

KFK-54

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM
KARLSRUHE**

APRIL 1961

KFK 54

INSTITUT FÜR STRAHLENBIOLOGIE

DIE DEKORPORATION VON RADIONUKLIDEN
(UNTERSUCHUNGEN AN RADIOCER UND DIÄTHYLENTRIAMINPENTAESSIGSÄURE)

A. CATSCH

KERNREAKTOR
Bau- und Betriebs-Gesellschaft m. B. H.
Verwaltung der Zentralbibliothek

26. JULI 1961



KERNREAKTOR

BAU- UND BETRIEBS-GESELLSCHAFT M. B. H.

KARLSRUHE

Sonderdruck aus
STRAHLENTHERAPIE
Band 114, Heft 4 (1961)

VERLAG URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN UND BERLIN
Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten

Aus dem Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum Karlsruhe

Die Dekorporation von Radionukliden
(Untersuchungen an Radiocer und Diäthylentriaminpentaessigsäure)

Von

Alexander Catsch

Mit 9 Abbildungen

Die Mehrzahl der bisherigen Untersuchungen über die Dekorporation von Radionukliden mit Hilfe von Chelatbildnern stellte sich die Aufgabe, verschiedene Substanzen bezüglich ihrer Effektivität zu vergleichen, ließ aber eine Reihe von Fragen, die den Wirkungsmechanismus der Chelatbildner betreffen, unbeantwortet. Von größerer Bedeutung — schon im Hinblick auf die praktisch-therapeutischen Konsequenzen — schienen uns Untersuchungen zu sein, die sich mit der Abhängigkeit der Effektivität vom Zeitpunkt und Modus der Verabreichung der Chelatbildner befassen. Bei der Wahl des Chelatbildners und des Radionuklids wurden wir dadurch bestimmt, daß die *Diäthylentriaminpentaessigsäure* (DTPA) nach den bisherigen Erfahrungen die bei weitem wirksamste Substanz darstellt ([1], hier auch weitere Literatur) und daß ihre Effektivität im Falle von *Radiocer* besonders stark ausgeprägt ist [4–6].

Als Versuchstiere dienten, wenn nicht anders angegeben, 7 bis 11 Wochen alte Ratten des Heiligenberg-Stammes, denen trägerfreies Ce^{144} - Pr^{144} — in Mengen von 1 bis $5 \mu C$ /Tier als Chlorid ($p_H \sim 3$) — intravenös injiziert wurde. Bezüglich der Aufarbeitung und Aktivitätsbestimmungen der Proben sowie weiterer methodischer Einzelheiten verweisen wir auf unsere frühere Mitteilung [4]. Die statistischen Berechnungen wurden durchgehend mit den logarithmisch transformierten Werten durchgeführt, und zwar aus folgenden Gründen: 1. Wir gingen davon aus, daß die Ce^{144} -Ausscheidung aus den Organen einer Exponentialfunktion folgt. 2. Die Effektivität der DTPA wird im weiteren als der Ce^{144} -Organgehalt (nach Verabreichung der DTPA), ausgedrückt in % des entsprechenden Kontrollwerts bei unbehandelten Ratten, definiert; die Mutungsgrenzen dieses Quotienten berechnen sich aus dem Standardfehler der Differenz der logarithmischen Mittelwerte.

Das uns zur Verfügung stehende Tiermaterial war bezüglich des Alters, wie schon erwähnt, nicht ganz gleichförmig. Eine Analyse der Kontrollgruppen zeigte einen deutlichen Einfluß dieses Faktors auf die Verteilung von Ce^{144} , indem die Ablagerung in der Leber (Abb. 1) mit steigendem Körpergewicht

KERNREAKTOR
Bau- und Betriebs-Gesellschaft m. b. H.
Verwaltung der Zentralbücherei

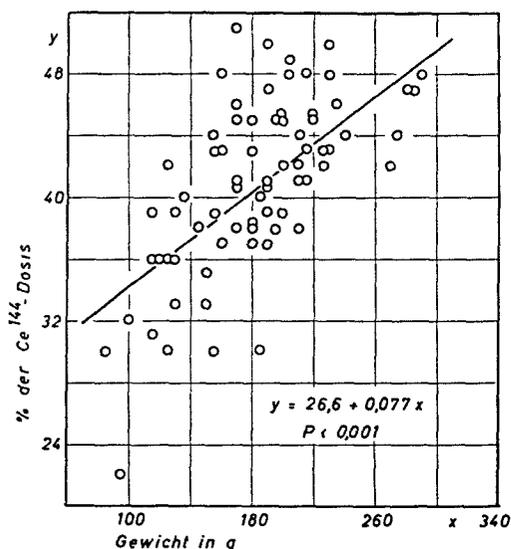


Abb. 1. Abhängigkeit des Ce^{144} -Gehalts der Leber (am 2. Tag nach intravenöser Injektion) vom Körpergewicht. Rattenmännchen.

zunimmt, im Skelett (Abb. 2) dagegen abnimmt. Lag innerhalb einzelner Versuchsgruppen eine stärkere Heterogenität bezüglich des Körpergewichts vor, so wurde bei der statistischen Bearbeitung diesem Umstand durch Vornahme einer Kovarianzanalyse Rechnung getragen. Bei der Zusammenfassung mehrerer Versuchsserien korrigierten wir unterschiedliche mittlere Körpergewichte unter Zugrundelegung der in den Abbildungen 1 und 2 wiedergegebenen Regressionsgleichungen. Wie an anderer Stelle [2] erwähnt wird, liegt der Ce^{144} -Gehalt der Leber bei Rattenmännchen um durchschnittlich 25% niedriger, der

