

KFK-47

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM
KARLSRUHE**

MÄRZ 1961

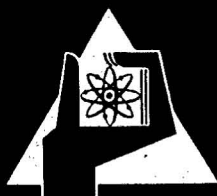
KFK 47

INSTITUT FÜR STRAHLENBIOLOGIE

DIE DEKORPORATION VON RADIONUKLIDEN

[Alexander]
A. CATSCH

KERNREAKTOR
Betriebs-Gesellschaft m.b.H.



HERAUSGEBER: Baudirektor Dr. H. ADAM, Direktor der Staatl. Ingenieurschule Kiel · o. Prof. Dr. W. HANLE, Direktor des Physikal. Instituts der Universität Gießen · o. Prof. Dr.-Ing. W. MIALKI, Direktor des Instituts für Allg. und Kern-Verfahrenstechnik der Techn. Universität Berlin-Charlottenburg · apl. Prof. Dr. M. POLLERMANN am Laborat. für techn. Physik der Techn. Hochschule München, Reaktorstation Garching · G. THIEMIG, München

VERLAG KARL THIEMIG KG · MÜNCHEN 9 · PILGERSHEIMER STRASSE 38

3

März 1961

Die Dekorporation von Radionukliden

Von A. Catsch · Institut für Strahlenbiologie am Kernforschungszentrum Karlsruhe

Zusammenfassung

Es wird ein Überblick gegeben über die Grundlagen, Möglichkeiten und Grenzen der Behandlung von Vergiftungen mit radioaktiven Substanzen.

Einleitung

Es dürfte vielleicht nicht allgemein bekannt sein, daß die Kenntnis der Gefährlichkeit inkorporierter, d. h. im Körper abgelagerter, Radionuklide nicht nur auf tierexperimentellen Untersuchungen basiert, sondern auch auf einer erschreckend hohen Zahl entsprechender Beobachtungen beim Menschen. Zum Teil handelte und handelt es sich hierbei um Vergiftungsfälle, die auf eine unsachgemäße oder unvorsichtige Handhabung radioaktiver Substanzen — etwa bei der Herstellung von Leuchtzifferblättern — zurückzuführen sind, zum anderen und größeren Teil aber um die früher in Unkenntnis der damit verbundenen Gefahren von Ärzten zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken durchgeführte Verabfolgung von Radionukliden. Seitdem haben sich die Verhältnisse grundlegend geändert: Für alle praktisch in Frage kommenden, potentiell gefährlichen Radionuklide sind hinreichend gut fundierte Werte ihrer maximal zulässigen Konzentrationen im Körper, in Wasser und Luft festgesetzt und Schutz- und Überwachungsmaßnahmen für den Umgang und Manipulationen mit strahlenden Substanzen ausgearbeitet. Es spricht für die Effektivität dieser Maßnahmen, daß trotz der starken Zunahme der in radiochemischen und kerntechnischen Laboratorien beschäftigten Personen und trotz der sehr hohen Radioaktivitäten, mit denen jetzt operiert wird, die Fälle eine Seltenheit darstellen, in denen Radionuklide in einer über das Zulässige hinausgehenden Menge inkorporiert wurden. Es seien in diesem Zusammenhang folgende Zahlen angeführt: Im Laufe der letzten 10 Jahre konnte durch routinemäßige Untersuchungen bei 27 in den Los Alamos-Laboratorien beschäftigten Personen eine Inkorporation von Plutonium nachgewiesen werden [1]. Der maximal zulässige Plutoniumgehalt von $0,043 \mu\text{C/Körper}$ war dabei in nur 17 Fällen, und zwar maximal bis zu 200%, überschritten. Es darf allerdings nicht verschwiegen werden, daß es sich um relativ grobe Schätzungen der inkorporierten Dosis mit einer Genauigkeit von nur 50% handelt. Bezüglich des Inkorporationsweges besteht Grund zur Annahme, daß das Plutonium in der überwiegenden Zahl der Fälle inhaliert wurde. Ähnlich sind auch die in den Hanford Anlagen gewonnenen Erfahrungen [2]: Von 100 Fällen mit einer nachweisbaren, aber

noch zulässigen Plutoniumausscheidung mit dem Urin konnten 55 auf einen dem Zeitpunkt und Hergang nach genau bekannten Unglücksfall zurückgeführt werden, und zwar in 75% wiederum auf die Inhalation plutoniumhaltigen Materials. Neben der Inkorporation auf dem Atemwege kommt eine größere praktische Bedeutung der radioaktiven Kontamination von Verletzungen zu; entsprechende Fälle wurden in den letzten Jahren wiederholt beschrieben [1—4]. Man könnte auf Grund dieser Erfahrungen den Eindruck gewinnen, daß die Inkorporation über den Magen-Darm-Trakt — beispielsweise infolge Verschluckens radioaktiver Lösungen — eine nur untergeordnete Rolle spielt. Für Plutonium, das aus dem Darmtrakt in verschwindend geringen Mengen (etwa 0,0025%) in den Körper aufgenommen wird, und für andere, sich in dieser Beziehung ähnlich verhaltende Radionuklide trifft dies sicherlich zu; ob auch für Radionuklide mit höheren Resorptionsraten, sei dahingestellt.

