

KERNFORSCHUNGSZENTRUM

KARLSRUHE

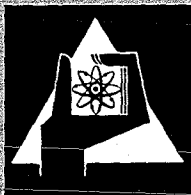
Januar 1969

KFK 945

Institut für Strahlenbiologie

Dekorporation von Radionukliden
(Untersuchungen an Radiomangan)

A. Kuhn



GESELLSCHAFT FÜR KERNFORSCHUNG M. B. H.

KARLSRUHE



Sonderdruck

137/1

1969

Strahlentherapie

**Archiv für klinische
und experimentelle Radiologie**

Dekorporation von Radionukliden

(Untersuchungen an Radiomangan)

Anne Kuhn

Aus dem Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum Karlsruhe



URBAN & SCHWARZENBERG

MÜNCHEN - BERLIN - WIEN

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

© Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1969

Untersuchungen über den Einfluß von Chelatbildnern auf das Verhalten von Radiomangan im Säugetierorganismus sind in mehrfacher Beziehung von Interesse. Sie bilden zunächst die experimentelle Grundlage für die kausale Therapie der Mn-Vergiftungen und der Inkorporation von radioaktiven Mn-Isotopen. Weiterhin können sie zum Verständnis des Stoffwechsels dieses biologisch bedeutungsvollen Spurenmetalls beitragen. Die bisher vorliegenden Arbeiten konzentrierten sich im wesentlichen auf die Äthylendiamintetraessigsäure, für die eine Intensivierung der Mn-Ausscheidung mit dem Urin [6, 13, 17] und eine Schutzwirkung bei der experimentellen Mn-Vergiftung [17] sowie auch in der Klinik [12] nachgewiesen werden konnte. Da die Äthylendiamintetraessigsäure bei anderen Metallionen jedoch keineswegs das Antidot der Wahl ist, erschien es uns notwendig, in der vorliegenden Untersuchung eine größere Zahl von Chelatbildnern zu berücksichtigen. Wir prüften hierbei nicht nur die Wirksamkeit der Ca-Chelate, sondern auch einige ausgewählte Mn-Chelate. Anlaß hierzu gab die Beobachtung, daß die Verabfolgung von nichtradioaktivem Mn [4], auch in chelierter Form [9, 16], die Ausscheidung von inkorporiertem Radiomangan erhöht, was auf einen Isotopenaustausch schließen läßt.

Material und Methodik

Als Versuchstiere dienten weibliche Ratten des Heiligenberg-Inzuchtstammes im Alter von 15 bis 19 Wochen und mit einem Körpergewicht von 170 bis 240 g. Die Ernährung bestand aus Standardpellets (Altromin) mit einem Mn-Gehalt von $42 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. Das trägerfreie ^{54}Mn , in verdünnter HCl (pH ~ 3) gelöst, injizierten wir in die Schwanzvene (0,5 ml); die pro Tier verabfolgte Aktivität betrug 2 bis $5 \mu\text{Ci}$. Für die isotopische Verdünnung bzw. die Herstellung der Mn(II)-Chelate diente $\text{MnCl}_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (p.a.). Die nachstehend angeführten Chelatbildner wurden entweder intraperitoneal (2 ml) oder intra-

venös gleichzeitig mit ^{54}Mn verabfolgt: Äthylendiamintetraessigsäure (ÄDTA), Hydroxyäthyläthylentriessigsäure (HÄDTA), 2,2'-Bis[di(carboxymethyl)amino]diäthyläther (BADÄ), 2,2'-Bis[di(carboxymethyl)amino]diäthylsulfid (BADS), Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA), 1,2-Bis-[di(carboxymethyl)aminoäthoxy]äthan (BAÄ), 1,2-Bis-[di(carboxymethyl)aminoäthylthio]äthan (BATÄ), Triäthylentetraaminhexaessigsäure (TTHA), *trans*-1,2-Cyclohexandiamintetraessigsäure (CDTA), 2-(β -Aminoäthoxy)cyclohexylamin-tetraessigsäure (ACATA), Mercaptoäthyliminodinessigsäure (MÄIDA), 2,3-Dimercaptopropansulfosäure (DMPS) und D-Penizillamin (PA). Alle Polyaminopolycarboxylsäuren lagen als NaCa-Verbindungen vor. Von einigen Chelatbildnern stellten wir die Mn(II)-Chelate her, wobei zur Vermeidung eines auch nur geringfügigen Überschusses an freiem Mn^{2+} das Verhältnis 0,95 mol Mn zu 1 mol Chelatbildner betrug.

Die Sektion der Tiere erfolgte zu verschiedenen Zeitpunkten und die Messung der γ -Aktivität der Organe bzw. Ausscheidungen (Stoffwechselkäfige nach [11]) mittels eines NaJ(Tl)-Bohrlochkristalls und γ -Spektrometers. Bei der Berechnung des ^{54}Mn -Gehalts des Skeletts multiplizierten wir nach allgemein üblichem Vorgang die Aktivität eines Femurs mit 20; das Gewicht der Muskulatur wurde mit 45% des Körpergewichts angenommen. Die Berechnung der Standardfehler bzw. Mutungsgrenzen erfolgte für die logarithmisch transformierten Einzelwerte.

Ergebnisse

Die Kontrollgruppen umfassen insgesamt 139 Tiere, denen nur ^{54}Mn injiziert wurde und die zu verschiedenen Zeitpunkten (1 Stunde — 34. Tag) getötet wurden. Die zeitliche Abnahme des ^{54}Mn -Gehalts der Organe läßt sich für die untersuchte Zeitspanne befriedigend durch die Funktion $R_t = a_1 \exp(-\lambda_1 t) + a_2 \exp(-\lambda_2 t)$ approximieren. Die λ_1 entsprechende Halbwertszeit beträgt für alle Organe ~ 2 Tage, über die anderen Konstanten orientiert Tabelle 1. Die Ausscheidung erfolgt, wie weiter unten belegt wird, vorwiegend mit den Faeces.

Tabelle 1. Konstanten der Retentionsfunktion.

$$R_t = a_1 \exp(-\lambda_1 t) + a_2 \exp(-\lambda_2 t).$$

t = Tage, $\lambda_1 \sim 0,35$, $a_1, a_2 = \%$ der ^{54}Mn -Dosis.

