

KFK-210

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM  
KARLSRUHE**

Februar 1964

KFK 210

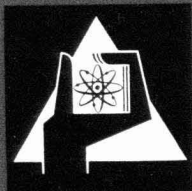
Institut für Strahlenbiologie

Geschlechtsabhängigkeit der Verteilung  
von Radiocer bei der Ratte

Eberhard Schmutz

Gesellschaft für Kernforschung m. B. H.  
Zentralbücherei

4. Juli 1964



GESELLSCHAFT FÜR KERNFORSCHUNG M. B. H.  
KARLSRUHE

*Sonderdruck aus*

**STRAHLENTHERAPIE Band 123, Heft 2 (1964)**

Herausgegeben von J. Becker, R. Birkner, H. Langendorff, H. Meyer

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

**Geschlechtsabhängigkeit der Verteilung  
von Radiocer bei der Ratte**

Von

**Eberhard Schmutz**

Mit 3 Abbildungen

Gesellschaft für Kernforschung m. b. H.  
Zentralbücherei  
1. Juli 1964

Das Verhalten von Radionukliden im Säugetierorganismus, d. h. ihre Verteilung, Ausscheidung und Toxizität, war in den letzten Dekaden Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, wobei der Einfluß biologischer Parameter (z. B. der Tierart, des Alters oder hormoneller Faktoren) bisher allerdings nur vereinzelt und unsystematisch berücksichtigt wurde. Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit des Verhaltens von Radiocer, auf die von *Catsch* [7] in einem anderen Zusammenhang kurz hingewiesen wurde; sie schien uns — abgesehen von der theoretisch nicht uninteressanten Fragestellung — insofern angezeigt, als  $^{144}\text{Ce}$  wegen seines biologischen Verhaltens und wegen seiner relativ hohen Ausbeute bei der Kernspaltung zur Gruppe der potentiell gefährlichen Radionuklide zu rechnen ist.

*Methodik und Material*

Als Versuchstiere dienten 6 bis 14 bzw. 30 bis 33 Wochen alte weibliche und männliche Albinoratten des Heiligenberg-Inzuchtstammes (100 bis 160 bzw. 200 bis 400 g), denen 1 bis 4  $\mu\text{Ci}$  trägerfreies  $^{144}\text{CeCl}_3$  in die Schwanzvene injiziert wurden. Bezüglich methodischer Einzelheiten bei der Aufarbeitung und Messung der Proben verweisen wir auf die Darstellung bei *Catsch* und *Lê* [9].

Bei den Versuchen, die den Einfluß von Geschlechtshormonen prüften, verwendeten wir Testosteronönanthathat (Testosteron-Depot) bzw. Östradiolundecylat (Progynon-Depot); es wurden 10 mg Testosteron-Depot bzw. 50  $\mu\text{g}$  (mit Sesamöl verdünntes) Progynon-Depot intramuskulär in den Oberschenkel injiziert.

Die Entfernung der Ovarien erfolgte nach Eröffnen der Bauchhöhle von dorsal her, die der Testes nach Spaltung des Skrotums; beide Eingriffe in Thiogenalnarkose (1,2 mg/g i.p.).

*Ergebnisse*

Die Ergebnisse des Versuchs, in dem der Einfluß des Geschlechts auf die Verteilung von  $^{144}\text{Ce}$  bei jungen Tieren kurzfristig nach der Injektion geprüft wurde, sind in Tabelle I angeführt. Die zeitliche Abnahme des  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalts im Blut verläuft rasch. Der bei Männchen höhere  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt des Blutes und der Musku-

Tabelle 1.  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Organe (1. Zeile) und in 1 g Frischgewebe (2. Zeile) zu verschiedenen Zeitpunkten nach i.v.-Injektion. Je 6 10 bis 12 Wochen alte Männchen (M) und Weibchen (W) pro Zeitpunkt. P = Signifikanzwahrscheinlichkeit für Geschlechtsdifferenz (G) und Wechselwirkung zwischen Geschlecht und Zeit (G-Z).

