

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM**

**KARLSRUHE**

November 1966

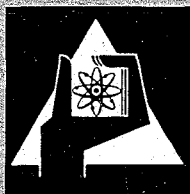
KFK 533

Institut für Strahlenbiologie

Dekorporation von Radionukliden

(Einfluß der isotopischen Verdünnung auf die Effektivität von DTPA)

F. Altenstetter, F. Bohne, A. Catsch



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

**KARLSRUHE**



*Sonderdruck aus*

**STRAHLENTHERAPIE Band 131, Heft 3, S. 361 (1966)**

Herausgegeben von Josef Becker, Rudolf Birkner, Hanns Langendorff

VERLAG URBAN & SCHWARZENBERG · MÜNCHEN — BERLIN — WIEN

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten

---

Aus dem Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum Karlsruhe

## **Dekorporation von Radionukliden**

**(Einfluß der isotopischen Verdünnung auf die Effektivität von DTPA)**

Von

**Frank Altenstetter, Felicitas Bohne und Alexander Catsch**

Mit 8 Abbildungen

Die überwiegende Mehrzahl der experimentellen Untersuchungen über die Dekorporation potentiell gefährlicher Radionuklide im allgemeinen und über die therapeutische Wirksamkeit von Chelatbildnern im besonderen geht insofern von einer gewissen Simplifizierung des Problems aus, als sie sich mit *trägerfreien* Radionukliden befassen. Diese Voraussetzung braucht jedoch in der Praxis durchaus nicht immer erfüllt zu sein, und es erhebt sich damit auch die Frage, ob und inwieweit die spezifische Aktivität eines Radionuklids einen Einfluß auf die Effektivität von Chelatbildnern ausübt. Die wenigen, unter diesem Gesichtspunkt bisher durchgeführten Untersuchungen konnten tatsächlich eine derartige Abhängigkeit aufdecken: Die Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA) zeigt bei isotopisch verdünntem  $^{210}\text{Pb}$  [4] und  $^{234}\text{Th}$  [9, 11, 20] eine geringere Wirksamkeit als im Falle der trägerfreien Nuklide. Analog verhalten sich  $^{90}\text{Y}$  und Äthylendiamintetraessigsäure [21]. Bei isotopischer Verdünnung von  $^{203}\text{Hg}$  dagegen waren DTPA und andere Chelatbildner wirksamer [18]. DTPA erhöht die Resorption von trägerfreiem  $^{144}\text{Ce}$  aus einem intramuskulären Depot in erheblich stärkerem Maße als die des isotopisch verdünnten Nuklids [5, 7].

Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit dem Einfluß der isotopischen Verdünnung auf die Wirksamkeit der DTPA bei der Dekorporation von  $^{144}\text{Ce}$  und  $^{91}\text{Y}$ . Die Wahl dieser Radionuklide war einmal durch den Umstand bestimmt, daß sowohl den radioaktiven als auch den stabilen Isotopen beider Elemente eine größere praktische Bedeutung zukommt (vgl. hierzu *Kyker* [15]); zum anderen handelt es sich um Radionuklide, deren Verteilungsmuster bereits durch sehr kleine Trägermengen stark beeinflußt wird [3, 8, 12, 16, 19, 24]. Was den Chelatbildner betrifft, so kann DTPA bei Inkorporation von Lanthaniden und Yttrium als Mittel der Wahl angesehen werden (vgl. hierzu *Catsch* [6]).

#### *Material und Methodik*

Als Versuchstiere dienten 8 bis 12 Wochen alte Weibchen des Heiligenberg-Inzucht-Rattenstammes mit einem mittleren Gewicht von 170 g, denen  $\sim 5 \mu\text{Ci } ^{144}\text{Ce}$  (III) bzw.  $^{91}\text{Y}$  (III) — trägerfrei oder mit Zusatz von  $\text{CeCl}_3$  oder  $\text{YCl}_3$  — in die Schwanzvene inji-

---

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. Langendorff zum 65. Geburtstag gewidmet.

