

KFK-326

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM  
KARLSRUHE**

März 1965

**Gesellschaft für Kernforschung m. b. H.**      KFK 326  
Zentralbücherei

Institut für Strahlenbiologie  
Schule für Kerntechnik

20. Aug. 1965

Das metabolische Verhalten von Radiocer in der Leberzelle

M. Hansmann, P. F. Periti, W. Hülsen, A. Catsch



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

Internationale Monatsschrift für angewandte Atomenergie in Industrie, Landwirtschaft, Naturwissenschaften und Medizin unter besonderer Berücksichtigung der Medizinischen Strahlenbiologie sowie des Strahlenschutzes

Hauptschriftleiter: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. E. H. Graul, Marburg/L., Robert-Koch-Str. 8a · Verlag G. Braun, Karlsruhe, Karl-Friedrich-Str. 14—18

---

## Das metabolische Verhalten von Radiocer in der Leberzelle

Von M. Hansmann, P. F. Periti, W. Hülsen und A. Catsch

Aus dem Institut für Strahlenbiologie und aus der Schule für Kerntechnik, Kernforschungszentrum Karlsruhe

### Einleitung

Die vorliegende Arbeit stellt sich die Aufgabe, Daten über die Bindung von Radiocer durch chemisch definierte Fraktionen der Leberzelle zu gewinnen; sie schließt sich an eine frühere Untersuchung [1] an, die sich mit der Verteilung von Radiocer über Cytoplasma und celluläre Organellen befaßte. Daß  $Ce^{3+}$  und die Ionen anderer Lanthaniden in vitro mit Aminosäuren, Nukleinsäuren und Proteinen Koordinationsverbindungen eingehen, ist zwar bekannt (vgl. Zusammenfassung

bei [2]), doch sagen diese Befunde natürlich noch nichts darüber aus, welche Liganden für die Bindung in vivo verantwortlich sind. Snyder, Cress und Kyker [3] wiesen den überwiegenden Teil von  $^{144}Ce$  in der in Trichloressigsäure löslichen Fraktion eines Leberhomogenats nach, während die Lipide und die durch Trichloressigsäure gefällte Fraktion von Aktivität frei blieben; die Autoren weisen jedoch selbst auf die Möglichkeit hin, daß eine eventuell vorliegende Bindung des  $^{144}Ce$  durch Proteine bei niedrigen pH-Werten aufgelöst werden könnte.

Mit dem letzten Hinweis wird ein methodisch wichtiger Punkt berührt: Bei der Darstellung der subcellulären Fraktionen dürfen nur solche Verfahren herangezogen werden, welche die Gewähr dafür bieten, daß sie das Verteilungsmuster des Radiocer nicht wesentlich beeinflussen. Durch diese Forderung werden verschiedene Methoden von vornherein ausgeschlossen, die zwar zu relativ homogenen und wohldefinierten Fraktionen, aber wegen nicht neutraler pH-Werte oder wegen Verwendung von Materialien und Chemikalien mit adsorbierenden bzw. komplexierenden Eigenschaften zu methodisch bedingten Artefakten bezüglich der Radiocer-Verteilung führen würden. Der von uns eingeschlagene Weg ist von solchen Fehlermöglichkeiten weitgehend frei, weist aber dafür den Nachteil auf, daß die resultierenden Fraktionen zum Teil heterogen und nur angereichert sind.

**Material und Methodik**

Als Versuchstiere dienten 7 bis 11 Wochen alte und im Mittel 163 g schwere Rattenweibchen des Heiligenberg-Inzuchtstammes, denen ca. 5 µCi <sup>144</sup>CeCl<sub>3</sub> (trägerfrei, pH ≈ 3) in die Schwanzvene injiziert wurden. Zu verschiedenen Zeitpunkten (2,4 Stunden, 1, 4, 6, 16 und 64 Tage) wurde die Leber in situ bis zur vollständigen Blutleere durchspült und das Homogenat in 0,25 M Rohruckerlösung nach Schneider [4] in Zellkerne (K), Mitochondrien (Mt), Mikrosomen (Ms) und Cytoplasma (C) getrennt. Aus jeder dieser Fraktionen wurden die Lipide (L) mit Äther im Rückflußkühler extrahiert, und der lipidfreie Rückstand nach Kay, Simmons und Dounce [5] in eine nukleoproteidreiche (N) und eine proteinreiche (P) Fraktion getrennt. Die Absorptionskurven beider Fraktionen ergaben einen reprodu-

zierbaren Reinheitsgrad, während der letzte, d. h. nach Fällung der N erhaltene Überstand (Ü) frei von N und P war.