Organ	Prozent der $^{144}\text{Ce}$ -Dosis nach Minuten												P			
	2		5		10		20		30		60		120		G	G-Z
	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W		
Blut	29,7	25,7	19,8	17,3	15,5	12,1	10,7	6,37	6,92	4,88	3,30	1,89	1,17	0,70	<0,001	0,01-0,001
	2,29	2,32	1,47	1,55	1,17	1,09	0,76	0,62	0,51	0,44	0,22	0,17	0,08	0,06	<0,001	0,1-0,05
Muskulatur	21,2	20,4	18,6	16,9	16,0	13,9	10,8	9,65	8,94	6,41	5,22	3,51	3,22	2,00	<0,001	0,01-0,001
	0,29	0,33	0,24	0,27	0,21	0,22	0,14	0,17	0,12	0,19	0,06	0,06	0,04	0,03	>0,2	>0,2
Leber	13,5	18,8	19,0	24,6	22,0	28,1	26,0	36,3	30,0	41,2	38,2	47,0	43,0	50,2	<0,001	>0,2
	2,25	3,17	2,94	4,63	3,55	5,66	3,97	7,76	5,06	7,83	5,62	9,77	6,44	10,0	<0,001	>0,2
Skelett	6,75	6,50	8,64	10,0	12,0	11,1	16,3	14,0	19,5	16,6	21,7	18,5	23,0	20,5	0,01-0,001	0,2-0,1
	2,15	1,98	2,51	3,14	3,55	3,42	4,45	4,58	5,30	5,21	5,73	5,32	6,50	5,85	>0,2	>0,2
Kompakta*	1,15	1,04	1,35	1,48	1,63	1,82	2,25	2,36	2,69	2,50	2,93	2,77	3,12	3,20	>0,2	>0,2
	3,39	3,07	3,31	3,46	3,78	3,69	4,53	4,43	5,03	3,82	4,93	4,03	4,63	3,64	0,01-0,001	>0,2
Nieren	2,75	3,14	2,62	3,29	3,12	3,63	3,44	4,65	3,92	3,67	3,70	3,94	3,54	3,52	0,02-0,01	>0,2

\* 1 g veraschte Femur-Diaphyse.

Tabelle 2.  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Organe (1. Zeile) und  $^{144}\text{Ce}$ -Konzentration (2. Zeile) am 7. Tag. Der  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt in Urin und Faeces umfaßt die gesamten Ausscheidungen während der ersten 7 Tage. Je 9 10 bis 12 Wochen alte Tiere.

Organ	Prozent der $^{144}\text{Ce}$ -Dosis		P
	M	W	
Leber	20,3	26,4	0,01—0,001
	3,37	4,69	0,01—0,001
Skelett	28,1	24,6	0,2—0,1
	8,00	7,91	0,9—0,8
Nieren	1,59	1,00	<0,001
	1,41	0,84	0,02—0,01
Lungen	0,120	0,097	0,1—0,05
	0,169	0,147	0,4—0,3
Milz	0,088	0,080	0,3—0,2
	0,233	0,195	0,3
Dünndarm	0,244	0,184	<0,001
	0,069	0,064	0,4—0,3
Speicheldrüsen	0,025	0,019	0,1—0,05
	0,076	0,064	0,4—0,3
Muskulatur	1,060	0,700	0,02—0,01
	0,013	0,011	0,2—0,1
Blut	0,0170	0,0150	0,8—0,7
	0,0012	0,0013	0,8—0,7
Urin	6,45	4,94	<0,001
Faeces	23,4	23,2	0,8—0,7

latur sowie die zeitliche Zunahme dieses Unterschieds sind statistisch gesichert. Der bei Weibchen höhere  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Leber ist ebenfalls statistisch gesichert. Der bei Männchen höhere  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt des Skeletts ist offenbar zeitunabhängig. Die Tatsache, daß die  $^{144}\text{Ce}$ -Konzentration in der Diaphyse kleiner ist als im gesamten Femur und damit auch in Epi- und Metaphysen, steht in Übereinstimmung mit früheren Ergebnissen [8, 11]. Der  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Nieren ist, insbesondere zu späteren Zeitpunkten, bei Männchen etwas höher.

In einem weiteren Versuch wurde die Ausscheidung des  $^{144}\text{Ce}$  mit Urin und Faeces bei jungen Ratten untersucht (Tab. 2). Die Ausscheidung im Urin ist bei Männchen höher als bei Weibchen, desgleichen der  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Organe, mit Ausnahme der Leber.

Während die bisherigen Versuche nur an jungen Tieren durchgeführt wurden, umfaßt der in Tabelle 3 zusammengestellte Versuch auch alte Tiere. Über die Ergebnisse der Varianzanalyse, d. h. über die Signifikanz der einzelnen Faktoren und ihrer Wechselwirkungen, orientiert Tabelle 4. Der Versuch zeigt, daß sowohl die  $^{144}\text{Ce}$ -Verteilung als auch ihre Geschlechtsabhängigkeit durch das Alter der Tiere beeinflußt werden. Zunächst läßt sich die bei Weibchen stärkere Ablagerung in der Leber nur bei jungen Tieren nachweisen. Die Retention durch die Leber ist — unabhängig vom Geschlecht — bei ausgewachsenen Tieren stärker;

Tabelle 3.  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Organe (1. Zeile) und  $^{144}\text{Ce}$ -Konzentration (2. Zeile) zu verschiedenen Zeitpunkten nach i.v. Injektion. Je 5 6 bis 8 bzw. 33 Wochen alte Tiere pro Versuchspunkt.

