

KFK-96

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM  
KARLSRUHE**

FEBRUAR 1962

KFK 96

INSTITUT FÜR STRAHLENBIOLOGIE

A. CATSCH: UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE DEKORPORATION  
VON RADIOSTRONTIUM

A. CATSCH: UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE DEKORPORATION VON  
RADIOSTRONTIUM DURCH CHELATBILDNER

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

1. Aug. 1962



KERNREAKTOR

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

KARLSRUHE

## KERNREAKTOR

Bau- und Betriebs-Gesellschaft m. b. H.  
Verwaltung der Zentrallbücherei

# Untersuchungen über die Dekorporation von Radiostrontium

Von A. Catsch, Karlsruhe

Institut für Strahlenbiologie am Kernforschungszentrum Karlsruhe

### Zusammenfassung

Es wurde der Einfluß des Strontiumdinatrium-Chelats des 2:2'-bis [di(carboxymethyl)amino]diäthyläthers auf die Ablagerung von intraperitoneal oder subkutan injiziertem Radiostrontium im Skelett der Ratte untersucht. Eine relativ hohe Reduktion der Radiostrontiumablagerung wurde beobachtet, jedoch nur bei frühzeitiger Applikation des Chelats. Die Wirksamkeit des Chelats ist der von Zirkoncitrat überlegen und von der Applikationsart (einzelne oder fraktionierte Dosen oder Tropfinfusion) unabhängig. Im Falle einer peroralen Inkorporation von Radiostrontium war das Chelat unwirksam, eine reduzierte Wirksamkeit wurde ebenfalls bei kolloidalem Radiostrontium beobachtet. Es wurden die toxischen Dosen sowie die Dosisabhängigkeit der Effektivität des Chelats bestimmt. Die sich aus den experimentellen Befunden ergebenden Folgerungen für die klinische Verwendung des Chelats werden diskutiert.

### Summary

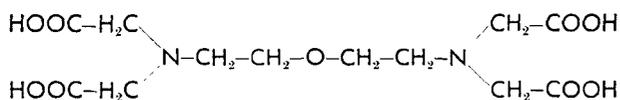
The influence of the strontium-disodium chelate of 2:2'-bis[di(carboxymethyl)amino]diethylether on the skeletal deposition of intraperitoneally or subcutaneously administered radiostrontium in rats was studied. A relatively high reduction of radiostrontium deposition was observed with early administration only. The compound was superior to zirconium citrate and its effectiveness independent on the mode of administration (single or fractionated dose or drop infusion). The chelate was shown to

be ineffective in the case of a peroral administration of radiostrontium. A reduced effectiveness was also observed in removal of colloidal radiostrontium. The toxicity range and the dependence of the effectiveness on dose were determined. The implications of the experimental findings for the clinical use of the compound are discussed.

### Einleitung

Bei der Entwicklung von Methoden zur Behandlung von Vergiftungen mit Radionukliden konnten in den letzten Jahren durch Untersuchungen an bestimmten Chelatbildnern wesentliche Fortschritte erzielt werden [3, 4; hier auch weitere Literatur]. In dem speziellen Fall einer Inkorporation von Radiostrontium erwiesen sich jedoch alle bisher untersuchten Chelatbildner als nur sehr schwach oder überhaupt nicht wirksam [6, 16, 20]; die Ursache hierfür ist die im Vergleich zu Sr höhere Stabilität der Ca-Chelate, d. h. die Konkurrenz der körpereigenen Ca-Ionen [13, 19, 20]. Vom praktischen Standpunkt unbefriedigende Resultate gab auch die isotopische Verdünnung, d. h. die Verabfolgung des stabilen Sr-Isotops [1, 2, 7, 15]. Auf der anderen Seite konnten wir vor kurzem [5] zeigen, daß die Wirkung eines Chelatbildners sich zu der einer isotopischen Verdünnung weitgehend additiv verhält, was im Endeffekt zu einer nicht

unwesentlichen Intensivierung der Radiostrontiumausscheidung führt: Die frühzeitige Verabreichung des  $\text{SrNa}_2$ -Chelats des 2:2'-bis[di(carboxymethyl)amino]diäthyläthers (BADÄ)



bewirkte eine Reduktion der Radiostrontiumablagerung im Skelett, die erheblich stärker als nach Verabfolgung der  $\text{Na}_2$ - bzw.  $\text{CaNa}_2$ -Verbindungen des BADÄ war. Die Tatsache, daß der BADÄ überhaupt, wenn auch schwach wirksam ist, wird dadurch bedingt, daß sein Ca-Chelat nur wenig stabiler als das Sr-Chelat ist [23]. Die vorliegenden Untersuchungen sollten eine Reihe von Fragen klären, welche unsere frühere Mitteilung [5] offenließ und die weiter unten eingehender diskutiert werden.

### Methodik

Als Versuchstiere dienten Ratten des Heiligenberg-Inzuchtstammes, deren Ernährung aus Latz-Keks und Wasser ad libitum bestand. Pro Tier wurde etwa  $1 \mu\text{C}$  trägerfreies  $^{85}\text{SrCl}_2$  (pH 4–5) intravenös (i.v.), intraperitoneal (i.p.), subcutan (s.c.) oder mit Hilfe einer Schlundsonde peroral (p.o.) verabreicht. Das in einer Versuchsreihe verwendete kolloidale und mit  $^{85}\text{Sr}$  markierte Strontiumphosphat stellten wir entsprechend der Vorschrift von De Toni [12] her. Das einen ausgesprochenen Tyndall-Effekt zeigende Kolloid ist in vitro stabil; die pro Tier injizierte Kolloidmenge enthielt 0,4 mg Sr und 2,5 mg Gelatine als Schutzkolloid. Das  $\text{SrNa}_2$ -Chelat des BADÄ lag uns teils in Substanz vor, teils erhielten wir es durch Zugabe entsprechend molarer Lösungen von  $\text{SrCl}_2$  und NaOH zur freien Säure des BADÄ. Analog wurde auch  $\text{MgNa}_2$ -BADÄ hergestellt. Das uns in Substanz vorliegende Komplexsalz  $\text{Sr}(\text{Ca-BADÄ})$  ist an sich zu weniger als 0,4% wasserlöslich, neigt jedoch zur Bildung temporär beständiger übersättigter Lösungen; wir brachten eine Suspension des Komplexsalzes durch NaOH zur Lösung, wobei der pH auf 4,5 oder 6,5 eingestellt wurde. In einer Versuchsreihe wurde zum Vergleich ein anderer Chelatbildner herangezogen, und zwar die Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA). Zirkoncitrat stellten wir nach der Vorschrift von Schubert [19] her; die Dosis betrug 12,5 mg Zr/Tier. In der Versuchsreihe, in der BADÄ in Form einer Dauerinfusion verabfolgt wurde, war eine Ruhigstellung der Tiere durch Urethannarkose (1,3 mg/g i.p.) erforderlich. Die Dosierung der Hyaluronidase (Luronase®) betrug 16 I.E./Tier.

Nach Töten der Tiere (durch Ausbluten in Äthernarkose) wurden die Femures bei  $700^\circ$ , die Leber bei  $250^\circ\text{C}$  verascht und die Aktivität von aliquoten Teilen der Asche mit Hilfe eines  $\text{NaJ}(\text{Tl})$ -Szintillationszählers bestimmt. Der in den Organen festgestellte  $^{85}\text{Sr}$ -Gehalt wurde in % der injizierten und parallel bestimmten  $^{85}\text{Sr}$ -Menge ausgedrückt, wobei nach allgemein üblichem Vorgang das Gewicht des Skeletts dem 10fachen der Femures gleichgesetzt wurde. Die Berechnung der Mittelwerte und Standardfehler erfolgte aus statistischen Gründen für die logarithmisch transformierten Werte. Die angeführten Mutungsgrenzen gelten für  $P = 0,05$ .

### Ergebnisse

Das  $\text{Sr}(\text{Ca-BADÄ})$ -Komplexsalz zeigte in unserer früheren Untersuchung [5] eine im Vergleich zum einfachen Sr-Chelat etwas stärkere Reduktion der  $^{85}\text{Sr}$ -Ablagerung im Skelett. Die Prüfung der Reproduzierbarkeit dieses nicht ohne

weiteres verständlichen Befunds schien uns geboten. Der  $\text{Sr}(\text{Ca-BADÄ})$ -Komplex puffert im pH-Bereich 4,5–6,5, indem z. B. bei pH 4,5 pro Mol Chelat etwa 2 Mol Base gebunden werden. Da bei einer durch  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ausgelösten Azidose eine gewisse Intensivierung der Radiostrontiumausscheidung beobachtet werden konnte [9], war dabei auch die pH-Abhängigkeit der  $\text{Sr}(\text{Ca-BADÄ})$ -Effektivität zu prüfen. Weiterhin hatten wir früher dem Umstand nicht Rechnung getragen, daß der  $\text{Sr}(\text{Ca-BADÄ})$  relativ schlecht wasserlöslich ist, was seinerseits unter Umständen zu einer erhöhten  $^{85}\text{Sr}$ -Ablagerung im RES führen könnte. Wir konnten früher [2, 7] feststellen, daß  $\text{MgCl}_2$  bei höherer Dosierung eine stärkere Reduktion der Radiostrontiumablagerung bewirkt als äquimolare Sr-Mengen; ein Vergleich der Wirksamkeit von  $\text{SrNa}_2$ - und  $\text{MgNa}_2$ -BADÄ war deshalb angezeigt.

Den in Tab. 1 zusammengestellten Versuchsergebnissen ist zu entnehmen, daß das Sr- und SrCa-Chelat des BADÄ die  $^{85}\text{Sr}$ -Ablagerung im Skelett in gleichem Ausmaß reduzieren, so daß der früher festgestellte Wirksamkeitsunterschied als nicht reell anzusehen ist. Der pH der injizierten Lösungen ist offenbar ohne stärkeren Einfluß auf die Wirksamkeit des  $\text{Sr}(\text{Ca-BADÄ})$ . Der  $^{85}\text{Sr}$ -Gehalt der Leber betrug in allen Versuchsgruppen  $<0,1\%$  der Dosis, so daß eine stärkere Bildung von  $\text{Sr}(\text{Ca-BADÄ})$ -Aggregaten im Blut ausgeschlossen werden kann. Das Mg-Chelat war in seiner Wirkung dem Sr-Chelat deutlich unterlegen; dieses negative Ergebnis steht

Tab. 1: Einfluß der BADÄ-Chelate auf den  $^{85}\text{Sr}$ -Gehalt des Skeletts

Es wurden  $^{85}\text{Sr}$  i. p. und sofort danach  $250 \mu\text{M}$  Chelat i. p. injiziert. Sektion nach 3 Tagen. N Zahl der Tiere. Der Mutungsbereich ( $P = 0,05$ ) des Mittelwerts ist in Klammern angeführt.