Verhalten und Wirkungen inkorporierter Strahler

Zur Zeit sind noch keine Möglichkeiten bekannt, die biologischen Wirkungen ionisierender Strahlen zu beeinflussen, sofern es sich um eine über längere Zeitspannen erfolgende Strahlenbelastung handelt. Die aktiven Maßnahmen und therapeutischen Bemühungen im Falle inkorporierter Strahler, bei denen ja in der Regel mit einer länger dauernden Strahleneinwirkung zu rechnen ist, können somit nur das Ziel der Dekorporation verfolgen, d. h., die Radioaktivität so schnell und so vollständig wie möglich aus dem Organismus zur Ausscheidung zu bringen. Um dem biologisch und medizinisch nicht orientierten Leser, an den sich die vorliegende Übersicht in erster Linie wendet, das Verständnis für die sich dabei ergebenden Fragestellungen zu erleichtern, soll zunächst kurz auf das Verhalten der wichtigeren Radionuklide im Organismus eingegangen werden. Die Transurane, die radioaktiven Isotope von Yttrium, Zirkonium, Cer und anderen seltenen Erden werden in nur geringem Maße (< 0,1%) aus dem Magen-Darm-Trakt aufgenommen; höhere Resorptionswerte zeigen Polonium (5%), die radioaktiven Isotope von Ruthenium (3,5%), Strontium und Radium (10—40%) und vor allem Caesium und Jod mit einer praktisch 100%igen Resorption. Bei anderen Inkorporationsarten — der Inhalation und der Kontamination von Verletzungen — verhalten sich die Radionuklide im wesentlichen gleichsinnig. Die Verweilzeit des resorbierten Bruchteils der Radionuklide

im Blutkreislauf ist relativ kurz und ihre Ablagerung in den Geweben und Organen in der Regel innerhalb weniger Stunden abgeschlossen. Die Radionuklide, die praktisch selektiv von einem Organ oder Gewebe zurückgehalten werden, sind Jod (Schilddrüse) sowie Strontium und Radium (Knochengewebe); in letzterem Fall handelt es sich im wesentlichen um den Austausch gegen die chemisch eng verwandten Kalziumionen der Apatitkristalle des Knochens. Die radioaktiven seltenen Erden werden zu etwa 50% von der Leber und zu 30% vom Skelett aufgenommen, Plutonium und Radioyttrium zu 50% im Skelett und 10% in der Leber. Radiocaesium verteilt sich bei einer leichten Anreicherung in der Muskulatur relativ gleichförmig auf alle Gewebe. Die Gefährlichkeit eines inkorporierten Radionuklids hängt von der Art und der Energie der emittierten Strahlung, der Größe der radioaktiven Halbwertszeit, seiner Affinität zu besonders strahlenempfindlichen Organen und in entscheidendem Maße auch von der Geschwindigkeit ab, mit der es aus dem Körper ausgeschieden wird. Die Verweilzeit fast aller wichtigeren Radionuklide im Skelett ist durchgehend größer als in den übrigen Organen. Das Skelett, das ohnehin eine stärkere Affinität zu den meisten Radionukliden aufweist, wird dementsprechend in der Regel das sog. kritische Organ darstellen, d. h. dasjenige Organ, dessen Schädigung durch aufgenommene Radioaktivität sich am nachteiligsten für den Organismus auswirkt. Es werden — anders ausgedrückt — unter den auf inkorporierte Radioaktivität zurückzuführenden Schäden destruktive Veränderungen und Geschwülste des Skeletts (meistens bösartiger Natur) sowie Schädigungen des überaus strahlenempfindlichen blutbildenden Knochenmarks im Vordergrund stehen. Dies darf natürlich nicht verallgemeinert werden: Bei Zufuhr von nicht resorbierbaren Radionukliden mit dem Trinkwasser oder bei Inhalation nicht resorbierbarer radioaktiver Partikel ist mit einer Schädigung des Magen-Darm-Trakts bzw. der Lungen zu rechnen.

Bei den praktisch wichtigeren Radionukliden handelt es sich um Metallionen; ihren geringen Ausscheidungsraten und ihrer Speicherung in den Organen liegen im wesentlichen Adsorptionsprozesse, Ionenaustausch und komplexchemische Reaktionen mit hochmolekularen körpereigenen Stoffen (Proteinen, Nucleinsäuren u. a. m.) ursächlich zugrunde. Es liegt deshalb der Gedanke nahe, eine Intensivierung ihrer Ausscheidung dadurch zu erreichen, daß man diese Reaktionen durch Verabfolgung löslicher Ionenaustauscher oder niedermolekularer Komplexbildner, die zu dem zu deponierenden Radionuklid eine höhere Affinität als körpereigene Substrate aufweisen, zu verhindern bzw. rückgängig zu machen sucht. Eine wesentliche Voraussetzung für eine ausreichend starke Dekorporation der dadurch gewissermaßen »maskierten« Radionuklide ist, daß die betreffende Substanz in Stoffwechselforgänge nicht einbezogen, d. h. weder abgebaut noch gespeichert wird.

Lösliche Ionenaustauscher

Bezüglich des Wirkungsmechanismus des von J. Schubert [5—7] für die Dekorporationstherapie vorgeschlagenen Zirkoniumzitrats wird angenommen, daß bei dem pH des Blutes wegen der sehr ausgeprägten hydrolytischen Tendenzen des Zirkoniums kolloidale, aber noch nierengängige Aggregate von Zirkoniumhydroxyd bzw. -phosphat gebildet werden, die verschiedene Radionuklide durch Ionenaustausch oder durch Adsorption bzw. Copräzipitation binden und zur Ausscheidung bringen. Die stärkste Beeinflussung der Ausscheidung erreicht Zirkoniumzitrat bei Plutonium und Radioyttrium; es bleibt jedoch unbefriedigend, daß hierbei im wesentlichen nur die Ablagerung der Radionuklide im Skelett, nicht aber