Organ	Prozent der $^{144}\text{Ce}$ -Dosis nach Tagen										
	2		8		16		32		64		
	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	
jung	Leber	35,6	43,1	22,4	26,5	11,2	14,1	2,80	4,85	0,71	1,74
		5,92	8,43	3,55	4,48	1,67	2,97	0,37	0,79	0,07	0,22
	Skelett	29,4	25,7	31,4	27,8	35,2	28,2	30,4	26,3	36,2	29,0
		12,5	11,6	11,6	10,9	10,7	9,95	6,51	6,85	6,02	5,27
	Nieren	2,13	2,33	1,81	1,38	1,04	0,84	0,65	0,63	0,52	0,52
		1,93	2,48	1,49	1,38	0,79	0,85	0,43	0,56	0,32	0,41
alt	Leber	52,5	62,0	28,4	29,6	13,0	12,3	2,87	2,58	1,16	0,99
		6,15	9,10	2,88	5,24	1,20	1,70	0,29	0,34	0,12	0,15
	Skelett	22,4	20,1	25,0	23,8	25,3	22,2	24,7	19,0	26,6	20,8
		2,81	3,61	3,18	4,39	3,42	4,00	3,42	3,10	3,44	3,75
	Nieren	2,44	1,60	1,98	1,03	1,37	0,68	0,89	0,46	0,86	0,32
		1,30	1,28	1,27	0,84	0,61	0,48	0,45	0,32	0,47	0,27

die Ausscheidung verläuft jedoch gesichert schneller. Die bei jungen Tieren angedeutet schnellere Ausscheidung bei Weibchen erreicht keine statistische Signifikanz. Demgegenüber ist die Ablagerung im Skelett alter Tiere deutlich reduziert, und der Geschlechtseinfluß bleibt erhalten. Die Signifikanz des „Zeit“-faktors ist dadurch bedingt, daß der maximale  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt erst nach rund 2 Wochen erreicht wird. Im Falle der Nieren ist die Geschlechtsabhängigkeit bei alten Tieren stärker ausgeprägt.

Da die isotopische Verdünnung von  $^{144}\text{Ce}$ , d. h. der Zusatz von stabilem Ce, bekanntlich zu einer einschneidenden Veränderung des Verteilungsmusters führt [1, 10, 17], war es interessant zu prüfen, ob Geschlecht und Alter auch in diesem Fall einen Einfluß zeigen. Die in Tabelle 5 zusammengestellten Ergebnisse bestätigen zunächst frühere Untersuchungen: Zusatz von Träger-Ce führt zu

Tabelle 4. Ergebnis der Varianzanalyse für das in Tabelle 3 wiedergegebene Material ( $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Organe). P = Signifikanzwahrscheinlichkeit; keine Angaben, wenn  $> 0,05$ . A = Alter, G = Geschlecht, Z = Zeit; entsprechende Wechselwirkungen.

Faktor	P		
	Leber	Skelett	Nieren
A		<0,001	
G	0,02—0,01	<0,001	<0,001
Z	<0,001	<0,001	<0,001
A-G	0,05—0,02		<0,001
A-Z	0,01—0,001		
G-Z			
A-G-Z			

Tabelle 5.  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Organe (1. Zeile) und  $^{144}\text{Ce}$ -Konzentration (2. Zeile) am 2. Tag nach i.v. Injektion von  $^{144}\text{Ce} + 1 \text{ mg CeCl}_3$ . Je 9 8 bis 10 bzw. 35 Wochen alte Tiere.

Organ	Prozent der $^{144}\text{Ce}$ -Dosis			
	jung		alt	
	M	W	M	W
Leber	60,7	65,1	65,3	67,8
	8,53	12,7	6,79	10,1
Skelett	10,65	10,95	11,83	13,00
	3,42	3,96	1,64	2,32
Nieren	0,66	0,83	1,34	1,17
	0,47	0,76	0,67	0,77
Milz	3,35	3,00	4,07	3,82
	7,02	7,22	5,89	6,28
Lunge	0,43	0,54	0,37	0,63
	0,49	0,78	0,28	0,63

einer starken Herabsetzung der  $^{144}\text{Ce}$ -Ablagerung im Skelett und in den Nieren bei gleichzeitiger Erhöhung in Leber, Milz und Lunge, d. h. in den Organen des Retikuloendothels. Sowohl der Alters- als auch der Geschlechtsunterschied sind wesentlich schwächer ausgeprägt als bei trägerfreiem  $^{144}\text{Ce}$ , und es fehlt auch die Wechselwirkung zwischen Alter und Geschlecht.

Alle weiblichen Tiere zeigten makroskopisch eine hochgradige Leberverfettung. Bereits von *Anderson et al.* [2] und *Snyder et al.* [23] wurde darauf hingewiesen, daß nach i.v. Injektion von  $\text{CeCl}_3$  eine Leberverfettung nur bei weiblichen Ratten auftritt. Eine Besprechung der Pathogenese der durch Ce ausgelösten Leberverfettung sowie der möglichen Ursachen für die Geschlechtsdifferenz würde außerhalb des Rahmens der vorliegenden Untersuchung fallen. Es sei hier nur betont, daß eine stärkere *Ablagerung* von Ce in der Leber als ursächlicher Faktor für die bei Weibchen beobachtete Leberverfettung nach unseren Befunden ausgeschlossen werden kann.

