernde **Verteilung von Neptunium auf verschiedene Körperkompartimente (Organe)** wurde unter Änderung verschiedener relevanter

Faktoren untersucht.

Detaillierte Beobachtungen wurden an dem hinsichtlich seiner Radiotoxizität kritischen Organ, dem Skelett gemacht.

- c.3) Actiniden, die über einen noch unbekanntem Mechanismus in Körperzellen gelangen, werden dort vorwiegend in den Lysosomen abgelagert. Dies konnte auch für das Neptunium bestätigt werden.
- d) Um nach zufälligen Inkorporationen von Neptunium eine wirksame Vorbeugung der Spätfolgen zu ermöglichen, sind Versuche zur Dekorporation von allgemeinem Interesse. Entgegen den bisher verfügbaren Literaturdaten (Mor73; Mos79) weisen eigene Versuche darauf hin, daß die zur Beschleunigung der Ausscheidung von Aktiniden eingesetzten Chelatbildner eine Wirkung bezüglich der Mobilisierung von Neptunium zeigen.

## 2. MATERIAL UND METHODEN

### 2.1. Versuchstiere

Die Versuche wurden mit Albino-Ratten vom Sprague-Dawley Stamm durchgeführt. Sie wurden in Gruppen von max. 5 Tieren gehalten und erhielten als Futter eine handelsübliche Standarddiät (Altromin<sup>(R)</sup>); das Trinkwasser wurde der normalen Wasserleitung entnommen. Die Tiere waren in einem Stall mit Tageslichteinfall untergebracht, in denen in der Zeit von 7 - 19 Uhr zusätzlich eine Raumbelichtung eingeschaltet war. Die Lüftung erzeugte einen konstanten Unterdruck von ca. 40 Millibar. Die Raumtemperatur betrug ca. 23 °C, die Luftfeuchtigkeit 50 - 60 %. Sowohl das Geschlecht wie auch das Alter der eingesetzten Tiere variierten entsprechend dem Versuchsziel und sind in den Versuchsbeschreibungen (Abschnitt 2.4.) angegeben.

Die radioaktiven Lösungen wurden in der Regel unter Äther-Narkose auf folgende Arten verabreicht:

- a) intravenös (i.v.) - 0,25 ml Lösung in eine freipräparierte Schwanzvene. Der erforderliche Hautschnitt wurde unverzüglich mit einem Histoacryl-Gewebekleber wieder verschlossen;
- b) peroral (p.o.) - bis zu 1 ml Lösung mittels einer speziellen Metallsonde direkt in den Magen;
- c) intramuskulär (i.m.) - 0.1 ml Lösung in den Oberschenkelmuskel (bei Ratten 5 mm tief), ohne den Femur zu berühren;
- d) intratracheal (i.t.) - mit einer speziellen Sonde durch Mund und Luftröhre in die Lunge;
- e) subcutan (s.c.) - ohne Narkose unter die Rückenhaut.

Zu Beginn der Sektion wurden den Tieren unter Äthernarkose die Abdominalgefäße geöffnet.

## 2.2. Radionuklide

### 2.2.1. Bezugsquellen und Eigenschaften der Stamm-Lösungen von $^{237}\text{Np}$ , $^{234}\text{Am}$ , $^{238}\text{Pu}$ und $^{59}\text{Fe}$

Die Stammlösungen enthielten 520 kBq (20 mg)  $^{237}\text{Np}$  oder 7400 kBq (11,6 ug)  $^{238}\text{Pu}$  in 1 ml 3 M  $\text{HNO}_3$ . Das  $^{59}\text{Fe}$  hatte eine spezifische Aktivität von 450 MBq/mg und war in 2 M HCl gelöst. Alle drei Radionuklide wurden von der Firma Amersham-Buchler, Braunschweig bezogen.

Das für die  $^{239}\text{Np}$ -Gewinnung notwendige Nuklid  $^{243}\text{Am}$  wurde uns freundlicherweise vom Europäischen Institut für Transurane, Karlsruhe zur Verfügung gestellt. Die 1 M  $\text{HNO}_3$ -Stammlösung enthielt pro ml 0,9 mg ( $7,2 \times 10^6$  Bq)  $^{243}\text{Am}$ .

### 2.2.2. Abtrennung des $^{239}\text{Np}$ vom $^{243}\text{Am}$ mittels Ionenaustauscher

Als Austauschermaterial diente ein stark saurer Kationenaustauscher (DOWEX 50 WX 8, 50 - 100 mesh), der in eine Säule von ca. 2 ml Volumen gepackt war.

Nach dem Durchlauf der 1 M salpetersauren  $^{243}\text{Am}/^{239}\text{Np}$ -Lösung (= Neptunium-Kuh) war das fünfwertige  $^{239}\text{NpO}_2^+$  im Eluat zu finden. Dies konnte entweder direkt oder nach Eindampfen und Wiederaufnahme in Salpetersäure als Injektions-Lösung verwendet werden.

Das am Ionenaustauscherharz festgehaltene  $^{243}\text{Am}^{3+}$  wurde mit 7,2 M Salpetersäure eluiert und nach dem Eindampfen bis zur Trockene und Wiederaufnahme in 0,1 M  $\text{HNO}_3$  für die nächste Trennung aufbewahrt.

Die geschilderte Trennungsmethode wurde in ihrem Prinzip von Herrn Dr. Sameh entworfen. Von ihm, wie auch von Herrn Dr. Faubel

(beide Institut für Radiochemie, Kernforschungszentrum Karlsruhe)  
stammen wertvolle Hinweise während der 6 Monate dauernden Ent-  
wicklungsphase, an deren Ende ein für biol. Experimente brauch-  
bares Trennungsverfahren stand.

### 2.2.3. Herstellung der Injektions-Lösungen

Aus den Stamm-Lösungen der Nuklide  $^{237}\text{Np}$ ,  $^{238}\text{Pu}$  und  $^{59}\text{Fe}$   
erfolgte die Herstellung der Nitrat-Injektionslösungen durch Ver-  
dünnung geeigneter Teilproben bis der erforderliche pH-Wert (in  
der Regel pH 1) erreicht war.

Spektralphotometrische Untersuchungen (Beckman Spectralphotometer  
UV 5270; Fr80) an  $^{237}\text{Np}$ -Nitrat Lösungen zeigten, daß mehr als  
95 % des Radionuklides in fünfwertiger Form vorlag. Der Rest be-  
stand zu 3,6 % aus Np(VI) und 1,1 % aus Np(IV).

Zur Herstellung von Np-Citrat Lösungen wurde ein Aliquot der  
Stammlösung mit 1 oder 5 %iger tri-Natriumcitrat-Lösung bis zum  
erforderlichen Volumen verdünnt. Durch Zugabe von festem  $\text{NaHCO}_3$   
wurde der pH-Wert auf 7 erhöht. Nach 16 Stunden wurde die Lösung  
durch ein Membranfilter (Millipore<sup>(R)</sup>, 25 nm Porenweite) filtriert.  
Der pH-Wert war während dieser Zeit auf 7,5 - 8,5 angestiegen.

Als Injektionslösung mit kurzlebigen  $^{239}\text{Np}$  konnte das Eluat der  
Am/Np-Trennung, das fünfwertiges Np enthielt, unmittelbar ver-  
wendet werden.

Zur Konzentrierung der Aktivität mußte dieses Eluat jedoch des  
öfteren eingedampft werden. Anschließend wurde das  $^{239}\text{Np}$  mit  
einer entsprechend geringeren Menge an  $\text{HNO}_3$  wieder aufgenommen.  
Das in der Hitze entstandene Np(VI) wurde durch 0,1 M  $\text{NaNO}_2$ -  
Lösung (70  $\mu\text{l/ml}$  Injektionslösung) zu Np(V) reduziert (siehe  
Abschnitt 1.3.).

## 2.2.4. Bestimmung der Radioaktivität

### 2.2.4.1. Messung der emittierten $\gamma$ -Strahlung

Die Bestimmung der Radioaktivität von  $^{237}\text{Np}$ ,  $^{233}\text{Pa}$ ,  $^{239}\text{Np}$ ,  $^{243}\text{Am}$  und  $^{59}\text{Fe}$  in Organproben erfolgte mittelbar durch die Messung ihrer  $\gamma$ -Emissionsraten mit Hilfe eines Szintillations-Spektrometers (Beckman Gamma 8000<sup>(R)</sup>). Dieses Meßgerät war mit einem NaJ(Tl)-Bohrlochkristall mit 76 mm (3 Zoll) Durchmesser ausgestattet.

Der standardisierte 2 Sigma-Fehler der Impulsraten(N)-Messungen ( $\pm 2 \text{ Sigma } [\%] = \pm 200/\sqrt{N}$ ) liegt im allgemeinen unter 2 %. Bei sehr schwachen Proben wurde die Meßzeit so gewählt, daß der Fehler meist auf 5 % begrenzt werden konnte.

Die Messung der  $^{237}\text{Np}$  Impulsraten im niederenergetischen Bereich seines  $\gamma$ -Spektrums (29 keV-Linie) war stets verbunden mit einer Messung der Impulsraten des Tochternuklides  $^{233}\text{Pa}$  (HWZ 27 Tage) in dessen 312 keV-Energie Peak.

Den Messungen lagen folgende Daten zugrunde:

| Nuklid            | Meßbereich<br>[keV] | Summe aller<br>$\epsilon$ [%] | Meß-<br>effektivität<br>[%] | absolute<br>Nachweis-<br>grenze [Bq] |
|-------------------|---------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| $^{237}\text{Np}$ | 5 - 50              | ca. 22                        | 65                          | 3                                    |
| $^{233}\text{Pa}$ | 270 - 420           | 50                            | 45                          | 2                                    |

$\epsilon$  = Emissionswahrscheinlichkeit

Die Bestimmung der  $^{237}\text{Np}$ -Aktivität wurde durch den Umstand kompliziert, daß ein konstanter Anteil von 18 % der Impulsrate

des Tochterproduktes  $^{233}\text{Pa}$  im Np-Kanal mitgemessen wurde. Die gemessene Np-Impulsrate mußte für jede Einzelmessung entsprechend korrigiert werden, da in den Injektions Lösungen das Aktivitäts-Gleichgewicht zwischen Mutter- und Tochternuklid in der Regel gestört war.

Das  $^{243}\text{Am}$ , die Muttersubstanz des  $^{239}\text{Np}$ , sendet durchschnittlich bei 100 Zerfällen 66  $\gamma$ -Quanten mit einer Energie von 75 keV aus. Diese  $\gamma$ -Emission wurde integral in dem Energiebereich von 40 - 140 keV (Kanal A) gemessen.

In diesem Bereich liegen auch bedeutende  $\gamma$ -Linien des kurzlebigen Tochternuklides  $^{239}\text{Np}$  (HWZ 2,35 Tage). Aus diesem Grund wurde die Aktivität des  $^{239}\text{Np}$  durch Messung der  $\gamma$ -Emissionen in einem höheren Energiebereich, nämlich 190 - 445 keV (Kanal B) bestimmt.

Kanal A und B wurden stets gleichzeitig gemessen, wobei Kanal A als Prüfkanal diente, in dem sich eventuell vorhandenes  $^{243}\text{Am}$  sofort bemerkbar gemacht hätte.

#### 2.2.4.2. Messung der emittierten $\alpha$ -Strahlung

Die  $^{238}\text{Pu}$  enthaltenden Gewebeproben wurden in einer Mischung von Perchlorsäure und Wasserstoff-Peroxid aufgelöst und in einem Flüssigkeits-Szintillations-Spektrometer gemessen (Se72).

#### 2.2.4.3. Aktivitätsbestimmung bei Kombination zweier Radionuklide

In dem Versuch, bei dem  $^{239}\text{Np}$  und  $^{238}\text{Pu}$  gemeinsam peroral verabreicht wurden, wurde zunächst die  $^{239}\text{Np}$ -Aktivität aufgrund seiner  $\gamma$ -Emissionen gemessen, nach dessen Zerfall (ca. 1 Monat) konnte die  $\alpha$ -Aktivität des  $^{238}\text{Pu}$  wie unter Abschnitt 2.2.4.2. beschrieben bestimmt werden.

Bei der Kombination von  $^{237}\text{Np}$  und  $^{239}\text{Np}$  war die Aktivität des kurzlebigen Isotopes viel höher als die des  $^{237}\text{Np}$ , so daß die  $\beta$ -Aktivität des langlebigen Isotopes vernachlässigt werden konnte.

### 2.3. Ganzkörpermessung

Die Bestimmung der im Körper von lebenden Ratten vorhandenen Gesamtaktivität von  $^{237/239}\text{Np}$  wurde mit Hilfe eines speziellen Kleintier-Ganzkörperzählers (Laboratorium Prof. Dr. Berthold, 7547 Wildbad 1, Postfach 160) durchgeführt. Als Detektoren waren zwei 12,5 x 7,5 cm NaJ(Tl)-Kristalle installiert.

Um vergleichbare Geometriebedingungen einhalten zu können, wurden die Tiere in Plexiglasdosen (12 x 6 cm) zwischen den Kristallen plaziert.

Bei der Messung der  $^{237}\text{Np}$ - $\beta$ -Emissionen wurden auch hier die des Tochternuklides  $^{233}\text{Pa}$  zusätzlich gemessen und wegen des Beitrages des Tochterproduktes zum Np-Peak eine Korrektur durchgeführt, wie sie im Abschnitt 2.2.4.1. beschrieben ist. Die dort genannten Meßdaten gelten im Prinzip auch für den Ganzkörperzähler.

Die Meßeffectivitäten betragen für  $^{237}\text{Np}$  ca. 24 %, für  $^{233}\text{Pa}$  ca. 23 %. Die absoluten Nachweisgrenzen lagen für die genannten Radionuklide bei 29 und 43 Bq.

Zur Aktivitäts-Bestimmung des  $^{239}\text{Np}$  wurden die  $\beta$ -Emissionen in dem schon im Abschnitt 2.2.4.1. genannten Energiebereich gemessen. Das  $^{243}\text{Am}$  blieb unberücksichtigt.

Als Standard diente bei den Ganzkörpermessungen der Wert der 1. Messung, die 15 Minuten nach der Radionuklid-Injektion durchgeführt wurde. Die Tiere waren zu diesem Zeitpunkt in wachem Zustand.



## 2.4. Versuchsbeschreibungen

### 2.4.1. Versuche zur gastrointestinalen Absorption

Die verwendeten männlichen Ratten waren 4 Wochen oder 6 - 7 Wochen alt; die weiblichen hatten ein Alter von 7 - 9 Wochen. Zu Beginn der Experimente wogen die jungen Tiere ca. 100 g, die erwachsenen 180 - 200 g.

Die "satten" Tiere hatten freien Zugang zu Futter und Wasser, während den "nüchternen" Tieren 24 Stunden vor Versuchsbeginn das Futter entzogen wurde - jedoch nicht das Wasser. 30 Minuten nach der Radionuklid-Injektion wurde wieder Futter gereicht.

Die Verabreichung der radioaktiven Lösungen erfolgte unter einer leichten Äther-Narkose mit einer speziellen Metallsonde peroral direkt in den Magen. Die Versuchsdauer betrug jeweils 3 Tage.

Die Retention von Neptunium wurde berechnet als Summe der gemessenen Radioaktivität in Leber, Nieren und Restkörper (einschließlich Femora und Schwanz). Um sicherzustellen, daß mögliche äußere Kontaminationen keinen Beitrag zur Messung der Absorption liefern können, wurden Haut und Pfoten verworfen. Genauso wurde mit dem Gastrointestinal-Trakt einschließlich Inhalt verfahren. Ein Korrekturfaktor für diese Körperteile wurde nicht eingeführt, da sie weniger als 3 % der absorbierten Aktivität enthielten.

Um kontrollieren zu können, ob ein Teil der oral verabreichten Aktivität über die Lunge in die Blutbahn gelangte, wurde dieses Organ stets gemessen. Alle Werte von Tieren, in deren Lunge sich eine meßbare Radioaktivität fand, blieben unberücksichtigt.

In einem Experiment wurde mit Hilfe von Stoffwechselkäfigen (Ni66) die Ausscheidung von intravenös injizierter Radioaktivität

über Urin und Faeces festgestellt. Die über diese beiden Pfade ausgeschiedene Aktivität an  $^{239}\text{Np}$  betrug 50 % der im Körper verbliebenen Fraktion (Tabelle 5).

Es wurde die Annahme gemacht, daß die Ausscheidung von über den Magen-Darm-Kanal absorbiertem Neptunium das gleiche Verhaltensmuster zeigt, wie das nach intravenöser Injektion von Neptunium beobachtete.

Damit konnte die gesamte Absorption nach oraler Verabreichung von Neptunium geschätzt werden, indem die gemessene Retention mit dem Faktor 1,5 multipliziert wurde (Wir85a).

#### 2.4.2. Langzeit-Ganzkörperretention

Die Experimente wurden mit weiblichen Ratten im Alter von 4 und 10 - 12 Wochen durchgeführt. Die jungen Tiere wogen durchschnittlich 95 g, die erwachsenen 240 g.

Den ursprünglich 25 jungen Tieren wurde eine Dosis von 2 mg  $^{237}\text{Np}$  in 0,1 ml  $\text{HNO}_3$ , pH 1 injiziert.

Von den 80 erwachsenen Tieren wurden der einen Hälfte 1 mg  $^{237}\text{Np}$  pro kg Körpergewicht, der anderen 0,2 mg  $^{237}\text{Np}/\text{kg}$  in je 0,25 ml  $\text{HNO}_3$ , pH 1 ebenfalls intravenös zugeführt.

Die Ganzkörpermessungen wurden in den ersten beiden Wochen 5 mal vorgenommen, danach wöchentlich bis 1,5 Monate nach der Injektion, zwei-wöchentlich bis zum 15. Monat und später monatlich.

Mit zunehmendem Alter und Körpergewicht der Tiere machte sich eine steigende Absorption der niederenergetischen  $\gamma$ -Strahlung des  $^{237}\text{Np}$  im Tierkörper bemerkbar.

Um einen Korrekturfaktor für diese Selbstabsorption bestimmen und die Verteilung von  $^{237}\text{Np}$  untersuchen zu können, wurden kleine Gruppen von Ratten (insgesamt je 12 Tiere aus der Gruppe mit der hohen und der niedrigen Dosis) zu verschiedenen Zeitpunkten seziiert und der Radionuklid-Gehalt in Leber, Nieren, ganzen Skeletten und anderen Organen gemessen. Der Selbstabsorpt-

ionsfaktor wurde für jede einzelne getötete Ratte berechnet aus dem Verhältnis der Summe der gemessenen Aktivität in allen Organen in % der verabreichten Dosis geteilt durch die Ganzkörperaktivität in % der 1. Messung.

Die so erhaltenen Faktoren ( $n = 58$ ) stiegen bei den erwachsenen Ratten linear von 1,33 bei einem Gewicht von 250 g auf 1,92 bei Erreichung des maximalen Durchschnittsgewichtes von 385 g. Der Korrelationskoeffizient für ihre lineare Regression betrug 0,73. Für die jungen Tiere wurden diese Selbstabsorptions-Faktoren ( $n = 22$ ) separat auf gleiche Weise rechnerisch behandelt und eine ähnliche lineare Korrelation gefunden ( $R = 0,82$ ; Wir84).

#### 2.4.3. Langzeit-Toxizität

Erkenntnisse zur Biokinetik von  $^{237}\text{Np}$  wurden aus den zuvor beschriebenen Versuchen zur Ganzkörperretention gewonnen.

Um beurteilen zu können, ob pathologische Veränderungen auf das inkorporierte Neptunium zurückzuführen sind, wurde neben den 80 mit Neptunium behandelten Tieren eine gleichgroße Gruppe von Kontrolltieren gehalten, die bis zu ihrem natürlichen Lebensende keinerlei Behandlung erfuhren. Alle Tiere wurden unter optimalen Bedingungen gehalten; sie blieben frei von Parasitenbefall und epidemischen Krankheiten. Ihre natürliche Lebenserwartung wurde durch ständige Kontrolle ihres Gesundheitszustandes und insbesondere durch die häufig notwendigen chirurgischen Entfernungen von schnellwachsenden subcutanen Mamma-Tumoren optimiert.

An gestorbenen Tieren wurde eine intensive Bestandsaufnahme von krankhaften Veränderungen der Organe durchgeführt. Es wurden Gewebeproben entnommen, die in Formalin fixiert an das Institut für Biologie, Abteilung für Pathologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung m.b.H., München übergeben wurden, wo durch Herrn Dr. E. Schäffer und seine Arbeitsgruppe die histologischen Untersuchungen vorgenommen und die sich daraus ergebenden Befunde erstellt wurden.

#### 2.4.4. Organverteilung

Zur Bestimmung des Radionuklid-Gehaltes in Körperorganen konnten diese meist ungeteilt in Polyäthylen-Probenfläschchen gemessen werden. Von der Muskulatur wurde eine Teilprobe entnommen und das erhaltene Ergebnis auf die Gesamtmuskulatur, die mit 45 % des Körpergewichtes angenommen wurde, hochgerechnet.

Von Blut und Plasma wurden je 2 und 1 ml Proben gewonnen. Für das gesamte Blutvolumen wurden 6,5 ml pro 100 g Körpergewicht (Bak80) und für das gesamte Plasmavolumen 55 % des Blutvolumens (Vo73) angenommen.

Für die Bestimmung des Aktivitäts-Gehaltes in der Leber für kurze Zeitpunkte nach der Injektion von  $^{239}\text{Np}$  (bis 6 Stunden nach i.v.) wurde die Aktivität des in der Leber enthaltenen Blutes (44  $\mu\text{l/g}$  Frischgewicht; Leh83) abgezogen.

##### 2.4.4.1. Verteilung im Skelett

Zur Bestimmung des Radionuklid-Gehaltes in den Knochen muß theoretisch das gesamte Skelett präpariert werden. Dies ist sehr arbeitsaufwendig und wurde daher nur an insgesamt 17 erwachsenen und 4 jungen Ratten durchgeführt. Von diesen wurden Extrapolations-Faktoren ermittelt, mit Hilfe derer der gesamte Skelettgehalt an  $^{237}\text{Np}$  aus dem eines Femurs abgeschätzt werden konnte.

Das durchschnittliche Verhältnis des  $^{237}\text{Np}$ -Gehaltes im gesamten Skelett betrug für alle untersuchten Zeitintervalle  $24,3 \pm 0,1$  (Erwachsene) und  $22,6 \pm 0,3$  (junge Tiere).

In weitergehenden Untersuchungen wurden die Aktivitäts-Konzentrationen in % der injizierten Dosis pro g der über Nacht getrockneten Knochen und Knochenteile bestimmt.

#### 2.4.4.2. Autoradiographien

Zur Sichtbarmachung der  $^{237}\text{Np}$  Verteilung im Knochen, wurden von verschiedenen Tieren distale Femora und Lendenwirbel (Nr. 4 und 5) in Aceton fixiert und in Epoxidharz (Kunstharz) eingebettet um anschließend mit einem Leitz Sägemikrotom Mod. 1600 Schnitte von 120  $\mu\text{m}$  Dicke herzustellen.

Diese wurden auf Kernspurdetektoren, welche aus einem Polymerisat von Dioxidiphenylpropan und Carbonylchlorid (MAKROFOL) bestehen, fixiert. Die durch  $\alpha$ -Teilchen des  $^{237}\text{Np}$  verursachten Störungen in der molekularen Struktur des Kernspurdetektors wurden mit Hilfe eines elektrochemischen Ätzverfahrens (Ur84), bei dem eine Seite des Plastik-Detektors mit HCl verd., die andere mit KOH + Alkohol in Berührung gebracht wurde, so weit vergrößert, daß sie mit dem bloßen Auge gerade sichtbar waren (1 Stunde ohne Spannung + 2 Stunden bei 800 V und 2000 Hz).

Die entsprechenden Knochenschnitte wurden gefärbt (Alizarinrot: 4 Min,  $\text{H}_2\text{O}$ : 5 sec, saurer Alkohol: 10 sec, absoluter Alkohol) und damit die Knochenstruktur sichtbar gemacht.

Die abbildungsreifen Vergrößerungen der Autoradiographien und der Knochenschnitte wurden photographisch hergestellt.

#### 2.4.5. Subzelluläre Verteilung

##### 2.4.5.1. Isolierung und Charakterisierung von Lysosomen aus Leberzellen

Untersucht wurde die intrazelluläre Verteilung von langlebigem  $^{237}\text{Np}$  und praktisch masselosem  $^{239}\text{Np}$  in den Leberzellen der Ratte und die Verteilung des zuletzt genannten Radionuklides in

den Leberzellen des chinesischen Hamsters (*Cricetus Griseus*).

Den 210 - 260 g schweren männlichen Ratten wurden Dosen von 15 mg ( $3,8 \times 10^5$  Bq)  $^{237}\text{Np}$ /kg oder  $3,5 \times 10^6$  Bq  $^{239}\text{Np}$ /kg Körpergewicht in 0,1 ml  $\text{HNO}_3$ , pH 1 intravenös injiziert. Die Sektion erfolgte nach 4 ( $^{237}\text{Np}$ ) oder 5 Tagen ( $^{239}\text{Np}$ ).

Den 4 männlichen Hamstern (je ca. 36 g) wurden je  $5 \times 10^6$  Bq  $^{239}\text{Np}$ /kg Körpergewicht in 0,1 ml  $\text{HNO}_3$ , pH 1 intramuskulär verabreicht. Die Sektion erfolgte nach 4 Tagen.

Pro Versuch wurden 5 g frische Leber mechanisch zerkleinert und zusammen mit 20 ml einer 0,3 M Saccharoselösung (entsprechend He74) in einem Potter Elvehjem Homogenisator durch 4 - 5 Auf- und Abbewegungen bei 500 U/Min. homogenisiert.

Die so erhaltene Suspension von Zelltrümmern und -organellen wurde durch differentielle Zentrifugation, wie in Wie84 beschrieben, fraktioniert.

Nach den ersten beiden Zentrifugationen (Beckman Zentrifuge Spinco L2 50 B mit Rotor Typ 60 TI) des Homogenisats erhielt man den Überstand E (zellkernfreier Überstand) und das Sediment  $\text{N}_1$  (Zellkerne, Zelltrümmer und ganze Zellen). Durch 10-minütige Zentrifugation von E bei 24000 U/Min. (ca. 41000 g) erhielt man das ML-Sediment (Mitochondrien und Lysosomen).

Das durch 4-maliges Waschen gereinigte ML-Sediment wurde in 0,3 M Saccharoselösung resuspendiert.

Die Trennung der in dieser Suspension enthaltenen Mitochondrien und Lysosomen erfolgte nach der Methode der trägerfreien Elektrophorese (Stah70; He74; Wie84)

Zur Charakterisierung der insgesamt 49 Fraktionen aus der Elektrophorese-Trennung wurden folgende Bestimmungen durchgeführt:

- a) Radionuklidgehalt über  $\delta$ -Aktivität;
- b) statische Aktivität der N-Acetyl- $\beta$ -Glucosaminidase, ein Leityenzym der Lysosomen (Sü82; Wie84; Farbreaktion mit Substrat

p-Nitrophenyl- $\beta$ -D-Glucopyranosid und spektralphotometrische Messung bei 400 nm);

- c) dynamische Aktivität der Glutamatdehydrogenase, ein Leitenzym der Mitochondrien (Si82; Wie84; Messung der Extinktionsabnahme bei 365 nm nach Zugabe des Substrates  $\alpha$ -Ketoglutarat zu den Aliquots).

#### 2.4.5.2. Elektronenmikroskopische Aufnahmen

Der Nachweis der Lokalisation von intrazellulär abgelagertem  $^{237}\text{Np}$  mittels eines Elektronenstrahl-Mikroskopes wurde an einer Leberprobe vorgenommen, die einer männlichen Ratte entnommen wurde (Tiergewicht: 200 g; Dosis:  $3,8 \times 10^5$  Bq  $^{237}\text{Np}/\text{kg}$ ; Sektion nach 4 Tagen).

Der Vorschlag, diesen zusätzlichen Nachweis zu führen stammte von Herrn Prof. Seidel (IGT, KFK) der sowohl die Einbettung der Leberprobe durch Fr. Mauser (IGT), wie auch die Untersuchung durch Herrn Prof. Galle, Universität Paris, veranlasste.

#### 2.4.6. Versuche zur Biochemie des Neptuniums

##### 2.4.6.1. Bindung von Neptunium an Serumbestandteile

Die Versuche wurden mit männlichen Sprague-Dawley-Ratten mit ca. 300 g Gewicht durchgeführt. Die intravenös injizierten Radionuklid-Dosen betragen ca. 40 kBq  $^{59}\text{Fe}$  oder 400 kBq  $^{239}\text{Np}$  in 0,25 ml. Die Ratten wurden 5 Minuten nach Injektion von  $^{59}\text{Fe}$  und 30 Minuten nach Injektion von  $^{239}\text{Np}$  getötet.

In Experimenten mit Jectofer, einem Eisen-Sorbitol-Citrat-Komplex (Astra Chemicals Corporation; 50 mg Fe(III) pro ml) wurde dieses subcutan 1 Stunde vor Neptunium verabreicht.

Blut wurde aus der angeschnittenen Vena cava posterior aufgefangen. Nachdem es bei Raumtemperatur geronnen war, wurde durch Zentrifugation (10 Min.; 3000 g) das Serum abgetrennt. Das Serum wurde gefiltert (0,2  $\mu$ m Millipore) und 2 ml zur Proteintrennung nach ihrem Molekulargewicht (Gel-Filtration) auf eine mit Sephacryl S-300 (Deutsche Pharmacia GmbH, Freiburg) gefüllten Säule mit den Maßen 2,6 x 80 cm bei Raumtemperatur gegeben. Als Laufpuffer diente 0,02 M Tris-HCl, pH 8, der 0,05 M NaCl und 0,02 %  $\text{NaN}_3$  enthielt. Es wurden Fraktionen von 6 ml bei einer Durchflußrate von 1 ml/Min. gesammelt. Die Protein-Konzentration wurde spektrometrisch bei 280 nm gemessen.

Zur Trennung von Transferrin und Albumin wurde eine mit DEAE-Zellulose gefüllte Ionenaustauscher-Säule (1,2 x 14 cm) benutzt. Sie war mit 20 mM Tris-HCl-Puffer, pH 8,0 equilibriert. Die zwei Fraktionen des Sephacryl S-300 Eluates mit der höchsten Radioaktivität wurden vereinigt und auf der DEAE-Zellulose-Säule bei einem Durchfluß von 1 ml/Min. adsorbiert. Danach wurde die Säule mit 20 ml des Equilibrierungs-Puffers gewaschen und die Proteine mit 160 ml eines linearen NaCl-Gradienten (0 bis 0,5 M) eluiert. Die Protein-Konzentration im Eluat wurde wie oben bei 280 nm gemessen. Fraktionen von 2 ml wurden gesammelt und die Radioaktivität gemessen (Wir85b).

#### 2.4.6.2. Beeinflussung der Organverteilung durch Eisen

Zur Erhöhung des Eisenspiegels im Blut der Versuchstiere wurde das handelsübliche Präparat Jectofer<sup>(R)</sup> verwendet. Es enthält pro ml 50 mg Fe(III) als Sorbitol-Citrat Komplex. Erforderliche Verdünnungen wurden mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Die den Tieren subkutan verabreichte Lösungsmenge betrug 1 ml pro 200 g Körpergewicht.

Das Np-239 und das Np-237 wurden als Nitrat intravenös injiziert, die Versuchsdauer betrug 7 Tage.



#### 2.4.7. Beeinflussung der Np-Retention durch Chelatbildner

Als Chelatbildner wurden verwendet:

- a) Ca-DTPA = Calciumchelate der Diäthylentriaminpentaessigsäure  
 $\text{Na}_3[\text{Ca-DTPA}]$ ;  
Zur Herstellung der Injektions-Lösung (20  $\mu\text{Mol/ml}$ ) wurde die Stammlösung (60  $\mu\text{Mol/ml}$ ) mit Wasser verdünnt,
- b) DFOA = Desferrioxamin-B-methansulfonat, 656 g/Mol (Handelsname: Desferal<sup>(R)</sup>, Ciba Geigy);  
Zur Herstellung der Injektionslösung wurden 131,2 mg DFOA in 10 ml Wasser gelöst (= 20  $\mu\text{Mol/ml}$ ),
- c) DMPS = Natrium-2,3-dimercaptopropan-1-sulfonat, 210,3 g/Mol (Handelsname: Dimaval<sup>(R)</sup>, Heyl);  
Zur Herstellung der Injektionslösung wurden 42,1 mg DMPS in 10 ml Wasser gelöst (= 20  $\mu\text{Mol/ml}$ ),
- d) LICAM = 3,4,3-LICAM (C) =  $\text{N}^1, \text{N}^5, \text{N}^{10}, \text{N}^{14}$ -tetrakis-(2,3-dihydroxy-4-carboxybenzoyl)-tetraazatetradecane, Tetranatrium-Salz,  $\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_{20}\text{Na}_4$ ;  
(Lineares Catecholamin);  
Die Injektions-Lösung (20  $\mu\text{Mol/ml}$ ) wurde aus der Stammlösung (60  $\mu\text{Mol/ml}$ ) durch verdünnen mit Wasser hergestellt.

Die Chelatbildner wurden den Tieren subkutan in einer Dosis von 100  $\mu\text{Mol/kg}$  Körpergewicht 1 Stunde nach der intravenösen Injektion des  $^{239}\text{Np}$ -Nitrat verabreicht. Den Kontrolltieren wurde physiologische Kochsalzlösung anstatt eines Chelatbildners injiziert. Die Versuchsdauer betrug 7 Tage.

### 3. E R G E B N I S S E

#### 3.1. Gastrointestinale Absorption

Ein wesentliches Ergebnis der Versuche zur gastrointestinalen Absorption ist die Erkenntnis, daß der Fütterungszustand der Versuchstiere einen deutlichen Einfluß auf die Absorption von Neptunium hat. Wie die Tabelle 1 zeigt, findet man bei den männlichen Ratten nach Verabreichung der Aktivität im sattten Zustand eine ca. 6 mal kleinere absorbierte Np-239 Fraktion als nach Verabreichung an nüchterne Tiere.

Die vergleichbaren Werte der jungen und erwachsenen Tiere sind nicht signifikant unterschiedlich.

Einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,05$ ) findet man jedoch beim Vergleich der absorbierten Fraktionen der nüchternen erwachsenen Tiere beider Geschlechter. Diese betragen 0,12 % der verabreichten Dosis bei den männlichen und 0,05 % bei den weiblichen Ratten.

Bei Steigerung der verabreichten Np-Masse auf 1 mg Np-237/kg Tiergewicht erhöht sich die Absorption auf 0,23 % was aufgrund des großen Standardfehlers nicht signifikant verschieden ist von dem zuletzt genannten Wert. Es gibt auch keinen Unterschied zu dem nach Verabreichung von 10 mg Np-237/kg Tiergewicht erhaltenen Wert von 0,26 %, wobei dieser Wert signifikant verschieden ist von dem Absorptions-Wert von 0,05 % nach Verabreichung von 110 pg Np-239 bei weiblichen Ratten.

Die Untersuchung des Einflusses der Säure-Konzentration der verabreichten Radionuklid-Lösung auf das Absorptions-Verhalten von Np-239 (Tab. 2) führt zu dem Ergebnis, daß in dem Bereich von pH 1 bis pH 7 keine Unterschiede auf dem 90 % Signifikanz-Niveau bestehen. Auf dem 95 % Niveau jedoch ist der Absorptions-Wert von

0,05 % der verabreichten Dosis bei pH 3 niedriger als die Absorptions-Werte von 0,12 % und 0,16 % bei pH 1 und pH 7. Alle anderen Wertekombinationen ergeben auch auf diesem Signifikanz-Niveau keine Unterschiede.

Diese geringen Abweichungen rechtfertigen die Berechnung eines Durchschnittswertes für die Absorption über alle geprüften Säure-Konzentrationen. Er ist mit  $0,12 + 0,02$  % für alle 34 Tiere identisch mit dem Absorptions-Wert, der sich bei den 14 Tieren ergab, denen das Np-239 gelöst in 0,1 molarer Salpetersäure verabreicht wurde.

Eine gemeinsame Verabreichung der Isotope Np-239 und Pu-238 führt zu folgendem Ergebnis: 3 Tage nach intravenöser Injektion findet man in Skelett, Leber und Nieren zusammen ca. 60 % der Pu-Dosis aber ca. 73 % der Np-Dosis (Tab. 3). Während diese beiden Werte signifikant verschieden sind, gibt es nach oraler Applikation keinen Unterschied zwischen den Werten der gesamten Retention von Np-239 (ca. 0,15 %) und Pu-238 (ca. 0,18 %) in den erwähnten Organen. Man kann jedoch die Tendenz zu einer leicht höheren Ablagerung von Pu-238 nach peroraler Applikation als nach intravenöser Verabreichung, jeweils verglichen mit der Ablagerung von Np-239, feststellen.

Diese Tendenz wird bestätigt durch die Verhältnisse der Fraktionen von Pu-238 und Np-239 in den Femora und in der Leber (Tab. 4). In den Femora unterscheiden sich diese Verhältnisse, die nach intravenöser Injektion bei 0,9 und nach peroraler Applikation bei 1,3 liegen auf dem  $p = 0,05$  Niveau nicht signifikant voneinander. Der Unterschied liegt jedoch im Grenzbereich der Signifikanz, was bedeutet, daß beide Werte auf dem  $p = 0,1$  Signifikanz-Niveau verschieden sind. Die Pu:Np-Verhältnisse in der Leber liegen mit 3,5 nach i.v. Injektion und 6,2 nach oraler Verabreichung deutlich höher und unterscheiden sich bereits auf dem  $p = 0,05$  Niveau.

### 3.2. Langzeit-Ganzkörperretention von Neptunium

Die Abbildung 1 zeigt den Verlauf der Ganzkörper-Retention bei erwachsenen Tieren vom Zeitpunkt der Neptunium-Injektion bis zum Ende ihrer Lebensspanne mehr als 800 Tage später.

Bei Injektion von 1 mg Np/kg zeigt sich schon nach ca. 2 Wochen eine signifikant höhere Np-Retention im Vergleich zu der Gruppe mit einer initialen Körperbelastung von 0,2 mg Np/kg. Beide Kurven zeigen im ersten Jahr einen etwa parallelen Verlauf, um sich danach anzunähern. 600 Tage nach Versuchsbeginn sind die Kurven nicht mehr verschieden.

Bei den jungen Tieren ist die anfängliche Deposition von Np im Körper deutlich höher als bei den erwachsenen. Da die Radionuklidausscheidung in beiden Gruppen mit ähnlicher Dynamik erfolgt, liegt die langfristige Körperbelastung durch Np-237 bei den jungen Tieren 30 - 40 % über der erwachsenen Tiere.

Die aus den Messungen der Ganzkörper-Retention erhaltenen Kurven wurden in 3 Exponentialfunktionen (A,B,C) zerlegt, die in halb-logarithmischer Darstellung als Geraden beschreibbar sind. Jede Exponentielle wird charakterisiert durch ihren Schnittpunkt mit der Ordinaten (= Np-Fraktion in % der Dosis) und ihrer Steigung, aus der sich die biologische Halbwertszeit ergibt (Tabelle 6).

Bei den zum Zeitpunkt der Np-Verabreichung 10 Wochen alten Ratten (erwachsene) findet man in beiden Gruppen (1,0 und 0,2 mg Np/kg) eine Fraktion von ca. 40 % der Np-Dosis, die mit einer Halbwertszeit von ca 1 Tag ausgeschieden wird. Weitere ca. 20 % werden mit einer Halbwertszeit von etwa 1 Monat ausgeschieden, die restlichen ca. 40 % mit einer Halbwertszeit von mehreren Jahren.

Bei den jungen Ratten, denen 2 mg Np/kg verabreicht wurden, unter-

scheidet sich die "schnelle" Fraktion A mit 15 % der Dosis und einer Halbwertszeit von ca. 5 Tagen auffällig von den vergleichbaren Fraktionen bei den erwachsenen Tieren. Die Fraktionen B und C liegen mit ca. 30 % und 50 % relativ höher, wobei die entsprechenden Halbwertszeiten vergleichbar sind.

Aus den in Tabelle 7 gezeigten Daten zur Verteilung von intravenös injiziertem Np-237 Nitrat geht hervor, daß sich der Hauptanteil des im ganzen Körper befindlichen Neptuniums in den Knochen abgelagert hat. In diesem Körperkompartiment sind bei den erwachsenen Ratten nach 7 Tagen 48 % und selbst nach 700 Tagen noch 29 % der verabreichten Dosis vorhanden.

Bei den jungen Tieren ist die Dominanz des Skelettes noch deutlicher. Nach einer Woche findet man bei ihnen 73 % und nach 4 Monaten noch 45 % der verabreichten Dosis in den Knochen.

1 Woche nach der Np-Injektion sind die in Leber und Nieren enthaltenen Fraktionen bei den jungen Ratten mit 3,6 % und 1,3 % signifikant niedriger als bei den erwachsenen mit 6,1 % und 2,2 % der injizierten Dosis. Zu späteren Zeitpunkten waren diese Unterschiede nicht mehr signifikant.

### 3.3. Verteilung von Neptunium auf verschiedene Körperkompartimente

#### 3.3.1. Verteilung von $^{237}\text{Np}$ nach intravenöser Verabreichung

Nach intravenöser Injektion von  $^{237}\text{Np}$ -Nitrat und -Citrat findet sich sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Ratten die bei weitem höchste Radionuklidmenge in den Knochen. In Leber, Nieren, Muskulatur und Haut werden ebenfalls gut meßbare Aktivitäten abgelagert (Tabellen 8, 9 und 10).

Die Retention von  $^{237}\text{Np}$  im Skelett der männlichen Ratten ist mit 72 % der injizierten Dosis 1 Tag nach Versuchsbeginn und mit 56 % nach 1 Monat deutlich höher, als bei den weiblichen Tieren, bei denen sich nach 1 Tag ca. 40 % der injizierten Dosis und nach 1 Monat 35 - 40 % in diesem Organ messen ließen.

