

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM
KARLSRUHE**

Juni/Juli 1966

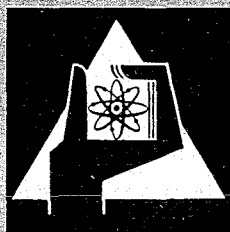
KFK 475

Institut für Strahlenbiologie
Norsk Hydro's Institutt for Kreftforskning

Dekorporation von Radionukliden (Untersuchungen an Radiocaesium)
Diminution of radiocaesium body-burdens in dogs and human beings by Prussian Blue

F. Bohne, V. Nigrović, K. Madshus, A. Strömme

Ein neuartiger Stoffwechsellkäfig für Arbeiten mit Radionukliden
V. Nigrović, T. Mohr



GESELLSCHAFT FÜR KERNFORSCHUNG M. B. H.

KARLSRUHE

Sonderdruck aus

STRAHLENTHERAPIE Band 130, Heft 3, S. 413 (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,
und dem Norsk Hydro's Institutt for Kreftforskning, Oslo

Dekorporation von Radionukliden
(Untersuchungen an Radiocaesium)

Von

Vladimir Nigrovic, Felicitas Bohne und Kjell Madshus

Mit 3 Abbildungen

1. Einleitung

In früheren Mitteilungen (Nigrovic, 1963, 1965) hatten wir gezeigt, daß die orale Applikation von Ferri-Cyanoferrat(II) (Berliner Blau, BB) zu einer verminderten Retention von sowohl oral als auch parenteral verabfolgtem ^{137}Cs führt. Dies wurde mit der Annahme erklärt, daß das als Ionenaustauscher funktionierende BB die enterale Resorption bzw. Rückresorption von ^{137}Cs verhindert und dadurch eine erhöhte fäkale Ausscheidung bedingt. Der direkte Nachweis der vermehrten fäkalen ^{137}Cs -Ausscheidung steht jedoch noch aus. Desgleichen ist noch offen, ob die Art der Herstellung des (kommerziell nicht erhältlichen) BB einen Einfluß auf dessen Effektivität ausübt. Schließlich fehlen Daten über die Verträglichkeit von BB bei chronischer Verabreichung. Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit der Klärung dieser Fragen.

2. Material und Methodik

Als Versuchstiere dienten erwachsene Albinoratten des Heiligenberg-Inzuchtstammes beiderlei Geschlechts, denen das Standardpreßfutter 24 Stunden vor Versuchsbeginn entzogen wurde. Trägerfreies $^{137}\text{CsCl}$ (etwa $2\ \mu\text{Ci}$) wurde, in 1 ml gelöst, entweder oral mit Hilfe einer Schlundsonde oder intraperitoneal injiziert und die ^{137}Cs -Retention sowie der Aktivitätsnachweis in den Exkreten mit Hilfe eines Ganzkörperzählers (Plastik-Szintillator, Φ 18 cm, Tiefe 12 cm) bestimmt. Für die Trennung von Urin und Faeces verwendeten wir spezielle Stoffwechsellkäfige (Nigrovic u. Mohr, 1966). BB wurde durch Mischen 0,5-molarer FeCl_3 - und $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ -Lösungen im Verhältnis 4 : 3 gewonnen; das Präzipitat wurde vom überschüssigen KCl durch Zentrifugieren und 3maliges Waschen mit bidest. Wasser gereinigt. Wenn nicht anders erwähnt, trockneten wir das BB-Präzipitat bei 100°C und pulverisierten es anschließend. Alle Angaben bezüglich der BB-Dosierung beziehen sich auf das Trockengewicht. Die Futter-Pellets mit einem 1%igen BB-Gehalt wurden von der Fa. Altromin, Lage, hergestellt.

3. Ergebnisse

Um die Abhängigkeit der BB-Effektivität von der Art der Herstellung zu prüfen, wurde BB unmittelbar im Anschluß an die orale Applikation von ^{137}Cs ebenfalls peroral verabfolgt und der ^{137}Cs -Gehalt des gesamten Körpers nach

Tabelle 1. Einfluß der Temperatur, bei der das BB-Präzipitat getrocknet wurde, auf dessen Wirksamkeit. ^{137}Cs -Gehalt des Körpers am 4. Tag nach oraler Verabfolgung von ^{137}Cs und 50 mg BB (Mittelwerte und Mutungsgrenzen für $P = 0,05$). n = Anzahl der Tiere. Männchen mit einem mittleren Körpergewicht von 310 g. * = 1 Jahr gelagert.
A = frisch gefällt.

