

KFK-237

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM
KARLSRUHE**

Mai 1964

KFK 237

Institut für Strahlenbiologie

Dekorporation von Metallionen durch Komplexbildner

A. Catsch

Überlief. d. 1. ...
Zentralbibliothek

13. Nov. 1964



**GESELLSCHAFT FÜR KERNFORSCHUNG M. B. H.
KARLSRUHE**

Dekorporation von Metallionen durch Komplexbildner

Von A. CATSCH

Lehrstuhl für Strahlenbiologie, Technische Hochschule Karlsruhe, und
Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum Karlsruhe, Deutschland

Chemische Fragestellungen und Aspekte gewinnen in immer stärkerem Maß für Biologie und Medizin an Interesse und Bedeutung, und es ist deshalb nicht überraschend, daß auch die moderne Koordinationschemie für zahlreiche biologische Probleme neue und wesentliche Perspektiven eröffnen konnte. In besonders eindrucksvoller Weise wird dies deutlich, wenn man sich die Entwicklung einer speziellen Forschungsrichtung der experimentellen und klinischen Medizin vergegenwärtigt: die Therapie von Metallvergiftungen.

Die Überlegung, die für die Retention toxischer Metallionen im Organismus verantwortlichen Reaktionen durch Verabfolgung komplexbildender Substanzen zu verhindern bzw. wieder rückgängig zu machen, ist allerdings nicht erst neueren Datums. Entsprechende Hinweise finden sich – mehr oder weniger präzise formuliert – wiederholt im älteren Schrifttum (KETY [1, 2]¹⁾; überzeugende positive Resultate – zunächst tierexperimenteller, dann aber auch klinischer Art – konnten jedoch erst relativ spät, seit Beginn der fünfziger Jahre verzeichnet werden. Dies mag zu einem gewissen Teil damit zusammenhängen, daß die Nutzbarmachung der Kernenergie und das damit zwangsläufig verbundene Gefahrenmoment der Inkorporation von Radionukliden die experimentelle Bearbeitung des Problems der «Dekorporation» in starkem Maße stimulierten. Der tiefere Grund muß jedoch in der zu diesem Zeitpunkt einsetzenden stürmischen Entwicklung der quantitativen Koordinationschemie gesehen werden. In besonderem Maße waren es die Untersuchungen von SCHWARZENBACH und seiner Schule [3], welche die Aufmerksamkeit der Mediziner und Biologen auf einen bestimmten Komplexbildner lenkten: die Äthylendiamintetraessigsäure (ÄDTA), die wegen ihrer Fähigkeit, mit einer Vielzahl von Metallionen überaus stabile und wasserlösliche Chelate zu bilden, für Dekorporationszwecke geradezu prädestiniert zu sein schien.

In rascher Folge erschienen mehrere Arbeiten, die über eine stärkere Intensivierung der Ausscheidung durch ÄDTA von Calcium [4], Radiocer, Radioyttrium und Plutonium [5] und Blei [6, 7] berichteten. Die anfänglich überaus

¹⁾ Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, Seite 220.

optimistische Beurteilung der ÄDTA mußte im folgenden allerdings einer mehr zurückhaltenden Einstellung Platz machen, da die therapeutische Effektivität der ÄDTA bei mehreren potentiell gefährlichen Radiometallen sich als unbefriedigend gering erwies, insbesondere bei einer schon längere Zeit zurückliegenden Inkorporation. Weiterhin wurden auch die toxischen Nebenwirkungen der ÄDTA, bei denen es sich vornehmlich um eine Schädigung der Nieren handelt [8–11], anfänglich nicht voll realisiert.

Die Dekorporationseffektivität von Komplexbildnern für ein gegebenes Metallion sollte eine Funktion der entsprechenden Komplexstabilitätskonstanten darstellen. Die Aufgabe, wirksame Substanzen in die Hand zu bekommen, könnte somit auf den ersten Blick verhältnismäßig leicht lösbar und mit der Suche nach Komplexbildnern mit möglichst hohen Stabilitätskonstanten identisch erscheinen. Ein solches Vorgehen mußte jedoch zwangsläufig zu Rückschlägen führen, weil hierbei der wesentliche Umstand außer acht gelassen wurde, daß die Komplexierung von Metallionen unspezifisch ist, zumindest aber nur bedingt spezifisch (im Sinne mehr oder weniger stark ausgeprägter Unterschiede in der Komplexierung verschiedener Metallionen). Für biologische Systeme bedeutet dies, daß die Konkurrenz zwischen dem zu dekorporierenden Metallion und körpereigenen Kationen um den therapeutischen Liganden dessen Effektivität in erheblichem Maße einschränken, wenn nicht vollständig aufheben kann.

