

KFK-71

KERNFORSCHUNGSZENTRUM

KARLSRUHE

NOVEMBER 1961

KFK 71

INSTITUT FÜR STRAHLENBIOLOGIE

DER EINFLUSS EINIGER POLYAMINOPOLYCARBONSÄUREN AUF DIE
VERTEILUNG VON THORIUM-234 IM ORGANISMUS DER RATTE

ALEXANDER CATSCH, GLAUCO P. TOCCHINI-VALENTINI



Sonderdruck aus
STRAHLENTHERAPIE
Band 116, Heft 3 (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

**Der Einfluß einiger Polyaminopolycarbonsäuren auf die
Verteilung von Thorium-²³⁴ im Organismus der Ratte***

Von

Alexander Catsch und Glauco P. Tocchini-Valentini

Mit 2 Abbildungen

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

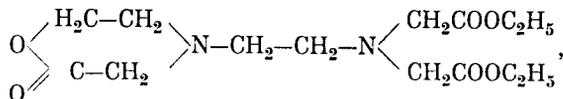
22. FEB. 1962

* Herrn Prof. Dr. H. Langendorff zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Dekorporation von Thorium mit Hilfe chelatbildender Substanzen wurde bisher nur vereinzelt und in nicht ausreichender Weise untersucht, obwohl dieser Frage im Hinblick auf die Radiotoxizität der Thoriumisotope eine größere praktische Bedeutung zukommt. Die Verabreichung von kolloidalem $^{232}\text{ThO}_2$ (Thorotrast) als Röntgenkontrastmittel hat beispielsweise zu relativ häufigen Spätschäden geführt (Looney, 1960, hier auch weitere Literatur); die Toxizität von ^{228}Th und ^{230}Th ist sehr hoch und der anderer Alphastrahler vergleichbar (Boone u. a., 1958, Finkel, 1956). Was die bisher untersuchten Chelatbildner betrifft, so führte Natriumcitrat, frühzeitige Verabreichung vorausgesetzt, zu einer geringfügigen Intensivierung der Th-Ausscheidung mit dem Urin, und zwar auf Grund einer schwächeren Ablagerung in den parenchymatösen Organen (Schubert und Wallace, 1950). Nachdem Hauschild und Dentzer (1955) in orientierenden und quantitativ nicht auswertbaren Untersuchungen eine schnelle und anscheinend vollständige Ausscheidung des Th-Chelats der Äthylendiamin- $\text{NNN}'\text{N}'$ -tetraessigsäure (ÄDTA) feststellten, war es naheliegend, sich mit der Dekorporationswirksamkeit dieser und ihrer verwandter Polyaminopolycarbonsäuren eingehender zu befassen. Beim Menschen wurde ÄDTA mit fraglicher Wirkung in einigen Fällen von ThO_2 -Inkorporation infolge einer Explosion angewendet (Young u. Tebrock, 1958). Die wiederholte Verabreichung von ÄDTA (ab 2. Tag nach Inkorporation von ^{234}Th) führte bei Ratten zu einer Ausscheidung mit dem Urin von 5% der inkorporierten Th-Menge im Vergleich zu 1,5% bei unbehandelten Tieren; mit einer Ausscheidung von 26% war die Diäthylentriamin- $\text{NNN}'\text{N}'\text{N}''$ -pentaessigsäure (DTPA) wirksamer (Fried u. a., 1959). Die im Vergleich zu ÄDTA erheblich größere Wirksamkeit von DTPA konnte erstmalig für ^{144}Ce (Catsch u. Lël, 1957) und seitdem für eine größere Zahl von Metallionen (Catsch, 1960, hier auch weitere Literatur) festgestellt werden.

Die vorliegende Arbeit stellt sich die Aufgabe, den Einfluß der ÄDTA und DTPA sowie einiger anderer synthetischer Polyaminopolycarbonsäuren, deren Prüfung uns aus weiter unten angeführten Gründen interessant erschien, auf die Verteilung von ^{234}Th zu untersuchen; die oben erwähnte kurze Mitteilung von Fried u. a. (1959) enthält keine detaillierten Daten bezüglich der Th-Verteilung. Bei den von uns untersuchten Substanzen handelt es sich um: 1. ÄDTA, 2. DTPA, 3. *N*-[(2-dicarboxymethylamino)cyclohexyl]-äthylendiamin- $\text{NN}'\text{N}'$ -triessigsäure (DCÄTA), 4. Triäthylentetraamin- $\text{NNN}'\text{N}'\text{N}''\text{N}'''$ -hexaessigsäure (TTHA), 5. $\beta\beta'\beta''$ -Triaminotriäthylamin- $\text{NNN}'\text{N}'\text{N}''\text{N}'''$ -hexaessigsäure (TATÄHA), 6. 1,2,3-

