

KFK-374

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM**

**KARLSRUHE**

Oktober 1965

KFK 374

Institut für Strahlenbiologie

Dekorporation von Radionukliden

(Vergleichende Untersuchungen an Desferrioxamin B  
und Diäthylentriaminpentaessigsäure)

Karlsruhe GmbH

in der Heimpflicht-Gemeinschaft

V. Nigrovic, A. Catsch

Handhabung Bibliothek und Medien



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



*Sonderdruck aus*  
**STRAHLENTHERAPIE** Band 128, Heft 2, S. 283 (1965)

Herausgegeben von Josef Becker, Rudolf Birkner, Hanns Langendorff

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

**Dekorporation von Radionukliden**  
**(Vergleichende Untersuchungen an Desferrioxamin B**  
**und Diäthylentriaminpentaessigsäure)**

Von

**Vladimir Nigrovic und Alexander Catsch**

Mit 4 Abbildungen

Desferrioxamin B (Desferal, DFOA) — die eisenfreie Form eines aus Aktinomyzeten isolierten Sideramins (*Bickel et al.* 1960) — hat in jüngster Zeit wegen seiner exzeptionell hohen Affinität zu Fe (III) (*Anderegg et al.* 1963) eine erhebliche Bedeutung für die Therapie der Eisenspeicherkrankheiten gewonnen (e. g. *Moeschlin et al.* 1962). Es sollte jedoch nicht übersehen werden, daß DFOA — ungeachtet der hohen Stabilität des Fe(III)-Chelats — keinen selektiven, d. h. ausschließlich mit Fe (III) reagierenden Chelatbildner darstellt, sondern auch andere Metallionen zu binden vermag (*Anderegg et al.* 1963, *Keberle* 1964). Es ist deshalb nicht unerwartet, daß DFOA die Ausscheidung von  $^{239}\text{Pu}$  (IV) mit Urin und Faeces in starkem Maße erhöht und hierbei die Effektivität der Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA) erreicht (*Smith* 1964). Dies gilt allerdings nur bei frühzeitiger Verabfolgung, während bei später einsetzender Applikation DFOA — im Gegensatz zu DTPA — nur schwach wirksam ist (*Rosenthal u. Lindenbaum* 1964).

Im Hinblick auf diese Ergebnisse erschien es angezeigt, die Effektivität von DFOA auch bei anderen Radionukliden zu prüfen, und zwar bei solchen, für die eine stärkere Dekorporation durch DTPA bereits nachgewiesen ist:  $^{144}\text{Ce}$  (*Catsch u. Lé* 1957),  $^{91}\text{Y}$  (*Catsch u. Melchinger* 1958),  $^{65}\text{Zn}$  (*Stand et al.* 1962) und  $^{60}\text{Co}$  (*Lé* 1964). Es wurde eine Versuchsanordnung gewählt, die eine maximale Effektivität der Chelatbildner gewährleistet (vgl. hierzu *Catsch* 1964).

Als Versuchstiere dienten 13 bis 15 Wochen alte Weibchen des Helligenberg-Rattenstammes mit einem mittleren Gewicht von 193 g, denen trägerfreies  $^{144}\text{Ce}$  (III),  $^{91}\text{Y}$  (III),  $^{65}\text{Zn}$  (II) bzw.  $^{60}\text{Co}$  (II) als Chloride (3 bis 5  $\mu\text{Ci}$ , 0,5 ml, pH  $\sim$  3) in die Schwanzvene injiziert wurden. Unmittelbar im Anschluß an die Injektion des Radionuklids erhielten die Tiere intraperitoneal in 2 ml 5, 10, 50 bzw. 100  $\mu\text{M}$  DFOA-methansulfonat oder  $\text{Na}_3\text{Ca}$ -DTPA. Jede Versuchsgruppe bestand aus 4 Tieren. Nach 72 Stunden wurden die Tiere getötet und die Aktivität von Leber, Nieren und einem Femur mit Hilfe konventioneller Methodik bestimmt: Messung der  $\beta$ -Aktivität von  $^{144}\text{Ce}$  und  $^{91}\text{Y}$  (Geiger-Müller-Zählrohr) bzw. der  $\gamma$ -Strahlung von  $^{65}\text{Zn}$  und  $^{60}\text{Co}$  (KJ[Tl]-Kristall).