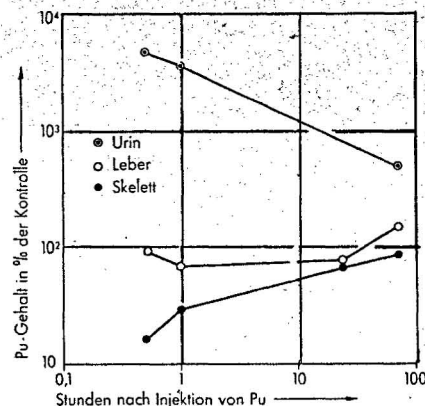


Abb. 1: Abhängigkeit der Wirksamkeit von Zirkoniumzitrat vom Zeitpunkt der Verabreichung. Versuche an Ratten. (Nach 6.)

in den übrigen Organen reduziert wird (vgl. Abb. 1). Weiterhin ist die Wirksamkeit des Zirkoniumzitrats auf eine nur kurze Zeitspanne nach Inkorporation der Radionuklide beschränkt, d. h. eine Mobilisierung von bereits in den Organen fixierten Radionukliden scheint in einem nur sehr geringen Ausmaß möglich zu sein. Da die Zirkoniumpräparate überdies nach den bisherigen Erfahrungen beim Menschen eine nicht besonders gute Verträglichkeit zeigen, ist es verständlich, daß sie in den letzten Jahren an praktischer Bedeutung verloren haben und von den im folgenden zu besprechenden Komplexbildnern weitgehend verdrängt wurden. Aus den gleichen Gründen kommt auch einer anderen Gruppe löslicher Ionenaustauscher, den kondensierten Phosphaten, ein nur theoretisches Interesse zu [8—10].

Chelatbildner

Da die Effektivität von Komplexbildnern in erster Linie von der Stabilität ihrer Verbindungen mit den in Frage stehenden radioaktiven Metallionen abhängt, kommen für Dekorporationszwecke vornehmlich Chelatbildner in Betracht. Unter Metallchelaten wird der spezielle Fall einer Komplexverbindung verstanden, bei der das Metallion durch sog. vielzählige Komplexliganden in eine oder auch mehrere heterozyklische Ringstrukturen eingebaut ist und die sich gegenüber den einfachen Komplexen mit einzähligen Liganden durch eine erheblich höhere Stabilität auszeichnet. Als Beispiel wird in Abb. 2 die Struktur eines solchen Chelats im Falle eines Metallions mit der Koordinationszahl 6 angeführt. Die Stabilität der Chelate wird quantitativ durch die Chelatstabilitätskonstante

$$K_{MZ}^M = \frac{(MZ)}{(M)(Z)}$$

charakterisiert, wobei die in Klammern angeführten Werte Aktivitäten des Metallions M, des freien Anions des Chelat-

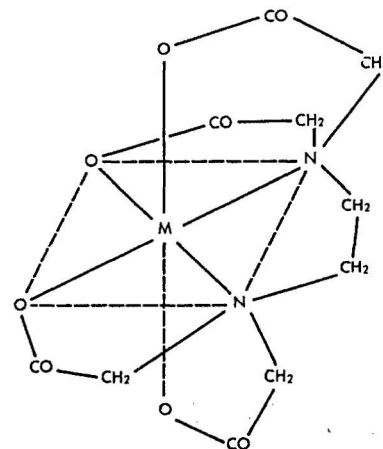
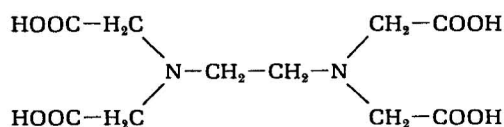


Abb. 2: Struktur des Chelats eines koordinativ sechswertigen Metalls M mit der Äthylendiamintetraessigsäure.

bildners Z sowie der Chelationen MZ bedeuten. Es wurde bereits erwähnt, daß eine stärkere Effektivität eines Chelatbildners nur unter der Voraussetzung zu erwarten ist, daß die Chelatstabilität größer ist als die Stabilität der Verbindungen des Radionuklids mit körpereigenen Substraten. Da der Chelatbildner natürlich nicht nur mit dem zu dekorporierenden Metallion, sondern auch mit körpereigenen Metallionen reagiert, ist weiterhin zu fordern, daß die Stabilität des Radionuklidchelats größer ist als die der Chelate mit körpereigenen Kationen; hier sind in erster Linie die in höherer Konzentration vertretenen Kalziumionen in Betracht zu ziehen. Die Dekorporationseffektivität eines Chelatbildners wird somit in entscheidendem Maße von dem Quotienten K_{MZ}^M / K_{CaZ}^{Ca} abhängen.

Der Vorschlag, komplexbildende Substanzen für die Behandlung von Metallvergiftungen heranzuziehen, ist relativ alt; praktisch ins Gewicht fallende Erfolge konnten jedoch erst in neuerer Zeit erzielt werden. Die erste Substanz, für die vor etwas mehr als 10 Jahren eine stärkere Intensivierung der Ausscheidung verschiedener Radionuklide nachgewiesen wurde (ausführliche Literatur bei 6), ist die Äthylendiamintetraessigsäure (ÄDTA):