°C	n	% der ^{137}Cs -Dosis
Kontrolle	5	62,0 (59,0 bis 65,0)
~ 23	6	0,56 (0,31 bis 1,03)
100	18	1,51 (1,08 bis 2,12)
150	8	1,99 (1,21 bis 3,28)
200	8	2,18 (1,33 bis 3,60)
100*	8	0,84 (0,50 bis 1,43)
A	8	4,59 (3,02 bis 6,95)

4 Tagen bestimmt. Tabelle 1 zeigt, daß die Dekorporationseffektivität von BB eindeutig von der Temperatur abhängt, bei der das Präzipitat getrocknet wird, indem die Bindungsfähigkeit des BB mit zunehmender Temperatur abnimmt; der Effektivitätsverlust bleibt jedoch relativ klein. Wesentlich ist, daß BB auch nach einem Jahr keine Einbuße an Wirksamkeit erleidet. Ein auffallender Unterschied dagegen besteht in der Wirksamkeit von getrocknetem (100° C) und frisch gefälltem BB; das getrocknete Präparat erwies sich als eindeutig stärker wirksam.

Abbildung 1 gibt die Ergebnisse eines Versuches wieder, in dem die Tiere sofort nach intraperitonealer Verabfolgung von ^{137}Cs auf BB-haltiges Futter

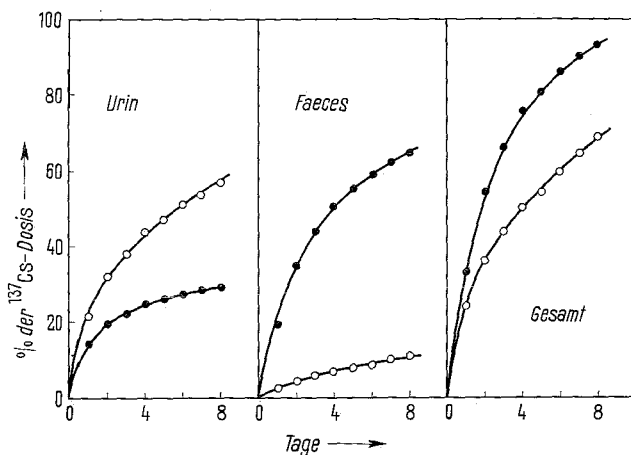


Abb. 1. Kumulative Ausscheidung von intraperitoneal injiziertem ^{137}Cs bei Kontrollratten und bei Verfütterung von 1% BB. Mittelwerte von je 6 Weibchen mit einem mittleren Körpergewicht von 190 g.

gesetzt wurden. Während bei den Kontrolltieren die ^{137}Cs -Ausscheidung mit dem Urin überwiegt, bewirkt BB eine ausgesprochene Änderung des Ausscheidungsmusters: Die Ausscheidung mit den Faeces dominiert, die mit dem Urin ist auf etwa die Hälfte vermindert. Wesentlich jedoch ist, daß die Gesamtausscheidung eindeutig höher als in der Kontrolle ist.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde mit der Verfütterung von BB ebenfalls sofort nach i.p. Applikation von ^{137}Cs begonnen, diesmal jedoch die Aktivität des gesamten Körpers über einen Zeitraum von einem Monat bestimmt. Da die Zählgeometrie von der des vorangehenden Versuches abweicht, sind beide Versuche quantitativ miteinander nicht vergleichbar. Abbildung 2 zeigt, daß die chronische Verfütterung von BB zu einer starken Reduktion des ^{137}Cs -Körpergehalts führt, der bei Beendigung des Versuches nur ein Zehntel der Kontrollgruppe beträgt. Die Zeitabhängigkeit der ^{137}Cs -Retention (R_t ; t = Tage) in beiden Gruppen kann durch folgende Gleichungen befriedigend approximiert werden:

$$\text{Kontrolle:} \quad R_t = 10 \exp(-0,693 t) + 90 \exp(-0,0653 t), \quad (1)$$

$$\text{BB-Verfütterung:} \quad R_t = 45 \exp(-0,693 t) + 55 \exp(-0,124 t). \quad (2)$$

Das mittlere Körpergewicht betrug zu Beginn des Versuches 175 ± 6 g (Kontrolle) und 180 ± 5 g (BB), nach Beendigung desselben 193 ± 4 g (Kontrolle) und 198 ± 4 g (BB).