Organ	a_1	a_2	λ_2
Skelett	3,0	1,7	0,025
Leber	16,3	9,2	0,063
Muskulatur	8,5	10,0	0,019
Nieren	4,3	2,3	0,063
Pankreas	0	3,1	0,077

Tabelle 2 gibt die Ergebnisse der Versuchsreihe wieder, in der ^{54}Mn gleichzeitig mit den Ca-Chelaten (einige in unterschiedlicher Dosierung) verabfolgt wurde. Außerdem sind — soweit berechenbar — die sog. effektiven Stabilitätskonstanten angeführt, deren Definition und Bedeutung in einem späteren Zusammenhang diskutiert werden. Für die beiden wirksamsten Chelatbildner, CDTA und DTPA, bestimmten wir die ^{54}Mn -Ausscheidung

Tabelle 2. ^{54}Mn -Gehalt der Organe (in % der Kontrolle) am 2. Tag nach i.v. Injektion von trägerfreiem ^{54}Mn und Chelatbildner. Die Mutungsbereiche für $P = 0,05$ sind in Klammern angeführt. n = Zahl der Tiere; E = Logarithmus der effektiven Stabilitätskonstante (s. Text).

Chelatbildner	μmol	n	E	Skelett	Leber	Muskulatur	Nieren	Pankreas
ÄDTA	100	6	3,75	35,2 (26,4–47,1)	31,5 (26,5–37,4)	20,3 (17,2–24,0)	18,2 (15,7–21,3)	21,3 (13,2–34,4)
HÄDTA	100	6	2,92	53,5 (48,3–59,1)	74,4 (62,0–89,3)	29,6 (25,0–35,0)	23,4 (21,5–25,5)	31,0 (23,8–40,4)
BADÄ	100	6	3,65	25,0 (15,8–39,6)	25,1 (20,4–31,0)	12,3 (9,49–16,1)	10,8 (9,0–13,0)	11,8 (8,79–15,7)
BADS	100	6	3,64	27,6 (17,3–43,8)	42,5 (36,6–49,4)	9,7 (8,39–11,2)	17,8 (14,9–21,4)	13,4 (10,0–17,9)
DTPA	1	12	3,13	74,0 (63,0–83,0)	65,6 (60,0–71,9)	28,9 (25,6–32,8)	43,4 (39,8–47,3)	35,8 (27,9–46,0)
DTPA	10	6	4,12	24,7 (20,4–30,0)	30,4 (25,8–36,0)	9,09 (7,85–10,5)	15,2 (13,7–16,9)	12,5 (9,07–17,7)
DTPA	100	6	5,13	5,39 (3,86–7,52)	9,75 (8,26–11,5)	2,56 (2,17–3,03)	4,40 (3,68–5,26)	3,98 (2,74–5,79)
DTPA	100	6	5,13	8,31 (7,10–9,75)	8,95 (7,54–10,6)	3,47 (2,71–4,44)	5,45 (4,70–6,33)	3,78 (2,71–5,25)
BAÄ	100	6	2,02	150 (130–173)	96,5 (85,6–109)	44,5 (39,2–50,5)	46,8 (42,0–52,0)	64,0 (48,0–85,6)
BATÄ	100	6	—	98,5 (84,0–115)	72,5 (64,6–81,1)	32,0 (27,6–37,0)	47,5 (43,4–52,1)	45,0 (37,0–54,7)
TTHA	1	6	—	102 (80,3–129)	99,6 (84,1–118)	32,6 (26,8–39,7)	47,5 (41,3–54,6)	40,9 (27,2–61,4)
TTHA	100	4	—	20,1 (16,9–23,9)	16,2 (14,5–18,2)	5,66 (4,78–6,69)	8,61 (7,57–9,84)	7,40 (5,85–9,35)
CDTA	1	12	3,13	10,3 (8,45–12,5)	8,61 (7,53–9,86)	6,00 (4,74–7,57)	16,7 (14,9–18,8)	6,12 (4,90–7,65)
CDTA	10	6	3,11	7,49 (5,21–11,0)	5,24 (4,50–6,09)	3,16 (2,66–3,76)	9,66 (8,56–10,9)	3,58 (2,65–4,81)
CDTA	100	6	3,10	3,76 (2,98–4,75)	2,49 (2,17–2,86)	1,91 (1,62–2,24)	4,44 (3,69–5,34)	1,30 (0,97–1,70)
ACATA	1	6	—	33,9 (28,6–40,2)	29,3 (25,3–33,9)	19,7 (16,7–23,2)	34,2 (31,4–37,1)	22,0 (16,0–30,1)
ACATA	100	6	—	4,54 (3,84–5,35)	3,06 (2,63–3,56)	2,18 (1,67–3,08)	1,42 (1,26–1,59)	1,60 (1,27–2,02)
MÄIDA	100	6	2,52	73,9 (53,0–103)	164 (141–192)	32,8 (30,0–37,4)	70,0 (57,4–85,4)	59,4 (40,3–87,4)
MÄIDA	100	6	2,48	95,0 (84,0–107)	160 (137–187)	40,5 (32,2–51,0)	66,8 (62,6–71,4)	49,7 (38,2–64,7)
DMPS	100	6	—	81,4 (61,9–107)	119 (101–141)	85,0 (67,4–107)	101 (83,6–122)	92,3 (62,4–137)
PA	100	6	—	94,5 (81,2–110)	89,1 (71,6–111)	98,2 (81,1–119)	106 (97,0–115)	82,4 (61,5–110)

Dekorporation von Radiomangan

Tabelle 3. 96-Stunden-Ausscheidung von ⁵⁴Mn (in % der Dosis) nach gleichzeitiger i.v. Injektion von 100 μmol Ca-Chelat. Je 4 Tiere pro Gruppe. Die Mutungsbereiche für P = 0,05 sind in Klammern angeführt.