Bei der Beurteilung dieser Werte muß das wesentlich schnellere Wachstum der männlichen Tiere gegenüber den weiblichen berücksichtigt werden. Die männlichen Tiere hatten bei Versuchsbeginn ein Gewicht von durchschnittlich 200 g, das sich nach 7 Tagen um 25 %, nach 15 Tagen um 50 % und nach 28 Tagen um 65 % erhöht hatte. Das Gewicht der weiblichen Ratten lag nach 28 Tagen erst um ca. 10 % höher als am Versuchsbeginn (240 g).

Eine Wiederholung von Messungen hat gezeigt, daß zwei scheinbar unter gleichen Bedingungen durchgeführte Experimente signifikant verschiedene Retentionen im Skelett zur Folge haben können (Tab. 9). Dieses Phänomen ist auch bei der Leber zu beobachten und macht sich darüber hinaus im Blut und Muskulatur bemerkbar.

Es gibt keine gravierenden Unterschiede in der Organverteilung von als Nitrat oder als Citrat verabreichtem Np-237 (Tabellen 9 und 10) außer einer anfänglich höheren Np-Retention in der Leber der Tiere, denen das Neptunium als Citrat-Komplex verabreicht wurde. Dieser Unterschied ist nach 2 Monaten ausgeglichen.

Die männlichen Ratten, denen Np-Nitrat injiziert worden war (Tab. 8), eliminierten das Np schneller aus der Leber als die entsprechenden weiblichen (Tab. 9). Während bei letzteren der Lebergehalt von 5,7 % der injizierten Np-Dosis nach 1 Tag auf 2,7 % nach 1 Monat abnimmt, verringert sich bei den männlichen Ratten der Wert von 4,4 % nach 1 Tag auf 0,55 % nach 1 Monat.

Die Nieren sind im Vergleich zu Skelett und Leber ein kleines Organ. Bei weiblichen Ratten mit einem Gewicht von 250 g wiegt das Skelett knapp 20 g (So84) die Leber ca. 8,5 g und die Nieren etwa 1,6 g (Frischgewichte). So gesehen ist die Konzentration von Np in den

Nieren relativ hoch. Sie liegt 1 Tag nach intravenöser Injektion bei ca. 3 % der injizierten Dosis.

Während bei den männlichen Tieren nach 1 Monat nur noch 0,4 % der injizierten Aktivität in den Nieren verblieben sind, wird dieser Wert von den vergleichbaren Weibchen erst nach 2 Monaten erreicht.

In der Muskulatur, die ca. 45 % des Tiergewichtes ausmacht, findet man bei allen untersuchten Gruppen die höchste Np-Retention mit ca. 2 % der Dosis 2 Wochen nach Versuchsbeginn.

Die Haut beinhaltet als zweitgrößtes Organ (ca. 40 g bei einer 250 g schweren Ratte) einen Tag nach Applikation von Np an männliche Ratten nur ca 0,7 % der Dosis. Bei den Weibchen ist dieser initiale Maximalwert 3 - 4 mal höher.

Die Aktivität von als Nitrat injiziertem Np-237 ist im Blut schon nach 1 Tag unter oder in die Nähe der Nachweisgrenze (0,1 % der Dosis) abgesunken. Neptunium, das als Citrat-Komplex in den Blutkreislauf gelangt, ist dort in deutlich höherer Konzentration zu finden und ist selbst nach 2 Monaten noch nachweisbar.

Die Blut- und Plasmawerte geben einen Hinweis darauf, daß sich die Aktivität beinahe vollständig im plasmatischen Anteil befindet, der 55 % des Blutvolumens ausmacht.

Die Retention von i.v. injiziertem Np-237 in Milz, Herz, Lunge und Gonaden liegt bei allen untersuchten Gruppen nahe oder unter der Nachweisgrenze.

Magen, Dünndarm und Dickdarm wurden mit Inhalt gemessen. Folglich setzt sich deren Aktivität aus dem Radionuklidgehalt des Organes selbst und dessen Inhalt zusammen. Beide Teile sind nicht getrennt beurteilbar. Aufgrund der Ausscheidungsvorgänge in der Leber kann man jedoch davon ausgehen, daß beim Dünndarm und beim Dickdarm ein großer Teil der gemessenen Aktivität im Inhalt lokalisiert ist.

Vergleicht man die für die Strahlenbelastung wesentlichen  $^{237}\text{Np}$ -Konzentrationen in % der injizierten Dosis pro g Frischgewicht (Tab. 9 b), so stehen Skelett, Leber und Nieren an höchster Stelle. Die höchste Konzentration von Neptunium nach intravenöser Injektion findet man in den Knochen. Einen Tag nach Versuchsbeginn beinhaltet jedes Gramm Skelett ca. 4 % der injizierten Dosis bei den männlichen Ratten und ca. 2,2 % bei den Weibchen.

Die absolute Akkumulation von Np-237 ist in der Leber stets höher als in den Nieren. Betrachtet man jedoch die spezifischen Aktivitäten dieser Organe, so fällt auf, daß die Radionuklid-Konzentration in den Nieren in allen Versuchen und während der gesamten Versuchsdauer höher ist als in der Leber.

Die spezifischen Aktivitäten der restlichen Organe sind schon 1 Tag nach Injektion des Neptuniums so gering, daß sie strahlentoxikologisch nicht bedeutend sind.

### 3.3.2. Verteilung von $^{237}\text{Np}$ nach intramuskulärer Verabreichung

Für die Untersuchung der Retention von Np-237 nach intramuskulärer Injektion wurden nur weibliche Ratten verwendet. Es wurden 3 Versuche angesetzt, mit denen einmal der Einfluß der chemischen Form, zum anderen der Einfluß der Masse geprüft werden sollte. Die Sektion erfolgte jeweils 7 Tage nach der Injektion der Radionuklid-Lösung (Tabelle 11).

Am Versuchsende zeigte sich, daß ein großer Teil der verabreichten Aktivität an der Injektions-Stelle verbleibt.

Die biologische Löslichkeit des Np-Citrat-Komplexes ist deutlich



höher als die des Np-Nitrates. Das als Citrat injizierte Np wurde zu 50 % vom Körper resorbiert, das als Nitrat injizierte Np nur zu ca. 30 %. Nach Erhöhung der Np-Masse von 0,4 auf 0,8 mg/kg Körpergewicht erhöhte sich die Resorption an der Injektions-Stelle von ca. 30 % auf ca. 50 % der Dosis.

### 3.3.3. Verteilung von $^{237}\text{Np}$ nach intratrachealer Verabreichung

Die in Tabelle 12 gezeigten Ergebnisse stammen aus 2 Versuchsreihen mit je 2 Experimenten. Sie wurden alle mit weiblichen Ratten durchgeführt. Die Versuchsdauer betrug 7 Tage.

In der ersten Versuchsreihe wurden den narkotisierten Tieren 20 oder 4 kBq des langlebigen Isotopes Np-237 als Nitrat oder Citrat mit einer speziellen Sonde in die Trachea injiziert. Das aussagekräftigste Teilergebnis ist bei diesen Versuchen die Höhe der Radionuklid-Retention in der Lunge.

Sie liegt nach Applikation von  $^{237}\text{Np}$ -Citrat bei 22 % der injizierten Dosis und damit eklatant über dem Wert nach Verabreichung von  $^{237}\text{Np}$ -Nitrat mit 1,2 %. Das in nahezu neutralem Citrat Medium verabreichte Np-237 wird demzufolge zu einem großen Teil in der Lunge festgehalten, während das Nitrat die Lunge passiert und fast vollständig in den Körper aufgenommen wird.

In der zweiten Versuchsreihe wurde das trägerfreie Isotop  $^{239}\text{Np}$  gemeinsam mit  $^{238}\text{Pu}$  intratracheal als Nitrat oder Citrat verabreicht. Das Retentionsverhalten der Nitrat- und Citratform in der Lunge ist umgekehrt gegenüber dem Verhalten des  $^{237}\text{Np}$ .

So werden 7 Tage nach Versuchsbeginn ca. 12 % des als Nitrat verabreichten  $^{239}\text{Np}$  aber nur 5,4 % des Np-Citrates in der Lunge gemessen. Die entsprechenden Werte für das  $^{238}\text{Pu}$  sind ca. 15 % und ca. 10 % der injizierten Dosis.

In Skelett, Leber und Nieren findet man verglichen mit der intra-

venösen Injektion wenig Aktivität. Man kann deshalb davon ausgehen, daß ein Teil der injizierten Neptuniums durch das Flimmer-epithel der Lunge über den Oesophagus in den Magen-Darm-Trakt gelangt und auf diesem Wege ausgeschieden wird.

### 3.3.4. Verteilung von $^{237}\text{Np}$ im Skelett

Die Verteilung von Neptunium im Skelett, dem bezüglich der Actiniden-Retention bedeutendsten Organ, wurde detailliert untersucht.

Es ist ein Erfordernis der Praxis, einen einzelnen Knochen exemplarisch auszuwählen, um nach Bestimmung seines Neptunium-Gehaltes die Gesamtretention im Skelett abschätzen zu können.

Für diesen Zweck wurde der Femur gewählt. Die Femora sind relativ große Knochen; sie sind leicht entnehmbar und repräsentieren zusammen ca. 15 % des Skelettgewichtes.

Um das Verhältnis der Aktivitäten von Skelett : 1 Femur (= Skelettfaktor) bestimmen zu können, wurden zu verschiedenen Zeitpunkten nach intravenöser Injektion von Neptunium von je 3 bis 6 erwachsenen Ratten ganze Skelette präpariert. Die gewonnenen Daten sind in Tabelle 13 aufgeführt. Es hat sich gezeigt, daß sich die zu verschiedenen Zeitpunkten errechneten Skelettfaktoren bei den erwachsenen Tieren zu dem Wert  $24,3 \pm 0,3$  vereinigen lassen.

Bei den zum Zeitpunkt der Injektion jungen Tieren ergab sich ein Skelettfaktor von  $22,6 \pm 0,3$ .

Einer Zusammenstellung der  $^{237}\text{Np}$  Gehalte in den verschiedenen Skeletteilen (Tabelle 14) kann man entnehmen, daß die beiden Femora einer erwachsenen Ratte 7 Tage nach Radionuklid-Verabreichung ca. 4 % der injizierten Dosis oder ca. 8,5 % der im Skelett deponierten Dosis enthalten.

Neben dem Femur findet man hohe Radionuklid Mengen auch im Becken (4,2 % der injizierten Dosis), dem Cranium (6,5 %; ohne Mandibel), den Rippen mit Sternum, Schlüsselbeinen und Schulterblättern (5,8 %) sowie in den Brust- (4,8 %) und Lendenwirbeln (4,7 %).

Berücksichtigt man die verschiedenen Gewichte der Knochen, so zeigt sich, daß die höchsten  $^{237}\text{Np}$  Konzentrationen in % der injizierten Dosis pro Gramm im Becken (4,5 % pro g) den Kreuzwirbeln (4,2 % pro g), den Rippen mit Sternum, Schlüsselbeinen und Schulterblättern (4,4 % pro g) und den Humeri (3,9 % pro g) auftreten.

700 Tage nach der Injektion von  $^{237}\text{Np}$  hat sich die in den einzelnen Skeletteilen abgelagerte Dosis auf ca. 60 % der nach 7 Tagen gemessenen Werte verringert (Tabelle 15).

Dies gilt auch für die Dosis im gesamten Skelett. Da sich gleichzeitig das Skelettgewicht um 20 % erhöht hat, ist die Konzentration von  $^{237}\text{Np}$  pro g um ca. 50 % gegenüber dem 7 Tage-Wert geringer.

Die höchsten  $^{237}\text{Np}$  Konzentrationen befinden sich 700 Tage nach Versuchsbeginn in den Knochen der Wirbelsäule (außer Schwanzwirbel) mit ca. 2 % der Dosis pro g sowie in den Humeri (1,9 %) und dem Becken (1,8 %). In der Knochengruppe Rippen, Sternum, Claviculae und Scapulae hat die Radionuklid-Konzentration überdurchschnittlich auf ca. 30 % des 7 Tage Wertes abgenommen.

Daß die Aktivitäts-Konzentrationen in den Teilen der zuletzt genannten Knochengruppe 7 Tage nach Versuchsbeginn starke Unterschiede aufweisen, zeigt die Tabelle 16. Dort ist ersichtlich, daß im Schlüsselbein und im Schulterblatt mit 7,0 und 5,8 % der Dosis pro g die höchsten Aktivitäts-Konzentrationen vorkommen.

Es ist dieser Tabelle weiterhin zu entnehmen, daß sich die  $^{237}\text{Np}$  Aktivität in den bei der Ratte nicht miteinander verwachsenen Beckenknochen an deren cranialen und caudalen Enden konzentriert.

In den langen Röhrenknochen gibt es beträchtliche Unterschiede in den Aktivitäts-Konzentrationen beider Enden. So beträgt die spezifische Aktivität in der distalen Femurhälfte 3,9 % der

Dosis pro g gegenüber 2,4 % im proximalen Teil. In den Tibiae und Humeri ist diese Relation genauso eindeutig umgekehrt, während sich in den Radii und Ulnae die höheren  $^{237}\text{Np}$  Konzentrationen wiederum in den distalen Hälften befinden.

Zur Veranschaulichung der Lagebeziehung der einzelnen Knochenteile wurde die Abbildung 2 angefertigt. Die verschiedenen Graustufen zeigen die relativen Konzentrationen von  $^{237}\text{Np}$  in den schematisiert dargestellten Skeletteilen. Relative Konzentrationen bedeutet dabei, daß die 7 Tage nach intravenöser Injektion im Skelett gefundene mittlere Aktivitäts-Konzentration von  $3,04 \pm 0,08$  % der Dosis pro g als Wert 1 angenommen wurde. Mittlere Konzentrationen sind demnach mit dem Grauton des Feldes 0,9 - 1,1 markiert; höhere Konzentrationen sind dunkler, niedrigere heller gestaltet.

Man kann auf dieser Abbildung deutlich zwei "kritische" Konstellationen erkennen; das sind unmittelbar benachbarte Knochen und Knochenteile mit hohen  $^{237}\text{Np}$  Konzentrationen. Eine davon besteht aus Schulterblatt, Schlüsselbein und proximalem Humerus (oberer Pfeil), die andere aus Femur distalis und proximaler Tibia (unterer Pfeil).

Die Tabelle 17 zeigt die Verteilung von  $^{237}\text{Np}$  in der Wirbelsäule einer einzelnen Ratte.

Die wesentlich daraus entnehmbare Information ist die, daß die in jedem einzelnen Wirbel deponierte Dosis direkt mit seinem Gewicht korrelierbar ist und daß die Übergänge zwischen den einzelnen Wirbelgruppen fließend sind. Auf einen Vergleich der Aktivitätskonzentrationen wurde wegen der fehlenden Statistik verzichtet. Sie sollten der Tabelle 14 entnommen werden.

### 3.3.5. Autoradiographien

Anhand der Knochenstrukturen mit den dazugehörenden Autoradiographien von Längsschnitten der distalen Femora von zum Zeitpunkt der  $^{237}\text{Np}$  Injektion jungen Ratten (Abbildung 3 a und b) ist besonders deutlich zu sehen, wie sich die Mikroverteilung im Knochen mit der Zeit d.h. mit zunehmendem Knochenwachstum verändert.

1 Tag nach Versuchsbeginn ist das  $\alpha$ -strahlende  $^{237}\text{Np}$  noch gleichmäßig verteilt an den Stellen zu finden, an denen eine Verknöcherung bereits stattgefunden hat und noch im Gange ist. In der zu diesem Zeitpunkt noch relativ breiten, knorpeligen Epiphysenfuge ist praktisch keine Aktivität lokalisiert.

7 Tage nach intravenöser Injektion ist ein Aktivitätsband (Pfeile) ca. 1,5 mm unterhalb der cranialen Epiphysenfugenbegrenzung in der Metaphyse zu erkennen. Dieser Abstand hat sich 33 Tage nach der Np-Injektion auf 4,1 mm vergrößert. Nach 113 Tagen ist dieses Band gar in der Diaphyse lokalisiert und hat zur Epiphysenfuge einen Abstand von ca. 6,5 mm.

Bei zum Zeitpunkt der Injektion von 1 mg  $^{237}\text{Np}/\text{kg}$  erwachsenen Ratten (Abbildungen 4 a und b) vergrößert sich der Abstand zwischen dem wiederum durch Pfeile markierten Aktivitätsband und der Epiphysenfuge wesentlich langsamer als bei den jungen Tieren. Er beträgt nach 7 Tagen erst ca. 0,3 mm, nach 28 Tagen ca. 1,5 mm, nach 365 Tagen 2,3 mm und nach 700 Tagen ca. 3 mm.

Nach Verabreichung einer 5 mal niedrigeren Np-Dosis an erwachsene Ratten (0,2 mg  $^{237}\text{Np}/\text{kg}$ ) ist gegenüber der hohen Dosis kein Unterschied in der Dynamik der Mikroverteilung des Radionuklides feststellbar (Abbildung 5).

Bezüglich der Mikroverteilung von Neptunium sind die Wirbel des Rückgrates mit den Röhrenknochen vergleichbar (Abbildung 6).

So sind im Wirbelkörper wie im Femur Epiphysen, Epiphysenfugen und Metaphysen unterscheidbar. Mit Ausnahme der Epiphysen, in denen relativ wenig Aktivität lokalisiert ist, ist die Radionuklid-Verteilung 7 Tage nach intravenöser Injektion mit der im distalen Femur vergleichbar.

### 3.3.6. Verteilung von $^{239}\text{Np}$

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Isotopes  $^{239}\text{Np}$  wurde dessen Verteilung von 5 Minuten bis maximal 7 Tage nach Applikation des Nuklides verfolgt (Tabelle 18 und Abbildung 7).

Von der unmittelbar nach der Injektion vollständig im Blutkreislauf befindlichen Aktivität kann man schon 5 Min. später nur noch ca. 44 % im Plasma nachweisen. Auch die weitere Elimination aus diesem Kompartiment geht sehr rasch vonstatten. So findet man 1 Stunde nach der Np-Verabreichung nur noch ca. 17 % der Dosis im Plasma und nach 5 weiteren Stunden gar nur noch 1,1 %. Eine Zerlegung der Plasma-Retentions-Kurve in zwei Exponentialfunktionen zeigt, daß ca. 55 % der injizierten Aktivität mit einer effektiven Halbwertszeit von  $1,8 \pm 0,4$  Minuten und die restlichen 45 % mit einer Halbwertszeit von  $47,0 \pm 9,0$  Minuten aus dem Kompartiment Plasma eliminiert werden.

Der Radionuklidgehalt im Skelett steigt dagegen von ca. 13 % der Dosis 5 Min. nach der Np-Injektion kontinuierlich auf ca. 65 % nach 3 Tagen.

7 Tage nach der Radionuklid Injektion führten verschiedene Experimente, die unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführt wurden, zu signifikant unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Retention im Skelett und der Leber - ein Phänomen, das auch

bei der Untersuchung der Verteilung von  $^{237}\text{Np}$  beobachtet wurde.

Die Retention in der Leber erreicht 15 - 30 Min. nach der Radionuklid-Injektion mit ca. 7,5 % der Dosis ein Maximum, das schon nach 3 Stunden auf ein Plateau abgesunken ist, das sich zwischen 2,6 und 5,4 % bewegt, mit der Ausnahme eines Wertes zum Zeitpunkt 7 Tage nach intravenöser Injektion (10,3 %).

Die Aktivität in den Nieren nimmt von 5,8 % der Dosis 5 Min. nach der Np Injektion auf ca. 1 % nach 1 Tag ab um auf diesem Niveau auch am 3. und 7. Tag zu bleiben.

Die Retention in Milz, Herz, Lunge, Nebennieren und Ovarien sind sehr gering. Sie betragen 3 Tage nach  $^{239}\text{Np}$  Injektion max. 0,05 % der Dosis (Tabelle 5).

### 3.3.7. Subzelluläre Verteilung

Die Abbildung 8 zeigt die  $^{239}\text{Np}$  Verteilung in den nach der Elektrophorese-Trennung von Mitochondrien und Lysosomen aus Rattenleberzellen erhaltenen 49 Fraktionen. Praktisch in den selben Fraktionen, in denen das Radionuklid zu finden ist, erweist sich die Enzymaktivität der N-Acetylglucosaminidase, ein Leitenzym der Lysosomen, am größten. Außerhalb dieser Fraktionen ist durch einen Querbalken die Lage der drei Fraktionen mit der maximalen Aktivität an Glutamatdehydrogenase (GDH), einem Leitenzym der Mitochondrien, gekennzeichnet. Diese Ergebnisse erlauben die Schlußfolgerung, daß bei der Ratte 5 Tage nach intravenöser Injektion von  $^{239}\text{Np}$ -Nitrat die in der Leber abgelagerte Radioaktivität hauptsächlich in den Lysosomen lokalisiert ist.



Diese Aussage ist in gleicher Klarheit für die subzelluläre Verteilung von masselosem  $^{239}\text{Np}$  in Leberzellen von chinesischen Hamstern nicht zutreffend. Wie in Abbildung 9 ersichtlich ist sowohl der Peak, der die Verteilung der Radioaktivität veranschaulicht, wie jener, der die N-Acetylglucosaminidase Aktivität repräsentiert nach rechts, in Richtung der maximalen GDH Aktivität verbreitert. Dennoch ist eine deutliche Übereinstimmung zwischen lysosomaler Enzymaktivität und Radionuklidgehalt der Fraktionen vorhanden.

4 Tage nach Verabreichung von 15 mg  $^{237}\text{Np}/\text{kg}$  an eine männliche Ratte weicht das die subzelluläre Verteilung in den Leberzellen charakterisierende Bild (Abbildung 10) erheblich von dem nach Verabfolgung von masselosem  $^{239}\text{Np}$  erhaltenen ab. Die Enzymaktivitäten der GDH und der N-Acetylglucosaminidase überlagern sich, d.h. Lysosomen und Mitochondrien konnten mit Hilfe der Elektrophorese nicht mehr getrennt werden. Ein Teil der Radioaktivität ist zwar in den Fraktionen mit maximaler Enzymaktivität zu finden, der Hauptpeak liegt jedoch deutlich außerhalb des GDH/N-Acetylglucosaminidase Maximums.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen von Leberproben aus dem zuletzt genannten Versuch zeigen, daß Aggregate von Neptunium, Eisen und Phosphor mit den Lysosomen assoziiert sind (Abb. 11 und Abb 12).

### 3.4. Biochemische Aspekte

#### 3.4.1. Bindung von Neptunium an Serumbestandteile

Die Abbildungen 13 a und 14 a zeigen die Verteilung von trägerfreiem  $^{59}\text{Fe}$  im Ratten-Serum 30 Min. nach intravenöser Injektion des Radionuklides als Chlorid. Der einfache Peak in der Aktivitätsverteilung, den man nach der Gelfiltration findet (Abb. 13 a), korreliert mit den Albumin/Transferrin enthaltenden Fraktionen und beinhaltet 98 % der gesamten, auf die Säule gegebenen  $^{59}\text{Fe}$  Aktivität.

Die zwei Eluat-Fraktionen mit der höchsten  $^{59}\text{Fe}$ -Aktivität wurden vereinigt und auf einer DEAE-Zellulose Säule adsorbiert. Die Elution mit einem linearen NaCl-Gradienten führte zur Trennung des  $^{59}\text{Fe}$ -Transferrin vom Serum-Albumin (Abb. 14 a). Der Transferrin-Peak beinhaltet ca. 99 % der eluierten Radioaktivität.

Um die Serum Komponente identifizieren zu können, an die das Neptunium in vivo gebunden ist, wurde trägerfreies  $^{239}\text{Np}$  in die Blutbahn injiziert. Die Serum-Proteine wurden mittels Gelfiltration und anschließender Ionenaustausch-Chromatographie aufgetrennt. Es wurden dabei die gleichen Bedingungen eingehalten wie bei der Behandlung der  $^{59}\text{Fe}$ -markierten Serumprobe. Die Neptunium enthaltenden Fraktionen des Sephacryl S-300 Eluates (Abb. 13 b) repräsentierten 98 % der auf die Säule aufgetragenen  $^{239}\text{Np}$  Aktivität. Nach der Chromatographie über DEAE-Zellulose mittels einem Salzgradienten erschienen 91 % des aufgetragenen Neptuniums in einem einzelnen Peak, der die Transferrin enthaltenden Fraktionen repräsentiert (Abb. 14 b).

Die Bindung von Np an Serum-Bestandteile wurde auch in vitro untersucht. Nach Zugabe von  $^{239}\text{Np}$  zu Ratten-Serum und

30 minütiger Inkubation bei 37° C wurde die Trennung der Np-bindenden Bestandteile wie zuvor beschrieben ausgeführt.

Die Ergebnisse zeigen eine sehr gute Übereinstimmung mit den aus den in vivo-Experimenten erhaltenen. Die einzelnen Aktivitäts-Peaks repräsentierten 71 % des Neptuniums nach Gelfiltration und 91 % nach der Ionenaustausch-Chromatographie.

Die Abbildung 15 zeigt, daß es möglich ist, den Anteil des an Transferrin gebundenen Neptuniums durch Erhöhung des Eisenspiegels im Serum zu beeinflussen.

Bei diesem Experiment wurde das  $^{239}\text{Np}$  1 Stunde nach Behandlung mit 2,5 mg Fe(III)/kg Körpergewicht injiziert und das Blut 30 Minuten später abgenommen. Nach der Trennung der Serum-Bestandteile mittels Gelfiltration erschienen insgesamt 36 % der aufgetragenen Aktivität im Eluat. Sie verteilte sich auf hauptsächlich zwei, relativ breite Peaks. Nur der zuerst erschienene Peak, der ca. 60 % der eluierten Aktivität repräsentiert, korrespondiert mit den Fraktionen, die Proteine beinhalten. Die Konzentration dieser Proteine zeigt die gleiche Variation wie sie in Abb. 13 a dargestellt ist. Der zweite, ca. 30 % der eluierten Aktivität repräsentierende Peak liegt in einem Bereich von Fraktionen, die Nicht-Protein Komponenten mit niedrigem Molekulargewicht beinhalten.

Eine weitere Erhöhung des Serumeisenspiegels um eine Größenordnung (25 mg Fe(III)/kg Körpergew.) verursacht nur eine geringe Verschiebung der Aktivität vom ersten Peak, der für das protein-gebundene  $^{239}\text{Np}$  steht, zum zweiten, der Nicht-Protein Komponenten repräsentiert.

Der erste Peak enthielt 55 % der eluierten Aktivität, der zweite 35 %. Die Elutionsausbeute betrug 30 % der auf die Sephacryl S-300 Säule aufgetragenen Aktivität.

### 3.4.2. Einfluß von Eisen auf die Retention von Neptunium

#### 3.4.2.1. Beeinflussung der Organverteilung von $^{239}\text{Np}$ durch Eisen

Die Erhöhung des Serum-Eisenspiegels durch subkutane Applikation von 25 mg Fe/kg (450  $\mu\text{Mol}$ ) 3 Stunden vor der  $^{239}\text{Np}$  Injektion hat zur Folge, daß im Skelett der mit Eisen behandelten Tiere 7 Tage nach Versuchsbeginn der  $^{239}\text{Np}$  Gehalt auf 56 % gegenüber einer Kontrollgruppe abgesunken ist.

Die Retention in allen anderen untersuchten Organen ist dagegen hoch im Vergleich zur Kontrollgruppe (Tabelle 19 und Abbildung 16).

Wird das  $\text{Fe}^{3+}$  1 Stunde vor dem  $^{239}\text{Np}$  verabreicht, so bleibt der Effekt auf die Retention in Skelett und Milz gegenüber dem 3 Stunden Wert unverändert; in Leber und Nieren ist etwas weniger Aktivität abgelagert (je ca. 160 % der Kontrolle) und in der Muskulatur wird der höchste Wert mit ca. 1600 % der Kontrolle festgestellt.

Nach Applikation des  $\text{Fe}^{3+}$  unmittelbar vor  $^{239}\text{Np}$  ist die Verringerung der Skelettablagerung mit 67 % der Kontrolle weniger stark ausgeprägt als bei längerer Vorbehandlung mit Eisen.

Die Retention in der Leber und der Niere ist jetzt etwas kleiner als bei den Kontrolltieren.

Bei Verabreichung des Eisens 3 Stunden nach dem Neptunium ist kein wesentlicher Einfluß auf die Organverteilung mehr feststellbar - außer in der Muskulatur, deren Np-Gehalt gegenüber dem Wert bei den Kontrolltieren ca. 3-fach erhöht ist.

#### 3.4.2.2. Beeinflussung der Organverteilung von $^{237}\text{Np}$ durch Eisen

Bei gleichem Serum-Eisenspiegel ist die Abnahme des Gehaltes an

$^{237}\text{Np}$  im Skelett bei Vorbehandlung und gleichzeitiger Verabreichung mit Eisen deutlich geringer als nach Injektion des praktisch masselosen  $^{239}\text{Np}$  (Tabelle 20). Die vergleichbaren Leberwerte sind dagegen auf 130 - 180 % der Kontrolle erhöht, diejenigen der Milz auf 180 - 330 %.

Die  $^{237}\text{Np}$  Ablagerung in den Nieren wird durch die hohe Eisenkonzentration im Blut nur wenig beeinflusst.

In der Muskulatur finden sich dagegen hohe Werte von 1500 - 1600 % der Kontrollen bei Vorbehandlung der Tiere mit Eisen.

Eine um eine Größenordnung verringerte Eisen Dosis (2,5 mg Fe(III)/kg) hat, wenn sie 3 Stunden vor dem  $^{237}\text{Np}$  verabreicht wird, keinen Einfluß auf die Retention des Radionuklides in Skelett und Nieren. Lediglich in der Milz (124 % der Kontrolle) und in der Muskulatur (281 %) ist eine erhöhte Np-Ablagerung feststellbar.

### 3.5. Mobilisierung von Neptunium

Die Höhe der  $^{239}\text{Np}$  Ablagerung in den Organen von Ratten wird durch eine einmalige Verabreichung einer massiven Chelatdosis von 100  $\mu\text{Mol/kg}$ , die 1 Stunde nach der intravenösen Injektion des Radionuklides verabreicht wird, zum Teil erheblich beeinflusst (Tabelle 21).

DTPA (Diäthylentriaminpentaessigsäure) und DFOA (Desferrioxamin-B) haben auf alle untersuchten Organe eine stark mobilisierende, d.h. die Radionuklid-Ausscheidung beschleunigende Wirkung, wobei das DFOA lediglich im Skelett mit 54,8 % der Kontrolle eine niedrigere Np-Retention verursacht als das DTPA mit 65,7 %.

In Leber, Milz, Nieren und Muskulatur ist der zuletzt genannte

Chelatbildner wirkungsvoller.

Den niedrigsten Wert für die Skelettretention findet man nach einer Behandlung der Tiere mit LICAM (39 % der Kontrolle).

Die Beschleunigung der Np-Ausscheidung aus Leber und Milz ist mit 44,2 und 51,5 % der Kontrollwerte ebenfalls deutlich.

In den Nieren und in der Muskulatur findet sich jedoch eine enorme Steigerung der Radionuklid-Aufnahme auf 646 und 411 % der Kontrollwerte.

Die Np-mobilisierende Wirkung des DMPS (Dimercaptopropansulfonat) ist gegenüber der Effektivität der zuvor genannten Chelatbildner unbedeutend.

### 3.6. Langzeit-Toxizität von Neptunium

400 Tage nach der i.v. Injektion von  $^{237}\text{Np}$  war die kumulative Sterblichkeit der inaktiven Kontrolltiere mit 7,5 % (6 Tiere aus 80) erstaunlich hoch gegenüber keinem einzigen Todesfall unter den mit Neptunium behandelten Tieren (Abbildungen 17 und 18). Nach weiteren 100 Tagen verläuft die kumulative Sterblichkeit der aktiven Tiere mit der niedrigeren Np-Dosis (0,2 mg/kg) identisch mit der der Kontrolltiere, wobei sich nach ca. 850 Tagen eine deutlich höhere Lebenserwartung der dieses Alter erreichten Kontrolltiere gegenüber der vergleichbaren aktiven Ratten bemerkbar macht.

Die Tiere mit der injizierten Dosis von 1 mg  $^{237}\text{Np}$ /kg wiesen ab ca. 500 Tagen nach i.v. eine augenfällig höhere Sterblichkeit auf. Mit 650 Tagen lag ihre durchschnittliche Lebenserwartung ca. 12 % unter der der Kontrolltiere und der Tiere mit der niedrigeren Np-Dosis mit ca. 740 Tagen (Tabelle 26).

Es gibt keine signifikante Differenz ( $p = 0,05$ ) in den durchschnittlichen Tiergewichten der untersuchten Gruppen über den

gesamten Versuchszeitraum (Abbildung 19). Die letzten eingezeichneten Punkte der Abbildung 19 stammen von Wägungen weniger z.T. kranker Tiere und sollten deshalb nur am Rande berücksichtigt werden. Die tendentiell höheren Durchschnittsgewichte der Kontrolltiere können durch den bereits bei Versuchsbeginn höheren Wert gegenüber den mit Neptunium behandelten Tieren begründet sein.

Die in allen Gruppen häufigsten Erkrankungen waren Neoplasien der Milchdrüsen, die bei der Ratte in zwei über Brust und Bauch verlaufenden Leisten liegen. Diese Geschwülste der Brustdrüsen waren nach 873 Tagen bei 65 % der Tiere mit der höheren Np-Dosis, bei 54 % der Tiere mit der niedrigeren Np-Dosis und bei 63 % der inaktiven Kontrolltiere gefunden worden. Die gutartigen traten häufiger auf als die bösartigen und entwickelten sich in der Regel mehrfach pro Tier (Tabelle 23).

(Länger als 930 Tage lebten nur 6 Kontrolltiere. Bei 4 von ihnen wurden zusammen 6 subkutane Neoplasien gefunden, von denen keine Diagnose vorliegt.)

Die zweithäufigste Erkrankung waren Adenome und Karzinome der Hypophyse (Tabelle 22), die den Tod der Tiere zur Folge hatten. Auch sie traten in allen 3 Gruppen mit vergleichbarer Häufigkeit von jeweils ca. 50 % bis zum Zeitpunkt 873 Tage nach i.v. auf.

Die in der gleichen Tabelle aufgeführten malignen Knochentumoren überwiegen in der Häufigkeit ihres Auftretens gegenüber der Gruppe mit der niedrigeren Np-Dosis, bei der nur 3 Osteosarkome auftraten und den Kontrolltieren mit 1 Fall. Die sich daraus ergebenden Inzidenzen betragen 36,0 %, 11,1 % und 1,4 % (Tabelle 27).

Die Abbildung 20 zeigt deutlich, daß die kumulative Osteosarkon-Inzidenz linear mit dem Lebensalter der Tiere zunimmt.

Die 4 bei den aktiven Tieren diagnostizierten Plattenepithelkarzinome sind interessanterweise alle vom Unterkiefer im Bereich

der Mundhöhle ausgegangen.

Wegen der großen Bedeutung der vom Skelett ausgehenden, malignen Neoplasien für die Abschätzung des Langzeitrisikos des knochen-suchenden  $\alpha$ -Strahlers  $^{237}\text{Np}$  wurden die einzelnen Diagnosen der Osteosarkomata in Tabelle 24 und die der Plattenepithelkarzinome in Tabelle 25 aufgelistet.



## 4. DISKUSSION

### 4.1. Gastrointestinale Absorption von Neptunium

Ein dominanter Faktor für die Absorption von Neptunium aus dem Darm scheint der Ernährungszustand der Tiere zum Zeitpunkt der Ingestion zu sein. Die Ergebnisse der entsprechenden Versuchsreihen (Wir85) zeigen eine 6-fach höhere Absorption in nüchternen gegenüber satten erwachsenen und jungen Ratten.

Dieses Ergebnis wird bestätigt durch die aus unabhängigen Experimenten erhaltenen Resultaten mit an nüchterne und satte Ratten verabreichtem Np-237 und Np-239 (Su84) und durch von Larsen (La82) veröffentlichte Daten, wonach Np-239, das an nüchterne Mäuse verabreicht wurde zu 0,35 % gegenüber 0,03 % bei den satten absorbiert wurde.

Es ist bemerkenswert, daß bei den erwachsenen nüchternen Tieren die männlichen 0,12 % Np-239 absorbierten; das ist ca. doppelt so viel wie bei den unter vergleichbaren Bedingungen behandelten Weibchen (0,05 % der verabreichten Dosis). Der zuletzt genannte Wert ist der gleiche, den auch andere Autoren nach intragastraler Verabreichung von Np-239 an weibliche Ratten erhielten (Ha82; Su83).

Nach den Ergebnissen von Sullivan u.a. (Su76; Su83) nahm die Retention von Np-237 auf  $\frac{1}{3}$  ab, wenn den Ratten die Aktivität im Alter von 8 Tagen statt zwei Tage nach der Geburt verabreicht wurde. Die Retention von Np-239 in 2 und 9 Tage alten Ratten betrug 1,3 % und 0,9 % der verabreichten Aktivität. Diese Daten wären noch höher, wenn man die über Urin und Faezes ausgeschiedene Np-Aktivität mit berücksichtigen würde.

Bei älteren Ratten (Tabelle 1) findet man eine beträchtlich niedrigere durchschnittliche intestinale Absorption von Np-239. Es gibt keinen Unterschied zwischen Tieren die 4 Wochen oder 6

bis 7 Wochen alt sind. Der Absorptionsmechanismus der in unseren Versuchen verwendeten jungen Tiere ist demnach nicht vergleichbar mit dem von 1 Woche alten und noch säugenden Tieren, wie sie Sullivan untersuchte, sondern eher mit dem von erwachsenen Ratten. Diese Aussage wird gestützt durch das ähnliche Verhalten von Pu, dessen Absorptionswerte schon bei 33 Tagen alten Tieren mit denen von erwachsenen vergleichbar sind (Ba58).

Sullivan veröffentlichte ausführliche Daten über den Einfluß der Np-Masse auf die gastrointestinale Absorption nach Verabreichung als Nitrat (Su83) und Citrat (Su85). 5 bis 43 mg Np-237 pro kg Körpergewicht als Nitrat verabreicht hatte Absorptionswerte von 0,1 % bis 2,7 % der verabreichten Dosis zur Folge. Eigene Versuche, in denen Ratten 1 und 10 mg Np-237/kg Körpergewicht verabreicht wurden, führten zu Absorptionen von 0,23 und 0,26 %. Diese Werte sind vergleichbar mit denen von Harrison u.a. (Ha82a) für 2,5 mg Np-237/kg (0,26 %) und von Sullivan u.a. (Su83) für 5 und 10 mg Np-237/kg (0,1 % und 0,2 %).

Auffällig hoch sind die ebenfalls von Sullivan (Su83) berichteten Werte nach Verabreichung von 22 mg und 43 mg Np-237/kg mit 1,5 % und 2,7 %. In einer späteren Veröffentlichung (Su85) stellte dieser Autor weiterhin fest, daß es keinen Unterschied in der Absorption gab nach Verabreichung von ca. 15 mg Np-237/kg als Nitrat oder als Citrat. In einer anderen Versuchsreihe zeigt sich, daß Np-237(V) als Citrat in den Dosen 6,2 bis 52,7 mg/kg verabreicht relativ niedrige Absorptionswerte von 0,04 % bis 0,3 % der Dosis zur Folge hatte. Diese niedrigen Werte wurden möglicherweise verursacht, durch die Oxidation von Np(V) zu Np(IV) durch das Citrat-Medium oder den Inhalt des Gastrointestinal-Traktes.

In keiner Veröffentlichung ließen sich Daten über den Effekt der Salpetersäure-Konzentration auf die Absorption von Neptunium finden. Aus Tabelle 2 ist klar ersichtlich, daß die gesamte mittlere Absorption bei 34 erwachsenen männlichen Ratten in dem weiten Bereich der  $H^+$ -Konzentration von  $10^{-1}$  bis  $10^{-7}$  Mol/l

0,12 % der verabreichten Np-239 Dosis betrug. Dieser Wert ist identisch mit dem nach Verabreichung einer Lösung mit pH 1 erhaltenen. Demzufolge gibt es keinen Zusammenhang zwischen der Absorption von Neptunium und der Säurestärke in dem untersuchten Bereich.

Disproportionierung des Np(V), die durch anschließende Komplexbildung wesentlich gefördert wird, kommt nur bei höheren Säurekonzentrationen vor, während es nur eine geringe Tendenz zur Hydrolyse des Neptuniums in Lösungen unter pH 8 gibt (Bu74).

In der Tabelle 1 ist die Streuung der Absorptions-Werte aufgeführt, woraus ersichtlich ist, daß in einigen nüchternen Tieren eine relativ hohe Absorption gefunden wurde. Im Gegensatz dazu kam es zu nur geringen Streuungen bei satten Tieren.

Demnach ist die beobachtete große Variation der Absorptionswerte bei einem Teil der Tiere nicht auf methodische Fehler zurückzuführen, da sowohl bei nüchternen wie bei satten Tieren die Absorption mit der gleichen Methode untersucht wurde.

Möglicherweise wäre die Streuung geringer gewesen, wenn die Ratten nach der Radionuklid-Injektion nicht nur für 30 Minuten sondern für 2 - 4 Stunden vom Futter ferngehalten worden wären, was die Gewißheit erbracht hätte, daß sich nicht Teile der verabreichten Aktivität mit Nahrungsbestandteilen im Magen vermischt haben.

Ein weiterer Grund für die erhöhte Absorption von Neptunium in nüchternen Ratten könnte in Beschädigungen der Magen- oder Darmschleimhaut durch die relativ hohe Konzentration der verabreichten  $\text{HNO}_3$ -Lösung liegen. Dies scheint jedoch unwahrscheinlich zu sein, da in einem separaten Versuch kein Effekt des pH-Wertes der  $^{239}\text{Np}$ -Lösung auf die Absorption der Aktivität festzustellen war.

Unbeabsichtigte Injektionen von Teilen der radioaktiven Lösungen in die Lunge konnten die Absorptionswerte nicht beeinflussen, da dieses Organ in jedem Eizelfall gemessen wurde und Werte von den

Tieren, in deren Lunge sich Radioaktivität nachweisen ließ, nicht berücksichtigt wurden.