Wird eine Aufschwemmung von 5 mg BB pro Tier intraperitoneal nach oraler Verabfolgung von ^{137}Cs injiziert, so ist die ^{137}Cs -Ausscheidung wesentlich verlangsamt (Abb. 2):

$$R_t = 10 \exp(-0,693 t) + 18 \exp(-0,144 t) + 72 \exp(-0,0262 t). \quad (3)$$

Bei der Sektion konnte BB im Peritonealraum nachgewiesen werden, und zwar bei der Mehrzahl der Tiere in Form einer feindispersen und vom Omentum sowie der Serosaauskleidung der Abdominalorgane nicht ablösbaren Verteilung.

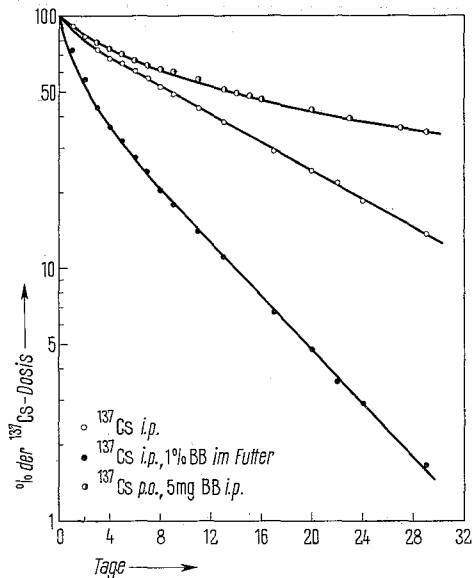
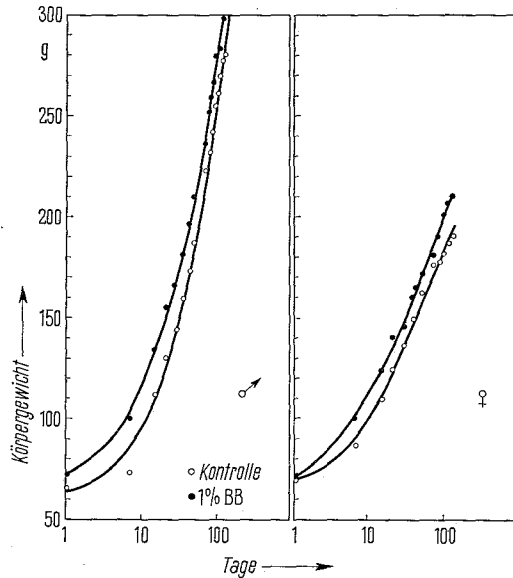


Abb. 2. Ganzkörperretention von ^{137}Cs . Mittelwerte von je 10 Weibchen mit einem mittleren Körpergewicht von 180 g.

Abb. 3. Zunahme des Körpergewichts bei Verfütterung von 1% BB, Mittelwerte von je 10 Tieren pro Gruppe.



Die ^{137}Cs -Konzentration ($\text{Imp} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$) in der Muskulatur (M. Quadriceps) betrug $63,2 \pm 8,6$, in dem BB-haltigen Omentum majus dagegen $15\,300 \pm 3000$. Bei drei Tieren gelang es, relativ größere BB-Mengen vom umgebenden Gewebe freizupräparieren; die ^{137}Cs -Konzentration betrug in diesen $69\,300 \pm 2800$. Erwähnt sei, daß in keinem Fall lokale Gewebsreaktionen auf BB vorlagen.

Was die Frage eventueller toxischer Nebenwirkungen des BB betrifft, so wird in der Diskussion ausgeführt, daß solche a priori äußerst unwahrscheinlich sind. Da damit aber auch eine gezielte Untersuchung entfällt, begnügten wir uns mit der Prüfung, ob eine über 120 Tage aufrechterhaltene Verfütterung von 1% BB-Futter einen Einfluß auf die Gewichtszunahme von wachsenden Ratten (ein relativ empfindliches Kriterium) ausübt. Dies ist, wie Abbildung 3 zu entnehmen ist, nicht der Fall. Die etwas stärkere Gewichtszunahme in der BB-Gruppe erreicht mit $P = 0,2$ keine statistische Signifikanz. Der Sektionsbefund ergab keine Besonderheiten.