Eine weitere Versuchsreihe befaßte sich mit der Frage, ob der Geschlechtseinfluß durch Gonadektomie und/oder Applikation von Sexualhormonen reproduziert werden kann. Der Versuch setzt sich aus 6 bis 7 Wochen und rund 30 Wochen alten männlichen und weiblichen Tieren zusammen. Die Hälfte aller Tiere wurde kastriert; je ein Drittel der kastrierten und nichtkastrierten Tiere erhielt nach 10 Tagen das gleich- bzw. gegengeschlechtliche oder überhaupt kein Hormon. Da die verwendeten Geschlechtshormone ein Wirkungsmaximum nach 3 bis 4 Wochen aufweisen [16, 19], erfolgte die  $^{144}\text{Ce}$ -Applikation am 25. Tag nach der Hormoninjektion.

Der besseren Übersichtlichkeit halber sind die Ergebnisse in Form der Abbildungen 1 bis 3 wiedergegeben. Der Struktur nach handelt es sich um einen sog. multifaktoriellen Versuch, der einer Varianzanalyse unterworfen wurde. Über die Signifikanz der einzelnen Faktoren und der zwischen ihnen bestehenden Wechselwirkungen orientiert Tabelle 6.

Tabelle 6. Ergebnis der Varianzanalyse für das in den Abbildungen 1 bis 3 wieder-gegebene Material. P = Signifikanzwahrscheinlichkeit; keine Angaben, wenn  $> 0,05$ . A = Alter, G = Geschlecht, K = Kastration, H = Hormon und entsprechende Wechselwirkungen.

Faktor	P					
	Leber		Skelett		Nieren	
	Organ	Konz.	Organ	Konz.	Organ	Konz.
A	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	0,01—0,001
G	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001
K			<0,001		0,02—0,01	
H	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
A—G	0,05—0,02		<0,001	<0,001	<0,001	
A—K		0,02—0,01				
A—H	0,02—0,01		0,05—0,01			
G—K		0,02—0,01	0,05—0,01		<0,001	0,01—0,001
G—H	0,01—0,001	<0,001			<0,001	<0,001
K—H			0,05—0,01			
A—G—K						
A—G—H						
A—K—H	0,05—0,01					
G—K—H			0,05—0,01			
A—G—K—H		0,05—0,01				

Was den  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der *Leber* (Abb. 1) betrifft, so werden zunächst die Ergebnisse der früheren Versuche in vollem Umfang bestätigt, d. h. die Geschlechts- und Altersabhängigkeit sowie die stärkere Ausprägung des Geschlechtseinflusses bei jungen Tieren. Die an sich gesicherte Wirkung der Hormone hängt im einzelnen, wie entsprechende signifikante Wechselwirkungen zeigen, von den anderen Faktoren ab: Die Wechselwirkung zwischen Geschlecht und Hormon wird offenbar dadurch bedingt, daß jeweils nur das gegengeschlechtliche Hormon einen stärkeren Einfluß ausübt, während das gleichgeschlechtliche Hormon schwächer oder überhaupt nicht wirksam ist. Die Wirkung der Kastration hängt ebenfalls in starkem Maße von den anderen Faktoren ab. Die Wechselwirkung zwischen Alter—Kastration—Hormon ist dahingehend zu deuten, daß die Kastration die  $^{144}\text{Ce}$ -Ablagerung nur bei jungen Tieren, die kein Hormon erhielten, beeinflußt.

Das *Skelett* (Abb. 2) zeigt übereinstimmend mit den früheren Resultaten einen signifikanten Alters- und Geschlechtseinfluß. Signifikant ist weiterhin die Wechselwirkung zwischen Kastration und Geschlecht, die dadurch bedingt ist, daß die Kastration die  $^{144}\text{Ce}$ -Ablagerung nur bei Männchen beeinflußt. Im Gegensatz zu den Verhältnissen der Leber beeinflußt von beiden Hormonen nur das Testosteron die  $^{144}\text{Ce}$ -Ablagerung im Sinne einer Erhöhung, und zwar bei jungen Tieren stärker als bei alten. Die Wirkung des Testosteron ist bei normalen und kastrierten Weibchen gleich, nicht aber bei Männchen, da in diesem Fall die

Abb. 1 bis 3. Einfluß der Kastration, von Testosteron (♂) und Östrogen (♀) auf <sup>144</sup>Ce-Gehalt (obere Kurven) und Konzentration (untere Kurven) der Leber (Abb. 1), des Skeletts (Abb. 2) und der Niere (Abb. 3) am 4. Tag nach i. v. Injektion. Je sieben 6 bis 7 bzw. 30 Wochen alte Tiere. Weitere Einzelheiten im Text.