Um einen Beitrag äußerer Kontamination zu den gewonnenen Absorptionswerten zu vermeiden, wurden die Haut (einschließlich Schwanz) und die Pfoten sorgfältig entfernt und gemessen, was auch mit dem Gastrointestinal-Trakt geschah.

Die Möglichkeit, daß die während der Versuchsdauer über den Urin ausgeschiedene Np-Fraktion durch fäkale Kontamination zu hoch bewertet worden wäre, wurde dadurch ausgeschlossen, daß die Ausscheidung unter Benutzung der Daten über die Verteilung nach intravenöser Injektion (Tabelle 5) geschätzt wurde.

Diese Methode verwendeten Stather u.a. (Stat79) für die Abschätzung der gastrointestinalen Absorption von Plutonium und Americium in Hamstern aus den Retentionswerten. Genauso verfahren Harrison und Stather (Har81) für Protactinium, Uran und Neptunium.

Ein Nachteil dieser Methode ist das Erfordernis der Annahme, daß Aktiniden, die intravenös in die Blutbahn injiziert werden, sich dort genauso verhalten und verteilen, wie solche, die über den Gastrointestinal-Trakt absorbiert werden.

Die aus dieser Annahme entstehende Ungewißheit wurde in einer Korrespondenz zwischen Harrison und Stather (Ha82b) und Sullivan (Su82) ausführlich diskutiert.

Eine Berücksichtigung eigener Erfahrungen, die die Schwierigkeiten der Messung der Np-Ausscheidung über den Urin betreffen, führt in dieser Frage zu einer Übereinstimmung mit der Behauptung von Harrison und Stather, daß es die zuverlässigere Methode ist, die gastrointestinale Absorption aus Retentions-Werten zu schätzen, als die gesamte Absorption direkt zu messen. Im Unterschied zu Harrison und Stather wurden in den hier durchgeführten Versuchen jedoch keine Teile des Restkörpers verworfen.

Für die Bestimmung der nach Ingestion von Aktiniden durch die Darmwand in den Körper aufgenommenen Fraktion ist es nicht von grundlegender Wichtigkeit, ob die während der Versuchsdauer über den Urin ausgeschiedene Fraktion 40, 50 oder 60 % der gesamten absorbierten Aktivität beträgt. Solche Ungenauigkeiten würden

Abweichungen vom geschätzten Absorptionswert von nur ca. 10 % zur Folge haben.

Tatsächlich bewegt sich die durch Sullivan (Su83) gemessene Urin-Fraktion von 25 % der Retention bei Np-239 bis 100 % bei Np-235 und 50 - 57 % bei  $^{237}\text{Np}$ -Nitrat. Wenn man die Standardabweichungen dieser Werte berücksichtigt, die bei den niedrigeren verabreichten Np-Massen größer sind, stellt man eine Übereinstimmung mit den von Metevier (Me83) präsentierten Daten fest, der 40 %, 80 % und 40 % der im Körper zurückgehaltenen Aktivität in den Urin-Frak-tionen von männlichen Ratten gefunden hat. Die verabreichten Dosen betragen 0,4 ng, 1,9 µg und 2 mg Neptunium pro kg Körper-gewicht.

Die obigen Werte stimmen ebenfalls überein mit den Schätzwerten für die Exkretion von 40 % des Retentionswertes bei  $^{239}\text{Np}$ -Nitrat und 60 % bei  $^{237}\text{Np}$ -Nitrat, die von Harrison (Ha82a) benutzt wurden.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen scheint der den Ergeb-nissen dieser Arbeit zugrundeliegende Schätzwert für die während der Versuchsdauer ausgeschiedene Neptunium Fraktion von 50 % der gemessenen Retention, angemessen zu sein.

Ein Vergleich des biologischen Verhaltens von Pu-238 und Np-239 (Tabelle 3) zeigt, daß für beide Radionuklide die Summe der nach Absorption durch die Darmwand in Skelett, Leber und Nieren ge-fundenen Fraktionen statistisch gleich sind. Das gleiche gilt für die einzelnen Retentionswerte von Skelett und Nieren, obwohl die verabreichte Masse an Plutonium wesentlich höher war als die des Neptunium.

Die nach intravenöser Injektion gefundene Retention von Pu-238 in den untersuchten Organen war jedoch signifikant niedriger als die von Np-239. Es wurde demnach nach der oralen Verabreichung der Radionuklide eine etwas höhere Fraktion an Pu im Körper zurückbehalten als Np. Dieser Schluß wird durch die Pu:Np-Verhältnisse in den Femora und Lebern nach i.v. und oraler Injektion gestützt (Tabelle 4): Nach oraler Verabreichung der

Radionuklide ist dieses Verhältnis in den Femora etwas höher als nach i.v. Injektion und auch das Pu:Np-Verhältnis in der Leber hat sich analog signifikant verändert. Sämtliche vorliegenden Ergebnisse sprechen für den von Sullivan (Su83) gemachten Vorschlag, daß der von der ICRP empfohlene  $f_1$ -Faktor für lösliche Np-Verbindungen gesenkt werden sollte, und zwar um ungefähr den Faktor 10. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, daß in bestimmten Ausnahmesituationen der Ernährungszustand oder ein nicht bekannter anderer Parameter die Absorption über den Faktor  $10^{-3}$  anwachsen lassen könnte.

Diese Meinung ist sowohl von den in Tabelle 1 gezeigten Durchschnittswerten für die gastrointestinale Absorption wie auch von deren weiten Streuung bei nüchternen Tieren abgeleitet.

Andererseits geben die Experimente mit gleichzeitiger Applikation von Pu und Np einen Hinweis darauf, daß für lösliche Pu-Verbindungen der gegengwärtige  $f_1$ -Wert um einen ähnlichen Faktor angehoben werden sollte.

Dieser Vorschlag liegt auf der Linie neuerer Überlegungen, die auf Zusammenstellungen anderer veröffentlichter Daten zurückzuführen sind (Bh81; WHO82; Ta84).

#### **4.2. Langzeit-Ganzkörperretention von Neptunium**

In keiner bisher veröffentlichten Studie wurde die Ganzkörperretention von intravenös injiziertem Neptunium über einen so langen Zeitraum verfolgt, wie in der hier vorliegenden.

Ein Grund dafür liegt wohl in dem Konflikt, daß es einerseits erforderlich ist den Versuchstieren relativ hohe Np-237 Dosen zu applizieren um nach längerer Zeit noch statistisch sichere Aktivitätsmessungen durchführen zu können, andererseits limitiert

die hohe chemische Toxizität die injizierbare Masse des Radionuklides.

Wie aus der Abbildung 1 ersichtlich, erfolgt unmittelbar nach der Radionuklid-Inkorporation bei erwachsenen Tieren eine rasche Ausscheidung aus dem Körper, die sich so schnell verlangsamt, daß sich selbst nach 700 Tagen, also am Ende der Lebensspanne der Tiere, noch 30 % der ursprünglich in den Körper gelangten Aktivität dort messen lassen (Tabelle 7). Zu diesem späten Zeitpunkt ist praktisch alle im Körper vorhandene Aktivität im Skelett lokalisiert. Die Retention von Neptunium in Leber und Nieren ist schon nach 1 Monat gegenüber der Skelettablagerung vernachlässigbar.

Aus Tabelle 6 geht klar hervor, daß bei den zum Zeitpunkt der Radionuklid-Injektion erwachsenen Ratten (1 und 0,2 mg Np/kg) die initial ausgeschiedene "schnelle" Fraktion (A) ca. 40 % der verabreichten Np-Dosis ausmacht und daß diese Fraktionen mit einer biologischen Halbwertszeit von ca. 0,5 Tagen ausgeschieden wird. Letzteres bedeutet, daß diese Fraktion nach knapp einer Woche (10 Halbwertszeiten) praktisch vollständig ausgeschieden ist.

Eine zweite "mittelschnelle" Fraktion (B) von ca. 20 % der verabreichten Dosis wird mit einer biologischen Halbwertszeit von ca. 1 Monat ausgeschieden und ist demnach ca. 10 Monate nach der Radionuklid-Inkorporation vollständig aus dem Körper eliminiert. Die Halbwertszeiten aller Fraktionen B sind für die erwachsenen Tiere statistisch nicht verschieden ( $p = 0,05$ ).

Die Restfraktion (C) mit wieder ca. 40 % der Dosis wird nur sehr langsam ausgeschieden. Bei den erwachsenen Tieren mit der höheren Np-Dosis (1 mg/kg) beträgt die biologische Halbwertszeit 4 bis 5 Jahre, bei den Tieren mit der niedrigeren Dosis ca. 10 Jahre. In beiden Fällen ist die Halbwertszeit der "langsamen" Fraktion C, von der man annehmen kann, daß sie die Verlustrate des im Knochen eingelagerten Np anzeigt, deutlich länger als die zu erwartende Lebensspanne der Tiere.

Die zum Zeitpunkt der Radionuklid-Inkorporation jungen Tiere (4 Wochen) unterscheiden sich in der Ganzkörper-Retention insbesondere durch die initial relativ langsame Neptunium-Ausscheidung (Abbildung 1). Dies könnte in Zusammenhang stehen, mit dem bei jungen Ratten wesentlich größeren Verhältnis Knochenoberfläche/Knochenvolumen gegenüber älteren Ratten (So85a), wodurch die Deposition des oberflächensuchenden Neptuniums wahrscheinlich erheblich schneller erfolgen kann.

Die "schnelle" Fraktion A repräsentiert bei diesen Tieren nur ca. 15 % der Dosis und wird mit einer gegenüber den erwachsenen ca. 10 mal längeren biologischen Halbwertszeit ausgeschieden (Tabelle 6).

Die gegenüber den erwachsenen Tieren initial verminderte Ausscheidung von 25 % der Dosis verteilt sich zu etwa gleichen Teilen auf die "mittelschnelle" Fraktion B und die "langsame" Fraktion C, wobei die Ausscheidungsdynamik dieser zuletzt genannten Fraktionen mit den entsprechenden bei den erwachsenen Tieren vergleichbar sind. In der Tabelle 7 und Abbildung 1 spiegelt sich dieser Sachverhalt wieder. Es finden sich 7 Tage nach i.v. eine um ca. 25 % der Dosis höhere Np-Ablagerung im Skelett der jungen Tiere (Tabelle 7) und nach 700 Tagen eine ca. 13 % höhere Ganzkörperretention als bei den erwachsenen (Abbildung 1).

Den in der Literatur zu findenden Daten liegen kürzere Beobachtungszeiträume zugrunde. Sie sind im Vergleich zu den von uns gefundenen alle niedriger und differieren untereinander stark. So fanden Kreslov und Libinzon (Kr66) nach Injektion von 8,5 mg  $^{237}\text{Np}/\text{kg}$  in männliche oder weibliche Wistar Ratten eine biologische Halbwertszeit für die Ausscheidung aus dem Skelett von 82,5 Tagen. In dieser Studie starben 50 % der Tiere innerhalb von 7 Tagen und in den Überlebenden nahm die Retention im Skelett exponentiell ab, um nach 6 Monaten den Wert von 10 % der injizierten Dosis zu erreichen.

In einer anderen Studie, in der Levdik u.a. (Lev71a) 7,5 mg  $^{237}\text{Np}$ -Nitrat/kg injizierten, überlebten 83 % der Wistar Ratten mehr als



25 Tage. Im Skelett dieser Tiere zeigte sich während der ersten 6 Monate nur eine leichte Abnahme des  $^{237}\text{Np}$ -Gehaltes. Nach 1 Jahr war die Skelett-Retention jedoch steil auf nur 11 % der injizierten Dosis abgefallen.

Die in diesen beiden russischen Studien verabreichten Np-Dosen liegen wesentlich höher als die in der vorliegenden Arbeit verwendeten. Es liegt nahe, daß bei den hohen Dosen die sehr schnelle Ausscheidung des Np aus dem Skelett auf die chemische oder die Radio-Toxizität des Nuklides zurückzuführen ist.

Ballou (Ba64), der Versuche mit weiblichen Sprague-Dawley Ratten machte, beobachtete nach Injektion von 9,8 mg  $^{237}\text{Np}$ -Citrat/kg im Zeitraum von 216 Tagen keinen Verlust von Radioaktivität aus dem Femur.

32 Tage nach Inhalation von ca. 0,02 mg  $^{237}\text{Np}$ -Nitrat/kg durch Wistar Ratten (Ly72) waren mehr als 65 % der inhalierten Dosis im Knochen lokalisiert. Nach 512 Tagen hatte die Skelett-Fraktion auf 40 % abgenommen. Die biologische Halbwertszeit für die Ausscheidung von Neptunium aus dem Skelett wurde mit 840 Tagen berechnet. Diese relativ kurze Halbwertszeit ist erklärbar durch die vereinfachte Annahme des Autors, daß der Retention des über die Lunge in das Skelett gelangte Np die Gesetze einer einfachen Exponentiellen zugrunde liegen. Darüber hinaus ist der Beobachtungszeitraum kürzer als in der vorliegenden Studie und die Zahl der Meßpunkte im vergleichbaren Zeitintervall wesentlich geringer. Eine Überprüfung der angegebenen Halbwertszeit von 840 Tagen ergab, daß diese zu hoch berechnet wurde. Sie dürfte max. 730 Tage betragen.

Die aus der vorliegenden Studie hervorgegangenen biologischen Halbwertszeiten für inkorporiertes  $^{237}\text{Np}$  passen zwanglos zu denen, die Taylor (Ta83) für 4 andere stark radiotoxische Knochensucher veröffentlichte, das sind:  $^{226}\text{Ra}$  (2490 Tage),  $^{239}\text{Pu}$  (1320 Tage),  $^{241}\text{Am}$  (1600 Tage) und  $^{244}\text{Cm}$  (1730 Tage).

Diese langen Halbwertszeiten beschreiben die Freisetzung der Radionuklide aus dem Skelett. Sie sind von der Dynamik des Knochen-

umbaues abhängig, der ständig an ca. 10 % der Knochenoberfläche vonstatten geht. Die durch die abbauende Tätigkeit der Osteoklasten aus der Knochenmatrix in die Blutbahn freigesetzte Aktivität wird im Zuge der zur gleichen Zeit, aber an einer anderen Stelle durch die Osteoblasten erfolgenden Knochenneubildung größtenteils wieder im Skelett fixiert.

#### 4.3. Verteilung von $^{237}\text{Np}$ auf verschiedene Körperkompartimente

##### 4.3.1. Organverteilung nach intravenöser Verabfolgung in Abhängigkeit von der chemischen Form, dem Geschlecht und der Zeit

Es ist anhand der vorliegenden Daten klar erkennbar, daß die Hauptablagerungsorte des Neptuniums sowohl nach Verabreichung als Nitrat an männliche (Tabelle 8) wie weibliche Ratten (Tabelle 9) und als Citrat (Tabelle 10) für frühe Zeitpunkte nach der Radionuklid-Inkorporation das Skelett und in geringerem Maße die Leber und die Nieren sind. Das Neptunium ist bezüglich diesen Verhaltens vergleichbar mit dem von anderen Aktiniden wie Thorium (Pet82), Uran (L178; Pr82), Plutonium (So83) und Americium (Pr83). Zu späten Zeitpunkten nach der Nuklid-Verabreichung ist das Skelett als Ablagerungsort dominierend.

Das Neptunium kann demnach - wie die meisten anderen Aktiniden auch - als osteotropes oder knochensuchendes Schwermetall bezeichnet werden.

Die hohe Nuklid-Ablagerung im Skelett der männlichen Ratten mit 72 % der Dosis nach 1 Tag ist erklärbar mit der Tatsache, daß diese Tiere zum Zeitpunkt der Injektion sich noch in vollem Wachstum befanden. Es beträgt z.B. die mittlere Zuwachsrate des Femurschaftes für männliche Ratten im Alter von 50 Tagen 18  $\mu\text{m}/\text{d}$  (So85b), während dieser Wert für gleichalte Weibchen bei nur 8,2  $\mu\text{m}/\text{d}$  liegt (So85a). Ihr Gewicht nahm im Versuchszeitraum von 28 Tagen um 65 % zu, während die Gewichtszunahme der weiblichen Tiere im gleichen Zeitraum nur 10 % betrug. Da sich die männlichen und weiblichen Versuchstiere in unterschiedlichen Wachstumsphasen befanden, kann man davon ausgehen, daß auch die Umbaudynamik im Skelett verschieden war. Damit erklärt sich der Unterschied in der Retentionsdynamik der beiden Geschlechter. So entsteht im Skelett der weiblichen Tiere während

56 Tagen nach der Injektion kein Aktivitätsverlust, während bei den männlichen Tieren der Neptunium-Gehalt in den Knochen schon nach 28 Tagen um ca. 20 % abgenommen hat.

Es ist ein bemerkenswertes Phänomen, daß unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführte Versuche signifikant verschiedene Retentionswerte für Skelett, Leber und auch andere Organe zur Folge haben können (Tabelle 9). Weit streuende Werte finden sich im Skelett von weiblichen Ratten 7 Tage nach intravenöser Injektion von Neptunium-Nitrat mit 36 % und 60 % der Dosis und 1 Tag nach i.v. in der Leber (5,7 % und 9,3 %). Dieses Phänomen tritt auch bei den mit masselosem Np-239 durchgeführten Versuchen auf (siehe Abschnitt 4.4.1.).

Eine Ursache dafür ist sehr wahrscheinlich in den veränderlichen Oxidationsstufen des Neptuniums zu finden. Je nach Art der Herstellung und des Lösungsmittels kann das Neptunium als zweifach positiv geladenes Np(VI), als einfach positiv geladenes Np(V) oder als vierfach positiv geladenes Np(IV) vorliegen. Wurde eine salpetersaure Np-Stammlösung zur Herstellung der Injektionslösung evaporiert, so liegt das Np in der fertigen Lösung als Np(VI) vor. Bei längerem Aufenthalt in normaltemperierter  $\text{HNO}_3$  geht das Np in den 5-wertigen Zustand über.

Das Np(V) zeigt eine deutlich ausgeprägte Tendenz zur Disproportionierung, die verstärkt wird durch einen steigenden  $\text{H}^+$ -Gehalt der Lösung und durch die Anwesenheit von komplexbildenden Anionen (Ke71). Es können demnach Teile des gelösten Radionuklides auch in seiner 4-wertigen Oxidationsstufe vorliegen.

Spektrophotometrische Untersuchungen über den Einfluß von Citrat auf die Oxidations-Stufe von Np zeigen, daß ursprünglich zu 100 % in der Wertigkeit +5 vorliegendes Np nach 1 Stunde Inkubation in 5 %iger Citrat-Lösung in Abwesenheit von Licht zu 20 % in die Wertigkeitsstufe +4 überging. Nach 7 Stunden war der doppelte Anteil reduziert (Su85). Diese Reduktion wird durch die Anwesenheit von Licht beschleunigt, was bedeutet, daß in Np-Citrat Injektions-Lösungen je nach deren Alter und Belichtung unter-

schiedlich große Anteile an Np(IV) enthalten sind. Das Np(IV) hat die unangenehme Eigenschaft, daß es bereits bei pH 1 zu hydrolysieren beginnt (Su59) und bei pH 3,1 die Ausfällung von Np-Hydroxyd erfolgt (Mik73).

Vielfältig wie die möglichen Mischungen von Wertigkeitsstufen des Neptuniums sind auch die Angaben über die Organretention dieses Radionuklides in der Literatur.

Moskalev Y. (Mos73) veröffentlichte Daten über die Organverteilung von  $^{237}\text{Np}$ -Nitrat und -Citrat, denen zu entnehmen ist, daß es einen großen Unterschied in der Verteilung von Np(V)-Citrat und Np(IV)-Citrat im Körper der Ratte gibt. Von dem 5-wertigen Np konnten im Skelett nach 1 Tag 61 % der Dosis und nach 1 Monat 67 % gefunden werden. In der Leber waren es zu den vergleichbaren Zeitpunkten 9,6 % und 3,6 %. Das 4-wertige Np wurde zu einem wesentlich kleineren Teil im Skelett abgelagert (22 % und 44 % der Dosis bei den entsprechenden Zeitpunkten), dafür war die Retention in der Leber enorm hoch (54 % und 22 %). Die hohe Retention des 4-wertigen Np in der Leber ist ein sicherer Hinweis darauf, daß das Radionuklid in der Citrat-Injektionslösung mit pH 3 bereits hydrolysiert war. Moskalev nannte das 5-wertige Np den "Skelett-Typ" und das 4-wertige den "Leber-Typ". Das 6-wertige solle sich ähnlich, jedoch nicht so ausgeprägt wie der "Skelett-Typ" verhalten.

Die Retentionswerte des Np(V)-Nitrat (pH 3) für das Skelett sind mit denen des Np(V)-Citrat vergleichbar. Die relativ hohe Skelett-Ablagerung läßt darauf schließen, daß die Daten von männlichen Ratten stammen (der Autor hat das Geschlecht seiner Versuchstiere nicht angegeben).

Die Erkenntnis, daß es keinen Unterschied in der Skelettablagerung bei Verwendung von Np-Nitrat oder Citrat gibt, ist auch den in Tabelle 9 und Tabelle 10 der vorliegenden Arbeit gezeigten Daten entnehmbar. Diese stammen jedoch von weiblichen Ratten, weshalb sich die Skelett-Retention auf einem wesentlich niedrigeren Niveau befindet.

Die von Levdik u.a. (Lev71b) gewonnenen und von Moskalev (Mos79) präsentierten Daten zur Verteilung von Np(V)-Nitrat (pH 2), mit denen der Einfluß des pH-Wertes gezeigt werden soll, differieren sehr stark von Moskalevs Daten (Mos73; Mos79), die dieser nach Verabreichung der gleichen Lösung jedoch mit pH 3 erhielt. Levdihs Ergebnisse können jedoch nicht zum Vergleich herangezogen werden, weil den in seinen Versuchen verwendeten Wistar Ratten toxische Np-Dosen von 7,1 mg/kg injiziert wurden.

Eine von Ballou (Ba62) durchgeführte vorläufige Untersuchung zur Verteilung von Np-237 (ca. 4 mg/kg als Citrat, weibliche Sprague-Dawley Ratten) ergab eine Skelettablagerung von ca. 25 % der injizierten Dosis vom 1. bis zum 21. Tag nach Versuchsbeginn. Die Np-Retention in der Leber ist mit 16 % der Dosis 1 Tag nach i.v. relativ hoch. Sie ist erst nach 1 Woche auf 10 % abgesunken. Auch bei diesen Daten von Ballou ist zu berücksichtigen, daß ihnen im toxischen Bereich liegende Np-Dosen zugrunde liegen.

1 Tag nach i.v. Injektion von nicht-toxischen  $^{237}\text{Np}$ -Dosen von 0,4 mg/kg als Nitrat fand Morin M. (Mor73) sowohl bei pH 1,5 wie bei pH 7,5 ca. 40 % der Aktivität im Skelett der Sprague-Dawley Ratten. Diese Werte stimmen gut mit denen für weibliche Ratten aus der vorliegenden Arbeit überein.

Die Vorgänge für die Ablagerung von Np in den Nieren scheinen gegenüber Veränderungen von Versuchsparametern unempfindlich zu sein. Wie aus den Tabellen 8 bis 10 ersichtlich ist, beträgt die Np-Retention 1 Tag nach i.v. bei beiden Geschlechtern, sowie nach Verabreichung der Nitrat- wie der Citrat-Form des Np ca. 3 % der Dosis. Den gleichen Wert fand Morin (Mor73) sowohl für pH 1,5 wie pH 7,5.

Bei den mit toxischen  $^{237}\text{Np}$ -Dosen durchgeführten Versuchen liegt der vergleichbare Retentionswert zwischen 2 % der injizierten Aktivität (Ba62) und 5 % (Mos73; Mos79).

#### 4.3.2. Verteilung von $^{237}\text{Np}$ nach intramuskulärer Verabreichung

Die intramuskuläre Injektion entspricht der Simulation einer Inkorporation von Radionukliden durch die verletzte Haut und Muskulatur. Von entscheidender Bedeutung für die Mobilisierung von Radionukliden aus dem Wunddepot ist die Löslichkeit ihrer Verbindung im biologischen Milieu, die auch als "biologische Löslichkeit" bezeichnet wird.

Im Falle gut löslicher Verbindungen, wozu z.B. die Citratkomplexe zählen, werden die Radionuklide rasch aus dem Kontaminationsort resorbiert um über das Blut im Skelett, Leber, Nieren und die anderen Organe zu gelangen. Die biologisch schwer löslichen Verbindungen bleiben am Kontaminationsort liegen; hierzu zählen vor allem die Oxide.

Wie in Tabelle 11 gezeigt, wird bei gleicher injizierter Np-Masse (0,4 mg/kg) das in Citratform verabreichte Np um eine ca. 20 % der ursprünglichen Dosis höhere Fraktion aus dem Wunddepot resorbiert wie nach Applikation des Np in Nitratform, von dem im Versuchszeitraum von 7 Tagen ca. 30 % aus dem Injektionsort mobilisiert wurden. Von diesen 30 % wurden lediglich etwas mehr als 5 % ausgeschieden, der Rest führte in den Organen zu relativ hohen Retentionswerten, wenn man diese in % der resorbierten Fraktion ausdrückt, welche sind: 63 % im Skelett, 9,5 % in der Leber und 3,0 % in den Nieren.

Von den 50 %, die bei dem in Citratform verabreichten Np resorbiert wurden, wurde beinahe die Hälfte ausgeschieden. Demzufolge waren die Retentionswerte mit 44 % der resorbierten Np-Dosis im Skelett, 6,7 % in der Leber und 2,3 % in den Nieren relativ niedrig.

Man kann aus diesem Vergleich ableiten, daß das langsamer resorbierte Np-Nitrat, das eine niedrigere Plasmakonzentration verursacht als das schneller resorbierte Np-Citrat, zu einem

geringeren Teil ausgeschieden und demzufolge verstärkt in den Organen, insbesondere im Skelett, abgelagert wird.

Eine Erhöhung der als Nitrat injizierten Np-Dosis um das doppelte auf 0,8 mg/kg hat eine Vergrößerung der resorbierten Fraktion von 30 % der injizierten Dosis auf 50 % zur Folge. Da sich auch die Ausscheidung der Aktivität erhöht, resultieren relativ niedrige Ablagerungen in den Organen (34 % der resorbierten Dosis im Skelett, 4,2 % in der Leber und 1,8 % in den Nieren). Ob und in welchem Maße dieser Masseneffekt durch die komplizierten Wertigkeitsverhältnisse beeinflusst wird, bleibt offen.

In einer Veröffentlichung von Morin M. (Mor73), in der Daten über die Verteilung von i.m. injiziertem Np-Nitrat (0,4 mg/kg) angegeben sind, findet man, daß die resorbierte Fraktion nach 7 Tagen ca. 50 % der Dosis beträgt. Dieser Wert entspricht den in der vorliegenden Arbeit gefundenen für Np-Citrat und für die höhere Np-Dosis von 0,8 mg/kg.

In Morins Versuch betrug die Ausscheidung ca. 18 % der injizierten Dosis, während der entsprechende Wert, der der Tabelle 13 entnehmbar ist, nur ca. 6 % ausmacht. Wie es zu erwarten ist, liegen die Retentionswerte für die Organe mit 51 % der resorbierten Dosis für das Skelett, 3,6 % für die Leber und 2,1 % für die Nieren niedrig im Vergleich zu den in dieser Arbeit präsentierten.

Nenot J. (Ne72) fand nach Injektion von ca. 0,6 mg  $^{237}\text{Np}$ -Nitrat pro kg nach 7 Tagen eine Fraktion von 20 % der injizierten Dosis und 45 % der resorbierten Dosis in den Knochen, bei einer über den Urin ausgeschiedenen Fraktion von 16 % der injizierten Dosis. Diese Werte stimmen sehr gut mit den in der Tabelle 13 gezeigten Daten für die Verteilung von Np-Citrat überein.



#### 4.3.3. Verteilung nach intratrachealer Verabreichung

Die intratracheale Applikation ist zwar kein adäquates Modell für die Verhältnisse nach Inhalation, dennoch erlauben Ergebnisse derartiger Versuche gewisse Rückschlüsse auf die Resorptionsgeschwindigkeit, mit der ein Radionuklid aus der Lunge aufgenommen wird.

Die am häufigsten auftretenden Schäden nach intratrachealer Verabreichung von Np-Nitrat und -Oxalat waren nach Untersuchungen von Levdik T. (Lev72) die Entwicklung von Pneumosklerosen und malignen Lungentumoren mit einer Inzidenz von 37 bis 11 % bei kumulativen Lungendosen von 32 bis 0,05 Gray. Als Folge des aus der Lunge resorbierten und im Skelett abgelagerten Np entstanden Knochentumoren mit einer Inzidenz von 25 bis 5 % bei Skelettdosen von 4 bis 0,04 Gray.

Interessant ist dabei die Beobachtung, daß die Osteosarkom-Inzidenz nach intratrachealer Verabreichung von Np-237 nur etwa halb so hoch war wie nach intravenöser Injektion vergleichbarer Aktivitäten.

Die Resorption von intratracheal injiziertem <sup>237</sup>Np-Nitrat aus der Lunge ist bereits nach 7 Tagen beinahe vollständig abgelaufen (Tabelle 12). Im Skelett sind zu diesem Zeitpunkt 12 % der injizierten Dosis und in der Leber knapp 2 % zu finden. Diese niedrigen Retentionswerte weisen darauf hin, daß ein beträchtlicher Anteil der ursprünglich die Lunge belastenden Aktivität mit Hilfe des Flimmerepithels über die Trachea in den Oesophagus gelangte und mit den Faeces ausgeschieden wurde.

Die hohe Ablagerung von ca. 20 % des injizierten <sup>237</sup>Np-Citrat läßt vermuten, daß das Radionuklid in diesem Medium als Hydrolysepolymer vorlag.

Wie der Vergleich der gemeinsam applizierten Radionuklide Np-239

und Pu-238 zeigt, ist die Retention des als Citrat vorliegenden masselosen Np-239 ca. 4 mal geringer als die des Np-237. Für die Höhe der Retention scheint demnach nicht nur die Art der Verbindung, sondern wesentlich die Radionuklid-Masse verantwortlich zu sein. Die Löslichkeit der als Citratkomplex vorliegenden Nuklide Np-237, Np-239 und Pu-238 nimmt dabei mit sinkender Nuklid-Konzentration ab, während diese Tendenz nach Injektion der Isotope in Nitratform umgekehrt ist.

Die in der Literatur zu findenden Daten weisen auf eine erheblich längere Verweilzeit der Aktivität hin. Moskalev Y. (Mos72a) fand 1 Tag nach Verabreichung von 14 mg  $^{237}\text{Np}$ /kg als Citrat 80 % und nach 32 Tagen noch 58,6 % des Np in der Lunge. Die Lungenclearance wird mit einer zweigliedrigen Exponentialfunktion beschrieben. 31 % werden mit einer biologischen Halbwertszeit von 4 Tagen und 69 % mit 133 Tagen ausgeschieden.

Die Mikroverteilung von Np-237 in der Lunge wurde von dem bereits erwähnten Autor Levdik T. u.a. (Lev72) untersucht.

Nach Applikation als Nitrat zeigt das Np zunächst eine diffuse Verteilung und bildet ab dem 7. Tag vorwiegend Aggregate aus sich abschuppenden Zellen im Alveolarlumen und weniger häufig im Lungenepithel. Diese Aggregate sind mit Makrophagen in der Alveolarwand assoziiert. Am 7. Tag nach der Injektion war eine Anhäufung von Np in den peribronchialen und perivascularen Bereichen erkennbar, was auf eine Elimination aus der Lunge hinweist. Nach 6 bis 12 Monaten fand sich eine Akkumulation der Aktivität im lymphatischen Gewebe der Lunge und in regionalen Lymphknoten.

#### 4.3.4. Verteilung in den Knochen

Chemisch nicht-toxische  $^{237}\text{Np}$ -Dosen, die den vorliegenden Daten zugrunde liegen, verursachen bei den Versuchstieren keine akuten Organschädigungen. Aufgrund der langen Verweilzeit des Np in den Knochen (siehe Abschnitt 4.2. Ganzkörperretention) muß jedoch damit gerechnet werden, daß eventuelle Spätschäden sich am Skelett manifestieren können.

Da es ein wesentlicher Punkt dieser Arbeit ist, Auskunft über Langzeitfolgen niedriger Np-Dosen und deren möglichen Ursachen zu geben, wurde die Verteilung des Np in den Knochen besonders detailliert untersucht.

Aus rein arbeitstechnischen Gesichtspunkten wurde zunächst ein Skelettfaktor bestimmt indem das Verhältnis der schon in Tabelle 7 aufgeführten Retentionswerte für das Skelett durch den für 1 Femur gefundenen Retentionswert geteilt wurde (Tabelle 13). Die Faktoren 23 für junge Ratten und 24 für erwachsene liegen hoch im Vergleich zu den Skelettfaktoren für weibliche Ratten von Thorium (18; Pet82), Protactinium (21,5; eigenes Ergebnis aus Untersuchung von 14 ganzen Skeletten) und Plutonium (20; So84a), während die Faktoren für Uran (25; So84a) und Americium (25; So84a) vergleichbar hoch sind.

Wie sich die Np-Aktivität auf die einzelnen Knochen verteilt wird für den Zeitpunkt 7 Tage nach i.v. in Tabelle 14 und 700 Tage nach i.v. in Tabelle 15 für erwachsene Ratten gezeigt. 1 Woche nach Versuchsbeginn findet man die größten Np-Fractionen im Schädel (6,5 % der injizierten Dosis), den Rippen mit Sternum, Schlüsselbeinen und Schulterblättern (5,8 %), Brustwirbel (4,8 %), Lendenwirbel (4,7 %), Becken (4,2 %) und erst danach in den Femora mit 4,2 %. Bezieht man die Größe, oder besser die Gewichte der Knochen mit in die Betrachtung ein, so ändert sich das Bild

grundlegend. Die höchsten Np-Konzentrationen in % der Dosis pro Gramm befinden sich nämlich im Becken (4,5 %), in der Knochengruppe Rippen mit Sternum, Claviculae und Scapulae (4,4 %) und in den Kreuzwirbeln (4,2 %).

Der Durchschnittswert von 3 % der Dosis pro Gramm Knochen entspricht einer Aktivitätskonzentration von 780 Bq/g. 700 Tage nach Versuchsbeginn findet man im Mittel in jedem Gramm Knochen immer noch 1,6 % der Dosis, das entspricht 420 Zerfälle des  $\alpha$ -strahlenden Np-237 pro Sekunde (Tabelle 15).

Um die Np-Verteilung noch detaillierter beurteilen zu können, wurden für den Zeitpunkt 7 Tage nach i.v. die Röhrenknochen zwei- und das Becken dreigeteilt und die Aktivität der Einzelteile bestimmt. Auch die Schlüsselbeine und Schulterblätter wurden separat gemessen was das interessante Ergebnis zum Vorschein brachte, daß die sich aus embryonalem Bindegewebe differenzierenden Schlüsselbeine mit Abstand die höchste Np-Konzentration (7 %/g) aufweisen.

Sie bilden zusammen mit den Schulterblättern und den proximalen Humeri "kritische" Konstellationen von unmittelbar benachbarten Knochen und Knochenteilen mit hohen  $^{237}\text{Np}$ -Konzentrationen, was auf der Abbildung 2 (oberer Pfeil) deutlich zu sehen ist. Der untere Pfeil zeigt auf die "kritische" Konstellation distaler Femur/proximale Tibia. Ob die in diesen Bereichen erhöhte Aktivitäts-Konzentration von einer zum Zeitpunkt der Radionuklid-Injektion dort verstärkten Durchblutung und Knochenumbaurate verursacht wird, was wiederum mit einer übermäßig starken mechanischen Belastung der betroffenen Stellen zusammenhängen kann, kann nur vermutet werden.

Es ist ein bemerkenswerter Befund, daß im "Ellenbogen-" Gelenk der Vorderextremitäten zwei Knochenhälften mit niedriger Aktivitäts-Konzentration zusammentreffen, während im "Knie-" Gelenk zwei Knochenhälften mit hoher Np-Konzentration aufeinander stoßen.

Die in Abbildung 3 gezeigten Knochenstrukturen mit zugehörigen Autoradiogrammen von Längsschnitten des distalen Femur stammen von zum Zeitpunkt der Np Injektion jungen Tieren, deren Knochen sich in vollem Wachstum befanden. 1 Tag nach Versuchsbeginn ist eine leichte Verdichtung der Aktivität in der Zone der enchondralen Verknöcherung in der Metaphyse (Pfeile) zu erkennen. Die knorpelige Epiphysenfuge bleibt aktivitätsfrei. Die übrigen mineralisierten Strukturen der Meta- und Epiphyse zeigen eine relativ gleichmäßige Verteilung des Radionuklides als Folge der in den jungen Ratten hohen Umbaurate. Die Aktivität wird durch den steten Auf- und Abbau von Knochensubstanz allmählich in das Innere der kalzifizierten Strukturen eingebaut.

Das fortschreitende Längenwachstum verursacht eine Verschiebung des metaphysealen Bandes in Richtung Diaphyse (Abbildung 3a und b, 7 Tage bis 113 Tage) bei einer gleichzeitigen Verringerung der Neptunium Konzentration in diesem Band.

Die Ablagerung auf der epiphysealen Seite der knorpeligen Wachstumszone scheint über den Versuchszeitraum hinweg konstant zu bleiben. Die nach 1 Monat und später dazugewachsene Knochensubstanz im Gelenkbereich der Epiphyse ist weitgehend aktivitätsfrei.

Nach Injektion der halben Radionuklid-Dosis (1 mg Np/kg) in erwachsene Ratten zeigt sich im Prinzip die gleiche Verteilung des Neptuniums (Abbildung 4a und b) wie bei den jüngeren Tieren mit dem Unterschied, daß aufgrund des weniger starken Längenwachstums das metaphyseale Band sich langsamer in Richtung Diaphyse verschiebt. Bemerkenswert ist, daß selbst 700 Tage nach der Radionuklid Inkorporation, also am Ende der Lebensspanne der Versuchstiere, dieses Band mit einer Verdichtung der Np-Aktivität noch erkennbar ist (Abbildung 4b, rechter Pfeil).

Der eigentliche Zweck des hier präsentierten Datenmaterials ist es, das für Menschen durch eine mögliche Inkorporation von Np entstehende Risiko abschätzen zu können.

Dies ist relativ einfach bei hohen Körperdosen möglich, da diese in kurzer Zeit sichtbare Effekte zeigen. Wesentlich wahrscheinlicher sind jedoch unbeabsichtigte Inkorporationen von geringen, bis zur Nachweisgrenze reichenden, Np-Mengen.

Aus dieser Sicht kommt gegenüber den zuvor behandelten Ergebnissen die Untersuchung der Verteilung einer nochmals um den Faktor 5 niedrigeren Np-Dosis (0,2 mg/kg), wie sie in Abbildung 5 gezeigt wird, der Realität am nächsten. Beim Vergleich der Autoradiogramme der distalen Femora von Tieren mit der niedrigeren verabreichten Np-Dosis und denen mit der höheren Dosis kann man jedoch keinen qualitativen Unterschied in der Radionuklid-Verteilung erkennen.

Auch das 1 Jahr nach der Neptunium Injektion am Abstand zwischen Epiphysenfuge und metaphysealem Band ablesbare Längenwachstum ist mit ca. 2,3 mm für beide Dosen gleich.

Die Mikroverteilung des Neptuniums ist generell vergleichbar mit der anderer osteotroper Aktiniden, die sich bevorzugt auf der Knochenoberfläche ablagern, wie Plutonium (Po80) und Americium (Po76).

Man kann davon ausgehen, daß durch das Np weder bei der niedrigeren Dosis noch bei der höheren das Knochenwachstum beeinflusst wurde, wie dies Levдик T. (Lev71a) nach Verabreichung von 7,3 mg  $^{237}\text{Np/kg}$  an Wistar Ratten beobachtet hat. Bei dieser Dosis erfolgt schon zu frühen Zeitpunkten ein Absterben von Osteoblasten in dem an die knorpelige Epiphysenfuge angrenzenden Knochengewebe. Als Folge davon traten nach 6 Monaten Veränderungen an der Epiphysenfuge auf, zusammen mit atypisch verstärkter Knochenneubildung in der Metaphyse.

Die aufgrund von Untersuchungen von Femora gewonnenen Ergebnisse gelten im Prinzip auch für die Wirbelsäule, deren Wirbelkörper im Aufbau mit einem Röhrenknochen vergleichbar sind (Abbildung 6). Die größte Np-Konzentration findet sich auch dort unterhalb der epiphysealen Knorpelplatte. Die in Tabelle 17 angegebenen Frakt-

ionen von Np in % der injizierten Dosis pro Wirbel verändern sich analog mit den dazugehörigen Gewichten, was vermuten läßt, daß die in Abbildung 6 gezeigte Radionuklid-Verteilung exemplarisch für alle Wirbel gilt.

Pathomorphologische Veränderungen der Knochenstruktur wären quantitativ nachweisbar durch Messung der Weite der Markkräume zwischen den Trabekeln oder durch Bestimmung der Verhältnisse Oberfläche zu Volumen der Knochen. Da das Np ein Oberflächen-sucher ist, und seine  $\alpha$ -Strahlen eine begrenzte Reichweite von ca. 40  $\mu\text{m}$  besitzen, werden die in der Nähe der Knochenoberfläche befindlichen Zellen mit einer Strahlendosis belastet, die ca. 10 mal höher ist als die durchschnittliche Skelettdosis ( $\text{Po}84$ ;  $\text{So}84\text{b}$ ). In Konsequenz davon müßten sich histologische Veränderungen nachweisen lassen. Da solche Untersuchungen insbesondere bei niedriger Radionuklid-Dosen sehr aufwendig sind, wurde in der vorliegenden Arbeit auf sie verzichtet.

#### 4.4. Verteilung von $^{239}\text{Np}$

##### 4.4.1. Verteilung in den Organen

Aufgrund der hohen spezifischen Aktivität und der gut meßbaren  $\gamma$ -Strahlung war das  $\beta$ -strahlende Np Isotop mit der Massenzahl 239 (HWZ 2,35 Tage) sehr gut geeignet, um mit ihm Untersuchungen zur Plasmaclearance durchzuführen.