Die <sup>144</sup>Ce-<sup>144</sup>Pr-Aktivität wurde mit Hilfe eines Fensterzählrohrs in aliquoten Teilen des Gesamthomogenats, der C-, Ms-, Mt- und K-Fraktionen sowie der ent-

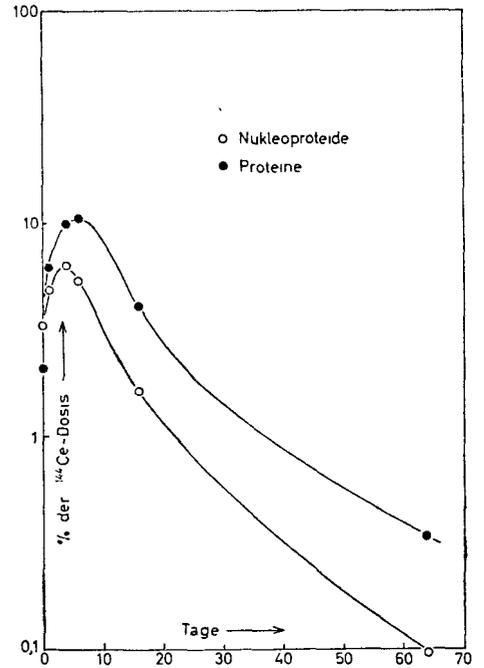


Abbildung 2. <sup>144</sup>Ce-Gehalt in den Mitochondrien

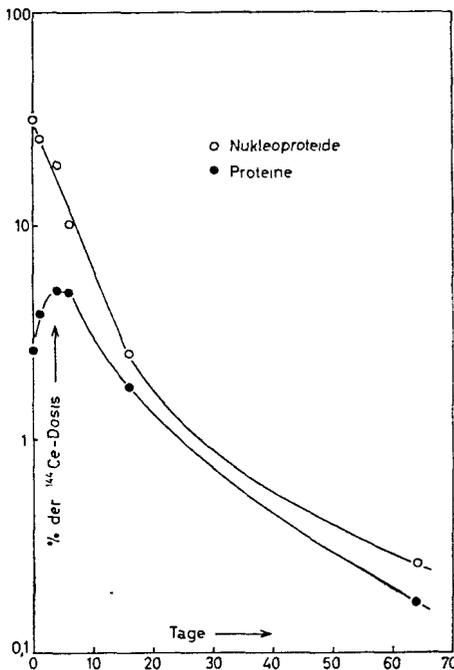


Abbildung 1. <sup>144</sup>Ce-Gehalt im Cytoplasma. Jeder Punkt ist der Mittelwert von 5 bis 7 Tieren

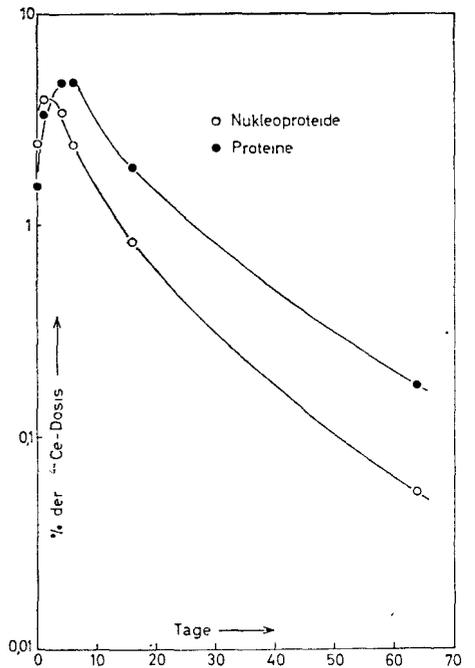


Abbildung 3. <sup>144</sup>Ce-Gehalt in den Mikrosomen

sprechenden N-, P-, L- und Ü-Fractionen bestimmt, auf die gesamte Leber umgerechnet und in % der injizierten  $^{144}\text{Ce}$ -Menge ausgedrückt. Etwaigen  $^{144}\text{Ce}$ -Verlusten im Laufe der Aufarbeitung des Homogenats, die maximal 5 bis 10% betragen, wurde durch entsprechende Korrekturen Rechnung getragen.

Bei dem in den in vitro-Versuchen verwendeten bzw. intraperitoneal injizierten Chelatbildner handelt es sich um die Diäthylentriaminpentaessigsäure<sup>1</sup> ( $\text{Na}_3\text{Ca-DTPA} \cdot 4\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ ).