Triaminopropan-NNN'N'N''-hexaessigsäure (TAPHA), 7. *Hydroxyäthyl-äthylendiamin-NNN'-triessigsäure* (HÄDTA), 8. den *Morpholinonäthylester* der HÄDTA (HÄDTA-E)



9. *NN'-bis(2-hydroxycyclohexyl)äthylendiamin-NN'-diessigsäure* (DOC), 10. *das Dilacton der DOC* (DOC-L). Mit Ausnahme der HÄDTA-E und DOC-L, die bei p_H 7 wasserlöslich sind, wurden alle Chelatbildner in Form ihrer Calcium-Natrium-Verbindungen bei einem molaren Verhältnis 1 Ca : 1 Na-Salz verabreicht.

Methodik

Als Versuchstiere dienten Ratten des Heiligenberg-Inzuchtstammes, denen pro Tier 0,6 bis 1 μC ^{234}Th . ^{234}Pa in die Schwanzvene injiziert wurde. Der Gehalt an Fremdsalzen variierte in den einzelnen Chargen von 4,8 bis 72 mg/mC, wobei es sich nach der spektralanalytischen Untersuchung im wesentlichen um Ca und Zn handelte. Die Zusammensetzung der in den verschiedenen Versuchsserien injizierten Lösungen (0,5 ml/Tier) wird im Zusammenhang mit den Versuchsergebnissen angeführt. Die Lösungen der Chelatbildner (2 ml/Tier) wurden intraperitoneal verabreicht. Nach Töten der Tiere durch Ausbluten in Äthernarkose wurden die Organe entnommen, verascht (hierzu s. *Catsch und Lê*, 1957) und deren ^{234}Th -Gehalt mit Hilfe eines Endfensterzählrohrs bestimmt. Die Zählgenauigkeit betrug $\leq 3\%$, die durch Selbstabsorption bedingten Korrekturen machten maximal 30% aus. Die Aktivität des Skeletts wurde nach allgemein üblichem Vorgang mit dem 20fachen der Aktivität eines Femurs angesetzt. Die in den Organen bei Berücksichtigung des radioaktiven Zerfalls gefundenen Aktivitäten drückten wir in % der injizierten ^{234}Th -Menge aus, die wir durch Messung entsprechender Standardpräparate bestimmten. Bei der statistischen Analyse der Ergebnisse war es notwendig, die bei Versuchen dieser Art gegebene Varianzheterogenität auszuschalten; dies geschah durch logarithmische Transformierung der Einzelwerte. Der Standardfehler der Differenz der (logarithmischen) Mittelwerte gestattet die Berechnung der Mutungsgrenzen für den sog. Effektivitätsquotienten. Derselbe ist definiert als der ^{234}Th -Gehalt eines Organs nach Verabreichung des Chelatbildners, ausgedrückt in % des entsprechenden Kontrollwertes.

Versuchsergebnisse

Zur Erzielung eines optimalen Effekts wurden die Chelate in den Versuchsserien Nr. 1 bis 3, deren Ergebnisse in den Tabellen 1 bis 3 zusammengestellt sind, unmittelbar im Anschluß an die Injektion von ^{234}Th verabreicht, während wir in den Serien Nr. 4 und 5 (Tab. 4 u. 5) ihre Wirksamkeit bei späterer Verabreichung prüften. In Versuch Nr. 1 und 4 lag trägerfreies ^{234}Th in verdünnter HNO_3 (p_H 2,8) vor. Da ^{234}Th eine stärkere Tendenz zu sog. radiokolloidalem Verhalten zeigt, wurde dieser Fehlermöglichkeit bei der Versuchsplanung Rechnung getragen: Es wurden zuerst die Ratten Nr. 1 der verschiedenen Gruppen, dann Nr. 2 u.s.w. injiziert, wodurch ein „confounding“ der Intergruppenvariabilität mit einer während des Versuchs sich evtl. bemerkbar machenden Radiokolloidalität vermieden wird. Weiterhin wurde die Höhe der injizierten Aktivität sowohl zu Anfang als auch am Ende des Versuchs bestimmt. In Versuch Nr. 1 konnte nun ein deutlicher Radiokolloideffekt aufgedeckt werden,

Tabelle 1. Arithmetische Mittelwerte des ^{234}Th -Gehalts der Organe (in % der i.v. injizierten Dosis). In Klammern ist der logarithmische Mittelwert angeführt, auf den sich auch die Standardfehler $s_{\bar{x}}$ beziehen. — Versuch Nr. 1: ^{234}Th in verdünnter HNO_3 (pH 2,8). Je $250 \mu\text{M}$ Chelat i.p. sofort im Anschluß an die Injektion von ^{234}Th . Sektion am 4. Tag. Je sechs 18 bis 20 Wochen alte Weibchen pro Gruppe, mittleres Gewicht 208 g.