Diese hat sich im Vergleich zum Thorium als sehr rasch erwiesen. So ist die Np-Retention im gesamten Plasma 6 Stunden nach der Radionuklid Injektion mit ca. 1 % der injizierten Dosis (Tabelle 18) ca. 8 mal kleiner als der entsprechende Wert für das  $^{234}\text{Th}$  (Pet82). Nach 1 Stunde findet man beim Neptunium einen ca. 10 mal kleineren Prozentsatz der verabreichten Aktivität im Plasma als man Thorium finden würde. Diese schnelle Eliminierung des Np aus dem Blutkreislauf war aufgrund seiner bereits bekannten, initial raschen renalen Ausscheidung zu erwarten gewesen.

Bemerkenswert ist, daß die in Tabelle 18 aufgeführten Werte für die Retention von  $^{239}\text{Np}$  im Skelett zum Zeitpunkt 7 Tage nach i.v. eine ähnliche Streuung aufweisen, wie die entsprechenden Werte für das  $^{237}\text{Np}$  in Tabelle 9. Die möglichen Ursachen dafür wie für die Differenzen bei der Leberretention wurde bereits in Abschnitt 4.3.1. diskutiert.

Die der Literatur entnehmbaren Werte zur Skelettretenion, die zum Teil bereits in den 50er Jahren veröffentlicht wurden, liegen alle in dem Variationsbereich der vorliegenden Werte. Lanz M. u.a. (Lan46) fand 8 Tage nach intramuskulärer Verabreichung einer Mischung von  $^{238}\text{Np}$  und  $^{239}\text{Np}$  in einer isotonen NaCl-Lösung bei Ratten 51 % der Dosis in den Knochen.

In einer im darauffolgenden Jahr (1947) erschienenen Veröffentlichung von Hamilton J.G. (Ham47), der reines  $^{239}\text{Np}$  in isotoner



NaCl-Lösung intravenös injizierte, beträgt der vergleichbare Wert 55 % und bei Smith V.H. (Sm64), der das  $^{239}\text{Np}$  als Citrat intravenös verabreichte, 48 %.

Auch die von Müller W.A. (Mi83a) nach i.v. Injektion von  $^{239}\text{Np}$ -Citrat bei Mäusen gefundene Skelettretention von 50 % der Dosis nach 7 Tagen ist mit den übrigen Daten gut vergleichbar.

#### 4.4.2. Subzelluläre Verteilung in der Leber

Die Leber ist - nach dem Skelett - das Organ, das die zweitgrößte Fraktion von inkorporiertem Np akkumuliert. Aufgrund ihrer Größe ist die spezifische Aktivität in der Leber, praktisch unabhängig von der Zeit, nicht nur niedriger wie im Knochen, sondern auch wie in den Nieren (Tabelle 9b).

Nach Verabreichung chemisch toxischer Np-Dosen an Ratten (>6 mg/kg bei Weibchen und >24 mg/kg bei Männchen) treten an den Nieren Schädigungen der Tubuli auf, ähnlich wie sie nach Uranvergiftungen beobachtet werden. Die gravierendsten Organschäden manifestieren sich jedoch in der Leber.

Morphologische Veränderungen sind: eine wolkige Anschwellung, fettige Degeneration und lobuläre Nekrose; biochemische Veränderungen sind: Fett-Akkumulation, erhöhte  $\text{Ca}^{2+}$ - und reduzierte  $\text{K}^{+}$ -Konzentration (Ma65a).

Um den Ursachen dieser Vergiftungserscheinungen auf die Spur zu kommen, untersuchte Mahlum D.D. (Ma67) die intrazelluläre Verteilung von Np in der Ratten-Leber. Er fand heraus, daß sich nach Verabreichung niedriger Np-Dosen die Aktivität sowohl bei den Männchen wie bei den Weibchen im Zytoplasma befindet. Eine Erhöhung der Dosis verursacht eine geschlechtsabhängige Verschiebung der Aktivität in die Mitochondrien bei den männlichen und in die Zellkerne bei den weiblichen Ratten. Mahlum wandte zur

Trennung der Zellorganellen die Zentrifugationsmethode nach Uyeki (1963) an, die mit Bestimmtheit in ihrer Leistungsfähigkeit nicht mit der dieser Arbeit zugrunde liegenden Methode der Zentrifugation und trägerfreien Elektrophorese vergleichbar ist.

Neuere Arbeiten, bei denen die Methode der Dichtegradientenzentrifugation angewendet wurden (Booc70; Gr81; Win82; Sü84) und seit neuerem auch die trägerfreie Elektrophorese (Sei84; Sei85) haben gezeigt, daß das  $^{239}\text{Pu}$  bei der Ratte sowie dem Syrischen und Chinesischen Hamster mit großer Sicherheit initial in der lysosomalen Fraktion der Leberzellen zu finden ist.

Die Überprüfung der subzellulären Verteilung des Neptuniums mit dieser neuen Methode hat gezeigt, daß das masselose  $^{239}\text{Np}$  bei der Ratte 5 Tage nach i.v. Injektion mit der lysosomalen Fraktion assoziiert ist, was die beinahe deckungsgleiche Verteilung der Radioaktivität und der Enzymaktivität des lysosomalen Leitenzyms N-Acetylglucosaminidase deutlich zeigt (Abbildung 8). Dies gilt im Prinzip auch für die Leberzellen des Chinesischen Hamsters, bei denen die Trennung der Lysosomen weniger gut gelang. Es ist nicht auszuschließen, daß bei dieser Spezies ein Teil der Aktivität in der mitochondrialen Fraktion zu finden ist (Abbildung 9).

Das aufgrund seiner niedrigen spezifischen Aktivität in relativ hoher Masse injizierte  $^{237}\text{Np}$  findet sich nur zum Teil in der nicht getrennten Lysosomen/Mitochondrien Fraktion. Der überwiegende Teil der Aktivität ist an anderer Stelle, möglicherweise zusammen mit dem Ferritin, abgelagert.

Die Untersuchung der subzellulären Verteilung von Neptunium durch Professor P. Galle von der Universität Paris mittels Elektronenstrahl-Mikroskopie hat gezeigt, daß das Radionuklid selbst 5 Tage nach Inkorporation nicht in den zum RHS (reticulo-histiocytäres System) gehörenden Makrophagen (in den Sinusoiden lokalisierte sogenannte Kupffer Sternzellen, die ca. 15 % aller Leberzellen ausmachen) zu finden ist, sondern innerhalb der Leberparenchymzellen (ca. 80 % aller Leberzellen) in enger Assoziation mit

Lysosomen (Abbildung 11 und 12).

Es kann nicht beurteilt werden, ob es eine initiale Aufnahme von Np in die Kupffer Sternzellen mit anschließender Weitergabe an die Parenchymzellen der Leber gibt, wie dies für Thorium nachgewiesen wurde (Ar74).

#### 4.4.3. Bindung von Neptunium an Bestandteile des Blutes

Es gibt bisher keine veröffentlichten Daten, die Auskunft darüber geben, daß das Np im Blutserum nahezu quantitativ an das Eisen-Transportprotein Transferrin gebunden ist. Die in vitro Experimente des russischen Wissenschaftlers Moskalev Y. (Mos79) haben gezeigt, daß die Verteilung zwischen den verschiedenen Serumfraktionen abhängig ist von der Metallkonzentration, seiner Wertigkeit (nur Np(IV) und Np(VI) wurden getestet) und von der Art der chemischen Verbindung - injiziertes polymeres  $^{237}\text{Np}$ -Nitrat wurde zu 96 % an Proteine gebunden.

Auch die von Guilmette R.A. u.a. (Gu82) erhaltenen Ergebnisse mit dem masselosen  $^{239}\text{Np}$ (V) lassen erkennen, daß nach einer in vitro Inkubation mit Hundeserum ungefähr die Hälfte des Np an Proteine gebunden war, die entweder sehr große Molekulargewichte hatten (>300 000 Dalton) oder sehr kleine (<5 000 Dalton).

Die vorliegenden Daten zur Identifikation von Transferrin als dem hauptsächlichsten Np-bindenden Protein im Rattenserum wurde mit Hilfe einer gut eingeführten Methode durchgeführt, die zuvor von Peter und Lehmann (Pet81) sowie von Lehmann u.a. (Leh83) verwendet wurde, um das Transferrin als wichtigstes Bindungsprotein für Thorium und Plutonium im Blutserum von Ratten zu charakterisieren.

Nach Verabreichung der niedrigeren Eisen-Dosis (2,5 mg Fe/kg 1 Std. vor der Np Injektion) zirkulierte mehr Eisen im Blut, als das

Transferrin theoretisch hätte binden können. Dadurch konnte jedoch eine teilweise Bindung des Np an das Eisen-Transportprotein nicht verhindert werden (Abbildung 14). Man muß deshalb davon ausgehen, daß trotz des hohen Eisenspiegels ein kleiner Teil des Transferrins unbesetzt blieb, so daß eine geringe freie Kapazität zur Bindung des praktisch masselosen  $^{239}\text{Np}$  vorhanden war.

Die restliche Aktivität verteilte sich auf andere Serum-Proteine und auf Nicht-Protein-Komponenten.

Es war nicht möglich über eine 10-fache Erhöhung des Eisenspiegels das Transferrin vollständig abzusättigen. Die resultierende Verteilung zwischen proteingebundenem und nicht proteingebundenem  $^{239}\text{Np}$  war mit der nach Injektion der niedrigeren Eisen-Dosis vergleichbar.

Es wurde kürzlich für zwei andere Aktiniden, Plutonium (Sh78) und Thorium (Pet81), berichtet, daß die Bindungskapazität des Transferrins mit steigender Eisen-Sättigung abnimmt.

Die Tatsache, daß es möglich ist, Neptunium, Plutonium und Thorium durch einen Überschuß von Eisen an der Bindung an Transferrin zu hindern und möglicherweise sogar daraus zu verdrängen, weist darauf hin, daß alle diese Aktiniden an der gleichen Stelle an das Transferrin gebunden werden wie das Eisen.

Es wurden bisher keine Untersuchungen zur Stärke der Bindung Neptunium/Transferrin gemacht. Die hohen Elutionsausbeuten der Ionenaustausch-Chromatographie von über 90 %, die mit denen von Plutonium und Thorium vergleichbar sind (Leh83; Pet81), geben jedoch Anlaß zu der Annahme, daß eine sehr starke Bindung vorliegt.

Die Bindung scheint stärker zu sein wie die von Americium und Curium, da der mit diesen beiden Metallen gebildete Transferrin Komplex während der Ionenaustausch-Chromatographie beinahe vollständig zerfällt (Co81).

Fällungsversuche zeigten, daß  $84 \pm 2$  % des  $^{239}\text{Np}$  mit 10 %iger (w/v) Trichloressigsäure fällbar waren,  $77 \pm 3$  % mit 90 %igem Äthanol, jedoch nur  $6 \pm 1$  % mit gesättigtem Ammoniumsulfat mit

pH 7,4 (Prof. D.M. Taylor, persönliche Mitteilung).

Der Np-Protein Komplex scheint daher in der hoch konzentrierten Ammoniumsulfat-Lösung zu dissoziieren was im krassen Gegensatz zum Verhalten von Plutonium und Hafnium im gleichen Medium steht (Sh78), die zu über 80 % in der Ammoniumsulfat-Lösung mit den Proteinen gefällt werden.

Das Np wurde den Ratten als Np(V) verabreicht, einer Oxidationsstufe mit einer geringen Neigung zur Komplexbildung. Man hätte deshalb nur eine geringe Neigung zur Bindung an Proteine erwarten können. Es besteht jedoch die Möglichkeit, daß das Np in vivo oder unter den Bedingungen der in vitro Versuche zum Np(IV) reduziert wurde, das mit einer Reihe von Liganden starke Komplexe bildet (Ta83). In welcher Wertigkeit das Np in vivo vorliegt sollte in zukünftigen Untersuchungen herauszufinden versucht werden.

Die in der vorliegenden Studie beobachtete spezifische Bindung an Transferrin in vivo und in vitro, die durch mehrere separate Versuche bestätigt wurde, steht im Kontrast zu der von Guilmette R.A. (Gu82) berichteten nicht spezifischen Bindung von Np(V) im Hundeserum in vitro.

Eine mögliche Erklärung für das unterschiedliche Verhalten ist die, daß in den Untersuchungen mit Hundeserum keine Reduktion des Np(V) stattfand und daß, wie in der russischen Studie vorgeschlagen (Mos79), das Ausmaß der Bindung von Np an Serum-Proteine wesentlich durch die Oxidationsstufe beeinflusst wird.

Die verfügbaren Daten berechtigen zur Annahme, daß, wie bei den Aktiniden Plutonium, Thorium, Americium und Curium, das Eisen-Transportprotein Transferrin das bedeutendste Protein für die Bindung von Neptunium im Serum von Säugetieren ist.

#### 4.5. Beeinflussung der Organverteilung von $^{237,239}\text{Np}$ durch Eisen

Untersuchungen zur Bindung von Aktiniden an Serumproteine haben ergeben, daß der Anteil der an Transferrin gebundenen Schwermetalle durch drastische Erhöhung des Serum-Eisenspiegels reduziert werden kann (Wir85b; Pet81; Win80).

In Ratten vom Heiligenberg Stamm verursachten die Eisen-III-Dosen von 25 mg/kg, wie sie auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden, initiale Eisenkonzentrationen von knapp 1000 µg/100 ml Serum. Dieser Wert liegt zweimal höher wie die totale Eisenbindungskapazität in Ratten. Erst 9 Stunden nach der Eisen Verabreichung wird das Niveau der totalen Eisenbindungskapazität erreicht und nach 24 Stunden liegt der Serum Eisenspiegel immer noch etwas über dem Normalwert (Pet81).

Es hat sich aufgrund eigener Untersuchungen gezeigt, daß trotz des großen Überangebotes an Eisen immer ein Teil des Np an das Transferrin gebunden wird, was auf eine relativ große Stabilität des Np/Transferrin Komplexes hinweist.

Aufgrund des Fließgleichgewichtes zwischen dem Fe/Transferrin Komplex und dessen dissoziierten Teilen erhält das Neptunium immer wieder die Chance die Stelle des Fe einzunehmen.

Aus den in Abschnitt 3.4.2. dargestellten Ergebnissen geht hervor, daß ein direkter Zusammenhang besteht zwischen der Bindung von Np an Transferrin und seiner Ablagerung in den Organen.

Im Skelett wird die Retention von Np wie auch von Thorium (Pet81) und Plutonium (Win81) durch das Eisen-Überangebot im Serum merklich verringert, wobei der Effekt bei dem kurzlebigen  $^{239}\text{Np}$  stärker ist wie bei dem langlebigen  $^{237}\text{Np}$ . Man kann dies als einen Hinweis darauf nehmen, daß die Ablagerung im Skelett direkt oder indirekt durch an Transferrin gebundenes Neptunium erfolgt. Dies wird gestützt durch den Befund, daß bei Mäusen mit einem

Mangel an Serumeisen die Retention von  $^{239}\text{Pu}$  im Skelett erhöht ist (Ra75). In Leber, Nieren, Milz und Muskulatur erfolgt durch die Eisen-Behandlung eine verstärkte Radionuklid Deposition, was den komplementären Schluß zuläßt, daß das nicht an das Eisen Transportprotein sondern an kleinere Eiweiße und Nicht-Protein-Komponenten gebundene Neptunium eine verstärkte Tendenz zur Ablagerung in den weichen Organen besitzt.

Inwieweit dieses Verhalten auf die Assoziation von Np mit kolloidalem oder polymerem Eisenhydroxid zurückzuführen ist bleibt fraglich.

#### 4.6. Mobilisierung von Neptunium

Die stabilste Oxidationsstufe des Neptuniums ist die fünfwertige, in der es als einfach positiv geladenes Neptunyl-Ion ( $\text{NpO}_2^+$ ) vorliegt. Aufgrund seiner nur einfachen elektrischen Ladung besitzt es eine nur geringe Tendenz zur Komplexbildung.

Ein zu diesen Eigenschaften passendes Ergebnis nach Untersuchungen zur Chelierbarkeit von Np durch DTPA veröffentlichte Morin M. 1973 (Mor73). Seine Feststellung war, daß eine Therapie mit DTPA nicht effektiv sein kann, da der Np/DTPA-Komplex im Blut nicht beständig ist.

In einer späteren Studie von Moskalev Y. (Mos79), der davon ausging, daß sein verwendetes Np in der Oxidationsstufe  $+4$  vorlag, wird von einem starken Einfluß des DTPA auf die Bindung von Np an Serumproteine berichtet. Nach gleichzeitiger Verabfolgung von Np und DTPA war die gesamte Aktivität an eine Nicht-Protein-Komponente gebunden, die mit dem DTPA-Komplex identisch gewesen sein könnte. Dies würde auf eine große Stabilität des Np/DTPA-Komplexes in vitro hinweisen.

Die eigenen Versuche wurden angesetzt mit dem Ziel, eine Beurteil-

ungsgrundlage über die prinzipielle Möglichkeit der Mobilisierung von inkorporiertem Np mittels verfügbarer Chelatbildner zu schaffen. Die Therapie wurde mit relativ hohen Chelatdosen von 100  $\mu\text{Mol/kg}$  durchgeführt (Standarddosis für Ca-DTPA beim Menschen: 30  $\mu\text{Mol/kg}$ ). Die Resultate sind als vorläufig zu betrachten und bedürfen einer detaillierteren Überprüfung.

Die vorliegenden Daten reichen aus, um die klare Aussage formulieren zu können, daß das Neptunium mit Hilfe von DTPA, LICAM und DFOA grundsätzlich mobilisierbar ist. DMPS ist dagegen wenig wirksam. Die Effektivität von DTPA ist vergleichbar mit der für Thorium, Plutonium und Americium gefundenen (Vo84).



#### 4.7. Langzeit-Toxizität von Neptunium

Es gibt zwei Kriterien mit denen die Langzeit-Toxizität von radioaktiven, knochensuchenden Schwermetallen sicher, d.h. quantitativ beurteilt werden kann. Das erste ist der Einfluß auf die Lebenserwartung der betroffenen Individuen, das zweite ist die Häufigkeit von Neoplasien und anderen Erkrankungen, die von dem kritischen Organ Skelett ausgehen.

Die injizierte Dosis von 0,2 mg  $^{237}\text{Np}$ /kg hatte keine Verkürzung der Lebenserwartung gegenüber den inaktiven Kontrolltieren zur Folge, obwohl 3 Osteosarkomata und somit 3 auf den Einfluß der Strahlung zurückführbare vorzeitige Todesfälle zu verzeichnen waren (Tabellen 26 und 27).

Moskalev Y. u.a. (Mos79) stellte sogar fest, daß sehr niedrige Skelettdosen von 0,2 bis 0,02 Gy nach einmaliger Injektion von  $^{237}\text{Np}$ -Nitrat bei 50 % der Versuchstiere (Ratten) eine Erhöhung der Lebenserwartung gegenüber den Kontrolltieren zur Folge hatten. Er fand eine Schwellendosis für das Skelett von 1 Gy, bei deren Überschreitung die durchschnittliche Lebenserwartung der Versuchstiere progressiv abnahm.

In einer späteren Studie berichteten Moskalev u.a. von einem vergleichbaren Effekt nach Injektion des ebenfalls  $\alpha$ -strahlenden  $^{238}\text{Pu}$  (Mos83). Eine absorbierte Skelettdosis von 1,1 Gy hatte keinen signifikanten Effekt auf die Lebenserwartung der Versuchstiere ( $n = 20$ ). Bei höheren Skelettdosen nahm die Lebenserwartung kontinuierlich ab.

Nach Injektion des  $\beta$ -Strahlers  $^{249}\text{Bk}$  bewirkten zum zuvor genannten Experiment vergleichbare kumulative Skelettdosen ähnliche Lebensverkürzungen (Vo83). Es wäre demnach nicht die Strahlenqualität, sondern nur die absorbierte Energiedosis für den Effekt auf die Lebenserwartung verantwortlich.

Die Verkürzung der durchschnittlichen Lebenserwartung von ca. 12 %

gegenüber den Kontrolltieren, die in unserem Experiment nach Verabreichung von 1 mg  $^{237}\text{Np}$ /kg eintrat (Skelettdosis 3,7 Gy nach 650 Tagen), ist deutlicher wie die nach Injektion von  $^{238}\text{Pu}$  (3,2 % bei einer Skelettdosis von 4,2 Gy) oder von  $^{249}\text{Bk}$  (4,2 % bei 3,2 Gy).

Bei Hunden, denen  $^{226}\text{Ra}$  injiziert wurde, ergab sich bei einer kumulativen Skelettdosis von 1 Gy eine leichte Erhöhung der mittleren Lebenszeit (13,5 Jahre) gegenüber den Kontrolltieren (13,1 Jahre). Erst bei Dosen über 12 Gy nahm die mittlere Lebenserwartung rasant ab (Wr83). Ein ähnliches Resultat erhielten Book S.A. u.a. (Bo83) mit einem vergleichbaren Versuch.

Nach oraler Verabreichung von  $^{90}\text{Sr}$  gab es einen deutlichen lebensverkürzenden Effekt bereits bei einer Skelettdosis von 7,5 Gy.

Die Schwellendosis, deren Überschreitung eine Verkürzung der Lebensdauer zur Folge hat, scheint nach den vorliegenden Daten für Ratten bei 1 Gy und bei Hunden ca 5 bis 10 mal höher zu liegen. Aufgrund der verfügbaren Daten kann nicht beurteilt werden, aufgrund welcher biologischer Prozesse, die durch die Strahlung induziert werden, eine Lebensverkürzung bewirkt wird.

Ob es für die Tumorentstehung ebenfalls eine Schwellendosis gibt, wurde lange Zeit diskutiert. Um bei Risiko-Abschätzungen auf der sicheren Seite zu bleiben, wird dies nicht angenommen.

Sicher ist, daß Energiedosen, die noch keine Lebensverkürzung bewirken, Knochentumoren induzieren können, wie dies nach der Injektion von 0,2 mg Np/kg der Fall ist (Tabelle 27). In der Gruppe mit dieser niedrigen Dosis wurde der erste Knochentumor nach 486 Tagen entdeckt. Als Entwicklungszeit von Osteosarkomen wurden 100 Tage angenommen. Dies scheint angemessen zu sein, wenn man davon ausgeht, daß der russische Wissenschaftler Sinyakov E.G. (Si76) nach regelmäßigem Röntgen der lebenden Tiere vom ersten Sichtbarwerden bis zum morphologischen Erkennen in situ einen Zeitraum von 57 Tagen errechnete.

Für unser Experiment bedeutet dies, daß nach ca. 380 Tagen die erste Tumorinduktion erfolgte. Zu diesem Zeitpunkt betrug die durchschnittliche Skelettdosis 0,43 Gy. Das ist ungefähr 1/3 der Dosis, bei der in einer Studie von Rudnitskaya E.I. und Zalikin G.A. (Ru78) der erste Knochentumor bei Ratten, denen  $^{237}\text{Np}$ -Nitrat i.v. injiziert worden war, auftrat.

Da die Tiergruppen in dieser Studie klein waren (4 bis 19 Versuchstiere pro Dosis und 7 Kontrolltiere), können die Resultate nur als orientierend betrachtet werden. Es zeigte sich, daß die Osteosarkom Inzidenz bei hohen Dosen (7 mg  $^{237}\text{Np}$ /kg i.v.; Skelettdosis über 35 Gy) mit 10 % klein ist im Vergleich zu den Inzidenzen nach Verabreichung von niedrigeren Dosen, wo sie 10 % bis 33 % betrug (0,14 bis 1,4 mg  $^{237}\text{Np}$ /kg i.v.; Skelettdosen 1,2 bis 9,5 Gy).

In einer anderen russischen Studie von Levdik T.I. u.a. (Lev71b) mit Wistar Ratten traten nach i.v. Verabreichung von 0,1 mg  $^{237}\text{Np}$ /kg als Oxalat weder bei weiblichen noch bei männlichen Tieren Knochentumoren auf. Die kumulative Skelettdosis betrug am Ende der Lebensspanne der Tiere ca. 0,5 Gy.

Bei einer höheren i.v. injizierten  $^{237}\text{Np}$ -Dosis (3 mg/kg, kumulative Skelettdosis 15 Gy nach 500 Tagen) entwickelten sich bei 42 % der weiblichen Ratten (n = 26) und 16 % der männlichen Tiere (n = 35) Osteosarkomata.

Levdik ermittelte eine Latenzzeit für die Entwicklung der Knochentumoren von 500 Tagen. Es ist anzunehmen, daß in diesem Zeitraum die in unserer Studie für die Zeit zwischen Tumorinduktion und Tumor-Erkennung berücksichtigten 100 Tage bereits enthalten sind. Damit würde sich eine sehr gute Übereinstimmung mit der in unserer Studie nicht nur bei der niedrigeren sondern auch bei der höheren Np-Dosis gefundenen Latenzzeit von 380 Tagen ergeben.

Es ist nicht eindeutig beantwortbar, welches die optimale osteosarkomogene Dosis für einmalig i.v. injiziertes Np ist.

Verschiedene Literaturdaten (Lev72; Ru78; Mos79) weisen darauf

hin, daß sie ungefähr bei der in unserer Studie gewählten höheren Dosis von 1 mg  $^{237}\text{Np}$  liegt. Diese Dosis verursacht eine durchschnittliche kumulative Energiedeposition im Skelett von 3,7 Gy (650 Tage nach i.v.) bei einer Osteosarkom-Inzidenz von 36 % (Tabelle 27).

Wenn man diese in der zuvor genannten Tabelle aufgeführten Tumorinzidenzen in Beziehung setzt zu den entsprechenden kumulativen Skelettdosen (berechnet bis zur durchschnittlichen Lebensdauer der Tiere), so läßt sich ein Osteosarkom-Risiko von grob 9 % pro Gy abschätzen.

Für das  $^{238}\text{Pu}$  und das  $^{249}\text{Bk}$  ist dieses Risiko bei der gleichen Tierspezies ungefähr 3 mal kleiner (Mos83), wobei die optimale osteosarkomogene Dosis etwa 4 mal höher liegt (12,6 bis 15 Gy) wie beim Np.

Für Hunde, denen  $^{226}\text{Ra}$  i.v. injiziert wurden, gilt die gleiche Osteosarkom-Inzidenz pro Gy wie für die von Moskalev (Mos83) mit  $^{238}\text{Pu}$  und  $^{249}\text{Bk}$  behandelten Ratten (3,3 %; Wr83).

Die von Wrenn M.E. u.a. gefundene Abhängigkeit der Osteosarkom-Inzidenz von der durchschnittlichen Skelettdosis ist linear und weist darauf hin, daß es keine Schwellendosis gibt (Wr83).

Das gleiche gilt für die von Moskalev mit  $^{238}\text{Pu}$  behandelten Ratten (Vo83).

Vergleicht man die in unserer Studie erhaltenen kumulativen Osteosarkom-Inzidenzen mit dem Zeitpunkt des Auftretens der Knochentumoren, so ergibt sich für die höhere Np-Dosis ebenfalls eine lineare Beziehung (Abbildung 20). Dies sagt aus, daß innerhalb dieser Tiergruppe (1 mg  $^{237}\text{Np}/\text{kg}$ ) das Risiko der Osteosarkom-Entstehung nach der Latenzzeit bis zum Tode der Tiere mit etwa 10 % pro Gy (dieser Wert gilt auch für die niedrigere Np-Dosis) konstant bleibt, trotz der mit steigendem Lebensalter zunehmenden kumulativen Skelettdosis.

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich die Erkenntnis, daß das

$^{237}\text{Np}$  bei gleicher Ionisationsdosis eine 2 bis 3 mal größere osteosarkomogene Wirkung besitzt wie das  $^{238}\text{Pu}$ .

Dieses Pu Isotop besitzt unter 9 bisher an Beagle-Hunden getesteten  $\alpha$ -Strahlern ( $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{228}\text{Ra}$ ,  $^{228}\text{Th}$ ,  $^{238}\text{Pu}$ ,  $^{239}\text{Pu}$ ,  $^{241}\text{Am}$ ,  $^{249,252}\text{Cf}$ ,  $^{253}\text{Es}$ ) die höchste Relative Biologische Effektivität (RBE) von 15,5 bezüglich der Osteosarkom-Induktion (Standard RBE von  $^{226}\text{Ra} = 1$ ) (Ra84). Beim Vergleich der Langzeit-Toxizität von 5  $\alpha$ -Strahlern in Mäusen ( $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{239}\text{Pu}$ ,  $^{241}\text{Am}$  und  $^{249,252}\text{Cf}$ ) ermittelten Taylor G.N. u.a. (Tay83) die höchste RBE von 15,3 für das Isotop  $^{239}\text{Pu}$  ( $^{226}\text{Ra} = 1$ ).

Es ist möglich aus den umfangreichen, an Beagle-Hunden gewonnenen Daten, ein von den einzelnen Nukliden ausgehendes Risiko für Menschen abzuschätzen. Man wählt dabei das für Hunde und Menschen von  $^{226}\text{Ra}$  ausgehende bekannte Risiko als Standard und macht die Annahme, daß die für Menschen von den relevanten Radionukliden ausgehenden unbekanntem Risiken vom Radiumstandard-Risiko die gleiche Abweichung zeigen wie bei den Hunden.

Für das  $^{237}\text{Np}$  ist eine solche Extrapolation nicht möglich, weil mit ihm keine Langzeitversuche an Hunden vorgenommen wurden. Innerhalb der Tierspezies Ratte kann man nicht auf ein Radiumstandard-Risiko zurückgreifen, da entsprechende Daten fehlen. Aufgrund der vorhandenen Daten zur Osteosarkomogenität von  $^{237}\text{Np}$  kann man jedoch nicht ausschließen, daß das von diesem Radionuklid ausgehende Langzeitrisiko für Menschen höher ist, als für die an Beagle-Hunden untersuchten  $\alpha$ -Strahler.

Es liegt der Verdacht nahe, den auch schon Levdik T.I. (Lev71b) formulierte, daß die Fähigkeit des Neptunium, die Entwicklung von Neoplasien im Knochengewebe zu induzieren nicht nur auf die  $\alpha$ -Strahlung, sondern auch auf chemische Eigenschaften des Elementes zurückzuführen ist.

Es gibt eine weitere Erklärung für die hohe Tumorgenität des Neptuniums gegenüber dem Plutonium die die Tatsache berücksichtigt, daß beim Zerfall des langlebigen  $^{237}\text{Np}$  ein kurzlebige Tochter nuklid entsteht, das  $^{233}\text{Pa}$ . Dieses ist ein reiner

$\beta$ -Strahler und befindet sich aufgrund seiner physikalischen Halbwertszeit von nur 27 Tagen spätestens nach ca. 250 Tagen im säkularen Aktivitäts-Gleichgewicht mit dem Mutternuklid. D.h. die  $\alpha$ -Aktivität des  $^{237}\text{Np}$  wird überlagert von einer gleichgroßen  $\beta$ -Aktivität, die vom  $^{233}\text{Pa}$  stammt.

Einen Hinweis auf einen synergistischen Effekt der beiden Strahlenqualitäten hinsichtlich der Fähigkeit zur Osteosarkom-Induktion geben Untersuchungen von Müller W.A. u.a. (Mi83b), die mit Mäusen arbeiteten. In ihrer Studie zeigten sich 700 Tage nach gemeinsamer Verabreichung von  $^{227}\text{Th}$  ( $\alpha$ -Strahler) und  $^{227}\text{Ac}$  ( $\beta + \alpha$ -Strahler) bei 62 % der Tiere Knochentumoren, während dies nur bei 8 % nach alleiniger Injektion von Actinium und 36 % nach Thorium Injektion der Fall war.

In unserem Langzeitexperiment wurden neben den Osteosarkomen auch Plattenepithelkarzinome diagnostiziert. Sie wurden in der Tabelle 22 unter dem Stichwort "Skelett" aufgeführt, weil die sich alle im Unterkiefer in unmittelbarer Nähe von Knochensubstanz entwickelten. Die Vermutung, daß diese Neoplasien durch eine im Unterkieferknochen fokale erhöhte Konzentration von  $^{237}\text{Np}$  induziert wurden, konnte weder durch Bestimmungen der Aktivität pro Gramm Unterkieferknochen, noch durch Autoradiographien bestätigt werden. Diese Untersuchungen wurden nur stichprobenartig durchgeführt.

In der Systematik werden die gefundenen Plattenepithelkarzinome zu den bösartigen Geschwülsten der Mundhöhle gestellt. Aus den vorgenannten Gründen wurden sie nicht zu den Späteffekten gerechnet, die sich aufgrund der Strahlung des  $^{237}\text{Np}$  am Skelett manifestieren.

Auch die Karzinome der Hypophyse, einer Hormondrüse, die in eine Vertiefung der Schädelbasis eingebettet ist, können aufgrund ihrer Häufigkeiten bei aktiven Tieren und bei inaktiven Kontrolltieren nicht durch die Strahlung induziert worden sein.

Das gleiche gilt für die häufige auftretenden Geschwülste der Brustdrüsen, die nach 873 Tagen bei 65 % der Tiere mit der höheren Np-Dosis, bei 54 % der Tiere mit der niedrigeren Np-Dosis und 63 % bei den inaktiven Kontrolltieren gefunden wurden. Diese Häufigkeiten sind in etwa vergleichbar mit der für die Bildung spontaner Mamma-Tumoren bei weiblichen Sprague-Dawley Ratten von 75 % (n = 100), die im Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg festgestellt wurde (Lö82).

Levdik T.I. u.a. (Lev71a) stellten in ihrem Langzeitversuch zur Toxizität von Np einen Zusammenhang fest zwischen dem Auftreten von Mamma-Tumoren und tumorösen Prozessen in der Hypophyse, den Nebennieren und den Ovarien. Sie schlossen aus ihren Befunden, daß ein wichtiger Faktor für die Induktion von Mamma-Tumoren die Beeinträchtigung der hormonalen Steuerung durch die ionisierende Strahlung sein könnte.

Untersuchungen von Attia M.A. (Att85) weisen darauf hin, daß es auch bei inaktiven weiblichen Ratten einen Zusammenhang gibt zwischen krankhaften Veränderungen der Hypophyse und dem Auftreten von Neoplasien der Brustdrüsen. Aufgrund der komplexen Wirkungsmechanismen ist es jedoch außerordentlich problematisch solche Befunde zu interpretieren.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Das Neptunium wird in Zukunft einen wichtigen Bestandteil der Aktinidenphase abgelagerter, abgebrannter Kernbrennstoffe bilden. Um das daraus resultierende biologische Risiko abschätzen zu können, war es erforderlich, die im Vergleich zu anderen Aktiniden geringen Kenntnisse zu erweitern. Zusammen mit neueren Ergebnissen anderer Autoren stellen die in der vorliegenden Doktorarbeit präsentierten Ergebnisse einen wichtigen Schritt in dieser Richtung dar.

Das aufgrund seiner physikalischen Halbwertszeit von ca. 2 Mill. Jahren für Langzeiteffekte relevante Isotop  $^{237}\text{Np}$  kann aufgrund seiner hohen chemischen Toxizität nur in geringen Dosen an Versuchstiere verabreicht werden, was meßtechnische Schwierigkeiten mit sich bringt. Es wurde deshalb eine Methode entwickelt (Ionenaustauschverfahren), die die Verfügbarkeit des  $^{239}\text{Np}$  (HWZ 2,36 d) durch Abtrennung von seiner Muttersubstanz  $^{243}\text{Am}$  im Labor gewährleistet.

Infolge unsicherer Literaturdaten wurde der Schätzwert für die fraktionelle Absorption von Neptunium aus dem Magen-Darm-Trakt ( $f_1$ -Wert) von der Internationalen Strahlenschutz Kommission (ICRP) von 0,01 auf 1 % erhöht. Dies war der Anlaß für eine umfangreiche Versuchsreihe an deren Ende sich zeigte, daß der  $f_1$ -Wert von 1 nur für unrealistisch hohe Np-Dosen gilt. Für niedrige Np-Massen kann dieser Wert um das 10-fache gesenkt werden. Den bedeutendsten Einfluß auf die Absorption von Neptunium aus dem gastrointestinalen Trakt hat der Fütterungszustand der Versuchstiere (nüchtern oder satt bei Ingestion des Radionuklides).

An welche Bestandteile bindet sich das in die Blutbahn gelangte Neptunium? Als Lösung dieser bisher nicht beantwortbaren Frage ergab sich, daß das Neptunium genau wie das Plutonium, Thorium,



Americium und Curium im Säugetierblut an das Eisen-Transportprotein Transferrin gebunden wird. Die Elimination aus dem Plasma erfolgt sehr rasch.

Es konnte nachgewiesen werden, daß die in der Leber festgehaltene Aktivität bereits nach wenigen Tagen in den Lysosomen deponiert wird.

Untersuchungen zur Verteilung des Neptuniums auf verschiedene Körperkompartimente haben gezeigt, daß der weitaus größte Teil der inkorporierten Aktivität sich im Skelett ablagert. Das Neptunium ist, wie auch das Plutonium, als osteotroper Oberflächenmarker zu bezeichnen.

Man kann davon ausgehen, daß bei Ratten bereits ca. 200 Tage nach der Inkorporation von Neptunium die gesamte, den Körper belastende Aktivität, in den Knochen lokalisiert ist.

In ihrer Dauer einmalige Ganzkörper-Messungen haben gezeigt, daß diese das Skelett bestrahlende Aktivität nur sehr langsam, mit einer biologischen Halbwertszeit von mehreren Jahren ausgeschieden wird. Am Ende der Lebensspanne der Versuchstiere findet man dort immer noch ca. 30 % des ursprünglich inkorporierten Neptuniums.

Ein Vergleich der Häufigkeiten von bösartigen Neoplasien des Skelettes (Osteosarkome) bei aktiven und inaktiven Tieren weist auf eine hohe Strahlentoxizität des Neptuniums hin.

## 6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- Ar74 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.
- Att85 Attia M.A., 1985, "Neoplastic and nonneoplastic lesions in aging female rats with special reference to the functional morphology of the hyperplastic and neoplastic changes in the pituitary gland", Arch. Toxicol. 57, 77-83.
- Atw85 atw-Schnellstatistik, "Kernkraftwerke 1984 -Weltübersicht", Atomwirtschaft-Atomtechnik, Handelsblatt GmbH, Verlag für Wirtschaftsinformation, März 85, 126-134.
- Bak80 Baker H.J., Lindsey J.R. and Weisbroth S.H., 1980, "Selected Normative Data", in: The Laboratory Rat, Vol. II, (Eds. Baker H.J., Lindsey J.R., Weisbroth S.H.), Academic Press, New York.
- Ba58 Ballou J.E., 1958, "Effects of Age and Mode of Ingestion on Absorption of Plutonium", Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 98, 726-727.
- Ba62 Ballou J.E., Bair W.J., Case A.C. and Thompson R.C., 1962, "Studies with Neptunium in the Rat", Health Phys. 8, 658.
- Ba64 Ballou J.E., 1964, "Distribution and Retention of Plutonium-239 and Neptunium-237 in the Rat Adrenal", Radiat. Res., 22, 81.
- Be70 Berlin J.D., Mahlum D.D., 1970, "Comparative Morphologic and Functional Studies of Neptunium-Induced Fatty Livers in Rats", Laboratory Investigation 22, 252-259.
- Bh81 Bhattacharyya M.H., Larson R.P. Toohey R.E., Moretti E.S., Oldham R.D., Spaletto M.I. and Engel M.C., 1981, "Reanalysis of Gastrointestinal-Absorption Factors for Plutonium and Other Actinide Elements", ANL-81-50.
- Booc65 Boocock G. and Popplewell D.S., 1965, "Distribution of Plutonium in Serum Proteins following Intravenous Injection into Rats", Nature, Lond., 208, 282-283.

- Booc70 Boocock G., Danpure C.J., Popplewell D.S. and Taylor D.M., 1970, "The Subcellular Distribution of Plutonium in Rat Liver", *Radiat Res.* 42, 381-396.
- Book83 Book S.A., Spangler W.L., Parks N.J., Rosenblatt L.S. and Godman M., 1983, "Effect of Long-Term, Low-Level Exposure from Strontium-90 and Radium-226 in Beagle Dogs", *Proceedings of the Seventh International Congress of Radiation Research, July 83, C7-01* (Eds.: Broerse J.J., Barendsen G.W., Kal H.B. and van der Kogel A.J.).
- Bou97 Bouin P.A., 1897, *Anat. Micr.* 1, 225.
- Br79 Brooks A.L., Benjamin S.A., Brownstein D. and McClellan R.O., 1979, *Annual Report of the Inhalation Toxicology Research Institut, Albuquerque, USA, LF-69, 154.*
- Bu74 Burney G.A. and Harbour R.M., 1974, "Radiochemistry of Neptunium", published by Technical Information Center, Office of Information Services, United States Atomic Energy Commission, NSA-NS-3060.
- Ca61 Catsch A, Immel-Teller H. and Schindewolf-Jordan D., 1961, *Z. Naturforschg.* 166, 181.
- Coh82 Cohen B.L., 1982, "Effects of ICRP Publication 30 and the 1980 BEIR Report on Hazard Assesments of High Level Waste", *Health Phys.* 42, 133.
- Coh83 Cohen B.L., 1983 "Effects of Recent Neptunium Studies on High-Level Waste Hazard Assessment", *Health Phys.* 44, 567.
- Coo81 Cooper J.R. and Gowing H.S., 1981, "The Binding of Americium And Curium to Human Serum Proteins", *Int. J. Radiat. Biol.*, 40, No.5, 569-572.
- Ef84 Efurd D.W., Knobloch G.W., Perrin R.E. and Barr D.W., 1984, "An Estimate of  $^{237}\text{Np}$  Production During Atmospheric Testing", *Health Phys.* 47, 786-787.
- Fi83 Fischer U. und Wiese H.W., 1983, "Verbesserte konsistente Berechnung des nuklearen Inventars abgebrannter DWR-Brennstoffe auf der Basis von Zell-Abbrand-Verfahren mit KORIGEN", *Bericht des Kernforschungszentrums Karlsruhe, KFK 3014.*
- Fr80 Friedmann H.A., Toth L.M., 1980, "Absorption Spectra of

- Np(III), (IV), (V) and (VI) in Nitric Acid Solution", J. Inorg. Nucl. Chem. 42, 1347-1349.
- Gu82 Guilmette R.A., Medinsky M.A. and Peterson D.A., 1982, "Binding of Neptunium to Serum Proteins in Vitro", Annual Report of the Inhalation Toxicology Research Institute, Albuquerque, LMF-102, p. 209-211.
- Gr81 Gruner R., Seidel A. and Winter R., 1981, "The Initial Early Distribution of Monomeric Pu-239 and Am-241 in Rat Liver as Determined by Triton WR 1339 Injection", Radiat. Res. 85, 267.
- Ham47 Hamilton J.G., 1947, "The Metabolism of the fission Produkts and the Haviest Elements", Radiology 49, 325-343.
- Har81 Harrison J.D. and Stather J.W., 1981, "The Gastrointestinal Absorption of Protactinium, Uranium and Neptunium in the Hamster", Radiat. Res. 88, 47.
- Har82a Harrison J.D., Popplewell D.S., Stather J.W. and David A.J., 1982, "The Gastrointestinal Absorption of Neptunium in Rodents", National Radiological Protection Board, Chilton, Didcot, Oxon, Research and Development Report 1979-1981.
- Har82b Harrison J.D. and Stather J.W., 1982, "The Tissue Distribution and Excretion of Actinides Absorbed from the Gastrointestinal Tract of Rodents", Health Phys. 43, 283.
- He74 Henning R. and Heidrich H.-G., 1974, "Membrane Lipids of Rat Lysosomes Prepared by Free-Flow Electrophoresis", Biochim. Biophys. Acta 435, 326-335.
- Ho80 Holm E., 1980, "Release of <sup>237</sup>Np to the Environment", IAEA-Sm-248/108, 155-160.
- ICRP59 International Commission on Radiological Protection, 1959, "Permissible Dose for Internal Radiation", ICRP Publication 2 (New York: Pergamon Press).
- ICRP79 International Commission on Radiological Protection, 1979, "Limits for Intakes of Radionuclides by Workers", ICRP Publication 30, Annals of ICRP, Vol. 3, No. 1-4 (New York: Pergamon Press).
- Ke69 Keller C., 1969, "Die Chemie des Neptuniums", Fortschritte der chemischen Forschung 13, 1-124.