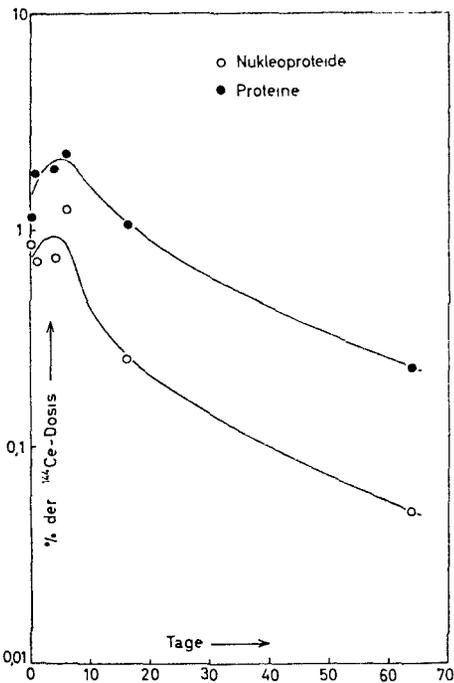


Abbildung 4.  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt in den Kernen

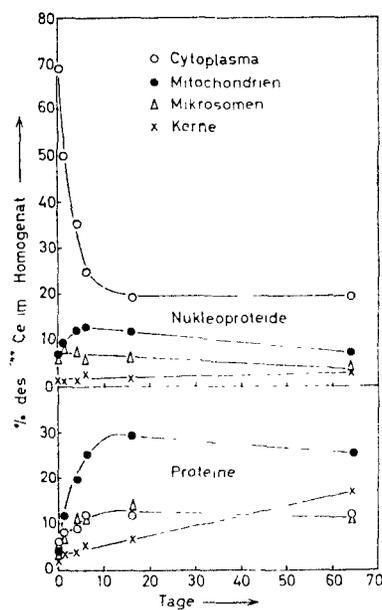


Abbildung 5. Relativer  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der subcellulären Fraktionen

## Ergebnisse

Die Abbildungen 1 bis 4 geben den  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der N- und P-Fractionen im Cytoplasma und in den Organellen wieder; die L- und Ü-Fractionen waren zu allen Zeitpunkten frei von Aktivität. Nur in der C-N-Fraktion ist der maximale  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt bereits nach 2,4 Stunden erreicht. In allen anderen Fraktionen nimmt die Retention dagegen bis zum 4. bis 6. Tag mit einer Halbwertszeit von ca. 1 Tag zu. Die danach einsetzende Abnahme erfolgt bei den N-Fractionen mit einer Halbwertszeit von 6 bis 7 Tagen, bei den P-Fractionen mit 7 bis 8 Tagen. Die zu späteren Zeitpunkten zu beobachtende Abweichung von einer einfach-exponentiellen Funktion (im Sinne einer verlangsamteten Ausscheidung) ist statistisch signifikant. Die unterschiedliche Kinetik der C-, K-, Mt-, Ms- und N-, P-Fractionen wird besonders deutlich, wenn die Leber als gewissermaßen „geschlossenes“ System aufgefaßt, d. h. die  $^{144}\text{Ce}$ -Aktivität in % der zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Leber vorhandenen  $^{144}\text{Ce}$ -Menge ausgedrückt wird (Abbildung 5). Die im Vergleich zu den N langsamere  $^{144}\text{Ce}$ -Ausscheidung aus den P kommt auch bei den  $^{144}\text{Ce}$ -Konzentrationen, d. h. den auf 1 g Trockengewicht bezogenen Werten, zum Ausdruck: Während zu früheren Zeitpunkten die Konzentration der N die der P erheblich übertrifft, wird dieser Unterschied mit fortschreitender Zeit schwächer oder aufgehoben (Abbildung 6).

Abbildung 7 gibt die Ergebnisse eines Versuchs wieder, in dem  $250\ \mu\text{M}$  DTPA 72 Stunden nach Injektion von  $^{144}\text{Ce}$  verabfolgt wurden und die  $^{144}\text{Ce}$ -Verteilung 24 bzw. 72 Stunden später, d. h. am 4. und 6. Tag nach  $^{144}\text{Ce}$ -Injektion, bestimmt wurde. Die durch den Chelatbildner hervorgerufene Intensivierung der  $^{144}\text{Ce}$ -Ausscheidung ist im Cytoplasma stärker ausgeprägt als in den Organellen und in den P stärker als in den N, wobei alle Unterschiede volle statistische Signifikanz erreichen. Hervorzuheben ist schließlich die relativ lange andauernde Wirkung der einmaligen DTPA-Dosis, indem der maximale Mobilisierungseffekt nach 24 Stunden offenbar noch nicht erreicht ist.

