Dekorporierung von Radionukliden

(Untersuchung an Polonium)

V. Volf

Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum Karlsruhe

Es wurde bei der Ratte der Einfluß verschiedener Chelatbildner in Abhängigkeit von Dosis und Zeit auf die Verteilung von ²¹⁰Po untersucht. Bezüglich der Mobilisierung von ²¹⁰Po aus Blut, Milz und Skelett erwiesen sich folgende SH-haltige Substanzen als wirksam: 2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonat > Diäthyldithiocarbaminat > 2-Mercaptopropionylglycin > D-Penicillamin. Während Diäthyldithiocarbaminat die Retention von ²¹⁰Po durch Leber und Gehirn erhöht, potenzieren die anderen Thiole die ²¹⁰Po-Ablagerung in den Nieren. Diäthylentriaminpentaacetat und zwei S-haltige Polyaminopolycarbonsäuren beeinflussen das Verteilungsmuster von ²¹⁰Po nicht. Die theoretischen und praktischen Konsequenzen der Ergebnisse werden diskutiert.

110Po gehört zu den als "sehr gefährlich" klassifizierten radioaktiven Substanzen [36]. Die Toxizität von 210Po scheint bei Ratten und Mäusen mit der von 239Pu vergleichbar und erheblich stärker als jene von 226Ra zu sein [54]. Die relativ hohen 210Po-Konzentrarionen in menschlichen Geweben und die hohe RBW der α-Strahlen lassen daran denken, daß 210Po bereits bei der normalen Population eine wichtige Komponente der natürlichen Strahlenbelastung darstellt [19, 21]. Bei einigen Populationsgruppen, wie z.B. den Eskimos, liegen die 210Po-Konzentrationen infolge der Ernährungsbesonderheiten erheblich über dem Durchschnitt [5, 20, 26]. Die höchsten ²¹⁰Po-Konzentrationen wurden bei Uranbergleuten festgestellt, in deren Skelett in einigen Fällen sogar die höchstzulässige Jahresdosisleistung von 30 rem überschritten wurde [6]. Während früher die Inkorporation von 210Po infolge von Zwischenfällen am häufigsten mit der Herstellung und Benutzung von Neutronenquellen verbunden und somit auf einen relanv kleinen Personenkreis beschränkt war [17, 46], erhöht sich bei Verwendung von ¹¹⁰Po als Energiequelle in Isotopenbatterien in der Weltraumforschung die Möglichkeit einer Personen- und Umweltkontamination [62].

Was die Dekorporierung von ²¹⁰Po betrifft, lag es nahe, schwefelhaltige Chelatbildner zu untersuchen, obwohl bisher noch kaum quantitative komplexchemische Daten über ²¹⁰Po vorliegen [52]. Offenbar ging man dabei von der Annahme aus, daß 210Po als Element der Gruppe VI und der 6. Periode Schwefel als Koordinationspartner bevorzugt. Im Unterschied zu dem ursprünglich verwendeten 2,3-Dimercaptopropanol (BAL [22]) handelt es sich bei seinem Derivat, dem 2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonat (DMPS [42, 43]), um eine wasserlösliche, weniger toxische Substanz [27], diemit durch Schwefelwasserstoff fällbaren Metallen stabile Komplexe bildet [59]. DMPS stimuliert die Ausscheidung von 210Po in höherem Ausmaß als BAL, und zwar vor allem durch die Nieren [25, 42, 63]. Es bindet jedoch auch eine Reihe von biologisch wichtigen Elementen (Fe, Cu, Co, Zn), was unter Umständen bei langzeitiger Therapie zu beachten wäre [42]. Eine als Oxathiol bezeichnete, bezüglich ihrer Strukturformel aber nicht näher spezifizierte Verbindung intensiviert die ²¹⁰Po-Ausscheidung bei der Ratte [58]

Gruppe	Ν	Zeit der Verabfol- gung	Gesamt- blut	Blutplasma	Leber	Milz	Skelett	Nieren
Kontrolle	10	_	16,8 ± 1,2	0,80 :+ 0,06	13,5 ± 0,5	5,0 ± 0,2	$6,6 \pm 0,4$	5,5 .
,	5	1,5 min	$2,6 \pm 0,1$	$0,46 \pm 0,05$	$16,8 \pm 0,5$	$0,39 \pm 0,05$	$1,0 \pm 0,04$	42,5 ±
DMPS	6	1 Std.	$4,6 \pm 0,6$	$0,45 \pm 0,06$	$15,1 \pm 0,5$	$2,9 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,2$	21,4 ::
	6	24 Std.	3,2 1.0,1	0,47 :E 0,05	$18,1 \pm 0,5$	$3,4 \pm 0,1$	3,7 :l: 0,3	13,7
	6	1,5 min	2,2 ± 0,1	0,53 ± 0,06	$20,1 \pm 1,1$	1,1 ± 0,04	$3,9 \pm 0,2$	3,1 4
DDC	6	1 Std.	2.3 ± 0.1	0.43 ± 0.03	17.3 ± 0.8	$1,5 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,2$	3,7 :
	6	24 Std.	$2,0 \pm 0,1$	$0,43 \pm 0,06$	$24,5 \pm 1,6$	$1,9 \pm 0,5$	$3,6 \pm 0,1$	3,9

Tabelle 1. Einfluß von DMPS und DDC (1 mmol·kg⁻¹) auf die Verteilung von ²¹⁰Po (Prozent der ²¹⁰Po-Din Abhängigkeit vom Zeitpunkt ihrer Verabfolgung, Sektion 48 Std. nach i.v. Injektion von ²¹⁰Po-Ni Arithmetische Mittelwerte 1 Standardfehler, N = Zahl der Tiere, Alle Werte nach der Therapie sind statis signifikant (P < 0,05) unterschiedlich von der Kontrolle.

und verlängert die Überlebenszeit von Hunden bei der chronischen ²¹⁰Po-Vergiftung [35]. Von den Analogen der Dithiocarbaminsäure erwies sich das Diäthyldithiocarbaminat (DDC), das einen stabilen Komplex mit ²¹⁰Po bildet [24], als allen verwandten Substanzen überlegen [47]. Der ²¹⁰Po-DDC-Komplex wird wegen seiner lipotropen Eigenschaften bevorzugt durch den Darm, den Hauptausscheidungsweg für ²¹⁰Po, ausgeschieden [29, 30].

Da die zitierten Untersuchungen einen quantitativen Vergleich nicht zulassen, haben wir den Einfluß von verschiedenen Chelatbildnern auf die Verteilung von ²¹⁰Po unter vergleichbaren Bedingungen untersucht [61]. Dabei erwiesen sich DMPS und DDC am wirksamsten; ihre Wirkung auf die ²¹⁰Po-Verteilung soll in der vorliegenden Arbeit näher charakterisiert werden. Außerdem wurde in speziellen Versuchsreihen die Wirkung anderer, weiter unten explizit angeführten Substanzen geprüft.

Material und Methodik

Als Versuchstiere dienten weibliche Albinoratten des Heiligenberg-Inzuchtstamms (Körpergewicht 180 bis 200 g), die "altromin"-R-Pellets und Leitungswasser ad libitum erhielten. Es wurden jeweils 0,3 bis 0,5 µCi ²¹⁰Po, in 0,25 ml 0,1 n Hl gelöst, in die freigelegte Schwanzvene injim Die Konzentration der Stammlösung bet 200 µCi/ml 3 n HNO3 (The Radiochem Centre, Amersham, England). Um Artefakte folge der bekanntlich sehr ausgeprägten rat kolloidalen Tendenzen von ²¹⁰Po zu vermeit wurde in jedem Versuch eine frische Injektit lösung von ²¹⁰Po in 0,1 n HNO3 für jede einze Gruppe hergestellt. In einem speziellen Verst auf den später eingegangen wird, wurde ²¹ in 0,1 n Na-Citrat (pH 5) gelöst.