Tabelle 1. Zusammenstellung der bei der Varianzanalyse berechneten P-Werte (Signifikanzwahrscheinlichkeit) für die Daten der Abb. 1–4. T = Träger vs. trägerfrei; Z = 8. Tag vs. 32. Tag; Ch = DTPA vs. Kontrolle. Vgl. auch Text.

|            | Leber       | Milz        | Skelett     | Diaphyse    |
|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| T          | $< 10^{-4}$ | $< 10^{-4}$ | 0,11        | $< 10^{-4}$ |
| Z          | $< 10^{-4}$ | 0,007       | 0,02        | 0,08        |
| Ch         | $< 10^{-4}$ | $< 10^{-4}$ | $< 10^{-4}$ | $< 10^{-4}$ |
| T – Z      | $< 10^{-4}$ | 0,06        | 0,32        | 0,19        |
| T – Ch     | $< 10^{-4}$ | 0,76        | 0,003       | 0,37        |
| Z – Ch     | 0,78        | 0,11        | 0,22        | 0,82        |
| T – Z – Ch | 0,82        | 0,22        | 0,28        | 0,34        |

Tabelle 2. Zusammenstellung der bei der Varianzanalyse berechneten P-Werte (Signifikanzwahrscheinlichkeit) für die Daten der Abb. 1–4. T = Träger vs. trägerfrei; Z = 8. Tag (bzw. 22. Tag) vs. 32. Tag; B = Beginn der DTPA-Behandlung, d. h. 2., 4., 6. Tag vs. 16., 18., 20. Tag. Vgl. auch Text.

|           | Leber       | Milz  | Skelett     | Diaphyse |
|-----------|-------------|-------|-------------|----------|
| T         | $< 10^{-4}$ | 0,38  | $< 10^{-4}$ | 0,02     |
| B         | $< 10^{-4}$ | 0,001 | 0,04        | 0,002    |
| Z         | 0,80        | 0,004 | 0,06        | 0,53     |
| T – B     | 0,12        | 0,46  | 0,29        | 0,34     |
| T – Z     | 0,07        | 0,75  | 0,34        | 0,58     |
| B – Z     | 0,69        | 0,36  | 0,58        | 0,95     |
| T – B – Z | 0,07        | 0,02  | 0,62        | 0,40     |

ziert wurden. Der pH der Lösungen wurde auf  $\sim 3$  eingestellt: die Trägerdosis betrug  $1,41 \mu\text{Mol Ce}$  bzw.  $11,2 \mu\text{Mol Y}$  pro Tier. Diese Dosen sind nach den oben zitierten Untersuchungen ausreichend, um eine eindeutige Änderung der Nuklidverteilung zu bewirken, andererseits aber niedriger als die akut-toxischen Dosen [13]. Die besonders niedrige Dosierung von Ce war notwendig, da bei höheren Dosen eine Verfettung der Leber beobachtet wurde [2, 23].

Die mit trägerfreien bzw. isotopisch verdünnten Radionukliden injizierten und nicht mit DTPA behandelten Tiere (Kontrolle) wurden am 2., 8., 16., 22. und 32. Tag getötet. DTPA verabfolgten wir intraperitoneal entweder am 2., 4. und 6. Tag oder am 16., 18. und 20. Tag; im ersteren Fall erfolgte die Sektion am 8. und 32. Tag, bei der zweiten Gruppe am 22. und 32. Tag. Jeder Versuchspunkt war mit je 6 Tieren belegt. Die Dosierung von  $\text{Na}_3[\text{Ca-DTPA}]$  betrug  $200 \mu\text{Mol}$  pro Tier und Tag.

Wir bestimmten die  $\beta$ -Aktivität der Leber, Milz, eines Femurs ( $= 1/20$  des Gesamtskeletts) und in der Compacta der Femurdiaphyse (umgerechnet auf 100 mg Asche); bezüglich des Verhaltens der anderen Organe und Gewebe, deren Radionuklidgehalt relativ niedrig ist, verweisen wir auf die ausführliche Darstellung bei *Altenstetter* [1].

Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse gingen wir folgendermaßen vor: Die Darstellung der Verhältnisse bei den Kontrollgruppen in den Abbildungen basiert auf der Regressionsanalyse, mit deren Hilfe geprüft wurde, ob die zeitliche Abnahme des Radionuklidgehaltes durch eine einfache Exponentialfunktion wiedergegeben werden kann. Bei der weiteren Analyse wurden die Tiere, die am 2., 4. und 6. Tag DTPA

Tabelle 3. Zusammenstellung der bei der Varianzanalyse berechneten P-Werte (Signifikanzwahrscheinlichkeit) für die Daten der Abb. 5–8. T = Träger vs. trägerfrei; Z = 8. Tag vs. 32. Tag; Ch = DTPA vs. Kontrolle. Vgl. auch Text.