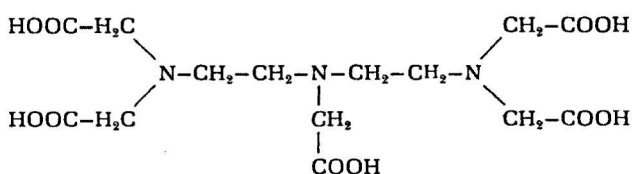


Da die ÄDTA sowie die im weiteren noch zu besprechenden, ihr verwandten synthetischen Polyaminopolycarbonsäuren aus dem Magen-Darm-Trakt in nur geringem Maße resorbiert werden, müssen sie intravenös injiziert werden, und zwar zur Vermeidung toxischer Nebenerscheinungen in Form ihrer Kalzium-Natrium-Chelate. Versuche mit ^{14}C -markierter ÄDTA ergaben, daß die Substanz innerhalb weniger Stunden in unveränderter Form und praktisch zu 100% aus dem Körper ausgeschieden wird; da weiterhin die Stabilitätskonstanten (vgl. Tab. 1) sehr groß sind, sollten die wesentlicheren Voraussetzungen für eine hohe Effektivität erfüllt sein. Die tatsächlich zu beobachtende Wirksamkeit bleibt jedoch, wie der Zusammenstellung einiger tierexperimenteller Befunde in Tab. 2 zu entnehmen ist, unbefriedigend klein, vor allem, was die Ablagerung der Radionuklide im Skelett betrifft. Im Falle von Radiocer beispielsweise bleibt die ÄDTA nicht nur ohne Wirkung, sondern es resultiert sogar eine erhöhte Ablagerung. Es ist somit anzunehmen, daß die entsprechenden K_{MZ}^M / K_{CaZ}^{Ca} -Werte noch nicht ausreichend groß sind, um die Konkurrenz körpereigener Ionenaustauscher und Komplexbildner auszuschalten. Einen weiteren Nachteil bedeutet, daß die Effektivitätsabnahme bei Verabreichung der ÄDTA zu späteren Zeitpunkten nach Inkorporation des Radionuklids zwar nicht so ausgeprägt wie beim Zirkoniumzitrat, aber immer noch stark genug ist, um die zur Ausscheidung gebrachte Menge des Radionuklids in unbefriedigend niedrigen Grenzen zu halten. Versuche, die Effektivität der ÄDTA durch gleichzeitige Verabreichung von

Tabelle 2: Beeinflussung des Verhaltens einiger Radionuklide im Organismus der Ratte durch ÄDTA und DTPA. Der Radionuklidgehalt der Organe ist in % des Organgehalts unbehandelter Kontrolltiere ausgedrückt.

Radionuklid	Behandlung	Leber	Nieren	Skelett	Zitat
Ce^{144}	ÄDTA nach 2 Minuten	30	36	112	8
	DTPA nach 2 Minuten	1	19	8	
	ÄDTA am 2.—5. Tag	90	—	100	12
	DTPA am 7., 9., 11., 13. Tag	10	54	59	
Y^{91}	ÄDTA nach 2 Minuten	49	46	44	9
	DTPA nach 2 Minuten	18	39	33	
	ÄDTA am 7., 9., 11., 13. Tag	66	76	82	9
	DTPA am 7., 9., 11., 13. Tag	36	64	65	
Pu^{239}	ÄDTA nach 1 Stunde	54	58	70	14
	DTPA nach 1 Stunde	30	66	13	
	ÄDTA am 38.—65. Tag	67	75	81	14
	DTPA am 38.—65. Tag	19	50	64	

Zirkoniumzitrat oder bestimmten Wirkstoffen, die den Knochenstoffwechsel intensivieren, zu verbessern, blieben im wesentlichen ergebnislos. Ein entscheidender Fortschritt konnte erst vor kurzem erzielt werden, und zwar durch Untersuchungen an einem Derivat der ÄDTA, der Diäthylentriaminpentaessigsäure¹ (DTPA):



Entsprechend den im Vergleich zu ÄDTA höheren K_{MZ}^M / K_{CaZ}^{Ca} -Werten (vgl. Tab. 1) konnte eine erheblich größere Wirksamkeit der DTPA bisher bei Inkorporation von Radiocer [8, 11, 12], Radioyttrium [9, 13], Plutonium [14, 15], Uran [16] und Thorium [17] nachgewiesen werden. Die starken Unterschiede in der Effektivität beider Substanzen, vor allem auch bei Verabreichung zu späteren Zeitpunkten, demonstriert in eindrucksvoller Weise das in Tab. 2 angeführte Material.

Radioaktive Erdalkalien

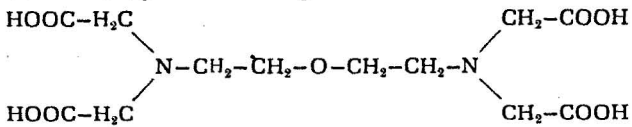
Eine Sonderstellung nehmen Radiostrontium und Radium ein: DTPA bleibt, auch bei frühzeitiger Verabreichung, ohne jegliche Wirkung, während die Ablagerung von Radiostrontium im Knochen durch ÄDTA sogar etwas erhöht wird. Die Ursache für das vollkommene Versagen beider Substanzen und auch anderer, hier nicht eigens angeführter Komplexbildner muß darin gesucht werden, daß die Stabilität ihrer Kalziumchelate größer ist als die der Strontiumchelate (vgl. Tab. 1). Dieser Befund ist nicht zufällig, sondern Ausdruck der Gesetzmäßigkeit, daß die Stabilität der Komplexe sich umgekehrt proportional zu dem Ionenradius der Erdalkaliatome verhält, d. h. es gilt für alle bisher untersuchten Substanzen bezüglich der K_{MZ}^M -Werte ausnahmslos: $\text{Ca} > \text{Sr} > \text{Ba} > \text{Ra}$. Es sind zwar Chelatbildner bekannt — z. B. Natriumzitrat, Brenz-katechindisulfonsaures Natrium, Natriumtrimetaphosphat, Diaminodiäthyläthertetraessigsäure —, deren $K_{SrZ}^{\text{Sr}} / K_{CaZ}^{\text{Ca}}$ -Werte im Gegensatz zu der ÄDTA und DTPA nur wenig kleiner als 1 sind; ihre Wirksamkeit mit einer Reduktion der Radiostrontiumablagerung um maximal 20% (10) bleibt jedoch erwartungsgemäß unbefriedigend und setzt überdies

¹ Für klinische Untersuchungen steht eine von der J. R. Geigy AG, Basel, hergestellte 25%ige pyrogenfreie Lösung von $\text{CaNa}_2\text{-DTPA}$ bereits zur Verfügung.