Die Chelatbildner wurden intraperitoneal 2 ml H2O gelöst, injiziert; die Kontrollen hielten das gleiche Volumen physiologisc Kochsalzlösung. Es wurden folgende Verdungen¹ untersucht:

- 1. Na₂Ca-2,2'-Bis[di(carboxymethyl)amino]-diäthylsulfid (BADS)
- 2. Na_3 -1,2-Bis[2-di(carboxymethyl)aminoäthythio]äthan (BATÄ)
- 3. Na₃Ca-Diäthylentriaminpentaacetat (DTP,
- 4. D-Penicillamin Base (PA, Metalcaptase®)
- 5.2-Mercaptopropionylglycin (MPG, Thiola

¹ Die Verbindungen 1. und 2. wurden uns von J.R. Geigy AG., Basel, 4. von Heyl & Co., Be 5. von Santen Pharm. Co., Osaka, freundlicherw zur Verfügung gestellt. Die übrigen Präparate zogen wir von Fluka AG., Buchs (3.), Merck Darmstadt (6.), Leningradskiy Khimfarmzavod und Cyanamid GmbH., Lederle Arzneimittel, Mchen (8.).

ren

± 0,5

± 1,1

d: 0,6

 ± 0.5

± 0.1

± 0,2

 $\pm 0,2$

leiso(

itrat.

itisch

NO,

iert.

trug

ical

in-

io-

en,

15-

ıe

١,

6. Na-Diäthyldithiocarbaminat (DDC)

7. Na-2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonat (DMPS, Unithiol®)

8. Acetazolamid (Diamox®)

Die Tiere wurden unter Äthernarkose durch Ausbluten aus der Aorta abd. und Vena cava inf. getötet, das Blut in heparinisierten Zentrifugenröhrchen aufgefangen und zur Gewinnung von plasma zentrifugiert (5 min bei 6500 U/min). Ferner wurden Leber, Milz, beide Nieren, ein Femur und in einigen Versuchen das Gehirn entnommen. Die Aufarbeitung der biologischen Proben mit HClO3 und H2O2 sowie die α-Aktivi-

tätsbestimmung nach Zugabe von Insta-Gel® im Flüssigszintillationsspektrometer (Tricarb, Packard) erfolgten nach einer früher veröffentlichten Methode [50].

Die in den Organen gefundene Radioaktivität

wurde in Prozent der zugeführten und in Parallelmessungen bestimmten ²¹⁰Po-Menge ausgedrückt.
Die Aktivität des gesamten Skeletts wurde dem
20fachen des Femurs gleichgesetzt, das Volumen
des Gesamtbluts mit 5 ml/100 g Körpergewicht,
das des Plasmas (auf Grund von Hämatokritbestimmungen) mit 55% des Bluts angenommen.
Die statistischen Berechnungen führten wir teilweise zur Beseitigung der Varianzheterogenität
mit logarithmisch transformierten Einzelwerten
durch; im einzelnen verwendeten wir die Methoden des t-Tests und der Regressionsanalyse
sowie den "multiple-range"-Test nach Dun-

can [12, 13]. Die Signifikanz der einzelnen Regressionskoeffizienten wurde mit einer varianzanalytischen Methode getestet.

Ergebnisse

Bei Untersuchung der Zeitabhängigkeit der Effektivität wurden DMPS bzw. DDC einmalig zu verschiedenen Zeitpunkten verabreicht und der 210Po-Gehalt der Organe 2 oder 15 Tage nach ²¹⁰Po-Injektion bestimmt (Tab. 1 und 2). Bis zu 24 Std. ist die Wirksamkeit beider Substanzen in Blut und Leber, von DDC auch im Skelett, von der Zeit der Verabfolgung unabhängig; in der Milz und den Nieren, bei DMPS auch im Skelett, nimmt sie ab. Die Zeitabhängigkeit der Wirksamkeit ist bei DMPS stärker ausgeprägt, so daß bereits bei Verabfolgung nach 1 Std. DMPS in der Milz weniger wirksam als DDC ist (Tab. 1). Ein ähnliches Wirkungsmuster wird auch bei Therapiebeginn zwischen 2. und 8. Tag beobachtet (Tab. 2): DDC erweist sich in allen Organen als dem DMPS überlegen, das ab 4. Tag den ²¹⁰Po-Gehalt in Blut, Plasma, Leber und Skelett nicht mehr beeinflußt. Im Falle von DDC dagegen nimmt der 210Po-Gehalt in einzelnen Organen bei der Injektion noch

							_				
Gruppe	Z	Zeit d.Ver- abfol- gung (Tag)		Blut- plasma	Leber .	Milz	Skelett	Gehirn	Nieren		
Kontr.	10	-	5,1 ± 0,3	0,096 ± 0,003	5,3 1:0,1	3,6 ± 0,1	3,9 ± 0,1	0,084 ± 0,003	$5,6 \pm 0,1$		
	5	2		0,075* 1: 0,006							
DMPS	5	4	$5,1 \pm 0,2$	0,080 ± 0,011	$5,1 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,2$	0.079 ± 0.002	$2.11,0* \pm 0.2$		
	5	8		$0,086 \pm 0,008$							
	5	2	4,0* ± 0,3	0,069* 1.0,004	3,2* +: 0,2	2,0* ± 0,2	2,7* ± 0,04	10,29* ± 0,05	$4,0* \pm 0,2$		
DDC	5	4	3,7* ± 0,2	0,070* ± 0,003	2,8* 1.0,3	2,0* 1.0,3	$2,4* \pm 0,3$	$0,21^* \pm 0,03$	$4,6" \pm 0,3$		
	5	8		$0.071* \pm 0.009$					4.6" + 0.3		

Tabelle 2. Einfluß von DMPS und DDC (1 mmol \cdot kg 1) auf die Verteilung von 210 Po (Prozent der 210 Po-Dosis) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt ihrer Verabfolgung. Sektion 15 Tage nach i. v. Injektion von 210 Po-Nitrat. Arithmetische Mittelwerte \pm Standardfehler. N \pm Zahl der Tiere. * statistisch signifikant unterschiedlich (P < 0,05) von der Kontrolle.

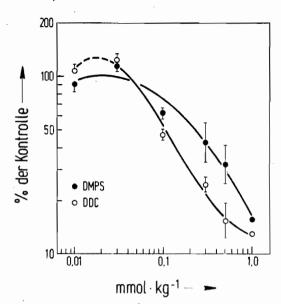


Abb. 1. Dosisabhängigkeit der Effektivität von DMPS und DDC im Blut. Geometrische Mittelwerte von je 6 Ratten + Standardfehler. Sektion 48 Std. nach i.v. Injektion von ²¹⁰Po-Nitrat und frühzeitiger (1,5 min) i.p. Verabreichung von Chelaten.

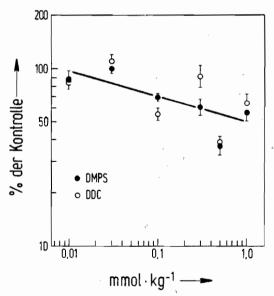


Abb. 2. Dosisabhängigkeit der Effektivität von DMPS und DDC im Blutplasma. Vgl. Legende zu Abb. 1.

am 8. Tag um 20 bis 40% ab; eine Ausnahr ist das Gehirn, in dem er um 20 bis 35 ansteigt. Den Tabellen 1 und 2 ist weiter tentnehmen, daß bei den Kontrolltieren di ²¹⁰Po-Gehalt in den Nieren über die Ze von 15 Tagen konstant bleibt, während i der Leber ²¹⁰Po einer deutlichen Aussche dung unterliegt. Dementsprechend ist danfänglich beobachtete Erhöhung der ²¹⁰Po Retention in der Leber durch DDC nur von übergehend, während die durch DMPS ist duzierte erhöhte Ablagerung in den Niere noch am 15. Tag den gleichen Wert wie al 2. Tag aufweist.