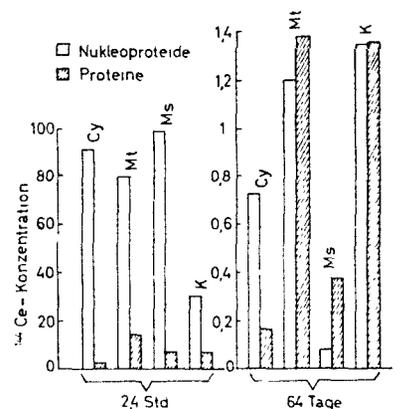


Abbildung 6.  $^{144}\text{Ce}$ -Konzentration der subcellulären Fraktionen

<sup>1</sup> Die Substanz wurde uns freundlicherweise von der J. R. Geigy AG., Basel, zur Verfügung gestellt.

Tabelle 1. Vergleich der in vitro- und in vivo-Verteilung von  $^{144}\text{Ce}$  über die cellulären Fraktionen

Stunden	Fraktion	% der Homogenataktivität	
		in vitro	in vivo
2,4	C	78,5	75,2
	Mt	10,4	12,0
	Ms	5,9	8,7
	K	5,2	4,1
24	C	92,0	58,8
	Mt	2,2	21,4
	Ms	4,7	14,7
	K	1,1	5,1

Wird  $^{144}\text{Ce}$  in vitro zu einem Leberhomogenat gegeben, so resultiert — wenn mit der Aufarbeitung des Homogenats nach 2,4 Stunden begonnen wird — ein Verteilungsmuster, das mit dem in vivo zum gleichen Zeitpunkt beobachteten praktisch identisch ist (Tabelle 1). Diese Verteilung bleibt — nunmehr im Gegensatz zu den Verhältnissen in vivo — erhalten, wenn die Aufarbeitung erst nach 24 Stunden erfolgt. Der zuletzt erwähnte Befund ist allerdings insofern nur mit Vorbehalt zu verwerthen, als die längere „Inkubation“ die Organellen schädigt, was eine einwandfreie Trennung der K, Mt, Ms und C unmöglich macht.

Nachdem orientierende Versuche gezeigt hatten, daß  $^{144}\text{Ce}$  in vitro durch kommerzielle Hefe-RNS, Kalbs-thymus-DNS und Humanalbumin quantitativ gebunden wird und daß  $\geq 10^{-5}$  M DTPA diese Bindung vollständig verhindert, wurden analoge Versuche in vitro mit aus Leberhomogenat gewonnenen N- bzw. P-Fractionen des Cytoplasmas und der (jetzt nicht getrennten) Organellen durchgeführt, und zwar in folgenden Varianten, welche die Reihenfolge, in der  $^{144}\text{Ce}$ , DTPA und die jeweilige Fraktion (F) in Lösung gebracht wurden, betrifft:

- $F \rightarrow [^{144}\text{Ce} + \text{DTPA}]$
- $^{144}\text{Ce} \rightarrow [\text{DTPA} + F]$
- $\text{DTPA} \rightarrow [^{144}\text{Ce} + F]$ .

Die übrigen Versuchsbedingungen: 10 ml, 10 mg F,  $10^{-6}$  bis  $10^{-2}$  M DTPA, pH 7,4 (0,01 M Michealis-Puffer). Fällung der N bzw. P nach 30 Minuten durch 95% Äthanol. Eine Mitfällung der DTPA wurde in entsprechenden Kontrollen nicht beobachtet.

Die in den Abbildungen 8 und 9 wiedergegebenen Ergebnisse sind trotz der nicht sehr großen Versuchsgenauigkeit eindeutig: Bei den P-Fractionen nimmt die  $^{144}\text{Ce}$ -Bindung mit wachsender DTPA-Konzentration nach Überschreitung eines Schwellenwertes von  $\approx 10^{-6}$  steil ab, und zwar unabhängig von der Versuchsvariante. Im Falle der N-Fractionen dagegen liegt bei nachträglicher DTPA-Zugabe (Variante c) eine weniger steile und nichtlineare Konzentrationsabhängigkeit vor.

In einer weiteren Versuchsreihe wurden je 2 Ratten mit  $^{144}\text{Ce}$  injiziert, nach 2 Stunden, 4 bzw. 16 Tagen die Lebern entnommen, Cytoplasma und Organellen in N und P getrennt und die Mobilisierbarkeit des  $^{144}\text{Ce}$  durch ver-

schiedene DTPA-Konzentrationen analog dem im vorangehenden Abschnitt beschriebenen Vorgang bestimmt. In diesem Fall zeigten nicht nur die N-, sondern auch die P-Fractionen eine nur schwach ausgeprägte und nichtlineare Konzentrationsabhängigkeit. Die Art der Kurven legt die Annahme nahe, daß ein bestimmter Bruchteil des  $^{144}\text{Ce}$  in einer selbst durch die höchste DTPA-Konzentration nichtmobilisierbaren Form vorliegt, während die restliche Komponente eine mit den bei den Varianten a) und b) (vgl. Abbildungen 8 und 9)