Chelat	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	Summe
<i>Urin</i>					
DTPA	54,0 (52,0–56,0)	0,0197 (0,0132–0,0294)	0,0139 (0,0112–0,0173)	0,0177 (0,0102–0,0308)	54,6 (52,5–56,7)
CDTA	46,8 (42,4–51,6)	0,197 (0,157–0,248)	0,0612 (0,0520–0,0723)	0,0224 (0,0196–0,0256)	47,3 (42,9–52,2)
Kontrolle	0,441 (0,354–0,550)	0,0680 (0,0609–0,0760)	0,0312 (0,0264–0,0371)	0,0452 (0,0396–0,0515)	0,600 (0,510–0,704)
<i>Faeces</i>					
DTPA	7,25 (5,39–9,75)	2,06 (1,41–3,02)	1,19 (1,00–1,41)	0,669 (0,525–0,850)	11,7 (5,50–25,2)
CDTA	13,3 (9,45–18,8)	2,47 (1,78–3,42)	0,654 (0,470–0,906)	0,372 (0,264–0,524)	17,0 (12,1–23,8)
Kontrolle	21,7 (20,0–23,6)	15,3 (14,2–16,5)	9,60 (8,99–10,2)	6,10 (5,55–6,69)	52,8 (50,5–55,3)

im Laufe von 96 Stunden (Tab. 3). Die insgesamt ausgeschiedene ⁵⁴Mn-Menge ist gegenüber der Kontrolle erhöht, und das Verhältnis Urin/Faeces ist $\ll 1$. Gesichert ist am 1. Tag die im Vergleich zu DTPA höhere faecale Ausscheidung im Falle von CDTA. Tabelle 2 zeigt eine eindeutig höhere Wirksamkeit der CDTA, die sich jedoch im Falle der Ausscheidung wegen der hier stark streuenden Werte nicht sichern ließ.

Werden die Ca-Chelate der CDTA, DTPA und ACATA nachträglich injiziert (Tab. 4), ist der ⁵⁴Mn-Gehalt der Organe zwar niedriger als in der Kontrolle, jedoch höher als bei gleichzeitiger Verabfolgung (vgl. Tab. 2). In der

Zeitspanne zwischen der 1. und 8. Stunde scheint keine Zeitabhängigkeit der Dekorporationseffektivität vorzuliegen. ACATA und CDTA sind bezüglich der ⁵⁴Mn-Mobilisation aus Leber und Nieren wirksamer als DTPA. Den Einfluß der isotopischen Verdünnung bestimmten wir für die Trägerdosen von 1 und 10 μmol, von denen sich die letztere mit einer Letalität von rund 50% als toxisch erwies. Bereits die niedrigste Trägerdosis führt, wie Abbildung 1 zeigt, zu einer ausgeprägten Herabsetzung der ⁵⁴Mn-Retention durch die Organe (mit Ausnahme des Skeletts) und einer entsprechend erhöhten Ausscheidung mit den Faeces.

Tabelle 4. ⁵⁴Mn-Gehalt der Organe (in % der Kontrolle) am 3. Tag nach i.v. Injektion und nachträglicher Injektion von 250 μmol Ca-Chelat zu verschiedenen Zeitpunkten. Die Mutungsbereiche für P = 0,05 sind in Klammern angeführt. n = Zahl der Tiere.

Chelatbildner	Std.	n	Skelett	Leber	Muskulatur	Nieren	Pankreas
DTPA	1	6	75,9	72,2	63,1	67,8	80,5
			(60,4–95,4)	(58,5–89,0)	(44,3–89,9)	(61,2–75,4)	(54,3–119)
	4	6	61,6	64,6	72,6	63,3	73,5
			(52,6–72,1)	(56,6–73,6)	(58,0–114)	(55,0–73,0)	(48,3–112)
	8	6	66,7	73,5	75,9	71,4	72,1
(58,2–80,0)			(66,4–81,5)	(52,8–109)	(64,2–79,3)	(51,0–100)	
24	10	81,1	80,1	88,5	71,1	70,8	
		(59,4–111)	(72,4–89,0)	(79,0–99,0)	(64,1–79,0)	(51,6–97,0)	
CDTA	1	6	78,0	35,9	61,0	37,3	76,4
			(65,5–92,6)	(31,1–41,4)	(47,1–78,9)	(33,6–41,4)	(55,1–105)
	4	6	72,5	33,6	89,5	35,6	88,0
			(62,5–84,0)	(30,0–37,8)	(71,4–112)	(30,1–42,1)	(68,0–114)
	8	6	68,1	32,2	87,0	39,2	79,6
(58,5–79,4)			(29,2–35,6)	(70,7–107)	(32,5–45,1)	(64,7–98,4)	
24	10	77,6	46,0	92,1	57,0	80,5	
		(59,6–101)	(41,0–51,8)	(80,8–105)	(48,6–66,5)	(65,5–99,1)	
ACATA	1	6	72,5	31,8	68,6	19,7	62,8
			(59,0–89,0)	(26,9–37,8)	(50,5–93,5)	(17,3–22,5)	(45,4–87,0)

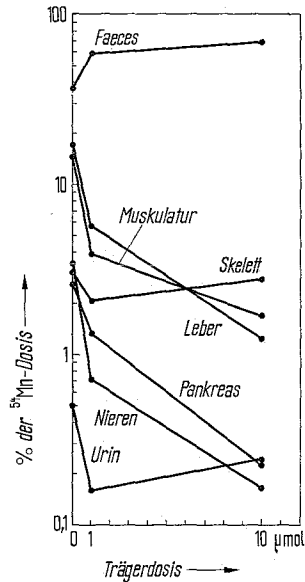


Abb. 1. ⁵⁴Mn-Gehalt der Organe und Ausscheidungen am 2. Tag nach i.v. Injektion von trägerfreiem (41 Tiere) und isotopisch verdünntem ⁵⁴Mn (1 μmol: 6 Tiere; 10 μmol: 3 Tiere).