Tabelle 1: Stabilitätskonstanten einiger ÄDTA- und DTPA-Chelate

Metallion	ÄDTA	DTPA
Ca^{2+}	$10^{10.70}$	$10^{10.89}$
Sr^{2+}	$10^{8.63}$	$10^{9.7}$
Ce^{3+}	$10^{15.8}$	$10^{20.40}$
Y^{3+}	$10^{18.0}$	$10^{20.6}$
Th^{4+}	$10^{23.2}$	$>10^{27}$

eine frühzeitige Verabreichung der Substanzen voraus. Die Diaminodiäthylthetraessigsäure



verdient insofern hervorgehoben zu werden, als sie einen relativ starken Einfluß auch auf die Ausscheidung anderer Radionuklide ausübt [8, 15], so daß sie bei gleichzeitiger Inkorporation von Radiostrontium und anderen Radionukliden der DTPA vorzuziehen wäre. Da im speziellen Fall des Radiostrontiums von Chelatbildnern auch in Zukunft keine entscheidenden Fortschritte erwartet werden dürfen, muß nach grundsätzlich anderen Ansatzpunkten für ein therapeutisches Vorgehen gesucht werden. Entsprechende Versuche, die Radiostrontiumausscheidung mittels einer sog. künstlichen Niere oder der Verabreichung von den Knochenstoffwechsel intensivierenden Hormonen, Vitaminen, Ammoniumchlorid u. a. m. ergaben bisher jedoch nur eine Wirksamkeit, die in der gleichen Größenordnung wie bei den oben angeführten Chelatbildnern zu liegen scheint. Mit einer Reduktion der Ablagerung um 40–50% stellt das Zirkoniumzitrat, eine frühzeitige Verabreichung vorausgesetzt, das noch wirksamste Mittel dar [7, 10]. Die entscheidende und aller Wahrscheinlichkeit nach kaum überwindbare Schwierigkeit für jegliche therapeutische Bemühungen bei Inkorporation von Radiostrontium ist darin zu sehen, daß das infolge heteroionischen Austausches anfänglich noch reversibel auf der Oberfläche der Apatitkristalle zurückgehaltene Radiostrontium infolge Wirksamwerdens des intrakristallinen Austausches, der Rekristallisation sowie Alterns der Kristalle verhältnismäßig rasch seine Mobilisierbarkeit verliert. Damit muß eine erst spät einsetzende Behandlung naturgemäß zum Scheitern verurteilt sein.

Isotopische Verdünnung

Etwas ausführlicher ist auf die an sich geringe Wirksamkeit einer isotopischen Verdünnung des Radiostrontiums einzugehen, und zwar deswegen, weil die naheliegende Anwendung dieses Prinzips wiederholt und vor allem von Physikern und Chemikern zur Diskussion gestellt wird. Liegt der Aufnahme eines Radionuklids in einem bestimmten biologischen Gewebe ein Ionenaustausch oder eine Reaktion mit gewebe-eigenen Komplexliganden zugrunde, so ist entsprechend dem Massenwirkungsgesetz zu erwarten, daß die Erhöhung der Konzentration durch isotopische Verdünnung, d. h. durch Zusatz des stabilen Isotops des gleichen Elements, zu einer Verminderung der prozentualen Ablagerung führt. Im Falle von Radiostrontium kann tatsächlich durch gleichzeitige bzw. frühzeitige Verabfolgung stabiler Strontiumsalze eine Erhöhung seiner Ausscheidung um maximal etwa 30% erreicht werden [18, 19]. Da die Austauschkapazität des Knochens jedoch sehr groß ist, wird die Verabreichung relativ hoher Dosen inaktiven Trägermaterials erforderlich. Eine über 30% hinausgehende Steigerung der Ausscheidung ist nicht möglich, da entsprechend hohe Dosen – von toxischen Nebenwirkungen ganz abgesehen – infolge Übersättigung des Bluts (in bezug auf Sr^{++} und HPO_4^-) eine Abnahme der Radiostrontiumausscheidung bewirken. Aus den gleichen Gründen kommt der isotopischen Verdünnung auch bei anderen Radionukliden keine praktische Bedeutung zu, mit Ausnahme von Jod und Alkalimetallen. Die Konzentration physiologischer Ionen im Organismus bzw. ihr Einbau in biologische Wirkstoffe sind unter normalen Bedingungen bekanntlich auf ein in nur engen Grenzen variierbares Niveau einreguliert, und ein erhöhtes Angebot der betreffenden