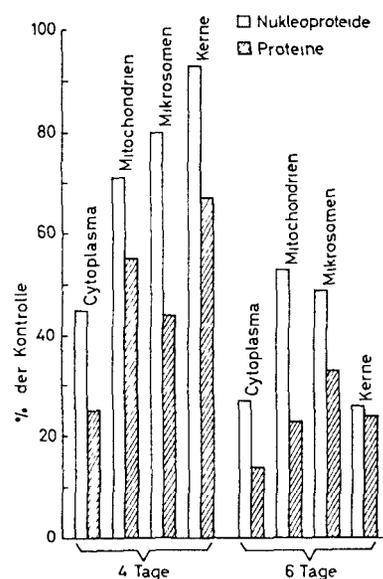


Abbildung 7. Einfluß von DTPA auf die Verteilung von  $^{144}\text{Ce}$ . Der  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt ist in % des  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalts von unbehandelten Kontrolltieren ausgedrückt. Je 4 Tiere. Weitere Erklärung s. Text

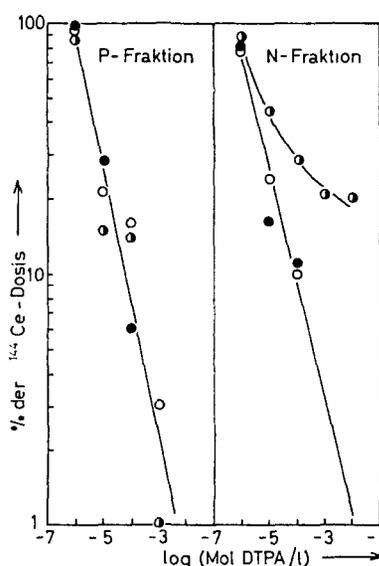


Abbildung 8.  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Cytoplasmafraktionen in Abhängigkeit von der DTPA-Konzentration. Variante a) (●), b) (○), c) (◐). Weitere Erklärung s. Text

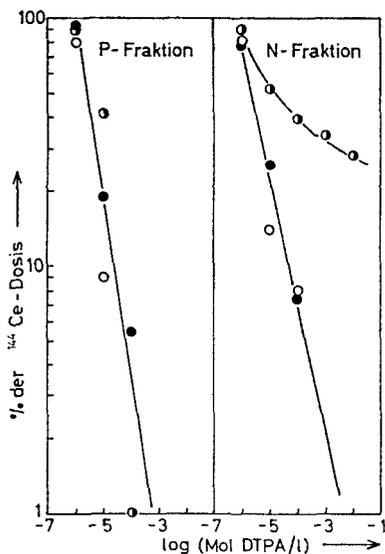


Abbildung 9.  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Organellen in Abhängigkeit von der DTPA-Konzentration. Symbole s. Abb. 8

identische Konzentrationsabhängigkeit der Mobilisierbarkeit aufweist. Die bei einer gegebenen DTPA-Konzentration  $K$  durch die celluläre Fraktion gebundene  $^{144}\text{Ce}$ -Menge sollte somit durch

$$R_K = a 10^{-\lambda \log K} + 1 - a \quad (1)$$

bestimmt sein. Setzt man für  $\lambda$  den aus den linearen Kurven der Abbildungen 8 und 9 berechneten Wert ein und nimmt als Schwellenwertkonzentration  $8 \cdot 10^{-6}\text{M}$  DTPA an, so erhält man für die nichtmobilisierbare  $^{144}\text{Ce}$ -Fraktion, d. h.  $1 - a$ , die in Abbildung 10 wiedergegebenen Werte. Sie zeigen, daß die Unterschiede zwischen Cytoplasma und Organellen sowie zwischen N und P für alle Zeitpunkte erhalten bleiben.

Ein Versuch, bei dem  $250 \mu\text{M}$  DTPA am 3. Tag injiziert wurden, die Tiere 24 Stunden danach getötet und die nichtmobilisierbaren Fraktionen in analoger Weise bestimmt wurden, ergab die gleichen Werte wie bei den nicht mit DTPA behandelten Tieren.

## Diskussion

Die ausgeprägte Zeitabhängigkeit des Verteilungsmusters von  $^{144}\text{Ce}$  sowie seine Ausscheidung mit der Galle [6] erlauben es, die Annahme auszuschließen, daß es sich bei dem in den subcellulären Fraktionen nachgewiesenen  $^{144}\text{Ce}$  um einen methodisch bedingten Artefakt handelt. Das würde bedeuten, daß bei einer Bindung des  $^{144}\text{Ce}$  an oder durch die Zellmembran, wie sie beispielsweise von Rothstein und Hayes [7] für andere Metallionen nachgewiesen wurde, erst die Zerstörung der Zelle die Voraussetzung für die Reaktion des  $^{144}\text{Ce}$  mit intracellulären Akzeptorgruppen schaffen würde.