Wenn wir, ohne hier auf Einzelheiten eingehen zu können, der semiquantitativen Analyse der Verhältnisse durch HELLER [12, 13] und SCHUBERT [14] folgen, so ist in erster Linie die Konkurrenz der Calcium- und Hydroxoniumionen zu berücksichtigen, während andere Metallionen teils wegen ihrer sehr geringen Konzentration, teils wegen ihrer im Vergleich zu Ca^{2+} geringeren Komplexaffinität vernachlässigt werden dürfen. Unter der Voraussetzung, daß die Gesamtkonzentration des zu dekorporierenden Metallions M im Organismus erheblich kleiner als die des therapeutischen Liganden L ist (was in den meisten Fällen und insbesondere bei trägerfreien Radionukliden der Fall ist), und unter weiteren vereinfachenden Annahmen (wie zum Beispiel, daß nur einfache 1:1-Chelate gebildet werden) sollte die Dekorporationseffektivität der Größe

$$K_{ML}^M \cdot (L)_{total} / \{ \alpha + K_{CaL}^{Ca} \cdot (Ca) \} \quad (1)$$

proportional sein. (Ca) ist im Organismus mit annähernd 10^{-3} M konstant, und α stellt den die pH-Abhängigkeit der Komplexbildung berücksichtigenden Verteilungskoeffizienten dar.

Diese Formulierung, obwohl sie zugegebenermaßen eine Reihe möglicher und im wesentlichen biologisch bedingter Komplikationen nicht beachtet und damit eine Übersimplifizierung darstellt, sowie die konsequente Übernahme

der Erkenntnisse der Koordinationschemie haben sich bei der Suche nach maximal wirksamen therapeutischen Komplexbildnern als überaus fruchtbar erwiesen.

Die Möglichkeiten, zu einer höheren Komplexierungsspezifität (im Sinne einer Erhöhung des oben angeführten Quotienten) zu gelangen, hängen ihrerseits in erster Linie von dem jeweils zur Diskussion stehenden Metallion ab. Soweit es sich um Kationen der sogenannten *A*-Metalle handelt, wird Sauerstoff als Ligandenatom bevorzugt – unsere Betrachtung beschränkt sich nur auf die für unsere Problemstellung in Frage kommenden organischen Chelatbildner; Liganden, die als Elektrondonoratome ausschließlich Schwefel und/oder Stickstoff aufweisen, bilden dagegen im besten Fall nur wenig stabile Komplexe mit *A*-Kationen. Von einer Variation der Ligandenatome kann somit von vornherein ein Fortschritt in diesem Falle kaum erwartet werden. Ein Ansatzpunkt für eine Erhöhung der Spezifität bietet sich jedoch in dem Umstand, daß Ca^{2+} eine maximale Koordinationszahl von 6, andere Metallionen dagegen – so zum Beispiel die vom praktischen Standpunkt wichtigen Lanthaniden und Aktiniden – von 8 betätigen können. Es konnte dementsprechend eine erhöhte Spezifität und Dekorationswirksamkeit für ausgesprochen höherzählige, das heißt mehr Elektrondonoratome aufweisende Liganden als ÄDTA erwartet werden. An dieser Stelle ist ein kurzer Hinweis angebracht: Der Komplexchemiker muß naturgemäß mehr an den Reaktionen anderer Metallionen interessiert sein als der Mediziner und Biologe. Dies führt nicht so selten dazu, daß für biologisch interessante Metallionen quantitative Daten nicht vorliegen und man lediglich auf extrapolatorische Schlüsse oder Überlegungen allgemeiner Art angewiesen ist.

Es waren wiederum Untersuchungen von SCHWARZENBACH et al. [15, 16], die den unmittelbaren Anlaß dazu gaben, die biologische Wirksamkeit einer bestimmten Gruppe von höherzähligen Liganden zu prüfen, und zwar von Polyaminopolycarboxylsäuren, in deren verlängerter Alkylenbrücke eine oder mehrere Methylengruppen durch Heteroatome ersetzt sind. Als besonders wirksam und der ÄDTA deutlich überlegen erwiesen sich vor allem, wie der Zusammenstellung in Tabelle 1 zu entnehmen ist, die Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA) und Triäthylentetraaminhexaessigsäure (TTHA). Es sei darauf hingewiesen, daß DTPA bereits beim Menschen, und zwar bei der Behandlung der Eisenspeicherkrankheit [17] und der ^{239}Pu -Inkorporation [18–20], zu überzeugenden Resultaten geführt hat.