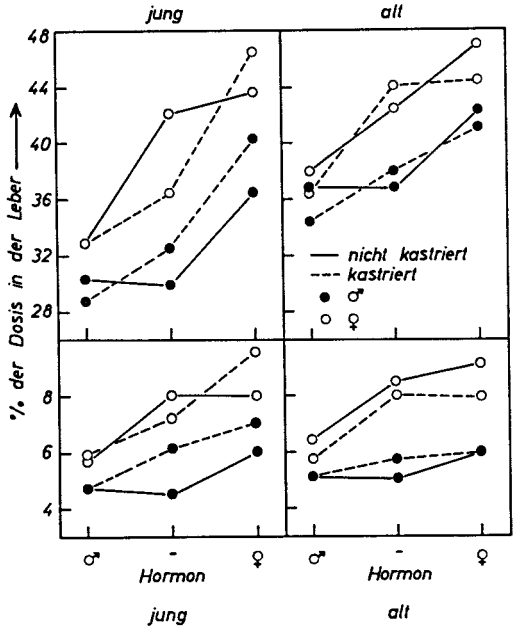


Abb. 1 (Leber)

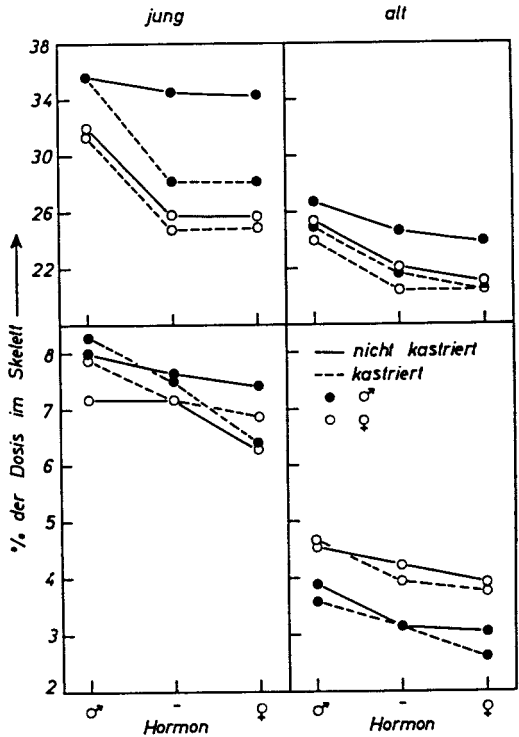


Abb. 2 (Skelett)



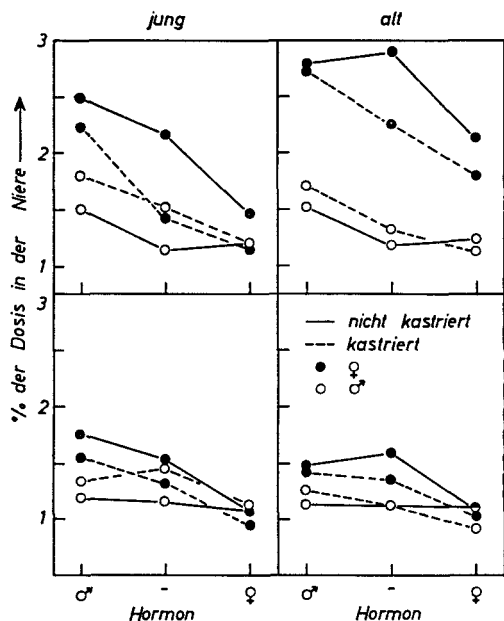


Abb. 3 (Niere)

Erhöhung der  $^{144}\text{Ce}$ -Ablagerung durch Testosteron nur bei kastrierten Tieren stärkeres Ausmaß erreicht. Diese Wechselwirkung gilt ihrerseits aber nur für junge Tiere.

Die Verhältnisse in den Nieren (Abb. 3) sind insofern mit denen im Skelett vergleichbar, als Männchen einen höheren Gehalt als Weibchen aufweisen, der Einfluß der Kastration bei Männchen stärker ausgeprägt ist und nur das Testosteron bei kastrierten Männchen einen gesicherten Einfluß ausübt. Abweichend dagegen sind die gesichert höhere Ablagerung und stärkere Ausprägung des Geschlechtseinflusses bei alten Tieren.

Zur Klärung der Frage, ob die Sexualhormone nur die Ablagerung von  $^{144}\text{Ce}$  oder auch seine Verweilzeit in den Organen beeinflussen, erhielt in einem weiteren Versuch die Hälfte der Tiere unmittelbar im Anschluß an  $^{144}\text{Ce}$  intramuskulär das jeweils gegengeschlechtliche Hormon, und zwar in der gleichen

Tabelle 7. Einfluß von Östrogen (Ö) und Testosteron (T) auf den  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Organe am 56. Tag nach i.v. Injektion. Je zehn 7 bis 8 Wochen alte Tiere. Bezüglich weiterer Einzelheiten siehe Text.

Organ	Prozent der $^{144}\text{Ce}$ -Dosis			
	M		W	
	—	Ö	—	T
Leber	0,884	1,143	0,988	1,051
Skelett	37,40	38,17	35,97	36,34
Nieren	0,54	0,51	0,38	0,42

Tabelle 8.  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Organe (1. Zeile) und  $^{144}\text{Ce}$ -Konzentration (2. Zeile) am 2. Tag nach i.v. Injektion bei graviden und jungfräulichen Weibchen. Je acht 12 bis 14 Wochen alte Tiere.