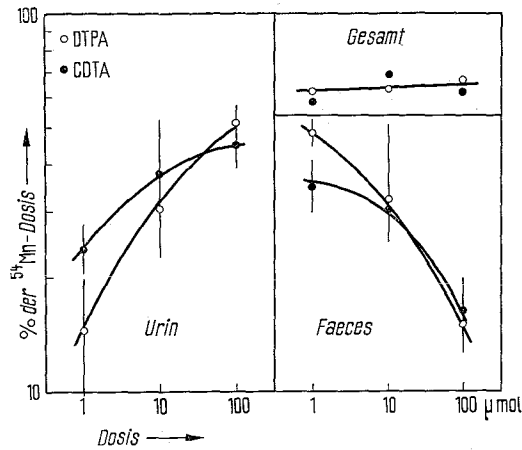


Abb. 2. ⁵⁴Mn-Ausscheidung (48 Stunden) nach i.v. Injektion von verschiedenen Dosen der ⁵⁴Mn-markierten Mn-Chelate. Mutungsbereiche für P = 0,05. Zahl der Tiere s. Tab. 5.

Die mit ⁵⁴Mn markierten Mn(II)-Chelate der CDTA und DTPA wurden in unterschiedlicher Dosis injiziert und der ⁵⁴Mn-Gehalt der Organe (Tab. 5) und Ausscheidungen (Abb. 2) nach 48 Stunden bestimmt. Die ⁵⁴Mn-Retention in den Organen ist zwar niedriger als nach Verabfolgung von trägerfreiem ⁵⁴Mn und äquimolaren Dosen der Ca-Chelate (Tab. 2); drückt man die Effektivität jedoch in % der entsprechenden Kontrollen (d. h. mit 1 bzw. 10 μmol MnCl₂ verdünntes ⁵⁴Mn) aus, so ergibt sich ein ausgeprägter Effektivitätsverlust (Abb. 3). Außerdem ist — mit Ausnahme

des Skeletts — die Dosisabhängigkeit wesentlich schwächer ausgeprägt.

In einer letzten Versuchsreihe verglichen wir die Wirksamkeit von Ca- und Mn(II)-Chelaten bei nachträglicher Verabfolgung. Die Tiere erhielten zu verschiedenen Zeitpunkten einmalig 100 μmol der Chelate, und zwar am 1., 2., 4., 16. oder 32. Tag. Den Gehalt der Organe (Abb. 4 bis 8) und Ausscheidungen (Abb. 9 und 10) bestimmten wir 48 Stunden nach der Chelatapplikation. Die Ca-Chelate zeigen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Tabelle 4 eine nur geringfügige Wirksamkeit. Die ⁵⁴Mn-Ausscheidung mit dem Urin ist zwar während der gesamten Zeitspanne eindeutig höher als bei den Kontrolltieren; da jedoch die renale Ausscheidung normalerweise um eine Größenordnung niedri-

Tabelle 5. ⁵⁴Mn-Gehalt der Organe (in % der Dosis) am 2. Tag nach i.v. Injektion von ⁵⁴Mn-markierten Mn-Chelaten. Die Mutungsbereiche für P = 0,05 sind in Klammern angeführt. n = Zahl der Tiere.

μmol Chelat	n	Skelett	Leber	Muskulatur	Nieren	Pankreas
100 Mn-CDTA	12	0,309 (0,273–0,350)	0,145 (0,128–0,164)	0,256 (0,215–0,305)	0,0246 (0,0227–0,0266)	0,0313 (0,0281–0,035)
10 Mn-CDTA	6	0,71 (0,63–0,80)	0,713 (0,598–0,852)	0,95 (0,894–1,01)	0,0996 (0,091–0,109)	0,12 (0,108–0,132)
1 Mn-CDTA	6	0,93 (0,814–1,06)	3,88 (3,28–4,56)	3,18 (2,97–3,41)	0,515 (0,451–0,588)	0,726 (0,612–0,865)
100 Mn-DTPA	12	0,386 (0,35–0,427)	0,152 (0,135–0,17)	0,205 (0,183–0,23)	0,0209 (0,0193–0,0226)	0,0268 (0,021–0,0341)
10 Mn-DTPA	6	1,00 (0,769–1,30)	1,04 (0,915–1,18)	1,19 (1,03–1,37)	0,114 (0,107–0,121)	0,149 (0,121–0,184)
1 Mn-DTPA	6	1,75 (1,53–1,99)	4,75 (4,0–5,64)	4,20 (3,24–5,44)	0,535 (0,495–0,576)	0,822 (0,668–1,01)

Dekorporation von Radiomangan

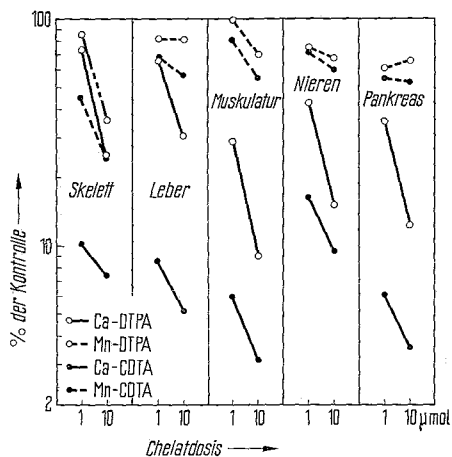


Abb. 3. ^{54}Mn -Gehalt der Organe nach i.v. Injektion von ^{54}Mn und verschiedenen Dosen der Ca- bzw. Mn-Chelate. Vgl. auch Tab. 2 und 5.

ger als die mit den Faeces ist und eine multi-exponentielle Zeitabhängigkeit aufweist, kann sich die Wirksamkeit der Ca-Chelate nur während der ersten Tage in einer geringfügigen Senkung des ^{54}Mn -Gehaltes der Organe manifestieren. Demgegenüber zeigen die Mn-Chelate eine erheblich stärkere Wirksamkeit, wobei die Ausscheidung nicht nur mit dem Urin, sondern auch in den Faeces erhöht ist; im ersteren Fall ist DTPA, im letzteren CDTA wirksamer.