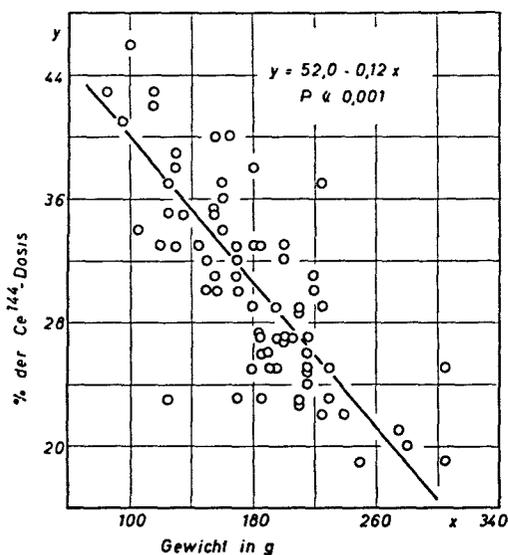


Abb. 2. Abhängigkeit des Ce^{144} -Gehalts des Skeletts (am 2. Tag nach intravenöser Injektion) vom Körpergewicht. Rattenmännchen.

Abb. 3. Ce^{144} -Gehalt der Leber zu verschiedenen Zeitpunkten nach intravenöser Injektion. Mittelwerte (korrigiert auf Gewicht von 180 g und ♂) von Gruppen zu 4 bis 9 Ratten.

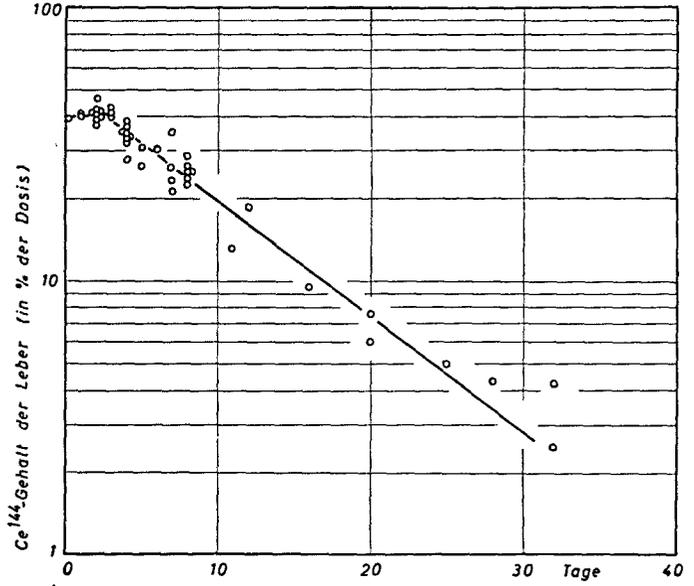


Abb. 4. Ce^{144} -Gehalt der Nieren zu verschiedenen Zeitpunkten nach intravenöser Injektion. Mittelwerte (korrigiert auf Gewicht von 180 g und ♂) von Gruppen zu 4 bis 9 Ratten.

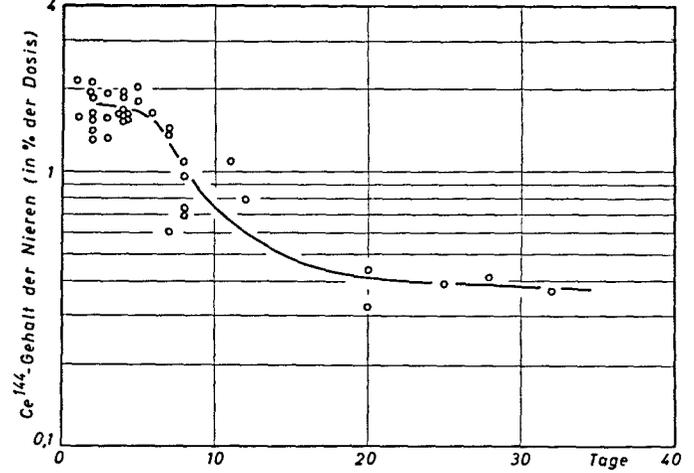
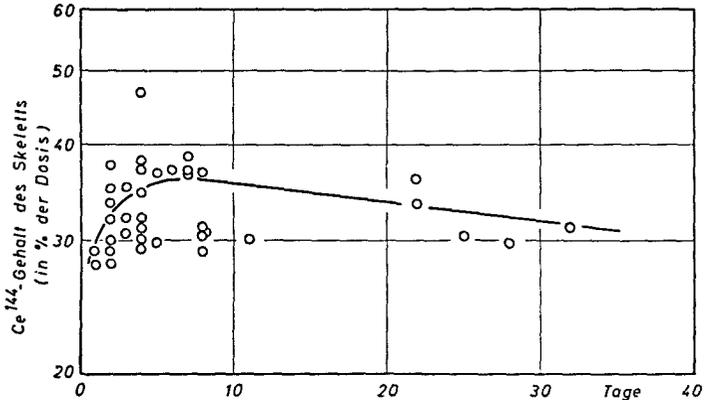


Abb. 5. Ce^{144} -Gehalt des Skeletts zu verschiedenen Zeitpunkten nach intravenöser Injektion. Mittelwerte (korrigiert auf Gewicht von 180 g und ♂) von Gruppen zu 4 bis 9 Ratten.