4. Diskussion

Da das Löslichkeitsprodukt von BB mit einem Wert von $10^{-40,52}$ (Tananayev u. a., 1956) extrem klein ist, kann eine enterale Resorption von BB mit Sicherheit ausgeschlossen und die Dekorporationseffektivität folglich auf die Reaktion mit ^{137}Cs im Magen-Darm-Trakt selbst zurückgeführt werden. Nachdem die enterale Sekretion und Rückresorption von Cs^+ von Moore und Comar (1962) nachgewiesen wurden und die vorliegende Untersuchung zeigt, daß oral verabreichtes BB zu einer eindeutigen Erhöhung der fäkalen Ausscheidung von ^{137}Cs führt, kann die eingangs erwähnte Hypothese (Unterbrechung des enteralen ^{137}Cs -Zyklus) als bewiesen angesehen werden.

Da die fäkale ^{137}Cs -Ausscheidung in der BB-Gruppe höher ist als die mit dem Urin bei Kontrolltieren (Abb. 1), ist im Hinblick auf den Wirkungsmechanismus

von BB anzunehmen, daß an sich die Ausscheidung von ^{137}Cs in den Intestinaltrakt die durch die Nieren übertrifft.

Der Vergleich der Retentionsfunktionen (1) und (2) zeigt eine zweifache Wirkung des BB: die Erhöhung der mit einer HWZ von etwa 1 Tag schnell ausscheidbaren ^{137}Cs -Fraktion auf rund das 4fache sowie eine Verminderung der HWZ der restlichen Fraktion um 50% (5,6 vs. 10,4 Tage). Der Umstand, daß die Retention von ^{137}Cs ab 7. Tag in beiden Versuchsgruppen durch *einen* exponentiellen Term beschrieben werden kann, weist darauf hin, daß das ^{137}Cs — im Gegensatz zu zahlreichen anderen Metallionen — eine weitgehend homogene Verteilung im Körper erreicht hat, dem Gleichgewicht nicht entzogen wird und daß die Dekorporationseffektivität des BB dementsprechend zeitunabhängig ist. Die letzte Folgerung ist naturgemäß von großer praktischer Bedeutung.

Daß sowohl die Struktur des BB-Kristallgitters als auch seine chemische Zusammensetzung (bei 200°C wurde eine rostbraune Verfärbung beobachtet) temperaturabhängig sind, war von vornherein zu erwarten. Da aber andererseits die Struktur des BB-Kristalls für die spezifische Affinität zu Cs^+ relevant sein dürfte, ist die Feststellung nicht überraschend, daß die Effektivität mit zunehmender Trocknungstemperatur abnimmt (Tab. 1). Die Frage, warum frisch gefälltes BB weniger wirksam als das getrocknete Präzipitat ist, kann noch nicht beantwortet werden. In die gleiche Richtung weist übrigens auch unsere frühere Beobachtung, daß das im Magen-Darm-Trakt durch orale Applikation von $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ und FeCl_3 gebildete BB weniger wirksam als das getrocknete Pulver ist (Nigrovic 1965). Vom praktischen Standpunkt befriedigend ist der Nachweis, daß eine einjährige Lagerung von getrocknetem BB keinen Einfluß auf seine Wirksamkeit ausübt.

Bei intraperitonealer Verabreichung von BB ergab sich eine gegenüber der Kontrolle verlangsamte Ausscheidung von ^{137}Cs . Da BB aus dem Peritonealraum nicht resorbiert wird und nach 30 Tagen eine um etwa drei Größenordnungen höhere Konzentration an ^{137}Cs als die Muskulatur aufweist, liegt die Annahme nahe, daß ^{137}Cs , welches mit den BB-Depots in Kontakt kommt, in situ gebunden wird. Dadurch findet eine irreversible Akkumulierung von ^{137}Cs in einem zusätzlichen Kompartiment statt, während die Ausscheidung von ^{137}Cs , das nicht durch BB gebunden wird, unbeeinflusst bleibt. Es wäre demnach dem rein formalen Ausdruck (3) die biologisch sinnvollere Funktion

$$R_t = 10 \exp(-0,693 t) + 90 \exp(-0,0653 t) + a [1 - \exp(-\lambda t)] \quad (4)$$
 vorzuziehen, worin a den Grenzwert des ^{137}Cs -Gehalts im BB-Depot für $t = \infty$ und λ die entsprechende Einbaurate darstellen. Die Größe von λ läßt sich aus der Differenz der experimentellen Kurve und der Kontrollkurve in Abbildung 2 ($t > 7$ Tage) zu 0,0630 abschätzen, ein Wert, der mit der Ausscheidungsrate des dominierenden Terms in (1) praktisch identisch ist. Die Schätzung von a ergibt rund 26% der ^{137}Cs -Dosis. Dieses Ergebnis ist insofern beachtenswert, als es erneut die exzeptionell hohe Affinität des BB zu Cs^+ unterstreicht und darüber hinaus zeigt, daß das peritoneale BB-Depot überaus schnell in Diffusionskontakt mit dem Blut- und/oder Lymphkreislauf tritt.