- Ke71 Keller C., 1971, "The Chemistry of the Transuranium Elements", Verlag Chemie, Weinheim.
- Ko75 Koch G., 1975, Gmelins Handbuch der anorganischen Chemie, Transurane, Teil A1, II, Springer Verlag.
- Kr66 Kreslov V.V. and Libinon R.E., 1966, "Behavior of  $^{237}\text{Np}$  in the Animal Organism and some Problems of its Biological Effects", Radiobiologiya, 6, 873; Engl. Übersetzung: AEC-tr-6775, 105-113.
- Lan46 Lanz H., Scott K.G., Crowley J. and Hamilton J.G., 1946, "The Metabolism of Thorium, Protactinium and Neptunium in the Rat", U.S. Atomic Energy Commission Document MDDC-648 (CH 3606).
- Lar82 Larsen R.P., Bhattacharyya M.H., Oldham R.D. and Moretti E.S., 1982, "Gastrointestinal Absorption and Retention of Neptunium by Fasted and Fed Mice", Annual Report 1981-1982, p. 147, Radiological and Environmental Research Division, Center for Human Radiobiology, Argonne National Laboratory, Argonne, IL.
- Le83 Lehmann M., Culig H. and Taylor D.M., 1983, "Identification of Transferrin as the Principal Plutonium-binding Protein in the Blood Serum and Liver Cytosol of Rats: Immunological and Chromatographic Studies", Int. J. Radiat. Biol., 44, No. 1, 65-74.
- Lev71a Levdik T.I., Lemberg V.K., Eerokhin R.A. and Buldakov L.A., 1971, "Some Characteristics of the Biological Effect and Behavior of  $^{237}\text{Np}$  in the Animal Body after Administering Different Isotope Salts", Atomizdat; Engl. Übersetzung: AEC-tr-7387, 483-494.
- Lev71b Levdik T.I. and Lemberg V.K., 1971, "Remote Aftereffects of Damage by Neptunium-237", Atomizdat, 449-456 (AEC-tr-7387).
- Lev72 Levdik T.I., Lemberg V.K., Buldakov L.A., Lyubchanski E.R. and Pesternikov V.M., 1971, "Biological Effektivness of  $^{237}\text{Np}$ ", Health Phys. 22, 643-645.
- L178 Lloyd A.D., McFarland S.S., Atherton D.R. and Mays C.W., 1978, "Plutonium Retention, Excretion and Distribution in Juvenile Beagles Soon After Injection", Radiat. Res. 75, 633-641.
- Lö82 Löhrike H., Hesse B. and Goerttler K., 1982, "Spontaneous Tumors in Male and Female Specified Pathogen-Free Sprague-Dawley

- Rats (Outbred Stock Sut:SDT)", Z. Versuchstierk. 24, 225-230.
- Ly72 Lyubchanski E.R. and Levdik T.I., In the book: "The Biological Effect of External and Internal Sources of Radiation" (russisch), herausgegeben von Moskalev Y.I. und Kalistratovoy V.S., Moskau, Seite 204; Engl. Übersetzung: AEC-tr-7457, 309.
- McM40 McMillan E. and Abelson P.H., 1940, "Radioactive Element 93", Physical Review 57, 1185.
- Ma63 Mahlum D.D., Ballou J.E., Case A.C., Keder W.E. and Clarke W.J., 1963, "Metabolism and Toxicity of  $^{237}\text{Np}$  in the Rat", Hanford Biology Research Annual Report for 1962, Seite 22-30. Hanford Atomic Products Operation, Richland, WA (HW 76000).
- Ma65 Mahlum D.D. and Clarke W.J., 1965, "Neptunium-237 Toxicity in the Rat I. Histopathological and Chemical Observations in Liver and Kidney", Health Phys. 12, 7-13.
- Ma67 Mahlum D.D., 1967, "Neptunium-237 Toxicity in the Rat. II. Intracellular Distribution of Neptunium and Cerium in Rat Liver", Toxicol. Appl. Pharmacol. 11, 264-271.
- Me83 Metivier H., Masse R. and Lafuma J., 1983, "Effet de la masse sur l'absorption intestinale du neptunium V chez le singe et le rat", Radioprotection, GEDIM, 18, 13-17.
- Mik73 Mikhailov V.A., 1973, "Analytical Chemistry of Neptunium", Halsted Press, New York.
- Mis84 Mischke J., 1984, "Konzept und Stand der Wiederaufarbeitungsanlage WA-350", Atomwirtschaft-Atomtechnik, Handelsblatt GmbH Verlag für Wirtschaftsinformationen, Aug./Sept. 84, 434-438.
- Mor73 Morin M., Nenot J.C., Lafuma J., 1973, "The behavior of  $^{237}\text{Np}$  in the Rat", Health Phys. 24, 311-315.
- Mos72 Moskalev Y.I., Rudnitskaya E.N., Zalikin G.A. and Petrovich J.K., 1972, "Distribution and Biological Effects of Np-237", in: Biological Effects of Radiation from External and Internal Sources (Moskalev Y.I. and Kalistratov V.S., Eds., Meditsina, Moscow), 220-229 (AEC-tr-7457, 330-341).
- Mos74 Moskalev Y.I., Levdik T.I., Lyubchanskii E.R., Nifatov A.P., Erokhin R.A., Buldakov L.A., Lemberg V.K., Koshurnikova N.A., Philippova L.G. and Ternovskii I.A., 1974, "Metabolism and

- Biological Effects in Rodents of Plutonium and Other Actinide Elements", Proceedings of the Fifth International Congress of Radiation Research, July 74, edited by Nygaard O.F., Adler H.I. and Sinclair W.K., Academic Press, New York.
- Mos75 Moskalev Y.I., Levdik Y.I., Lyubchanski E.R., Nifatov A.P., Erokhin R.A., Buldakov L.A., Lemberg L.A., Koshurnikova N.A., Philippova L.G. and Ternovskii I.A., 1975, Proceedings of the Fifth Internat. Congress of Radiat. Research, herausgegeben von Nygaard O.F., Adler H.I. und Sinclair W.K. (New York: Academic Press), Seite 1214.
- Mos79 Moskalev Y.I. (Hrsg.), 1979, "Toxicology and Radiobiology of Neptunium-237", Moscow Atomizdat Publishers, Engl. Übersetzung: ORNL-tr-4936.
- Mos83 Moskalev Y.I., Zhorava E., Zalikin G. and Nisimov P., 1983, "Distribution and Biological Efficiency of Pu-238 and Bk-249", Proceedings of the Seventh International Congress of Radiation Research, July 83, C7-06 (Eds.: Broerse J.J., Barendsen G.W. Kal H.B. and van der Kogel A.J.).
- Mi83a Müller W.A. und Linzner U., 1983, "Distribution and Dosimetry Studies After Incorporation of Np-239 (Pu-239) in Mice", Health Phys. 44, 577-580.
- Mü83b Müller W.A., Schäffer E.H., Linzner U. and Luz A., 1983, "Late Effects of Incorporated Radionuclides in Mice as Occurring with Combined Application of Different Radiation Qualities and Intensities (Alpha- and Beta-Emitting Bone-Seekers)", Proceedings of the Seventh International Congress of Radiation Research, July 83, C7-07, (Eds.: Broerse J.J., Barendsen G.W., Kal H.B. and van der Kogel A.J.).
- Ne82 Nenot J.C., 1982, "Metabolisme et Toxicite du Neptunium", in: Toxiques Nucleaires (Herausgeber: P. Galle), Seiten 210-216 (Paris: Masson).
- Ni66 Nigrovic V. and Mohr T., 1966, "Ein neuartiger Stoffwechselkäfig für Arbeiten mit Radionukliden", Strahlentherapie 130, 314.
- Per80 Perkins R.W. and Thomas C.W., 1980, "Worldwide Fallout",

- in Transuranic Elements in the Environment (W.C. Hanson, Ed.)  
pp. 53-82 (DOE/TIC-22800).
- Pet81 Peter E. and Lehmann M., 1981, "Interaction of Thorium with Blood Serum Proteins in Vivo", *Int. J. Radiat. Biol.*, 40, No. 4, 445-450.
- Pet82 Peter E., 1982, "Untersuchungen zum biologischen Verhalten und zur Dekorporation von Th-234 bei der Ratte", Dissertation, Universität Karlsruhe, Fakultät für Bio- und Geowissensch.
- Po76 Polig E., 1976, "Effekt of Am-241 on Bone Structure According to its Microdistribution", IAEA-SM-202/407.
- Po80 Polig E., 1980, "Mikrodosimetry of Alpha-Irradiation from Pu-239 in the Skeleton", *Proc, 5th Int. Congr. IRPA, Jerusalem, Vol. III, p. 125.*
- Po84 Polig E., Smith J.M. and Jee W.S.S., 1984, "Microdistribution and Localized Dosimetry of Am-241 in Bone of Beagle Dogs", *Int. J. Radiat. Biol.* 46, 143-160.
- Pr83 Priest N.D., Howells G., Green D. and Haines J.W., 1983, "Pattern of Uptake of Am-241 by the Rat Skeleton and its Subsequent Redistribution and Retention: Implications for Human Dosimetry and Toxicology", *Human Toxicol.* 2, 101-120.
- Ra84 Raabe O.G., 1984, "Comparison of the Carcinogenicity of Radium and Bone-Seeking Actinides", *Health Phys.* 46, 1241-58.
- Ra75 Ragan H.A., Free M.J., 1975, "Tissue Distribution of Injected Plutonium in Iron-deficient Mice", *BNWL-1950, PT 1, 91.*
- Ru78 Rudnitskaya E.I. and Zalikin G.A., 1978, "Long-term Sequelae of Exposure to Np-237", *Radiobiologia*, 18, 760, Engl. Übersetzung: DOE-tr-4/11, 141.
- See81 Seelmann-Eggebert W., Pfennig G., Münzel H. und Klewe-Nebenius, 1981, "Karlsruher Nuklidkarte", Gersbach Verlag München.
- Sei72 Seidel A. and Volf V., 1972, "Rapid Determination of Some Transuranium Elements in Biological Material by Liquid Scintillation Counting", *Internat. J. Appl. Radiat. Isotopes* 23, 1-4.
- Sei85a Seidel A., Heumann M.G., Sütterlin U. Wiener M. and Haffner H., 1985, *Eur. J. Cell Biol.* 37, 89.
- Sei85b Seidel A., Krüger E., Wiener M., Hotz G., Balani M. and



- Thies W.-G. Radiation Research, im Druck.
- Sei85c Seidel A., Wiener M., Krüger E., Wirth R., and Haffner H., 1985, "Studies on the Lysosomal Binding of Monomerically Injected Ce-141, Np-239, Pu-239 and Am-241 in Rat and Syrian Hamster Liver Using Carrier-free Electrophoresis", Int. J. Nucl. Med. Biol., (im Druck).
- Sh78 Shvydko N.S., Ivanova N.P., Rushonik S.I., Popov D.K., Basaleva L.N. and Vorzhtsova L.N., 1978, "Effect of Iron in Kinetics of Plutonium Binding with Blood Components and Deposition thereof in Rat Tissues", Radiobiology, 18, 84-90.
- Si76 Sinyakov E.G., 1976, "Rol vozrasta krysa i kolitchestva vvodimogo im plutonya v vznikovenii osteosarkom", Radiobiologiya 16, 631.
- Sm64 Smith V.H., 1964, "Interactions in the Metabolism of Pu-239 and Np-239", in: Hanford Biology Research Annual Report for 1963 (H.A. Kornberg and E.G. Swezea, Eds.) pp.73-75, Report HW-80500, Hanford Laboratories, Richland, Wash.
- So83 Sontag W., 1983, "The Early Distribution of Pu-239, Am-241 and U-233 in the Soft Tissues and Skeleton of Old Rats. A Comparative Study", Human Toxicol. 2, 91-100.
- So84a Sontag W., 1984, "Long-term Behavior of Pu-239, Am-241, and U-233 in Different Bones of One-year-old Rats: Macrodistribution and Macrodosimetry", Human Toxicol. 3, 469-483.
- So84b Sontag W., Seidel A. and Möller P., 1984, "Distribution of Plutonium-239 in the Skeleton of the Tree Shrew (*Tupaia belangeri*) During the First 15 Months After Injection", Int. J. Radiat. Biol. 45, 51-64.
- So85a Sontag W., 1985, "Quantitative Measurements of Periosteal and Cortical-Endosteal Bone Formation and Resorption in the Mid-Shaft of Female Rat Femur", Bone, (im Druck).
- So85b Sontag W., 1985, "Quantitative Measurements of Periosteal and Cortical-Endosteal Bone Formation and Resorption in the Mid-Shaft of Male Rat Femur", Bone, (im Druck).
- Stah70 Stahn R., Maier K.-P. and Hannig K., 1970, "A New Method for the Preparation of Rat Liver Lysosomes", J. Cell Biol. 46, 576.
- Stat79 Stather J.W., Harrison J.D., Rodwell P and David A.J., 1979,

- "The Gastrointestinal Absorption of Plutonium and Americium in the Hamsters", *Phys. Med. Biol.* 24, 396.
- Sto177 Stoll W., 1977, "Plutonium - Ziel und Problem des Kernbrennstoffkreislaufs", *Chemiker-Zeitung* 101, 1-8.
- Stov68 Stover B.J., Bruenger F.W. and Stevens W., 1968, "Transport System in Human Blood Serum", *Radiat. Res.*, 33, 381-394.
- Str58 Stromatt R.W., Peekema R.M., Scott F.A., 1958, HW 58212.
- Str59 Stromatt R.W., 1959, HW 59447.
- Sü82 Sütterlin U., 1982, "Der Einfluß der Zeit auf die subzelluläre Verteilung von Transuranen und Fe-59 in der Leber von Ratte und Hamster", *Dissertation Universität Karlsruhe, KfK-3358*.
- Sü84 Sütterlin U., Thies W.-G., Haffner H. and Seidel A., 1984, *Radiat. Res.* 98, 293.
- Su59 Sullivan J.C. and Hindman J.C., 1959, *J. Phys. Chem.* 63, 1332.
- Su75 Sullivan M.F. and Crosby A.L., 1975, "Absorption of Uranium-233, Neptunium-237, Plutonium-238, Americium-241, Curium-244 and Einsteinium-253 from the Gastrointestinal Tract of Newborn and Adult Rats", *Batelle, Pacific Northwest Laboratories, Richland, BNWL-1950*, p. 105-108.
- Su80 Sullivan M.F., 1980, "Absorption of Actinide Elements from the Gastrointestinal Tract of Rats, Guinea Pigs and Dogs", *Health. Phys.* 38, 159.
- Su82 Sullivan M.F., 1982, "Reply to Harrison and Stather", *Health Phys.* 43, 285-286.
- Su83 Sullivan M.F., Miller B.M. and Ryan J.L., 1983, "The Effect of Mass on the Gastrointestinal Absorption of Plutonium and Neptunium", *Radiat. Res.* 94, 199-209.
- Su84 Sullivan M.F., Riemmler P.S. and Ryan J.L., 1984, "Effects of Fasting and/or Oxidizing and Reducing Agents on Absorption of Neptunium from the Gastrointestinal Tract of Mice and Adult or Neonatal Rats", *Radiat. Res.* 100, 519-526.
- Su85 Sullivan M.F., Miller B.M. and Riemmler P.S., 1985, "Further Studies on the Influence of Chemical Form and Dose on Absorptions of Np, Pu, Am and Cm from the Gastrointestinal Tracts of Adult and Neonatal Rodents", *Health Phys.* 48, Nr. 1, pp. 61-73.
- St70 Stahn R., Maier K.-P. and Hannig K., 1970, "A New Method for

- the Preparation of Rat Liver Lysosomes", J. Cell Biol. 46, 576.
- Ta83a Taylor D.M., 1983, "The Comparative Retention of Bone-seeking Radionuclides in the Skeleton of Rats", Health Phys. 45, Nr. 3, pp. 768-772.
- Ta83b Taylor D.M., Lehmann M., Planas-Bohne F. and Seidel A., 1983, "The Metabolism of Radiohafnium in Rats and Hamsters", Radiat. Res. 95, 339-358.
- Ta84 Taylor D.M., 1984, Persönliche Mitteilungen, Mitglied der Internationalen Strahlenschutz Kommission, Bericht der Arbeitsgruppe Metabolismus von Plutonium und verwandter Elemente, (Taylor D.M., Kernforschungszentrum Karlsruhe).
- Tay83 Taylor G.N., Mays C.W., Lloyd R.D., Gardner P.A., Talbot L.R., McFarland S.S., Pollard T.A., Atherton D.R., VanMoorhem D., Brammer D. Brammer T.W. Ayoroa G. and Taysum D.H., 1983, "Comparative Toxicity of Ra-226, Pu-239, Am-241, Cf-249 and Cf-252 in C57BL/Do Blach and Alino Mice", Radiat. Res. 95, 584.
- Th82 Thompson R.C., 1982, "Neptunium - The Neglected Actinide: A Review of the Biological and Environmental Literature", Radiat. Res. 90, 1-32.
- Ur84 Urban M.F., 1984, "Dosisbestimmung durch gleichzeitiges Messen der Radon/Thoronkonzentration und der Gleichgewichtsfaktoren in Luft mit Hilfe eines passiven Dosimeters", Dissertation Universität Karlsruhe.
- Vo73 Volf V., 1973, "Dekorporierung von Radionukliden" (Untersuchung an Polonium), Strahlentherapie 145, 101.
- Vo83 Volf V., 1983, "Carcinogenesis by Incorporated Isotopes / Rapporteur Summary", Proceedings of the Seventh International Congress of Radiation Research, July 83, C7-S (Eds.: Broerse J.J., Barendsen G.W., Kal H.B. and van der Kogen A.J.; Martinus Nijhoff Publishers).
- Vo84 Volf V. und Peter E., 1984, "DTPA is Superior to its Lipophilic Derivative Puchel in Removing  $^{234}\text{Th}$ ,  $^{238,239}\text{Pu}$  and  $^{241}\text{Am}$  from Chinese Hamsters and Rats", Health Phys. 46, 422-426.
- Wa48 Wahl A.C. and Seaborg G.T., 1948, "Nuclear Properties of  $^{93}\text{Zr}^{237}$ ", Physical Review 73, 940.

**7. TABELLEN**

**UND**

**ABBILDUNGEN**

- WH082 World Health Organisation, 1982, "Nuclear Power: Health Implications of Transuranium Elements", European Series No. 11, World Health Organisation, Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark.
- Wie84 Wiener M., 1984, "Untersuchungen zur lysosomalen Bindung von Am-241 in der Leber von Ratte und Syrischem Hamster mittels trägerfreier Elektrophorese", Diplomarbeit Universität Karlsruhe.
- Win80 Winter R., 1980, "Die subzelluläre Bindung von Pu-239 in der Leber ausgewählter Nagetierspezies", Dissertation, Universität Karlsruhe, Fakultät für Bio- und Geowissenschaften.
- Win81 Winter R. and Seidel A., 1981, "The Influence of an Iron-Sorbitol-Citrat Complex on the Deposition of Monomeric Pu-239 in Four Rodent Species", Health Phys. 40, 100.
- Wir84 Wirth R. and Volf V., 1984, "Long Term Retention of <sup>237</sup>Np in Rats", Int. J. Radiat. Biol. 46, No. 6, 787-792.
- Wir85a Wirth R. and Volf V., 1985, "Gastrointestinal Absorption of Neptunium in Rats", Health Phys. (im Druck).
- Wir85b Wirth R., Taylor D.M. and Duffield J., 1985, "Identification of Transferrin as the Principal Neptunium-Binding Protein in the Blood Serum of Rats", Int. J. Nucl. Med. in Biology (im Druck).
- Wr83 Wrenn M.E., Taylor G.N., Stevens W., Mays C.W., Jee W.S.S., Lloyd R.D., Atherton D.R., Bruenger F.W., Kimmel D.B., Miller S.C., Shabestari L., Smith J.M. and Stover B., 1983, "Summary of Dosimetry, Pathology and Dose Response for Bone Sarcomas in Beagles Injected with Ra-226", Proceedings of the Seventh International Congress of Radiation Research, July 83, C7-09 (Eds.: Broerse J.J., Barendsen G.W., Kal H.B. and van der Kogel A.J.; Martinus Nijhoff Publishers).

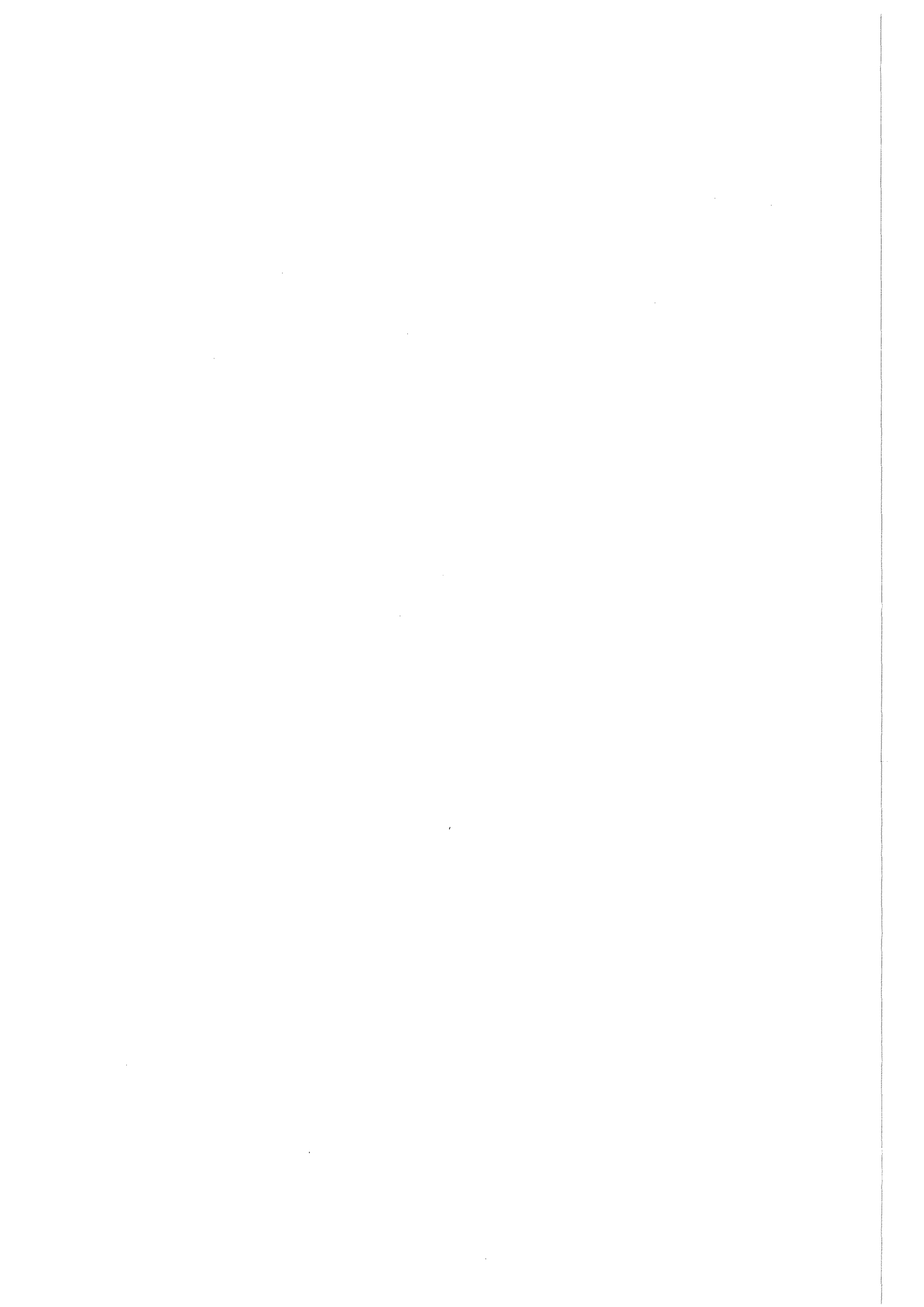


Tabelle 1: Absorption von Neptunium, das peroral als Nitrat (pH 1) verabreicht wurde, aus dem Gastrointestinal-Trakt von Ratten

| Geschlecht | Alter | Fütterungs-<br>zustand | Anzahl<br>der<br>Tiere | Isotop | verabreichte<br>Masse<br>(pro kg) | Absorption <sup>a</sup><br>(% der Dosis) |                       |
|------------|-------|------------------------|------------------------|--------|-----------------------------------|--|-----------------------|
| männlich   | adult | nüchtern               | 14                     | Np-239 | 110 pg                            | 0,12                                     | ± 0,02 (0,02 - 0,32)  |
|            |       | satt                   | 10                     | Np-239 | 110 pg                            | 0,02                                     | ± 0,01 (0,01 - 0,07)  |
|            | jung  | nüchtern               | 10                     | Np-239 | 220 pg                            | 0,18                                     | ± 0,06 (<0,02 - 0,58) |
|            |       | satt                   | 9                      | Np-239 | 220 pg                            | 0,03                                     | ± 0,01 (<0,02 - 0,09) |
| weiblich   | adult | nüchtern               | 11                     | Np-239 | 110 pg                            | 0,05                                     | ± 0,02 (<0,02 - 0,24) |
|            |       | nüchtern               | 10                     | Np-237 | 1 mg                              | 0,23                                     | ± 0,10 (<0,20 - 0,80) |
|            |       | nüchtern               | 8                      | Np-237 | 10 mg                             | 0,26                                     | ± 0,07 (0,06 - 0,66)  |

<sup>a</sup> Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern und Extrembereichen (in Klammern); Absorption = Retention (ohne Haut, Pfoten, Schwarz und Gastrointestinal-Trakt) plus Exkretion (geschätzt als 50 % der Retention)

Tabelle 2: Einfluß des pH-Wertes von oral verabreichtem Np-239 Nitrat auf die Absorption bei adulten männlichen Ratten (nüchtern)

| pH-Wert                      | Anzahl der Tiere | Prozent der verabreichten Dosis <sup>1</sup> |                         |
|------------------------------|------------------|--|-------------------------|
|                              |                  | Retention <sup>2</sup>                       | Absorption <sup>3</sup> |
| 1                            | 14               | 0,08 ± 0,02                                  | 0,12 ± 0,02             |
| 2                            | 4                | 0,13 ± 0,05                                  | 0,20 ± 0,07             |
| 3                            | 6                | 0,04 ± 0,01                                  | 0,05 ± 0,01             |
| 5                            | 4                | 0,05 ± 0,03                                  | 0,09 ± 0,05             |
| 7                            | 6                | 0,11 ± 0,03                                  | 0,16 ± 0,04             |
| Durchschnitt aller 34 Tiere: |                  | 0,08 ± 0,01                                  | 0,12 ± 0,02             |

Arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichung;

<sup>1</sup>  $9,3 \times 10^5$  Bq/kg = 110 pg/kg,

<sup>2</sup> ohne Haut, Pfoten, Schwanz, Gastrointestinal Trakt und Exkreta,

<sup>3</sup> siehe Tabelle 1.



Tabelle 3: Vergleich der Verteilung und Retention von Pu-238 und Np-239 3 Tage nach intravenöser und peroraler Verabreichung als Nitrat an erwachsene männliche Ratten

|                      | Intravenöse Injektion                  |                   | Orale Verabreichung |                   |
|----------------------|--|-------------------|---------------------|-------------------|
|                      | Pu-238                                 | Np-239            | Pu-238              | Np-239            |
| Dosis (Bq/kg)        | $7,4 \times 10^5$                      | $2,0 \times 10^5$ | $1,0 \times 10^6$   | $3,7 \times 10^6$ |
| Dosis (ng/kg)        | 1100                                   | 0,024             | 5500                | 0,12              |
| Anzahl von Ratten    | 6                                      |                   | 6                   |                   |
| Organ                | % der verabreichten Dosis <sup>b</sup> |                   |                     |                   |
| Skelett <sup>a</sup> | 50,48 ± 1,88                           | 68,99 ± 1,96      | 0,145 ± 0,028       | 0,140 ± 0,026     |
| Leber                | 9,22 ± 1,12                            | 2,64 ± 0,13       | 0,029 ± 0,005       | 0,005 ± 0,001     |
| Nieren               | 0,88 ± 0,07                            | 1,01 ± 0,08       | 0,003 ± 0,001       | 0,003 ± 0,001     |
| Lunge                | ---                                    | ---               | 0,0                 | 0,0               |
| Gesamt               | 60,6 ± 1,40                            | 72,8 ± 2,10       | 0,177 ± 0,033       | 0,148 ± 0,028     |

<sup>a</sup> geschätzt aus dem Verhältnis Skelett/1 Femur, das für Pu den Wert 20 und für Np 24 hat,  
<sup>b</sup> Arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Tabelle 4: Pu:Np-Verhältnisse 3 Tage nach einmaliger gemeinsamer Verabreichung von Pu-238- und Np-239-Nitrat an erwachsene männliche Ratten (nüchtern)

---

| Organprobe         | Intravenöse | Orale         |
|--------------------|-------------|---------------|
|                    | Injektion   | Verabreichung |
| Pu:Np-Verhältnisse |             |               |
| 2 Femora           | 0,88 ± 0,03 | 1,30 ± 0,19   |
| Leber              | 3,49 ± 0,37 | 6,17 ± 0,98   |

---

Arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichungen;  
Injizierte Dosis und Tierzahl siehe Tabelle 3.

Tabelle 5: Verteilung und Exkretion von  $^{239}\text{Np}$  in erwachsenen weiblichen Ratten  
3 Tage nach intravenöser Injektion als Nitrat (pH 1)

| Organ                                  | % der Dosis  | Exkretion  | % der Dosis  |
|--|--------------|------------|--------------|
| 2 Femora                               | 5,31 ± 0,23  | Urin       | 30,25 ± 0,94 |
| Leber                                  | 5,40 ± 0,42  | Faeces     | 2,92 ± 0,37  |
| Nieren                                 | 1,59 ± 0,12  |            |              |
| Milz                                   | 0,04 ± 0,02  |            |              |
| Blut                                   | 0,05 ± 0,01  | Gesamte    |              |
| Herz                                   | 0,01 ± 0,00  | Exkretion: | 33,17 ± 1,31 |
| Lunge                                  | 0,05 ± 0,02  |            |              |
| Nebennieren                            | < 0,01       |            |              |
| Ovarien                                | < 0,01       |            |              |
| Haut, Pfoten, Schwanz                  | 1,96 ± 0,35  |            |              |
| Magen-Darm-Trakt einschließlich Inhalt | 0,26 ± 0,03  |            |              |
| Restkörper ohne die genannten Organe   | 53,90 ± 0,73 |            |              |
| Gesamte Retention:                     | 68,57 ± 1,93 |            |              |

Mittelwerte von 4 Ratten mit Standardfehlern; injizierte Dosis:  $185 \times 10^3$  Bq/kg  
(5  $\mu\text{Ci/kg}$ )  $^{239}\text{Np}$

Tabelle 6: Ganzkörperretention von Np-237 nach intravenöser Injektion als Nitrat in erwachsenen weiblichen Ratten

| Np-Dosis<br>(mg/kg) | Alter<br>bei i.v.<br>(Wochen) | Tier-<br>zahl<br>bei i.v. | Beobachtungs-<br>zeitraum<br>(Tage nach i.v.) | Fraktion<br>(% der Np-Dosis) | HWZ $\pm$ SEM<br>(Tage) | 95 % Vertrauens-<br>Bereich |
|---------------------|-------------------------------|---------------------------|---|------------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| 2,0                 | 4                             | 25                        | 642   | A 14,7                       | 4,7 $\pm$ 3,0           | ( 0 - 12,0)                 |
|                     |                               |                           |   | B 33,1                       | 23,3 $\pm$ 5,5          | (11,7 - 34,9)               |
|                     |                               |                           |   | C 52,3                       | 2940 $\pm$ 476          | (1960 - 3900)               |
| 1,0                 | 10                            | 40                        | 820   | A 38,3                       | 0,52 $\pm$ 0,07         | (0,30 - 0,74)               |
|                     |                               |                           |   | B 18,1                       | 22,3 $\pm$ 2,7          | (16,6 - 28,0)               |
|                     |                               |                           |   | C 43,6                       | 1690 $\pm$ 111          | (1460 - 1980)               |
| 0,2                 | 10                            | 40                        | 848   | A 43,6                       | 0,50 $\pm$ 0,06         | (0,31 - 0,69)               |
|                     |                               |                           |   | B 20,2                       | 32,0 $\pm$ 4,2          | (23,4 - 40,7)               |
|                     |                               |                           |   | C 36,3                       | 4220 $\pm$ 879          | (2440 - 5990)               |

$$a_t = A e^{-(\lambda_1 t)} + B e^{-(\lambda_2 t)} + C e^{-(\lambda_3 t)} \quad / \quad \lambda = 0,693/\text{Halbwertszeit}$$

Tabelle 7: Verteilung von intravenös injiziertem Np-237 Nitrat in weiblichen Ratten

| Alter     | Zeit nach Injektion (Tage) | Prozent der injizierten Np-237 Dosis <sup>a</sup> |              |              |
|-----------|----------------------------|---|--------------|--------------|
|           |                            | Skelett   | Leber        | Nieren       |
| erwachsen | 7                          | 48,2 ± 1,1 <sup>b</sup>                           | 6,14 ± 0,15  | 2,15 ± 0,16  |
|           | 28                         | 45,8 ± 1,6 <sup>b</sup>                           | 2,02 ± 0,56  | 0,89 ± 0,13  |
|           | 365                        | 35,6 ± 1,0 <sup>b</sup>                           | 0,58 ± 0,27  | 0,19 ± 0,07  |
|           | 700                        | 29,3 ± 1,2 <sup>b</sup>                           |              |              |
| jung      | 7                          | 73,0* ± 1,4 <sup>b</sup>                          | 3,60* ± 0,37 | 1,31* ± 0,05 |
|           | 33                         | 62,8* ± 1,4 <sup>c</sup>                          | 1,30 ± 0,14  | 0,63 ± 0,09  |
|           | 113                        | 45,5 ± 1,5 <sup>c</sup>                           | 0,45 ± 0,03  | 0,32 ± 0,05  |

<sup>a</sup> Arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichungen; 4 bis 6 Ratten pro Gruppe,

<sup>b</sup> Ganze Skelette wurden präpariert und gemessen,

<sup>c</sup> 1 Femur x 23,

\* Statistisch signifikante Unterschiede (p = 0,01) zwischen den vergleichbaren Werten der jungen und erwachsenen Ratten.

Tabelle 8: Retention von  $^{237}\text{Np}$  nach intravenöser Verabfolgung von  $^{237}\text{Np}$ -Nitrat bei männlichen Ratten.  
 Angaben in % der injizierten Dosis (1,0 mg/kg = 0,7  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$  oder  $26 \times 10^3 \text{ Bq}/\text{kg}$ )

| Organe               | Sektion nach |              |              |              |
|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                      | 1 d          | 7 d          | 15 d         | 28 d         |
| Skelett <sup>a</sup> | 72,40 + 1,69 | 64,68 + 0,89 | 60,71 + 0,80 | 56,41 + 0,85 |
| Leber                | 4,44 + 0,34  | 2,73 + 0,17  | 1,36 + 0,13  | 0,55 + 0,09  |
| Nieren               | 3,35 + 0,18  | 1,53 + 0,07  | 0,60 + 0,05  | 0,38 + 0,03  |
| Milz                 | < 0,1        | < 0,1        | < 0,1        | 0,10 + 0,02  |
| Muskulatur           | 0,60 + 0,17  | 0,23 + 0,07  | 2,15 + 1,08  | 1,62 + 0,62  |
| Blut                 | 0,16 + 0,03  | < 0,1        | < 0,1        |              |
| Plasma               | 0,10 + 0,03  | < 0,1        | < 0,1        |              |
| Herz                 | < 0,1        | < 0,1        |              |              |
| Lunge                | < 0,1        | < 0,1        | < 0,1        | < 0,1        |
| Hoden                | < 0,1        | < 0,1        | < 0,1        | < 0,1        |
| Magen                | < 0,1        | 0,12 + 0,06  | < 0,1        |              |
| Dünndarm             | 0,16 + 0,02  | 0,10 + 0,01  | < 0,1        | < 0,1        |
| Dickdarm             | 0,45 + 0,07  | 0,12 + 0,02  | < 0,1        | < 0,1        |
| Haut                 | 0,67 + 0,04  | 0,37 + 0,05  | 0,21 + 0,01  | 0,27 + 0,01  |

<sup>a</sup> 1 Femur x 24; Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; 5 Tiere pro Gruppe

Tabelle 9: Retention von  $^{237}\text{Np}$  nach intravenöser Verabfolgung von  $^{237}\text{Np}$ -Nitrat bei weiblichen Ratten.  
Angaben in % der injizierten Dosis (0,8 mg/kg = 0,6  $\mu\text{Ci/kg}$  oder 21 kBq/kg)

| Organe               | 1 d  | 7 d  | Sektion nach<br>15 d | 28 d         | 56 d <sup>b</sup> |
|----------------------|--|--|----------------------|--------------|-------------------|
| Skelett <sup>a</sup> | 38,30 ± 3,77<br>46,50 ± 0,80 <sup>c</sup>            | 36,40 ± 3,26 <sup>d</sup><br>59,80 ± 0,88 <sup>d</sup> | 43,79 ± 0,64         | 39,28 ± 0,90 | 37,43 ± 1,39      |
| Leber                | 5,68 ± 0,82 <sup>c</sup><br>9,31 ± 0,26 <sup>c</sup> | 3,72 ± 0,44 <sup>d</sup><br>4,75 ± 0,22 <sup>d</sup>   | 3,23 ± 0,40          | 2,68 ± 0,84  | 0,81 ± 0,23       |
| Nieren               | 3,00 ± 0,57 <sup>c</sup><br>2,83 ± 0,12 <sup>c</sup> | 1,39 ± 0,16 <sup>d</sup><br>1,47 ± 0,12 <sup>d</sup>   | 1,20 ± 0,06          | 0,98 ± 0,12  | 0,44 ± 0,04       |
| Milz                 | 0,28 ± 0,06 <sup>c</sup>                             | 0,25 ± 0,01 <sup>d</sup>                               |                      |              |                   |
| Muskulatur           | 0,59 ± 0,07 <sup>c</sup><br>1,22 ± 0,21 <sup>c</sup> | 0,89 ± 0,10 <sup>d</sup>                               | 2,00 ± 0,50          | 0,42 ± 0,13  |                   |
| Blut                 | 0,25 ± 0,09 <sup>c</sup><br>0,67 ± 0,09 <sup>c</sup> | < 0,1  | 0,13 ± 0,02          | 0,11 ± 0,07  |                   |
| Plasma               | 0,26 ± 0,09 <sup>c</sup><br>0,60 ± 0,03 <sup>c</sup> | < 0,1  | < 0,1                | < 0,1        |                   |
| Magen                | 0,11 ± 0,06  |  |                      |              |                   |
| Dünndarm             | 0,16 ± 0,01  |  |                      |              |                   |
| Dickdarm             | 0,41 ± 0,02  |  |                      |              |                   |
| Haut                 | 2,19 ± 1,05  | 1,21 ± 0,77  | 0,24 ± 0,02          | 0,17 ± 0,01  |                   |

<sup>a</sup> 1 Femur x 24; <sup>b,c,d</sup> jeweils separate Versuche (0,7 - 1 mg Np/kg Körpergewicht)

Werte von Herz, Lunge, Ovarien : < 0,1; Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; 5 Tiere pro Gruppe.