Chelat	Leber		Milz		Nieren		Skelett	
—	51,1	(1,709)	0,919	(-0,037)	1,47	(0,166)	41,8	(1,621)
ÄDTA	44,7	(1,651)	0,928	(-0,033)	1,35	(0,129)	28,9	(1,461)
DTPA	29,2	(1,466)	0,572	(-0,243)	0,380	(-0,421)	5,45	(0,729)
DCÄTA	31,3	(1,496)	0,828	(-0,082)	0,746	(-0,127)	8,85	(0,947)
TTHA	31,6	(1,499)	0,394	(-0,404)	0,304	(-0,517)	2,73	(0,436)
TAPHA	42,0	(1,623)	0,995	(-0,002)	1,37	(0,137)	31,0	(1,491)
TATÄHA	49,3	(1,693)	1,04	(0,017)	1,38	(0,139)	17,6	(1,246)
$s_{\bar{x}}$	0,059		0,074		0,049		0,037	

Tabelle 2. Desgleichen für Versuch Nr. 2: ^{234}Th in 10/oiger $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 5\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$. Je $250 \mu\text{M}$ Chelat i.p. sofort im Anschluß an die Injektion von ^{234}Th . Sektion am 4. Tag. Je N 20 bis 22 Wochen alte Männchen pro Gruppe, mittleres Gewicht 289 g.

Chelat	N	Leber		Milz		Nieren		Skelett	
—	9	2,62		0,308		2,33		74,2	
		(0,418 ± 0,015)		(-0,512 ± 0,030)		(0,367 ± 0,022)		(1,870 ± 0,018)	
ÄDTA	5	1,59		0,191		1,61		49,4	
		(0,202 ± 0,021)		(-0,718 ± 0,041)		(0,208 ± 0,033)		(1,694 ± 0,024)	
DTPA	4	0,353		0,0355		0,367		9,39	
		(-0,452 ± 0,023)		(-1,450 ± 0,045)		(-0,435 ± 0,034)		(0,973 ± 0,027)	
TTHA	6	0,217		0,0322		0,217		6,14	
		(-0,663 ± 0,019)		(-1,492 ± 0,037)		(-0,637 ± 0,027)		(0,788 ± 0,022)	

Tabelle 3. Desgleichen für Versuch Nr. 3: $^{234}\text{Th} + 0,5 \text{ mg } ^{232}\text{Th}(\text{NO}_3)_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (pH 2,5). Je $250 \mu\text{M}$ Chelat i.p. sofort im Anschluß an die Injektion von ^{234}Th . Sektion am 4. Tag. Je sechs 20 bis 22 Wochen alte Männchen pro Gruppe, mittleres Gewicht 298 g.

Chelat	Leber		Milz		Nieren		Skelett	
—	65,3	(1,815)	3,02	(0,480)	0,243	(-0,615)	6,34	(0,802)
DTPA	58,9	(1,770)	2,74	(0,437)	0,224	(-0,650)	6,12	(0,787)
TTHA	53,0	(1,725)	2,08	(0,318)	0,205	(-0,687)	5,18	(0,715)
$s_{\bar{x}}$	0,018		0,034		0,017		0,035	

Tabelle 4. Desgleichen für Versuch Nr. 4: ^{234}Th in verdünnter HNO_3 (pH 2,8). Je $250 \mu\text{M}$ Chelat i.p. 48 und 96 Stunden nach Injektion von ^{234}Th . Sektion am 8. Tag. Je acht 18 bis 20 Wochen alte Männchen pro Gruppe, mittleres Gewicht 271 g.