Versuch Nr. 1: 23–25 Wochen alte ♀, mittleres Gewicht 215 g  
 Versuch Nr. 2: 14–17 Wochen alte ♀, mittleres Gewicht 208 g  
 Versuch Nr. 3: 13–16 Wochen alte ♀, mittleres Gewicht 186 g

| Nr. | Gruppe                             | N  | Prozent der |             |
|-----|------------------------------------|----|-------------|-------------|
|     |                                    |    | Dosis       | Kontrolle   |
| 1   | Kontrolle                          | 10 | 27,9        | 100         |
|     | $\text{SrNa}_2$ -BADÄ              | 10 | 14,6        | 52 (47–58)  |
|     | $\text{Sr}(\text{Ca-BADÄ})$ pH 4,5 | 10 | 14,2        | 51 (46–57)  |
| 2   | Kontrolle                          | 16 | 34,9        | 100         |
|     | $\text{SrNa}_2$ -BADÄ              | 8  | 24,5        | 70 (59–83)  |
|     | $\text{MgNa}_2$ -BADÄ              | 8  | 30,3        | 87 (73–103) |
| 3   | Kontrolle                          | 7  | 38,3        | 100         |
|     | $\text{SrNa}_2$ -BADA              | 5  | 16,1        | 42 (35–50)  |
|     | $\text{Sr}(\text{Ca-BADÄ})$ pH 4,5 | 8  | 17,4        | 45 (39–53)  |
|     | $\text{Sr}(\text{Ca-BADÄ})$ pH 6,5 | 7  | 16,1        | 42 (35–50)  |

in Übereinstimmung mit der von uns früher gemachten Feststellung, daß der pseudoisotopische Trägereffekt des komplex gebundenen Mg gegenüber anorganischen Mg-Verbindungen herabgesetzt ist [7]. Es sei noch darauf hingewiesen, daß die hier und auch in späteren Kontrollen vorliegenden Unterschiede in der Höhe der  $^{85}\text{Sr}$ -Ablagerung sich zwanglos mit der allgemein bekannten Abhängigkeit des biologischen Verhaltens von Radiostrontium vom Alter der Tiere erklären lassen.

Weitere Versuche befaßten sich mit der Wirksamkeit des  $\text{SrNa}_2$ -BADÄ bei Inkorporation von kolloidalem Strontiumphosphat. Die Frage der Abhängigkeit der Chelateffektivität vom physiko-chemischen Zustand des Metalls ist nicht nur von theoretischem Interesse, da auch in der Praxis häufig mit der Inkorporation kolloidaler Radionuklide gerechnet werden kann.

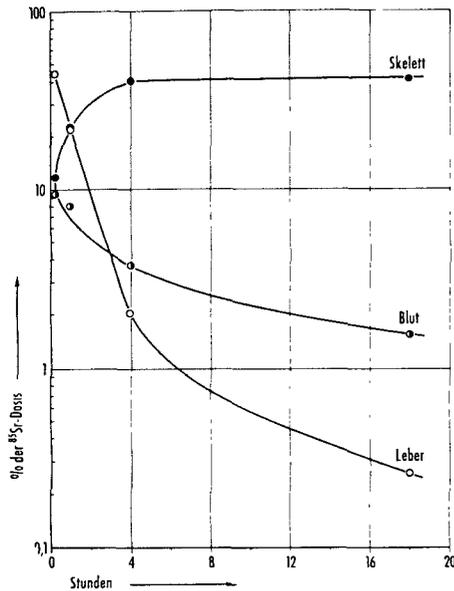


Abb. 1: Verteilung von kolloidalem  $^{85}\text{Sr}$ -Phosphat nach i. v. Injektion. Je 2 ♀ pro Zeitpunkt (14–16 Wochen alt, mittleres Gewicht 203 g). Masse des Bluts mit 8% des Körpergewichts angenommen

Abb. 1 gibt die Ergebnisse eines Versuchs wieder, der über die Verteilung des Sr-Kolloids in Abhängigkeit von der Zeit orientieren sollte. Er zeigt in Übereinstimmung mit analogen Untersuchungen von Salerno et al. [18], daß das kolloidale Sr-Phosphat in vivo äußerst instabil ist: Die für Kolloide charakteristische Anreicherung in der Leber ist nur kurzfristig nachweisbar, und bereits nach 4 Stunden resultiert das für ionogen gelöstes Sr typische Verteilungsmuster mit einer praktisch selektiven Anreicherung im Knochengewebe. Die in Tab. 2 zusammengestellten Versuchsergebnisse bestätigen zunächst die bereits früher [5, 6] gefundene Überlegenheit des BADÄ gegenüber der DTPA. Sie zeigen weiterhin, daß die Effektivität beider Chelatbildner im Falle des kolloidalen Sr im Vergleich zu ionogen gelöstem eindeutig reduziert ist. Es liegen damit grundsätzlich die gleichen Verhältnisse vor, wie sie schon für  $^{234}\text{Th}$  festgestellt wurden [8, 21].

Tab. 2: Einfluß von  $250 \mu\text{M}$   $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$  bzw.  $\text{SrNa}_3\text{-DTPA}$  (nach 10 Minuten i. p. injiziert) auf den  $^{85}\text{Sr}$ -Gehalt des Skeletts nach i. v. Injektion von kolloidalem (Versuch Nr. 1) und ionogenem (Versuch Nr. 2)  $^{85}\text{Sr}$ . Sektion nach 2 Tagen. Je sieben 26 Wochen alte ♂, mittleres Gewicht 317 g.  $^{85}\text{Sr}$ -Gehalt der Leber in allen Gruppen  $< 0,1\%$  der Dosis.

| Nr. | Gruppe                      | Prozent der |             |
|-----|-----------------------------|-------------|-------------|
|     |                             | Dosis       | Kontrolle   |
| 1   | Kontrolle                   | 36,3        | 100         |
|     | $\text{SrNa}_2\text{-BADA}$ | 27,5        | 76 (68–84)  |
|     | $\text{SrNa}_3\text{-DTPA}$ | 32,9        | 91 (82–100) |
| 2   | Kontrolle                   | 42,7        | 100         |
|     | $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$ | 25,1        | 59 (53–65)  |
|     | $\text{SrNa}_3\text{-DTPA}$ | 30,7        | 72 (65–80)  |

In den bisher besprochenen Versuchen wurde der Chelatbildner in relativ hoher Dosierung und praktisch gleichzeitig mit  $^{85}\text{Sr}$  injiziert; sie geben damit eine Vorstellung über den maximal erreichbaren Dekorporationseffekt, erlauben es aber nicht, die therapeutische Wirksamkeit des  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$  unter Bedingungen, die mehr der Praxis angenähert sind, zu beurteilen. Das gleiche trifft auch für eine weitere Versuchsbedingung zu: Es handelt sich darum, daß bei i. v. und auch bei i. p. Injektion des  $^{85}\text{Sr}$  die gesamte  $^{85}\text{Sr}$ -Menge sofort

bzw. kurzfristig in den Blutkreislauf gelangt und dem Chelatbildner zur Verfügung steht. Demgegenüber muß bei den praktisch häufigeren [17] Inkorporationsarten über den Magen-Darm-Trakt, durch Inhalation oder Kontamination von Verletzungen in Abhängigkeit von der Resorptionsgeschwindigkeit über längere Zeitspannen mit höheren Radionuklidkonzentrationen im Blut gerechnet werden, was unter Umständen naturgemäß die Wirksamkeit des Chelatbildners beeinträchtigen könnte; ist die Resorptionsrate des Radionuklids klein gegenüber der Blutclearance des Chelatbildners, so wird durch eine einmalige Chelatdosis nur ein kleinerer Bruchteil des Radionuklids erfaßt werden. Es liegt in diesem Falle der Gedanke nahe, die dadurch bedingte Herabsetzung der Chelateffektivität durch fraktionierte bzw. protrahierte Applikation des Chelatbildners zu umgehen, wobei aber auf der anderen Seite zu berücksichtigen wäre, daß bei konstant gehaltener Gesamtdosis dies seinerseits wegen der ausgeprägten Dosisabhängigkeit sowohl von BADÄ [5] als auch der isotopischen Verdünnung [2, 7] den Dekorporationseffekt reduzieren bzw. ganz aufheben könnte.

Zur Klärung dieser praktisch überaus wichtigen Fragen wählten wir eine Versuchsanordnung, in der unter der Rückenhaut ein subcutanes  $^{85}\text{Sr}$ -Depot gesetzt wurde. Die gleichzeitige Injektion von Hyaluronidase war nur dadurch begründet, daß sie eine, sonst nicht erreichte Reproduzierbarkeit der Resorptionsraten gewährleistete. In orientierenden Versuchen am lebenden Tier wurde zunächst die Resorptionsgeschwindigkeit bestimmt, und zwar durch fortlaufende Registrierung der Aktivität in den hinteren Extremitäten und in einem Teil des Schwanzes bei Abschirmung des übrigen Körpers. Da der  $^{85}\text{Sr}$ -Gehalt des Bluts und der Weichteile in den betreffenden Körperabschnitten relativ gering ist, gewinnt man durch vorliegende Versuchsanordnung eine angenäherte Vorstellung über die Schnelligkeit der  $^{85}\text{Sr}$ -Ablagerung im Skelett. Bezeichnet man durch  $C_t$  die zur Zeit  $t$  in den betreffenden Körperabschnitten festgestellte Aktivität und durch  $C_{\text{max}}$  die maximal erreichte Aktivität, so erhält man durch Auftragen von  $\log(C_{\text{max}} - C_t)$  gegen  $t$  Gerade mit biologischen HWZ-Werten von 40–50 Minuten. Dieser Wert ist eindeutig höher als die HWZ des Einbaus von Radiostrontium bei i. v. Injektion, die 15–20 Minuten beträgt [7].

In einem orientierenden Versuch, der die Abhängigkeit der  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$ -Effektivität von dem Applikationsmodus prüfte (Tab. 3), scheint die Applikationsart (einmalig, fraktioniert oder Dauerinfusion) ohne wesentlichen Einfluß zu sein. Die Wirksamkeit nimmt allerdings bei Verabreichung zu späteren

Tab. 3: Einfluß von i. p. injiziertem  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$  in Abhängigkeit vom Applikationsmodus auf den  $^{85}\text{Sr}$ -Gehalt des Skeletts.

s. c. Injektion von  $^{85}\text{Sr}$ , je 5 Tiere.

Versuch Nr. 1: 13 Wochen alte ♂, mittl. Gewicht 158 g. Sektion nach 4 Tagen  
 Versuch Nr. 2: 9–11 Wochen alte ♀, mittl. Gewicht 153 g. Sektion nach 3 Tagen.