Tabelle 9b: Spezifische Aktivitäten nach intravenöser Verabfolgung von  $^{237}\text{Np}$ -Nitrat bei weiblichen Ratten.  
 Angaben in % der injizierten Dosis pro Gramm Frischgewicht (0,8 mg Np/kg = 21 kBq/kg)

| Gewebe | Sektion nach |             |             |             |             |
|--------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|        | 1 d          | 7 d         | 15 d        | 28 d        | 56 d*       |
| Femur  | 1,80 ± 0,21  | 1,86 ± 0,20 | 2,15 ± 0,04 | 1,78 ± 0,05 | 1,76 ± 0,06 |
| Leber  | 0,69 ± 0,15  | 0,46 ± 0,06 | 0,36 ± 0,04 | 0,30 ± 0,06 | 0,09 ± 0,02 |
| Nieren | 1,82 ± 0,41  | 0,80 ± 0,09 | 0,68 ± 0,03 | 0,55 ± 0,06 | 0,26 ± 0,01 |

\* Separater Versuch mit gleicher Dosis;  
 Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; 5 Tiere pro Gruppe



Tabelle 10: Retention von  $^{237}\text{Np}$  nach intravenöser Verabfolgung von  $^{237}\text{Np}$ -Citrat bei weiblichen Ratten; Angaben in % der injizierten Dosis (0,34 mg/kg = 0,24  $\mu\text{Ci/kg}$  oder 8,8 kBq/kg)

| Organe               | 1 d         | 7 d <sup>b</sup> | Sektion nach<br>15 d | 28 d        | 56 d        |
|----------------------|-------------|------------------|----------------------|-------------|-------------|
| Skelett <sup>a</sup> | 39,1 ± 2,56 | 34,4 ± 3,70      | 33,3 ± 0,43          | 34,6 ± 2,71 | 37,6 ± 2,42 |
| Leber                | 9,06 ± 0,62 | 13,0 ± 0,78      | 3,17 ± 0,65          | 1,19 ± 0,18 | 0,99 ± 0,20 |
| Nieren               | 3,04 ± 0,08 | 2,81 ± 0,64      | 0,92 ± 0,06          | 0,53 ± 0,05 | 0,24 ± 0,03 |
| Milz                 | 0,08 ± 0,02 | 0,31 ± 0,10      | 0,11 ± 0,01          | < 0,1       | 0,16 ± 0,02 |
| Muskulatur           | 1,05 ± 0,26 | 0,65 ± 0,43      | 2,04 ± 1,19          | 0,86 ± 0,48 | 1,70 ± 0,05 |
| Blut                 | 1,38 ± 0,16 | 0,69 ± 0,49      | 0,26 ± 0,16          | 0,23 ± 0,10 | 0,15 ± 0,07 |
| Plasma               | 1,30 ± 0,18 | < 0,1            | < 0,1                | < 0,1       | < 0,1       |
| Herz                 | < 0,1       | 0,17 ± 0,05      | < 0,1                | < 0,1       | < 0,1       |
| Lunge                | 0,18 ± 0,02 | 0,22 ± 0,08      | < 0,1                | < 0,1       | < 0,1       |
| Magen                | 0,31 ± 0,15 | 0,14 ± 0,04      | < 0,1                | < 0,1       | < 0,1       |
| Dünndarm             | 0,56 ± 0,15 | 0,37 ± 0,08      | < 0,1                | < 0,1       | < 0,1       |
| Dickdarm             | 1,33 ± 0,27 | 0,30 ± 0,09      | 0,14 ± 0,02          | < 0,1       | < 0,1       |
| Haut                 | 2,85 ± 0,43 | 2,83 ± 0,16      | 1,12 ± 0,12          | 0,77 ± 0,06 | 0,55 ± 0,03 |

<sup>a</sup> 1 Femur x 24; <sup>b</sup> Ergebnisse aus separatem Versuch (injizierte Dosis: 0,14 mg/kg);  
Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; 5 Tiere pro Gruppe;

111

Tabelle 11: Retention von  $^{237}\text{Np}$  nach intramuskulärer Injektion bei weiblichen Ratten

| Np-Verbindung                                      | Nitrat                  | Nitrat           | Citrat <sup>b</sup> |
|--|-------------------------|------------------|---------------------|
| Injizierte Masse in mg/kg                          | 0,8                     | 0,4              | 0,4                 |
| Verabreichte Aktivität in $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ | 0,53                    | 0,3              | 0,3                 |
| Verabreichte Aktivität in $\text{kBq}/\text{kg}$   | 19,5                    | 10,8             | 11,3                |
| Anzahl der Versuchstiere                           | 3                       | 5                | 5                   |
| Organe   | % der injizierten Dosis |                  |                     |
| Skelett <sup>a</sup>                               | 15,97 $\pm$ 1,06        | 17,94 $\pm$ 0,65 | 21,77 $\pm$ 1,30    |
| Leber  | 1,96 $\pm$ 0,07         | 2,71 $\pm$ 0,19  | 3,32 $\pm$ 0,31     |
| Nieren   | 0,84 $\pm$ 0,07         | 0,87 $\pm$ 0,08  | 1,15 $\pm$ 0,09     |
| Muskulatur   | < 0,1                   | < 0,1            | < 0,1               |
| Haut   | 2,94 $\pm$ 1,60         | 0,71 $\pm$ 0,12  | 0,90 $\pm$ 0,30     |
| Retention an der Injektionsstelle                  | 52,73 $\pm$ 2,58        | 71,42 $\pm$ 3,44 | 50,73 $\pm$ 1,76    |

<sup>a</sup> 1 Femur x 24; <sup>b</sup> Natriumcitrat 5 %ig;  
 Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; Sektion nach 7 Tagen.

Tabelle 12: Radionuklid-Retention 7 Tage nach intratrachealer Injektion von  $^{237}\text{Np}$  und nach gemeinsamer Applikation von  $^{239}\text{Np}/^{238}\text{Pu}$  jeweils in Nitrat- und in Citratform

| Radionuklid            | Np-237                               |             | Np-239      |             | Pu-238      |             |
|------------------------|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                        | Nitrat                               | Citrat      | Nitrat      | Citrat      | Nitrat      | Citrat      |
| Chemische Verbindung   |                                      |             |             |             |             |             |
| Injiz. Dosis in kBq/kg | 20                                   | 4           | 740         |             | 74          |             |
| pH-Wert der Lösung     | 1                                    | 7,5         | 1           | 7,5         | 1           | 7,5         |
| Organe                 | % der injizierten Dosis <sup>b</sup> |             |             |             |             |             |
| Lunge                  | 1,18 ± 0,43                          | 21,7 ± 3,52 | 11,9 ± 2,67 | 5,42 ± 0,81 | 15,5 ± 3,44 | 10,8 ± 1,96 |
| Skelett <sup>a</sup>   | 12,1 ± 2,46                          | 6,51 ± 1,10 | 20,0 ± 3,36 | 28,9 ± 6,20 | 22,0 ± 4,30 | 29,7 ± 6,18 |
| Leber                  | 1,84 ± 0,47                          | 3,36 ± 0,49 | 1,12 ± 0,17 | 1,23 ± 0,23 | 3,53 ± 0,57 | 5,06 ± 1,05 |
| Nieren                 | 0,67 ± 0,14                          | 0,58 ± 0,20 | 0,88 ± 0,15 | 0,40 ± 0,08 | 0,61 ± 0,10 | 0,20 ± 0,04 |

<sup>a</sup> 2 Femora x 12; <sup>b</sup> Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; 5 - 6 Tiere pro Gruppe; Sektion nach 7 Tagen

1  
113  
1

Tabelle 13: Berechnung der Dosisverhältnisse Skelett / 1 Femur (Skelettfaktoren) nach intravenöser Injektion von Np-237 bei weiblichen Ratten.

| Alter                                  | t nach i.v.<br>(Tage) | n | Tiergewicht<br>(g) | Skelettgewicht <sup>1</sup><br>(g) | % Dosis    |             | a/b        |       |
|--|-----------------------|---|--------------------|------------------------------------|------------|-------------|------------|-------|
|  |                       |   |                    |                                    | Skelett(a) | 1 Femur(b)  |            |       |
| erwachsen                              | 7                     | 6 | 242 ± 2            | 15,9 ± 0,8                         | 48,2 ± 1,1 | 2,05 ± 0,06 | 23,8 ± 0,5 |       |
|  | 28                    | 4 | 247 ± 5            | 18,8 ± 0,6                         | 45,8 ± 1,6 | 1,85 ± 0,09 | 24,8 ± 0,4 |       |
|  | 365                   | 4 | 326 ± 12           | 19,7 ± 0,7                         | 35,6 ± 1,0 | 1,48 ± 0,04 | 24,2 ± 0,9 |       |
|  | 700                   | 3 | 352 ± 58           | 19,3 ± 0,7                         | 29,3 ± 1,2 | 1,18 ± 0,08 | 25,0 ± 0,7 |       |
| Durchschnittswert für alle Zeitpunkte: |                       |   |                    |                                    |            |             | 24,3 ± 0,3 | ===== |
| jung                                   | 7                     | 4 | 136 ± 8            | 7,0 ± 0,4                          | 71,4 ± 1,4 | 3,16 ± 0,04 | 22,6 ± 0,3 |       |
|  |                       |   |                    |                                    |            |             |            | ===== |

<sup>1</sup> Knochen über Nacht getrocknet (24 h); Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern

Tabelle 14: Verteilung von  $^{237}\text{Np}$  im Skelett von erwachsenen weiblichen Ratten 7 Tage nach intravenöser Injektion als Nitrat

| Skelett-<br>teil                         | % injizierter<br>Dosis | Gewicht <sup>1</sup><br>(g) | % Dosis pro<br>Gramm |
|--|------------------------|-----------------------------|----------------------|
| Femora (links x 2)                       | 4,09 ± 0,12            | 1,16 ± 0,02                 | 3,53 ± 0,09          |
| Tibiae + Fibulae                         | 3,56 ± 0,04            | 0,96 ± 0,03                 | 3,72 ± 0,11          |
| Humeri                                   | 2,09 ± 0,04            | 0,53 ± 0,02                 | 3,91 ± 0,15          |
| Radii + Ulnae                            | 1,35 ± 0,05            | 0,40 ± 0,02                 | 3,37 ± 0,15          |
| Pelvis                                   | 4,18 ± 0,09            | 0,93 ± 0,05                 | 4,51 ± 0,10          |
| Cranium                                  | 6,47 ± 0,10            | 2,59 ± 0,15                 | 2,49 ± 0,07          |
| Mandibel                                 | 1,95 ± 0,04            | 0,81 ± 0,03                 | 2,41 ± 0,04          |
| Pfoten                                   | 1,86 ± 0,14            | 1,27 ± 0,10                 | 1,47 ± 0,12          |
| Rippen, Sternum,<br>Claviculae, Scapulae | 5,78 ± 0,20            | 1,32 ± 0,09                 | 4,38 ± 0,09          |
| Halswirbel                               | 2,14 ± 0,06            | 0,64 ± 0,07                 | 3,36 ± 0,29          |
| Brustwirbel                              | 4,78 ± 0,09            | 1,45 ± 0,15                 | 3,29 ± 0,20          |
| Lendenwirbel                             | 4,68 ± 0,17            | 1,36 ± 0,12                 | 3,44 ± 0,08          |
| Kreuzwirbel                              | 2,60 ± 0,16            | 0,62 ± 0,07                 | 4,18 ± 0,22          |
| Schwanzwirbel                            | 3,19 ± 0,16            | 1,85 ± 0,04                 | 1,73 ± 0,08          |
| gesamtes Skelett                         | 48,3 ± 1,10            | 15,9 ± 0,83                 | 3,04 ± 0,08          |

<sup>1</sup> Knochen über Nacht getrocknet; Dosis: 1 mg  $^{237}\text{Np}$ /kg;  
Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern von 6 Skeletten;

Tabelle 15: Verteilung von Np-237 im Skelett von erwachsenen weiblichen Ratten 700 Tage nach intravenöser Injektion als Nitrat

| Skelett-<br>teil                         | % injizierter<br>Dosis | Gewicht <sup>1</sup><br>(g) | % Dosis pro<br>Gramm |
|--|------------------------|-----------------------------|----------------------|
| Femora (links x 2)                       | 2,35 ± 0,15            | 1,60 ± 0,10                 | 1,47 ± 0,09          |
| Tibiae + Fibulae                         | 1,97 ± 0,09            | 1,18 ± 0,03                 | 1,67 ± 0,08          |
| Humeri                                   | 1,30 ± 0,08            | 0,70 ± 0,03                 | 1,86 ± 0,11          |
| Radii + Ulnae                            | 0,95 ± 0,07            | 0,55 ± 0,02                 | 1,73 ± 0,13          |
| Pelvis                                   | 2,37 ± 0,12            | 1,31 ± 0,03                 | 1,81 ± 0,09          |
| Cranium                                  | 3,11 ± 0,24            | 2,62 ± 0,23                 | 1,19 ± 0,09          |
| Mandibel                                 | 1,13 ± 0,05            | 1,13 ± 0,02                 | 1,00 ± 0,04          |
| Pfoten                                   | 1,77 ± 0,14            | 1,32 ± 0,04                 | 1,34 ± 0,11          |
| Rippen, Sternum,<br>Claviculae, Scapulae | 2,90 ± 0,12            | 2,12 ± 0,06                 | 1,37 ± 0,06          |
| Halswirbel                               | 1,25 ± 0,12            | 0,66 ± 0,06                 | 1,89 ± 0,18          |
| Brustwirbel                              | 2,43 ± 0,05            | 1,34 ± 0,14                 | 1,81 ± 0,04          |
| Lendenwirbel                             | 2,97 ± 0,13            | 1,60 ± 0,07                 | 1,86 ± 0,08          |
| Kreuzwirbel                              | 1,51 ± 0,08            | 0,74 ± 0,01                 | 2,04 ± 0,11          |
| Schwanzwirbel                            | 3,23 ± 0,14            | 2,41 ± 0,07                 | 1,34 ± 0,06          |
| gesamtes Skelett                         | 29,3 ± 1,2             | 19,3 ± 0,7                  | 1,60 ± 0,10          |

<sup>1</sup> Knochen über Nacht getrocknet; Dosis: 1 mg Np-237/kg;  
Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern von 3 Skeletten;

Tabelle 16: Verteilung von Np-237 in Teilen von Knochen von erwachsenen weiblichen Ratten 7 Tage nach intravenöser Injektion als Nitrat

| Skelettteil                  |    | % injizierter Dosis | Gewicht <sup>1</sup> (g) | % Dosis pro Gramm |
|------------------------------|----|---------------------|--------------------------|-------------------|
| 1 Femur                      | d  | 1,18 ± 0,04         | 0,03 ± 0,010             | 3,93 ± 0,13       |
|                              | p  | 0,66 ± 0,02         | 0,27 ± 0,007             | 2,44 ± 0,07       |
| Tibiae                       | d  | 0,50 ± 0,03         | 0,35 ± 0,011             | 1,43 ± 0,09       |
|                              | p  | 2,47 ± 0,05         | 0,53 ± 0,018             | 4,66 ± 0,09       |
| Humeri                       | d  | 0,52 ± 0,01         | 0,22 ± 0,006             | 2,36 ± 0,05       |
|                              | p  | 1,50 ± 0,01         | 0,30 ± 0,011             | 5,00 ± 0,03       |
| Radii                        | d  | 0,37 ± 0,02         | 0,09 ± 0,007             | 4,11 ± 0,22       |
|                              | p  | 0,19 ± 0,01         | 0,07 ± 0,003             | 2,71 ± 0,14       |
| Ulnae                        | d  | 0,29 ± 0,02         | 0,08 ± 0,002             | 3,63 ± 0,25       |
|                              | p  | 0,43 ± 0,02         | 0,16 ± 0,008             | 2,69 ± 0,13       |
|                              | cr | 1,49 ± 0,07         | 0,27 ± 0,021             | 5,52 ± 0,26       |
| Pelvis                       | m  | 1,12 ± 0,04         | 0,39 ± 0,021             | 2,87 ± 0,10       |
|                              | cd | 1,21 ± 0,05         | 0,22 ± 0,018             | 5,50 ± 0,23       |
| Scapulae                     |    | 1,63 ± 0,08         | 0,28 ± 0,010             | 5,82 ± 0,29       |
| Claviculae                   |    | 0,21 ± 0,01         | 0,03 ± 0,001             | 7,00 ± 0,33       |
| Oberkiefer:                  |    |                     |                          |                   |
| 1 Nagezahn                   |    | 0,18 ± 0,02         | 0,09 ± 0,003             | 2,00 ± 0,22       |
| Molaren + Zahnbett (1 Seite) |    | 0,20 ± 0,02         | 0,08 ± 0,006             | 2,50 ± 0,25       |
| Pfoten:                      |    |                     |                          |                   |
| vorne                        |    | 0,45 ± 0,04         | 0,27 ± 0,033             | 1,67 ± 0,15       |
| hinten                       |    | 1,38 ± 0,11         | 0,99 ± 0,065             | 1,39 ± 0,11       |

<sup>1</sup> Knochen über Nacht getrocknet; Dosis: 1 mg Np-237/kg; Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern von 4 Skeletten; d= distal, p= proximal, m= medial, cr= cranial, cd=caudal

Tabelle 17: Verteilung von  $^{237}\text{Np}$  in der Wirbelsäule einer erwachsenen weiblichen Ratte 7 Tage nach intravenöser Injektion als Nitrat

|               | Wirbel<br>Nr.  | % injizierter<br>Dosis | Gewicht <sup>a</sup> in<br>Gramm |
|---------------|----------------|------------------------|----------------------------------|
| Halswirbel    | 1              | 0,48                   | 0,112                            |
|               | 2              | 0,49                   | 0,088                            |
|               | 3              | 0,28                   | 0,055                            |
|               | 4              | 0,29                   | 0,054                            |
|               | 5              | 0,28                   | 0,048                            |
|               | 6              | 0,30                   | 0,058                            |
|               | 7              | 0,29                   | 0,068                            |
| Brustwirbel   | 1              | 0,30                   | 0,060                            |
|               | 2              | 0,32                   | 0,063                            |
|               | 3              | 0,24                   | 0,058                            |
|               | 4              | 0,28                   | 0,056                            |
|               | 5              | 0,34                   | 0,068                            |
|               | 6              | 0,36                   | 0,065                            |
|               | 7              | 0,37                   | 0,074                            |
|               | 8              | 0,36                   | 0,077                            |
|               | 9              | 0,38                   | 0,068                            |
|               | 10             | 0,41                   | 0,080                            |
|               | 11             | 0,48                   | 0,099                            |
|               | 12             | 0,52                   | 0,117                            |
|               | 13             | 0,61                   | 0,149                            |
| Lendenwirbel  | 1              | 0,71                   | 0,150                            |
|               | 2              | 0,83                   | 0,198                            |
|               | 3 <sup>b</sup> | 0,77                   | 0,197                            |
|               | 4 <sup>b</sup> | 0,85                   | 0,191                            |
|               | 5 <sup>b</sup> | 0,85                   | 0,191                            |
|               | 6              | 0,79                   | 0,184                            |
| Kreuzwirbel   | 1              | 1,15                   | 0,247                            |
|               | 2              | 0,54                   | 0,125                            |
|               | 3              | 0,44                   | 0,101                            |
|               | 4              | 0,43                   | 0,108                            |
| Schwanzwirbel | 1              | 0,42                   | 0,125                            |
|               | 2              | 0,38                   | 0,115                            |
|               | 3              | 0,34                   | 0,110                            |
|               | 4              | 0,33                   | 0,139                            |
|               | Rest           | 2,04                   | 1,304                            |

<sup>a</sup> Knochen über Nacht getrocknet; Dosis: 1 mg  $^{237}\text{Np}$ /kg;

<sup>b</sup> Durchschnittswerte aus 4. und 5. Lendenwirbel;



Tabelle 18: Retention von Np-239 5 Minuten bis 7 Tage nach intravenöser Injektion als Nitrat

| Zeit<br>nach i. v. | % injizierte Dosis   |                    |             |                   |                     | n |
|--------------------|----------------------|--------------------|-------------|-------------------|---------------------|---|
|                    | Skelett <sup>a</sup> | Leber <sup>b</sup> | Nieren      | Blut <sup>c</sup> | Plasma <sup>d</sup> |   |
| 5 Min              | 13,4                 | 5,29               | 5,84        | 50,7              | 43,7                | 1 |
| 15 Min             | 22,0                 | 7,53               | 2,48        | 47,1              | 39,0                | 1 |
| 30 Min             | 28,1                 | 7,47               | 2,33        | 37,5              | 30,3                | 1 |
| 60 Min             | 34,8                 | 6,35               | 2,26        | 19,5              | 16,6                | 1 |
| 90 Min             | 42,4                 | 6,64               | 1,73        | 13,0              | 11,0                | 1 |
| 3 h                | 43,3                 | 2,94               | 1,17        | 5,40              | 5,18                | 1 |
| 6 h                | 50,2                 | 3,80               | 1,44        | 1,17              | 1,11                | 1 |
| 24 h               | 55,1                 | 3,83               | 1,15        | 0,08              | 0,04                | 1 |
| 3 d                | 69,0 ± 2,0           | 2,64 ± 0,13        | 1,01 ± 0,08 | (e)               |                     | 6 |
|                    | 63,7 ± 2,8           | 5,40 ± 0,42        | 1,59 ± 0,12 | (f)               |                     | 4 |
| 7 d                | 61,3 ± 1,5           | 10,3 ± 0,48        | 0,96 ± 0,08 | (g)               |                     | 5 |
|                    | 47,4 ± 1,3           | 3,69 ± 0,22        | 0,92 ± 0,04 | (h)               |                     | 5 |
|                    | 54,5 ± 0,3           | 5,21 ± 0,29        | 1,03 ± 0,08 | (i)               |                     | 5 |

Dosis: ca. 0,5 MBq Np-239/kg.

<sup>a</sup> 1 Femur x 24; <sup>b</sup> ohne Aktivität des Leberbluts;

<sup>c</sup> Gesamtblut (6,5 ml Blut pro 100g Körpergewicht); <sup>d</sup> Gesamtplasma (55 % des Blutvolumens);

e,f,g,h,i Wertereihen aus jeweils separaten Versuchen (Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern);

Tabelle 19: Einfluß von  $\text{Fe}^{3+}$ -Sorbitol-Citrat (25 mg  $\text{Fe}^{3+}$ /kg s.c.) auf die Retention von  $^{239}\text{Np}$  in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der  $\text{Fe}^{3+}$ -Applikation.

| Zeitpunkt der $\text{Fe}^{3+}$ -Applikation | % injizierter $^{239}\text{Np}$ -Dosis |                       |                       |                      |                        |
|---|--|-----------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|
|   | Skelett                                | Leber                 | Nieren                | Milz                 | Muskulatur             |
| -   | 72,0 ± 2,0<br>(100)                    | 8,71 ± 0,47<br>(100)  | 0,49 ± 0,03<br>(100)  | 0,99 ± 0,05<br>(100) | 0,68 ± 0,06<br>(100)   |
| 3 h vor $^{239}\text{Np}$                   | 40,1 ± 0,9<br>(55,7)                   | 18,31 ± 2,01<br>(210) | 1,17 ± 0,06<br>(239)  | 1,99 ± 0,16<br>(201) | 5,32 ± 0,69<br>(782)   |
| 1 h vor $^{239}\text{Np}$                   | 40,8 ± 1,3<br>(56,7)                   | 14,16 ± 0,65<br>(163) | 0,78 ± 0,07<br>(159)  | 1,95 ± 0,14<br>(197) | 11,01 ± 1,79<br>(1619) |
| sofort nach $^{239}\text{Np}$               | 48,4 ± 1,8<br>(67,2)                   | 7,96 ± 0,98<br>(91,4) | 0,39 ± 0,04<br>(79,6) | 1,29 ± 0,11<br>(130) | 3,27 ± 0,42<br>(481)   |
| 3 h nach $^{239}\text{Np}$                  | 68,8 ± 1,8<br>(95,6)                   | 7,59 ± 0,41<br>(87,1) | 0,40 ± 0,03<br>(81,6) | 1,05 ± 0,04<br>(106) | 2,16 ± 0,14<br>(318)   |

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; 5 Tiere pro Gruppe;

Werte in Klammern bedeuten % der Kontrolle;

Sektion 7 Tage nach intravenöser Injektion von  $^{239}\text{Np}$ -Nitrat (0,7 MBq/kg)

Tabelle 20: Einfluß von Fe<sup>3+</sup>-Sorbitol-Citrat auf die Retention von <sup>237</sup>Np in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Fe-Applikation

| Zeitpunkt der Fe-Applikation               | % injizierter <sup>237</sup> Np-Dosis |                      |                       |                       |                       |
|--|---------------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|  | Skelett                               | Leber                | Nieren                | Milz                  | Muskulatur            |
| -  | 59,8 ± 0,88<br>(100)                  | 4,75 ± 0,22<br>(100) | 0,25 ± 0,01<br>(100)  | 1,47 ± 0,12<br>(100)  | 0,89 ± 0,010<br>(100) |
| 3 h vor <sup>237</sup> Np <sup>a</sup>     | 47,7 ± 0,70<br>(79,8)                 | 6,37 ± 0,29<br>(134) | 0,43 ± 0,03<br>(172)  | 1,36 ± 0,06<br>(93,0) | 13,9 ± 1,50<br>(1562) |
| 1 h vor <sup>237</sup> Np <sup>a</sup>     | 44,3 ± 0,89<br>(74,1)                 | 8,38 ± 0,31<br>(176) | 0,83 ± 0,12<br>(332)  | 1,16 ± 0,06<br>(79,0) | 13,3 ± 1,87<br>(1494) |
| sofort nach <sup>237</sup> Np <sup>a</sup> | 48,9 ± 1,36<br>(81,8)                 | 7,78 ± 0,29<br>(164) | 0,76 ± 0,07<br>(304)  | 1,09 ± 0,03<br>(74,0) | 6,81 ± 0,28<br>(765)  |
| 3 h nach <sup>237</sup> Np <sup>a</sup>    | 59,8 ± 0,55<br>(100)                  | 4,86 ± 0,34<br>(102) | 0,20 ± 0,03<br>(80,0) | 1,54 ± 0,05<br>(105)  | 1,06 ± 0,22<br>(119)  |
| 3 h vor <sup>237</sup> Np <sup>b</sup>     | 58,0 ± 1,64<br>(97,0)                 | 5,33 ± 0,25<br>(112) | 0,31 ± 0,02<br>(124)  | 1,47 ± 0,07<br>(100)  | 2,50 ± 0,42<br>(281)  |

<sup>a</sup> 25 mg Fe<sup>3+</sup>/kg s.c.; <sup>b</sup> 2,5 mg Fe<sup>3+</sup>/kg s.c.;  
 Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; 5 Tiere pro Gruppe;  
 Werte in Klammern bedeuten % der Kontrolle;  
 Sektion 7 Tage nach intravenöser Injektion von <sup>237</sup>Np-Nitrat (11 kBq/kg)

Tabelle 21: Einfluß verschiedener Chelatbildner <sup>a</sup> auf die Retention von intravenös injiziertem <sup>239</sup>Np Nitrat

| Chelatbildner | Skelett               | Leber                 | Nieren                | Milz                  | Muskulatur            |
|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| -             | 61,3 ± 1,49<br>(100)  | 10,3 ± 0,48<br>(100)  | 0,96 ± 0,08<br>(100)  | 0,33 ± 0,03<br>(100)  | 0,27 ± 0,03<br>(100)  |
| DTPA          | 40,3 ± 1,93<br>(65,7) | 1,23 ± 0,14<br>(11,9) | 0,25 ± 0,01<br>(26,0) | 0,04 ± 0,01<br>(12,1) | 0,10 ± 0,03<br>(37,0) |
| LICAM         | 23,9 ± 1,25<br>(39,0) | 4,55 ± 0,35<br>(44,2) | 6,20 ± 0,09<br>(64,6) | 0,17 ± 0,01<br>(51,5) | 1,11 ± 0,08<br>(411)  |
| DFOA          | 33,6 ± 1,24<br>(54,8) | 3,25 ± 0,18<br>(31,6) | 0,82 ± 0,02<br>(85,4) | 0,16 ± 0,01<br>(48,5) | 0,18 ± 0,02<br>(66,7) |
| DMPS          | 62,4 ± 1,52<br>(102)  | 7,47 ± 0,19<br>(72,5) | 0,94 ± 0,06<br>(97,9) | 0,25 ± 0,02<br>(75,8) | 0,24 ± 0,03<br>(88,9) |

<sup>a</sup> jeweils 100 µMol/kg Körpergewicht s.c. 1 h nach Np-239 Injektion;

Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern; 5 Tiere pro Gruppe; Sektion nach 7 Tagen; Np Dosis: 0,7 MBq/kg

Tabelle 22: Häufigkeiten von Neoplasien und anderen Erkrankungen  
im Zeitraum von 873 d<sup>a</sup> und 930 d<sup>b</sup> nach i.v.  
Injektion von <sup>237</sup>Np-Nitrat bei weiblichen Ratten  
(ohne Mamma Tumoren)

| Organ   | Art                            | 1 mg/kg<br>n = 26 | 0,2 mg/kg<br>n = 28 | Kontrollen <sup>c</sup><br>n = 74 |
|---------|--------------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------------------|
| Skelett | Osteosarkom                    | 9                 | 3                   | 1                                 |
|         | Plattenepithelkarz.            | 3                 | 1                   | -                                 |
|         | Fibrosarkom Clavicula          | -                 | -                   | 1                                 |
|         | Arthrose                       | -                 | 1                   | -                                 |
| Leber   | Leberzellkarzinom              | -                 | -                   | 1                                 |
|         | neoplast. Knoten               | 1                 | -                   | 1                                 |
|         | Proliferation von Gallengängen | -                 | 1                   | 2                                 |
|         | Nekrosen                       | 1                 | 1                   | -                                 |
|         | rote Atrophie                  | -                 | -                   | 1                                 |
|         | Zyste                          | -                 | -                   | 1                                 |
| Nieren  | Karzinom                       | 2                 | -                   | 1                                 |
|         | malignes Lymphom               | -                 | - (1)               | 1                                 |
|         | Nephritis                      | 3                 | 1                   | 3 (4)                             |
|         | Sediment Pyelon                | 1                 | -                   | -                                 |
|         | Kalkablagerung                 | -                 | 1                   | 1                                 |
|         | Hämatom                        | -                 | -                   | 1                                 |
| Blase   | papill. Urothelkarz.           | -                 | -                   | 1                                 |
| ZNS     | malignes Schwannom             | -                 | -                   | 1                                 |
|         | Karzinom Hypophyse             | 4                 | 6 (9)               | 12 (15)                           |
|         | Adenom Hypophyse               | 8                 | 9                   | 24 (25)                           |

Fortsetzung Tabelle 22:

|                  |                               |   |       |       |
|------------------|-------------------------------|---|-------|-------|
| Lunge            | Spindelzellsarkom             | - | 1     | -     |
|                  | Alveologener L'tumor          | 1 | -     | -     |
|                  | Atelektasen                   | - | -     | 2     |
|                  | Schaumzellenherd              | 4 | 5 (6) | 2     |
|                  | Emphysem                      | 2 | 3     | 2     |
| Mediastinum      | Liposarkom                    | - | -     | 1     |
| Schilddrüse      | Carcinom                      | - | 2 (3) | 6 (7) |
| Nebenschilddrüse | Adenom                        | 2 | -     | 1     |
|                  | Hyperplasie                   | - | -     | - (1) |
| Nebenniere       | Karzinom                      | - | -     | 1     |
|                  | Rindenzkarzinom               | - | -     | 1     |
|                  | Rindenadenom                  | - | 2     | 2     |
|                  | Haematom                      | - | -     | 1     |
|                  | blutgef. Zysten Mark          | - | 1     | -     |
|                  | zyst. dilatierete Gefäße Mark | - | -     | 2     |
| Ovar             | Granulosa- Thecazell-tumor    | 1 | 1     | -     |
| Uterus           | Stromasarkom                  | - | -     | 1     |
|                  | Adenokarzinom                 | 1 | -     | 1     |
|                  | Uteruspolyp                   | - | -     | 2     |
|                  | eitrige Metritis              | - | -     | 1     |

Fortsetzung Tabelle 22:

|             |   |   |       |       |
|-------------|---|---|-------|-------|
| Vagina      | Fibroepitheliom                           | - | 1     | -     |
| Magen-Darm- |   |   |       |       |
| Trakt       | malignes Lymphom (Jejunum)                | - | -     | 1     |
| Pankreas    | Inselzellkarzinom                         | - | - (1) | 1     |
|             | adenosquamöses Karz.                      | 1 | -     | -     |
| Milz        | malignes Lymphom                          | - | -     | 1     |
|             | Haemangiosarkom                           | 1 | -     | - (1) |
|             | verstärkte extramyeloische<br>Hämatopoese | 1 | -     | -     |
| Haut        | Plattenepithelkarz.                       | - | -     | - (1) |
|             | Epitheliom                                | - | - (1) | -     |
|             | Cutanes Fibroma durum                     | - | -     | 1     |
|             | eitrige Dermatitis                        | 1 | -     | 1     |
|             | Dermoidzyste                              | - | -     | 1     |

---

<sup>a</sup> Zeitraum von der Injektion von 1 mg Np/kg bis zum Tode des letzten Tieres der Gruppe;

<sup>b</sup> Zeitraum von der Injektion von 0,2 mg Np/kg bis zum Tode des letzten Tieres dieser Gruppe;

<sup>c</sup> 6 Tiere lebten länger als 930 Tage;

In Klammern Werte für Zeitraum 930 Tage falls verschieden vom Zeitraum 873 Tage;

Die Diagnosen wurden erstellt von Dr. E. Schäffer, Gesellschaft für Strahlenschutz und Umweltforschung, Institut für Biologie, Ingolstädter Landstr. 1, 8042 Neuherberg

Tabelle 23: Häufigkeit verschiedener Mamma Tumoren im Zeitraum von 873 d<sup>a</sup> und 930 d<sup>b</sup> nach i.v. Injektion von Np-237 Nitrat und bei inaktiven weiblichen Sprague-Dawley Ratten

| Art                     | <sup>237</sup> Np-Dosis |           |           |                         |           |
|-------------------------|-------------------------|-----------|-----------|-------------------------|-----------|
|                         | 1 mg/kg                 | 0,2 mg/kg |           | Kontrollen <sup>c</sup> |           |
|                         | bis 873 d               | bis 873 d | bis 930 d | bis 873 d               | bis 930 d |
| <b>maligne:</b>         |                         |           |           |                         |           |
| Karzinom                | 7 (7)                   | 8 (5)     | 8 (5)     | 22 (18)                 | 29 (19)   |
| Fibrosarkom             | 1 (1)                   | -         | -         | 1 (1)                   | 1 (1)     |
| Summe                   | 8 (7)                   | 8 (5)     | 8 (5)     | 23 (19)                 | 30 (20)   |
| <b>benigne:</b>         |                         |           |           |                         |           |
| Adenom                  | 22 (13)                 | 8 (8)     | 10 (8)    | 27 (26)                 | 34 (28)   |
| Fibrom                  | 2 (2)                   | -         | -         | 10 (6)                  | 10 (6)    |
| Fibroadenom/Adenofibrom | 16 (10)                 | 9 (7)     | 14 (7)    | 53 (37)                 | 58 (37)   |
| Lipom                   | 1 (1)                   | -         | -         | -                       | 1 (1)     |
| lobuläre Hyperplasie    | -                       | 2 (2)     | 2 (2)     | -                       | 2 (2)     |
| Summe                   | 41 (15)                 | 19 (12)   | 26 (13)   | 90 (46)                 | 105 (51)  |
| Summe maligne + benigne | 49 (17)                 | 27 (15)   | 34 (17)   | 113 (50)                | 135 (56)  |

<sup>a</sup> Zeitraum von der Injektion von 1 mg Np/kg bis zum Tode des letzten Tieres der Gruppe (n = 26);

<sup>b</sup> Zeitraum von der Injektion von 0,2 mg Np/kg bis zum Tode des letzten Tieres dieser Gruppe (n = 28);

<sup>c</sup> n = 80;

Zahlen ohne Klammern geben die Anzahl der Tumoren an; diejenigen in Klammern die Anzahl der tumortragenden Tiere;

Die Diagnosen wurden erstellt von Dr. E. Schäffer, Gesellschaft für Strahlenschutz und Umweltforschung, Institut für Biologie, Ingolstädter Landstr. 1, 8042 Neuherberg



Tabelle 24: Diagnostizierte Osteosarkomata nach i.v. Injektion von  $^{237}\text{Np}$ -Nitrat bei weiblichen Ratten und bei inaktiven Kontrolltieren

| $^{237}\text{Np}$ -<br>Dosis | Latenzzeit <sup>a</sup><br> d | Diagnose   |
|------------------------------|-------------------------------|--|
| 1 mg/kg                      | 380                           | Becken: polymorphes zellreiches osteoblastisches, infiltrierendes Osteosarkom.<br>Lunge: Metastasen des Osteosarkoms   |
|                              | 423                           | Schädelbasis: zellreiches osteoblastisches polymorphes, infiltrierendes Osteosarkom (Sella?)   |
|                              | 442                           | Scapula (nach Röntgenbild wahrscheinlich ausgehend von Angulus thoracicus scapulae): zellreiches Osteosarkom (der Tumor enthält Chondro-Myxo- und Osteoanteile, außerdem Nekrosefelder und wächst infiltrierend. Die Tumorzellen zeigen eine hohe Mitoserate.) |
|                              | 531                           | Tibiae: osteoblastisches Osteosarkom;<br>Lunge: Metastasen OSA   |
|                              | 597                           | Unterkiefer: osteoblastisches Osteosarkom, infiltrierend   |
|                              | 601                           | Femur Links: intraossär und subperiostal infiltrierend wachsendes pleomorphes osteoblastisches Osteosarkom   |

Fortsetzung Tabelle 24:

|               |     |   |
|---------------|-----|---|
|               | 675 | Lendenwirbelsäule: osteoblastisches Osteosarkom; Lipom mit dystrophischen Verkalkungsherden   |
|               | 717 | Tibia: osteoblastisches Osteosarkom;<br>Lunge: Metastase OSA  |
|               | 773 | Tibia proximal: Osteosarkom   |
| 0,2 mg/kg     | 386 | Oberkiefer: osteoblastisches Osteosarkom  |
|               | 594 | Unterkiefer rechts: zellreiches Osteosarkom mit multifokaler deutlicher Bildung von Osteoid, Mitosen  |
|               | 636 | Becken: osteoblastisches Osteosarkom  |
| Kontrolltiere | 602 | Hinterextremität links: infiltrierend wachsendes, pleomorphes, zellreiches, wenig Fasern bildendes Osteosarkom, Nekrosen, im Schnitt kein Osteoid |

---

<sup>a</sup> Zeit in Tagen zwischen Radionuklid-Inkorporation und Sektion der Tiere minus 100;

Die Diagnosen wurden erstellt von Dr. E. Schäffer, Gesellschaft für Strahlenschutz und Umweltforschung, Institut für Biologie, Ingolstädter Landstr. 1, 8042 Neuherberg

Tabelle 25: Diagnostizierte Plattenepithelkarzinome nach i.v. Injektion von  $^{237}\text{Np}$ -Nitrat bei weiblichen Ratten

---

| $^{237}\text{Np}$ -<br>Dosis | Zeit nach<br>i.v. Injekt. <sup>a</sup> | Diagnose   |
|------------------------------|--|--|
| 1 mg/kg                      | 492                                    | Unterkiefer rechts: verhornendes Plattenepithelkarzinom der Mundschleimhaut                  |
|                              | 631                                    | Unterkiefer links: Plattenepithelkarzinom  |
|                              | 681                                    | Unterkiefer rechts: Plattenepithelkarzinom   |
| 0,2 mg/kg                    | 670                                    | Unterkiefer links: Plattenepithelkarzinom Mundhöhle mit Einbruch in Orbita, Panaophthalmitis |

---

<sup>a</sup> Sektionszeitpunkt;

Die Diagnosen wurden erstellt von Dr. E. Schäffer, Gesellschaft für Strahlenschutz und Umweltforschung, Institut für Biologie, Ingolstädter Landstr. 1, 8042 Neuherberg

Tabelle 26: Vergleich der Lebenserwartungen von weiblichen Ratten (Sprague-Dawley) nach Inkorporation verschiedener Dosen von  $^{237}\text{Np}$  und bei inaktiven Kontrolltieren

| $^{237}\text{Np}$ -<br>Dosis | n  | Lebens-<br>erwartung <sup>a</sup> in Tagen |        |                   | Anzahl der Tiere, die<br>länger lebten als |       |
|------------------------------|----|--|--------|-------------------|--|-------|
|                              |    | Mittel <sup>b</sup>                        | Median | max. <sup>c</sup> | 873 d                                      | 930 d |
| Kontrollen                   | 80 | 734 ± 20                                   | 768    | 1017              | 14   | 6     |
| 0,2 mg/kg                    | 28 | 739 ± 25                                   | 754    | 930               | 3  | -     |
| 1 mg/kg                      | 26 | 650 ± 22                                   | 666    | 873               | -  | -     |

<sup>a</sup> Angaben in Tagen nach der Np-Injektion (Alter bei Versuchsbeginn 10 bis 12 Wochen);

<sup>b</sup> Arithmetische Mittelwerte mit Standardfehlern;

<sup>c</sup> Zeitpunkt der Sektion des letzten Tieres der Gruppe;

Kumulative Skelettdosis bei 1 mg  $^{237}\text{Np}$ /kg nach 650 Tagen: 3,68 Gy, bei 0,2 mg  $^{237}\text{Np}$ /kg nach 739 Tagen: 0,84 Gy

Tabelle 27: Osteosarkominzidenz nach intravenöser Injektion von  $^{237}\text{Np}$ -Nitrat bei weiblichen Ratten und bei inaktiven Kontrolltieren

| $^{237}\text{Np}$ -<br>Dosis | n  | Zahl der<br>diagnostizierten<br>Osteosarkomata | Osteosarkom-<br>Inzidenz |
|------------------------------|----|--|--------------------------|
| Kontrollen                   | 73 | 1  | 1,4 %                    |
| 0,2 mg/kg                    | 27 | 3  | 11,1 %                   |
| 1 mg/kg                      | 25 | 9  | 36,0 %                   |

n = Zahl der Tiere, die nach der Np-Inkorporation 480 Tage und länger lebten (Latenzzeit + Entwicklungszeit von Knochentumoren);

Kumulative Skelettdosis 380 Tage nach i.v.: höhere Dosis 2,15 Gy, niedrigere Dosis 0,43 Gy ( $\beta$ -Strahlung des Tochternuklides Pa-233 nicht berücksichtigt)

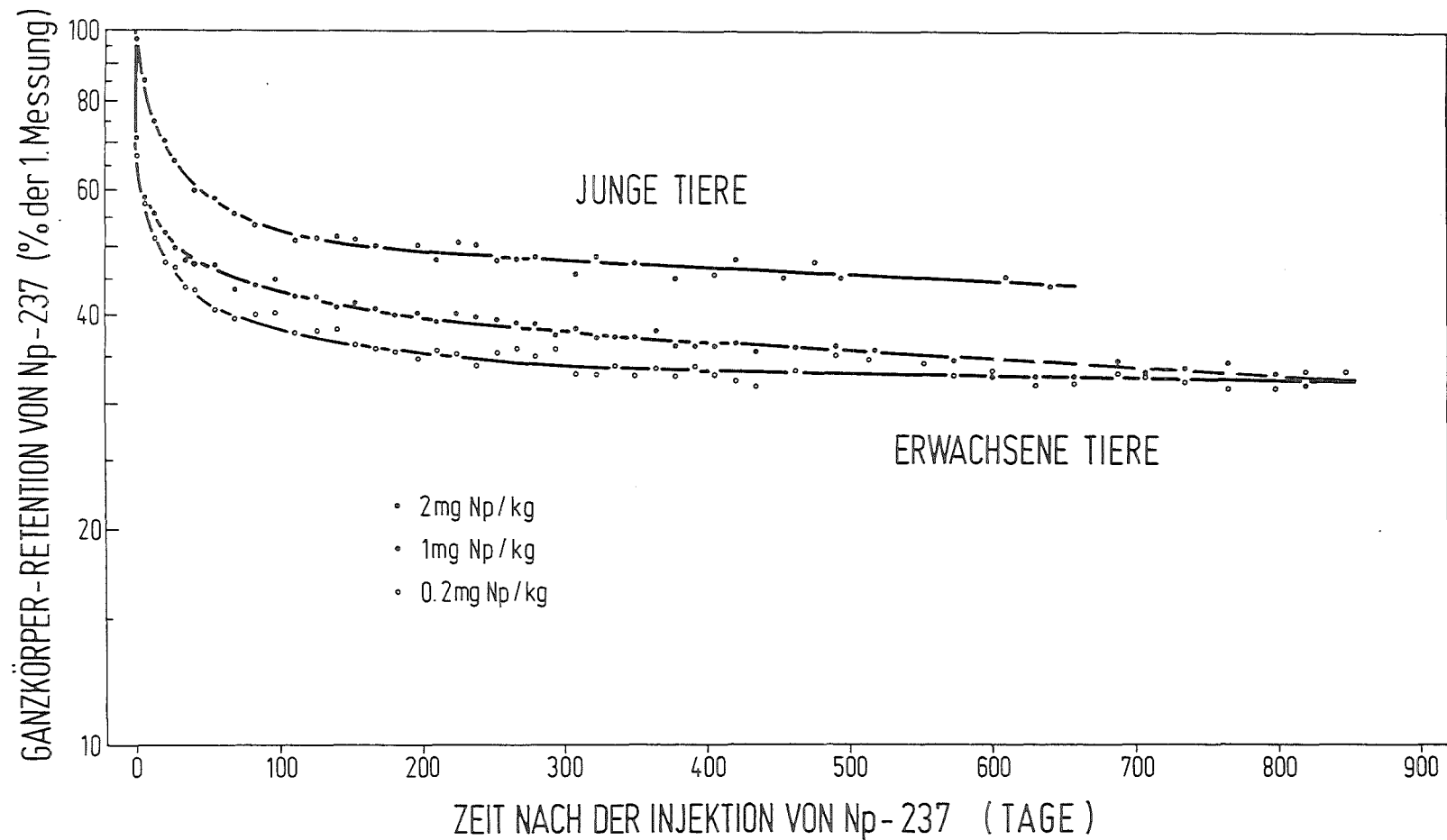


Abb. 1: Ganzkörperretention von Np-237, das i.v. als Nitrat in Ratten injiziert wurde (1 mg Np-237 = 26 kBq). Am Versuchsbeginn Mittelwerte aus je 40 adulten und 25 jungen Tieren; die letzten Punkte entsprechen Messungen von einzelnen Tieren. Standardfehler kleiner als oder in der Größenordnung der Symbole.