Chelat	Leber	Nieren	Skelett
—	13,6 (1,113)	2,29 (0,359)	61,1 (1,786)
ÄDTA	10,3 (1,013)	1,92 (0,283)	55,7 (1,746)
DTPA	10,5 (1,020)	1,84 (0,263)	38,2 (1,570)
HÄDTA	11,6 (1,063)	2,07 (0,316)	60,0 (1,778)
HÄDTA-E	12,8 (1,107)	2,43 (0,385)	57,9 (1,763)
$\frac{s}{x}$	0,053	0,025	0,020

Tabelle 5. Desgleichen für Versuch Nr. 5: ^{234}Th in 1%iger $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 5\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$. Je $250 \mu\text{M}$ Chelat i.p. 24 und 48 Stunden nach Injektion von ^{234}Th . Sektion am 6. Tag. Je sieben bis acht 20 bis 22 Wochen alte Männchen pro Gruppe, mittleres Gewicht 288 g.

Chelat	Leber	Milz	Nieren	Skelett
—	2,26 (0,354)	0,278 (-0,556)	2,27 (0,356)	72,9 (1,863)
DTPA	1,73 (0,238)	0,211 (-0,675)	2,26 (0,355)	51,8 (1,714)
TTHA	1,49 (0,173)	0,184 (-0,735)	1,89 (0,276)	46,2 (1,664)
DOC	2,40 (0,381)	0,266 (-0,575)	2,29 (0,361)	69,7 (1,843)
$\frac{s}{x}$	0,017	0,027	0,025	0,012
DOC-L	2,28 (0,357)	0,272 (-0,566)	2,33 (0,367)	73,6 (1,876)
ÄDTA	2,22 (0,346)	0,240 (-0,620)	2,29 (0,360)	65,9 (1,819)
$\frac{s}{x}$	0,019	0,029	0,027	0,013

der sich darin äußerte, daß der ^{234}Th -Gehalt in Leber und Milz bei den gegen Ende des Versuchs injizierten Ratten zunahm, in Skelett und Nieren dagegen abnahm; eine Präzipitation bzw. Adsorption des ^{234}Th in der Injektionslösung selbst konnte auf Grund der Messung der Standardproben ausgeschlossen werden. Die durch besagten Radiokolloideffekt bedingte Intragruppenvariabilität wurde bei Berechnung des Standardfehlers durch Vornahme einer Kovarianzanalyse ausgeschaltet.

Versuch Nr. 3 prüft die Wirksamkeit der Chelatbildner bei isotopisch verdünntem ^{234}Th , Versuche Nr. 2 und 5 bei gleichzeitiger Injektion von Natriumcitrat, die die Bildung der Radiokolloidalität verhindern.

Diskussion

Thorium weist eine sehr ausgeprägte Tendenz zur Hydrolyse auf, seine Hydroxyde sind durch äußerst niedrige $\log K_{LP}$ -Werte (etwa -44 nach *Korenman*, 1955, *Oka*, 1938) gekennzeichnet. Es muß somit bereits bei einer so niedrigen Trägermenge, wie sie in Versuch Nr. 3 verwendet wurde, im Blutplasma zur Bildung kolloidaler Aggregate kommen, die von den Organen des RES abge-

fangen werden. Was die in diesem Fall im Skelett noch nachweisbare Aktivität betrifft, so muß nach den Untersuchungen von *Engels* u. a. (1949) und *Wolf* u. a. (1944) angenommen werden, daß es sich zu einem wesentlichen Teil um ^{234}Th im Knochenmark handelt. Die K_{LP} wird bei trägerfreiem ^{234}Th (Versuch Nr. 1) zwar noch nicht überschritten, doch ist auch hier mit einem kolloidalen Verhalten zu rechnen, wie es für bestimmte trägerfreie Radionuklide im allgemeinen und ^{234}Th im besonderen nachgewiesen wurde (*Kurbatov*, 1950). Damit erklären sich zwanglos das in den betreffenden Versuchsgruppen Nr. 1 und 4 immer noch angedeutete retikuloendotheliale Verteilungsmuster sowie die z. T. unbefriedigende Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, auf die wir weiter oben hinwiesen. Wird ^{234}Th von vornherein in einer schwach komplexierten Form verabreicht (Versuche Nr. 2 u. 5), so resultieren sehr hohe Konzentrationen im Skelett; dies dürfte nicht nur durch die Ausschaltung des Radiokolloid-effekts, sondern auch durch das metabolische Verhalten des Citrats bedingt sein, das bekanntlich eine stärkere Affinität zum Knochengewebe aufweist.