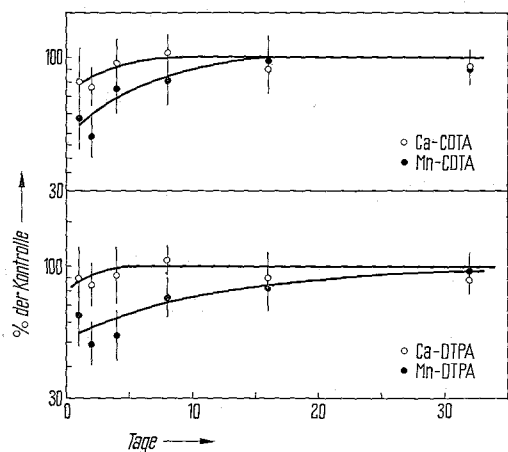


Abb. 4. ^{54}Mn -Gehalt des Skeletts nach Verabfolgung von $100\ \mu\text{mol}$ Ca- bzw. Mn-Chelat zu verschiedenen Zeitpunkten. Sektion 2 Tage nach Chelatinjektion. 10 Tiere pro Gruppe. Mutungsbereiche für $P = 0,05$.

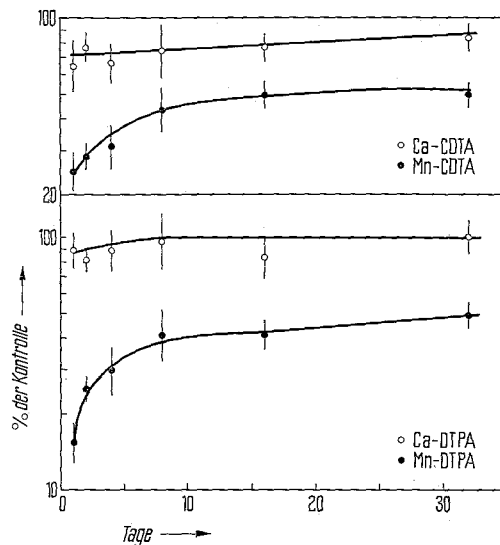


Abb. 5. ^{54}Mn -Gehalt der Leber nach Verabfolgung von $100\ \mu\text{mol}$ Ca- bzw. Mn-Chelat zu verschiedenen Zeitpunkten. Sektion 2 Tage nach Chelatinjektion. 10 Tiere pro Gruppe. Mutungsbereiche für $P = 0,05$.

Variiert man die Dosis der Mn-Chelate, am 16. Tag nach ^{54}Mn verabfolgt, nimmt die ^{54}Mn -Ausscheidung mit dem Urin mit steigender Dosis zu, wobei DTPA sich wiederum als überlegen erweist. Die ^{54}Mn -Ausscheidung mit den Faeces dagegen scheint praktisch dosisunabhängig zu sein (Abb. 11).

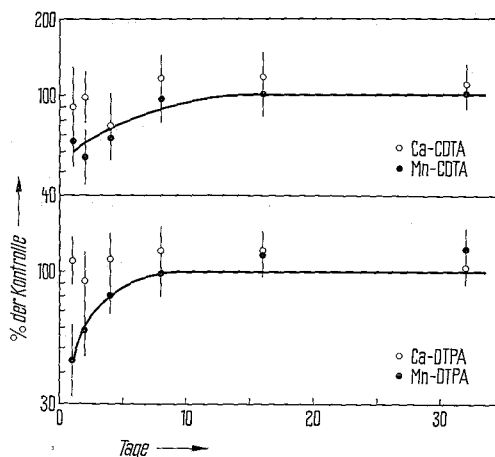


Abb. 6. ^{54}Mn -Gehalt der Muskulatur nach Verabfolgung von $100\ \mu\text{mol}$ Ca- bzw. Mn-Chelat zu verschiedenen Zeitpunkten. Sektion 2 Tage nach Chelatinjektion. 10 Tiere pro Gruppe. Mutungsbereiche für $P = 0,05$.

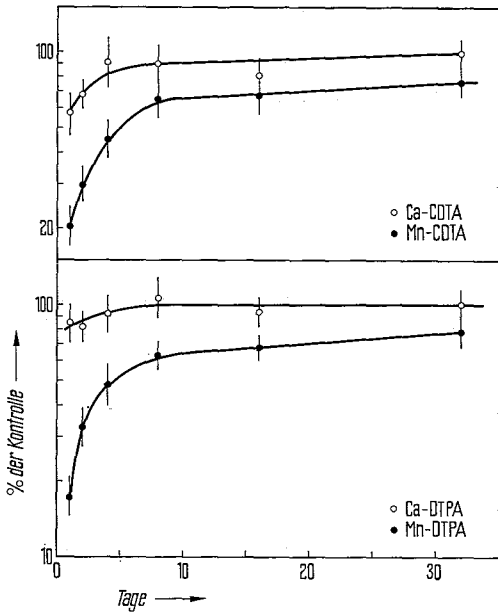
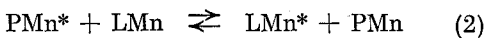
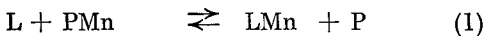


Abb. 7. ⁵⁴Mn-Gehalt der Nieren nach Verabfolgung von 100 μmol Ca- bzw. Mn-Chelat zu verschiedenen Zeitpunkten. Sektion 2 Tage nach Chelatinjektion. 10 Tiere pro Gruppe. Mutungsbereiche für P = 0,05.

Diskussion

Da es sich bei ⁵⁴Mn um das radioaktive Isotop eines normalerweise im Organismus vertretenen Metallions handelt, können nach Verabfolgung von Chelaten folgende Reaktionen ablaufen:



Mit Mn* und Mn ist das radioaktive bzw. stabile Isotop bezeichnet, mit P ein endogener Chelatbildner (z. B. ein Protein) und mit L der verabfolgte Chelatbildner. Das Verhältnis der Stabilitäten von LMn und PMn wird die Richtung der Reaktion (1), d. h. des Ligandenaustausches, bestimmen. Aus dem Nachweis, daß die Ca-Chelate imstande sind, endogenes Mn zur Ausscheidung zu bringen (Tab. 4, Abb. 9), kann gefolgert werden, daß die effektive Stabilitätskonstante von LMn größer als die von PMn ist. Ohne zunächst auf Einzelheiten einzugehen, ist weiterhin gesichert (Abb. 4 bis 10), daß die Mn-Chelate endogenes ⁵⁴Mn mobilisieren, d. h., daß Isotopenaustausch nach Reaktion (2) stattfindet. Ent-