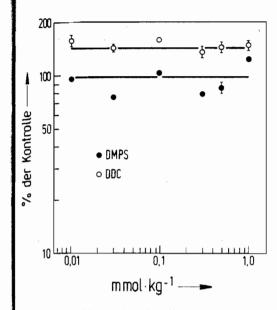
Die Abhängigkeit der Wirksamkeit von de Chelatdosis untersuchten wir für DMI oder DDC nach frühzeitiger Verabfolgut von 0,01 bis 1 mmol·kg⁻¹. Bei der Analys der Dosis-Effekt-Beziehungen berechnete wir kurvilineare Regressionsgleichungen bei der graphischen Wiedergabe in den Abbildungen 1 bis 6 wurden nur die für P 0,05 signifikanten Terme berücksichtigt. Die Kurven haben einen unterschied lichen Verlauf sowohl für die beiden Substanzen als auch für die einzelnen Organe

1. Die Dosisabhängigkeit der Wirkung von DMPS in der Milz (Abb. 4) und im Skelet (Abb. 5) läßt sich durch eine Potenzfunktion ausdrücken. Für den untersuchten Dosisbereich gilt folgender Zusammenhang zwischen Reduktionsfaktor und Dosis:

 $R = 0.092 D^{-0.425}$ (Milz-DMPS), $R = 0.153 D^{-0.230}$ (Skelett-DMPS),

wobei man unter R die Organretention von ²¹⁰Po in Prozent der jeweiligen Kontrolle und unter D die Chelatdosis in mmol·kg⁻¹ versteht.

2. Die Dosisabhängigkeit der Wirkung von beiden Chelatbildnern in den Nieren (Abb. 6) sowie von DMPS im Blut (Abb. 1) und DDC in der Milz (Abb. 4) kann für die logarith misch transformierten Werte durch eine



ıe

0

u

r it

n

·i-

ie

)-

rn-:n m

er

S

ıg

sc

a; bür hb-

e: m

itt

nC

is-/i-

Þη

lle ;-1

Эn

6)

h-

ne

.15

Abb. 3. Dosisabhängigkeit der Effektivität von DMPS and DDC in der Leber. Vgl. Legende zu Abb. 1.

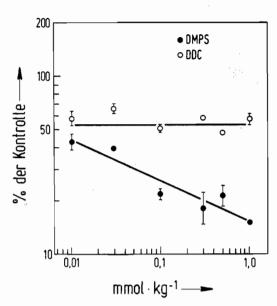
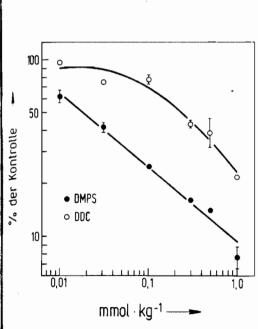


Abb. 5. Dosisabhängigkeit der Effektivität von DMPS und DDC im Skelett. Vgl. Legende zu Abb. 1.



դեն. 4. Dosisabhängigkeit der Effektivität von DMPS and DDC in der Milz. Vgl. Legende zu Abb. 1.

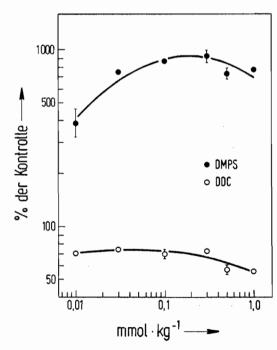


Abb. 6. Dosisabhängigkeit der Effektivität von DMPS und DDC in den Nieren. Vgl. Legende zu Abb. 1.

Parabel 2. Ordnung angenähert werden: Nach der Rücktransformierung ergeben sich folgende Beziehungen:

R = 7,03 D 0.322 0.220 log D (Niere-DMPS), R = 0.553 D^{-0.185-0.065 log D} (Niere-DDC), R = 0.164 D^{-0.929-0.274 log D} (Blut-DMPS), R = 0.215 D^{-0.951-0.575 log D} (Milz-DDC).

- 3. Im Falle von Blut und DDC stellt die berechnete Dosis-Effekt-Kurve (Abb. 1) zwar die statistisch beste Approximierung dar, beschreibt jedoch die tatsächlichen Verhältnisse insofern nicht richtig, als der nicht durchgezogene Bereich der Kurve biologisch nicht sinnvoll zu sein scheint.
- 4. Im Falle der Erhöhung des ²¹⁰-Po-Gehalts in der Leber (Abb. 3) durch DDC konnte keine Dosisabhängigkeit festgestellt werden.
- 5. Ebenfalls unabhängig von der Dosis ist die Wirkung von DDC im Skelett (Abb. 5); die starke Streuung der Mittelwerte deutet allerdings auf den Einfluß von nicht bekannten und nicht kontrollierten Faktoren hin. In der Leber (Abb. 3) wurde für DMPS kein gesicherter Effekt beobachtet.
- 6. Die Dosisabhängigkeit im Plasma (Abb. 2) zeigt wiederum wie bei 5. eine ausgeprägte, nicht systematische Streuung der Mittelwerte.

Da die oben dargestellten Versuche ein unterschiedliches Wirkungsmuster von DMPS und DDC zeigten, lag es nahe, ihre Wirksamkeit bei kombinierter Verabfolgung zu prüfen. Des weiteren wurde untersucht, ob eine Alkalisierung des Urins mittels Diamox® die durch DMPS bewirkte

Erhöhung der 210Po-Retention in den Niere beeinflußt. Der Tabelle 3 ist zu entnehmen daß nach gleichzeitiger sofortiger Injektion von DMPS und DDC das Verteilungsmuste die charakteristischen Eigenschaften der beiden Chelatbildner zeigt. Im Falle det, Niere ist DDC offenbar in der Lage, die spezifische Wirkung des DMPS weitgehend aufzuheben. Ähnliche Verhältnisse scheiner in der Leber vorzuliegen, indem DMPS die durch DDC erhöhte 210Po-Retention vermindert. Die frühzeitige und späte Verah folgung von DDC ist gleich wirksam, je doch mit Ausnahme der Nieren, in dener die Wirkung von DMPS und DDC eing vollständige Additivität zeigt. Bei Verzöge rung der Injektion von DMPS um 1 Std erzielt man durch eine vorherige oder nachträgliche Dosen von DDC eine weiter Herabsetzung des 210Po-Gehalts im Blut und in der Milz sowie seine Verminderung it den Nieren um etwa die Hälfte. Der durch DDC verursachte 2- bis 5fache Anstieg vor ²¹⁰Po im Gehirn wird von DMPS wenig bo einflußt. Diamox® ist unwirksam und zeig auch keinen Einfluß auf die Effektivität vor DMPS.