Weiterhin kann gefragt werden, ob es sich bei dem Nachweis von  $^{144}\text{Ce}$  in den gefällten N und P nicht um eine einfache Copräzipitation des trägerfreien Radio-

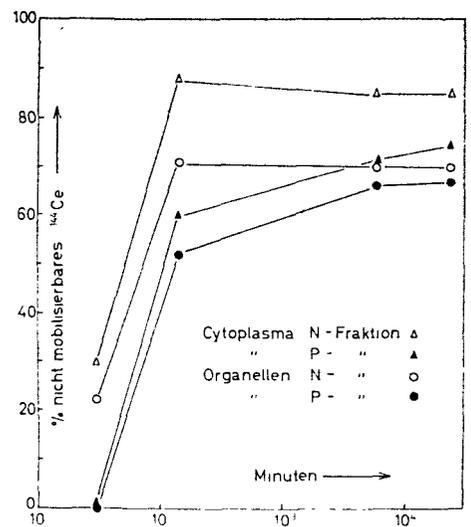


Abbildung 10. Größe der nichtmobilisierbaren  $^{144}\text{Ce}$ -Fraktion zu verschiedenen Zeitpunkten. Die Werte für den frühesten Zeitpunkt sind dem Versuch in Abbildungen 8 und 9 entnommen

nuklids handelt. Dieser Einwand kann jedoch entkräftet werden: Nicht nur, daß die ausgeprägte Affinität des  $\text{Ce}^{3+}$  zu den in Frage stehenden endogenen Liganden unter anderen und einen Radiokolloideffekt ausschließenden Bedingungen bereits nachgewiesen wurde (vgl. hierzu [2]), sondern auch weil in unseren in vitro-Versuchen eine  $10^{-6}\text{M}$  DTPA-Konzentration, bei der die überwiegende  $^{144}\text{Ce}$ -Menge sich im N- bzw. P-Präzipitat befindet, eine einfache Copräzipitation mit Sicherheit verhindern sollte.

Da unsere N- und P-Fractionen zugegebenermaßen nur angereichert sind, stellt sich schließlich die Frage, ob die Bindung des  $^{144}\text{Ce}$  durch die P-Fraktion nicht durch die Verunreinigung mit Nukleinsäuren bzw. die Bindung durch die N-Fraktion durch die Verunreinigung an nichtkonjugierten Proteinen bedingt ist. Die unterschiedlichen  $^{144}\text{Ce}$ -Konzentrationen sowie die Unterschiede in der Kinetik und der Ansprechbarkeit der N- und P-Fractionen auf DTPA erlauben jedoch, diese Annahme auszuschließen.

Die von uns festgestellte Verteilung von  $^{144}\text{Ce}$  über C, Mt, Ms und K bestätigt im wesentlichen die Befunde von Catsch, Immel-Teller und Schindewolf-Jordan [1]; die bestehenden Abweichungen dürften durch methodische Unterschiede bedingt sein.

Die Art der Zeitabhängigkeit der subcellulären  $^{144}\text{Ce}$ -Verteilung (Abbildungen 1 bis 4) legt es nahe, die Leberzelle formal als ein System von Kompartimenten aufzufassen, bei denen die cytoplasmatischen N das zentrale und allen anderen Fraktionen vorgeschaltete Kompartiment darstellen. Die mathematische Analyse durch Periti und Hansmann [8] ergab eine befriedigende Übereinstimmung zwischen dem formalen Modell und den experimentellen Befunden.

Die in allen Fraktionen bereits nach 2,4 Stunden relativ hohen  $^{144}\text{Ce}$ -Konzentrationen sowie die Identität dieser

Verteilung mit der in vitro (Tabelle 1) sprechen dafür, daß es sich um einen im wesentlichen durch Diffusion und Komplexgleichgewichte kontrollierten Prozess handelt. Würde es sich bei den endogenen  $^{144}\text{Ce}$ -Assoziaten um sog. Gleichgewichtskomplexe handeln, d. h. um Koordinationsverbindungen, die sich mit einer nicht meßbar schnellen Geschwindigkeit bilden und zerfallen, so sollte das Verteilungsmuster zeitunabhängig bleiben, was jedoch tatsächlich nicht der Fall ist. Dieser Sachverhalt sowie der überaus stark ausgeprägte Verlust der Mobilisierbarkeit (vgl. Abbildungen 8 bis 10) führen zu der Folgerung, daß das  $^{144}\text{Ce}$  dem komplexchemischen Gleichgewicht entzogen ist.