Der limitierende Einfluß der Ca-Konkurrenz wird sich naturgemäß in besonders starkem Maße bei solchen Metallionen bemerkbar machen, die weniger stabile Komplexe als Ca^{2+} bilden. So kommt im Falle von Radiostrontium der maximal überhaupt erreichbare Effekt, das heißt bei Verwen-

dung von Chelatbildnern, deren $K_{SrL}^{Sr}/K_{CaL}^{Ca}$ -Verhältnis, wie bei dem 2:2'-bis-[di(carboxymethyl)amino]-diäthyläther (BADÄ), nur wenig kleiner als 1 ist, einer Reduktion der Ablagerung von Radiostrontium im Skelett um nur 15–25% gleich [21]. Diese an sich nur wenig befriedigende Wirkung kann allerdings durch Kombination mit dem Wirkungsprinzip der isotopischen Verdünnung, das heißt durch Verabfolgung von Na_2Sr -BADÄ, nicht unerheblich gesteigert werden [22, 23].

Während uns bei den *A*-Metallen in der DTPA aller Wahrscheinlichkeit nach bereits *der* optimale therapeutische Komplexbildner zur Verfügung steht, liegen bei den Kationen der Übergangs- und *B*-Metalle, die Schwefel und/oder Stickstoff gegenüber Sauerstoff als Ligandatome bevorzugen und überdies in ihrem komplex-chemischen Verhalten individuelle Besonderheiten aufweisen können, andere Verhältnisse vor. Die wenigen bisher vorliegenden Untersuchungen, bei denen eine größere Zahl von Chelatbildnern geprüft wurde, zeigen, daß die Überlegenheit der DTPA gegenüber der ÄDTA zwar erhalten bleibt, daß aber die DTPA keineswegs mehr die überragende Stellung wie bei den *A*-Kationen einnimmt, sondern von anderen Liganden übertroffen wird (vgl. Tabelle 1).

Besonders hervorzuheben ist die hohe Effektivität der Merkaptoäthylimino-diessigsäure (MÄIDA); eine praktische Bedeutung kommt dieser Substanz jedoch insofern nicht zu, als ihre Toxizität um mehr als eine Größenordnung höher als die aller anderen Polyaminopolycarboxylsäuren ist. Der Merkaptidschwefel ist für die hohe Wirksamkeit der MÄIDA [24], aller Wahrscheinlichkeit nach aber auch für die hohe Toxizität verantwortlich; es liegen nämlich Hinweise dafür vor, daß ursächlich der Toxizität die Bildung gemischter Disulfide mit endogenen SH-Gruppen zugrunde liegt. Da andererseits aber das Vermögen, Metallionen zu komplexieren, und die Eigenschaft, Disulfide zu bilden, nicht notwendigermaßen miteinander korreliert zu sein brauchen – es sei hier nur an die beachtlich hohe Wirksamkeit des wenig toxischen D-Penizillamins hingewiesen –, erscheint es lohnend, Dekorporationsuntersuchungen auf andere sulfhydrylhaltige Substanzen mit unterschiedlicher Molekularkonfiguration auszudehnen.

Für den Komplexchemiker mag es vielleicht überraschend erscheinen, daß bei den bisher behandelten Substanzen es sich fast ausnahmslos um Polyaminopolycarboxylsäuren handelt; bieten sich doch bei den Kationen der Übergangs- und *B*-Metalle andere Chelatbildner an, die, wie zum Beispiel Polyamine, mit Ca^{2+} in nennenswertem Maße nicht reagieren und die geforderte Bedingung einer hohen Spezifität erfüllen. Die somit vorliegende Einseitigkeit ist jedoch nicht zufällig: Soweit bisher Polyamine und andere, nicht zur Gruppe der Polyaminopolycarboxylsäuren gehörende Komplexbildner untersucht wurden

Tabelle 1

Wirkung von Chelatbildnern auf die Ablagerung von Radionukliden in Rattenorganen. Die Substanzen wurden gleichzeitig mit oder frühzeitig nach dem Radionuklid verabfolgt