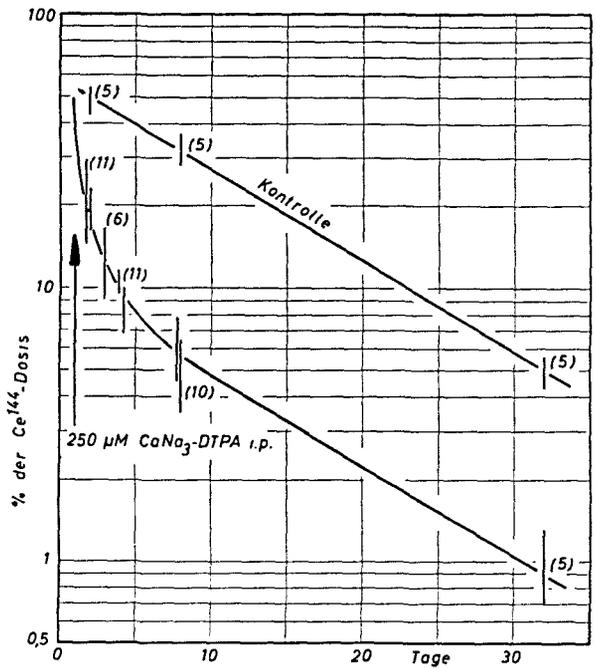
des Skeletts um rund 35% höher als bei weiblichen Tieren. Wo erforderlich, wurden entsprechende Korrekturen in gleicher Weise wie für das Körpergewicht vorgenommen.

Für die uns interessierende Frage der Zeitabhängigkeit der DTPA-Effektivität erwies es sich zunächst als notwendig, sich näher mit der Verweilzeit des Ce^{144} in den Organen unbehandelter Ratten zu befassen. Die Abbildungen 3 bis 5 geben die entsprechenden Ergebnisse, denen ein Material von insgesamt 224 Ratten zugrunde liegt, wieder. Die Ausscheidung aus der Leber läßt sich für den Zeitraum vom 4. bis zum etwa 30. Tag befriedigend durch eine einzige Exponentialfunktion mit einer biologischen Halbwertszeit von rund 7 Tagen wiedergeben; im weiteren Verlauf zeigt die Kurve jedoch offensichtlich eine Abflachung, insbesondere wenn man die in Abbildung 3 nicht wiedergegebenen späteren Zeitpunkte (vgl. [3, 7]) berücksichtigt. Das Material ist nicht ausreichend, um eine Zerlegung der Kurve in einzelne exponentielle Glieder durchzuführen, und es kann nur die Aussage gemacht werden, daß die „langsame(n)“ Komponente(n) der Ausscheidungsfunktion nicht mehr als 5% des gesamten, in der Leber anfänglich abgelagerten Ce^{144} ausmachen. Die während der ersten Tage weitgehend konstanten Werte weisen darauf hin, daß ein Gleichgewicht zwischen Ausscheidung und Aufnahme vorliegt. Die zeitliche Abnahme des Ce^{144} -Gehalts in den Nieren läßt sich näherungsweise durch die Summe zweier Exponentialfunktionen wiedergeben, von denen die eine mit einer HWZ von etwa 3 Tagen 60%, die andere mit einer HWZ von mehr als 200 Tagen 40% ausmachen. Da die Skelettwerte relativ stark streuen, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ob die in Abbildung 5 angedeutete leichte Neigung der Kurve reell ist.

Zur Klärung der Frage, über welchen Zeitraum sich die Wirksamkeit der DTPA bei einer *einmaligen* Verabreichung erstreckt, wurden 250 μ M $CaNa_3$ -DTPA 24 Stunden nach Verabreichung von Ce^{144} injiziert und die Tiere zu verschiedenen Zeitpunkten danach getötet. Wie Abbildung 6 zu entnehmen ist, verläuft die Kurve, die den Ce^{144} -Gehalt der Leber nach Applikation von DTPA wiedergibt, erst ab 8. Tag parallel zur Kontrollkurve, so daß eine mindestens 3 Tage lang anhaltende Wirkung anzunehmen ist. Im Gegensatz hierzu scheint die Wirkung der DTPA im Skelett (Abb. 7) bereits nach 24 Stunden praktisch erschöpft zu sein. Auf eine Wiedergabe der Nierenwerte wurde verzichtet, da sie relativ stark streuen und keine gesicherten Aussagen zulassen. Die relativ lang anhaltende Wirkung der DTPA in der Leber steht in guter Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen, denen zufolge eine einmalige DTPA-Dosis die Konzentration von Ce^{144} [5] und Pu^{239} [9] in den Ausscheidungen über mehrere Tage erhöht. Diese Befunde sind insofern unerwartet, als rund 93% der C^{14} -markierten DTPA nach *Foreman* [8] bereits während der ersten 24 Stunden ausgeschieden werden und ihre Konzentration im Blut zu späteren Zeitpunkten weniger als 1% der anfänglichen Werte ausmacht. Die Effektivität der DTPA bleibt zwar über einen sehr breiten Dosisbereich erhalten [1, 10], jedoch erscheint die Annahme, daß die mehrere Tage lang anhaltende Lebereffektivität ausschließlich durch die im Blut und im extrazellulären Raum anwesende DTPA bedingt ist, aus folgenden Gründen wenig wahrscheinlich:

1. Die DTPA-Konzentration der Leber ist nach 24 Stunden eindeutig höher als im Blut [8].

Abb. 6. Einfluß einer nach 24 Std. intraperitoneal verabreichten DTPA-Dosis auf den Ce^{144} -Gehalt der Leber. Es sind die Mutungsbereiche ($P = 0,05$) der Mittelwerte (korrigiert auf Gewicht von 140 g und ♀) angeführt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der pro Zeitpunkt untersuchten Tiere wieder.