Die Existenz von sehr träge zerfallenden und austauschenden Komplexen ist bekannt; man bezeichnet solche Koordinationsverbindungen als robust [9]. Die Bildung robuster Komplexe ist charakteristisch für die 3-wertigen Ionen der Übergangsmetalle und die Ionen der Platingruppe und konnte neuerdings auch für biologische Systeme wie  $\text{Fe}^{3+}$ -Transferrin [10] und  $\text{Ru}^{3+}$ -Plasmaproteine [11] nachgewiesen werden. Es ist jedoch nicht unbegründet anzunehmen, daß auch andere als die oben angeführten Metallionen bei bestimmten, die sterische Konfiguration des Liganden betreffenden Voraussetzungen sich robust verhaltende Komplexe vom Einschlußtyp bilden können. Von Heller [12] beispielsweise wurde darauf hingewiesen, daß die Struktur der Nucleinsäuren und der Polypeptide in besonderem Maße für die Bildung robuster Metallkomplexe prädestiniert zu sein scheint.

Es erscheint somit nach dem Gesagten die Annahme einleuchtend, daß das  $^{144}\text{Ce}$  in der Zelle in einer robust gebundenen Form vorliegt und daß sein Transfer zwischen den intracellulären Kompartimenten durch den Turnover und die Transformationen der biologischen „Vehikel“-moleküle bestimmt wird. Im Hinblick auf die Heterogenität unserer Fraktionen sind jedoch Spekulationen über die Art der beteiligten Moleküle bzw. der metabolischen Prozesse zur Zeit weder möglich noch sinnvoll.

Die zu späteren Zeitpunkten verlangsamte  $^{144}\text{Ce}$ -Ausscheidung (vgl. Abbildungen 1 bis 4) sollte auf die Ablagerung eines kleineren Bruchteils des  $^{144}\text{Ce}$  in zumindest einem Kompartiment der Leber zurückzuführen sein, das durch eine längere Verweilzeit charakterisiert ist. Dieses hypothetische Kompartiment kann mit keiner unserer Zellfraktionen identisch sein, da sowohl die N- als auch P-Fraktionen die besagte Ausscheidungsverlangsamung aufweisen. Plausibel dagegen ist eine Erklärung, die davon auszugehen hätte, daß kolloidales oder isotopisch verdünntes  $^{144}\text{Ce}$  von den Kupferschen Zellen über längere Zeit gespeichert wird [13, 14]. Da aber auch trägerfreies und in ionogener Form zugeführtes  $^{144}\text{Ce}$  sich zu einem Teil im Organismus als Radiokolloid verhält [15], liegt es nahe, die „langsame“ Komponente einer kolloidalen und durch das RES zurückgehaltenen  $^{144}\text{Ce}$ -Fraktion zuzuordnen.

Vergleicht man die Ergebnisse des DTPA-Versuchs (Abbildung 7) mit denen von Catsch, Immel-Teller und Schindewolf-Jordan [1], so besteht eine gute Übereinstimmung, was die Größe des Dekorations-

effektes sowie den Umstand betrifft, daß die Wirksamkeit der DTPA nach 24 Stunden noch nicht erschöpft ist. Ein Widerspruch liegt dagegen in folgender Beziehung vor: Während wir eine im Vergleich zu den Organellen stärkere Verarmung des Cytoplasmas finden, zeigten die Versuche von Catsch et al. eine relativ stärkere Mobilisation des  $^{144}\text{Ce}$  aus den Organellen. Der Einfluß der DTPA auf das von den Organellen retinierte  $^{144}\text{Ce}$  muß zweifacher Art sein: Erstens handelt es sich um die direkte Entfernung einer bestimmten  $^{144}\text{Ce}$ -Menge. Dazu tritt aber noch ein vermindertes „Angebot“, da ja auch der  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt des Cytoplasmas und damit der Transfer in die Organellen reduziert werden. Während DTPA von Catsch et al. nach 24 Stunden injiziert wurde, d. h. zu einem Zeitpunkt, zu dem der zuletzt erwähnte Wirkungsmechanismus in stärkerem Maße zum Gesamteffekt in den Organellen als bei späterer Verabfolgung beitragen sollte, erfolgte in unseren Versuchen die DTPA-Verabreichung erst nach 72 Stunden. Dies dürfte auch die in Frage stehende Diskrepanz erklären.