Radionuklid	Chelatbildner	Radionuklidgehalt in Prozent der Kontrolle			Literatur
		Leber	Skelett	Nieren	
¹⁴⁴ Ce	ÄDTA ¹⁾	30	112	36	[25]
	DTPA ¹⁾	1,2	8,2	19	
	TTHA ¹⁾	2,4	6,0	15	
⁹¹ Y	ÄDTA ¹⁾	72	30	54	[26]
	DTPA ¹⁾	36	5,7	23	
	TTHA ¹⁾	42	3,9	25	
²³⁴ Th	ÄDTA ¹⁾	61	67	43	[30]
	DTPA ¹⁾	14	13	16	
	TTHA ¹⁾	8,3	8,3	9,3	
²³⁹ Pu	ÄDTA ²⁾	54	70	58	[27]
	DTPA ²⁾	30	13	66	
²³⁹ Np	DTPA ²⁾	40	80	26	[29]
²⁴¹ Am	DTPA ²⁾	0,5	17	—	[28]
²¹⁰ Pb	ÄDTA ¹⁾	28	12	21	[31]
	DTPA ¹⁾	21	6,1	19	
	MÄIDA ¹⁾	16	5,3	4	
²⁰³ Hg	ÄDTA ³⁾	149	155	77	[32]
	DTPA ³⁾	136	126	64	
	MÄIDA ³⁾	85	63	12	
	PA ^{3,4)}	60	49	70	
¹⁰⁶ Ru	ÄDTA ³⁾	81	96	81	[33]
	DTPA ³⁾	13	27	16	
	BATÄ ^{3,5)}	5,1	64	9,3	
⁶⁰ Co	ÄDTA ¹⁾	64	71	132	[34]
	DTPA ¹⁾	45	20	165	
	BADS ^{1, 6)}	10	14	28	
	BATÄ ^{1, 5)}	18	15	21	
	PA ^{1, 4)}	13	34	20	

1) nach 2 min 2) nach 1 h 3) gleichzeitig 4) D-Penizillamin

5) 1 : 2-bis-[di(carboxymethyl)aminoäthylthio]-äthan

6) 2 : 2'-bis-[di(carboxymethyl)amino]-diäthylsulfid

[25, 32–34], so zeigten sie teils eine sehr hohe Toxizität, zum anderen aber ein Wirkungsmuster (*potenzierte* Ablagerung von Metallionen in bestimmten Organen), das die Vermutung nahe legt, daß diese Metallchelate in Stoffwechselfvorgänge einbezogen, das heißt in bestimmten Organen gespeichert oder abgebaut werden. Eine wesentliche Forderung, die an therapeutisch wirksame Substanzen grundsätzlich gestellt werden muß, ein metabolisch inertes Ver-

halten, ist somit nicht mehr erfüllt. Die Polyaminopolycarboxylsäuren dagegen werden, wie Untersuchungen mit ^{14}C -Markierung gezeigt haben, innerhalb kurzer Zeit vollständig und in unveränderter Form aus dem Organismus ausgeschieden [35].

Die in Tabelle 1 zusammengestellten Daten orientierten über die Wirksamkeit verschiedener Chelatbildner unter *optimalen* Bedingungen, das heißt bei gleichzeitiger, zumindest aber frühzeitiger Applikation. Es ist nun ein allgemein gültiges, wenn auch – in Abhängigkeit vom jeweiligen Metallion – unterschiedlich stark ausgeprägtes Phänomen, daß ihre Wirksamkeit bei Verabfolgung zu späteren Zeitpunkten, das heißt bei bereits abgeschlossener Ablagerung der Metallionen in den Organen und Geweben, abnimmt oder sogar vollständig verlorengehen kann.

Auf den ersten Blick liegt es nahe, die Ursache hierfür in der (bisher noch nicht berücksichtigten) Konkurrenz zwischen exogenem und endogenem Liganden um das zu dekorporierende Metallion zu suchen. Eine Effektivität des therapeutischen Chelatbildners kann nämlich nur unter der Voraussetzung erwartet werden, daß der durch den Ausdruck (1) gegebene pM mindestens so groß wie der pM im biologischen Milieu, aber bei Abwesenheit des Chelatbildners ist. Weiterhin darf angenommen werden, daß die Affinität gewebs- oder zelleigener Akzeptoren zu Metallionen größer ist als die der für ihren Transport im Blut und extrazellulären Raum verantwortlichen Liganden, da anderenfalls die Tatsache ihrer Retention durch die Gewebe unverständlich bliebe. Anders ausgedrückt bedeutet dies, daß der pM in dem für den therapeutischen Chelatbildner primär zugänglichen Raum mit der Zeit zunimmt und die Effektivität des Chelatbildners dementsprechend abnimmt oder, falls die Affinität des endogenen Liganden die des exogenen beträchtlich übertrifft, vollständig aufgehoben wird. In den wenigen quantitativen Untersuchungen zu dieser Frage konnte gezeigt werden, daß dies tatsächlich der Fall sein kann, wie beispielsweise bei der Bindung des Hg^{2+} durch Cystein [36] oder des Fe^{3+} durch Transferrin [37]. Es erscheint jedoch fraglich, ob diese Feststellung verallgemeinert werden darf. Wie von HELLER [13] am Beispiel des Zn^{2+} ausgeführt wird, ist es nämlich wenig wahrscheinlich, daß dem Organismus generell Liganden zur Verfügung stehen, deren Wirksamkeit bei $\text{pH} = 7$ die der hoch effektiven synthetischen Chelatbildner vom Typ der DTPA übertrifft. Die oben vorgeschlagene Erklärung der zeitbedingten Effektivitätsabnahme dürfte somit, zumindest als alleinige Annahme, nicht ausreichend sein.