Die Tiere aller Gruppen erhielten eine Urethannarkose

| Nr.                            | Gruppe   | Prozent der |             |
|--------------------------------|--|-------------|-------------|
|                                |  | Dosis       | Kontrolle   |
| 1                              | Kontrolle  | 59,9        | 100         |
|                                | $250 \mu\text{M}$ nach 20 min                        | 45,8        | 77 (66–89)  |
|                                | $250 \mu\text{M}$ nach 20 min (2 Std. Dauerinfusion) | 48,7        | 81 (70–95)  |
|                                | $250 \mu\text{M}$ nach 60 min                        | 52,3        | 87 (75–102) |
| 2                              | Kontrolle  | 59,9        | 100         |
|                                | $400 \mu\text{M}$ nach 10 min                        | 32,4        | 54 (47–63)  |
|                                | $400 \mu\text{M}$ nach 10 min (2 Std. Dauerinfusion) | 32,5        | 54 (47–63)  |
|                                | je $100 \mu\text{M}$ nach 10, 50, 80 und 120 min     | 31,2        | 52 (45–61)  |
|                                | je $200 \mu\text{M}$ nach 10 und 120 min             | 37,8        | 63 (54–74)  |
| $400 \mu\text{M}$ nach 120 min | 44,4   | 74 (64–86)  |             |

Zeitpunkten erwartungsgemäß, jedoch nicht erheblich ab. Dies konnte in einer weiteren Versuchsreihe (Tab. 4) bestätigt werden. Macht man die Annahme, daß der  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$  nur die Ausscheidung des im Skelett noch nicht abgelagerten  $^{85}\text{Sr}$  beeinflusst, so wäre unter Berücksichtigung der früher [5] festgestellten maximalen Wirksamkeit und unter Zugrundelegung der experimentell festgestellten Resorptionsraten des  $^{85}\text{Sr}$  aus dem subcutanen Depot in den einzelnen Versuchsgruppen eine Reduktion auf etwa 72, 78, 88 bzw. 92% des Kontrollwerts zu erwarten gewesen. Da die tatsächlich beobachtete Wirksamkeit jedoch durchgehend größer ist, muß in Übereinstimmung mit unseren früheren Ergebnissen [5] angenommen werden, daß ein gewisser Bruchteil des schon im Skelett befindlichen  $^{85}\text{Sr}$  zu den betreffenden Zeitpunkten noch nicht irreversibel gebunden ist und durch den Chelatbildner komplexiert werden kann.

Tab. 4: Einfluß von i. p. injizierten  $200 \mu\text{M}$   $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$  in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Verabfolgung auf den  $^{85}\text{Sr}$ -Gehalt des Skeletts. s. c. Injektion von  $^{85}\text{Sr}$ . Sektion nach 4 Tagen. Je sieben 9–11 Wochen alte ♀, mittleres Gewicht 135 g

| Gruppe       | Prozent der |            |
|--------------|-------------|------------|
|              | Dosis       | Kontrolle  |
| Kontrolle    | 60,3        | 100        |
| nach 20 min  | 38,2        | 63 (59–68) |
| nach 50 min  | 40,6        | 67 (63–72) |
| nach 90 min  | 45,3        | 75 (70–81) |
| nach 120 min | 44,8        | 74 (69–80) |

Zur Klärung der Frage, ob die oben festgestellte und weitgehende Unabhängigkeit der Effektivität von der Applikationsart reell ist, wurde ein weiterer Versuch durchgeführt, in dem verschiedene  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$ -Dosen einmalig oder in 2, 3 bzw. 4 Fraktionen in Intervallen von 40 Minuten verabreicht wurden. Insgesamt wurden 135 Ratten (♂ und ♀ im Alter von 8–14 Wochen mit einem mittleren Gewicht von 148 g) untersucht, und zwar zu 5–7 Tieren pro Versuchspunkt. Zu der Darstellung der Versuchsergebnisse in Abb. 2 ist zu bemerken: Wir stellten früher [5] fest, daß die Dosisabhängigkeit der Effektivität von  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$  in einem größeren Dosisbereich durch eine Gerade im doppelt-logarithmischen Raster wiedergegeben werden kann; eine entsprechende Regressionsanalyse wurde auch für den vorliegenden Versuch durchgeführt, wobei der  $^{85}\text{Sr}$ -Gehalt des Skeletts in Prozenten des jeweiligen Kontrollwerts ausgedrückt wurde. Da das Versuchsmaterial bezüglich Alters und Gewichts der Tiere nicht ganz homogen war und dieser Faktor, wie bereits erwähnt, die  $^{85}\text{Sr}$ -Ablagerung nicht un-

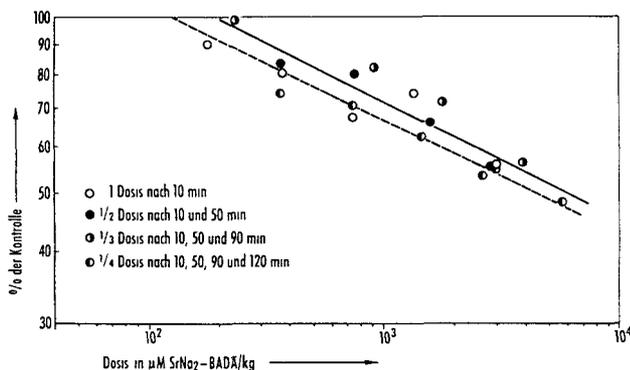


Abb. 2. Einfluß verschiedener  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$ -Dosen auf die Ablagerung von s. c. injiziertem  $^{85}\text{Sr}$  (am 4. Tag). — Regressionsgerade, berechnet für das Gesamtmaterial, - - - Regressionsgerade bei gleichzeitiger i. p. Injektion von  $^{85}\text{Sr}$  und  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$  [5]

erheblich beeinflusst, trugen wir diesem Umstand dadurch Rechnung, daß das Gewicht der Tiere in einer Kovarianzanalyse berücksichtigt wurde und die in Abb. 2 wiedergegebenen Mittelwerte auf ein Körpergewicht von 150 g korrigiert sind. Die Punkte streuen zwar relativ stark, jedoch nicht systematisch, was durch die statistische Analyse, die keine gesicherten Unterschiede zwischen den vier Versuchsreihen nachweisen konnte, bestätigt wurde. Die Wiedergabe der Dosisabhängigkeit der Effektivität für alle Versuchsreihen durch eine einzige Gerade ist somit gerechtfertigt, und es kann angenommen werden, daß in dem untersuchten Zeitintervall die Effektivität des  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$  nur von der Gesamtdosis und nicht, zumindest in nicht erheblichem Maße, von der Zahl der Fraktionen abhängt. Dieses Ergebnis steht zunächst in Übereinstimmung mit dem geringen Einfluß des Applikationszeitpunktes (Tab. 4) und weist weiterhin darauf hin, daß die Ausscheidungsgeschwindigkeit des  $\text{Sr}$ -Chelats nicht sehr groß sein kann und in der gleichen Größenordnung wie die Resorptionsrate des  $^{85}\text{Sr}$  liegen sollte. Zum Vergleich ist in Abb. 2 die früher [5] ermittelte Dosis-Effekt-Kurve angeführt, welche die maximal, d. h. bei gleichzeitiger i.p. Injektion von  $^{85}\text{Sr}$  und  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$  erreichbare Wirksamkeit wiedergibt. Diese Kurve zeigt praktisch die gleiche Neigung wie die Dosisabhängigkeit bei s.c. Applikation des  $^{85}\text{Sr}$  und ist nur geringfügig nach links verschoben; dies bedeutet, daß die Effektivität des  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$  bei den veränderten und den praktischen Verhältnissen angenäherten Versuchsbedingungen nur unwesentlich reduziert ist.

Nachdem somit eine befriedigende Dekorporationseffektivität bei s.c. Injektion des  $^{85}\text{Sr}$  festgestellt werden konnte, wurde ein weiterer Versuch bei peroraler Applikation des  $^{85}\text{Sr}$  durchgeführt. Ein orientierender Versuch in vivo zeigte zunächst, daß die Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt mit einer effektiven HWZ von etwa 120 Minuten erheblich langsamer als aus einem subcutanen Depot verläuft; wir können insofern nur von einer effektiven HWZ sprechen, als sich die Abhängigkeit von  $\log(C_{\text{max}} - C_t)$  von  $t$  nicht durch eine einfache Gerade, sondern durch eine »geschlängelte« Kurve wiedergeben läßt, was offenbar durch die zeitlich und mengenmäßig unterschiedliche Resorption des  $^{85}\text{Sr}$  in den verschiedenen Abschnitten des Magen-Darm-Trakts [11, 14] bedingt ist. Die Verabfolgung von  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$  erwies sich bei p. o. Verabfolgung des  $^{85}\text{Sr}$ , wie Tab. 5 zu entnehmen ist, als vollkommen unwirksam, obgleich der geringeren Resorptionsgeschwindigkeit des  $^{85}\text{Sr}$  durch eine entsprechend größere Zahl der  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$ -Fraktionen Rechnung getragen wurde. Es muß somit angenommen werden, daß der peroral verabreichte Chelatbildner die enterale Resorption des  $^{85}\text{Sr}$  in gewissem Umfang erhöht, wodurch die dekorporierende Wirkung überdeckt wird und ein im Endeffekt negatives Ergebnis resultiert.

Tab. 5: Einfluß von i. p. injiziertem  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$  auf den  $^{85}\text{Sr}$ -Gehalt des Skeletts.

p. o. Verabfolgung des  $^{85}\text{Sr}$  (alle Tiere fasteten 12 Stunden vor Applikation des  $^{85}\text{Sr}$ ). Sektion nach 4 Tagen.

Versuch Nr. 1: Je sechs 10 Wochen alte ♀, mittleres Gewicht 148 g

Versuch Nr. 2: Je acht 13–15 Wochen alte ♂, mittleres Gewicht 180 g

| Nr. | Gruppe   | Prozent der |              |
|-----|--|-------------|--------------|
|     |  | Dosis       | Kontrolle    |
| 1   | Kontrolle  | 11,6        | 100          |
|     | $250 \mu\text{M}$ nach 15 min                          | 9,3         | 81 (54–121)  |
| 2   | Kontrolle  | 12,8        | 100          |
|     | je $100 \mu\text{M}$ nach 20, 60, 100, 140 und 180 min | 12,4        | 97 (66–141)  |
|     | je $50 \mu\text{M}$ nach 20, 60, 100, 140 und 180 min  | 13,3        | 104 (74–147) |
|     | je $25 \mu\text{M}$ nach 20, 60, 100, 140 und 180 min  | 13,2        | 103 (74–147) |

Frühzeitige Verabreichung von Zirkoncitrat führt, wie von verschiedenen Autoren [6, 10, 22, 24] festgestellt wurde, zu einer stärkeren Intensivierung der Radiostrontiumausscheidung, wobei ein von den Chelatbildnern unterschiedlicher Wirkungsmechanismus angenommen wird [19]. Es war deshalb angezeigt, einen Vergleich der Wirksamkeit von Zirkoncitrat und  $\text{SrNa}_2\text{-BAD}\ddot{A}$  durchzuführen und sodann zu prüfen, ob die kombinierte Verabreichung beider Substanzen zu einer potenzierten Dekorporation führt, was ja im Hinblick auf ihre unterschiedlichen Wirkungsmechanismen im Bereich des Möglichen wäre. Cohn et al. [10] konnten bei einer analogen Fragestellung allerdings feststellen, daß die Äthylendiamintetraessigsäure den Einfluß von gleichzeitig verabfolgtem Zirkoncitrat auf die Ausscheidung von Radiostrontium weitgehend aufhebt. Aus diesem Grunde injizierten wir in unseren Versuchen, über die Tab. 6 orientiert, beide Substanzen zeitlich getrennt.