Die in Abbildung 10 zusammengestellten in vitro-Ergebnisse zeigten durchgehend, daß  $^{144}\text{Ce}$  durch DTPA aus den P in stärkerem Maße als aus den N mobilisiert wird; dies bestätigt sich auch für den in vivo-Versuch (Abbildung 7). Auffallend ist allerdings, daß die DTPA-Wirksamkeit in vivo erheblich größer als in vitro ist. Dieser, auf den ersten Blick vielleicht paradox erscheinende Befund wird verständlich, wenn man ihn in Zusammenhang mit der bereits erwähnten Tatsache sieht, daß der maximale DTPA-Effekt offenbar erst nach 72 Stunden erreicht wird. Die relativ lange dauernde Wirksamkeit der DTPA, auf die auch von Catsch [16] hingewiesen wurde, ist dadurch bedingt, daß ein kleinerer Bruchteil der DTPA-Dosis eine längere Verweilzeit im Organismus aufweist. Setzt man weiterhin voraus, daß das durch bestimmte celluläre Liganden an sich robust gebundene  $^{144}\text{Ce}$  im Laufe des Metabolismus derselben kurzfristig wieder mobilisierbar wird, so sollte tatsächlich ein größerer DTPA-Effekt erwartet werden als in vitro. In die gleiche Richtung weist auch der Versuch, der 24 Stunden nach DTPA-Verabfolgung das gleiche Verhältnis von nichtmobilisierbarem zu mobilisierbarem  $^{144}\text{Ce}$  wie bei unbehandelten Kontrolltieren ergab.

Wir sind uns dessen bewußt, daß die in den vorangehenden Abschnitten entwickelten Vorstellungen zwar die experimentellen Befunde befriedigend erklären, jedoch zum Teil stark hypothetisch sind. Eine Fortführung der Untersuchungen, insbesondere mit homogenen und definierten Zellfraktionen, erscheint geboten.

#### Literatur

- [1] Catsch A., Immel-Teller H. und Schindewolf-Jordan D.: Z. Naturforsch. 16b, 181 (1961)
- [2] Kyker G. C.: in „Mineral Metabolism“, Academic Press, New York und London 1962, Vol. 2/B, S. 499
- [3] Snyder F., Cress E. A. und Kyker G. C.: J. Lipid Res. 1, 125 (1959)
- [4] Schneider W.: J. biol. Chem. 176, 259 (1948)
- [5] Kay E. R. M., Simmons N. S. und Dounce A. L.: J. Amer. Chem. Soc. 74, 1724 (1952)
- [6] Castellino N., Nizza P. und Aeberhardt A.: Int. J. Rad. Biol. 5, 379 (1962)

- [7] Rothstein A. und Hayes A. D.: Arch. Biochem. Biophys. 63, 87 (1956)
- [8] Periti P. F. und Hansmann M.: Minerva Nucl. 3, 37 (1964)
- [9] Schwarzenbach G.: Angew. Chem. 70, 451 (1957)
- [10] Cleton F., Turnbull A. und Finch C. A.: J. Clin. Invest. 42, 327 (1963)
- [11] Seidel D., Catsch A. und Schweer K. H.: Strahlentherapie 122, 595 (1963)
- [12] Heller H.-J.: in „Diagnosis and Treatment of Radioactive Poisoning“, IAEA, Wien 1963, S. 347
- [13] Aeberhardt A., Nizza P., Remy J. und Boilleau Y.: Int. J. Rad Biol 5, 217 (1962)
- [14] Catsch A., Lè D. Kh. und Melchinger H.: Strahlentherapie 106, 606 (1958)
- [15] Catsch A. und Lè D. Kh.: Strahlentherapie 104, 494 (1957)
- [16] Catsch A.: Strahlentherapie 114, 565 (1961)

Anschrift der Verfasser: Dr. M. Hansmann, Dr. P. F. Periti, Dr. W. Hulsen, Prof. Dr. A. Catsch, Institut für Strahlenbiologie und Schule für Kerntechnik, Kernforschungszentrum Karlsruhe, 75 Karlsruhe, Postfach 947

**Das metabolische Verhalten von Radiocer in der Leberzelle**

Es wurden die Zeitabhängigkeit der intracellulären Verteilung von Radiocer sowie der Einfluß von Diäthylenetriaminpentaessigsäure untersucht. Die Ergebnisse machen es wahrscheinlich, daß das Radiocer mit cellularen Liganden sogenannte robuste Koordinationsverbindungen bildet.

**The Metabolic Behaviour of Radiocerium in the Liver-Cell**

The dependence of the intracellular distribution of radiocerium upon time and administration of diethylenetriaminpentaacetic acid was determined. The results make it likely that radiocerium forms so-called robust coordination compounds with cellular ligands.

**Le métabolisme du radiocérium dans les cellules hépatiques**

On étudie l'influence du temps et de l'administration d'acide diéthylènetriaminpentaacétique sur la répartition intracellulaire du radiocérium. D'après les résultats, il est probable que le radiocérium forme avec les ligands endogènes des composés de coordination dits 'robustes'.