Wir prüften in einem weiteren Versuch die Wirkung mehrmaliger Injektionen von DMPS, DDC und deren Kombination (Tab. 4). DMPS ist am wirksamsten, führ jedoch wieder zu einer 2mal höheren Akku mulierung von 210Po in den Nieren. Im Ge gensatz zu DMPS vermindert das sonst we niger wirksame DDC die Ablagerung von ²¹⁰Po in den Nieren auf etwa die Hälfts Die Kombination von DMPS und DDG führt zu einer Erhöhung der 210Po-Reten tion im Gehirn (auf das 7fache) und in do Nieren (auf das 5fache). Betrachtet man dl Summe des von den untersuchten Organes retinierten 210Po, so wird sie sowohl durel DMPS als auch durch DDC um etwa 40%

	er Verabfo DDC		Gesamt blut	Blut- plasma	Leber	Milz	Skelett	Gehirn	
js min"			38 ± 10 18 ± 5	38 ± 5 39 ± 4	87 + 7 n.s. 147 + 11	17 4 42 9	22 3 48 : 3		748 ± 91 58 ± 6
il Cmin*	1,5 min* 1,5 min*	_	15 ± 1	43 ± 5	121 :l: 7	28 ± 2	58 ± 4		151 ± 15
1, 5 min	-	_	16 ± 1	58 :t: 7	124 ± 6	8 ± 1	15 ± 1		776 ± 78
-	1,5 min	_	13 ± 1	66 :L: 9	149 ± 10	22 ± 1	62 ± 4	-	56 ± 6
1.5 min	1,5 min		10 ± 1	28 ± 4	135 ± 8	16 ± 3	51 ± 5		$120 \pm 13 \text{ n.s}$
1.5 min	1·h	-	14 J. 1	58 I: 7	91 ± 5	12 t 1		264 1: 28	
1.5 min	24 h	-	8 ± 1	28 ± 4	107 ± 5 n.s.	9 ± 1	26 ± 4	-	472 ± 54
1.5 min	1h + 24 h	-	10 ± 1	<i>5</i> 3 ± 6	108 ± 7 n.s.	10 :E 0,4	43 ± 3	410 ± 26	345 ± 37
1 h	-	-	28 ± 4	<i>57</i> ± 8	112 ± 6	58 :l: 4	44 ± 4		396 ± 39
1 h	2h + 24h	-	11 ± 1	47 ± 8	119 ± 4	15 ± 2	48 ± 4	390 ± 22	204 ± 16
i h	1,5 min	-	15 ± 2	55 J 11	160 ± 10	22 1. 2	58 ± 3	548 ± 40	175 ± 8
1,5 min 1 h 1 h 1 h 1 h	_	1,5 min	27 ± 2	43 ± 6	150 ± 8	59 ± 3	66 ± 5	59 ± 4	476 ± 23
#	-	1,5 min	$102\pm5~\text{n.s.}$	92 1 8 n.s.	104 :: 7 n.s.	$97 \pm 3 \text{ n.s.}$	118 ± 6	84 ± 5	$106 \pm 5 \text{ n.s}$
1 ,5 min	-	1,5 min	20 ± 1	45 ± 1.7	132 5	10 ± 1	17 ± 1	29 ± 2	729 ± 50
1,5 min	-	1 h	37 ± 11	54 ± 11	133 + 4	15 ± 2	24 ± 5	38 ± 6	$806 \pm 47^{\circ}$

Tabelle 3. Beeinflussung der Wirkung von DMPS durch DDC oder Acetazolamid (210Po-Gehalt in Prozent der Kontrolle). Arithmetische Mittelwerte I Standardschler (berechnet nach Parrat [41]), Sektion 2 Tage nach i.v. Injektion von 210Po-Nitrat; 30 Kontrollen, sonst 5–6 Tiere pro Gruppe. Dosierung: 0,5 mmol·kg⁻¹ (*) oder mmol·kg⁻¹ DMPS und/oder DDC, bzw. 200 mg·kg⁻¹ Diamox®, i.p. Alle Werte sind (mit Ausnahme von den mit n.s. bezeichneten) signifikant unterschiedlich von der Kontrolle (P · 0,05).

Gruppe	Kontrolle	DMPS	DDC	DMPS + DDC		
Zahl der Tiere	7	6	6	6		
Gesamtblut	6,4 :+ 0,2 (C)	2,1 i. 0,1 (A)	3,0 ± 0,3 (B)	2,8 ± 0,1 (B)		
Blutplasma	0,22 : 0,01 (D)	0,059 · 0,004 (A)	0,13 + 0,01 (C)	0,088 L 0,010 (B)		
Leber	7,7 ± 0,3 (B)	4,2 + 0,3 (A)	8,6 ± 1,0 (B)	4,7 ±± 0,3 (A)		
Milz	5,3 ± 0,2 (C)	0,47 : 0,06 (A)	0,73 ± 0,05 (B)	0,43 ± 0,05 (A)		
Skelett	5,2 ± 0,2 (C)	0,75 ± 0,10 (A)	1,9 ± 0,2 (B)	0,90 ± 0,07 (A)		
Gehirn	$0,082 \pm 0,003$ (B)	0,025 ± 0,002 (A)	0,60 ± 0,02 (D)	0,23 ± 0,05 (C)		
Nieren	5,5 + 0,1 (B)	10,8 ± 0,4 (C)	2,9 + 0,1 (A)	21,8 ± 1,7 (D)		

Tabelle 4. ²¹⁰Po-Verteilung (Prozent der ²¹⁰Po-Dosis) 7 Tage nach i. v. Injektion von ²¹⁰Po-Nitrat. Die Chelate (0,5 mmol·kg⁻¹ pro Dosis) wurden an 5 Tagen jeweils 2mal i. p. injiziert, beginnend 1,5 min nach der ²¹⁰Po-Injektion. Arithmetische Mittelwerte + Standardfehler. In Klammern die sog. Wirksamkeitsstufe (A > B > C > D); Ergebnisse der statistischen Auswertung von logarithmierten Werten mit dem "multiple-range"-Test [12, 13].

reduziert, während die Kombination keine Veränderung gegenüber der Kontrolle verursacht.

In einer weiteren Versuchsreihe verlängerten wir die Beobachtungsdauer und verglichen die Wirksamkeit ein- oder zweimaliger Injektionen von PA, MPG, DMPS und DDC mit den Kombinationen der ersten drei genannten Substanzen und DDC (Tab. 5). Die Ergebnisse stimmen im allgemeinen mit den vorherigen überein: DMPS, als die wirksamste Substanz, reduziert den ²¹⁰Po-Gehalt in allen Organen mit Ausnahme der Nieren; der Anstieg in letzteren wird geringer nach zweimaliger Injektion von DMPS und be-

sonders nach kombinierter Verabreichung von DMPS und DDC, die jedoch sonst kein Vorteile bietet. Während die einmaligen Dosen von DDC und MPG in den einzelne Organen z.T. gleich, z.T. unterschiedlich wirksam sind, bleibt PA praktisch unwirksam. Die zweite Injektion verstärkt die Wirkung von DDC und PA in einigen Organen während die von MPG dadurch eher verschlechtert wird. Die Kombination von Psund MPG mit DDC vermindert den erhöhten ²¹⁰Po-Gehalt der Niere, ohne jedoch de Kontrollwert zu erreichen. Ferner fallen digrößere Abnahme der Aktivität im Blut un in der Milz sowie ihre Erhöhung im Gehilf

Chelat	Be- hand- lung		Blutplasma	Leber	Milz	Skelett	Gehirn	Nieren
Kontrolle	-	6,5 ± 0,4 (E)	0,20 ± 0,01 (G)	7,7 ± 0,2 (F)	5,0 ± 0,1 (F)	5,2 ± 0,1 (I)	0,084 ±0,002 (E)	5,1 ± 0 (B)
PA	I	6,0±0,5 (E)	0,19 + 0,02 (F-G)	6,0:1 0,6 (D-E)	3,6 ± 0,5 (E)		0,071 ± 0,010 (D-E)	8,4 ± 2
	11	4,5 ± 0,3 (D)	0,14 ± 0,01 (D-E)	7,1 ± 0,5 (E-F)	$2,7 \pm 0,1$	3,6 ± 0,3 (G-H)	0,050 ± 0,003 (B-C)	13,0 ± 0
PA + DDC	111	3,5 ± 0,2 (A−C)	0,16 ± 0,02 (E−F)	. ,	1,2 ± 0,1	. ,	0,34 ± 0,002 (G)	
MPG	1		0,13 ±L 0,02 (D)		1,7 ± 0,1 (C)	$1,9 \pm 0,1$ (C-D)		29,7 1 0,
	11	. ,	0,14 + 0,004	. ,	2,6 :1 0,5 (D)	2,5 ± 0,4	0,056 ± 0,008 (C-D)	23,3 :1 2.
MPG + DDG	CIII	/	0,12 ± 0,01 (C-D)	$5,0 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,1$		0.35 ± 0.01 (G)	
DMPS	I	· ,	$0,10 \pm 0,01$		$0,56 \pm 0,01$	` '	0.024 ± 0.003 (A)	
	H					0.83 ± 0.16 (A)	0,024 ± 0,002 (A)	30,9 ± 2, (F)
DMPS + DDC	Ш	` '	0,093 ± 0,011 (A-B)			$1,2 \pm 0,1$ (B)		23,8 ± 1, (E)
DDC	1	. ,	0,14 + 0,01 (D-E)			2,7 :h: 0,1 (E-F)	0,42 ± 0,04 (G)	
·	II	. ,	0,12 ± 0,01 (D)			` '	0,58 ± 0,04 (H)	2,8 ± 0, (A)