Ionen wird dementsprechend mit einer Steigerung ihrer Ausscheidung beantwortet. Abb. 3 demonstriert die prompte Steigerung der Ausscheidungsrate von Radionatrium bei Erhöhung des Natriumangebots mit der Nahrung. Analog verhält sich die Ausscheidung von Radiokalium proportional zum Kaliumgehalt der Nahrung; interessanterweise führt ein vermehrtes Kaliumangebot auch zu einer intensiveren Ausscheidung der radioaktiven Isotope von Caesium und Rubidium, die in ihrem chemischen und biologischen Verhalten dem Kalium eng verwandt sind [21]. Inkorporiertes Radiocaesium wird vorwiegend mit dem Urin ausgeschieden; seine schwächere Ausscheidung mit dem Stuhl ist zu einem gewissen Teil dadurch bedingt, daß das in den Darm ausgeschiedene Radiocaesium teilweise im Darmtrakt wieder rückresorbiert wird. Eine Unterbrechung dieses inneren »Kreislaufs« und damit auch eine Erhöhung der Gesamtausscheidung können durch Verabreichung von Ionenaustauschern oder anderen Stoffen, welche das Radiocaesium binden und seine Rückresorption verhindern, erreicht werden [22]. Damit sind auch die wesentlicheren therapeutischen Möglichkeiten bei Inkorporation von Radiocaesium umrissen. Untersuchungen über die Dekorporation durch Chelatbildner liegen zwar noch nicht vor, doch läßt die nur sehr schwache Komplexbildungstendenz der Alkalimetallionen von vornherein keine nennenswerteren Ergebnisse erwarten. Die Ausscheidung von Radiojod, das bekanntlich in das Hormon der Schilddrüse eingebaut wird, kann sowohl durch eine isotopische Verdünnung als auch durch Pharmaka intensiviert werden, welche die Funktion der Schilddrüse beeinflussen. Praktisch bewährt hat sich bereits die Verabreichung von Perchlorat [23], das den Einbau von Radiojod in das Schilddrüsenhormon hemmt und seine Ausscheidung begünstigt.

Verschlucken von Radionukliden

Die vorangehenden Abschnitte befaßten sich mit den Möglichkeiten der Dekorporation von resorbierten und in den Organen bereits abgelagerten Radionukliden. Falls die Radioaktivität noch nicht resorbiert ist, d. h. den Blutkreislauf noch nicht erreicht hat, so wird die Art der zu ergreifenden Maßnahmen durch den jeweils vorliegenden Inkorporationsmodus bestimmt. Betrachten wir zunächst den Fall der Inkorporation über den Magen-Darm-Trakt. Bei den eingangs im einzelnen aufgeführten Radionukliden mit sehr niedrigen Resorptionsraten wird man sich mit einer Beschleunigung ihrer Darmpassage, unter Umständen mit einer Magenspülung begnügen können, während bei anderen Radionukliden eine Hemmung ihrer Resorption durch Verabreichung von Adsorbentien, Ionenaustauschern oder fällenden Stoffen anzustreben ist. Im Falle von Radiostrontium erwiesen sich im einzelnen als wirksam: Trikalziumphosphat,

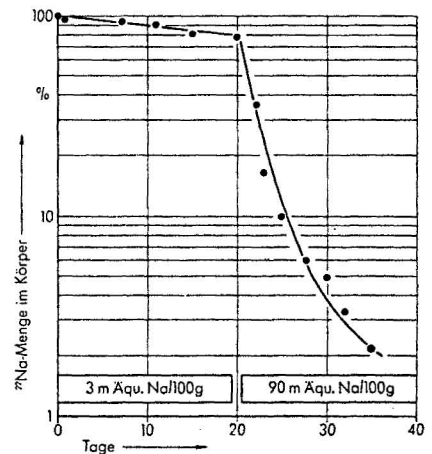


Abb. 3: Na^{24} -Gehalt des Körpers (in % der zugeführten Menge) in Abhängigkeit vom Na-Gehalt der Nahrung. (Nach 20.)

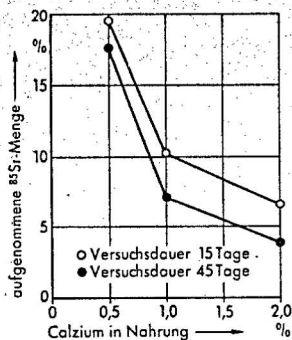


Abb. 4: Abhängigkeit der Aufnahme von ⁸⁵Sr aus dem Magen-Darm-Trakt vom Ca-Gehalt der Nahrung. Versuche an Ratten. (Nach 27.)

Röntgenkontrastbrei, Natrium- und Magnesiumsulfat, Amidopolyphosphat, Pectin und ionenaustauschende Harze [19, 24–26]. Das Ausmaß der Resorptionshemmung ist um so größer, je früher die in Frage kommenden Substanzen verabreicht werden. Die isotopische Verdünnung erweist sich als wirkungslos; dagegen wird die Aufnahme von Radiostrontium, wie Abb. 4 zu entnehmen ist, in starkem Maße von dem Kalziumgehalt der Nahrung beeinflusst [19, 27]. Diese Befunde machen die regelmäßige Verabreichung eines der üblichen Kalziumpräparate in allen Fällen, bei denen auch die nur entfernte Möglichkeit einer Radiostrontiuminkorporation besteht, zu einer durchaus wirksamen prophylaktischen Maßnahme.

Kontamination von Verletzungen

Liegt eine stärker radioaktiv kontaminierte Verletzung vor, so sollte — um die Ausbildung eines radioaktiven Depots zu verhindern, das im Falle schwer resorbierbarer Radionuklide zu einer lokalen Schädigung der betroffenen Gewebsabschnitte führen würde — das kontaminierte Gewebe auf chirurgischem Wege entfernt werden. Schließt die Art oder die Lokalisation der Verletzung ein chirurgisches Vorgehen aus, sind zur Erhöhung der Resorption Chelatbildner, welche sowohl lokal als auch intravenös appliziert werden können, heranzuziehen. Selbstverständlich kommen dabei nur solche Substanzen in Frage, die auch eine erhöhte Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper gewährleisten [29].