Bereits in früheren Versuchen (Nigrovic 1963, 1965) fanden wir keine Anhaltspunkte für toxische Nebenwirkungen des BB. Die nunmehr über 120 Tage durchgeführte Verfütterung einer Normalkost mit 1% BB bestätigt dies in vollem Umfang. Es sei hier erwähnt, daß eine gute Verträglichkeit von BB auch bei Hunden beobachtet wurde (Madshus, pers. Mitt.).

Grundsätzlich können toxische Wirkungen eines oral applizierten Medikaments dann erwartet werden, wenn es resorbiert wird und/oder im Intestinaltrakt Reaktionen mit schädigenden Auswirkungen eingeht. Die enterale Resorption von BB kann, wie bereits erwähnt, mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Da BB ein Ionenaustauscher für Alkaliionen ist (Gelfman 1962, Kourim u. a. 1964, Tananayev u. a. 1957), wäre eine Verarmung an essentiellen Na⁺- und K⁺-Ionen im Darm zu diskutieren. Da jedoch BB bereits mit K⁺-Ionen gesättigt ist (Wells 1962) und weiterhin die Affinität in der Reihenfolge: Cs ≫ K > Na abnimmt, entfällt diese Möglichkeit. Ein Zerfall von BB unter Freisetzung von CN⁻ kann nur bei extrem niedrigem pH und gleichzeitiger Anwesenheit von Oxydantien erfolgen, d. h. unter Bedingungen, wie sie physiologisch im Intestinaltrakt nicht gegeben sind. Gleichwohl würde man im Falle einer therapeutischen Verwendung beim Menschen sicherheitshalber BB in Kapseln verabreichen, die sich erst bei neutralem pH auflösen. Ein Effektivitätsverlust ist hierbei nicht zu erwarten, da die Ausscheidung von ¹³⁷Cs in den Magen vernachlässigbar ist.

Bereits der letzte Hinweis zeigt, daß wir keine Bedenken sehen, die Verwendung von BB als Antidot bei Inkorporation von Radiocaesium beim Menschen zu empfehlen. Dies gilt um so mehr, als andere Dekorporationsversuche keine befriedigenden Ergebnisse zeitigten (vgl. hierzu Catsch 1964). Es ist hierbei zu berücksichtigen, daß beim Menschen das Verhältnis der Cs-Ausscheidung mit Urin und Faeces dem bei Ratten zwar durchaus vergleichbar, jedoch die biologische HWZ mit Werten von 50 bis 150 Tagen größer ist (Cohn u. a. 1963, Hammond u. a. 1963, Madshus u. Strømme 1964, Mietinen u. a. 1963, Richmond u. a. 1962, Rosoff u. a. 1963, Rundo 1964, Taylor u. a. 1962, van Dilla 1965). Geht man von der naheliegenden Annahme aus, daß die Verabfolgung von BB die biologische HWZ um den gleichen Faktor wie bei der Ratte vermindert, so würde dies bedeuten, daß im Hinblick auf die größere HWZ BB auch entsprechend länger zu verabfolgen wäre, um eine ins Gewicht fallende Reduktion des ¹³⁷Cs-Gehalts im menschlichen Körper zu erzielen. Auf der anderen Seite könnte beim Menschen durch gleichmäßig über 24 Stunden verteilte BB-Gaben eine weitgehend konstante Konzentration im Magen-Darm-Trakt aufrechterhalten und damit auch ein höherer Dekorporationseffekt als bei der Ratte erreicht werden, deren Nahrungsaufnahme sich bekanntlich vorwiegend auf die Nacht beschränkt.