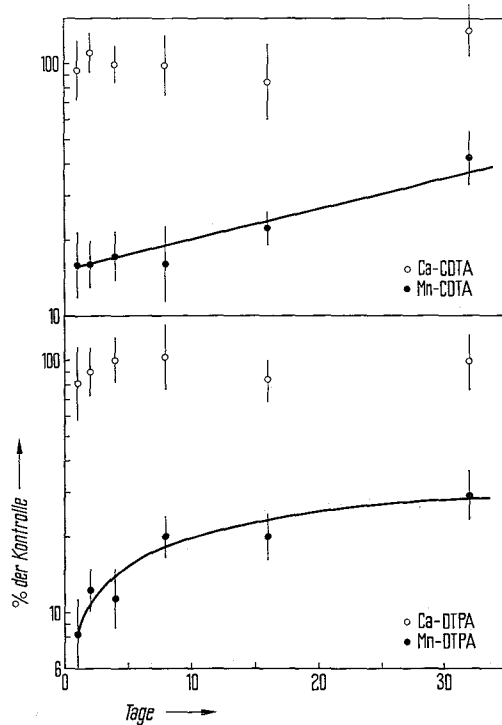


Abb. 8. ⁵⁴Mn-Gehalt des Pankreas nach Verabfolgung von 100 μmol Ca- bzw. Mn-Chelat zu verschiedenen Zeitpunkten. Sektion 2 Tage nach Chelatinjektion. 10 Tiere pro Gruppe. Mutungsbereiche für P = 0,05.

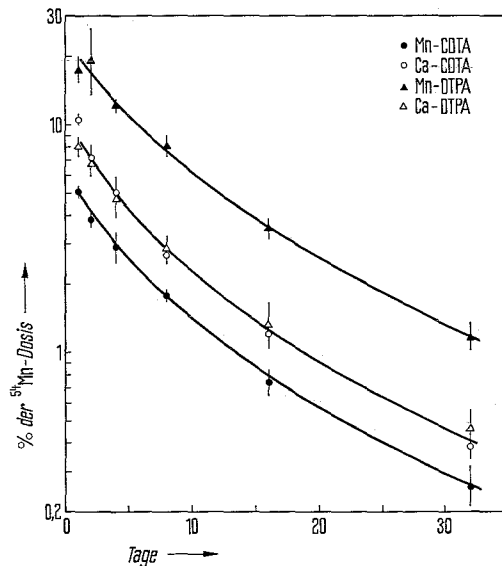


Abb. 9. ⁵⁴Mn-Gehalt des 48-Stunden-Urins nach Verabfolgung von 100 μmol Ca- bzw. Mn-Chelat zu verschiedenen Zeitpunkten. Sektion 2 Tage nach Chelatinjektion. 10 Tiere pro Gruppe. Mutungsbereiche für P = 0,05.

Dekorporation von Radiomangan

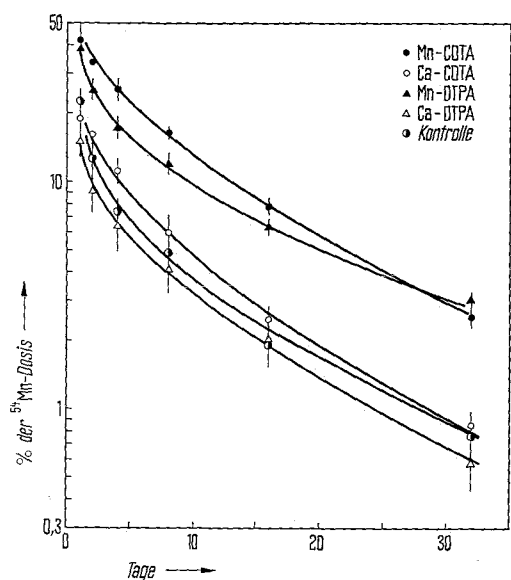


Abb. 10. ⁵⁴Mn-Gehalt des 48-Stunden-Faeces nach Verabfolgung von 100 μ mol Ca- bzw. Mn-Chelat zu verschiedenen Zeitpunkten. Sektion 2 Tage nach Chelatinjektion. 10 Tiere pro Gruppe. Mutungsbereiche für $P = 0,05$.

scheidend sind hierbei das Verhältnis LMn/PMn und die Geschwindigkeit des Austausches. Eine weitere und für die folgenden Überlegungen wichtige Tatsache ist, daß der

extrem niedrige Mn-Gehalt des Körpers — bei der Ratte in der Größenordnung von 10 μ mol — durch homeostatische Kontrolle weitgehend konstant gehalten wird [3], so daß die isotopische Verdünnung zu einer stark erhöhten Ausscheidung des ⁵⁴Mn führt (Abb. 1).

Wird ⁵⁴Mn gleichzeitig mit in starkem Überschuß vorliegenden Chelatbildner injiziert (Tab. 2), kommt es gleichzeitig zur Mobilisierung von endogenem Mn und zum isotopischen Austausch. Die mobilisierte Mn-Menge sollte proportional der effektiven Stabilitätskonstante (E) von LMn sein; damit müßte aber auch die ⁵⁴Mn-Retention infolge Isotopen-Austausches, die von dem Verhältnis LMn/PMn abhängt, mit steigendem E abnehmen.