2. Die durch eine einmalige DTPA-Dosis mobilisierten und mit Faeces und Urin ausgeschiedenen Ce^{144} -Mengen verhalten sich wie 2:1 [5], die Verteilung der C^{14} -markierten DTPA auf Faeces und Urin dagegen wie 1:15 [8].

3. Werden 250 μM DTPA 12 Stunden vor Injektion des Ce^{144} verabreicht, so wäre unter Berücksichtigung der DTPA-Ausscheidung [8] und der Dosis-abhängigkeit der DTPA-Effektivität [1] eine Reduktion des Ce^{144} -Gehalts im Skelett auf 40 bis 70%, in der Leber auf 10 bis 20% der Kontrollwerte zu erwarten gewesen. Tatsächlich findet sich im Skelett eine Reduktion auf 50%, in der Leber jedoch ein erheblich stärkerer Effekt, eine Senkung auf 3% des Kontrollwerts [6].

4. Die an anderer Stelle [3] ausführlicher diskutierte Befunde über die Beeinflussung des subzellulären Verteilungsmusters von Ce^{144} durch DTPA.

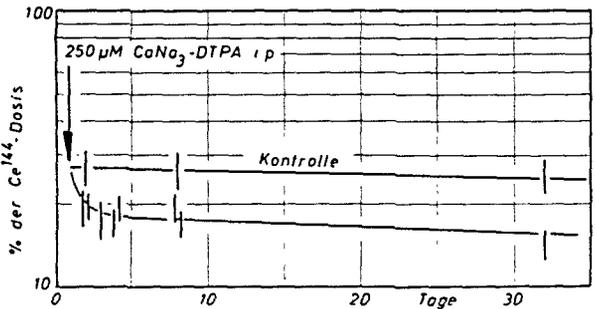


Abb. 7. Einfluß einer nach 24 Std. intraperitoneal verabreichten DTPA-Dosis auf den Ce^{144} -Gehalt des Skeletts. Es sind die Mutungsbereiche ($P = 0,05$) der Mittelwerte (korrigiert auf Gewicht von 140 g und ♀) angeführt. Gleiche Tierzahlen wie in Abb. 6.

5. Nach *Lindenbaum* und *Schubert* [12] führt die einmalige Verabreichung von DTPA zu einer in vitro feststellbaren Erhöhung der ultrafiltrablen Fraktion des in den Geweben deponierten Pu^{239} , die sich während mehrerer Tage nachweisen läßt; allerdings ist im Hinblick auf die Versuchsmethodik [11] die Möglichkeit nicht ohne weiteres auszuschließen, daß geringe, noch im Blut vorhandene DTPA-Mengen hierfür verantwortlich zu machen sind. In unseren eigenen Untersuchungen zu dieser Frage wurde diesem Umstand besondere Beachtung geschenkt: Ratten wurden intraperitoneal mit $250 \mu\text{M CaNa}_3\text{-DTPA}$ injiziert und zu verschiedenen Zeitpunkten danach (1 Stunde bis 7 Tage) getötet, die Leber in situ langsam mit $200 \text{ ml } 0,88 \text{ M}$ Rohrzuckerlösung perfundiert und anschließend homogenisiert. Das Homogenat wurde nach Zusatz von Ce^{144} für die Dauer von 18 Stunden einer Gleichgewichtsdialyse (Ultrafilter „feinst“) unterworfen. In Kontrollhomogenaten konnte kein frei dialysables Ce^{144} nachgewiesen werden, wobei die Adsorption des Ce^{144} am Filter eine gewisse Rolle spielt. In den DTPA-Serien betrug die dialysable Fraktion dagegen $7,0 \pm 1,4\%$, wobei die Werte während der ersten 5 Tage keine gesicherte Zeitabhängigkeit erkennen ließen und erst zum 7. Tag dialysables Ce^{144} im Homogenat nicht mehr nachgewiesen werden konnte.

Die Gesamtheit dieser Befunde sowie Untersuchungen [2] über die Wirksamkeit veresterter Polyaminopolycarbonsäuren lassen sich, wie an anderer Stelle [1] ausführlicher diskutiert wird, zwanglos mit der — vorerst noch hypothetischen — Annahme erklären, daß eine gewisse Anreicherung der DTPA im intrazellulären Raum, zumindest in der Leber, vorliegt, was bis jetzt für die wasserlöslichen, anionischen Ca-Chelate der Polyaminosäuren als wenig wahrscheinlich angesehen wurde.