Zusammenfassung

Versuche an Ratten zeigten, daß die chronische Verfütterung von Ferri-Cyanoferrat(II) (BB) die fäkale Ausscheidung von parenteral injiziertem trägerfreiem ¹³⁷Cs in starkem Maße erhöht und die biologische Halbwertszeit des ¹³⁷Cs um die Hälfte vermindert. Das Ausmaß der Hemmung der enteralen ¹³⁷Cs-Resorption hängt von der Temperatur ab, bei der das BB-Präzipitat getrocknet wird; maximal wirksam ist bei Zimmertemperatur getrocknetes BB. Bei einjähriger Lagerung des BB tritt kein Effektivitätsverlust ein. Verfütterung von 1% BB über 120 Tage an wachsende Ratten zeigte keine toxischen Nebenwirkungen und keine Beeinträchtigung der Gewichtszunahme. Fragen der therapeutischen Anwendung von BB beim Menschen wurden diskutiert.

Summary

Chronic feeding of ferric cyanoferrate(II) (BB) increases markedly the faecal excretion of parenterally administered carrier-free ¹³⁷Cs in rats. The biological half-time of ¹³⁷Cs is diminished by 50%. The temperature at which the BB precipitate is dried is

relevant for its efficacy. The maximum inhibition of the enteral absorption of ^{137}Cs is achieved by BB dried at room temperature. One year's storage does not impair the efficacy of BB. No toxic side-effects and no impairment of growth were observed in young rats maintained for 120 days on a diet containing 1% BB. Questions of therapeutic use of BB in humans are discussed.

Résumé

Des expériences effectuées chez le rat montre qu'un régime chronique en Cyano-ferrate(II)-Ferrique (BB) augmente fortement l'élimination faecale du ^{137}Cs , injecté sans porteur par voie par entérale, et réduit la période biologique du ^{137}Cs de moitié. La température à laquelle le précipité de BB est séché est déterminant pour son efficacité. L'inhibition maximale de la résorption entérale du ^{137}Cs est obtenue lorsque le BB est séché à la température normale du laboratoire. Un an de stockage du BB n'affecte pas son efficacité. De plus on a observé aucun effet de toxicité secondaire et aucune anomalie de croissance chez de jeunes rats maintenus 120 jours à un régime renfermant 1% de BB. Le problème de l'application thérapeutique du BB chez l'homme est discuté.

Schrifttum

Catsch, A.: Radioactive Metal Mobilization in Medicine. Springfield/Ill. 1964. — *Cohn, S. H., B. Rosoff, E. A. Gusmano, H. Spencer*: Radiat. Res. 19 (1963), 655. — *Gelfman, A. Ya.*: Radiokhimiya 4 (1962), 107. — *Hammond, S. E., F. O. Bold, N. S. MacDonald*: Hlth. Phys. 9 (1963), 523. — *Kourim, V., J. Rais, B. Million*: J. Inorg. Nucl. Chim. 26 (1964), 1111. — *Madshus, K., A. Strømme*: Z. Naturforsch. 19b (1964), 690. — *Mietinen, J. K., A. J. Jokelainen, P. Roine, K. Lidén, Y. Naverstein, G. Bengtsson, E. Häsänen, R. C. McCall*: Ann. Acad. Sci. Fenn. A (II), Chemica, 120. Helsinki 1963. — *Moore, W., C. L. Comar*: Int. J. Radiat. Biol. 5 (1962), 247. — *Nigrovic, V.*: Int. J. Radiat. Biol. 7 (1963), 307. — *Ders.*: Phys. in Med. Biol. 10 (1965), 81. — *Nigrovic, V., Th. Mohr*: Strahlentherapie 130 (1966), 314. — *Richmond, C. R., J. E. Furchner, W. H. Langham*: Hlth. Phys. 8 (1962), 201. — *Rosoff, B., S. H. Cohn, H. Spencer*: Radiat. Res. 19 (1963), 643. — *Rundo, J.*: Brit. J. Radiol. 37 (1964), 108. — *Tananayev, I. V., M. A. Glushkova, G. B. Seifer*: Zh. Neorg. Khim. 1 (1956), 66. — *Tananayev, I. V., G. B. Seifer*: Zh. Neorg. Khim. 2 (1957), 600. — *Taylor, M. P., J. Vennart, D. M. Taylor*: Phys. in Med. Biol. 7 (1962), 157. — *Van Dilla, M. A.*: Hlth. Phys. 11 (1965), 21. — *Wells, A. F.*: Structural Inorganic Chemistry. Oxford 1962.