Die bisherigen Überlegungen gingen davon aus, daß es sich bei den beteiligten Metallchelaten um sogenannte Gleichgewichtskomplexe handelt, das heißt, daß ihre Austauschreaktionen sehr schnell vonstatten gehen. Bekanntlich gibt es nun jedoch als «robust» bezeichnete Metallkomplexe, deren Zer-

fall und Austauschreaktionen überaus träge verlaufen. In erster Linie neigen bestimmte Metallionen (zum Beispiel Cr^{3+} , Co^{3+} , Pt^{2+} , Pt^{4+}) zur Bildung robuster Assoziate, jedoch können bei bestimmten Liganden auch andere Metallionen sich analog verhalten. Da auf der anderen Seite die Ausscheidung der uns hier interessierenden Chelatbildner aus dem Körper relativ schnell verläuft [35], ist es verständlich, daß, falls robuste endogene Metallchelate gebildet werden, dies einen die Wirksamkeit der therapeutischen Substanzen ernsthaft limitierenden Faktor darstellen würde.

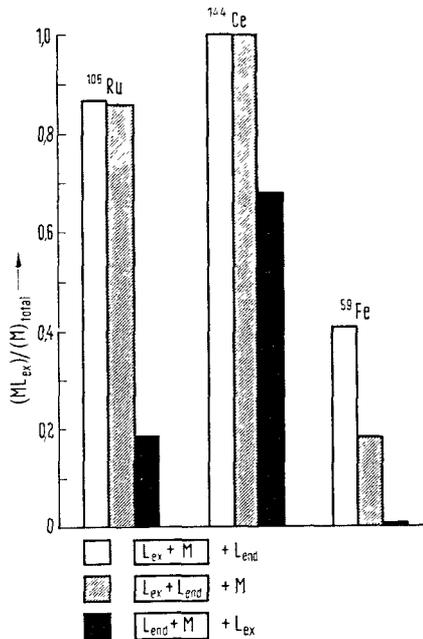


Abbildung 1

Bindung von Radiometallen durch Chelatbildner in vitro bei verschiedenen, in der Abbildung angegebenen Anordnungen

- ^{106}Ru : L_{ex} = BATÄ
 L_{end} = Plasmaproteine [33]
 ^{144}Ce : L_{ex} = DTPA
 L_{end} = Ribonukleoproteide der Leber [39]
 ^{59}Fe : L_{ex} = Äthyl-1,2-bis-(γ -amino-*o*-hydroxyphenyl)essigsäure
 L_{end} = Transferrin [38]

Zugunsten dieser zunächst nur rein hypothetischen Überlegung konnten neuerdings konkrete experimentelle Befunde beigebracht werden. Wie Abbildung 1 zeigt, ist der in vitro durch den Chelatbildner gebundene Bruchteil des Radiometalls bei Simulation der physiologischen Verhältnisse, das heißt

bei *nachträglicher* Zugabe des Chelatbildners zu einer Radiometalllösung, die einen endogenen Liganden bereits enthält, wesentlich geringer als bei den anderen in Abbildung 1 angeführten Versuchsanordnungen. Wie bereits erwähnt, scheint die Art des Liganden hierbei von ausschlaggebender Bedeutung zu sein. Im Falle des Fe^{3+} beispielsweise sind dessen Komplexe mit Plasmaproteinen ausgesprochene Gleichgewichtskomplexe, und Fe^{3+} kann durch geeignete Chelatbildner vollständig mobilisiert werden [38]. Desgleichen läßt sich auch das durch die Proteinfraktion der Leberzelle gebundene Ce^{3+} durch DTPA in stärkerem Maße als aus der Ribonukleoproteidfraktion entfernen [39]. Diese unterschiedliche Mobilisierbarkeit bleibt auch, wie Abbildung 2 zeigt, im Falle von in vivo markierten Zellfraktionen erhalten.