**Tab. 6:** Einfluß von  $\text{SrNa}_2\text{-BAD}\ddot{A}$  ( $250 \mu\text{M}$  i. p.) und Zirkoncitrat ( $12,5 \text{ mg}$  i. v.) auf den  $^{85}\text{Sr}$ -Gehalt des Skeletts.  $^{85}\text{Sr}$  i. p. (Versuch Nr. 1) oder s. c. (Versuch Nr. 2 und 3) injiziert. Sektion nach 4 Tagen.  
 Versuch Nr. 1: Je sieben 18–32 Wochen alte ♀, mittleres Gewicht 257 g  
 Versuch Nr. 2: Je sechs 10 Wochen alte ♂, mittleres Gewicht 184 g  
 Versuch Nr. 3: Je sechs 10–11 Wochen alte ♀, mittleres Gewicht 158 g

| Nr. | nach Minuten |                |                |                | Prozent der |             |
|-----|--------------|----------------|----------------|----------------|-------------|-------------|
|     | 5            | 10             | 20             | 30             | Dosis       | Kontrolle   |
| 1   | —            | —              | —              | —              | 28,8        | 100         |
|     | Zr           | —              | —              | —              | 17,4        | 60 (49–74)  |
|     | —            | BAD $\ddot{A}$ | —              | —              | 13,3        | 46 (38–57)  |
|     | Zr           | BAD $\ddot{A}$ | —              | —              | 9,2         | 32 (26–39)  |
| 2   | —            | —              | —              | —              | 56,6        | 100         |
|     | —            | Zr             | —              | —              | 44,0        | 78 (68–87)  |
|     | —            | —              | BAD $\ddot{A}$ | —              | 42,9        | 76 (67–86)  |
|     | —            | Zr             | BAD $\ddot{A}$ | —              | 39,3        | 69 (61–79)  |
|     | —            | —              | —              | Zr             | 50,7        | 90 (79–102) |
|     | —            | —              | BAD $\ddot{A}$ | Zr             | 41,3        | 73 (64–83)  |
| 3   | —            | —              | —              | —              | 51,6        | 100         |
|     | —            | Zr             | —              | —              | 40,6        | 79 (69–89)  |
|     | —            | —              | BAD $\ddot{A}$ | —              | 35,8        | 69 (61–79)  |
|     | —            | Zr             | BAD $\ddot{A}$ | —              | 29,9        | 58 (51–66)  |
|     | —            | —              | —              | Zr             | 44,2        | 86 (76–97)  |
|     | —            | —              | BAD $\ddot{A}$ | Zr             | 31,1        | 65 (57–73)  |
|     | —            | —              | BAD $\ddot{A}$ | BAD $\ddot{A}$ | 28,9        | 56 (49–64)  |

Es ist zunächst festzustellen, daß  $\text{SrNa}_2\text{-BAD}\ddot{A}$  in allen Versuchsreihen eine mit  $P < 0,05$  (nach Berechnung eines sog. pooled t) gesichert stärkere Wirksamkeit als Zirkoncitrat aufweist. Was die Frage der Additivität und ihrer statistischen Prüfung betrifft, so handelt es sich bei Versuch Nr. 1 und bei je 2 Untergruppierungen von Nr. 2 und 3 ihrer Struktur nach um sog. 2 · 2-Faktorversuche; ergibt sich bei der Varianzanalyse keine signifikante Wechselwirkung beider Faktoren, so bedeutet dies, daß kein Antagonismus bzw. Potenzierung der Wirkungen, vielmehr eine einfache Additivität vorliegt. In allen 5 Fällen, d. h. sowohl bei i. p. als auch bei s. c. Injektion des  $^{85}\text{Sr}$  sowie bei den verschiedenen Zeitpunkten und Reihenfolge der Zr- und  $\text{BAD}\ddot{A}$ -Applikation ergab sich für die Wechselwirkung ein  $P \gg 0,05$ . Dieser Befund zeigt, daß die Wirkungen sich im Rahmen der experimentellen Genauigkeit nur einfach additiv verhalten. Ein Zeitintervall von 10 Minuten scheint somit ausreichend zu sein, um einen durch die Komplexbildung des Zr durch die  $\text{BAD}\ddot{A}$  bedingten Antagonismus stärkeren Ausmaßes auszuschalten. Die Dekorporationswirksamkeit der Kombination ist zwar größer als bei alleiniger Verabfolgung beider Substanzen, jedoch kommt eine praktische Bedeutung diesem Befund insofern nicht zu, als Versuch Nr. 3 zeigt, daß eine zweimalige Verabreichung von  $\text{SrNa}_2\text{-BAD}\ddot{A}$ , d. h. Erhöhung dessen Gesamtdosis, ebenfalls zu einer stärkeren Reduktion der  $^{85}\text{Sr}$ -Ablagerung führt.

Darüber hinaus sei erwähnt, daß es sich bei der von uns verwendeten Zr-Dosis ( $12,5 \text{ mg/Tier}$ ) bereits um die maximal tolerierte handelt.

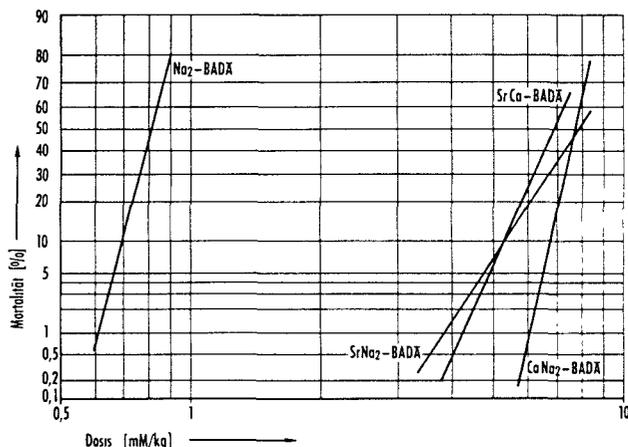
In einem weiteren Versuch wurde noch einmal zu der Frage der Wirksamkeit von  $\text{BAD}\ddot{A}$  bei spät einsetzender Verabfolgung Stellung genommen; das von uns früher [5] mitgeteilte Ergebnis war insofern nicht eindeutig, als eine schwächere Reduktion des  $^{85}\text{Sr}$ -Gehalts im Skelett, die wir nach wiederholter Verabreichung von  $\text{SrNa}_2\text{-BAD}\ddot{A}$  am 7.–11. Tag beobachteten, statistisch nicht gesichert war. Tab. 7 ist zu entnehmen, daß alle drei untersuchten  $\text{BAD}\ddot{A}$ -Formen absolut unwirksam waren, obgleich mit der Verabreichung bereits 2 Tage nach Applikation des  $^{85}\text{Sr}$  begonnen wurde.

**Tab. 7:** Einfluß verschiedener  $\text{BAD}\ddot{A}$ -Verbindungen (je  $100 \mu\text{M}$  tgl. i. p. 2.–7. Tag nach i. p. Injektion von  $^{85}\text{Sr}$ ) auf den  $^{85}\text{Sr}$ -Gehalt des Skeletts. Sektion am 10. Tag. Je zehn 8–9 Wochen alte ♂, mittleres Gewicht 153 g

| Gruppe                             | Prozent der |              |
|------------------------------------|-------------|--------------|
|                                    | Dosis       | Kontrolle    |
| Kontrolle                          | 51,7        | 100          |
| $\text{SrNa}_2\text{-BAD}\ddot{A}$ | 49,3        | 96 (89–103)  |
| $\text{CaNa}_2\text{-BAD}\ddot{A}$ | 49,8        | 96 (89–103)  |
| $\text{Na}_2\text{-BAD}\ddot{A}$   | 52,9        | 103 (96–110) |

Bei Inkorporation eines Gemisches von Radiostrontium und anderen Radionukliden wäre dem  $\text{BAD}\ddot{A}$  gegenüber anderen, bei Radiostrontium weniger wirksamen Chelatbildnern, wie z. B. DTPA, unter Umständen der Vorrang zu geben. Es war deshalb zu prüfen, ob das Sr-Chelat des  $\text{BAD}\ddot{A}$  in diesem Fall die gleiche Effektivität wie das Ca-Chelat zeigt. Ein entsprechender Versuch mit  $^{144}\text{CeCl}_3$ , auf dessen tabellarische Wiedergabe verzichtet wird, ergab keine Unterschiede in der Wirksamkeit beider Verbindungen.

Ein letzter Versuch sollte über die Toxizität der verschiedenen  $\text{BAD}\ddot{A}$ -Verbindungen orientieren. 357 Wiga-Mäuse beiderlei Geschlechts mit einem mittleren Gewicht von 27 g wurden i. p. einmalig mit verschiedenen Dosen von  $\text{CaNa}_2$ ,  $\text{SrNa}_2$ - bzw.  $\text{SrCa-BAD}\ddot{A}$  injiziert und die Mortalität innerhalb der ersten Woche registriert. Die in Abb. 3 wiedergegebenen Dosis-Mortalitäts-Kurven wurden mit Hilfe der Probitanalyse berechnet. Die Unterschiede der  $\text{LD}_{50\%}$ -Werte, die im Bereich von 7–8 mM/kg liegen, erwiesen sich als statistisch nicht signifikant. Die im Vergleich zu  $\text{CaNa}_2\text{-BAD}\ddot{A}$  geringere Neigung der  $\text{SrNa}_2$ - und  $\text{SrCa-BAD}\ddot{A}$ -Kurven, d. h. die etwas höhere Toxizität der letzteren Substanzen im niederen Dosisbereich, erreicht mit  $P = 0,2\text{--}0,1$  ebenfalls nicht die



**Abb. 3:** Abhängigkeit der Mortalität von der Dosis verschiedener  $\text{BAD}\ddot{A}$ -Verbindungen bei einmaliger i. p. Injektion von Mäusen. Kurven mit Hilfe der Probitanalyse berechnet

statistische Signifikanz; der bestehende Unterschied erscheint jedoch insofern nicht unplausibel, als die entsprechenden Sr-Dosen bereits toxisch sein dürften. In Abb. 3 ist zum Vergleich die von uns früher [5a] ermittelte Dosis-Mortalitäts-Kurve für  $\text{Na}_2\text{-BADÄ}$  angeführt, dessen durch die calziprivo Wirkung bedingte Toxizität um eine Größenordnung höher liegt. Daß die Chelate einen von dem Na-Salz unterschiedlichen Mortalitätsmechanismus zeigen, geht auch aus dem Vergleich der Überlebenszeiten hervor: Sie betragen für  $\text{Na}_2\text{-BADÄ}$  5–20 Minuten, für die Chelate dagegen 6 bis 48 Stunden. Gesicherte Unterschiede zwischen den Dosis-Mortalitäts-Kurven für  $\text{SrNa}_2\text{-}$  und  $\text{SrCa-BADÄ}$  liegen nicht vor; dies zeigt, daß das Sr-Chelat offenbar nicht calzipriv wirkt, vielmehr die pharmakologischen Folgen der Chelierung der Ca-Ionen des Bluts durch die dabei freigesetzten Sr-Ionen kompensiert werden, was in guter Übereinstimmung mit zahlreichen analogen Befunden der Pharmakologie steht.