Tabelle 5. Vergleich der Wirksamkeit von PA, MPG, DMPS und von deren Kombination mit DDC auf die Verteilung von ²¹⁰Po (Prozent der ²¹⁰Po-Dosis). Arithmetische Mittelwerte ± Standardfehler, 7 Tage nach i. v. Injektion von ²¹⁰Po-Nitrat; 15 Kontrolltiere, sonst 5 Tiere pro Gruppe. In Klammern die sog. Wirksamkeitsstuff (A > B . . . > I). Die Chelatbildner (1 mmol·kg⁻¹) wurden nach 1,5 min i. p. injiziert (I-III). Eine weitere Dosi von jeweils demselben Chelat (II) oder DDC (III) wurde nach 24 h verabfolgt. Für weitere Erklärungen vg. Tab. 4.

Chelat	N	Gesamtblut	Blutplasma	Leber	Milz	Skelett	Nieren
Kontrolle	12	11,2 ± 0,7	0,30 ::: 0,02	13,2 ± 0,8	5,2 ± 0,3	5,6 ± 0,4	7,9 ± 0,4
,40		(D)	(D)	(B)	(E)	(E)	(D)
ADS	9	$13,3 \pm 1,0$	0,37 :1.0,04	$12,5 \pm 0,8$	$5,4 \pm 0,2$	$7,7 \pm 0,6$	$6,4 \pm 0,1$
,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,		(D)	(D)	(A-B)	(E-F)	(G)	(B-C)
АТÄ	9	12,3 :1: 0,6	. 0,36 :1: 0,03	12,6 dt 1,0	6,7 ± 0,9	$7,0 \pm 0,5$	$6,0 \pm 0,2$
		(D)	(D)	(A-B)	(F)	(F-G)	(B)
TPA	9	$12,5 \pm 0,8$	0.31 ± 0.03	11,8 + 0,7	$5,7 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,5$	$7,2 \pm 0,4$
,,,,,		(D)	(D)	(A-B)	(E-F)	(E-F)	(C-D)
A .	9	$8,0 \pm 0,5$	0,28 .1. 0,02	$10,2 \pm 0,7$	4,2 ± 0,3	$4,4 \pm 0,2$	$13,3 \pm 0,6$
••		(C)	(D)	(A)	(D)	(D)	(E)
MPG	9	$4,0 \pm 0,3$	0.12 ± 0.01	$12,2 \pm 0,9$	$2,4 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,1$	$32,9 \pm 0,6$
,,,,,		(B)	(C)	(A-B)	(C)	(B)	(F)
DDC	9	$1,3 \pm 0,1$	0,076 :1: 0,005	$18,2 \pm 0,8$	$0,95 \pm 0,03$	$3,5 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,1$
000		(A)	(B)	(C)	(B)	(C)	(A)
DMPS	9	$1,6 \pm 0,1$	$0,033 \pm 0,002$	$14,2 \pm 0,7$	0,36:1:0,02	$0,79 \pm 0,06$	$35,8 \pm 2,0$
<i>p.</i>		(A)	(A)	(B)	(A)	(A)	(F)

Tibelle 6. 210Po-Verteilung 48 Std. nach i.v. Injektion von 210Po in 0,1 m Na-Citrat. Die Chelate 1 mmol·kg-1) wurden nach 1,5 min i.p. injiziert. Prozent der 210Po-Dosis. Arithmetische Mittelwerte Standardfehler. N = Zahl der Tiere. In Klammern die sog. Wirksamkeitsstufe, (A > B > C ··· > G). Fur weitere Erklärungen vgl. Tab. 4.

uf. Die Summe des durch die untersuchten Organe retinierten 210Po wird durch DDC twa auf die Hälfte, in Kombination mit PA aler MPG auf etwa 80% der Kontrolle re-Juziert; infolge des erhöhten Nierengehalts steigt die 210Po-Retention nach der Injektion un MPG oder DMPS um 30 bis 70% der Kontrollwerte an.

),1

2,0

1,7

1,3

56

,!

,7

,4

.9

6

1

1

Libelle 6 gibt die Ergebnisse der letzten Versichsreihe wieder, in der verschiedene Chelabildner zur Erzielung einer maximalen Wirkung in hoher Dosierung und kurzinstig nach Injektion von 210Po-Citrat verbreicht wurden. Es ergab sich in den meisen Fällen folgende Anordnung der Verbinlungen nach Maßgabe ihrer Wirksamkeit:

Kontrolle ≈ BADS ~ BATA ~ DTPA · PA < MPG < DDC -: DMPS

Nich Verabfolgung der wirksamsten Chelubildner, d.h. DMPS und DDC, nimmt ler 210 Po-Gehalt in Blut, Plasma und Milz auf y bis 10% der Kontrolle ab. Es fällt jedoch

auf, daß PA, MPG und DMPS die 210Po-Retention in den Nieren erhöhen; im Falle von DMPS wird beinahe das 5fache des Kontrollwerts erreicht. DDC senkt zwar die Ablagerung von 210Po in den Nieren um etwa 60%, erhöht sie jedoch in der Leber. Ein Vergleich der Verteilung des als Citrat injizierten ²¹⁰Po (Tab. 6) mit der von ²¹⁰Po-Nitrat [61] zeigt bei den Kontrolltieren kaum Unterschiede bezüglich der Ablagerung von 210Po in Leber, Milz und Skelett, während die chelierende Eigenschaft des Citrats in der Herabsetzung des 210Po-Gehalts im Blut, insbesondere im Blutplasma, und in einer erhöhten Retention von 210Po in den Nieren bemerkbar wird (Tab. 7). Die Wirkung anderer Chelatbildner in dem letzteren Organ wird dadurch scheinbar geringer, obwohl der 210Po-Gehalt, ausgedrückt in % der Dosis, bei beiden Verbindungen vergleichbar ist. In der Leber und besonders im Plasma ist dagegen die Chelatwirkung im Falle von 210Po-Nitrat wesentlich schwächer, was auf eine festere biolo-

Chelat	Gesan	ntblut	Blutplasma		Leber		Milz		Knochen		Niere	
	Nitrat	Citrat	Nitrat	Citrat	Nitrat	Citrat	Nitrat	Citrat	Nitrat	Citrat	Nitrat	(
Kontrolle	(15,8)	(11,2)	(0,77)	(0,30)	(13,5)	(13,2)	(5,0)	(5,2)	(6,6)	(5,6)	(5,0)	
	100	100	100	100	100	100	100	100	100 .	100	100	
DMPS	16	1.5	58	11	124	108	8	7	15	14	776	
DDC	13	12	66	2.5	149	138	22	18	58	42	56	
MPG	17	36	82	39	143	92	22	47	.32	62	573	
PA	34	71	9,3	95	111	77	42	81	64	78	297	
ЭТРА	77	110	108	104	131	89	92	109	107	109	120	

Tabelle 7. Die Wirkung von Chelatbildnern auf zwei verschiedene ²¹⁰Po-Verbindungen. Verteilung' nach i.v. Injektion von ²¹⁰Po in 0,1 n HNO₃ oder 0,1 m Na-Citrat. Bei Kontrolltieren arithmetische Mi werte in Prozent der ²¹⁰Po-Dosis (in Klammern), alle anderen Werte in Prozent der Kontrollen angege Für weitere Erklärungen vgl. Tab. 6 und [61].

gische Bindung als von ²¹⁰Po-Citrat hindeutet. In Blut, Milz und Knochen ist die Effektivität von DMPS oder DDC für beide ²¹⁰Po-Verbindungen fast identisch, während die von MPG oder PA bei ²¹⁰Po-Citrat nur etwa halb so wirksam ist wie bei ²¹⁰Po-Nitrat.