Tabelle 1 orientiert über den Radionuklidgehalt der Organe von nicht behandelten Kontrolltieren. Die in den Abbildungen 1 bis 4 zusammengestellten Organaktivitäten in den Chelatgruppen sind in Prozent der entsprechenden Kontrolle ausgedrückt.

Tabelle 1. Radionuklidgehalt der Organe von Kontrolltieren 72 Stunden nach i.v. Injektion. Mittelwerte von je 4 Tieren.

Radionuklid	% der Dosis in		
	Leber	Skelett*	Nieren
$^{144}\text{Ce}$	58,9	16,2	1,32
$^{91}\text{Y}$	4,63	51,0	1,86
$^{65}\text{Zn}$	10,2	7,40	13,2
$^{60}\text{Co}$	2,58	0,55	0,57

\* Unter der Annahme, daß die Aktivität des Skeletts das 20fache eines Femurs beträgt.

$^{91}\text{Y}$  ist das einzige Radionuklid, dessen Retention durch DFOA eindeutig, wenn auch nur in der Leber und in geringerem Maße als durch DTPA, herabgesetzt wird. Bei den übrigen Radionukliden erwies es sich als praktisch wirkungslos bzw. hatte es sogar eine erhöhte Ablagerung zur Folge; besonders deutlich kommt dies bei  $^{60}\text{Co}$  zum Ausdruck. Es sei hier erwähnt, daß auch *Smith* (1964) eine erhöhte  $^{239}\text{Pu}$ -Retention durch die Nieren unter dem Einfluß von DFOA beobachtete.

Demgegenüber führt DTPA bei allen untersuchten Radionukliden in Übereinstimmung mit den eingangs zitierten Arbeiten zu einer stark herabgesetzten Ablagerung. Auffallend ist, daß der  $^{60}\text{Co}$ -Gehalt der Nieren bei höheren DTPA-Dosen zunimmt und nach Verabfolgung von  $200\ \mu\text{M}$  (*Lé* 1964) sogar höher als bei Kontrolltieren ist. Zu den möglichen Ursachen dieser paradoxen Dosisabhängigkeit soll später (*Lé*, in Vorbereitung) Stellung genommen werden.

Wie von *Heller* und *Catsch* (1959) sowie *Catsch* (1964) ausgeführt wurde, hängt das Ausmaß der Dekorporation eines Radiometalls M durch einen Chelatbildner L u. a. von der Konkurrenz endogener  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und damit von dem Quotienten der Stabilitätskonstanten  $E_M = K_{ML}^M / K_{CaL}^{\text{Ca}} \cdot (\text{Ca})$  ab, wobei die  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration  $(\text{Ca}) = 10^{-3}$  molar = const. ist. Von den untersuchten Metallionen sind bisher nur die  $K_{ML}^M$ -Werte für Zn (II) und Co (II) bestimmt (*Keberle* 1964).  $E_M$  beträgt für Zn (II) und Co (II)  $10^{11,4}$  und ist damit nicht wesentlich von den entsprechenden Werten für DTPA (*Anderegg et al.* 1959) verschieden:

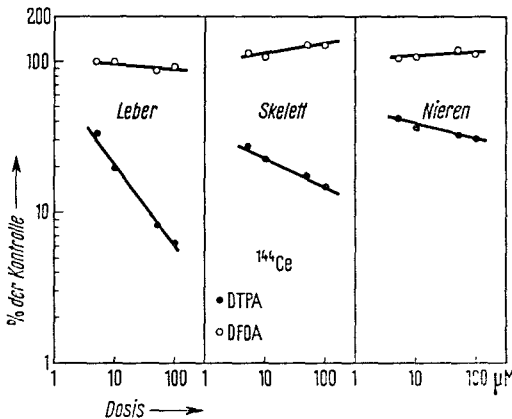


Abb. 1.  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Organe nach Verabreichung der Chelatbildner.