Organ	Prozent der $^{144}\text{Ce}$ -Dosis		P
	gravide	—	
Leber	57,8	53,5	0,05—0,02
	8,90	9,93	0,2—0,1
Skelett	19,7	24,9	0,01—0,001
	4,94	6,64	0,05—0,02
Nieren	0,994	1,13	0,3—0,2
	0,898	1,10	0,1—0,05

Dosierung wie im vorigen Versuch. Nach 56 Tagen wurde der  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Organe bestimmt. Die in Tabelle 7 wiedergegebenen Ergebnisse zeigen, daß der  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Leber bei Kontrollweibchen zwar höher als bei Kontrollmännchen liegt, daß aber der Unterschied, der übrigens auch statistisch nicht gesichert ist, nur gering und wesentlich kleiner als in Tabelle 3 ist. Die damals vermutete langsamere Ausscheidung des  $^{144}\text{Ce}$  bei Weibchen konnte somit nicht bestätigt werden. Was die eigentliche Fragestellung des Versuchs betrifft, so konnte ein gesicherter Einfluß auf das in den Organen bereits fixierte  $^{144}\text{Ce}$  durch Hormonbehandlung nicht erreicht werden.

Schließlich war es interessant zu prüfen, ob der Einfluß der Gravidität auf das endokrine System sich auch im Verhalten von  $^{144}\text{Ce}$  widerspiegelt. Weibchen wurden für die Dauer von 4 Tagen mit Männchen gepaart und nach weiteren 14 Tagen mit  $^{144}\text{Ce}$  injiziert. Der  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Organe wurde 2 Tage später bestimmt. Als Kontrolle dienten jungfräuliche Weibchen gleichen Alters. Tabelle 8 zeigt, daß die Leber gravider Tiere einen gesichert höheren  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt aufweist, während die Aufnahme durch das Skelett reduziert ist.

### Diskussion

Da die in Leber und Skelett zurückgehaltene  $^{144}\text{Ce}$ -Menge bei Männchen und Weibchen annähernd gleich ist — das Verhältnis Männchen/Weibchen beträgt im Mittel 1,05 —, wäre die Annahme naheliegend, daß der Geschlechtseinfluß sich primär nur auf ein Organ, d. h. Leber oder Skelett, erstreckt und daß die Änderung in der prozentualen  $^{144}\text{Ce}$ -Aufnahme durch das andere Organ nur die Folge des verminderten bzw. erhöhten „Angebots“ darstellt. Diese Auffassung kann jedoch, zumindest als alleinige Erklärung, verworfen werden, weil sich die Ansprechbarkeit der einzelnen Organe auf Gonadektomie, Sexualhormone und den Altersfaktor als durchaus unterschiedlich erwiesen hat. Es ist somit zu folgern, daß der Einfluß des Geschlechts zu einem gewissen Teil primär Skelett und Leber betrifft, d. h., daß die  $^{144}\text{Ce}$ -Ablagerung in beiden Organen unabhängig voneinander und gegensinnig beeinflußt wird.

Was die bei Weibchen geringere  $^{144}\text{Ce}$ -Ablagerung im Skelett betrifft, so könnte daran gedacht werden, sie ursächlich — im Sinne des Massenwirkungsgesetzes — auf die geringere Masse des Knochens zurückzuführen. Diese Annahme übersieht jedoch, daß es sich um trägerfreie  $^{144}\text{Ce}$ -Mengen handelt und

daß für die prozentuale Aufnahme das Verhältnis der Knochenmasse zum Volumen des extrazellulären Raumes ausschlaggebend ist, das aber bei beiden Geschlechtern praktisch identisch sein sollte.

Daß Geschlechtshormone Wachstum, Morphologie und Biochemie des Knochens in starkem Maße beeinflussen, ist seit langem bekannt (vgl. hierzu *Silberberg* u. *Silberberg* [22]). Da aber Ausfall bzw. Überschuß von Androgenen oder Östrogenen einen — zumindest phänomenologisch — im wesentlichen gleichen Einfluß auf das Skelett haben und außerdem eindeutige geschlechtsbedingte Unterschiede in der biochemischen Zusammensetzung und im Stoffwechsel des Knochengewebes von *normalen* Tieren bis jetzt nicht bekannt sind, fehlen jegliche Ansatzpunkte für eine Erklärung des Geschlechtseinflusses auf die  $^{144}\text{Ce}$ -Ablagerung im Skelett.