### Abschließende Bemerkungen

Da der  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$  im Tierversuch eine stärkere Reduktion der Radiostrontiumablagerung im Skelett bewirkte als alle anderen bisher untersuchten Substanzen, Zirkoncitrat miteingebegriffen, wird seine therapeutische Verwendung auch beim Menschen nahegelegt. Von ausschlaggebender Bedeutung für diese Frage ist die Dosierung. Setzt man im Tierversuch die therapeutische Dosis mit  $1/10$  der experimentell ermittelten toxischen Dosis an, die für Ratten übrigens offenbar etwas größer als für Mäuse ist, so wäre mit einer Reduktion der Ablagerung um etwa 20–30% (vgl. Abb. 2 und 3) ein zwar nicht sehr starker, aber immer noch relativ befriedigender Dekorporationseffekt zu erwarten. Erfahrungen über die Verträglichkeit des  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$  beim Menschen liegen bisher noch nicht vor, dagegen wurden wiederholt andere, dem  $\text{BADÄ}$  eng verwandte Polyaminopolycarbonsäuren, deren Toxizität sich im Tierversuch von der des  $\text{BADÄ}$  nicht nennenswert unterscheidet [5a], verabreicht, und zwar in Dosen von etwa 0,01–0,1 mM/kg. Eine solche, relativ niedrige Dosierung erwies sich bei der Ratte bereits als nicht mehr wirksam (vgl. Abb. 2). Es ist in diesem Zusammenhang jedoch darauf hinzuweisen, daß Extrapolationen vom Tierversuch, besonders wenn er an kleinen Nagetieren durchgeführt wurde, auf die Verhältnisse beim Menschen mit einem überaus hohen Unsicherheitsfaktor behaftet sind. Es ist eine allgemein bekannte Tatsache, daß Pharmaka bei verschiedenen Tieren und beim Menschen eine sehr stark unterschiedliche Toxizität und auch Wirksamkeit aufweisen können. Weiterhin scheint uns noch folgender Punkt der Beachtung wert zu sein: Die bisher praktizierte relativ niedrige Dosierung der chelatbildenden Polyaminopolycarbonsäuren beim Menschen liegt zu einem wesentlichen Teil darin begründet, daß eine Schädigung der Nieren, wie sie bei über längere Zeit fortgesetzter Medikation sowohl tierexperimentell als auch beim Menschen beobachtet werden konnte, vermieden werden soll. Für den speziell hier interessierenden Fall der Radiostrontiuminkorporation haben unsere Untersuchungen jedoch gezeigt, daß der maximal erreichbare Dekorporationseffekt bereits durch eine einmalige Verabreichung von  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$  gewährleistet wird und daß eine wiederholte Applikation zu keiner erhöhten Wirksamkeit führt. Es wäre somit die Möglichkeit einer höheren Dosierung beim Menschen zumindest nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen. Nach dem Gesagten scheint es uns zunächst notwendig zu sein, die Untersuchungen über die Toxizität und Effektivität des  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$  auf größere Säugetiere auszudehnen und — da mit

geeigneten Isotopen, wie z. B.  $^{85}\text{Sr}$ , bereits seit einiger Zeit Versuche auch an Menschen durchgeführt werden [z. B. 9] — die Frage seiner Effektivität beim Menschen auch direkt, selbstverständlich bei vorsichtiger Dosierung, zu prüfen.

Was den Applikationsmodus des  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$  betrifft, so ergaben sich für die fraktionierte bzw. einmalig kurzfristige Applikation wie auch die Dauerinfusion, der nach den bisherigen klinischen Erfahrungen mit anderen Chelatbildnern der Vorrang zu geben wäre, keine nennenswerten Effektivitätsunterschiede; allerdings müßte dabei naturgemäß vorausgesetzt werden, daß die Zeitintervalle zwischen den Fraktionen bzw. die Gesamtdauer der Dauerinfusion einen bestimmten Wert, der im Bereich von wenigen Stunden liegen dürfte, nicht überschreiten.

Die Zeitabhängigkeit der Effektivität, auf Grund derer grundsätzlich eine möglichst frühzeitige Applikation des  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$  zu fordern wäre, ist während der ersten Stunden nach Radiostrontiuminkorporation erfreulicherweise noch relativ schwach ausgeprägt, da allem Anschein nach der  $\text{BADÄ}$  während eines bestimmten Zeitraums einen gewissen Bruchteil des bereits im Skelett abgelagerten Radiostrontiums zu mobilisieren imstande ist.

$\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$  erwies sich bei enteraler Inkorporation von Radiostrontium als unwirksam, dagegen war die Dekorporationseffektivität im Falle eines subcutanen Radiostrontiumdepos gegenüber der maximal erreichbaren Wirksamkeit, d. h. bei gleichzeitiger Verabfolgung von Radiostrontium und  $\text{SrNa}_2\text{-BADÄ}$ , nur unwesentlich herabgesetzt. Auf die praktisch interessierenden Verhältnisse übertragen, bedeutet dies, daß bei Zutreffen der oben diskutierten Voraussetzungen ein befriedigender Dekorporationseffekt auch bei kontaminierten Verletzungen und Inhalation von Radiostrontium erwartet werden sollte.

Für die gewissenhafte Durchführung der Versuche danken wir den Damen L. Braun, H. Reckert und I. Rösler. Die Chelatbildner wurden uns freundlicherweise von der J. R. Geigy AG, Basel, Luronase® von den Bayer-Werken, Leverkusen, zur Verfügung gestellt.

(Eingegangen am 4. 10. 1961)

### Literatur

- [1] Carlquist, B., and Nelson, A.: Acta Radiol. 54 (1960), 305
- [2] Catsch, A.: Experimentia 13 (1957), 312
- [3] Catsch, A.: Kerntechnik 3 (1961), 97
- [4] Catsch, A.: Feder. Proc. 20 (1961), 206
- [5] Catsch, A.: Int. J. Radiat. Biol. 4 (1961), 75
- [5a] Catsch, A., Lê, D. Kh., und Melchinger, H.: Strahlenther. 106 (1958), 606
- [6] Catsch, A., und Melchinger, H.: Strahlenther. 108 (1959), 63
- [7] Catsch, A., und Melchinger, H.: Strahlenther. 109 (1959), 561
- [8] Catsch, A., und Tocchini-Valentini, G. P.: Strahlenther. 116 (1961), 426
- [9] Charles, M. L., and Laszlo, D.: J. appl. Rad. Isotop. 5 (1959), 253
- [10] Cohn, S. H., and Gong, J. K.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 83 (1953), 550
- [11] Cramer, C. F., and Copp, D. H.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 102 (1959), 514
- [12] De Toni, G. M.: Kolloid-Zschr. 28 (1921), 145
- [13] Heller, H.-J., und Catsch, A.: Strahlenther. 109 (1959), 464
- [14] Jones, H. G., and Coid, C. R.: Clin. Sci. 15 (1956), 541
- [15] Kavin, B.: Experimentia 15 (1959), 313
- [16] Kriegel, H., und Melchinger, H.: Atompraxis 5 (1959), 425
- [17] Langham, W. H.: Symposium on Radioisotopes in the Biosphere, p. 489. University of Minnesota, Minneapolis 1960
- [18] Salerno, P. R., Friedell, H. L., Christie, J. H., and Berg, M.: Radiology 59 (1952), 564
- [19] Schubert, J.: Ann. Rev. Nucl. Sci. 5 (1955), 369
- [20] Schubert, J.: Atompraxis 4 (1958), 393
- [21] Schubert, J., and Fried, J. F.: Nature 185 (1960), 551
- [22] Schubert, J., and Wallace, H.: J. Biol. Chem. 183 (1950), 157
- [23] Schwarzenbach, G., Senn, H., und Anderegg, G.: Helv. Chim. Act. 40 (1957), 1886
- [24] Volf, V.: Nature 184 (1959), 1401

## Untersuchungen über die Dekorporation von Radiostrontium durch Chelatbildner

[Melchinger]  
A. CATSCH

Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum, Karlsruhe

(Received 26 October 1960)

Es wurde der Einfluss einiger Chelatbildner und der isotopischen Verdünnung auf den Stoffwechsel von trägerfreiem  $^{85}\text{Sr}$  bei Ratten untersucht. Das  $\text{SrNa}_2$ -Chelat des 2:2'-bis [di(carboxymethyl)amino] diäthyläthers reduziert bei frühzeitiger Verabreichung den  $^{85}\text{Sr}$ -Gehalt des Skeletts um 40–50 Prozent, während eine späte Verabfolgung sich als wirkungslos erwies. Es werden die Wechselwirkungen zwischen Chelaten und isotopischer Verdünnung diskutiert.

Alle bisher untersuchten Chelatbildner zeigen, wenn überhaupt, so einen nur geringfügigen Einfluss auf das biologische Verhalten von Radiostrontium (Catsch 1957 a, Catsch und Melchinger 1959 a, Fried, Graul, Schubert und Westfall 1959, Ito, Tsurufuji, Shikita und Matsushima 1958, Kriegel und Melchinger 1959, Schubert und Wallace 1950, Vaughan und Tutt 1953). Dies ist darin begründet, dass die Stabilitätskonstanten der Chelate sich umgekehrt proportional zum Ionenradius der Erdalkaliumatome verhalten; die Konkurrenz der körpereigenen Calciumionen wird damit zu einem der limitierenden Faktor. Die Frage ist noch offen, ob und in welchem Umfang die Wirksamkeit geeigneter Chelatbildner, d.h. solcher, deren Calciumchelate nur wenig stabiler als die mit Strontium sind, durch eine gleichzeitige Verabreichung von nichtradioaktivem Strontium verbessert werden kann. Eine gewisse Potenzierung der Chelateffektivität könnte insofern erwartet werden, als die isotopische Verdünnung an sich schon zu einer erhöhten Ausscheidung von Radiostrontium führt; allerdings ist dieser Effekt geringfügig und überdies auf einen relativ engen Bereich der Trägerdosis beschränkt (Catsch 1957 b, Catsch und Melchinger 1959 b, Kawin 1959, MacDonald 1956).