Die effektive Stabilitätskonstante E berücksichtigt die Konkurrenz der endogenen Ca²⁺-Ionen, die pH-Abhängigkeit sowie die Dosis des Chelatbildners (vgl. hierzu [8]). Die in Tabelle 2 angeführten E-Werte sind für einen pH-Wert von 7,4 und unter der Annahme, daß das physiologische Verdünnungsvolumen der Chelatbildner 20% des Körpergewichts [1] beträgt, berechnet. Die Stabilitätskonstanten der Ca- und Mn(II)-Chelate entnehmen wir der Zusammenstellung bei Sillén und Martell [15]. Die in der Tabelle 2 angeführten Daten

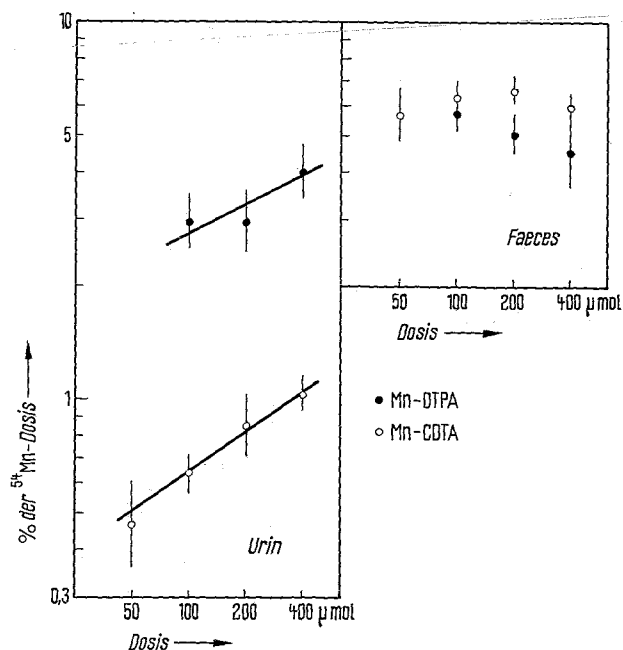


Abb. 11. ⁵⁴Mn-Ausscheidung (48 Stunden) nach Verabfolgung von verschiedenen Dosen der Ca- bzw. Mn-Chelate am 16. Tag. 6 Tiere pro Gruppe. Mutungsbereiche für $P = 0,05$.

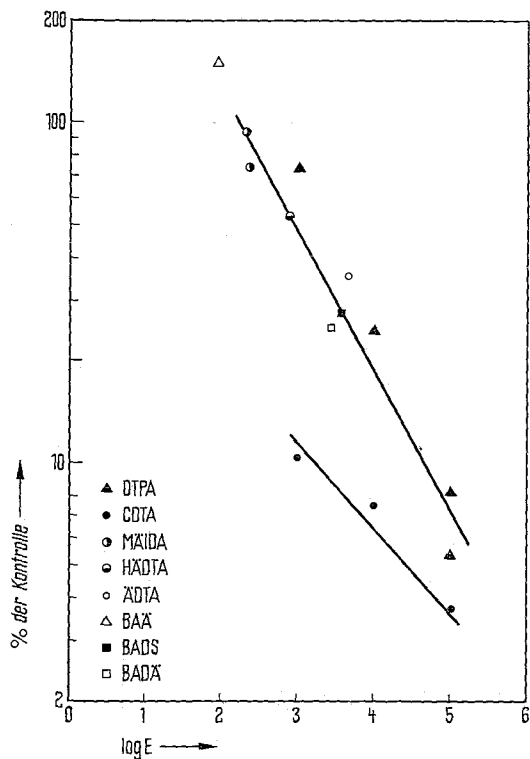


Abb. 12. Abhängigkeit der Chelateffektivität im Skelett von der effektiven Stabilitätskonstante E. Vgl. Tab. 2.

ergeben eine im Rahmen der experimentellen Genauigkeit befriedigende Übereinstimmung zwischen Wirksamkeit und E-Werten; als repräsentatives Beispiel ist in Abbildung 12 die lineare Abnahme des ^{54}Mn -Gehalts im Skelett mit steigendem E angeführt. Abbildung 12 sowie Tabelle 2 zeigen weiterhin, daß CDTA sich insofern exzeptionell verhält, als die ^{54}Mn -Retention gesichert niedriger ist, als auf Grund der E-Werte zu erwarten gewesen wäre. Da nach den obigen Überlegungen der ^{54}Mn -Retention durch die Gewebe isotopischer Austausch zugrunde liegt, muß gefolgert werden, daß die Austauschreaktionen im Falle der CDTA langsamer als bei DTPA und anderen Chelatbildnern verlaufen. Analog verhält sich CDTA übrigens auch im Falle von inkorporiertem ^{59}Fe [7, 10]. Die Annahme, daß es sich bei Mn(II)-CDTA um ein „robustes“ (d. h. ein durch träge Austauschreaktionen charakterisiertes) Chelat handelt, wurde bereits auch in komplex-chemischen Untersuchungen [14] festgestellt. Eine unerwartet

hohe Effektivität weist auch ACATA auf. Die Stabilitätskonstante des Mn-Chelats ist zwar noch nicht bestimmt, doch kann vermutet werden, daß die Substitution der Äthylengruppe des BADÄ durch einen Cyclohexanring — in Analogie zu den Verhältnissen bei ÄDTA und CDTA — für Mn(II)-ACATE eine Stabilität ergibt, die um etwa zwei Größenordnungen größer als die von Mn(II)-BADÄ ist.

Die nach Verabfolgung der ^{54}Mn -markierten Mn-Chelate relativ hohe ^{54}Mn -Retention (Abb. 3) ist mit der Annahme des Isotopen-Austausches als alleiniger Reaktion nicht vereinbar, da das in diesem Fall erhöhte Verhältnis LMn/PMn , wie oben ausgeführt, eine geringere Ablagerung von ^{54}Mn erwarten ließ. Da weiterhin die Mn-Chelate vorwiegend mit dem Urin ausgeschieden werden (Tab. 3), hier aber — besonders bei den 1- und 10- μmol -Dosen — die faecale Ausscheidung hoch ist (Abb. 2), muß eine Abspaltung des chelierten Mn angenommen werden. Der Bruchteil des freigesetzten Mn nimmt mit steigender Dosis des Mn-Chelats erwartungsgemäß ab (Abb. 2). Die vorstehend angeführten Ergebnisse machen auch die exzeptionell starke Dekorporation von ^{54}Mn bei nachträglicher Verabfolgung der Mn-Chelate verständlich, die ein wesentlich höheres Ausmaß erreicht als in analogen Versuchen mit ^{60}Co und ^{65}Zn [2]. Da die hohe Effektivität der Mn-Chelate Leber und Pankreas betrifft, d. h. diejenigen Organe, die für die Ausscheidung des nicht chelierten Mn verantwortlich sind [3], kann gefolgert werden, daß der Isotopen-Austausch nicht nach Reaktion (2) erfolgt, sondern das aus dem Chelat abgespaltene Mn betrifft. Dies wird durch die erhöhte ^{54}Mn -Ausscheidung mit den Faeces bestätigt (Abb. 10). Das durch Reaktion (2) mobilisierte ^{54}Mn dagegen wird, wie Abbildung 9 zeigt, durch die Nieren ausgeschieden. Bemerkenswert ist die Dosisabhängigkeit der Wirksamkeit der Mn-Chelate (Abb. 11): Während der ^{54}Mn -Gehalt des Urins erwartungsgemäß mit steigender Dosis zunimmt, bleibt die Ausscheidung in den Faeces praktisch dosisunabhängig. Dies läßt darauf schließen, daß die austauschbare Mn-Fraktion in Leber und Pankreas klein ist im Vergleich zu der durch beide Organe ausgeschiedenen und aus dem Chelatzerfall stammenden Mn-Menge, die ihrerseits — absolut betrachtet — in dem un-