In der Leber dagegen weist eine Reihe von Befunden auf einen biochemischen „Geschlechtsdimorphismus“ hin: Die RNS hat bei Rattenmännchen einen höheren Gehalt in der Leber und auch eine höhere Konzentration als bei Weibchen (*Campbell* u. *Kosterlitz* [5], *Fukuda* u. *Shibatassi* [14], *Harrison* [15], *Thomson* et al. [24]). Weiterhin wurde von *Bond* [4] in der Leber von Rattenmännchen ein geschlechtsspezifisches Protein nachgewiesen. Beide Befunde dürften für unsere Fragestellung jedoch insofern irrelevant sein, als der  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Leber bei Weibchen höher ist. Eine andere Geschlechtsdifferenz der Leber betrifft den bei Weibchen erheblich höheren Fe-Gehalt (*Campbell* et al. [4]). Es ist deshalb nicht uninteressant, daß bereits sehr kleine Fe-Mengen bei gleichzeitiger Injektion mit  $^{90}\text{Y}$  dessen Ablagerung in der Leber erhöhen (*Catsch* [6]).  $\text{Y}^{3+}$  weist zwar in seinem chemischen und biologischen Verhalten gewisse Ähnlichkeiten mit  $\text{Ce}^{3+}$  auf; trotzdem dürfte es nicht einfach sein, einen kausalen Zusammenhang zwischen dem höheren Fe- und  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der weiblichen Leber zu beweisen. Schließlich ist bekannt, daß Androgene die Zitratanhäufung in der Leber, auch bei Weibchen, hemmen, indem sie aller Wahrscheinlichkeit nach die Synthese der Zitronensäure aus Brenztraubensäure und Essigsäure blockieren (*Dirschel* [12]). Auf einen Zusammenhang zwischen Zitratstoffwechsel und Sexualhormonen weist auch die Beobachtung hin, daß während des menstruellen Zyklus Zitrat vermehrt mit dem Urin ausgeschieden wird (*Edwards* et al. [13], *Shorr* et al. [20]), während Testosteron zu einer erhöhten tubulären Rückresorption von Zitrat führt (*Shorr* et al. [21]). Da Zitrat, das im Knochen bekanntlich relativ hohe Konzentrationen aufweist, nach *Neuman* et al. [18] auch bei der Bindung von Yttrium (und evtl. auch von Lanthaniden) durch den Knochen eine wesentliche Rolle spielt, wäre es möglich, daß die von uns festgestellte Abhängigkeit des  $^{144}\text{Ce}$ -Verteilungsmusters vom Geschlecht mit den hormonal bedingten Unterschieden im Zitratstoffwechsel in ursächlichem Zusammenhang steht. Es ist im Moment jedoch noch nicht möglich, diese Annahmen zu einer konkreten und begründeten Arbeitshypothese zu vereinigen.

Was die  $^{144}\text{Ce}$ -Verteilung bei trächtigen Tieren betrifft, so erscheint die Annahme nicht unplausibel, daß die während der Gestation negative Kalziumbilanz und die Demineralisation der Knochen als primäre Faktoren die  $^{144}\text{Ce}$ -Retention durch den Knochen erniedrigen, was ein erhöhtes Angebot von  $^{144}\text{Ce}$  an die Leber zur Folge haben sollte.

Die von uns festgestellte Altersabhängigkeit der  $^{144}\text{Ce}$ -Verteilung bestätigt die früheren Untersuchungen von *Copp* et al. [11]. Die stärkere Retention im Skelett wachsender Tiere stellt offenbar eine für alle Radiometalle generell

gültige Erscheinung dar und wird allgemein auf die intensivere Durchblutung und auf das Vorhandensein aktiver Wachstumszonen im jugendlichen Knochen zurückgeführt. Die Frage, ob die vermehrte  $^{144}\text{Ce}$ -Ablagerung in der Leber alter Tiere nur die Folge eines vermehrten „Angebots“ darstellt, muß vorerst noch offen bleiben.

Das Verhalten von gewichtsmäßigen Ce-Mengen weicht grundsätzlich von dem des  $^{144}\text{Ce}$  ab, indem ein für Kolloide charakteristisches „retikuloendotheliales“ Verteilungsmuster resultiert. Die Tatsache, daß der Alters- und Geschlechtseinfluß sich nur im Falle von trägerfreiem, nicht aber von isotopisch verdünntem  $^{144}\text{Ce}$  manifestieren, unterstreicht die in beiden Fällen grundsätzlich verschiedenen, für die Ablagerung verantwortlichen Wirkungsmechanismen.

Wir sehen die theoretische Bedeutung unserer Untersuchungsergebnisse darin, daß sie einen gewissen Hinweis dafür geben, daß Radiocer sich nicht — wie früher, z. B. von *Catsch* [6], angenommen wurde — als sog. Fremdelement absolut inert im Organismus verhält, sondern in hormonkontrollierte Stoffwechselfvorgänge einbezogen wird. Was die Frage der Radiotoxizität von  $^{144}\text{Ce}$  und seiner MZK-Werte betrifft, so ergeben sich aus unseren Untersuchungen insofern keine praktischen Folgerungen, als die  $^{144}\text{Ce}$ -Konzentrationen im kritischen Organ, dem Skelett, bei beiden Geschlechtern praktisch gleich sind. Überdies steht auch noch nicht fest, ob der von uns gefundene Geschlechtseinfluß auch für andere Säugetiere und den Menschen gültig ist.