Abb. 2.  $^{91}\text{Y}$ -Gehalt der Organe nach Verabreichung der Chelatbildner.

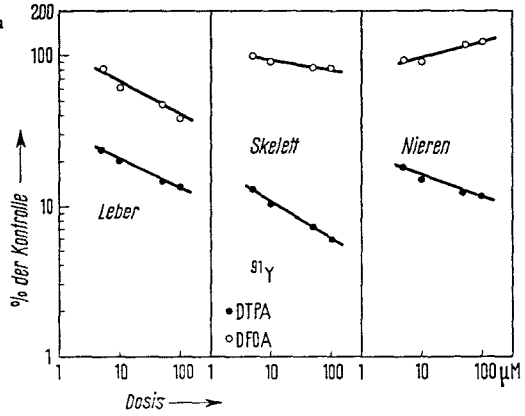


Abb. 3.  $^{65}\text{Zn}$ -Gehalt der Organe nach Verabreichung der Chelatbildner.

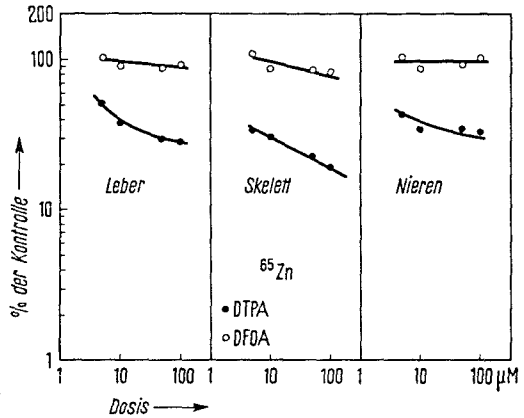
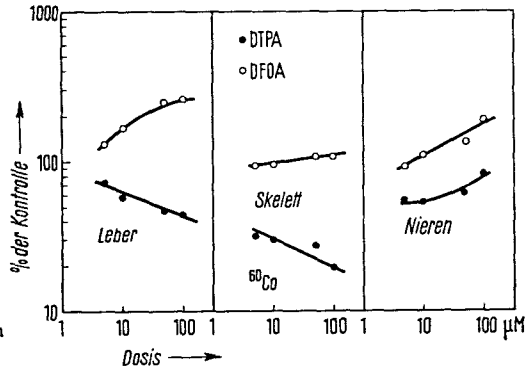


Abb. 4.  $^{60}\text{Co}$ -Gehalt der Organe nach Verabreichung der Chelatbildner.



$E_{\text{Zn}} = 10^{10,7}$  und  $E_{\text{Co}} = 10^{11,4}$ . Die Effektivitätskonstante des DFOA ( $10^{11,4}$ ) erniedrigt sich jedoch bei Berücksichtigung der Konkurrenz der Protonen ( $\text{pH } 7$ ) auf  $10^4$ , bleibt jedoch im Falle der DTPA unverändert. Die fehlende Dekorporationseffektivität des DFOA ist somit in Übereinstimmung mit der theoretischen Erwartung.

Die vorstehenden Überlegungen gehen davon aus, daß DFOA im Organismus nicht metabolisiert wird. Diese Annahme ist jedoch insofern nicht zutreffend, als nach *Keberle* (1964) ein gewisser Bruchteil enzymatisch abgebaut wird. Weiterhin wurden — im Gegensatz zu DTPA — eine gewisse Anreicherung von DFOA bzw. dessen Metaboliten im intrazellulären Raum sowie eine relativ langsame Ausscheidung mit dem Urin und der Galle beobachtet. Es ist ohne weiteres möglich, daß dieses besondere metabolische Verhalten des DFOA auch für die erhöhte Ablagerung bestimmter Radionuklide in bestimmten Organen verantwortlich ist.