Das Ausmaß der Dekorporation eines trägerfreien Radiometalls durch einen Chelatbildner ist nach *Heller* und *Catsch* (1959) in erster Näherung proportional der Größe:

$$\frac{K_{\text{ML}}^{\text{M}} \times L_{\text{total}}}{\alpha + K_{\text{CaL}}^{\text{Ca}}[\text{Ca}]}$$

L_{total} ist die Gesamtkonzentration, d. h. Dosis, des Chelatbildners, $[\text{Ca}]$ die in vivo weitgehend konstant gehaltene Konzentration von Ca^{2+} , K_{ML}^{M} und $K_{\text{CaL}}^{\text{Ca}}$ bedeuten die Chelatstabilitätskonstanten für das zu dekorporierende Radionuklid bzw. Calcium. α ist eine die Konkurrenz der Protonen berücksichtigende Verteilungsfunktion, die sich aus den Aziditätskonstanten von H_iL und dem gegebenen pH berechnet. Von den von uns untersuchten Chelatbildnern liegen $K_{\text{ThL}}^{\text{Th}}$ -Werte bisher nur für ÄDTA und DTPA vor. Sie betragen $10^{23,2}$ für ÄDTA (*Schwarzenbach* u. a., 1954) und $> 10^{27}$ für DTPA (*Boguichi* u. *Martell*, 1958), während die $K_{\text{CaL}}^{\text{Ca}}$ mit $10^{10,7}$ bzw. $10^{10,9}$ praktisch identisch sind (*Anderegg* u. a., 1959). Dies erklärt auch die erheblich höhere Wirksamkeit der DTPA. Bei der ÄDTA und DTPA handelt es sich um 6- bzw. 8zählige Liganden; demgegenüber weist die TTHA 10 Elektronendonatoratome auf; ihre Stabilitätskonstanten sind bis jetzt noch nicht bestimmt, doch kann unter Umständen mit höheren $K_{\text{ML}}^{\text{M}}/K_{\text{CaL}}^{\text{Ca}}$ -Werten als bei der DTPA gerechnet werden. Dies wird vor allem dann der Fall sein, wenn das zu dekorporierende Radiometall M eine hohe Koordinationszahl aufweist, wie z. B. 8 für Th; bei niedrigeren Koordinationszahlen — wie z. B. Ca — ist die Bildung weniger stabiler bimetallischer Chelate nicht mehr zu vernachlässigen. Eine im Vergleich zu DTPA höhere Effektivität der TTHA konnten wir früher für ^{91}Y und ^{144}Ce nachweisen (*Catsch*, 1960, *Catsch* u. *Schindewolf-Jordan*, 1961 a). Mit der einzigen Ausnahme der Leber in Versuch Nr. 1 war die TTHA auch in den vorliegenden Versuchen wirksamer als die DTPA; die Unterschiede sind in den meisten Fällen signifikant.

Das Chelatbildungsvermögen kann bekanntlich in erheblichem Maße von der Konfiguration des Liganden beeinflusst werden. Der Ersatz einer Äthylengruppe in der DTPA durch einen Cyclohexyrling ergibt die DCÄTA, die zwar der

ÄDTA noch deutlich überlegen, aber im Vergleich zur DTPA schwächer wirksam ist (Tab. 1). Desgleichen zeigen die TATÄHA und TAPHA eine z. T. erheblich geringere Effektivität als die eine gleiche Zahl von Carboxylgruppen aufweisende TTHA. Gleichsinnige Befunde konnten wir bereits früher für ^{144}Ce erheben (Catsch u. Schindewolf-Jordan, 1961 b).