|            | Leber       | Milz        | Skelett     | Diaphyse    |
|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| T          | $< 10^{-4}$ | $< 10^{-4}$ | $< 10^{-4}$ | $< 10^{-4}$ |
| Z          | $< 10^{-4}$ | 0,96        | $< 10^{-4}$ | 0,001       |
| Ch         | $< 10^{-4}$ | 0,20        | $< 10^{-4}$ | 0,005       |
| T – Z      | $< 10^{-4}$ | 0,21        | $< 10^{-4}$ | 0,002       |
| T – Ch     | $< 10^{-4}$ | 0,24        | $< 10^{-4}$ | 0,54        |
| Z – Ch     | 0,15        | 0,05        | 0,010       | 0,007       |
| T – Z – Ch | 0,09        | 0,78        | 0,32        | 0,69        |

Tabelle 4. Zusammenstellung der bei der Varianzanalyse berechneten P-Werte (Signifikanzwahrscheinlichkeit) für die Daten der Abb. 5–8. T = Träger vs. trägerfrei; Z = 8. Tag vs. 32. Tag; B = Beginn der DTPA-Behandlung, d. h. 2., 4., 6. Tag vs. 16., 18., 20. Tag. Vgl. auch Text.

|           | Leber       | Milz | Skelett     | Diaphyse |
|-----------|-------------|------|-------------|----------|
| T         | $< 10^{-4}$ | 0,04 | $< 10^{-4}$ | 0,18     |
| B         | 0,003       | 0,21 | 0,01        | 0,17     |
| Z         | 0,02        | 0,25 | 0,28        | 0,76     |
| T – B     | 0,36        | 0,59 | 0,19        | 0,75     |
| T – Z     | 0,58        | 0,25 | 0,02        | 0,59     |
| B – Z     | 0,01        | 0,55 | 0,34        | 0,95     |
| T – B – Z | 0,42        | 0,32 | 0,72        | 0,40     |

erhielten, einbezogen, jedoch bei den entsprechenden Kontrollgruppen nur die Werte am 8. und 32. Tag berücksichtigt, so daß sich eine orthogonale  $2 \times 3$ -Faktor-Versuchsstruktur ergibt, die einer Varianzanalyse unterworfen wurde. Deren Ergebnisse sind in den Tabellen 1 und 3 zusammengestellt und orientieren über die Signifikanz der einzelnen Faktoren sowie ihrer Wechselwirkungen. Um die Wirksamkeit der frühen und späten DTPA-Behandlung vergleichen zu können, wurden die Werte am 8. und 32. Tag bzw. 22. und 32. Tag in % der entsprechenden Kontrollmittelwerte ausgedrückt; die Tabellen 2 und 4 geben die Ergebnisse der Varianzanalyse wieder.

#### *Diskussion der Versuchsergebnisse*

Die Ergebnisse der Versuche mit  $^{144}\text{Ce}$  sind in den Abbildungen 1 bis 4 und Tabellen 1 und 2, die der  $^{91}\text{Y}$ -Versuchsreihe in den Abbildungen 5 bis 8 und Tabellen 3 und 4 wiedergegeben. Sieht man von dem an sich unterschiedlichen Verteilungsmuster beider Radionuklide ab, so sind die den Einfluß der isotopischen Verdünnung betreffenden Resultate im wesentlichen gleichsinnig und können gemeinsam besprochen werden.

Trägerzusatz erhöht in der *Leber* die Ablagerung – besonders stark ausgeprägt ist dies im Falle von  $^{91}\text{Y}$  – und verlangsamt die Ausscheidung der Radionuklide („T – Z“ in Tab. 1 u. 3). Die Effektivität der DTPA bei der Mobilisierung der trägerfreien Radionuklide ist eindeutig größer als bei iso-

Abb. 1.  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Leber.  
 A = trägerfrei, B = isotopisch  
 verdünnt. ○ = Kontrolle, ● =  
 DTPA am 2., 4. und 6. Tag,  
 ● = DTPA am 16., 18. und  
 20. Tag.