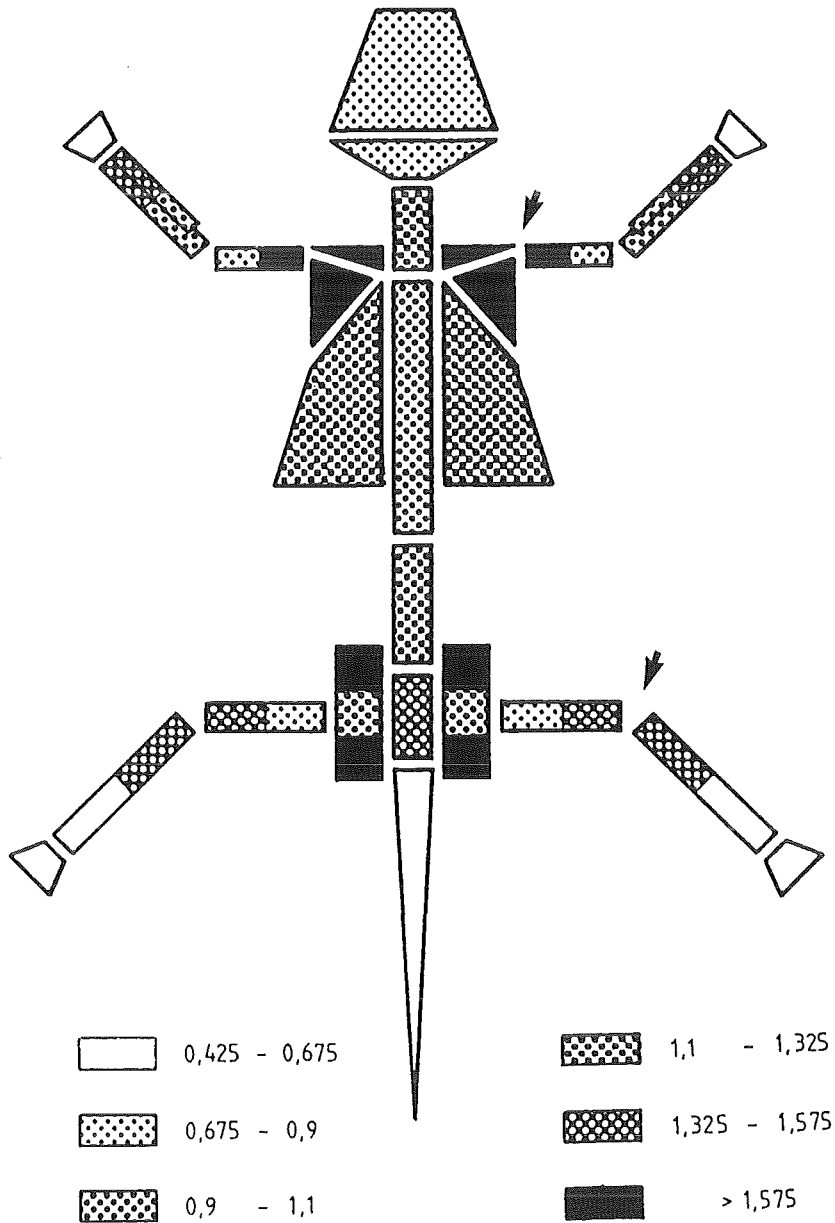


Abb. 2: Relative Konzentration von Np-237 im Skelett von weiblichen Ratten 7 Tage nach intravenöser Injektion als Nitrat.

Absolute Werte siehe Tabellen 14 und 16.

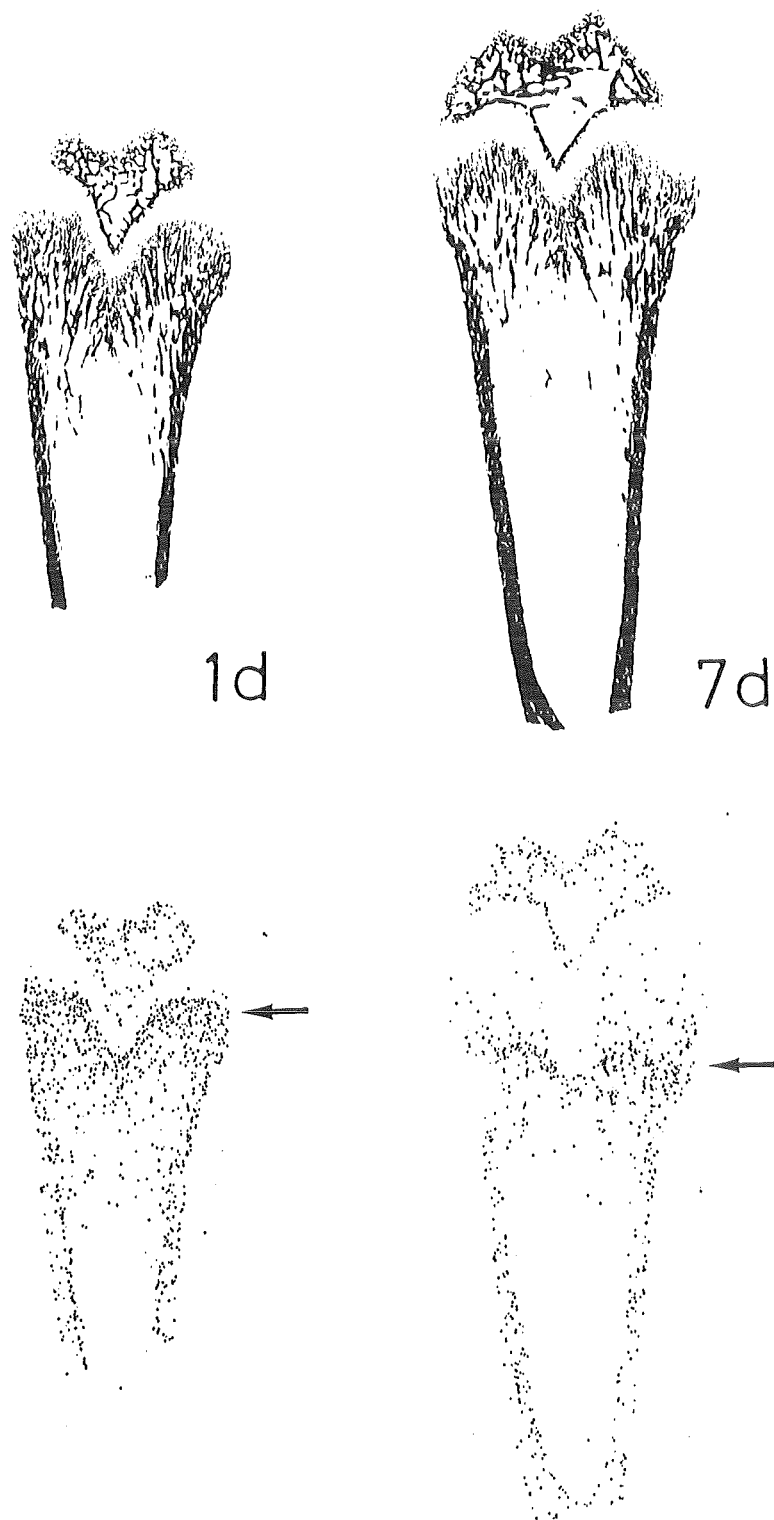


Abb. 3a: Knochenstrukturen (oben) und zugehörige Autoradiogramme (unten) von Längsschnitten des distalen Femur zu verschiedenen Zeitpunkten nach intravenöser Verabreichung von 2 mg Np-237/kg als Nitrat an 4 Wochen alte weibliche Ratten. (Expositionszeit: 12 Stunden)



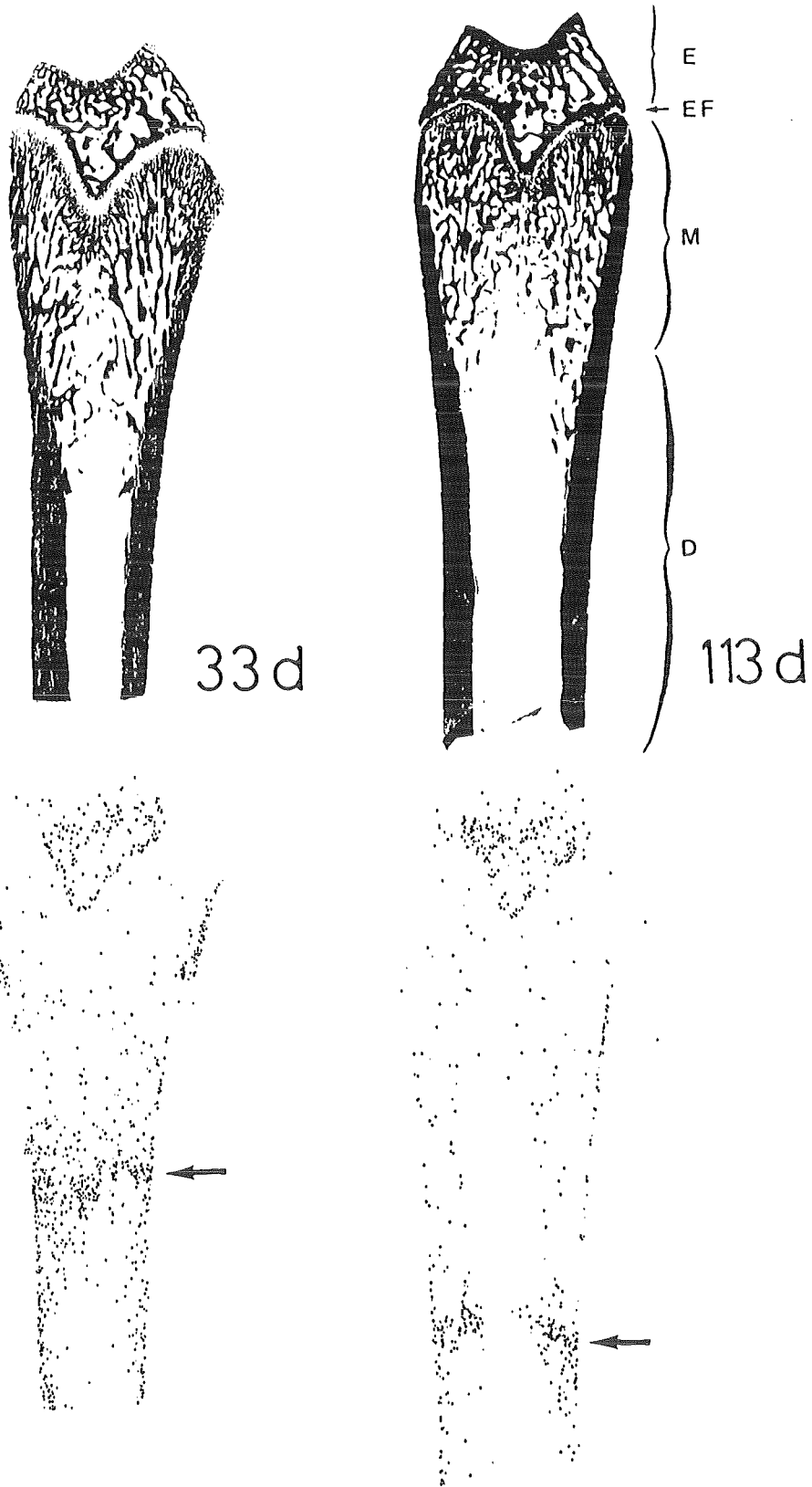


Abb. 3b: Text siehe Abb. 3a

E = Epiphyse, EF = Epiphysenfuge, M = Metaphyse,  
D = Diaphyse, Pfeile Aktivitätsverdichtung im  
metaphysealen Band

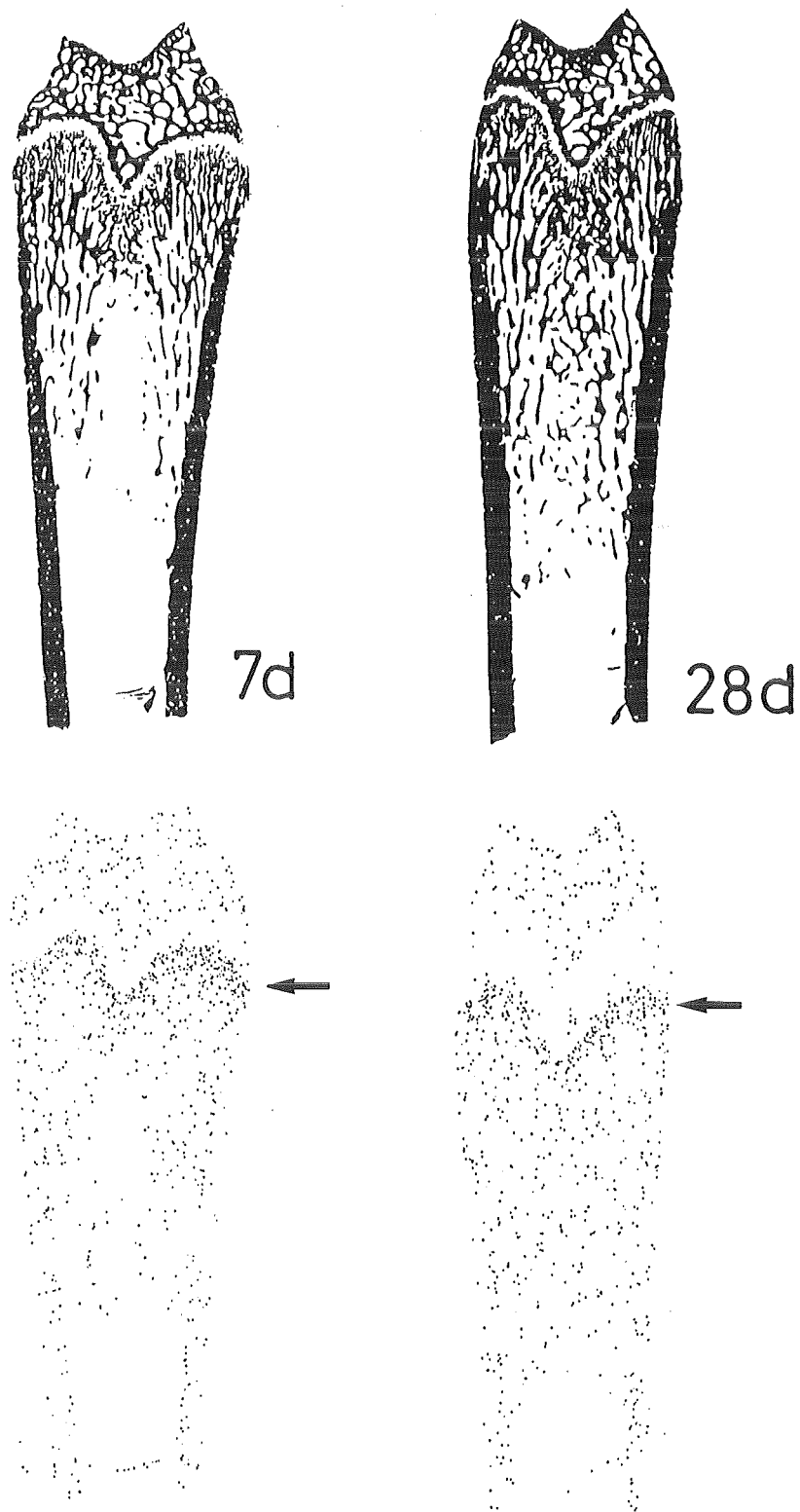


Abb. 4a: Knochenstrukturen (oben) und zugehörige Autoradiogramme (unten) von Längsschnitten des distalen Femur zu verschiedenen Zeitpunkten nach intravenöser Verabreichung von 1 mg Np-237/kg als Nitrat an ca. 10 Wochen alte weibliche Ratten. (Expositionszeit: 24 Stunden)

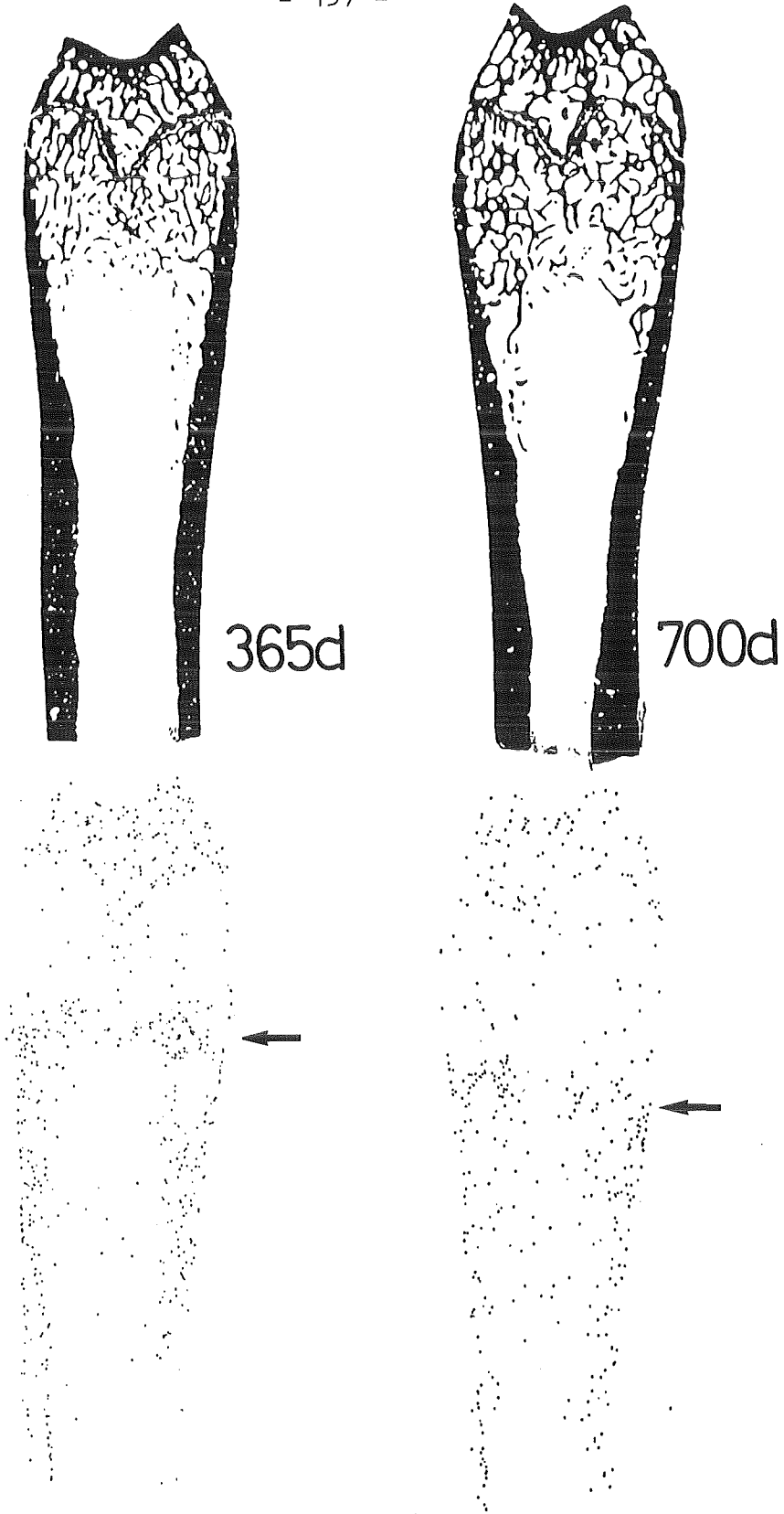


Abb. 4b: Text siehe Abb. 4a

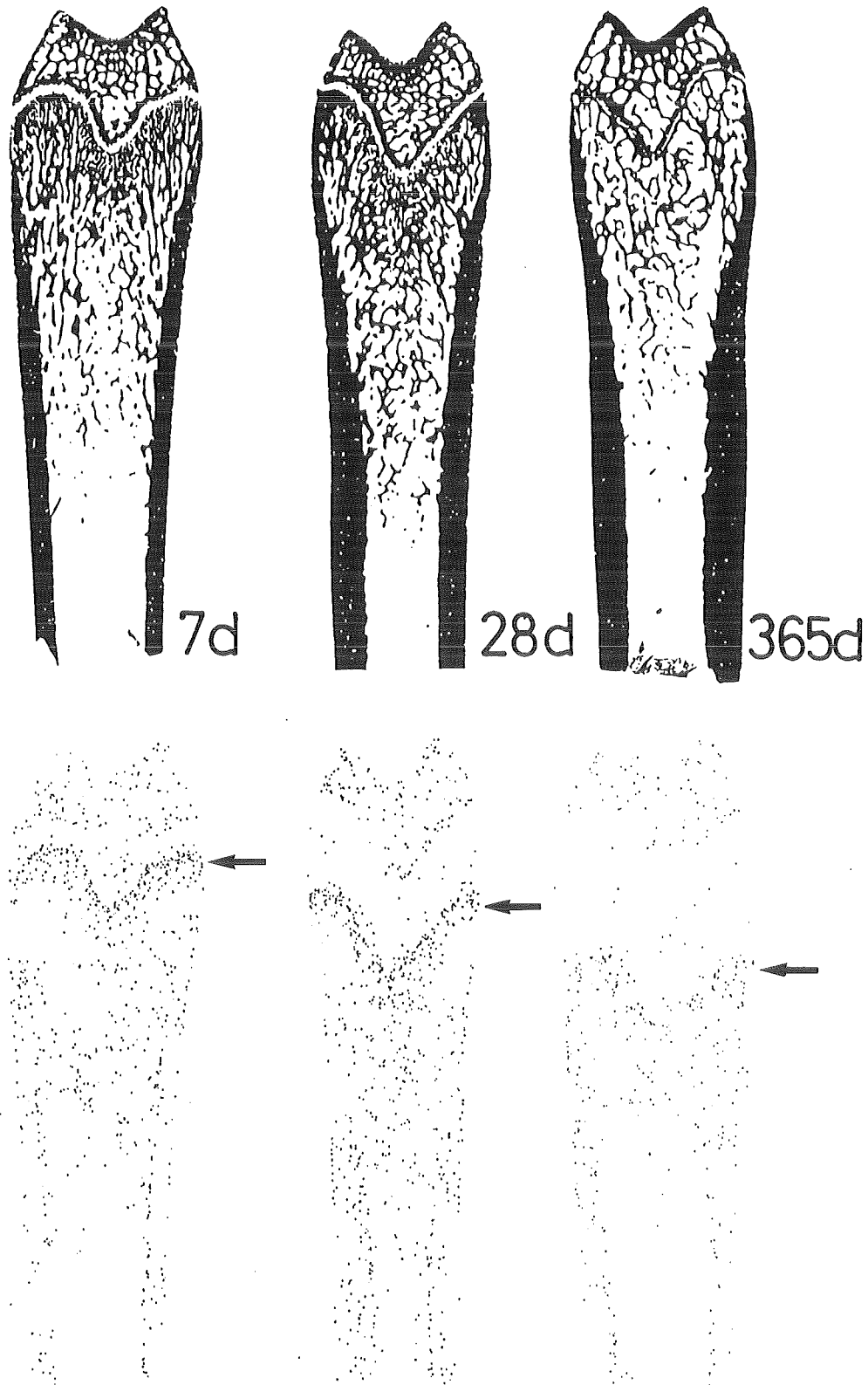


Abb. 5 : Knochenstrukturen (oben) und zugehörige Autoradiogramme (unten) von Längsschnitten des distalen Femur zu verschiedenen Zeitpunkten nach intravenöser Verabreichung von 0,2 mg Np-237/kg als Nitrat an ca. 10 Wochen alte weibliche Ratten. (Expositionszeit: 120 Stunden)

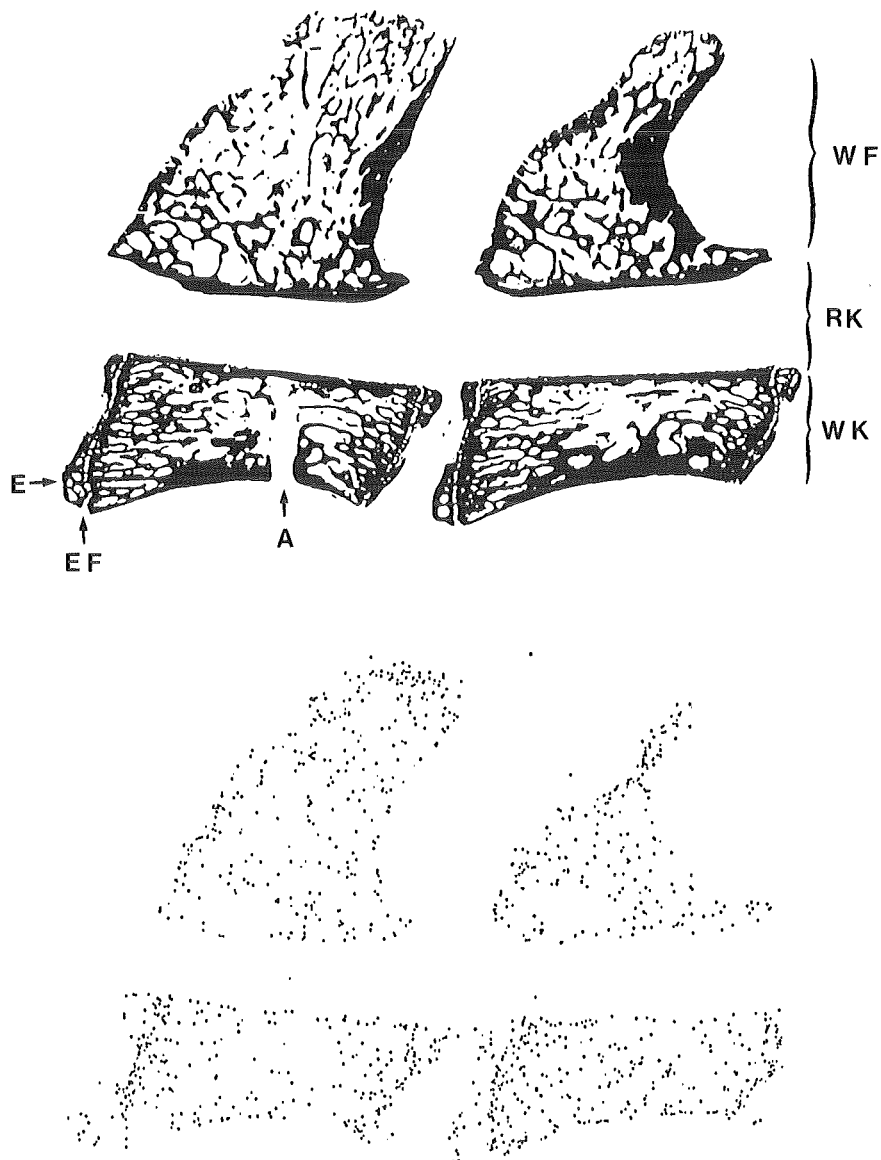


Abb. 6 : Knochenstrukturen (oben) und zugehörige Autoradiogramme (unten) von median geschnittenen Lendenwirbeln (4 und 5) 28 Tage nach intravenöser Verabreichung von 1 mg Np-237/kg als Nitrat an ca. 10 Wochen alte weibliche Ratten. (Expositionszeit: 24 Stunden)

WF = Wirbelfortsatz, RK = Rückenmarkkanal, A = Artefakt,  
WK = Wirbelkörper, E = Epiphyse, EF = Epiphysenfuge,

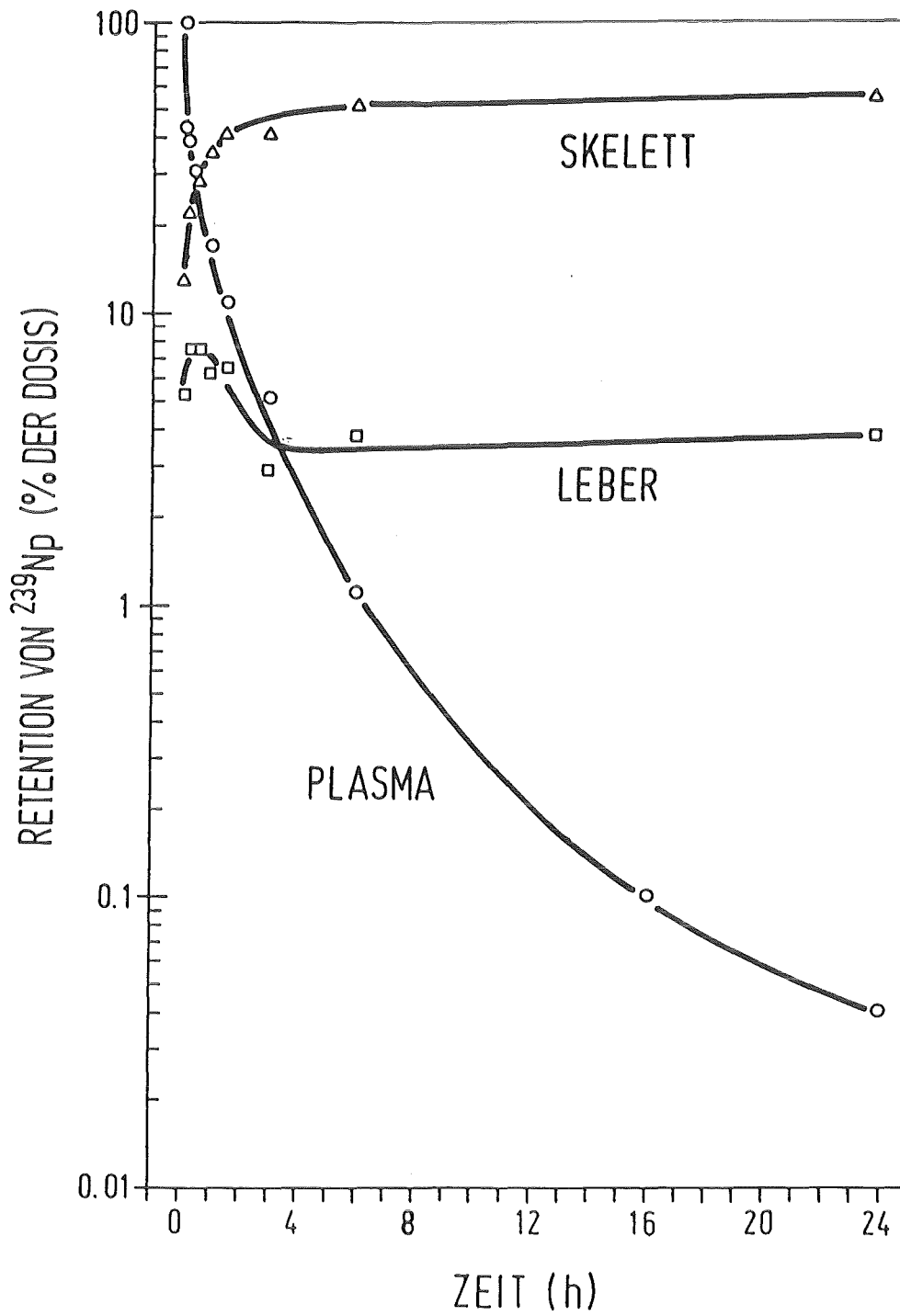


Abb. 7: Zeitlicher Verlauf der Retention von intravenös injiziertem Np-239 Nitrat (Werte von einer weiblichen Ratte)

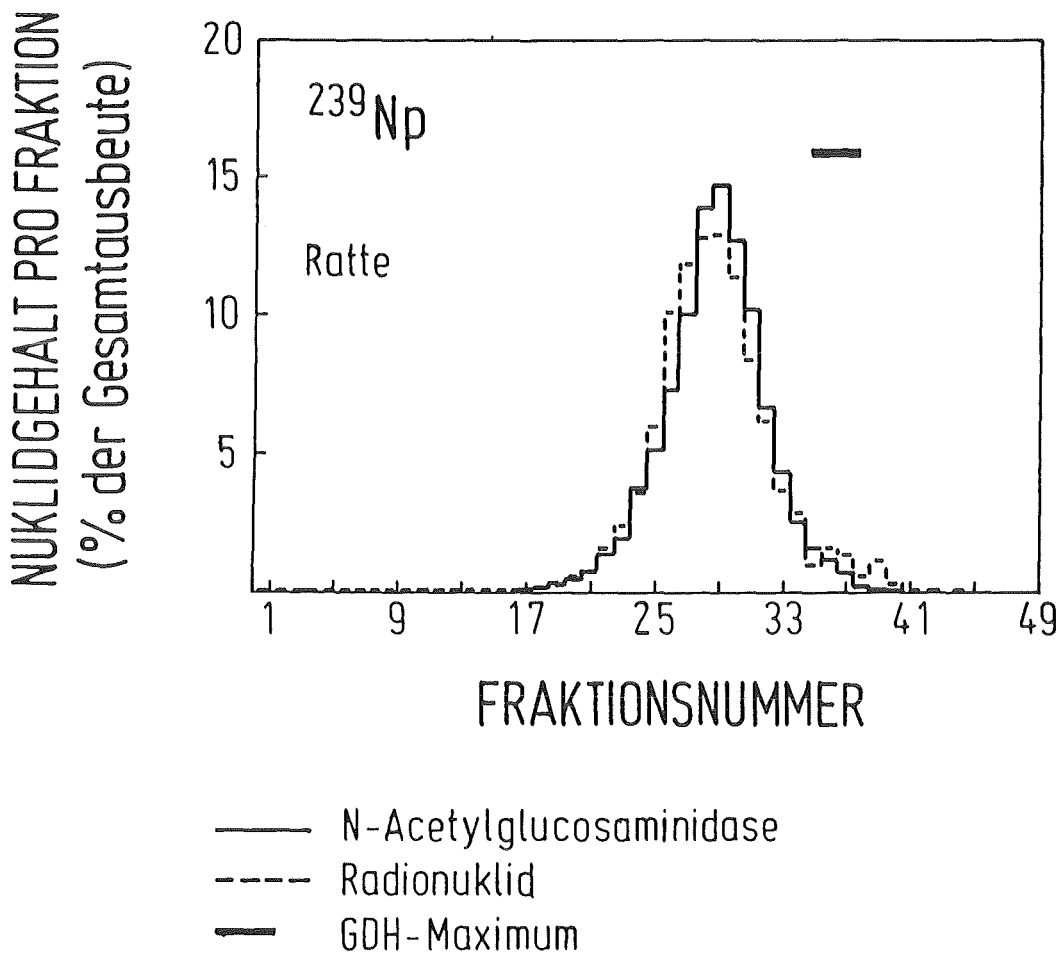


Abb. 8: Profil der Verteilung der Radioaktivität des Np-239 und der Enzymaktivität von Markerenzymen nach der Analyse einer aus Rattenleberzellen gewonnenen M,L-Fraktion mit Hilfe der trägerfreien Elektrophorese. Ergebnis von zwei Experimenten; Versuchsdauer 5 Tage; der horizontale Balken zeigt die Lage der drei maximalen GDH (Glutamatdehydrogenase) Fraktionen.

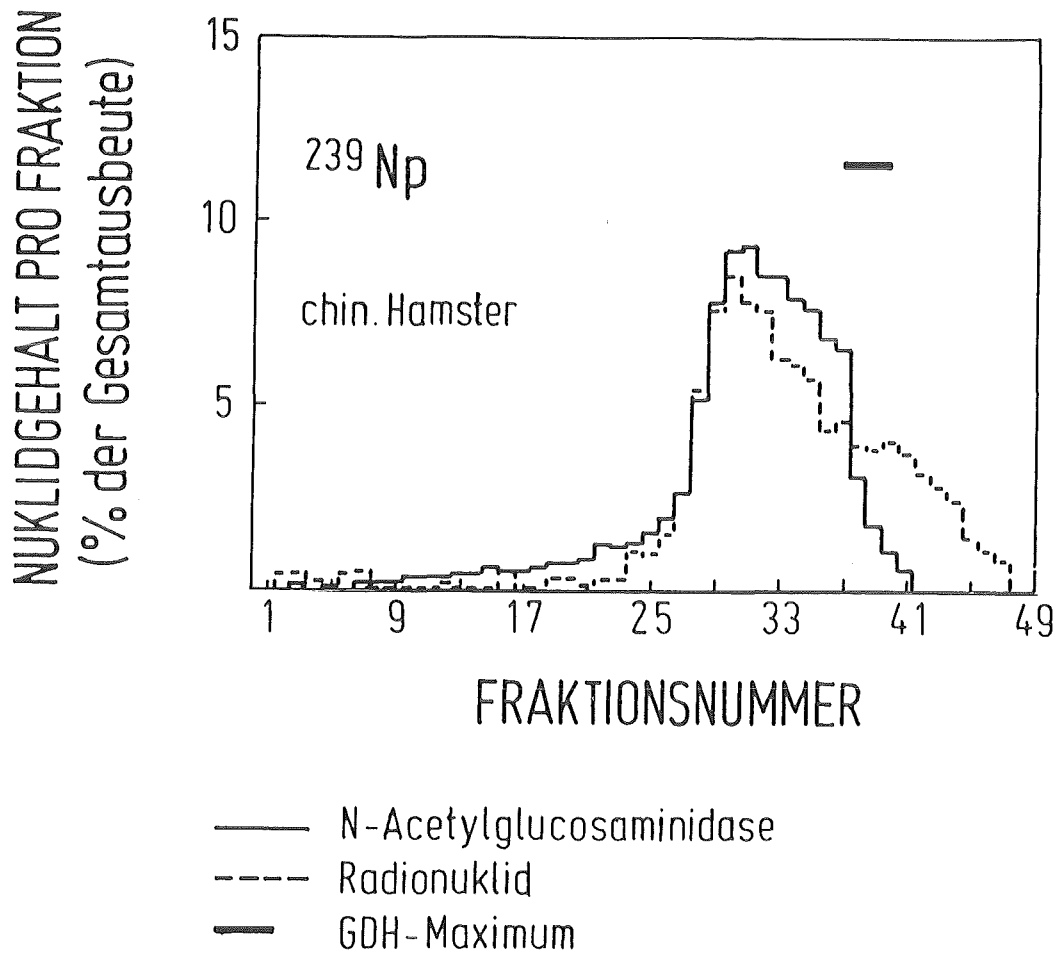


Abb. 9: Profil der Verteilung der Radioaktivität des Np-239 und der Enzymaktivitäten von Markerenzymen nach der Analyse einer aus Leberzellen des chinesischen Hamsters (*Cricetus Griseus*) gewonnenen M,L-Fraktion mit Hilfe der trägerfreien Elektrophorese. Versuchsdauer 4 Tage; der horizontale Balken zeigt die Lage der drei maximalen GDH (Glutamatdehydrogenase) Fraktionen.