Zur Klärung dieser Frage schienen uns vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit des  $\text{Na}_2$ -Salzes sowie der  $\text{SrNa}_2$ - bzw.  $\text{CaNa}_2$ -Chelate des 2:2'-bis[di(carboxymethyl)amino]diäthyläthers (BADE) geeignet, da der BADE nach unseren früheren (Catsch und Melchinger 1959 a) und inzwischen auch von anderer Seite (Kriegel und Melchinger 1959, Kroll und Siegel 1959) bestätigten Ergebnissen von allen bisher untersuchten Polyaminopolycarboxylsäuren im Falle von Radiostrontium noch mit am wirksamsten sein dürfte. Zum Vergleich wurden ausserdem noch andere Substanzen herangezogen, und zwar 2:2'-bis[di(carboxymethyl)amino]diäthylsulfid (BADS) und die Diäthylentriamin-N, N, N', N', N''-pentaessigsäure (DTPA). Die Ausscheidung von Radiostrontium wird durch BADS in einem dem BADE vergleichbaren Masse erhöht (Catsch und Melchinger 1959 a), während die DTPA sich als

vollständig unwirksam erwies (Catsch und Melchinger 1959a, Kriegel und Melchinger 1959).

Im Hinblick auf die Abhängigkeit der Chelatstabilität vom pH muss im sauren Urin mit einem gewissen Chelaterfall sowie einer Rückresorption der freiwerdenden Sr-Ionen in den Nierentubuli (Chen und Neuman 1955) gerechnet werden. Wir prüften deshalb, ob eine gleichzeitige Verabreichung von *Natriumbicarbonat* und die dadurch bedingte Alkalisierung des Urins den

| Nr. | Behandlung   | N | <sup>85</sup> Sr im Skelett |  |
|-----|--|---|-----------------------------|--|
|     |  |   | Prozent d. Dosis            | Prozent d. Kontrolle und Mutungsbereich für P=0,05 |
| 1   | Kontrolle  | 5 | 60,8                        | —  |
| 2   | 100 μM Na <sub>2</sub> —BADE                               | 5 | 54,2                        | 89 (80–99)   |
| 3   | 100 μM SrNa <sub>2</sub> —BADE                             | 5 | 43,3                        | 71 (64–79)   |
| 4   | 100 μM Na <sub>2</sub> —BADE + 3 mg Diamox                 | 5 | 51,0                        | 84 (76–93)   |
| 5   | 100 μM Na <sub>2</sub> —BADE + 200 mg NaHCO <sub>3</sub>   | 5 | 51,7                        | 85 (76–94)   |
| 6   | Kontrolle  | 7 | 61,1                        | —  |
| 7   | 250 μM SrNa <sub>2</sub> —BADE                             | 7 | 40,5                        | 66 (62–71)   |
| 8   | 250 μM SrNa <sub>2</sub> —BADE + 3 mg Diamox               | 7 | 42,0                        | 69 (64–75)   |
| 9   | 250 μM SrNa <sub>2</sub> —BADE + 200 g NaHCO <sub>3</sub>  | 7 | 40,8                        | 67 (63–73)   |
| 10  | Kontrolle  | 6 | 60,3                        | —  |
| 11  | 250 μM SrNa <sub>2</sub> —BADE                             | 6 | 40,0                        | 66 (62–72)   |
| 12  | 250 μM Na <sub>3</sub> —DTPA                               | 6 | 60,6                        | 101 (96–108)                                       |
| 13  | 250 μM SrNa <sub>3</sub> —DTPA                             | 6 | 44,2                        | 73 (68–79)   |
| 14  | 300 μM SrNa <sub>2</sub> —BADE                             | 7 | 36,8                        | 61 (57–65)   |
| 15  | 300 μM CaNa <sub>2</sub> —BADE                             | 7 | 42,5                        | 71 (66–76)   |
| 16  | 300 μM CaNa <sub>2</sub> —BADE + 300 μM Sr Cl <sub>2</sub> | 7 | 31,6                        | 52 (49–56)   |
| 17  | Kontrolle  | 6 | 68,0                        | —  |
| 18  | 30 μM SrNa <sub>2</sub> —BADE                              | 6 | 58,5                        | 86 (81–91)   |
| 19  | 500 μM SrNa <sub>2</sub> —BADE                             | 6 | 35,3                        | 52 (49–55)   |
| 20  | 250 μM Na <sub>2</sub> —BADS                               | 6 | 55,3                        | 82 (77–87)   |
| 21  | 250 μM SrNa <sub>2</sub> —BADS                             | 6 | 44,9                        | 66 (62–70)   |
| 22  | Kontrolle  | 5 | 62,8                        | —  |
| 23  | 300 μM SrCl <sub>2</sub>                                   | 5 | 39,3                        | 63 (59–67)   |
| 24  | 300 μM Na <sub>2</sub> —BADE                               | 5 | 55,0                        | 88 (82–94)   |
| 25  | 300 μM SrNa <sub>2</sub> —BADE                             | 5 | 33,1                        | 53 (49–57)   |
| 26  | 300 μM CaNa <sub>2</sub> —BADE                             | 5 | 38,4                        | 61 (57–66)   |
| 27  | Kontrolle  | 8 | 36,3                        | —  |
| 28  | 500 μM SrNa <sub>2</sub> —BADE                             | 8 | 19,5                        | 54 (44–65)   |

Tabelle 1. Einfluss der gleichzeitig i.p. injizierten Chelatbildner auf die Ablagerung von <sup>85</sup>Sr im Skelett von Ratten. Tag der Sektion: Nr. 6–9, 27 und 28 am 3. Tag, alle anderen Gruppen am 4. Tag. Ratten-Männchen. Nr. 27 und 28 alte Tiere, in allen anderen Gruppen junge Tiere. N=Zahl der Tiere pro Gruppe.

Dekorporationseffekt der Chelatbildner erhöht. Da für das 2-acetylamino-1, 3, 4-thiadiazol-5-sulfonamid (Diamox<sup>®</sup>) eine positive Wirkung auf die durch Rhodizonate intensivierte Ausscheidung von Radiostrontium nachgewiesen werden konnte (Lindenbaum und Fried 1958), schien es uns angezeigt, dieses Diuretikum in unsere Untersuchungen einzubeziehen.

Als Versuchstiere dienten Ratten des *Heiligenberg*-Inzuchtstammes zweier Altersgruppen: (1) Noch nicht ausgewachsene Tiere im Alter von 7-9 Wochen mit einem mittleren Gewicht von 165 g und (2) 12-15 Monate alte Tiere mit einem mittleren Gewicht von 385 g. Die Ernährung der Tiere vor und während des Versuchs bestand aus *Latz*-Rattenkeks und Wasser *ad libitum*. Pro Tier wurden 2-5  $\mu\text{C}$   $^{85}\text{SrCl}_2$  ( $\text{pH} \sim 5$ ) intraperitoneal injiziert, die Tiere zu bestimmten Zeitpunkten getötet und der  $^{85}\text{Sr}$ -Gehalt eines bei 700°C veraschten Femurs mit Hilfe eines Szintillationszählers bestimmt. Die Aktivitäten wurden nach entsprechender Umrechnung auf den  $^{85}\text{Sr}$ -Gehalt des gesamten Skeletts (=20 fache der Femuraktivität) sowohl in Prozent der injizierten Dosis als auch in Prozent des jeweiligen Kontrollwerts, d.h. Tieren, die nur trägerfreies  $^{85}\text{Sr}$  erhielten, ausgedrückt. Die verwendeten Sr- bzw. Ca-Chelate erhielten wir durch Zusatz äquimolarer Mengen nichtradioaktiver Erdalkalichloride zu den Na-Salzen der Polyaminosäuren.

Tabelle 1 orientiert über die Ergebnisse der Versuchsreihen, in denen zur Erzielung eines maximal möglichen Effekts die Chelate *gleichzeitig* mit  $^{85}\text{Sr}$

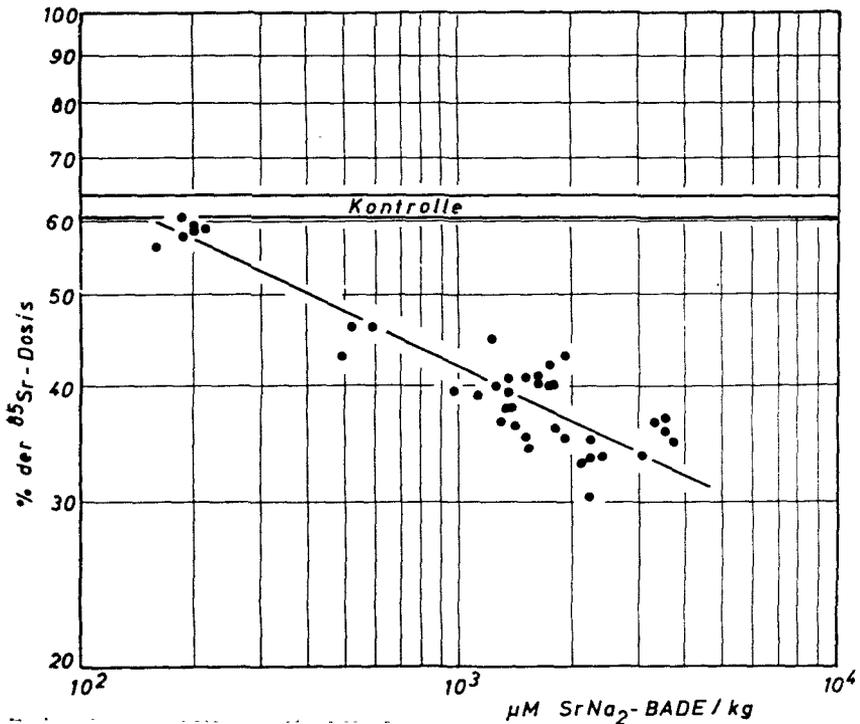


Abb. 1. Abhängigkeit des  $^{85}\text{Sr}$ -Gehalts des Skeletts von der  $\text{SrNa}_2\text{-BADE}$ -Dosis (Nr. 3, 7, 11, 14, 18, 19, 25 in Tabelle 1). Kontrolle: Mittelwert für das gesamte Material und Mutungsbereich für  $P=0,05$ . Kurve nach maximum likelihood-Methode berechnet.

injiziert wurden. Zunächst konnte die bereits früher (Catsch und Melchinger 1959a) festgestellte geringe Wirksamkeit des  $\text{Na}_2$ -BADE bzw. -BADs sowie das vollkommene Versagen der  $\text{Na}_3$ -DTPA bestätigt werden (Nr. 2, 12, 20 und 24). Demgegenüber führen die in gleicher Dosis verabreichten Sr-Chelate zu einer gesichert stärkeren Reduktion der  $^{85}\text{Sr}$ -Ablagerung im Skelett (Nr. 3, 13, 21 und 25). Der Vergleich der Gruppen Nr. 14, 15 sowie 23–25 zeigt, dass die Wirksamkeit des Sr- $\text{Na}_2$ -BADE über die der isotopischen Verdünnung allein hinausgeht und dass offenbar eine volle Additivität der Einzelwirkungen erreicht wird. Die  $\text{CaNa}_2$ -Form des BADE (Nr. 15 und 26) ergab eine im Vergleich zu der  $\text{SrNa}_2$ -Form schwächere Reduktion der  $^{85}\text{Sr}$ -Ablagerung, jedoch einen gesichert stärkeren Effekt als die freien  $\text{Na}_2$ -Salze. Die grösste Wirkung, die einer Reduktion der  $^{85}\text{Sr}$ -Ablagerung im Skelett auf rund 50 Prozent des Kontrollwerts gleichkommt, beobachteten wir bei Tieren, die gleichzeitig BADE sowie äquimolare Mengen von  $\text{SrCl}_2$  und  $\text{CaCl}_2$  erhielten (Nr. 16); allerdings ist dieser Effekt etwas geringer, als bei Annahme einer vollen Additivität der Wirkungen von isotopischer Verdünnung einerseits und  $\text{CaNa}_2$ -BADE andererseits hätte erwartet werden können.