Die Abbildungen 1 und 2 geben die Abhängigkeit der Effektivität der besonders interessierenden Substanzen ÄDTA, DTPA und TTHA in Abhängigkeit von der Art der injizierten ^{234}Th -Lösung und vom Zeitpunkt der Chelatapplikation wieder. Die Wirksamkeit ist dann am größten, wenn das ^{234}Th von vornherein in einer durch Citrat schwach komplexierten Form verabfolgt, d. h. ein radiokolloidales Verhalten hintangehalten wird. Nennenswertere Unterschiede in dem Verhalten der verschiedenen Organe liegen dabei offensichtlich nicht vor. Die bei Zusatz von gewichtsmäßigem isotopischem Träger resultierende Bildung kolloidalen Th-Hydroxyds führt zu einer stark ausgeprägten Verschlechterung der Chelateffektivität. Wie wir an anderer Stelle (Catsch, 1961 a) ausführten, ist beim Übergang von trägerfreien zu gewichtsmäßigen Mengen eines Metallions generell mit einer Effektivitätsabnahme eines Chelatbildners zu rechnen, allerdings nicht in so starkem Maße wie im vorliegenden Fall. Es ist somit eine andere Erklärung heranzuziehen: Hydroxylierte Metallionen zeigen bekanntlich durch Ausbildung von Ol- und Oxobrücken eine Neigung zur Di- und Polymerisation. Die polymeren Aggregate sind, besonders im Falle von Oxobrücken, überaus stabil, auch bei Anwesenheit von hocheffektiven Chelatbildnern. Schubert und Fried (1960) fanden ebenfalls, daß DTPA, mit deren Verabreichung 48 Stunden nach Injektion von ^{234}Th begonnen wurde, im Falle einer isotopischen Verdünnung erheblich weniger wirksam ist als bei monomerem, durch Citrat komplexierten ^{234}Th . Aus unseren Untersuchungen, in denen die Zeitspanne zwischen Injektion des ^{234}Th und des Chelatbildners minimal war, geht hervor, daß die Polymerisation der Th-Hydroxyde offenbar sehr schnell eintritt. Es ist hervorzuheben, daß die Chelatbildner bei zwar noch trägerfreiem, sich aber schon radiokolloidal verhaltendem ^{234}Th ebenfalls eine Effektivitätseinbuße erfahren, die besonders stark die Organe des RES, Leber und Milz, betrifft.

Die Zeitabhängigkeit der Dekorporationseffektivität der Chelatbildner ist eine für alle Metallionen generell gültige Erscheinung (Catsch, 1960), allerdings ist sie im speziellen Fall von Th besonders stark ausgeprägt (vgl. Abb. 1 u. 2). Die relativ geringe Wirksamkeit bei später Verabreichung dürfte zu einem Teil darin zu suchen sein, daß die Ca-Chelate der Polyaminosäuren sich nicht oder in nur sehr geringem Maße im intrazellulären Raum anreichern können und verhältnismäßig schnell aus dem Organismus ausgeschieden werden. Zugunsten dieser Annahme spricht die Feststellung, daß Substanzen mit einem höheren Permeabilitätsvermögen — z. B. Ester bzw. Laktone der Polyaminosäuren, die im Zellinnern hydrolysiert werden — im Falle von ^{91}Y und ^{144}Ce (Catsch, 1960, 1961 b) sowie ^{210}Pb (Catsch, unveröffentl. Untersuchungen) eine signifikant höhere Effektivität als die entsprechenden Ca-Chelate zeigen. Im Hinblick auf diese Befunde war es angezeigt, die Wirksamkeit dieser Substanzen (HÄDTA-E. DOC-L) auch für ^{234}Th zu prüfen. Das Ergebnis war, wie aus den Tabellen 4 und 5 zu entnehmen ist, negativ. Dies ist jedoch insofern nicht unerwartet und auch nicht als Argument gegen die Richtigkeit der oben angeführten Vorstellungen zu verwerten, als die dem Ester bzw. Lacton zugrunde liegenden Substanzen.