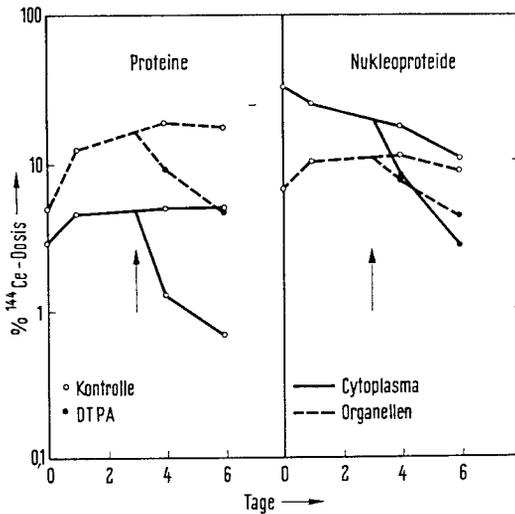


Abbildung 2

Wirkung einer einmaligen Na_3Ca -DTPA-Dosis ($250 \mu\text{M}$ pro Tier) auf den ^{144}Ce -Gehalt der Protein- und Nukleoproteidfraktion der Rattenleber [39]

Die Abhängigkeit der Chelateffektivität vom Zeitpunkt der Verabfolgung ist in besonders starkem Maße ausgeprägt, wenn es sich um die Mobilisation von Radiometallen handelt, die vom Knochengewebe retiniert werden. Im Falle von Radiostrontium geht die Wirksamkeit des BADÄ bereits innerhalb der ersten 24 Stunden praktisch vollständig verloren [21–23]. Das anfänglich noch reversibel durch heteroionischen Austausch an der Oberfläche der Apatitkristalle gebundene Radiostrontium wird offenbar durch Wirksamwerden physikochemischer Prozesse (Rekristallisation, intrakristalliner Austausch) sowie biologischer Vorgänge (Wachstum und Apposition neugebildeter Kno-

chensubstanz) sehr schnell dem Gleichgewicht entzogen und in eine für Chelatbildner grundsätzlich nicht mehr zugängliche Form übergeführt.

Die gleichen Überlegungen, wie sie vorhin für ausgesprochene Fremdmetalle entwickelt wurden, müssen natürlich in gleichem Maße auch für essentielle, das heißt für biologische Funktionen relevante Metallionen gelten. Ihre Homeostase und der «Schutz» metallkontrollierter biologischer Systeme kann nicht auf Gleichgewichtskomplexen beruhen, und bestimmte Metallionen müssen im Organismus vielmehr als robuste Assoziante vorliegen, da anderenfalls exogene Liganden vom Typ der ÄDTA und der DTPA zu einem sofortigen Zusammenbruch der Metallhomeostase führen und durch eine immens hohe Toxizität gekennzeichnet sein müßten. Dies ist jedoch nicht der Fall. Konzentrationen der $\text{Na}_3\text{Ca-DTPA}$ bis zu 0,01 M werden beispielsweise vom Säugtierorganismus gut vertragen und führen, wenn überhaupt, so nur zu einer geringfügig erhöhten Ausscheidung von Spurenmetallen [40, 41].

Wenn von einer geringen Toxizität der synthetischen Polyaminosäuren gesprochen wurde, so bedarf dies jedoch insofern einer gewissen Einschränkung, als bei einer über längere Zeit fortgesetzten Verabreichung höherer Dosen charakteristische Nierenschäden resultieren [8–11, 42]. Es liegt hier die (experimentell bis jetzt allerdings noch nicht verifizierte) Annahme nahe, daß es sich ursächlich um die Inaktivierung eines oder mehrerer metallkontrollierter renaler Enzyme handelt. Daß die toxischen Manifestationen sich nur auf die Nieren beschränken, ist nicht unerwartet: Da die wasserlöslichen Chelatanionen nicht in der Lage sind, Zellmembranen in nennenswertem Maße zu permeieren, verteilen sie sich fast ausschließlich im extrazellulären Raum [35]. In den Nieren dagegen sind wegen der tubulären Rückresorption von Wasser und des dabei resultierenden starken Konzentrationsgradienten eine Anreicherung des Chelatbildners auch im intrazellulären Raum und damit auch eine Mobilisierung essentieller Metallionen möglich.

Zugunsten der Arbeitshypothese, daß die Toxizität nicht durch das Chelation als solches, sondern durch den Austausch des Ca gegen essentielle Metallionen hervorgerufen wird, läßt sich anführen, daß einige Metallchelate [Zn(II) - und Co(II)-DTPA], die stabiler als Ca(II)-DTPA sind, eine um mindestens eine Größenordnung reduzierte Toxizität zeigen [42]. Interessanterweise ist die Dekorporationseffektivität der weniger toxischen DTPA-Chelate gegenüber Ca(II)-DTPA nur unwesentlich gesenkt: Abbildung 3 zeigt, in welchem Maße Radiocer durch eine dreimalige Verabreichung der Chelate aus den einzelnen Organen mobilisiert wird. Ihre Wirksamkeit kann befriedigend durch gemeinsame Dosis-Effekt-Kurven wiedergegeben werden, wenn die Dosen der Zn(II)-DTPA und der Co(II)-DTPA durch die in Tabelle 2 zusammengestellten und auffallend niedrigen Dosisreduktionsfaktoren dividiert werden. Erweitert man