Die Dosis des  $\text{SrNa}_2$ -BADE wurde von 30 bis  $500\ \mu\text{M}$ /Tier variiert. Wie Abb. 1 zu entnehmen ist, liegt bei Wahl eines doppelt-logarithmischen Rasters in dem untersuchten Dosisbereich eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Effekt vor. Man gewinnt den Eindruck, dass bei den höchsten Dosen die Zunahme der Dosis nicht mehr zu entsprechend grösserem Effekt führt; die Abweichungen von der Linearität sind allerdings statistisch nicht gesichert.

Die Versuchsgruppen Nr. 27 und 28, in denen—im Gegensatz zu den bisher besprochenen—ältere Tiere Verwendung fanden, bestätigen die schon mehrfach beschriebene Altersabhängigkeit des Radiostromiumstoffwechsels. Das  $\text{SrNa}_2$ -Chelat des BADE erwies sich jedoch als genau so wirksam wie bei noch nicht ausgewachsenen Tieren.

| Nr. | Behandlung                               | N  | $^{85}\text{Sr}$ im Skelett |  |
|-----|--|----|-----------------------------|--|
|     |  |    | Prozent d. Dosis            | Prozent d. Kontrolle und Mutungsbereich für $P=0,05$ |
| 29  | Kontrolle                                | 6  | 61,0                        | —  |
| 30  | $500\ \mu\text{M}$ nach 1 Stunde         | 6  | 35,5                        | 55 (50–61)   |
| 31  | $500\ \mu\text{M}$ nach 2 Stunden        | 6  | 50,7                        | 77 (70–85)   |
| 32  | $500\ \mu\text{M}$ nach 24 Stunden       | 6  | 56,5                        | 93 (84–102)  |
| 33  | Kontrolle                                | 10 | 53,5                        | —  |
| 34  | je $250\ \mu\text{M}$ tgl. am 7.–11. Tag | 10 | 52,2                        | 98 (93–103)  |
| 35  | Kontrolle                                | 9  | 14,9                        | —  |
| 36  | je $250\ \mu\text{M}$ tgl. am 7.–11. Tag | 9  | 11,5                        | 78 (48–124)  |

Tabelle 2. Einfluss von nachträglich i.p. injiziertem  $\text{SrNa}_2$ -BADE auf den  $^{85}\text{Sr}$ -Gehalt im Skelett von Ratten. Tag der Sektion: Nr. 29–32 am 4. Tag, Nr. 33–36 am 14. Tag. Nr. 29–32: Junge Rattenweibchen. Nr. 33 und 34: Junge Rattenmännchen. Nr. 35 und 36: Alte Rattenweibchen. N=Zahl der Tiere pro Gruppe.

Eine nennenswertere Potenzierung der Chelateffektivität durch gleichzeitige Verabreichung des diuretisch wirksamen Diamox<sup>®</sup> oder durch Alkalisierung des Urins kann nach den Ergebnissen in Gruppen Nr. 4, 5, 8 und 9 ausgeschlossen werden.

Tabelle 2 gibt eine Zusammenstellung der Versuchsreihen, in denen SrNa<sub>2</sub>-BADE zu verschiedenen Zeitpunkten *nach* Injektion von <sup>85</sup>Sr verabfolgt wurde. Die Effektivität nimmt mit grösser werdendem Zeitintervall überaus rasch ab, so dass bei Verabreichung des Chelats nach 24 Stunden eine nur geringfügige <sup>85</sup>Sr-Mobilisation zu erzielen ist. Auch bei wiederholter Injektion des Chelats konnte weder bei jungen noch bei alten Tieren ein statistisch gesicherter Einfluss beobachtet werden.

Gehen wir nun zur Diskussion der Versuchsergebnisse über, so erhebt sich zunächst die Frage, ob die Wirksamkeit des BADE von der Sr-Konzentration abhängt, wobei der Einfluss der isotopischen Verdünnung auf das biologische Verhalten von Radiostrontium hier unberücksichtigt bleiben soll. Nach Heller und Catsch (1959) sei die Effektivität eines Chelatbildners *Z* durch (Sr*Z*)/(Sr), d.h. das Verhältnis der Konzentration von Sr-Chelat zur Konzentration der freien Sr-Ionen, definiert. Werden die Chelate zwischen *Z* und biologischen Spurenmetallen als additives Glied vernachlässigt, so ist die Gesamtkonzentration von *Z*:

$$Z_{\text{total}} = \alpha(Z) + (\text{Sr}Z) + (\text{Ca}Z). \quad (1)$$

Die Grösse  $\alpha$  berücksichtigt die pH-Abhängigkeit der Chelatstabilitäten (cf. Heller und Catsch 1959), während die Konzentrationen (Sr*Z*) und (Ca*Z*) durch die Stabilitätskonstanten der entsprechenden 1:1-Chelate

$$K_{\text{Sr}Z}^{\text{Sr}} = \frac{(\text{Sr}Z)}{(\text{Sr})(Z)},$$

$$K_{\text{Ca}Z}^{\text{Ca}} = \frac{(\text{Ca}Z)}{(\text{Ca})(Z)},$$

gegeben sind, so dass (1) nach Umformung zu

$$(Z) = \frac{Z_{\text{total}}}{\alpha + K_{\text{Sr}Z}^{\text{Sr}}(\text{Sr}) + K_{\text{Ca}Z}^{\text{Ca}}(\text{Ca})}, \quad (2)$$

wird. Es ist dann:

$$\frac{(\text{Sr}Z)}{(\text{Sr})} \equiv K_{\text{Sr}Z}^{\text{Sr}}(Z) = \frac{K_{\text{Sr}Z}^{\text{Sr}} \cdot Z_{\text{total}}}{\alpha + K_{\text{Sr}Z}^{\text{Sr}}(\text{Sr}) + K_{\text{Ca}Z}^{\text{Ca}}(\text{Ca})}. \quad (3)$$

(Ca), die Konzentration der freien Ca-Ionen, ist im biologischen Milieu in nur sehr engen Grenzen variierbar und stellt in (3) eine praktisch konstante Grösse dar. Liegt nun Sr als trägerfreies Radionuclid vor, so wird  $K_{\text{Sr}Z}^{\text{Sr}}(\text{Sr})$  gegenüber den anderen Summanden im Nenner von (3) vernachlässigbar klein und die Effektivität von *Z* direkt proportional zu  $Z_{\text{total}}$ . Im Falle einer isotopischen Verdünnung kann die Effektivität durch Einsetzen von  $[Z_{\text{total}} - (\text{Sr}Z)]$  für (Sr) in (3) berechnet werden, die damit zu einer quadratischen Gleichung mit (Sr*Z*) als Unbekannter wird.

Entsprechende Berechnungen führten wir für variable BADE-Dosen durch, und zwar (1) bei Annahme einer konstanten trägerfreien Radiostrontiummenge und (2) für den Fall äquimolarer Sr-Mengen. Die Werte der Stabilitäts- und Aciditätskonstanten der BADE wurden von Schwarzenbach, Gut und Anderegg

(1957) bestimmt, pH und (Ca) wurden mit 7,4 bzw.  $1,2 \times 10^{-3}$  als konstant angenommen. Die Ergebnisse der Berechnungen sind in Abb. 2 wiedergegeben. Sie zeigen, dass bei zunehmender Trägerdosis die Effektivität des Chelatbildners sich gegenüber den Verhältnissen bei trägerfreiem Radiostrontium verschlechtert. Nimmt man entsprechend den Untersuchungen von Foreman, Vier und Magee (1953) für Polyaminosäuren das sog. Verdünnungsvolumen im Organismus mit rund 25 Prozent des Körpergewichts an, so würde die Dosis von  $500 \mu\text{M}$   $\text{SrNa}_2$ -BADE/Ratte einer etwa  $10^{-2}$  molaren Konzentration gleichkommen, und es müsste nach dem oben Gesagten bereits mit einem deutlichen Einfluss der Trägermenge auf die Effektivität des Chelatbildners im Sinne einer Verschlechterung gerechnet werden.

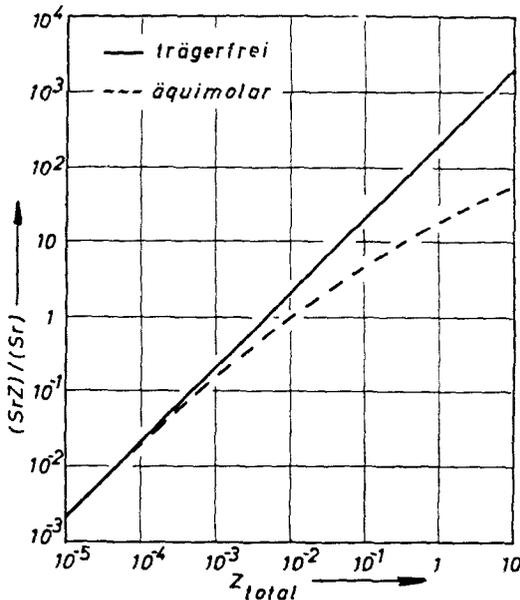


Abb. 2. Theoretisch berechnete Abhängigkeit der BADE-Effektivität von der Dosis für trägerfreies Radiostrontium und äquimolare Sr-Mengen.