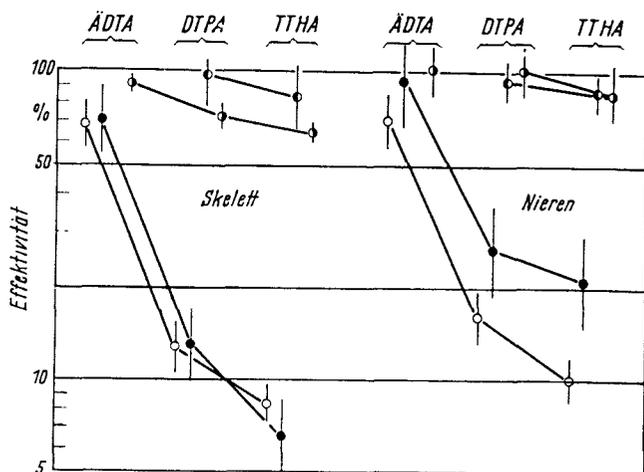


Abb. 1

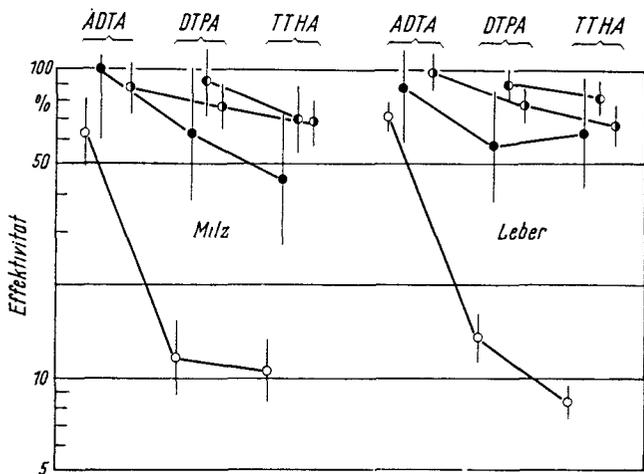


Abb. 2

Abb. 1 und 2. Vergleich der Effektivität von ÄDTA, DTPA und TTHA in den Versuchen Nr. 1 (○), 2 (●), 3 (◐) und 5 (◑). Effektivität (mit Mutungsgrenzen für $P = 0,05$) = ^{233}Th -Gehalt des Organs in % des entsprechenden Kontrollwertes. Der Übersichtlichkeit halber sind die zu einem Versuch gehörenden Punkte durch Linien verbunden.

die HÄDTA und DOC, für Th schwächere Chelatbildner als die selbst unter optimalen Bedingungen nur schwach wirksame ÄDTA sein dürften: Die Einführung eines Hydroxyäthylrestes (Chabarek u. Martell, 1955; Spedding u. a., 1956) oder eines Hydroxycyclohexylrestes (Schubert u. a., 1960) anstelle einer Acetatgruppe führt zu einer Verminderung der Komplexbildungstendenz.

Abschließend sei noch kurz auf die aus unseren Untersuchungen sich ergebenden praktischen Konsequenzen eingegangen. Es bedarf keiner besonderen Begründung, daß im Falle einer Th-Inkorporation der weit wirksameren DTPA

vor der ÄDTA der Vorrang zu geben ist. Erfahrungen über die Anwendbarkeit und Verträglichkeit der DTPA beim Menschen liegen vor (Fahey u. a., 1960; Norwood, 1960). Eine im Vergleich zur DTPA noch stärkere Mobilisation von Th wird durch die TTHA erreicht, deren klinische Verwertbarkeit bis jetzt allerdings noch nicht geprüft wurde. Es ist in diesem Zusammenhang noch darauf hinzuweisen, daß die Toxizität der 1:1 Ca-Chelate der TTHA wesentlich größer ist als die der übrigen Polyaminosäuren. Dies ist dadurch bedingt, daß 1 Ca²⁺-Ion die Koordinationsmöglichkeiten der 10zähligen TTHA nicht voll absättigt; dementsprechend sind die bimetallischen Ca₂-Chelate der TTHA gut verträglich. Grundsätzlich dürften die Aussichten der Dekorporationstherapie bei den relativ kurzlebigen Thoriumisotopen am günstigsten sein, im Falle des wesentlich langlebigeren und damit massenmäßig auch stärker ins Gewicht fallenden ²³²Th dagegen nur gering. Dies gilt in besonderem Maße für die — immer noch gelegentlich zur Beobachtung gelangenden — Fälle von Thorotrastinkorporation. Thorotrastdepots dürften wegen ihrer kolloidalen Natur und der sekundären Gewebsveränderungen der Wirkung von Chelatbildnern weitgehend entzogen sein.

Zusammenfassung

1. Es wurde der Einfluß verschiedener Polyaminopolycarbonsäuren auf die Verteilung von ²³⁴Th im Organismus der Ratte untersucht.

2. Die Diäthylentriaminpentaessigsäure zeigte eine erheblich größere Wirksamkeit als die Äthylendiamintetraessigsäure. Eine noch stärkere Mobilisation von ²³⁴Th konnte durch die Triäthylentetraaminhexaessigsäure erzielt werden.

3. Die Effektivität der Chelatbildner nimmt bei ihrer späten Verabfolgung sowie bei isotopischer Verdünnung des ²³⁴Th ab.

4. Die Ester bzw. Lactone der Hydroxyäthyläthylendiamintriessigsäure und Bis(2-hydroxycyclohexyl)äthylendiamindiessigsäure zeigen im Vergleich zu den entsprechenden Kalziumchelaten keine höhere Wirksamkeit.

Summary

1. The distribution of ²³⁴Th in the organism of the rat as affected by several polyaminopolycarboxylic acids was studied.

2. Diethylenetriaminopentaacetic acid proved to be superior to ethylenediaminetetraacetic acid in enhancing the excretion of ²³⁴Th. A still higher mobilization of ²³⁴Th could be achieved by triethylenetetraaminehexaacetic acid.