Inhalation von Radionukliden

Vor erheblichen Schwierigkeiten steht die Therapie bei Inkorporation auf dem Atemwege. Bei Inhalation eines polydispersen Aerosols werden größere Partikel bereits im Nasen-Rachen-Raum und in den oberen Abschnitten des Atemtrakts abgefangen. Da die in der Luftröhre und in den größeren Bronchien zurückgehaltenen Partikel mittels der Flimmerhärchen der Zellauskleidung nach oben befördert werden, so bedeutet dies, daß ein erheblicher Bruchteil der inhalierten Radioaktivität verschluckt wird und in den Magen-Darm-Trakt gerät. Es kann versucht werden, diesen Prozeß durch Verabfolgung auswurfördernder Pharmaka zu beschleunigen; bezüglich der in den Verdauungstrakt gelangenden Radioaktivität gelten die diesbezüglichen Richtlinien. Eine sorgfältige und ausgiebige Reinigung und Spülung des Nasen-Rachen-Raums ist ebenfalls angezeigt. Relativ feindisperse Aerosole gelangen in die tieferen Abschnitte, d. h. das eigentliche Lungengewebe, und werden hier zu etwa 25% zurückgehalten. Das weitere Schicksal der radioaktiven Partikel hängt in entscheidendem Maße von der Art des Radionuklids und der chemischen Zusammensetzung der Partikel ab. Leicht lösliche Teilchen werden resorbiert und entsprechend dem Verteilungsmuster des betreffenden Radionuklids in den Organen abgelagert, während die schwerer resorbierbaren Partikel über längere Zeitspannen in der Lunge selbst oder in den regionären Lymphknoten liegenbleiben. Zur Zeit sind noch keine Mittel bekannt, mit denen

eine beschleunigte Ausscheidung dieser Partikel herbeigeführt werden könnte. Versuche, eine Mobilisierung durch Chelatbildner zu erreichen, bleiben im wesentlichen ergebnislos [28]. Die Frage, ob ein besserer Effekt durch Verabreichung der Chelatbildner in Form von Aerosolen erreicht werden könnte, muß vorerst wegen Fehlens entsprechender Untersuchungen offen bleiben.

Schlußfolgerungen und Richtlinien für die Praxis

Um Mißverständnissen vorzubeugen, sollte noch darauf hingewiesen werden, daß die überwiegende Mehrzahl der bisher diskutierten Ergebnisse zwar im Tierexperiment gewonnen wurde, daß aber auch schon entsprechende Erfahrungen beim Menschen vorliegen, die eine Übernahme der bei Tieren gemachten Beobachtungen gerechtfertigt erscheinen lassen. Als Beispiel führen wir in Abb. 5 den Fall eines Radiochemikers an, bei dem eine mit Plutonium kontaminierte Verletzung vorlag und durch Verabreichung von ADTA eine recht erhebliche Reduktion des Körpergehalts herbeigeführt werden konnte.

Abschließend erhebt sich naturgemäß die Frage, wie im konkreten Fall die Erfolgsaussichten einer Dekorporationstherapie zu beurteilen sind. Bei vorsichtiger Bewertung der bisherigen Untersuchungen und Erfahrungen glauben wir, daß bei frühzeitigem Einsetzen der therapeutischen Maßnahmen, d. h. innerhalb der ersten Stunden nach erfolgter Inkorporation, es möglich sein sollte, den Radionuklidgehalt des Körpers auf $1/10$ und in besonders günstigen Fällen auf $1/100$ des sonst zu erwartenden Werts zu reduzieren. Liegt die Inkorporation dagegen eine längere Zeit zurück, so sollte es nur bei bestimmten Radionukliden und auch dann nur in bestimmten Organen gelingen, ihren Gehalt auf $1/10$ zu senken; in der Regel und vor allem, was die im Skelett fixierten Radionuklide betrifft, dürfte es unseres Erachtens kaum möglich sein, über eine Reduktion auf $1/2$ — $1/3$ hinauszukommen. Besonders ungünstig liegen die Verhältnisse bei einer längere Zeit zurückliegenden Inkorporation von Radiostrontium sowie bei Inhalation schwer löslicher radioaktiver Partikel; hier sind zur Zeit noch keine wirksamen Mittel und auch keine Ansatzpunkte bekannt, die evtl. Fortschritte in dieser Richtung erwarten lassen könnten.

Es bleibt noch darauf hinzuweisen, daß eine Dekorporationstherapie nur dann Aussichten auf Erfolg bietet, wenn sie unter engster Zusammenarbeit des über entsprechende Kenntnisse und Erfahrungen verfügenden Arztes und des Strahlenschutzphysikers erfolgt. Liegt eine Inkorporation oder

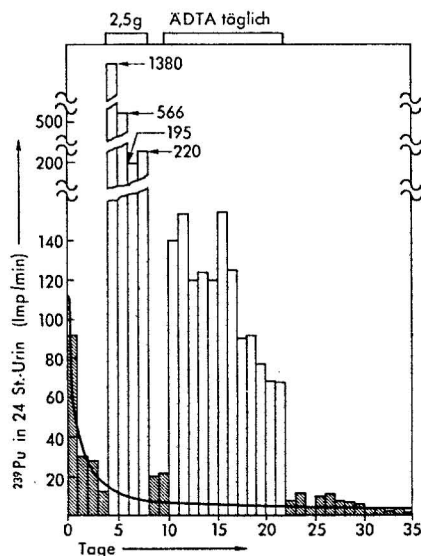


Abb. 5: Intensivierung der ²³⁹Pu-Ausscheidung beim Menschen durch CaNa₂ADTA. (□). Ausscheidung an behandlungsfreien Tagen (—). Ausscheidung bei nichtbehandelten Kontrollen. (Nach 3.)