Der Diskussion der Versuche, die sich mit der Abhängigkeit der DTPA-Effektivität vom Zeitpunkt ihrer Verabreichung befassen, seien einige allgemeine Überlegungen vorangestellt. Die Dekorporationseffektivität eines Chelatbildners wird neben anderen, in diesem Zusammenhang nicht interessierenden Faktoren in entscheidender Weise von der relativen Chelatsstabilität bestimmt [10], d. h. von der Stabilität der entsprechenden Radiometallchelate einerseits und von der Affinität des zu mobilisierenden Radiometalls zu körpereigenen Chelatbildnern und Ionenaustauschern auf der anderen Seite. Weiterhin besteht Grund zu der Annahme, daß ein gegebenes Organ bezüglich der Aufnahme des Radionuklids sich nicht als Einheit verhalten, sondern sich aus mehreren sog. Compartments zusammensetzen kann, die durch unterschiedliche Affinität zum Radionuklid gekennzeichnet sind. Folgt die Ausscheidung eines Radionuklids aus einem Organ — wie dies in der Regel der Fall ist — einer multiexponentiellen Funktion, so können die einzelnen exponentiellen Glieder formal solchen Compartments zugeordnet werden. Für die Zeitabhängigkeit der Chelatbildner-effektivität folgt aus diesen Überlegungen, daß der Mobilisationseffekt sich umgekehrt proportional zur biologischen Halbwertszeit der Ausscheidungsfunktion verhalten und im Falle von multiexponentiellen Funktionen mit zunehmender Zeit progredient abnehmen sollte.

Die Ergebnisse von Versuchsreihen, in denen DTPA einmalig zu verschiedenen Zeitpunkten nach Ce^{144} -Injektion verabreicht wurde, geben die Abbildungen 8 und 9 wieder; der Zeitraum zwischen DTPA-Injektion und Sektion der Tiere betrug im Hinblick auf die weiter oben diskutierten Befunde mindestens 4 Tage. Entsprechend der schnellen und über einen größeren Zeitbereich

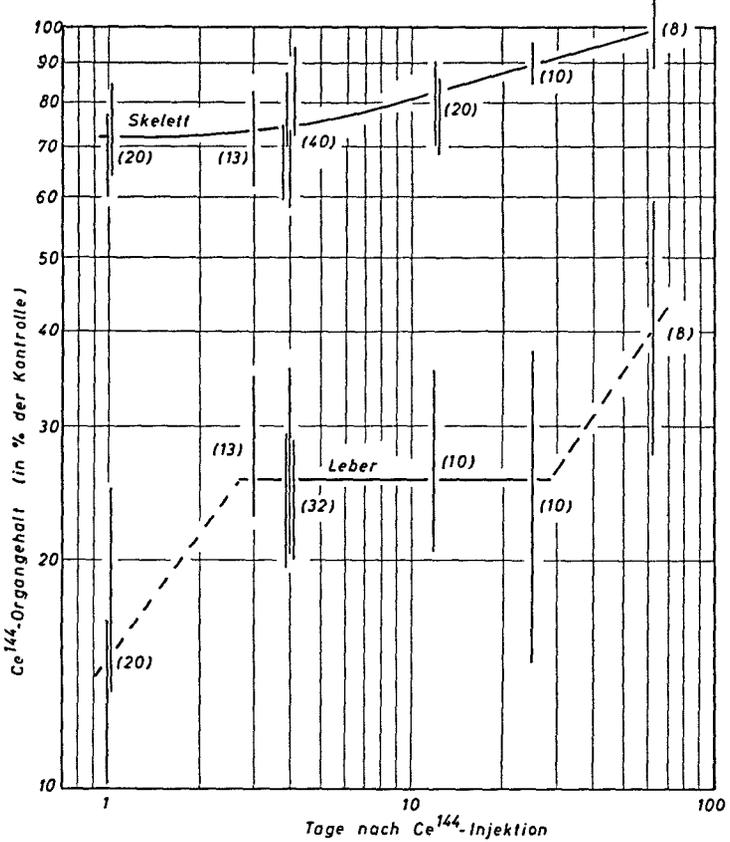


Abb. 8. Effektivität einer einmaligen intraperitonealen $\text{CaNa}_2\text{-DTPA}$ -Dosis ($250 \mu\text{M}$) in Leber und Skelett in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Verabreichung. Es sind die Mutungsbereiche ($P=0,05$) der Mittelwerte angeführt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der pro Zeitpunkt untersuchten Tiere wieder.

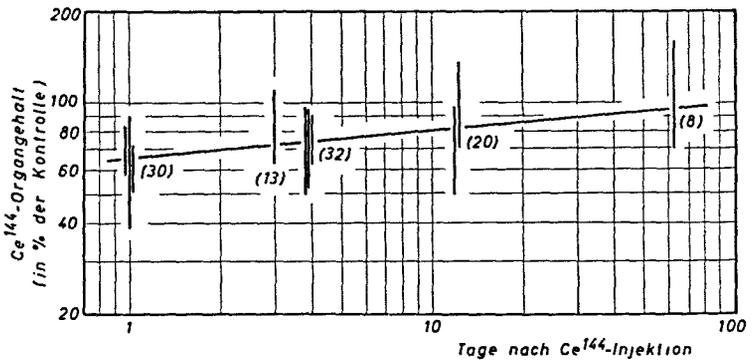


Abb. 9. Effektivität einer einmaligen intraperitonealen $\text{CaNa}_2\text{-DTPA}$ -Dosis ($250 \mu\text{M}$) in den Nieren in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Verabreichung. Es sind die Mutungsbereiche ($P=0,05$) der Mittelwerte angeführt. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der pro Zeitpunkt untersuchten Tiere wieder.

Tabelle 1. DTPA-Effektivität bei alten Ratten.