Diskussion

Die Tatsache, daß nur Mono- und Dithiole eine gesicherte Wirkung auf die Verteilung von 210Po zeigen, daß aber die sonst so wirksamen Chelatbildner wie ÄDTA [16] und besonders DTPA absolut unwirksam sind, deutet darauf hin, daß offenbar 210Po Merkaptidschwefel als Ligandenatom bevorzugt. Daß das Dithiol DMPS wirksamer ist als die Monothiole PA und MPG, spricht weiterhin dafür, daß das Chelat mit DMPS stabiler ist; unklar bleibt, ob und in welchem Ausmaß neben den einfachen 1:1-Chelaten die stabileren 2:1-, 3:1- und 4:1-Chelate gebildet werden. Die auffallend hohe Wirksamkeit von DDC läßt die Annahme zu, daß auch die Dithiocarboxylatgruppierung eine hohe Affinität zu 210Po aufweist. Die S-haltigen BADS und BATA zeigten jedoch gegenüber DTPA kaum eine Verbesserung, was, wie auch bei Blei [11],

dadurch bedingt sein dürfte, daß Schw in Ätherbindung einen wesentlich sch cheren Koordinationspartner als Merk tidschwefel darstellt [49].

Stabilitätskonstanten für die Chelate ²¹⁰Po mit den beiden wirksamsten Ligan - DMPS und DDC - sind bisher nicht stimmt, und es muß nach indirekten H weisen gesucht werden. Man weiß, daß Dosis-Effekt-Kurven von Chelatbildnern verschiedenen Organen zwar eine unt schiedliche Form aufweisen können, Theorie fordert jedoch, daß für ein gege nes Organ die Dosis-Effekt-Kurven versch dener Chelatbildner ähnlich verlaufen [] Betrachtet man unter diesem Gesichtspul die experimentellen Ergebnisse, so finman, daß dies nur in Blut, Plasma und M realisiert ist, wobei (mit Ausnahme (Milz) keine wesentlicheren Unterschiede Wirksamkeit vorliegen, so daß man auf i unwesentlich verschiedene Stabilitätski stanten schließen könnte. Abweichend (gegen verhalten sich Leber, Skelett und N ren; dies kann nur damit erklärt werde daß die beiden Chelatbildner eine unt schiedliche Verteilung besitzen und/ol einer metabolischen Degradation unter gen.

Nieren at Citrat

(7,9)100 458

lung 48 h he Mittelngegeben

ichwefel schwä-Merkan.

ate von iganden icht been Hindaß die lnern in ; unteren, die gegebeerschie-

tspunkt findet nd Mila me der iede der auf nur ätskon-

en [18].

nd Nicwerden. unter-

end da-

1d/oder .nterlie-

nicht spezifisch für 210Po, sondern wurde uch für Cd beschrieben [38]; sie ist auch nicht nur spezifisch für DMPS, sondern nuch für andere Thiole wie PA oder MPG. Was dem ursächlich zugrunde liegt, ist nicht indeutig zu klären, da bisher keine pharmakokinetischen Untersuchungen mit DMPS vorliegen. Die bezüglich Cd diskutierte Annahme [38], daß bei sauren pH-Werten des Ilrins die Instabilität der Metallchelate zunimmt, so daß sie sich gegen die Konkurrenz von niereneigenen Liganden nicht durchsetzen können, ist für 210Po unwahrscheinlich: Eine Alkalisierung des Urins durch Diamox blieb ohne Einfluß; bezüglich der Dosierung und des Zeitpunktes der Verabfolgung von Diamox folgten wir den Angaben von Bräunlich u. Kersten [8]. Auf der anderen Seite liegt nach DMPS-Injektion 210Po in den Nieren in einer von der Kon-

trolle unterschiedlichen Form vor, indem

seine Umverteilung von der Rinde zum

Mark früher stattfindet [44]. Es könnte sich

dabei um eine Bildung von ternären Kom-

plexen des 210Po mit DMPS und endogenen

Liganden handeln, wie dies auch als Ur-

sache der verlangsamten Ausscheidung von

Hg durch die Nieren vermutet wurde [39].

Die ganz augenfällige Erhöhung der 210Po-

Retention in der Niere durch DMPS ist

Das DDC verhält sich ebenfalls abweichend, indem seine Wirksamkeit in Leber und Skelett nicht dosisabhängig ist und es die Retention von 210Po in der Leber und im Gehirn erhöht. Dies könnte im Zusammenhang mit dem Metabolismus des DDC stehen: In der Leber wird DDC in vivo und in vitro in einem gewissen Maße zu CS₂ umgesetzt [31]; Versuche mit 35S-markiertem DDC ergaben eine teilweise Metabolisierung in der Leber [56]. Weiterhin sind cinige pharmakologische Wirkungen des DDC auf das ZNS beschrieben [10, 32, 34, 45]. Die maximale

DDC-Konzentration im Gehirn wird bereits 30 min nach Verabfolgung erreicht |28|; nach 2.5 Std. ist die Konzentration sehr niedrig, während der 210Po-Gehalt über mehrere Tage danach erhöht bleibt. Die Dosisunabhängigkeit der Wirkung von DDC im Falle der Leber und des Skeletts weist darauf hin, daß 210Po in diesen Organen in mindestens zwei Fraktionen vorliegt, von denen eine relativ locker, die andere(n) dagegen sehr stabil gebunden sind.

Die durch DDC bzw. DMPS induzierte erhöhte Retention von 210Po in Leber, Gehirn bzw. Nieren zeigt eine unterschiedliche Zeitabhängigkeit: Während die Speicherung von 210Po in den Nieren (DMPS) und im Gehirn (DDC) über längere Zeit aufrechterhalten wird, ist die erhöhte Retention in der Leber (DDC) nur vorübergehender Natur. Die Erklärung hierfür könnte sein, daß auch bei den Kontrolltieren der 210Po-Gehalt der Leber im Laufe von 15 Tagen stark vermindert wird, während er in den Nieren und im Gehirn praktisch konstant bleibt (vgl. Tab. 1 und 2).

Die Zeitabhängigkeit der Effektivität von DMPS ist wesentlich stärker ausgeprägt als im Falle von DDC, das noch am 8. Tag den Organgehalt von 210Po bis um 40% herabsetzt. Dies dürfte damit zusammenhängen, daß das hydrophile DMPS sich vorwiegend im extrazellulären Wasser verteilt, was naturgemäß die Mobilisierung von intrazellulär (nach Taylor [57] über längere Zeit in der Zytoplasmafraktion) abgelagertem 210Po erschwert. Demgegenüber verteilt sich DDC auch im intrazellulären Wasser [56], was sich naturgemäß positiv bezüglich der 210Po-Mobilisierung auswirken müßte.