auch nur ein entsprechender Verdacht vor, so ist in möglichst kurzer Zeit zu entscheiden, 1. auf welchem Wege, 2. welches Radionuklid und 3. in welcher Menge es inkorporiert wurde. Daß zur Beantwortung dieser Fragen ein Strahlenschutzphysiker heranzuziehen ist, ist ohne weiteres verständlich, ebenso daß die im einzelnen zu ergreifenden Maßnahmen durch die jeweils vorliegende Inkorporationsart bestimmt werden. Die Art des inkorporierten Radionuklids wird vor allem die Wahl des Chelatbildners bestimmen. Da die DTPA über ein sehr breites Wirkungsspektrum verfügt, so kann sie bei allen Radionukliden mit der einzigen Ausnahme von Radiostrontium als Mittel der Wahl angesehen werden; Schwierigkeiten werden nur dann entstehen, wenn Radiostrontium und andere Radionuklide gleichzeitig, z. B. ein Gemisch radioaktiver Spaltprodukte, inkorporiert wurde. Die Wahl des Chelatbildners wird sich in diesem Fall nach der prozentualen Zusammensetzung des Radionuklidgemisches und nach der Bewertung der potentiellen Gefährlichkeit der einzelnen Komponenten richten müssen; ist in einem Gemisch Radiostrontium in größeren Mengen vertreten, so sollte zunächst auf die Verabreichung von DTPA verzichtet und anderen, auch bei Radiostrontium effektiven Mitteln, wie z. B. Zirkoniumzitrat oder der Diaminodiäthyläthertetraessigsäure, der Vorzug gegeben werden. Da bei einer konsequent durchgeführten Behandlung mit Chelatbildnern mit gewissen unerwünschten Nebenerscheinungen gerechnet werden muß, so sollte sie für diejenigen Fälle vorbehalten sein, bei denen die inkorporierte Radionuklidmenge den maximal zulässigen Wert überschreitet oder zumindest 50% desselben ausmacht.

Literatur

- [1] Langham, W. H.: Health Phys. **2**, 172 (1960).
- [2] Thompson, R. C.: ANL-5584, 114 (1956).
- [3] Foreman, H., Moss, W., and Eustler, B. C.: Amer. J. Roentg. **79**, 1071 (1958).
- [4] Gustafson, P. F., Marinelli, L. D., and Hathaway, E. A.: Radiology **68**, 358 (1957).
- [5] Schubert, J.: Science **105**, 389 (1947).
- [6] Schubert, J.: Ann. Rev. Nucl. Sci. **5**, 369 (1955).
- [7] Schubert, J., and Wallace, H.: J. biolog. Chem. **183**, 157 (1950).
- [8] Catsch, A., und Lê, D. Kh.: Strahlentherapie **104**, 494 (1957).
- [9] Catsch, A., und Melchinger, H.: Strahlentherapie **107**, 437 (1958).
- [10] Catsch, A., und Melchinger, H.: Strahlentherapie **108**, 63 (1959).
- [11] Catsch, A., Lê, D. Kh., und Melchinger, H.: Strahlentherapie **106**, 606 (1958).
- [12] Catsch, A., und Lê, D. Kh.: Strahlentherapie **107**, 298 (1958).
- [13] Rosoff, B., Ritter, S., Sullivan, K., and Spencer, H.: Fed. Proc. **18**, 131 (1959).
- [14] Smith, V. H.: Nature **181**, 1792 (1958).
- [15] Fried, J. F., Graul, E. H., Schubert, J., and Westfall, W. M.: Atompraxis **5**, 1 (1959).
- [16] Catsch, A.: Klin. Wschr. **1959**: 657.
- [17] Fried, J. F., Lindenbaum, A., and Schubert, J.: Fed. Proc. **18**, 229 (1959).
- [18] Catsch, A., und Melchinger, H.: Strahlentherapie **109**, 561 (1959).
- [19] Copp, D. H., and Greenberg, D. M.: MDDC-1001, 11 (1947).
- [20] Woodward, K. T., Richmond, C. R., and Langham, W. H.: Proc. Health Phys. Soc. **1956**: 79.
- [21] Mraz, F. R., and Patrick, H.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. **96**, 497 (1957).
- [22] Mraz, F. R., and Patrick, H.: Arch. Biochem. Biophys. **71**, 121 (1957).
- [23] Desaga, H.: Strahlentherapie **109**, 106 (1959).
- [24] Catsch, A.: Strahlentherapie **99**, 290 (1956).
- [25] MacDonald, N. S., Nusbaum, R. E., Ezmirtian, F., Barbera, R. C., Alexander, G. V., Spain, P., and Rounds, D. E.: J. Pharm. exp. Ther. **104**, 348 (1952).
- [26] MacDonald, N. S.: ANL-5584, 83 (1956).
- [27] Wasserman, R. H., Comar, C. L., and Papadopolou, D.: Science **126**, 1180 (1957).
- [28] Norwood, W. D., Fuqua, P. A., Wilson, R. H., and Healy, J. W.: Second Unit. Nat. Conf. on Peaceful Uses of Atom. Energy, vol. **23**, 434. Geneva 1958.
- [29] Catsch, A., und H. Kiefer: Experientia **17**, Nr. 1 (1961).