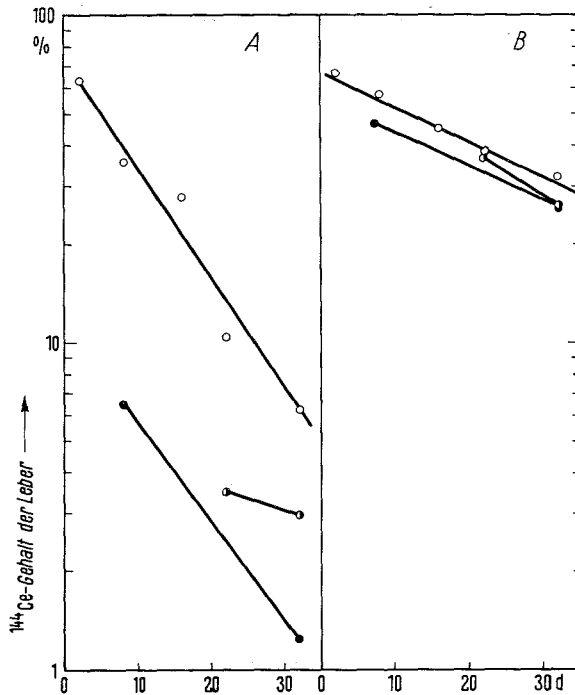
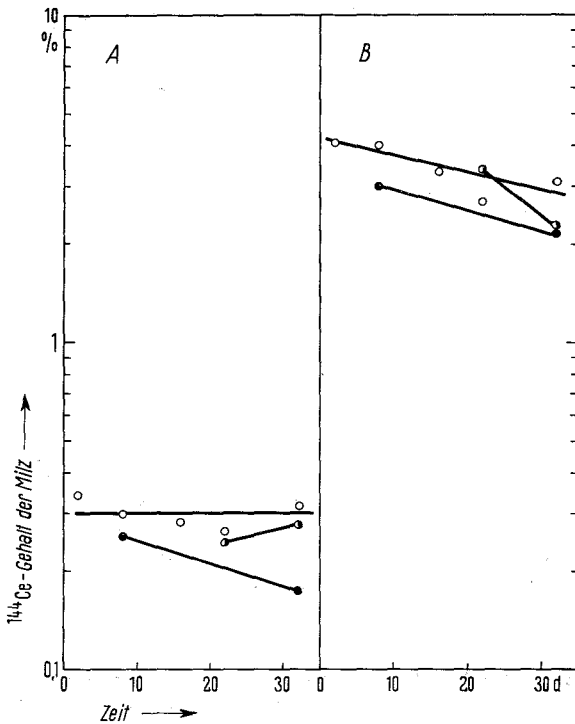


Abb. 2.  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Milz.  
 A = trägerfrei, B = isotopisch  
 verdünnt. ○ = Kontrolle, ● =  
 DTPA am 2., 4. und 6. Tag,  
 ● = DTPA am 16., 18. und  
 20. Tag.



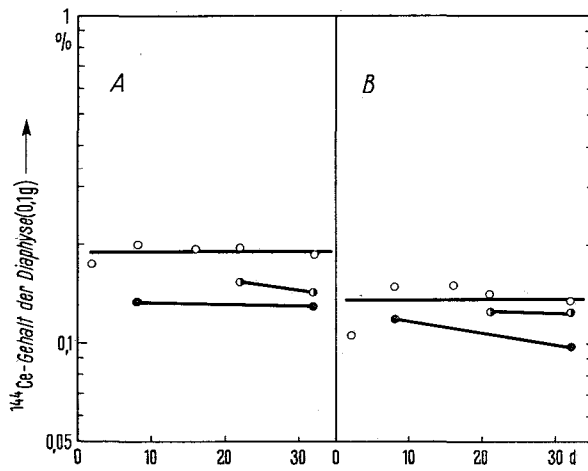


Abb. 3.  $^{144}\text{Ce}$ -Konzentration der Compacta. A = trägerfrei, B = isotopisch verdünnt. ○ = Kontrolle, ● = DTPA am 2., 4. und 6. Tag, ⊙ = DTPA am 16., 18. und 20. Tag.

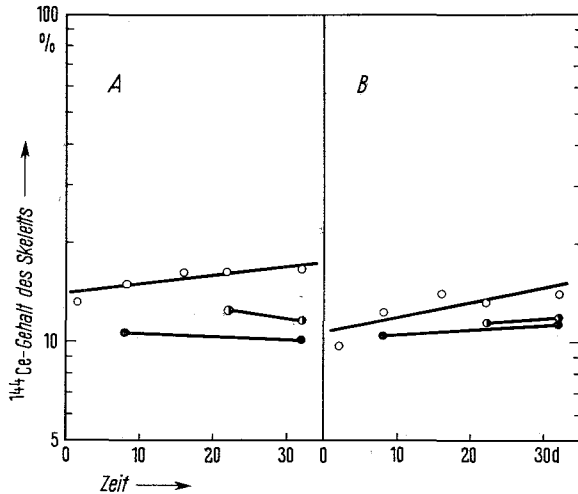


Abb. 4.  $^{144}\text{Ce}$ -Konzentration des Skeletts. A = trägerfrei, B = isotopisch verdünnt. ○ = Kontrolle, ● = DTPA am 2., 4. und 6. Tag, ⊙ = DTPA am 16., 18. und 20. Tag.