Versuch Nr. 1: Weibchen im Alter von 10 bis 15 Monaten (mittleres Gewicht 295 g) wurden i.v. mit Ce^{144} und am 49., 56. und 63. Tag danach i.p. mit je 250 μM $CaNa_3$ -DTPA injiziert. Sektion am 69. Tag. Je 9 Tiere pro Gruppe.

Versuch Nr. 2: Weibchen im Alter von 14 bis 16 Monaten (mittleres Gewicht 320 g) wurden i.v. mit Ce^{144} und am 49., 51., 54., 56., 58. und 61. Tag danach i.p. mit je 250 μM $CaNa_3$ -DTPA injiziert. Sektion am 68. Tag. Je 9 Tiere pro Gruppe.

Nr.	Ce ¹⁴⁴ -Gehalt in % der Kontrolle (Mutungsbereich für P = 0,05)		
	Leber	Nieren	Skelett
1	56 (36 - 87)	126 (93 - 170)	78 (64 - 95)
2	52 (41 - 66)	99 (82 - 120)	85 (72 - 100)

durch eine einzige Exponentialfunktion wiederzugebenden Ausscheidung aus der Leber war eine relativ hohe und weitgehend zeitunabhängige DTPA-Effektivität zu erwarten und konnte auch experimentell (Abb. 8) nachgewiesen werden. Deutliche Abweichungen liegen offenbar nur bei DTPA-Verabreichung zu sehr frühen oder späten Zeitpunkten vor. Die stärkere Wirksamkeit der DTPA am 1. Tag erklärt sich zwanglos mit der zu diesem Zeitpunkt noch höheren Ce^{144} -Konzentration im Blut sowie mit dem langsamen Einbau des Ce^{144} in die intrazellulären Organellen [3]. Die geringere Wirkung der DTPA zu späteren Zeitpunkten (vgl. hierzu auch Tab. 1) steht in Übereinstimmung mit der jetzt manifesten Verzögerung der Ce^{144} -Ausscheidung, der eine festere Bindung in der Leber zugrunde liegen sollte. In den Nieren ist die schwer mobilisierbare Ce^{144} -Fraktion größer als in der Leber, und dementsprechend setzt die Zeitabhängigkeit der DTPA-Wirksamkeit erheblich früher ein (Abb. 9). Im Skelett (Abb. 8) ist eine ausgeprägtere Wirkung der DTPA im wesentlichen auf die ersten Tage beschränkt und nimmt im weiteren sehr schnell ab. Als Ursache hierfür kommen das Wirksamwerden physiko-chemischer Prozesse (Rekristallisation u.a.m.) sowie die Apposition neugebildeter Knochensubstanz in Betracht, die sich beide im Sinne eines Verlustes der Mobilisierbarkeit des Ce^{144} bzw. seiner Zugänglichkeit für Chelatbildner auswirken. Daß die Wachstumsvorgänge eine verhältnismäßig große Rolle spielen, zeigt der in den aktiven Wachstumszonen der Metaphysen besonders stark ausgeprägte zeitlich bedingte Effektivitätsverlust [1]. Die bisher besprochenen Untersuchungen wurden ausnahmslos an relativ jungen Tieren durchgeführt, und es war, entsprechend den obigen Überlegungen, eine schwächer ausgeprägte Zeitabhängigkeit der DTPA-Effektivität im Skelett bei *älteren* Tieren zu erwarten und wurde auch, wie Tabelle 1 zu entnehmen ist, experimentell bestätigt. Es ist hier darauf hinzuweisen, daß in analogen Versuchen eine wiederholte Verabreichung von DTPA, selbst zu früheren Zeitpunkten, bei *jungen* Ratten ohne jegliche Wirkung blieb [5]. Die trotz wiederholter Applikation relativ schwache bzw. fehlende Wirkung der DTPA in Leber und Nieren bestätigt die früheren Ergebnisse (Abb. 8 u. 9).

Weiter oben wurde erwähnt, daß eine multiexponentielle Ausscheidungs-funktion auf die Ablagerung des Radionuklids in distinkten Compartments zurückgeführt werden kann; sie läßt jedoch auch die andere Deutung zu, daß das Radionuklid erst mit zunehmender Zeit in eine schwerer mobilisierbare Form überführt wird; die Compartments sind gewissermaßen in Serie geschaltet. Dieser Punkt ist insofern von einer gewissen praktischen Bedeutung, als bei Zutreffen der

zuletzt erwähnten Annahme im Falle einer wiederholten Verabreichung von DTPA in relativ kurzen Abständen eine volle Additivität der einzelnen Dosen zu erwarten wäre. Wäre dagegen das Ce^{144} bereits am Anfang in parallel geschalteten und untereinander in keinem Austausch stehenden Compartments deponiert, so sollte eine zweite DTPA-Dosis weniger wirksam sein, da das gewissermaßen reaktionslabile Ce^{144} bereits durch die erste Dosis weitgehend zur Ausscheidung gebracht wird. Tabelle 2 gibt die Ergebnisse entsprechender Versuche wieder,

Tabelle 2. DTPA-Effektivität bei zweimaliger Verabfolgung.

250 μM $CaNa_3$ -DTPA pro Einzeldosis i.p. Sektion am 20. Tag. Je 5 bzw. für Skelett je 10 Tiere pro Gruppe. P ist die Signifikanzwahrscheinlichkeit für die „Wechselwirkung“ zwischen beiden Einzeldosen und sollte bei ihrer vollen Additivität größer als 0,05 sein.