Für die technische Assistenz bei der Durchführung der Versuche danken wir Fräulein *D. Domprobst*.

Anschrift der Verff.: Dr. med. V. Nigrovic und Dr. rer. nat. F. Bohne, Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum, 75 Karlsruhe, Postfach 947; civ. eng. K. Madshus, Norsk Hydro's Institutt for Kreftrforskning, Oslo.

CORRESPONDENCE

**Diminution of radiocaesium body-burden in dogs
and human beings by Prussian Blue**

K. MADSHUS and A. STRÖMME

Norsk Hydro's Institute for Cancer Research, Montebello, Norway

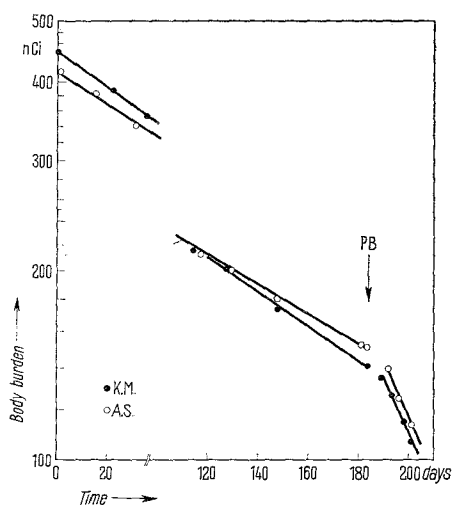
F. BOHNE and V. NIGROVIĆ

Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum Karlsruhe, Germany

(Received 14 March 1966)

Earlier experiments in rats have demonstrated the high efficacy of orally-administered Prussian Blue (ferric cyanoferrate(II), PB) in eliminating ^{137}Cs (Nigrović 1963, 1965). It has been shown that PB binds ^{137}Cs secreted into the gut and, thus, prevents its re-absorption. Due to enhanced faecal excretion the biological half-time could be reduced by approximately 50 per cent (Nigrović, Bohne and Madshus 1966). Since no toxic side-effects were observed the studies were extended to dogs and human beings.

After daily oral administration of ^{137}Cs over a period of 10 days to six dogs (Alsatian, litter-mates, body weight 7-8 kg, 3 months old) four dogs were treated daily with doses of 1.5 and 3.0 g PB, respectively (sub-divided into 3 or 6 fractions of 0.5 g). Two dogs served as controls. The ^{137}Cs body-burden was measured by whole-body counting over 11 days. Since ^{137}Cs was administered repeatedly, the diminution of the body-burden with time follows a single exponential term. In control dogs, the biological half-time was found—in agreement with Ilyin and Moskalev (1961)—to be 11 days, whereas in treated dogs it was reduced to 6.5 days. As the well-being and body weight of the treated animals were in no way affected by PB, we did not hesitate to extend the study to human subjects.



Retention of ^{137}Cs in human beings as influenced by PB. For further explanation see text.

After the ingestion of approximately $1 \mu\text{Ci}$ of carrier-free ^{137}Cs the body-burden was followed up by whole-body counting for several months in two subjects (two of the authors). The data of the last 6 months only are presented in the figure. The biological half-time was found to equal 110 and 115 days, respectively. Ten months after the ingestion of ^{137}Cs PB-treatment was initiated: daily 3 g were taken orally, K.M. taking 6 and A.S. 3 doses at regular intervals. In both cases, the biological half-time was reduced to about 40 days. Except for slight obstipation, no side-effects were observed and, in particular, there was no change of the ^{40}K content of the body.

These preliminary results show that PB is effective in mobilizing radiocaesium in different mammalian species, even when applied several months after the incorporation. No pronounced dependence of efficacy upon treatment schedule was observed. More detailed studies are in progress and are to be published in due time. In any case, the results presented above suggest the use of PB in cases of incorporation of radiocaesium in humans as treatment of choice.

REFERENCES

- ILYIN, D. J., and MOSKALEV, YU. I., 1961, *Raspredeleniye, Biologicheskoye Deystviye i Migratsiya Radioaktivnykh Izotopov* (Moscow: Medgiz), p. 19.
NIGROVIĆ, V., 1963, *Int. J. Rad. Biol.*, **7**, 307; 1965, *Phys. Med. Biol.*, **10**, 81.
NIGROVIĆ, V., BOHNE, F., and MADSHUS, K., 1966, *Strahlentherapie* (in the press).