Folgende Überlegungen gaben den Anlaß, durch kombinierte Verwendung von DMPS und DDC eine Verbesserung des therapeutischen Effekts zu erreichen:

- 1. Es handelt sich um Liganden, die sich in ihrer Affinität zu ²¹⁰Po nicht wesentlich voneinander unterscheiden, so daß in etwa gleichem Maße ²¹⁰Po-DMPS- und ²¹⁰Po-DDC-Chelate gebildet werden müßten, was seinerseits die unerwünschte Erhöhung der ²¹⁰Po-Retention in Leber bzw. Nieren mindern könnte.
- 2. Die evtl. erhöhte Wirksamkeit von zwei gleichzeitig verabfolgten Liganden und die Bildung von gemischten ternären Komplexen wurde von Schubert [48] diskutiert. Allerdings dürfte dies in den Versuchen, bei denen die Chelate zeitlich getrennt verabfolgt wurden, von untergeordneter Bedeutung sein.
- 3. Eine bessere Wirksamkeit wäre schließlich auch wegen der Unterschiede im Verteilungsmuster und in der Zeitabhängigkeit der beiden Chelatbildner denkbar.

Die Ergebnisse zeigten, daß eine gewisse (wenn auch nicht spektakuläre) Verbesserung der Effektivität bei kombinierter Behandlung tatsächlich vorliegt. Bei gleichzeitiger Injektion von DMPS und DDC wird der 210Po-Gehalt in den Nieren weitgehend normalisiert, bei zeitlich getrennter Verabfolgung wird er gegenüber den nur mit DMPS behandelten Tieren etwa halbiert. Auffallend und vorerst nicht erklärbar ist allerdings, daß nach wiederholter alternierender Verabfolgung beider Substanzen die Wirkung von DMPS auf die ²¹⁰Po-Ablagerung in den Nieren durch DDC potenziert wird (vgl. Tab. 4). In den anderen Organen verschlechtert DDC die Wirkung von frühzeitig nach 210Po verabreichtem DMPS, die von PA und MPG wird dagegen verstärkt. Wird DMPS später injiziert, führt jede zuverbesserung des therapeutischen Effektund zwar nicht nur in der Niere, sonder auch in Blut und Milz.

Eine Verminderung des ²¹⁰Po-Gehalts de Körpers, geschätzt aufgrund des gesamte ²¹⁰Po-Gehalts in den untersuchten Organer erfolgt um etwa 50% nach Verabfolgus von DDC (allein oder in Kombination m DMPS, PA bzw. MPG) sowie bei späte oder wiederholter Verabfolgung von DMP (bis um 40%). Im Blut und in der Milz wieder ²¹⁰Po-Gehalt durch PA, MPG und besonders durch DMPS und DDC bis um 90° reduziert.

DMPS und DDC erwiesen sich bezüglich ihres Einflusses auf die *akute* Radiotoxizität von ²¹⁰Po als etwa gleich wirksam [14, 15, 30, 42, 63]. Dies erscheint auf den erster Blick insofern überraschend, als beide Verbindungen (Tab. 7 sowie [30, 63]) ein unterschiedliches Wirkungsmuster besitzen. Zur Erklärung bieten sich folgende, sich gegenseitig nicht ausschließende Annahmen an:

- 1. Die kritischen Organe für ²¹⁰Po sind Blut-Knochenmark und Milz, d.h. Gewebe, indenen beide Chelatbildner eine annähernd gleiche Wirksamkeit zeigen. In diesem Falle, wäre bereits die Translokation von ²¹⁰Po, in radioresistentere Organe [23] positiv zu werten.
- 2. Die Effektivität könnte auf die sog. Strahlenschutzwirkung zurückzuführen sein, wie sie für DDC [1, 3] und DMPS nachgewiesenbzw. diskutiert wurde [2, 4, 7, 9, 33, 55]. Eine Strahlenschutzwirkung wurde übrigens auch für MPG nachgewiesen [53].

Unter den Symptomen der *chronischen* ²¹⁰Po-Intoxikation, die im wesentlichen dem Verteilungsmuster entsprechen, nimmt eine generalisierte Arteriosklerose, die als Folge einer renalen Hypertension interpretiert

wird, eine gewisse Sonderstellung ein [54]. Versuche an Ratten zeigten, daß DMPS die Entwicklung der Nephrosklerose beschleunigt und verstärkt [15, 44]. Im Gegensatz zur Ratte wurde beim Hund bei länger dauernder Therapie mit DMPS um 50% weniger ²¹⁰Po als bei den Kontrollen gefunden [60, 64], und bei Behandlung mit dem als Oxathiol® bezeichneten Dithiol traten nur reversible Nierenfunktionsstörungen auf [35]. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß die effektive Halbwertszeit des popo in der Rattenniere länger als beim Hund ist [40].

Was die Konsequenzen für die Praxis bemifft, legen unsere Ergebnisse im Falle einer akuten 210 Po-Intoxikation an sich eine DDC-Behandlung (allein oder in Kombination mit anderen Thiolen) nahe. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß der therapeutische Index von DDC erheblich niedriger als der von DMPS ist: In unseren Versuchen führten die höchsten DDC-Dosen zu Diarrhoe und/oder Blutungen aus der Nase, die jedoch nach Absetzen der Medikation schnell zurückgingen. Außerdem ist DDC - im Gegensatz zu DMPS, PA und MPG - als medizinales Präparat bisher noch nicht erhältlich. Praktisch wichtiger ist zweifellos die Behandlung von Fällen mit Inkorporation geringerer 210Po-Mengen, bei denen die Pro-

phylaxe der Spätschäden im Vordergrund steht. Die Empfehlung von DMPS, MPG oder PA stößt aus den oben erwähnten Gründen auf Schwierigkeiten. Auch bei der Behandlung mit DDC wäre zu berücksichtigen, daß es vorübergehend die Ablagerung von 210Po in der Leber erhöht, in der 210Po beim Hund [37] und beim Menschen [51] Funktionsstörungen hervorrufen kann. Bei der kombinierten Verabfolgung von DDC und DMPS kommt dem Behandlungsschema nach unseren Ergebnissen (vgl. Tab. 3 bis 5) eine entscheidende Bedeutung zu. Frühzeitiger Therapiebeginn, besonders im Falle von DMPS, ist von größter Bedeutung, da man im Tierexperiment bei später Medikation den Verlauf der 210Po-Vergiftung nicht beeinflussen konnte [42, 64].

Zusammenfassend ist somit festzustellen, daß die Therapie der ²¹⁰Po-Intoxikation – und dies gilt sowohl für die akuten als auch chronischen Strahlenschäden – trotz gewisser positiver Ergebnisse und Ansatzpunkte noch nicht als voll befriedigend angesehen werden kann.

Wir danken für die gewissenhafte Durchführung der Versuche Frau L. Braun, Frl. S. Tan und Frau B. Braunstein. Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse danken wir Herrn Dipl.-Phys. E. Polig.

Decorporation of radionuclides (studies in Polonium)

Résumé und Literatur siehe Seite 114

Décorporation des radionuclides (études sur le Polonium)

La répartition du ²¹⁰Po chez le rat a été étudiée sous l'influence de differents agents chélateurs, en fonction de leur dose et du moment où ils sont injectés. En ce qui concerne la mobilisation du ²¹⁰Po dans le sang, la rate et le squelette, les agents suivants, contenant sous un groupement-SH, ont montré leur efficacité: 2,3-Dimercaptopropane-1-sulfonate > Diéthyldithiocarbamate > 2-Mercaptopropionylglycine > D-Penicillamine. Le Diéthyldithiocarbamate augmente la rétention du ²¹⁰Po par le cerveau et le foie, cependant que les autres thiols en multiplient la déposition dans les reins. Le Diéthylènetriaminepentaacétate, ainsi que deux acides polyaminopolycarbonique contenant du soufre, n'ont aucune influence sur la répartition corporelle du ²¹⁰Po. Les conséquences théoriques et pratiques de ces résultats sont discutées.