Tag der DTPA-Verabfolgung	Ce^{144} -Gehalt in % der Kontrolle (Mutungsbereich für $P = 0,05$)		
	Leber	Nieren	Skelett
4.	27 (20 - 35)	72 (51 - 99)	67 (61 - 74)
12.	27 (20 - 35)	69 (49 - 97)	80 (73 - 88)
4. + 12.	11 (8 - 14)	62 (44 - 87)	58 (53 - 64)
P	0,05 - 0,02	0,3 - 0,2	0,2 - 0,1
1.	13 (10 - 16)	71 (55 - 89)	74 (64 - 85)
4.	24 (19 - 30)	76 (60 - 97)	85 (74 - 97)
1. + 4.	9 (7 - 11)	71 (55 - 89)	65 (57 - 75)
P	< 0,001	0,2 - 0,1	0,5

bei denen es sich ihrer Struktur nach um sog. 2×2 -Faktorversuche handelt und die Frage der Additivität statistisch mit Hilfe der Varianzanalyse geprüft werden kann. Was die Leber betrifft, so war in beiden Versuchsreihen die Wirkung einer zweimaligen DTPA-Verabreichung statistisch gesichert *geringer* als auf Grund der Einzelwirkungen bei Annahme einer vollen Additivität hätte erwartet werden können, womit die Annahme von in Serie geschalteten Compartments entfällt. In den Nieren und im Skelett dagegen ergab die statistische Prüfung keinen Anlaß, von der Annahme einer vollen Additivität abzugehen. Allerdings ist in diesem Zusammenhang noch einmal auf die in Tabelle 1 angeführten Ergebnisse hinzuweisen; sie zeigen keine wesentlicheren Unterschiede in der Wirkung einer 3- und einer 6maligen DTPA-Verabreichung, auch was das Skelett betrifft. Es kann somit angenommen werden, daß bei sehr spät einsetzender Verabreichung das gesamte überhaupt mobilisierbare Ce^{144} bereits durch wenige DTPA-Dosen zur Ausscheidung gebracht werden und daß eine weitere Medikation nichts Wesentliches mehr zum Endeffekt beitragen kann.

In der Praxis werden Chelatbildner häufig in zeitlich protrahierter Form, d. h. als Dauerinfusion, verabreicht, wobei zugunsten dieser Applikationsart das Argument geltend gemacht wird, daß die Aufrechterhaltung einer über längere Zeit konstanten Chelatkonzentration im Blut eine größere Wirksamkeit erwarten läßt. Dieses wäre jedoch nur dann der Fall, wenn die Geschwindigkeit, mit der der Zerfall der körpereigenen Radionuklidchelate und/oder das Einströmen der Radionuklidionen in den extrazellulären Raum erfolgt, erheblich kleiner ist als die Ausscheidungsgeschwindigkeit des therapeutischen Chelat-

Tabelle 3. DTPA-Effektivität in Abhängigkeit von der Applikationsdauer.

Kontrolle: 8 Tiere. DTPA in 1 Sek.: Je 2 Tiere am 1., 4., 6. resp. 8. Tag mit DTPA injiziert. DTPA in 2 bzw. 3,5 Std.: Je 1 Tier am 1., 4., 6. resp. 8. Tag mit DTPA injiziert. Sektion am 11. Tag. $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$ -Dosis 250 μM in 2 ml. P = Signifikanzwahrscheinlichkeit für Unterschiede der Mittelwerte.

Applikationsdauer	Ce ¹⁴⁴ -Gehalt in % der Kontrolle (Mutungsbereich für P = 0,05)		
	Leber	Nieren	Skelett
1 Sek.	26 (21 - 32)	79 (66 - 105)	78 (65 - 92)
2 Std.	28 (22 - 36)	92 (63 - 132)	76 (61 - 94)
3,5 Std.	36 (28 - 46)	66 (44 - 99)	73 (59 - 91)
P	0,2	> 0,2	> 0,2

bildners [10]; anderenfalls sollte die Effektivität des Chelatbildners in erster Näherung proportional dem Produkt aus Zeit und Konzentration sein. Die in Tabelle 3 angeführten Versuche zeigten dementsprechend keine gesicherten Unterschiede in der Wirkung der gleichen DTPA-Dosis bei verschiedener Applikationsdauer. Die intraperitoneale Dauerinfusion erfolgte in Urethannarkose mittels einer speziellen Apparatur; das insgesamt injizierte Flüssigkeitsvolumen war in allen Fällen das gleiche. Bei noch stärkerer zeitlicher Verdünnung müßte mit einem Effektivitätsverlust gerechnet werden, und zwar dann, wenn eine wesentliche Voraussetzung für die Chelateffektivität, ein stärkerer Überschuß gegenüber dem Radionuklid, nicht mehr erfüllt ist [10].

In einem weiteren Versuch wurde die Wirksamkeit der DTPA, einmal in Form des Ca-Chelats, das andere Mal als freie Na-Verbindung verabreicht, untersucht. In letzterem Fall war unter Umständen im Hinblick auf die demineralisierende Wirkung der Na-Verbindung eine stärkere Mobilisation des Ce¹⁴⁴ aus dem Knochen zu erwarten. Tabelle 4 zeigt, daß dies tatsächlich der Fall ist; der

Tabelle 4. Vergleich der Effektivität von Na₃- und CaNa₃-DTPA.