Bezüglich der Wirksamkeit der isotopischen Verdünnung—bei Nichtberücksichtigung der Chelateffektivität—können wir auf unsere eingehenden früheren Untersuchungen (Catsch und Melchinger 1959 b) zu dieser Frage verweisen und kurz zusammenfassen: Entsprechend dem Massenwirkungsgesetz ist bei Erhöhung der Sr-Konzentration in der flüssigen Phase ein prozentual geringerer Einbau in die kristallinische Phase des Knochens zu erwarten. *In vivo* tritt dies wegen der verhältnismässig hohen Austauschkapazität der Apatitkristalle erst bei höheren Trägerdosen auf. Eine Proportionalität zwischen Sr-Konzentration und Reduktion der Radiostrontiumablagerung im Skelett besteht nur in einem beschränkten Trägerdosisbereich; eine weitere Erhöhung der Trägerdosis führt nämlich zu einem verstärkten Einbau von Radiostrontium, was aller Wahrscheinlichkeit nach mit einer infolge des erhöhten Ionenprodukts  $\text{Sr}^{++} \times \text{HPO}_4^{--}$  grösseren Rate der Neubildung von Apatitkristallen in Zusammenhang stehen dürfte.

Entsprechend den obigen Ausführungen war bei höheren  $\text{SrNa}_2$ -BADE-Dosen mit einem gewissen Effektivitätsverlust zu rechnen, und zwar sowohl was die Effektivität des Chelatbildners als auch die der isotopischen Verdünnung betrifft. Die experimentelle Dosis-Effektkurve (Abb. 1) zeigt auch tatsächlich eine angedeutete Abflachung im höheren Dosisbereich, und die maximal überhaupt erreichbare Reduktion der  $^{85}\text{Sr}$ -Ablagerung im Skelett scheint bereits bei Dosen von etwa  $200 \mu\text{M}/\text{kg}$  erreicht zu sein. Von der Verabfolgung noch höherer Dosen mussten wir Abstand nehmen, da sie in orientierenden Vorversuchen toxische Nebenerscheinungen auslösten.

Für die — unseres Wissens bisher noch nicht beschriebene — im Vergleich zur  $\text{Na}_2$ -Form grössere Wirksamkeit des  $\text{CaNa}_2$ -Chelats kommen ursächlich zwei Faktoren in Betracht: Die Verabreichung des freien  $\text{Na}_2$ -Salzes muss zwangsläufig zu einer Chelierung freier Ca-Ionen und zu einer Senkung des Blut-Ca-Spiegels führen, die jedoch, wie Untersuchungen mit anderen Chelatbildnern gezeigt haben, durch Einstrom von Ca-Ionen aus den sog. labilen Depots des Knochens schnell ausgeglichen wird. Da bei dem Einbau von Sr im Knochen der heteroionische Austausch eine wesentliche Rolle spielt, sollte die kompensatorische Freisetzung von Ca-Ionen aus dem Knochen Verhältnisse schaffen, die den Einbau von Sr begünstigen. Zahlreiche Untersuchungen (z.B. Copp und Greenberg 1947 Cramer und Copp 1951, Wasserman, Comar und Papadopoulou 1957), die sich mit der Abhängigkeit des Radiostrontiumstoffwechsels von der Calciumzufuhr und -bilanz befassen, weisen in die gleiche Richtung. Bei Verabfolgung des  $\text{CaNa}_2$ -BADE auf der anderen Seite muss aber, entsprechend den Untersuchungen mit dem Ca-Chelat der Äthylendiamintetraessigsäure mit einem gewissen Chelaterfall *in vivo* gerechnet werden, d.h. mit einer kurzfristigen Erhöhung der Ca-Ionenkonzentration im Blutplasma. In unseren früheren Untersuchungen (Catsch und Melchinger 1959 b) konnten wir jedoch zeigen, dass die gleichzeitige Verabreichung kleinerer Ca-Mengen zu einer reduzierten Radiostrontiumablagerung im Skelett führt, d.h. ein sog. pseudoisotopischer Trägereffekt vorliegt. Dass  $\text{CaNa}_2$ -BADE und äquimolare  $\text{SrCl}_2$ -Mengen keine voll additive Wirkung zeigen, erscheint im Hinblick auf die oben diskutierte Dosisabhängigkeit der Effektivität durchaus plausibel. Die demgegenüber volle Additivität der Wirkungen des  $\text{Na}_2$ -BADE und der isotopischen Verdünnung könnte auf den ersten Blick unerwartet erscheinen. Es ist hierbei jedoch zu berücksichtigen, dass Sr bekanntlich Ca biologisch und pharmakologisch weitgehend ersetzen kann, so dass bei Verabreichung der  $\text{SrNa}_2$ -Form die kompensatorische Mobilisierung von Ca-Ionen aus den labilen Depots entfällt, zumindest ein erheblich geringeres Ausmass erreicht, und damit ein die Chelateffektivität beeinträchtigender Faktor ausgeschaltet wird.

Ist Radiostrontium bereits im Skelett deponiert, so versagen sowohl Chelatbildner (Catsch und Melchinger 1959 a, Fried *et al.* 1959, Schubert und Wallace 1950, Vaughan und Tutt 1953) als auch der Versuch, es durch nachträgliche Gaben von nichtradioaktivem Sr gewissermassen aus dem Knochen 'herauszuwaschen' (Copp und Greenberg 1947, Rubanovskaya und Ushakova 1957). Es ist somit nicht überraschend, dass wir auch bei wiederholter Verabfolgung von  $\text{SrNa}_2$ -BADE keine gesicherte Mobilisation von Radiostrontium beobachten konnten. Im Knochen abgelagertes Radiostrontium scheint infolge Wirksamwerdens physiko-chemischer Prozesse — wie

Rekristallisation, intrakristalliner Austausch, Altern der strukturellen Elemente—sowie infolge von Wachstumsvorgängen überaus schnell dem Gleichgewicht entzogen und in eine nicht mehr mobilisierbare Form überführt zu werden.

Was die sich aus unseren Untersuchungen ergebenden praktisch-therapeutischen Konsequenzen betrifft, so sollte es durch eine—allerdings möglichst frühzeitige—Verabreichung von  $\text{SrNa}_2$ -BADE möglich sein, die Radiostrontiumablagerung im Skelett um rund die Hälfte zu reduzieren. Dieser maximal erreichbare Dekorporationseffekt ist—verglichen mit der Effektivität der DTPA bei Inkorporation anderer Radionuclide (Catsch 1961)—zugegebenermassen gering. Trotzdem dürfte er einen gewissen Fortschritt darstellen, da alle anderen bisher untersuchten und vor allem auch klinisch realisierbaren therapeutischen Massnahmen eindeutig schwächer wirksam sein dürften. Handelt es sich um die gleichzeitige Inkorporation von Radiostrontium und anderer Radionuclide, beispielsweise von einem Gemisch radioaktiver Produkte der Kernspaltung, so ist der Umstand von Bedeutung, dass der BADE auch bezüglich der Dekorporation anderer Radionuclide einen relativ hoch-effektiven und der Äthylendiamintetraessigsäure, die in den letzten Jahren in grösserem Umfang zu therapeutischen Zwecken Verwendung fand, in den meisten Fällen überlegenen Chaletbildner darstellt (Catsch und Lê 1957, Catsch und Melchinger 1958, Fried *et al.* 1959).

#### ANERKENNUNG

Die Chelatbildner wurden uns freundlicherweise von der J. R. Geigy AG., Basel, Diamox<sup>®</sup> von Lederle Arzneimittel, München, zur Verfügung gestellt. Für gewissenhafte technische Assistenz danken wir Frl. L. Braun and Frl. B. Storck.

The influence of chelating agents and isotopic dilution on the metabolism of carrier-free  $^{85}\text{Sr}$  in rats was studied. The early administration of the  $\text{SrNa}_2$ -chelate of the 2:2'-bis [di(carboxymethyl)amino] diethylether reduced the skeletal deposition of  $^{85}\text{Sr}$  by 40–50 per cent, whereas the delayed treatment proved ineffective. A theoretical discussion on the interaction of chelates and isotopic dilution is given.

On étudié l'influence de quelques agents de chélation ainsi que de la dilution isotopique sur le métabolisme du  $^{85}\text{Sr}$  dans l'organisme du rat. L'administration du  $\text{SrNa}_2$ -chélat du 2:2'-bis [di(carboxyméthyle)amino] di-éthyle-éther réduit la déposition squelettique du  $^{85}\text{Sr}$  de 40–50 pour cent, tandis qu'au contraire l'administration tardive se montre sans effet. Les corrélations entre les chélats et la dilution isotopique sont discutés.

#### LITERATUR

- CATSCH, A., 1957 a, *Naturwissenschaften*, **44**, 94; 1957 b, *Experientia*, **13**, 312; 1961, *Fed. Proc.* (im Druck).
- CATSCH, A., und LÊ, D. KH., 1957, *Nature, Lond.*, **180**, 609.
- CATSCH, A., und MELCHINGER, H., 1958, *Strahlentherapie*, **107**, 437; 1959 a, *Ibid.*, **108**, 63; 1959 b, *Ibid.*, **109**, 561.
- CHEN, P. S., und NEUMAN, W. F., 1955, *Amer. J. Physiol.*, **180**, 623.
- COPP, D. H., und GREENBERG, D. M., 1947, *MDDC-1001*, 11.

- CRAMER, C. F., und COPP, D. H., 1951, *Amer. J. Physiol.*, **167**, 776.
- FOREMAN, H., VIER, M., und MAGEE, M., 1953, *J. biol. Chem.*, **203**, 1045.
- FRIED, J. F., GRAUL, E. H., SCHUBERT, J., und WESTFALL, W. M., 1959, *Atompraxis*, **5**, 1.
- HELLER, H. J., und CATSCH, A., 1959, *Strahlentherapie*, **109**, 464.
- ITO, Y., TSURUFUJI, S., SHIKITA, M., und MATSUSHIMA, Y., 1958, *J. pharm. Soc. Japan*, **78**, 76.
- KAWIN, B., 1959, *Experientia*, **15**, 313.
- KRIEGEL, H., und MELCHINGER, H., 1959, *Atompraxis*, **5**, 425.
- KROLL, H., und SIEGEL, E., 1959, *Fed. Proc.*, **18**, 267.
- LINDENBAUM, A., und FRIED, J. F., 1958, Argonne Nat. Lab. Report.
- MACDONALD, N. S., 1956, ANL-5584, 83.
- RUBANOVSKAYA, A. A., und USHAKOVA, V. F., 1957, *Mater. Toks. Radioakt. Vech.*, **1**, 197.
- SCHUBERT, J., und WALLACE, H., 1950, *J. biol. Chem.*, **183**, 157.
- SCHWARZENBACH, G., GUT, R., und ANDEREGG, G., 1957, *Helv. chim. acta*, **40**, 1886.
- VAUGHAN, J. M., und TUTT, M. L., 1953, *Lancet*, p. 856.
- WASSERMAN, R. H., COMAR, C. L., und PAPADOPOULOU, D., 1957, *Science*, **126**, 1180.