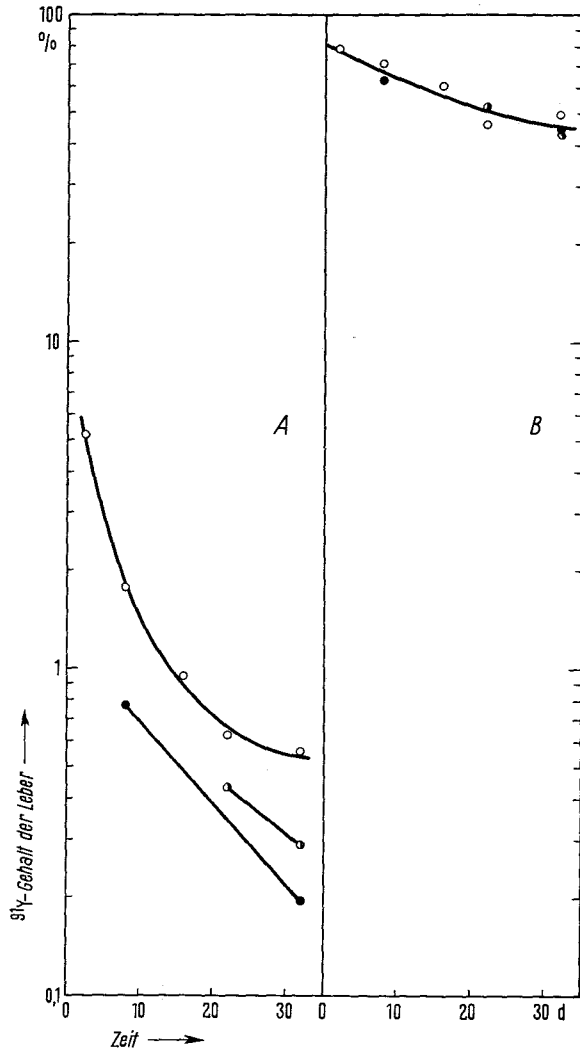
topischer Verdünnung („T – Ch“ in Tab. 1 u. 3), und bei isotopisch verdünntem  $^{91}\text{Y}$  ist DTPA offenbar überhaupt unwirksam. Weiterhin ist DTPA bei frühzeitiger Verabfolgung wirksamer als zu späteren Zeitpunkten („B“ in Tab. 2 u. 4).

Besonders stark ausgeprägt ist der Einfluß der isotopischen Verdünnung in der *Milz*, indem die Retention der Radionuklide auf etwa das Zehnfache erhöht wird. Da jedoch die Meßwerte – im Gegensatz zu den übrigen untersuchten Organen – sehr stark streuen, erreichen die Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Faktoren keine statistische Signifikanz.

Die Radionuklidkonzentration in der *Compacta* der Diaphyse ist bei Trägerzusatz herabgesetzt; besonders deutlich wird dies im Falle des  $^{91}\text{Y}$ . Ein weiterer Unterschied im Verhalten beider Radionuklide betrifft die Zeitabhängigkeit: Während die  $^{144}\text{Ce}$ -Konzentration sowohl beim trägerfreien als auch bei dem isotopisch verdünnten Nuklid praktisch konstant bleibt, nimmt die Konzentra-



Abb. 5.  $^{91}\text{Y}$ -Gehalt der Leber.  
 A = trägerfrei, B = isotopisch  
 verdünnt. ○ = Kontrolle, ● =  
 DTPA am 2., 4. und 6. Tag,  
 ⊙ = DTPA am 16., 18. und  
 20. Tag.



tion des trägerfreien  $^{91}\text{Y}$  nur geringfügig, bei Trägerzusatz dagegen auf rund das Dreifache zu („T – Z“ in Tab. 3). Offenbar hängt dies damit zusammen, daß ein Teil des von der Leber retinierten Yttrium in das Blut ausgeschieden wird. Im Gegensatz zu den Verhältnissen in der Leber wird die DTPA-Effektivität durch die isotopische Verdünnung nicht beeinflusst, und „T – Ch“ ist nicht signifikant. Während der maximale DTPA-Effekt beim  $^{144}\text{Ce}$  bereits zwei Tage nach der letzten DTPA-Dosis, d. h. am 8. Tag nach Inkorporation des Radionuklids, erreicht wird, ist dies bei  $^{91}\text{Y}$  nicht der Fall, indem die Herabsetzung der Konzentration am 32. Tag stärker ausgeprägt ist („Z – Ch“ in Tab. 3). Eine statistisch gesicherte Abhängigkeit der DTPA-Wirksamkeit vom Zeitpunkt ihres Beginns wird nur bei  $^{144}\text{Ce}$  beobachtet („B“ in Tab. 2).