Zusammenfassend ist somit festzustellen, daß DFOA als therapeutisches Mittel bei Inkorporation der hier untersuchten Radionuklide, DTPA zu ersetzen, nicht imstande ist.

#### *Zusammenfassung*

Es wurde der Einfluß von Desferrioxamin B (DFOA) und Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA) auf die Ablagerung von  $^{144}\text{Ce}$ ,  $^{91}\text{Y}$ ,  $^{65}\text{Zn}$  und  $^{60}\text{Co}$  in Leber, Nieren und Skelett der Ratte untersucht. Während DTPA die Retention aller Radionuklide in starkem Maße herabsetzt, zeigte DFOA nur im Fall von  $^{91}\text{Y}$  eine schwache Wirkung. Bei den übrigen Radionukliden blieb es ineffektiv bzw. führte sogar zu einer erhöhten Retention.

#### *Summary*

The retention of  $^{144}\text{Ce}$ ,  $^{91}\text{Y}$ ,  $^{65}\text{Zn}$ , and  $^{60}\text{Co}$  by liver, kidneys, and skeleton of the rat as influenced by desferrioxamine B (DFOA) and diethylenetriaminopentaacetic acid (DTPA) was studied. Whereas DTPA lowered markedly the deposition of all radionuclides, a slight diminution of the retention by DFOA was observed only with  $^{91}\text{Y}$ . The deposition of the other radionuclides was unaffected or even enhanced.

#### *Résumé*

L'influence de la Desferrioxamine B (DFOA) et l'acide Diéthylentriaminopentaacétique (DTPA) sur la rétention de  $^{144}\text{Ce}$ ,  $^{91}\text{Y}$ ,  $^{65}\text{Zn}$  et  $^{60}\text{Co}$  par la foie, les reins et la squelette du rat a été étudiée. Alors que le DTPA abaisse considérablement la rétention de tous ces radionuclides, on n'observe qu'une faible diminution du dépôt de  $^{91}\text{Y}$  par la DFOA. La rétention des autres radionuclides est in affectée ou même renforcée.

#### *Schrifttum*

*Anderegg, G., F. L'Eplattenier, G. Schwarzenbach*: Helv. chim. Acta 46 (1963), 1409. — *Anderegg, G., P. Nügeli, F. Müller, G. Schwarzenbach*: Helv. chim. Acta 42 (1959), 827. — *Bickel, H., E. Gäumann, W. Keller-Schierlein, V. Prelog, E. Vischer, A. Wettstein, H. Zühner*: Experientia 16 (1960), 129. — *Catsch, A.*: Radioactive Metal Mobilization in Medicine. Springfield/Ill. 1964. — *Catsch, A., D. Kh. Lê*: Strahlentherapie 104 (1957), 494. — *Catsch, A., H. Meldinger*: Strahlentherapie 107 (1958), 437. — *Heller, H.-J., A. Catsch*: Strahlentherapie 109 (1959), 464. — *Keberle, H.*: Ann. N. Y. Acad. Sci. 119 (1964), 758. — *Lê, D. Kh.*: Nature 204 (1964), 696. — *Moeschlin, S., u. a.*: Schweiz. med. Wschr. 1962, 1295. — *Rosenthal, M. W., A. Lindenbaum*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 117 (1964), 749. — *Smith, V. H.*: Nature 204 (1964), 899. — *Stand, F., B. Rosoff, G. Williams, H. Spencer*: J. Pharm. exp. Ther. 138 (1962), 3.

DTPA wurde uns freundlicherweise von der J. R. Geigy AG, Basel, Desferal von der CIBA AG, Basel, zur Verfügung gestellt.

*Anschrift d. Verff.: Dr. med. V. Nigrovic und Prof. Dr. med. A. Catsch, Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum, 75 Karlsruhe, Postfach 947.*