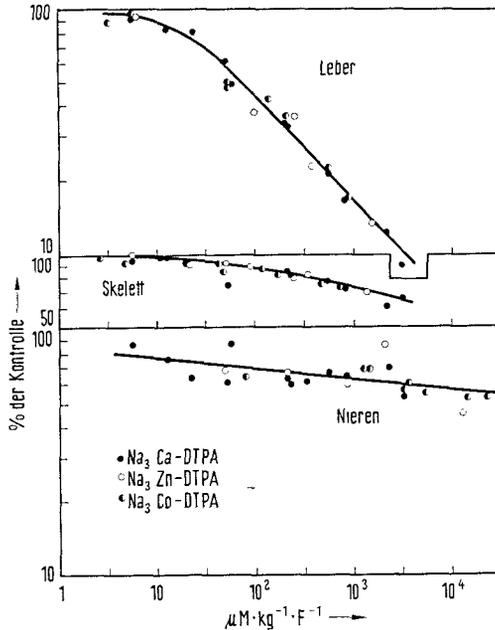


Abbildung 3

Wirkung verschiedener DTPA-Chelate, am 2., 5. und 8. Tag verabreicht, auf den ^{144}Ce -Gehalt von Rattenorganen [43]. Die angegebenen Einzeldosen sind durch die in Tabelle 2 zusammengestellten Dosisreduktionsfaktoren F dividiert

die semiquantitative Formulierung (1) durch Einsetzen analoger Summanden in den Nenner des Ausdrucks, das heißt $K_{\text{ZnL}}^{\text{Zn}} \cdot (\text{Zn})$ bzw. $K_{\text{CoL}}^{\text{Co}} \cdot (\text{Co})$, so wäre eine stärkere Effektivitätsabnahme nur dann zu erwarten, wenn (Zn) oder (Co) so hohe Werte erreichen, daß $\alpha + K_{\text{CaL}}^{\text{Ca}} \cdot (\text{Ca})$ als additive Glieder vernachlässigbar werden. Dies scheint im Hinblick auf obige Versuchsergebnisse nicht der Fall zu sein. Der therapeutische Index, definiert als das Verhältnis der toxischen zur therapeutischen Dosis, ist somit im Falle der Zn(II)-DTPA und der Co(II)-DTPA gegenüber der bisher Verwendung findenden Ca(II)-DTPA eindeutig erhöht. Die sich aus dieser Feststellung ergebenden praktischen Konsequenzen liegen auf der Hand; allerdings werden erst noch detailliertere Tierversuche durchzuführen sein, ehe die therapeutische Anwendung besagter Chelate auch beim Menschen empfohlen werden darf.

Der vorliegende Abriß versuchte, den wesentlicheren Entwicklungstrend einer relativ jungen Arbeitsrichtung darzustellen, und wies auf einige neuere Ergebnisse hin, die unseres Erachtens sowohl theoretisch als auch praktisch interessante Ansatzpunkte für weitere Untersuchungen geben. Andere Aspekte

Tabelle 2

Dosisreduktionsfaktoren F (in Klammern die 95%-Mutungsgrenzen) für das in Abbildung 3 wiedergegebene Material. F gibt an, wievielfach größer die Effektivität von Ca(II)-DTPA als von Zn(II)-DTPA und Co(II)-DTPA ist

Chelat	Leber	Skelett	Nieren
Ca(II)-DTPA	1	1	1
Zn(II)-DTPA	2,04 (1,40-2,96)	2,28 (1,20-4,37)	0,24 (0,03-2,81)
Co(II)-DTPA	4,10 (2,98-5,00)	4,65 (2,41-8,98)	0,15 (0,02-1,59)

mehr praktisch-medizinischer Art, wie beispielsweise die Ausarbeitung klarer Richtlinien für Indikationen und Durchführung einer Chelattherapie, konnten in dieser Übersicht, in der es uns in erster Linie darauf ankam, den kaum zu überschätzenden Beitrag der modernen Koordinationschemie für eine bestimmte biologische Fragestellung herauszustellen, naturgemäß nicht berücksichtigt werden.