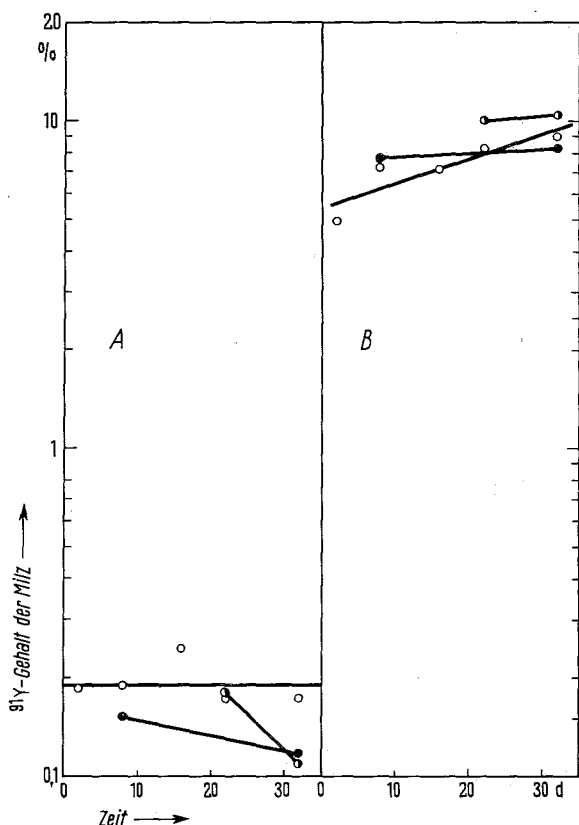


Abb. 6.  $^{91}\text{Y}$ -Gehalt der Milz. A = trägerfrei, B = isotopisch verdünnt. ○ = Kontrolle, ● = DTPA am 2., 4. und 6. Tag, ● = DTPA am 16., 18. und 20. Tag.

Die Verhältnisse im Skelett, d. h. im knochenmarkhaltigen *Femur*, sind im wesentlichen mit denen der *Compacta* identisch. Unterschiede liegen insofern vor, als die geringere Wirksamkeit der DTPA bei isotopischer Verdünnung („T — Ch“ in Tab. 1 u. 3) sowie bei später Verabreichung („B“ in Tab. 2 u. 4) bei beiden Nukliden statistisch gesichert ist. Es ist naheliegend, diese Unterschiede auf die im Knochenmark abgelagerten Radionuklide zurückzuführen. Während die Konzentration der trägerfreien Nuklide im Knochenmark unterhalb der Nachweisgrenze liegt, beträgt sie bei isotopischer Verdünnung 0,2 bis 0,3% pro 100 mg. Da die Meßwerte jedoch sehr stark streuen, verzichten wir auf eine detaillierte Wiedergabe der entsprechenden Ergebnisse.

Die vorliegende Untersuchung bestätigt zunächst den bereits früher beschriebenen Einfluß der isotopischen Verdünnung auf die Verteilung und Ausscheidungsgeschwindigkeit von  $^{144}\text{Ce}$  und  $^{91}\text{Y}$ ; darüber hinaus konnte sie zeigen, daß die Wirksamkeit von DTPA bei isotopischer Verdünnung eine beträchtliche Einbuße erleidet, zumindest was die Mobilisation der Radionuklide aus Leber und Milz betrifft. Wie von *Catsch* [6] begründet wurde, ist die Chelateffektivität grundsätzlich proportional dem Verhältnis der Chelatkonzentration zur Konzentration des zu dekorporierenden Metallions, so daß für eine gegebene Chelatedosis bei trägerfreien Radionukliden von vornherein eine größere Wirksamkeit

Abb. 7.  $^{91}\text{Y}$ -Konzentration der Compacta. A = trägerfrei, B = isotopisch verdünnt. ○ = Kontrolle, ● = DTPA am 2., 4. und 6. Tag. ⊙ = DTPA am 16., 18. und 20. Tag.