3. The effectiveness of these chelating agents is reduced in delayed treatment as well as in the case of isotopic dilution of ²³⁴Th.

4. The ester resp. lactone of the hydroxyethylenediaminetriacetic acid and bis(2-hydroxycyclohexyl)ethylenediaminediacetic acid showed no higher effectiveness than the corresponding calcium chelates.

Résumé

1. Etude de l'influence de divers acides polyaminopolycarboniques sur la répartition du ²³⁴Th dans l'organisme du rat.

2. L'acide diéthylentriamine pentacétique montre une activité beaucoup plus importante que l'acide éthylendiamine tetracétique. Une mobilisation plus forte encore de ²³⁴Th peut être obtenue par l'acide diéthylentetramine hexacétique.

3. L'efficacité des agents de chélation diminue lors de leur administration tardive ainsi que lors d'une dilution isotopique du ²³⁴Th.

4. Les esters et les lactones des acides hydroxyéthyléthylendiamine triacétique et bis(2-hydroxycyclohexyl)éthylendiamine diacétique montrent une plus grande activité en comparaison avec les chélateurs calciques correspondants.

Schrifttum

Anderegg, G., P. Nägeli, F. Müller u. G. Schwarzenbach: *Helv. chim. Acta* 42 (1959): 827. — Boguicki, R. F., u. A. E. Martell: *J. Amer. chem. Soc.* 80 (1958): 4170. — Boone, I. V., B. S. Rogers, D. C. White u. P. S. Harris: *Amer. industr. Hyg. Ass. quart.* 19 (1958): 285. — Catsch, A.: *Pennsylv. Conf. on Biol. Aspects of Metal Binding* 1960, *Fed. Proc. Suppl.* 1961 (im Druck); *Int. J. Radiol. Biol.* (im Druck, 1961 a); *J. appl. Radiat. Isotop.* 11 (1961 b): 131. — Catsch, A., u. D. Kh. Lê: *Strahlentherapie* 104 (1957): 494. — Catsch, A., u. D. Schindewolf-Jordan: *Nature* 191 (1961 a): 715; *Experientia* 17 (1961 b): 205. — Chabarek, R. S., u. A. E. Martell: *J. Amer. chem. Soc.* 77 (1955): 477. — Engels, A., W. Maurer u. A. Niklas: *Dtsch. med. Rdsch.* 3 (1949): 216. — Fahey, J., J. V. Princiotto, C. Rath u. M. Rubin: *Circulat. Res.* 3 (1960): 52. — Finkel, M. P.: *Radiology* 67 (1956): 665. — Fried, J. F., A. Lindenbaum u. J. Schubert: *Fed. Proc.* 18 (1959): 229. — Hauschild, F., u. G. Dentzer: *Naturwissenschaften* 42 (1955): 538. — Heller, H.-J., u. A. Catsch: *Strahlentherapie* 109 (1959): 464. — Korenman, I. M.: *Zhurn. obsh. Khim.* 25 (1955): 1859. — Kurbatov, M. J.: *J. Phys. and Colloid Chem.* 54 (1950): 1239. — Looney, W. B.: *Amer. J. Roentgenol.* 83 (1960): 163. — Norwood, W. D.: *J. occup. Med.* 2 (1960): 371. — Oka, Y.: *J. chem. Soc. Japan* 59 (1938): 971. — Schubert, J., G. Anderegg u. G. Schwarzenbach: *Helv. chim. Acta* 43 (1960): 410. — Schubert, J., u. J. F. Fried: *Nature* 185 (1960): 4712. — Schubert, J., u. H. Wallace: *J. biol. Chem.* 183 (1950): 157. — Schwarzenbach, G., R. Gut u. G. Anderegg: *Helv. chim. Acta* 37 (1954): 937. — Spedding, F. H., J. E. Powell u. E. J. Wheelwright: *J. Amer. chem. Soc.* 78 (1956): 34. — Wolf, P. M., Gh. Radu, A. Catsch u. H. J. Born: *Strahlentherapie* 75 (1944): 452. — Young, W. N., u. H. A. Tebrock: *Industr. Med. Surg.* 1958: 229.

Für die Herstellung der ^{234}Th -Präparate danken wir Herrn Dr. F. Luz, Radiochemisches Institut der TH München, für die Überlassung der Chelatbildner der J. R. Geigy A.G., Basel. Den Damen L. Braun, I. Rösler und B. Storck sind wir für technische Assistenz zu Dank verpflichtet.