Literatur

- 1. Alexander, P., Z. M. Bacq, S. F. Cousens, M. Fox et al.: Radiat. Res. 2 (1955), 392.
- Arbusow, S.J.: Arch. exp. Path. Pharmak. 236 (1959), 265.
- 3. Bekkum, D.W. van: Acta physiol. pharmacol. neerl. 4 (1956), 508.
- 4. Belonoshko, G. A.: In: Tiolovye soedineniya v meditsine, p. 246. Medizdat, Kiev 1959.
- 5. Blanchard, R.L., J.B. Moore: Hlth Phys. 18 (1970), 127.
- 6. Blanchard, R.L., J.B. Moore: Hlth Phys. 21 (1971), 499.
- 7. Blinova, T. A.: In: Tiolovye soedineniya v meditsine, p. 256. Medizdat, Kiev 1959.
- 8. Bräunlich, H., L. Kersten: Acta biol. med. germ. 27 (1971), 149.
- Bridges, B. A., R. Koch: Int. J. Radiat. Biol. 3 (1961), 49.
- Carlsson, A., K. Fuxe, T. Hökfelt: J. Pharm. Pharmacol. 19 (1967), 481.
- 11. Catsch, A.: Arzneimittel-Forsch. 12 (1962), 924.
- 12. Duncan, D.B.: Biometrics 13 (1957), 164.
- 13. Duncan, D.B.: Ann. Math. Statist. 32 (1961), 1013. (14.) Efimov, V.I.: In: Tiolovye soedineniya v medit-
- sine, p. 215. Medizdat, Kiev 1959.
- (15) Erleksova, E. V.: Med. Radiol. 4, No. 8 (1959), 54.
 16. Foreman, H., W. Moss, B. C. Eustler: Amer. J. Roentgenol. 79 (1958), 1071.
- 17. Guskova, A. K., R. D. Drutman, M. S. Malysheva, V. A. Soldatova: Med. Radiol. 9, No. 8 (1964), 51.
- 18. Heller, H.-J., A. Catsch: Strahlentherapie 109 (1959), 464.
- 19. Hill, C.R.: Nature (Lond.) 208 (1965), 423. 20. Hill, C.R.: In: Radioecological Concentration
- Processes, p. 297. Pergamon, 1967.
 21. Hunt. V.R., E.P. Radford ir., A. Segall: Hlth
- 21. Hunt, V.R., E.P. Radford jr., A. Segall: Hlth Phys. 19 (1970), 235.
- 22. Hursh, J. B.: J. Pharmacol. exp. Ther. 103 (1951),
- 23. Hursh, J. B.: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 79 (1952), 210.

- 24. Ishimori, T., A. Tateda: J. Chem. Soc. Japan,
 Pure Chem. Sect. 78 (1957), 78.
- 2). Izergina, A. G.: In: Tiolovye soedineniya v meditsine, p. 230. Medizdat, Kiev 1959.
- Kauranen, P., J.K. Miettinen: In: Radioecological Concentration Processes, p. 275. Pergamon 1967.
- 27) Klimova, L. K.: In: Tiolovye soedineniya v meditsine, p. 135. Medizdat, Kiev 1959.
- 28. Koćma, E., J. Goldman: Dissert. Pharm. Pharmacol. 24 (1972), 147.
- 29. Krivchenkova, R.S.: Med. Radiol. 5, No. 11 (1960), 53.
- 30 Krivchenkova, R.S., A.P. Safronov: In: Polonii, p. 245. Meditsina, Moskva 1964.
- Lange, P., D. Kästner, F. Jung: Acta biol. med. germ. 24 (1970), K 29.
- 32. Lippmann, W., K. Lloyd: Biochem. Pharmacol. 18 (1969), 2507.
- 33. Marchuk, R. Ya.: In: Tiolovye soedineniya v meditsine, p. 270. Medizdat, Kiev 1959.
- 34. Mayer, O., V. Eybl: J. Pharm. Pharmacol. 23 (1971), 894.
- 35) Mikhailovich, S. M., N.I. Ovdienko, V. V. Sedov, G.A. Lebedeva et al.: Med. Radiol. 15, No. 4 (1970), 43.
- Morgan, K.Z., W.S. Snyder, M.R. Ford: Hlth Phys. 10 (1964), 151.
- Moroz, B. B., G. I. Bezin, V. V. Vasil'evskaya et al.:
 In: Raspredelenie i Biologicheskoe Deistvie Radioaktivnykh Izotopov, p. 221. Atomizdat, Moskva 1966.
- 8. Niemeier, B.: Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 24 (1967), 160.
- 39. Nigrović, V.: Arzneimittel-Forsch. 13 (1963), 787.
- 40. Parfenov, Yu.D.: Radiobiologiya 9 (1969), 596.
- 41. Parrat, W.G.: Probability and experimental errors in science. Wiley, New York 1961.
- (42) Petrovnin, M.G.: In: Polonii, p. 179. Meditsina, Moskva 1964.

- Petrunkin, V.E.: In: Tiolovye soedineniya v meditsine, p. 7. Medizdat, Kiev 1959.
- (44) Poluboyarinova, Z.I., V.N. Streltsova: Med. Radiol. 9, No. 7 (1964), 22.
- 45. Przegalinski, E., Z. Kleinrok: Psychopharmacologia (Berl.) 16 (1970), 409.
- Ross, D.M.: In: Monogr. Nucl. Med. Biol. No. 2, p. 427. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1968.
- 47. Safronow, A.P.: In: Polonii, p. 240. Meditsina, Moskva 1964.
- 48. Schubert, J.: In: Radiobiology of Plutonium, p. 355. Univ. of Utah, Salt Lake City 1972.
- 49. Schwarzenbach, G., W. Anderegg, W. Schneider, H. Senn: Helv. chim. Acta 38 (1955), 1147.
- 50. Seidel, A., V. Volf: Int. J. appl. Radiat. 23 (1972),
- 51. Shantyr, V.I., E.D. Chebotareva, L.Z. Kalmykov et al.: Med. Radiol. 12, No. 12 (1969), 30.
- 52. Silén, L.G., A.E. Martell: Stability constants of metal-ion complexes. Chem. Soc., London 1964 und 1971.

- Sugahara, T., Y. Tanaka, H. Nagata et al.: In: Proc. Internat. Symp. on Thiola, p. 267. Santen Pharm., Osaka 1970.
- 54. Stannard, J.N., G.W. Casarett: Radiat. Res. Suppl. 5 (1964), 398.
- 53. Strassner, W.: Rad. Biol. Ther. 2 (1961), 117.
- Strömme, J. H., L. Eldjarn: Biochem. Pharmacol. 15 (1966), 287.
- 57. Taylor, D. M.: Pers. Mitt. 1972.
- 38) Uspenskaya, M.S., A.G. Izergina: Radiobiologiya 10 (1970), 153.
- 59) Vasileva, E.V., T.K. Nedopekin: In: Tiolovye soedineniya v Meditsine, p. 36. Medizdat, Kiev 1959.
- 60) Vissonov, Yu. V.: In: Polonii, p. 211. Meditsina, Moskva 1964.
- 61. Volf, V.: Experientia (im Druck).
- 62. Watters, R.L., J.F. McInroy: Hlth Phys. 16 (1969), 221.
- (63) Zotova, M.G.: Med. Radiol. 3, No. 6 (1958), 67.
- Zotova, M.G.: In: Tiolovye soedineniya v meditsine, p. 223. Medizdat, Kiev 1959.

Verfasser: Priv. Doz., Dr. med. V. Volf, Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum Karlsruhe, 75 Karlsruhe, Postfach 3640.