LITERATUR

- [1] S. S. KETY, *J. biol. Chem.* 142, 181 (1942).
- [2] S. S. KETY und T. V. LETONOFF, *Amer. J. med. Sci.* 205, 406 (1943).
- [3] G. SCHWARZENBACH und H. ACKERMANN, *Helv. chim. Acta* 30, 1798 (1947).
- [4] A. POPOVICI, C. F. GESCHICKTER, A. REINOVSKY und M. RUBIN, *Proc. Soc. exp. Biol. [N.Y.]* 74, 415 (1950).
- [5] A. CATSCH, H. E. PANY und I. P. TREGUBENKO (Fond. Ural. Filial. Akad. Nauk, Swerdlowsk 1951).
- [6] E. L. BELKNAP, *Industr. Med. Surg.* 21, 305 (1952).
- [7] S. P. BESSMANN, H. RIED und M. RUBIN, *Med. Ann. Distr. Columbia* 21, 312 (1952).
- [8] H. FOREMAN, C. FINNEGAN und C. C. LUSHBAUGH, *J. Amer. med. Ass.* 160, 1042 (1956).
- [9] S. MOESCHLIN, *Schweiz. med. Wschr.* 87, 1091 (1957).
- [10] M. D. REUBER und J. E. BRADLEY, *J. Amer. med. Ass.* 174, 263 (1960).
- [11] H. G. BRUGSCH, *Arch. industr. Health* 20, 285 (1959).
- [12] H.-J. HELLER und A. CATSCH, *Strahlentherapie* 109, 464 (1959).
- [13] H.-J. HELLER, in: *Diagnosis and Treatment of Radioactive Poisoning* (IAEA, Wien 1963), p. 347.
- [14] J. SCHUBERT, *Ann. Rev. nucl. Sci.* 5, 369 (1955).
- [15] G. SCHWARZENBACH, H. SENN und G. ANDEREGG, *Helv. chim. Acta* 40, 1886 (1957).
- [16] G. ANDEREGG, P. NÄGELI, F. MÜLLER und G. SCHWARZENBACH, *Helv. chim. Acta* 42, 827 (1959).
- [17] J. L. FAHEY, C. E. RATH, J. V. PRINCIOTTO und M. RUBIN, *J. Lab. clin. Med.* 57, 436 (1961).
- [18] W. D. NORWOOD, *J. occ. Med.* 2, 371 (1960).
- [19] W. D. NORWOOD, *J. occ. Med.* 4, 130 (1962).
- [20] J. LAFUMA, in: *Diagnosis and Treatment of Radioactive Poisoning* (IAEA, Wien 1963), p. 381.
- [21] A. CATSCH und H. MELCHINGER, *Strahlentherapie* 108, 63 (1959).
- [22] A. CATSCH, *Int. J. Rad. Biol.* 4, 75 (1961).

- [23] A. CATSCH, *Atomkernenergie* 7, 65 (1962).
- [24] G. SCHWARZENBACH, G. ANDEREGG, W. SCHNEIDER und H. SENN, *Helv. chim. Acta* 38, 1147 (1955).
- [25] A. CATSCH und D. SCHINDEWOLF-JORDAN, *Experientia* 17, 205 (1961).
- [26] A. CATSCH und D. SCHINDEWOLF-JORDAN, *Nature [Lond.]* 191, 715 (1961).
- [27] V. H. SMITH, *Nature [Lond.]* 181, 1792 (1958).
- [28] D. M. TAYLOR und F. D. SOWBY, *Phys. Med. Biol.* 7, 83 (1962).
- [29] V. H. SMITH, *HW-7600*, 143 (1963).
- [30] A. CATSCH und G. P. TOCCHINI-VALENTINI, *Strahlentherapie* 116, 426 (1961).
- [31] A. CATSCH, *Arzneim.Forsch.* 12, 924 (1962).
- [32] V. NIGROVIĆ, *Arzneim.Forsch.* 13, 787 (1963).
- [33] D. SEIDEL, A. CATSCH und K.-H. SCHWEER, *Strahlentherapie* 122, 595 (1963).
- [34] D. KH. LÊ, *Nature [Lond.]* (im Druck).
- [35] H. FOREMAN, *Metal-Binding in Medicine* (J. B. Lippincott, Philadelphia und Montreal 1960), p. 160.
- [36] W. STRICKS und I. M. KOLTHOFF, *J. Amer. chem. Ass.* 75, 5673 (1953).
- [37] B. DAVIES, P. SALTMAN und S. BENSON, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 8, 56 (1962).
- [38] F. CLETON, A. TURNBULL und C. A. FINCH, *J. clin. Invest.* 42, 327 (1963).
- [39] M. HANSMANN, P. F. PERITI, W. HÜLSEN und A. CATSCH (in Vorbereitung).
- [40] S. TARUI, *Med. J. Osaka Univ.* 10, 499 (1960).
- [41] H. M. PERRY und E. F. PERRY, *J. clin. Invest.* 38, 1452 (1959).
- [42] A. CATSCH, *Arch. exp. Path. Pharm.* 246, 316 (1964).
- [43] A. CATSCH, D. KH. LÊ und D. CHAMBAULT (in Vorbereitung).