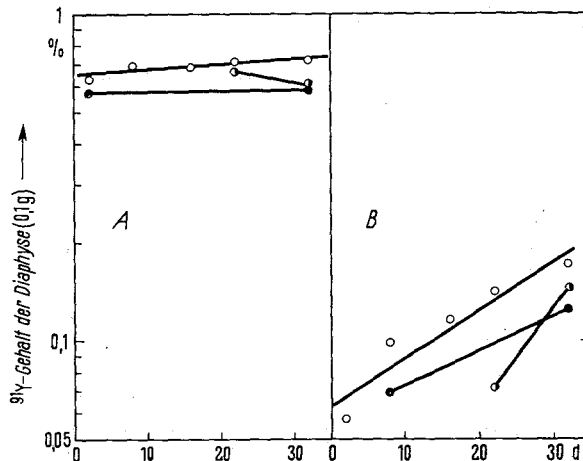
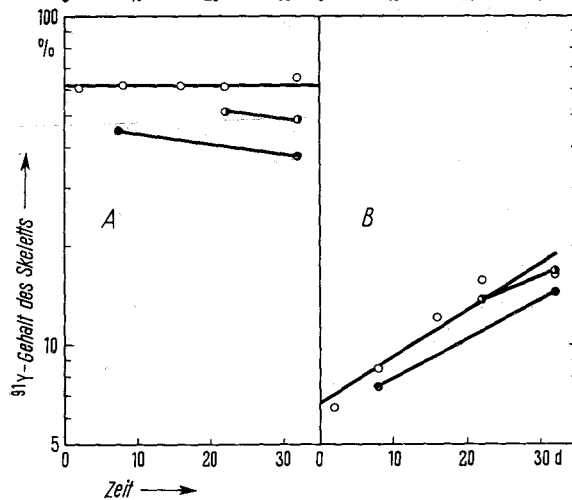


Abb. 8.  $^{91}\text{Y}$ -Gehalt des Skeletts. A = trägerfrei, B = isotopisch verdünnt. ○ = Kontrolle, ● = DTPA am 2., 4. und 6. Tag. ⊙ = DTPA am 16., 18. und 20. Tag.



als bei isotopisch verdünnten erwartet werden müßte. Da jedoch die von uns verwendeten Trägerdosen im Vergleich zu der Dosierung von DTPA relativ niedrig sind, d. h. ein noch starker Ligandenüberschuß vorliegt, ist der Versuch, den sehr ausgeprägten Einfluß der isotopischen Verdünnung auf die Wirksamkeit von DTPA in diesem Sinne zu deuten, wenig überzeugend. Dies gilt um so mehr, als die Beeinträchtigung der Chelateffektivität sich im wesentlichen nur in der Leber, nicht aber im Knochen manifestiert.

Plausibler hingegen ist eine Erklärung, welche die für die Änderung des Verteilungsmusters der isotopisch verdünnten Radionuklide verantwortlichen Faktoren berücksichtigt. Die hierbei bevorzugte Ablagerung in Leber, Milz und Knochenmark, d. h. das sog. retikuloendotheliale Verteilungsmuster, ist charakteristisch für Radionuklide und Stoffe, die im Blut in unlöslicher oder kolloidaler Form vorliegen [3]. Da weiterhin die Löslichkeitsprodukte für die Ionen der

Lanthaniden und Yttrium einerseits und endogene Anionen wie  $\text{OH}^-$  und  $\text{PO}_4^{3-}$  andererseits mit Werten von rund  $10^{-23}$  sehr niedrig sind [22], werden aller Wahrscheinlichkeit nach bei Verabfolgung von isotopisch verdünntem  $^{144}\text{Ce}$  und  $^{91}\text{Y}$  Kolloide gebildet. Für den speziellen Fall von  $\text{Y}^{3+}$  konnte von *Egawa* und Mitarb. [10] gezeigt werden, daß das Phosphation hierbei eine wesentliche Rolle spielt. Das Vorliegen von Metallionen in unlöslicher bzw. kolloidaler Form schließt zwar ihre Solubilisierung durch Chelatbildner grundsätzlich nicht aus (vgl. hierzu *Heller* u. *Catsch* [14]), jedoch konnte durch in-vitro-Untersuchungen gezeigt werden, daß die Solubilisierung in der Regel wesentlich langsamer verläuft [20] als die Ausscheidung der Chelatbildner aus dem Organismus.