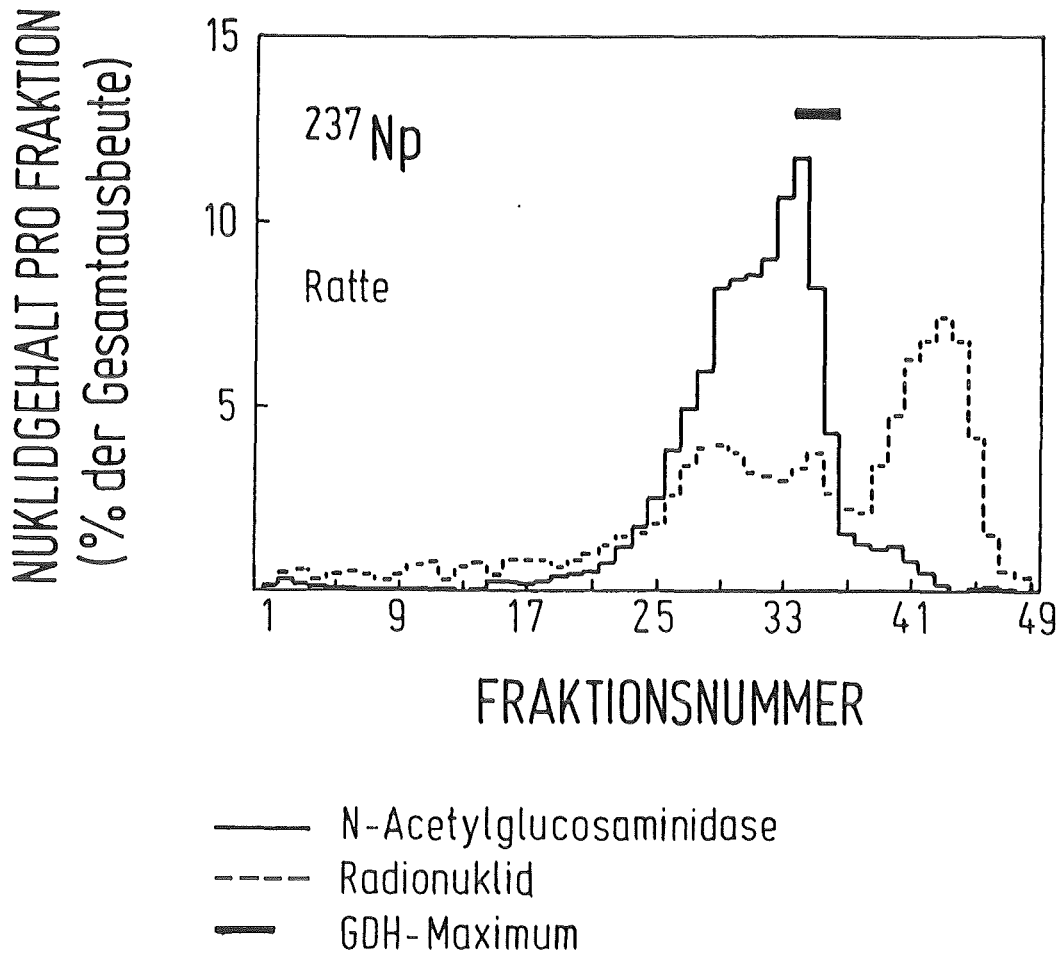


Abb. 10: Profil der Verteilung der Radioaktivität des Np-237 (12 mg Np/kg i.v.) und der Enzymaktivität von Markerenzymen nach der Analyse einer aus Rattenleberzellen gewonnenen M,L-Fraktion mit Hilfe der trägerfreien Elektrophorese. Versuchsdauer 4 Tage; der horizontale Balken zeigt die Lage der drei maximalen GDH (Glutamatdehydrogenase) Fraktionen.

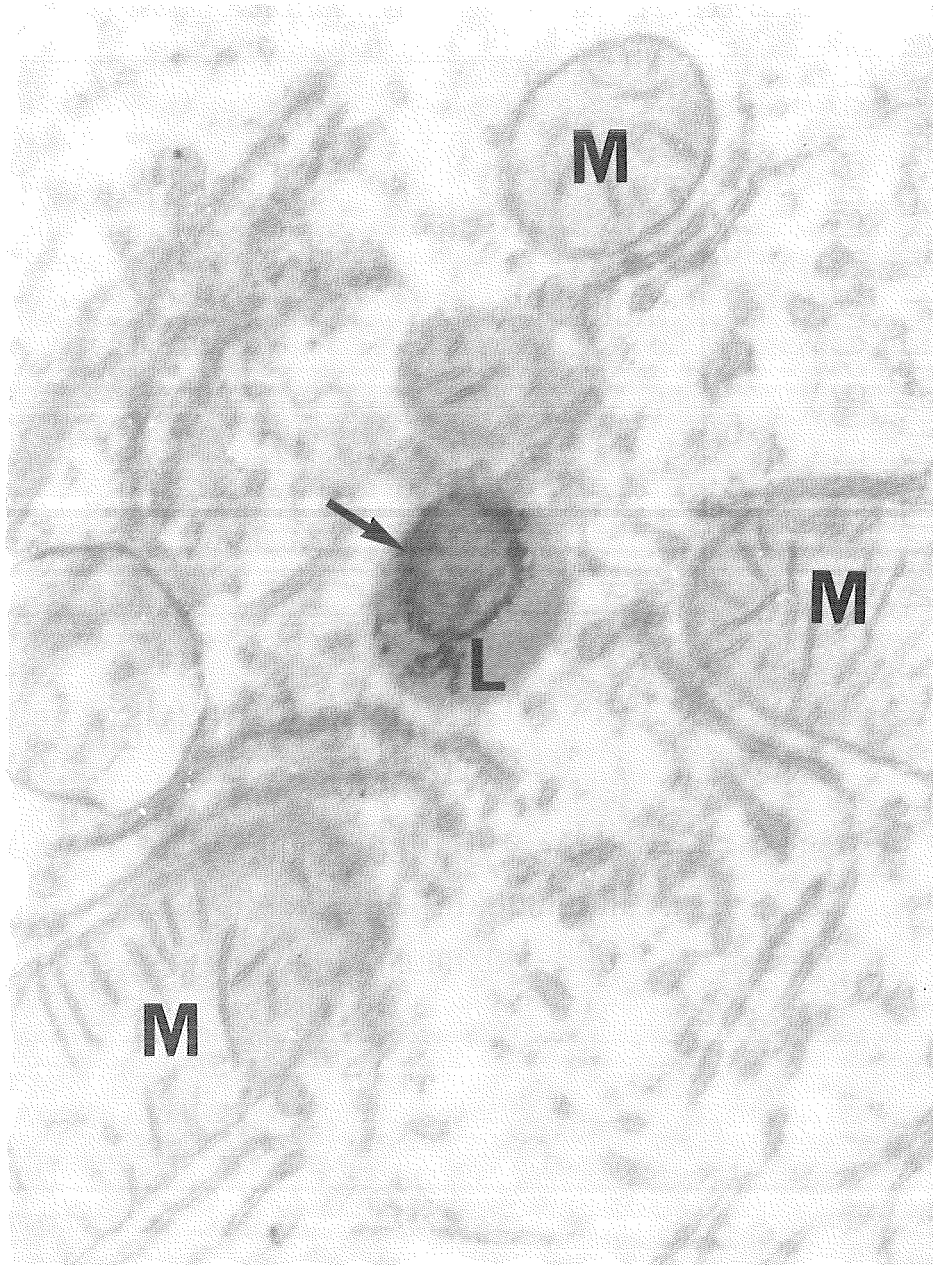


Abb. 11: Elektronenmikroskopische Aufnahme (100 000-fach) von Organellen in einer Leberzelle einer Ratte, der 4 Tage vor der Sektion 15 mg Np-237/kg Körpergewicht intravenös injiziert wurde.

(Aufgenommen von Prof. P. Galle, Universität Paris nach Absprache mit Prof. A. Seidel, Kernforschungszentrum KA)  
M = Mitochondrien, L = Lysosom, der Pfeil weist auf den Ort, an dem eine gemeinsame Ablagerung von Neptunium, Eisen und Phosphor nachgewiesen werden konnte.

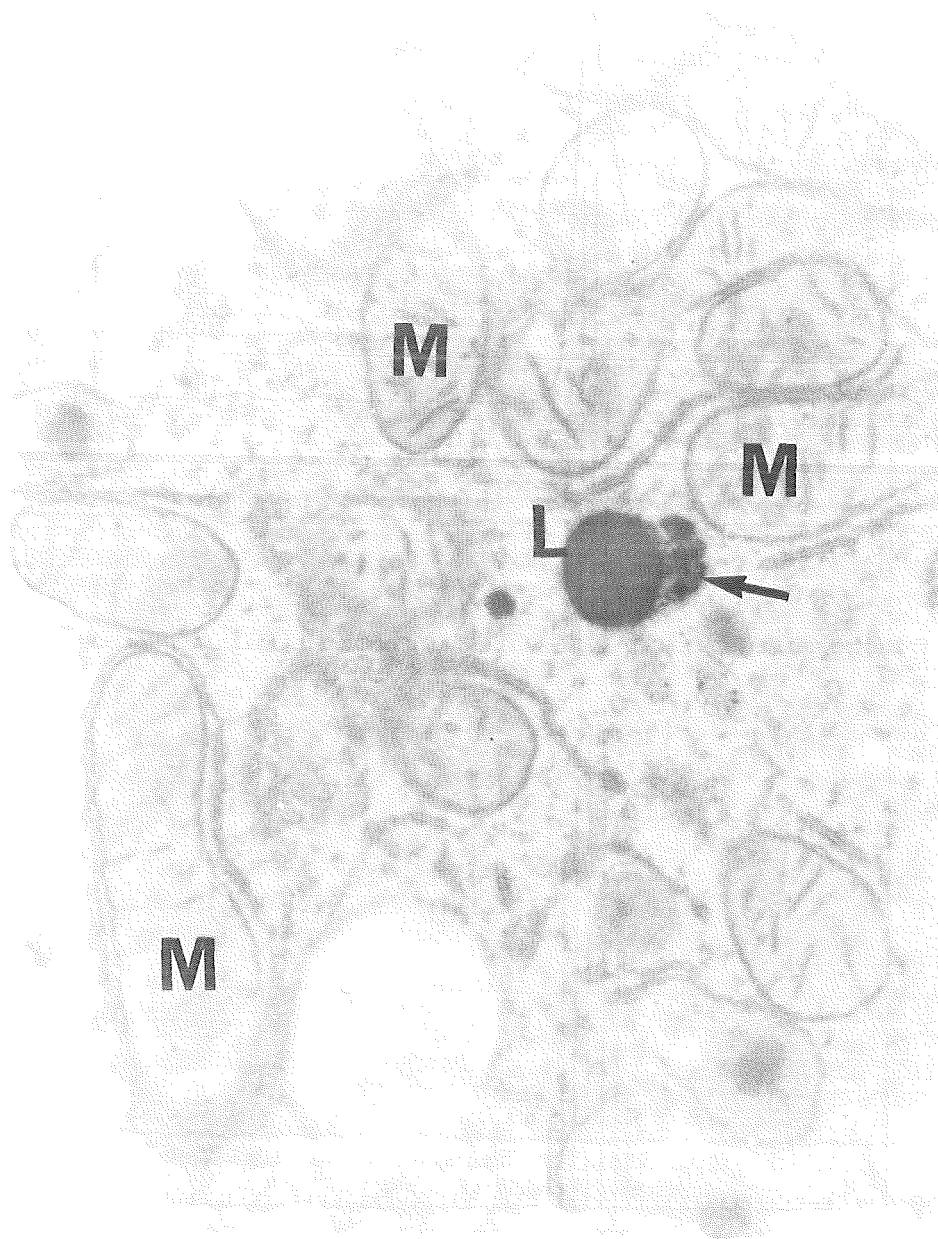


Abb. 12: Elektronenmikroskopische Aufnahme von der gleichen Leberprobe wie in Abb. 11, jedoch Vergrößerung ca. 50 000-fach.  
M = Mitochondrien, L = Lysosom, Pfeil: gemeinsame Ablagerung von Neptunium, Eisen und Phosphor.

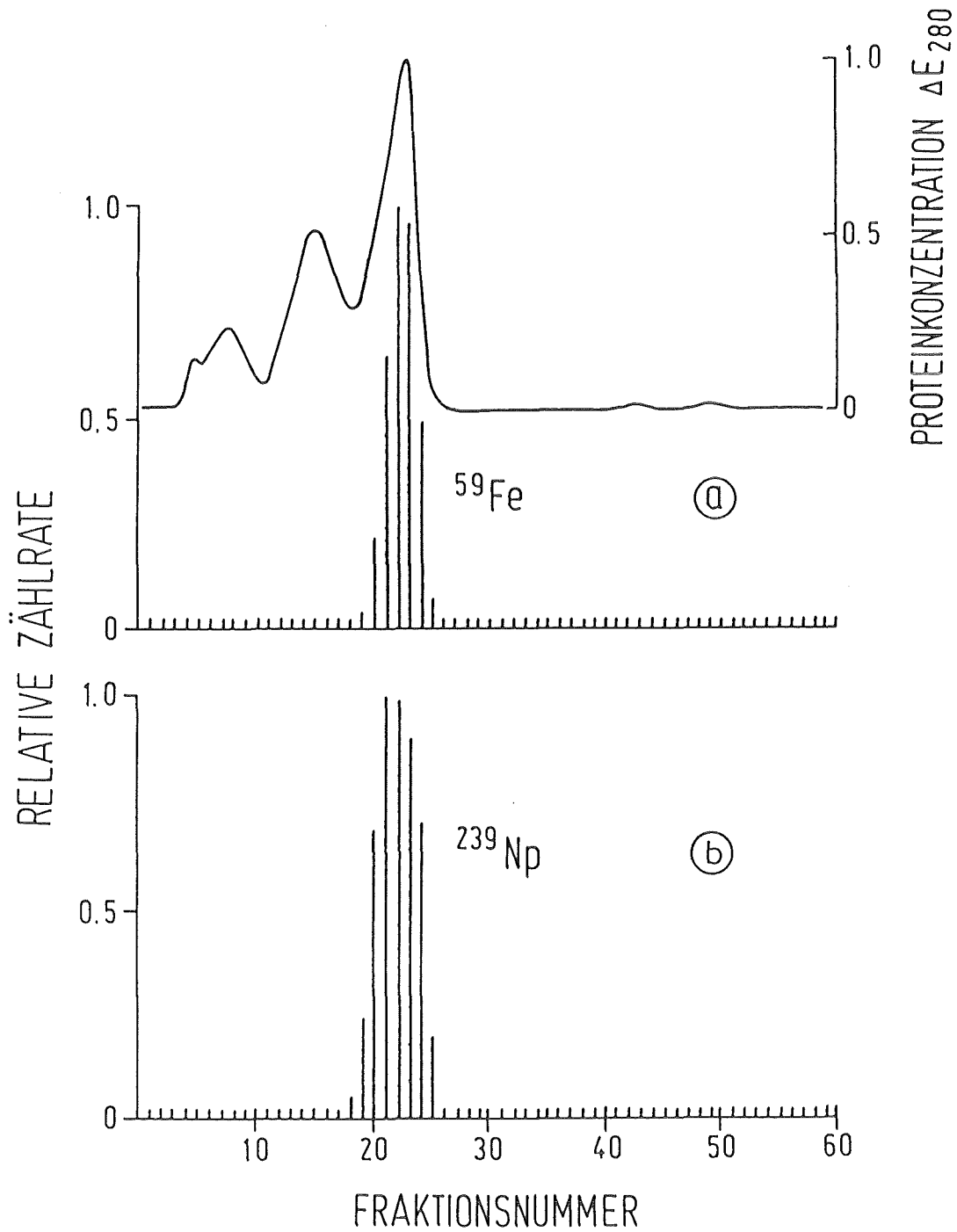


Abb. 13: Verteilung der Radioaktivität im Rattenserum, das 5 Min. nach intravenöser Injektion von Fe-59 (a) und 30 Min. nach Injektion von Np-239 (b) gewonnen wurde: Gelfiltration über Sephacryl S-300.

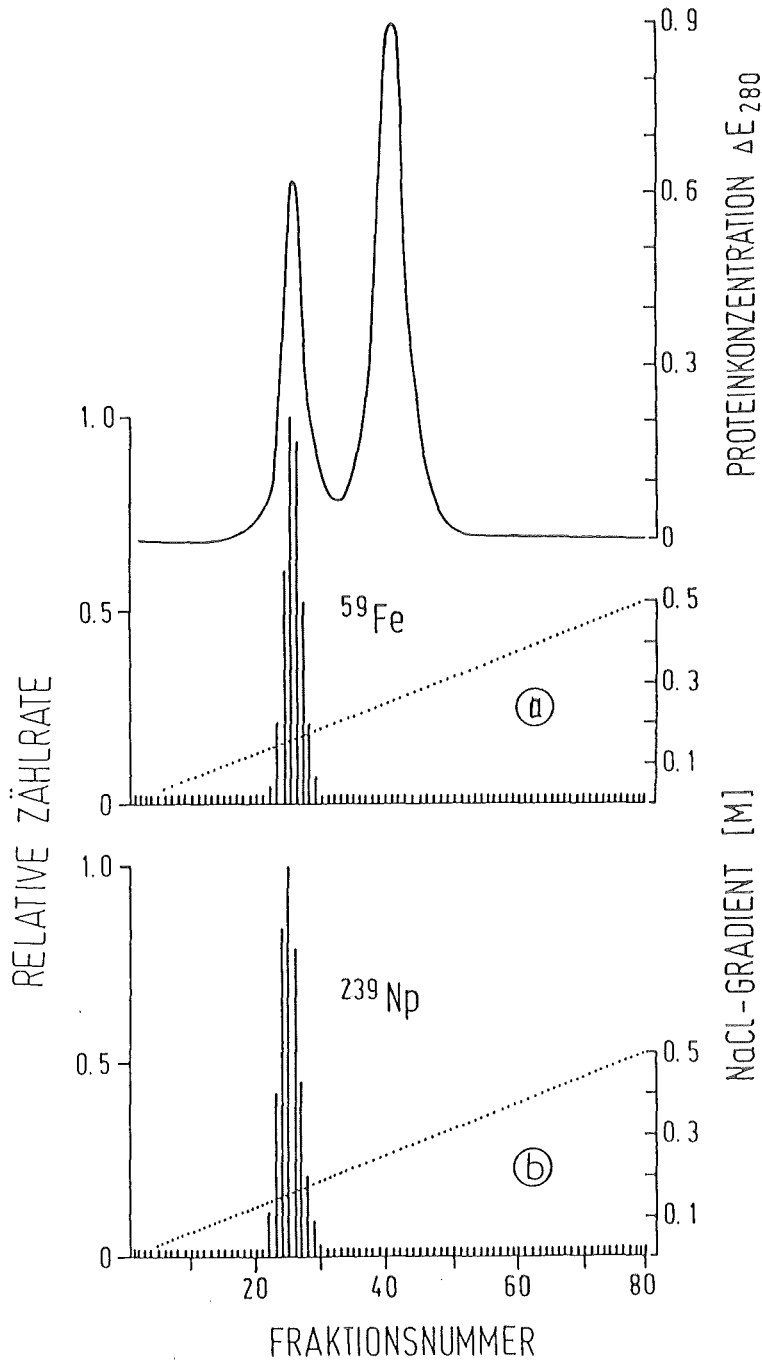


Abb. 14: Verteilung der Radioaktivität in den nach Gelfiltration erhaltenen Transferrin/Albumin-Fractionen nach Chromatographie über DEAE-Zellulose mit einem linearen NaCl-Gradienten.

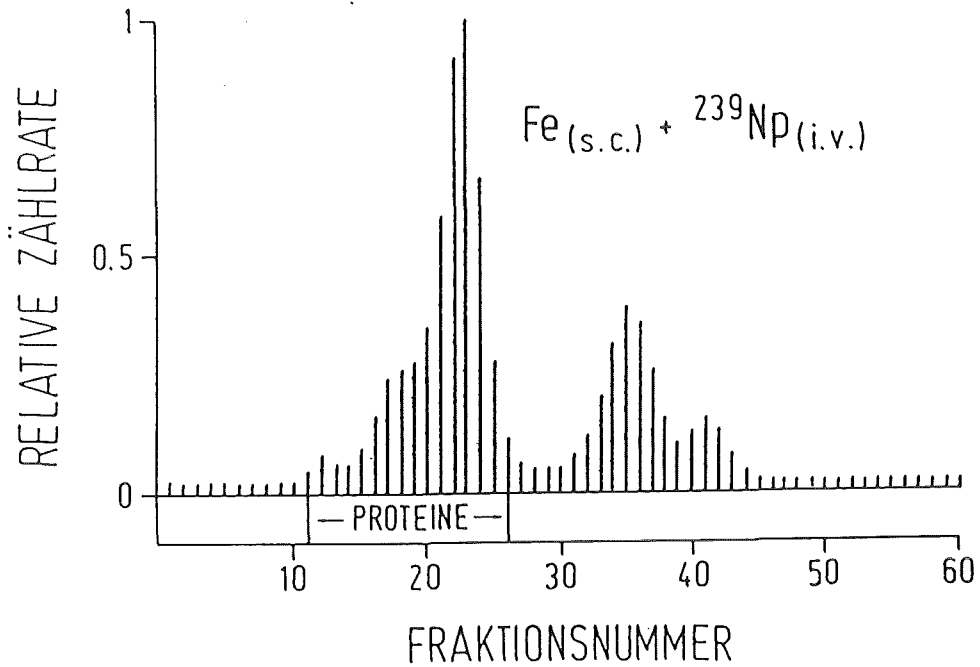


Abb. 15: Effekt von Eisen auf die Verteilung von Neptunium im Rattenserum in vivo: Gelfiltration über Sephacryl S-300 (2,5 mg Fe(III)/kg Körpergewicht 1 Stunde vor der intravenösen Injektion von Np; Gewinnung des Serums 30 Min. später; Proteinverteilung wie in Abb. 13 a gezeigt).

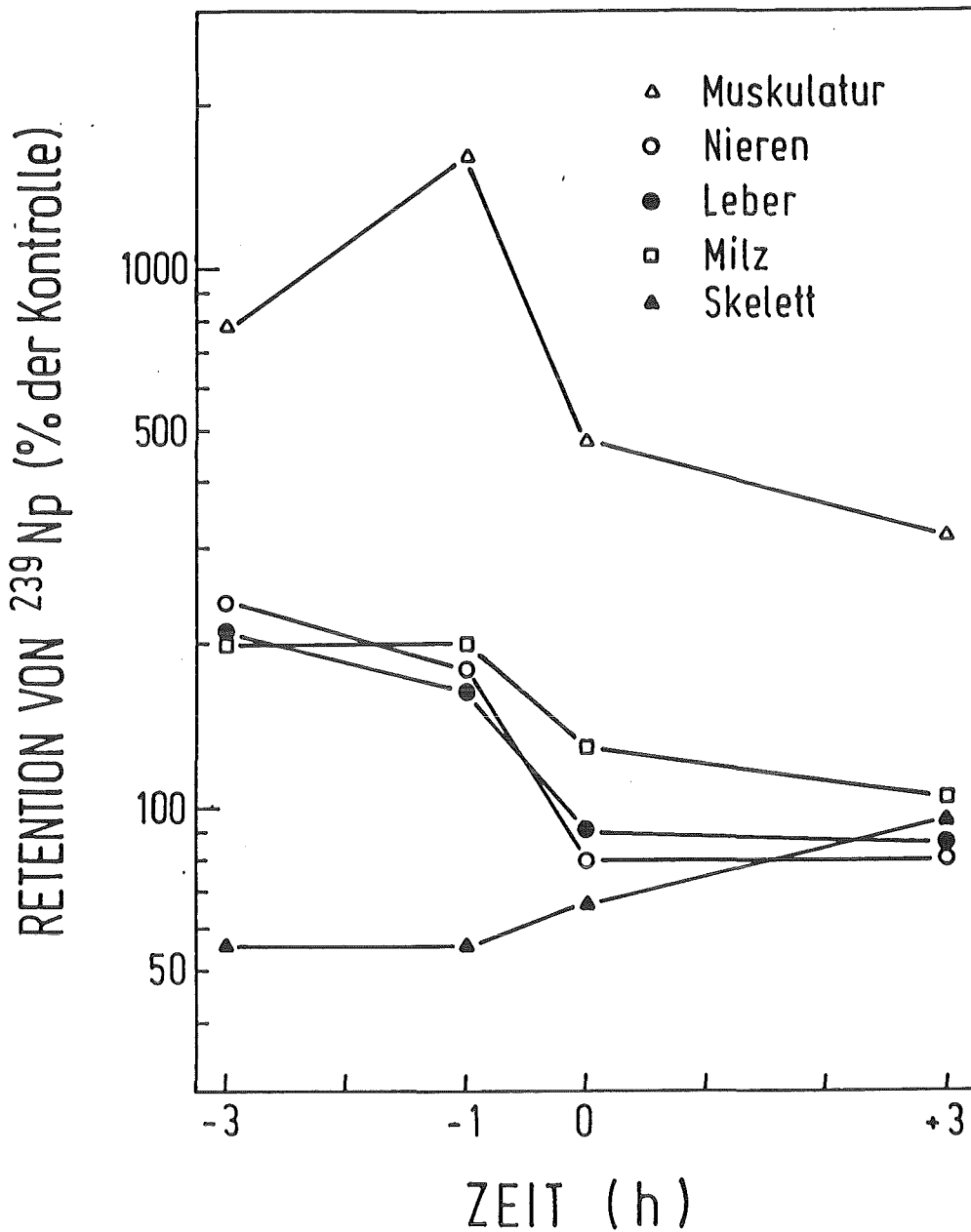


Abb. 16: <sup>239</sup>Np-Gehalt verschiedener Organe in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Fe(III)-Sorbitol-Citrat Applikation (25 mg Fe(III)/kg s.c.). Injektion von Np-Nitrat zum Zeitpunkt 0; Sektion nach 7 Tagen; Arithmetische Mittelwerte; Fehler kleiner oder in der Größenordnung der Symbole; 5 Tiere pro Gruppe.

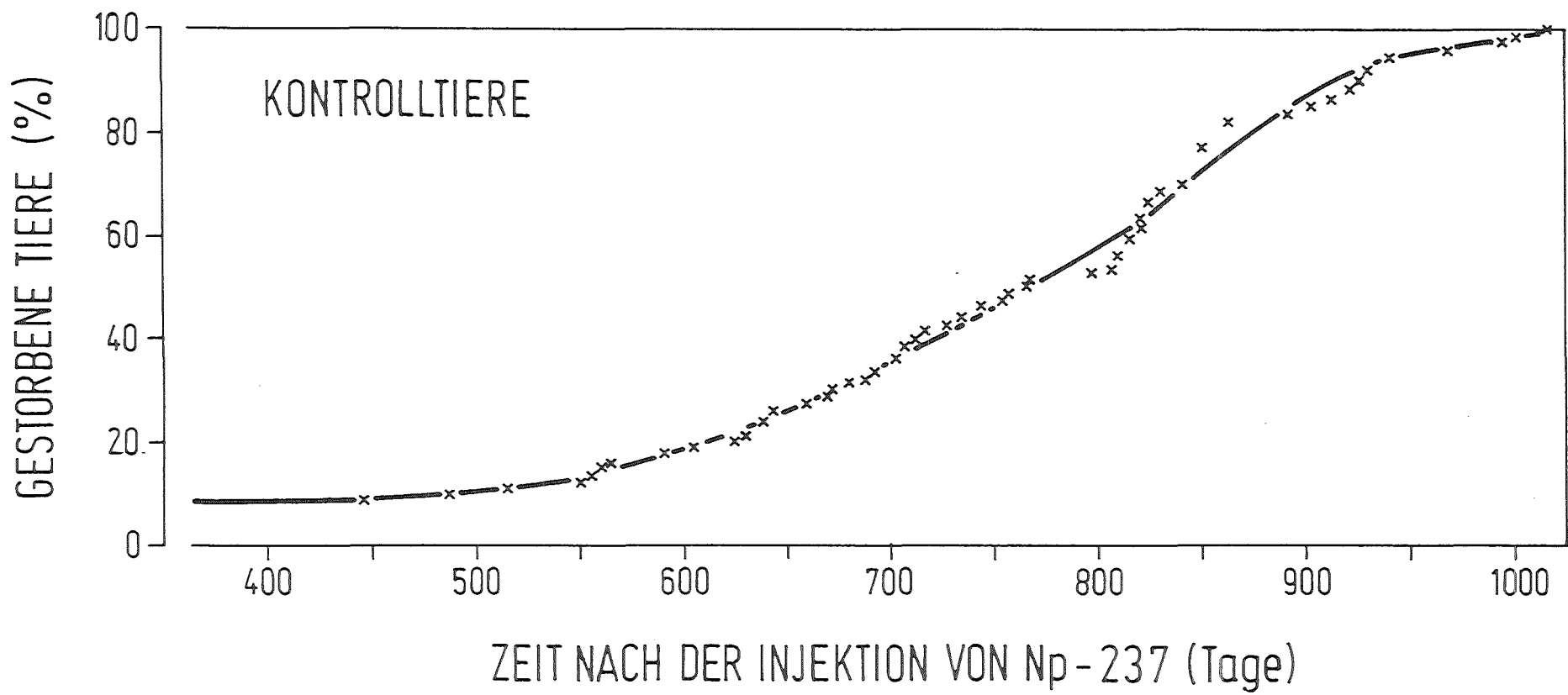


Abb. 17: Kumulative Sterblichkeit von inaktiven weiblichen Kontrollratten vom Sprague-Dawley Stamm; 80 Tiere bei Versuchsbeginn; durchschnittliche Lebenserwartung  $73\frac{1}{4}$  Tage, max. 1017 Tage nach Versuchsbeginn (an dem die Tiere ca. 80 Tage alt waren)



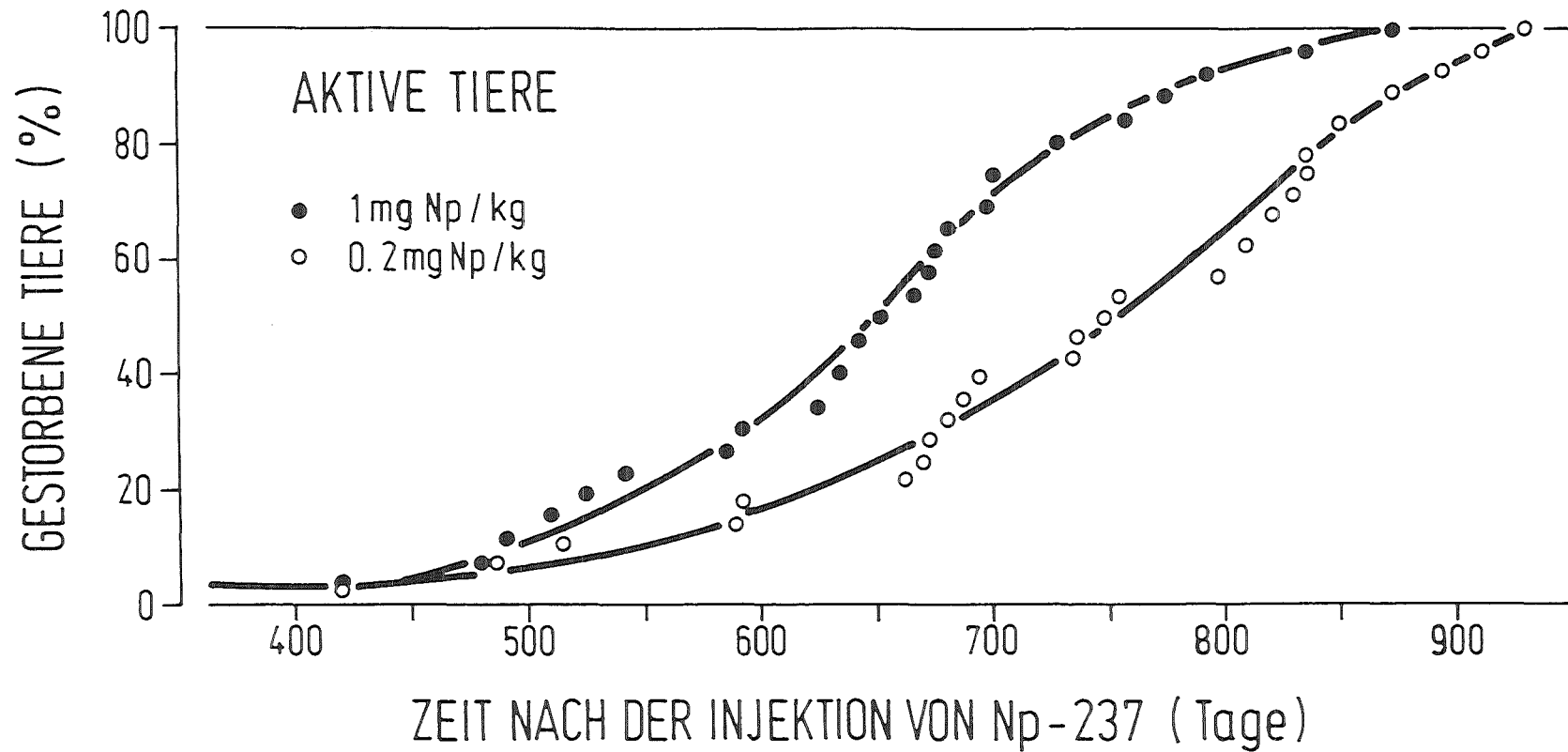


Abb. 18: Kumulative Sterblichkeit von weiblichen Sprague-Dawley Ratten nach Inkorporation verschiedener Dosen von Np-237 als Nitrat; durchschnittliche Lebenserwartung mit der höheren Dosis: 650 Tage, mit der niedrigeren Dosis: 739 Tage (nach Versuchsbeginn)

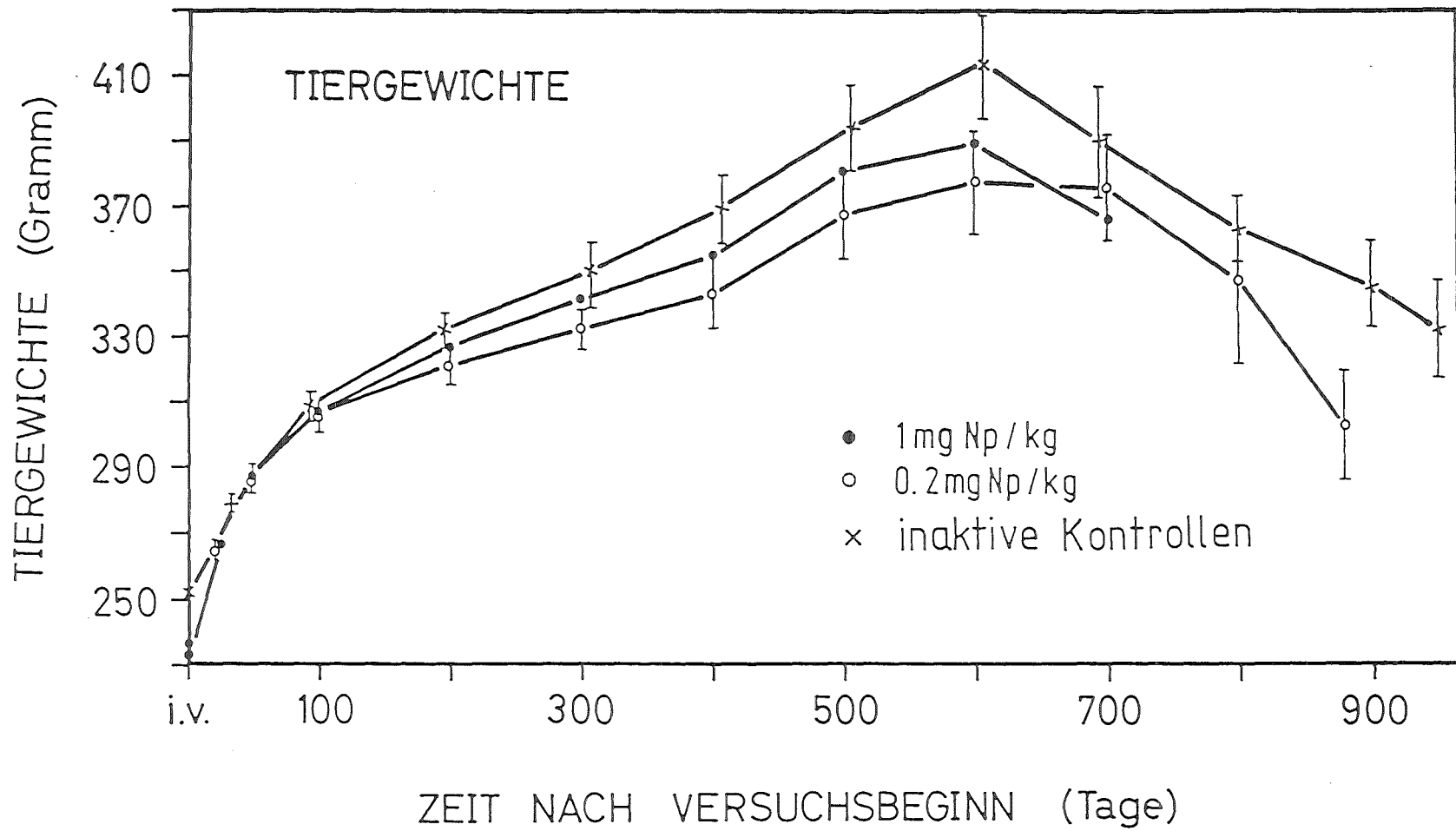


Abb. 19: Zeitlicher Verlauf der durchschnittlichen Tiergewichte von weiblichen Sprague-Dawley Ratten nach Inkorporation von Np-237 und bei inaktiven Kontrolltieren; Alter der Tiere bei Versuchsbeginn 10 bis 12 Wochen

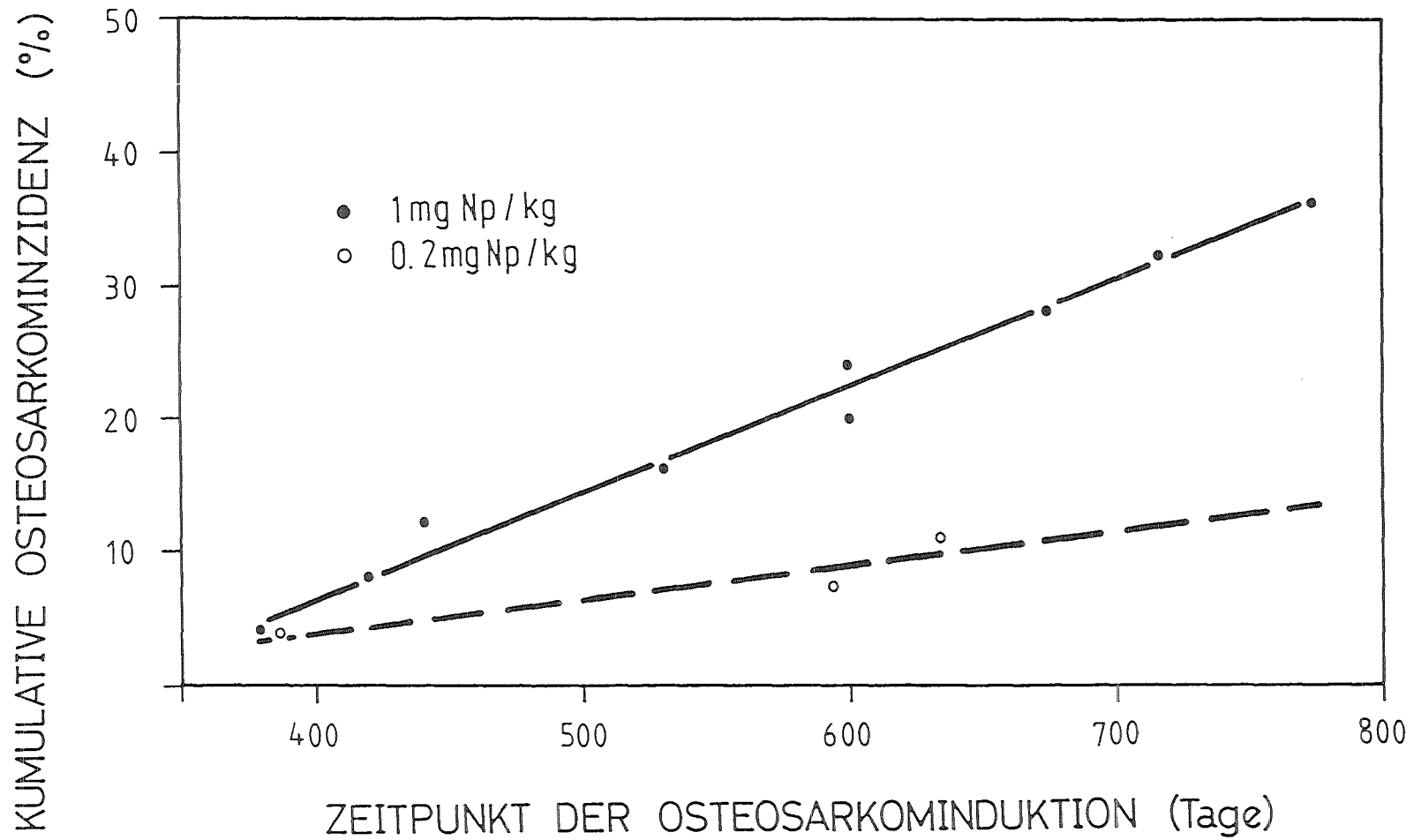


Abb. 20: Zusammenhang zwischen kumulativer Osteosarkom-Inzidenz und Zeitpunkt der Osteosarkom-Induktion nach i.v. Injektion verschiedener Dosen von Np-237 als Nitrat