#### *Zusammenfassung*

Das Verteilungsmuster von intravenös injiziertem trägerfreiem  $^{144}\text{CeCl}_3$  bei der Ratte ist geschlechtsabhängig. Bei Männchen sind die Ablagerung im Skelett und in den Nieren sowie die Ausscheidung mit dem Urin stärker, die Ablagerung in der Leber schwächer als bei Weibchen. Die Verweilzeit in den Organen ist geschlechtsunabhängig. Der Geschlechtseinfluß ist abhängig vom Alter der Tiere und kann durch Gonadektomie oder Verabfolgung von Sexualhormonen reproduziert werden. Die Verteilung von isotopisch verdünntem  $^{144}\text{Ce}$  ist geschlechtsunabhängig.

#### *Summary*

The distribution pattern of intravenously injected carrier-free  $^{144}\text{CeCl}_3$  in rats depends on the sex of the animals: In males, the retention by skeleton and kidneys and the urinary excretion are enhanced, whereas the deposition in the liver is less marked than in females. The elimination from the organs is not influenced by the sex. The sex influence is more pronounced in growing than in mature animals. In principle, the same effect can be achieved by gonadectomy or administration of sex hormones. No influence of the sex can be observed in the case of isotopically diluted  $^{144}\text{Ce}$ .

#### *Résumé*

La distribution du  $^{144}\text{CeCl}_3$ , sans entraîneur et injecté par voie intraveineuse, dans l'organisme du rat, dépend nettement du sexe des animaux utilisés. On observe chez les mâles une déposition plus importante dans le squelette et dans les reins, ainsi qu'une élimination plus intense avec l'urine. La déposition dans le foie est par contre plus faible. La durée de rétention dans les différents organes s'est révélée indépendante du sexe. L'influence du sexe varie à son tour avec l'âge des animaux expérimentaux. Elle peut être reproduite au moyen d'une gonadectomie ou par l'administration des hormones sexuels. Le sexe n'a aucun effet sur la distribution d'une dilution isotopique du  $\text{Ce}^{144}$  dans l'organisme.

## Schrifttum

1. Aeberhardt, A., P. Nizza, J. Remy u. Y. Boilleau: *Int. J. Radiat. Biol.* 5 (1962): 217. — 2. Anderson, C. E., B. Miller, C. L. Yarbrow and G. C. Kyker: *Fed. Proc.* 18 (1959): 181. — 3. Bond, H. E.: *Nature* 196 (1962): 242. — 4. Campbell, R. M., I. R. Innes u. H. W. Kosterlitz: *J. Endocr.* 9 (1953): 52. — 5. Campbell, R. M., u. H. W. Kosterlitz: *J. Endocr.* 6 (1950): 308. — 6. Catsch, A.: *Naturwissenschaften* 43 (1956): 242. — 7. Ders.: *Int. J. appl. Radiat.* 11 (1961): 131. — 8. Ders.: *Fed. Proc.* 20, Suppl. 10 (1961): 206. — 9. Catsch, A., u. D. Kh. Lê: *Strahlentherapie* 104 (1957): 494. — 10. Catsch, A., D. Kh. Lê u. H. Melchinger: *Strahlentherapie* 106 (1958): 606. — 11. Copp, D. H., J. G. Hamilton, D. C. Jones, D. M. Thompson u. C. Cramer: *Metabolic Interrelations*, Trans. 3. Conf. 1951: 226. — 12. Dirschel, W.: *Ergebn. der Physiol.* 48 (1955): 112. — 13. Edwards, M. S., C. H. Gray u. M. E. Wood: *J. Endocr.* 6 (1950): 440. — 14. Fukuda, M., u. A. Shibatassi: *J. Biochem. (Tokyo)* 40 (1953): 95. — 15. Harrison, M. F.: *Proc. roy. Soc. B* 141 (1953): 203. — 16. Junkmann, K.: *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* 220 (1953): 358. — 17. Moskalev, Yu. I.: *Med. Radiol.* 4, Nr. 5 (1959): 52. — 18. Neuman, W. F., B. J. Mulryan u. G. R. Martin: *Clin. Orthop.* 17 (1960): 124. — 19. Schenck, M., u. K. Junkmann: *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* 227 (1955): 210. — 20. Shorr, E., A. R. Bernheim u. H. Taussky: *J. clin. Invest.* 21 (1942): 647. — 21. Shorr, E., A. C. Carter, R. W. Smith u. H. Taussky: *Trans. 17. Conf. on Metabolic Aspects of Convalescence* 1948. — 22. Silberberg, M., u. R. Silberberg: In: *The Biochemistry and Physiology of Bone*, p. 623. New York 1956. — 23. Snyder, F., E. A. Cress u. G. C. Kyker: *J. Lipid. Res.* 1 (1959): 125. — 24. Thomson, R. Y., F. C. Heagy, W. C. Hutchison u. J. N. Davidson: *Biochem. J.* 53 (1953): 460.

Für die freundliche Überlassung der Hormonpräparate danken wir der Fa. Schering AG., Berlin.