tersuchten Dosisbereich etwa gleich sein sollte. Beide Annahmen sind biologisch und komplex-chemisch plausibel.

Die Abhängigkeit der Wirksamkeit der Chelatbildner und des Isotopen-Austausches von der Zeit (Abb. 4 bis 8) zeigt im wesentlichen den gleichen Verlauf wie die durch eine multi-exponentielle Funktion gekennzeichnete Retention von ^{54}Mn in den Organen (Tab. 1). Beides ist der Ausdruck davon, daß der Mn-Pool, formal betrachtet, ein Multikompartimentsystem ist, in dessen einzelnen Komponenten das Mn in unterschiedlich stabiler und/oder zugänglicher Bindung vorliegt.

Mn-DTPA zeigt, wie aus Abbildung 4 bis 11 zu ersehen ist, eine im Vergleich zu Mn-CDTA etwas höhere Wirksamkeit; auch dies steht in Übereinstimmung mit der weiter oben postulierten Robustheit des CDTA-Chelats.

Die sich aus unserer Untersuchung ergebenden praktischen Konsequenzen liegen auf der Hand: Im Falle einer Mn-Vergiftung ist Ca-DTPA das Antidot der Wahl, während man bei Inkorporation von Radiomangan dem Mn-DTPA den Vorrang geben sollte, das überdies gegenüber Ca-DTPA den Vorteil einer geringeren Toxizität aufweist [4].

Zusammenfassung

Es wurde der Einfluß verschiedener Chelatbildner auf die Verteilung und Ausscheidung von trägerfreiem und isotopisch verdünntem ^{54}Mn bei der Ratte untersucht. Die größte Wirksamkeit besitzen Diäthylentriaminpentaessigsäure und Cyclohexandiamintetraessigsäure. Bei nachträglicher Verabfolgung weisen die Mn-Chelate eine erheblich größere Wirksamkeit als die Ca-Chelate auf. Die hierfür verantwortlichen Mechanismen werden diskutiert.

Summary

The distribution and excretion of carrier-free and isotopically diluted ^{54}Mn as influenced by various chelating agents were studied in the rat. Diethylenetriaminepentaacetic acid and cyclohexanediaminetetraacetic acid exhibit the highest efficacy. In the chronic treatment situation, the Mn-Chelates are markedly more effective than the Ca-chelates. The underlying mechanisms are discussed.

Résumé

On a étudié chez le rat l'influence de différents agents chélateurs sur la distribution et l'excrétion du ^{54}Mn sans porteur ou isotopiquement. L'acide diéthylentriaminopentacétique et l'acide cyclohexanediaminetétracétique se sont révélés les plus efficaces. Dans le cas d'un traitement prolongé, les Mn-chélateurs sont nettement plus efficaces que les Ca-chélateurs. On discute les mécanismes.

Schrifttum

- | | |
|--|---|
| <p>[1] Böhne, F., A.-E. Harmuth-Hoene, K. Kürzinger, F. Havlicek: Strahlentherapie 136 (1968), 609.</p> <p>[2] Catsch, A., D. Kh. Lé: Experientia 21 (1965), 724.</p> <p>[3] Cotzias, G. C.: In: Mineral Metabolism, Vol. 2 B, S. 404. London-New York 1962.</p> <p>[4] Cotzias, G. C., J. Greenough: J. Clin. Invest. 37 (1958), 1298.</p> <p>[5] Foreman, H., V. Nigrovic: Symp. on Diagnosis and Treatment of Deposited Radionuclides. Richland, Wash. 1967 (im Druck).</p> <p>[6] Fried, J. F., A. Lindenbaum, J. Schubert: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 100 (1959), 570.</p> <p>[7] Günther, R.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. (im Druck).</p> <p>[8] Heller, H.-J., A. Catsch: Strahlentherapie 109 (1959), 464.</p> | <p>[9] Kuhn, A.: Naturwissenschaften 55 (1968), 38.</p> <p>[10] Lé, D. Kh.: Arzneimittel-Forsch. 15 (1965), 387.</p> <p>[11] Nigrovic, V., T. Mohr: Strahlentherapie 130 (1966), 314.</p> <p>[12] Pennalver, R.: Arch. Industr. Hlth. 16 (1957), 64.</p> <p>[13] Rodier, J., R. Mallet, L. Rodi: Arch. Malad. Profess. 15 (1954), 210.</p> <p>[14] Schwarzenbach, G., R. Gut, G. Anderegg: Helv. Chim. Acta 37 (1954), 937.</p> <p>[15] Sillén, L. G., A. E. Martell: Stability Constants. London 1964.</p> <p>[16] Strain, W. H., D. T. Danahy, R. J. O'Reilly, M. R. Thomas, R. M. Wilson, W. J. Pories: J. Nucl. Med. 8 (1967), 107.</p> <p>[17] Sykora, J., V. Eybl: Arch. int. Pharmacodyn. 113 (1957), 148.</p> |
|--|---|

Anschrift d. Verf.: Dr. med. Anne Kuhn, Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum Karlsruhe, 75 Karlsruhe 1, Postfach 3640.