Zugunsten dieser Vorstellung kann auch folgender Befund angeführt werden: *Catsch* und Mitarb. [8] sowie *Moskalev* [17] zeigten, daß die Verteilung von trägerfreiem  $^{144}\text{Ce}$  vom  $\text{pH}$  der injizierten Lösung abhängt, indem die Retention in Leber und Milz mit steigendem  $\text{pH}$  zunimmt, im Skelett dagegen kleiner wird. Es muß somit die Bildung von Radiokolloiden im höheren  $\text{pH}$ -Bereich angenommen und eine geringere Chelateffektivität erwartet werden. Dies ist, wie Untersuchungen mit der Äthylendiamintetraessigsäure zeigen [17], tatsächlich der Fall.

#### Zusammenfassung

Versuche an Ratten zeigen, daß die isotopische Verdünnung von  $^{144}\text{Ce}$  und  $^{91}\text{Y}$  das Verteilungsmuster der Radionuklide beeinflusst und die Effektivität der Diäthylentriaminpentaessigsäure, insbesondere bei der Mobilisierung der Radionuklide aus der Leber, beeinträchtigt. Beide Befunde werden auf die Bildung von Kolloiden im physiologischen Milieu zurückgeführt.

#### Summary

Experiments with rats show that isotopic dilution of  $^{144}\text{Ce}$  and  $^{91}\text{Y}$  exerts an influence on the distribution pattern of the radionuclides and impairs efficacy of the diethylenetriaminopentaacetic acid in removing the radionuclides, particularly from the liver. Both of these findings are explained by the formation of colloids in the physiological milieu.

#### Résumé

On a pu montrer par expérimentation chez le rat que la dilution isotopique du  $^{144}\text{Ce}$  et de l' $^{91}\text{Y}$  influençait la distribution des radionuclides dans l'organisme et diminuait l'efficacité de l'acide diéthylentriaminopentaacétique, en particulier au cours de la mobilisation des radionuclides du foie. Ces deux résultats peuvent être expliqués par la formation de colloïdes dans le milieu physiologique.

#### Schrifttum

1. *Altenstetter, F.*: Diss. Heidelberg 1967. — 2. *Anderson, C. E., B. Miller, C. L. Yarbrow, G. C. Kyker*: Fed. Proc. 18 (1959), 181. — 3. *Catsch, A.*: Naturwissenschaften 43 (1956), 242. — 4. Ders.: Arzneimittel-Forsch. 12 (1962), 924. — 5. Ders.: Hlth. Phys. 8 (1962), 725. — 6. Ders.: Radioactive Metal Mobilization in Medicine. Springfield, Ill. 1964. — 7. *Catsch, A., H. Kiefer*: Experientia (Basel) 17 (1961), 22. — 8. *Catsch, A., D. Kh. Lê, H. Melchinger*: Strahlentherapie 106 (1958), 606. — 9. *Catsch, A., G. P. Tocchini-Valentini*: Strahlentherapie 116 (1961), 426. — 10. *Egawa, J., W. F. Neuman, R. Gaundner*: Radiat. Res. 23 (1964), 503. — 11. *Fried, J. F., J. Schubert*: Radiat. Res. 15 (1961), 227. — 12. *Gensicke, F., E. Spode*: Z. Naturforsch. 16 b (1961), 170. — 13. *Graca, J. G., F. C. Davidson, J. B. Feavel*: Arch. environm. Hlth. 5 (1962), 437. — 14. *Heller, H.-J., A. Catsch*: Strahlentherapie 109 (1959), 464. — 15. *Kyker,*

G. C.: In: Mineral Metabolism II/B, p. 499. New York and London 1962. — 16. Moskalov, Yu. J.: In: Raspredeleniye, Biologicheskoye Deystviye i Migratsia Radioaktivnykh Izotopov, p. 154. Moskau 1961. — 17. Ders.: ebda. p. 159. — 18. Nigrovié, V.: Arzneimittel-Forsch. 13 (1963), 787. — 19. Schmautz, E.: Strahlentherapie 123 (1964), 267. — 20. Schubert, J., J. F. Fried: Nature 185 (1960), 551. — 21. Semenov, D. J.: Tr. Inst. Biol. UFAN, USSR 9 (1957), 4. — 22. Sillén, L. G., A. E. Martell: Stability Constants of Metal-Ion Complexes. London 1964. — 23. Snyder, F., E. A. Cress, G. C. Kyker: J. Lipid Res. 1 (1959), 125. — 24. Spode, E., F. Gensicke: Z. Naturforsch. 16 b (1961), 684.

Für die Überlassung der DTPA danken wir der J. R. Geigy AG., Basel.

*Anschrift d. Verff.: cand. med. F. Altenstetter, Dr. rer. nat. F. Bohne, Prof. Dr. med. A. Catsch, Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum Karlsruhe, 75 Karlsruhe, Postfach 947.*