250 μM i.p. am 4. Tag. Sektion am 20. Tag. Je 6 Tiere pro Gruppe. P = Signifikanzwahrscheinlichkeit für Unterschiede der Mittelwerte der CaNa₃- und Na₃-DTPA-Gruppen.

Gruppe	% der Ce ¹⁴⁴ -Dosis und Mutungsbereich für P = 0,05		
	Leber	Nieren	Skelett
Kontrolle	5,92 (4,86 - 7,25)	0,59 (0,49 - 0,72)	35,9 (33,8 - 38,1)
CaNa ₃ -DTPA	1,57 (1,21 - 2,06)	0,44 (0,35 - 0,56)	23,9 (22,1 - 25,9)
Na ₃ -DTPA	1,20 (0,91 - 1,62)	0,36 (0,31 - 0,45)	18,8 (17,5 - 20,2)
P	0,2 - 0,1	0,2 - 0,1	< 0,001

gleiche Befund konnte übrigens für Radioyttrium und die Äthylendiamintetraessigsäure schon früher erhoben werden [13]. Die Verbesserung der Effektivität ist jedoch relativ geringfügig und dürfte eine klinische Anwendung der wesentlich stärker toxischen Ca-freien DTPA nicht rechtfertigen.

Für die klinische Anwendung der Chelatbildner ergeben sich aus den vorliegenden Versuchsergebnissen folgende Konsequenzen: Die Aussichten auf eine stärkere Reduktion des Radionuklidgehalts im Körper sind um so größer, je früher mit der Verabreichung des Chelatbildners begonnen wird. Dies gilt vor allem für das im Skelett abgelagerte Radionuklid, wobei allerdings darauf

hinzuweisen ist, daß die Zeitabhängigkeit der Effektivität bei älteren Tieren — und damit auch aller Wahrscheinlichkeit nach beim erwachsenen Menschen — weniger stark ausgeprägt ist als bei jungen, im intensiven Wachstum stehenden Tieren. Da die maximal überhaupt erreichbare Wirkung des Chelatbildners einer Senkung der Radionuklidkonzentration im Gewebe auf $\frac{3}{4}$ bis $\frac{1}{10}$ gleichkommt, dürfte der Chelattherapie ein klinischer Wert nur in den — in der Praxis weitaus häufigeren — Fällen zukommen, in denen die inkorporierte Radionuklidmenge die maximal zulässigen Werte nicht wesentlich übersteigt. Weiterhin konnten wir zeigen, daß die für den Chelatbildner überhaupt zugängliche und mobilisierbare Fraktion des Radionuklids bereits durch relativ wenige Chelatdosen zur Ausscheidung gebracht werden kann und daß eine über längere Zeit fortgesetzte Chelattherapie ohne größeren Wert, wenn nicht sinnlos zu sein scheint. Natürlich können die Versuchsergebnisse und die sich daraus ergebenden Folgerungen nicht ohne weiteres und nur bedingt für andere Radionuklide übernommen werden, doch glauben wir, daß unsere Überlegungen, soweit sie grundsätzlicher Art sind, auch allgemein anwendbar sein dürften.

Zusammenfassung

Es wurde der Einfluß der Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA) auf die Ausscheidung von trägerfreiem Radiocer aus den Organen der Ratte unter besonderer Berücksichtigung der zeitlichen Abhängigkeit untersucht. Die Wirkung einer einmaligen DTPA-Dosis auf den Radiocer-Gehalt der Leber erstreckt sich über mehrere Tage. Es besteht eine Abhängigkeit der Effektivität der DTPA von der biologischen Halbwertszeit des Radiocer in den verschiedenen Organen. Die Zeitabhängigkeit der DTPA-Effektivität im Skelett alter Tiere ist schwächer als bei jungen, wachsenden Tieren. Die Wirkungen einzelner DTPA-Dosen bei wiederholter Verabreichung zeigen keine volle Additivität. Die Wirksamkeit ist weitgehend unabhängig von der Applikationsdauer. Na_3 -DTPA führt zu einer etwas stärkeren Radiocer-Mobilisation aus dem Skelett als CaNa_3 -DTPA.

Summary

The influence of diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) on the excretion of carrierfree radiocerium from the organs of the rat was studied. The effectiveness of a single DTPA dose extends over several days, and depends on the biological half-time of radiocerium in the different organs. The dependance of the skeletal effectiveness of DTPA on the time of its administration is less pronounced in mature animals than in young rats. Repeated DTPA doses fail to give an additivity of effectiveness. The effectiveness of DTPA does not depend on the duration of administration. Na_3 -DTPA is more effective in mobilising radiocerium from the skeleton than CaNa_3 -DTPA.

Résumé

L'auteur étudie l'influence de l'acide diéthylentriamine pentacétique (DTPA) sur l'excretion de radiocerium des organes de la ratte, spécialement en fonction du temps. L'action d'une dose unique de DTPA sur la teneur en radiocerium du foie s'étend sur plusieurs jours. Il existe une dépendance de l'effectivité de DTPA par rapport à la demi-valeur-temps biologique du radiocerium dans les différents organes. La dépendance du temps de l'effectivité de DTPA dans le squelette d'animaux agés est plus faible que chez les animaux en croissance. La répétition des doses uniques de DTPA n'entraîne pas une additivité complète. L'action dépend dans une large mesure de la durée d'application. Na_3 -DTPA donne une mobilisation de radiocerium légèrement plus marquée, hors du squelette, que CaNa_3 -DTPA.