Sonderdruck aus

STRAHLENTHERAPIE Band 130, Heft 2, S. 314 (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

**Ein neuartiger Stoffwechsellkäfig für Arbeiten
mit Radionukliden**

Von

Vladimir Nigrović und Theo Mohr

Mit 2 Abbildungen

Konventionelle Stoffwechsellkäfige aus Glas oder verzinktem Blech haben den Nachteil, daß der Zeitaufwand für die Reinigung der einzelnen Teile groß, die sog. Bilanz der Radioaktivität aber unbefriedigend ist. In unserem Institut hat sich für die getrennte Gewinnung von Rattenexkreten folgende Anordnung bewährt (Abb. 1 u. 2).

Ein Makrolon®-Käfig Typ I (a; Hersteller und Vertrieb: Fa. Preßwerk AG, Essen) mit entferntem Boden ist auf einem Rost aus 4 silikonisierten Glasstäben (b; ϕ 5 mm) befestigt. Die Glasstäbe selbst sind in 2 Plastikstäben (c) gehalten, und der Käfig ist durch 2 seitlich angebrachte Haken (d) mit den Plastikstäben verbunden. Der Rost mit dem Käfig wird durch 4 Federn (e) auf einem Gestell (f) befestigt, in dem seitlich je 2 U-Schienen (g) angebracht sind. Diese Schienen dienen als Führung für die Rahmen, in welche Filterpapierstreifen (h) dachziegelartig eingespannt sind. Die Montage der Glasstäbe mit der Plastikhalterung sowie die Befestigung der Filterpapierstreifen mittels Klebstoff im Rahmen werden durch spezielle Vorrichtungen erleichtert und beanspruchen wenig Zeit.

Der Urin wird von den Filterpapierstreifen (h) aufgesaugt, während die Faeces in dem Trog (i) gesammelt werden. Im Falle von γ -Nukliden können Filterpapier und Faeces direkt in geeigneten Zählordnungen auf ihre Radioaktivität gemessen werden; bei β - und α -Strahlern ist eine vorherige Veraschung erforderlich. Daneben besteht auch die Möglichkeit, die mit dem Urin ausgeschiedenen Nuklide bzw. Verbindungen durch entsprechende Lösungsmittel zu eluieren.

Da die von uns entwickelte Anordnung außer den Glasstäben keine zu reinigenden Teile aufweist, ist der Arbeitsaufwand außerordentlich gering und die Bilanz ausgezeichnet. Wir konnten beispielsweise bei 140 Ratten in 24-Std.-Versuchen mit ^{65}Zn und ^{59}Fe eine Bilanz von 98,5% (Mutungsgrenzen für $P = 0,05: 93$ bis 103%) erzielen.

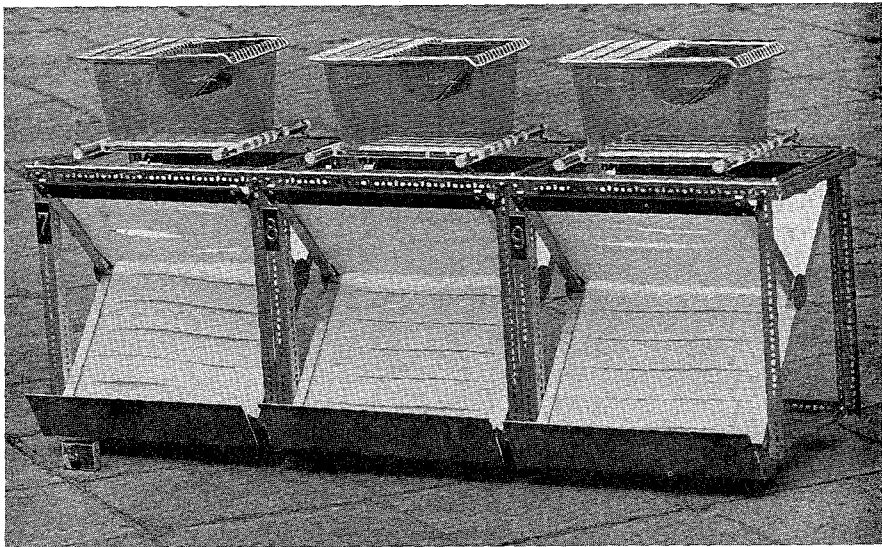


Abb. 1. Vorderansicht einer aus drei Stoffwechsellkäfigen bestehenden Einheit.

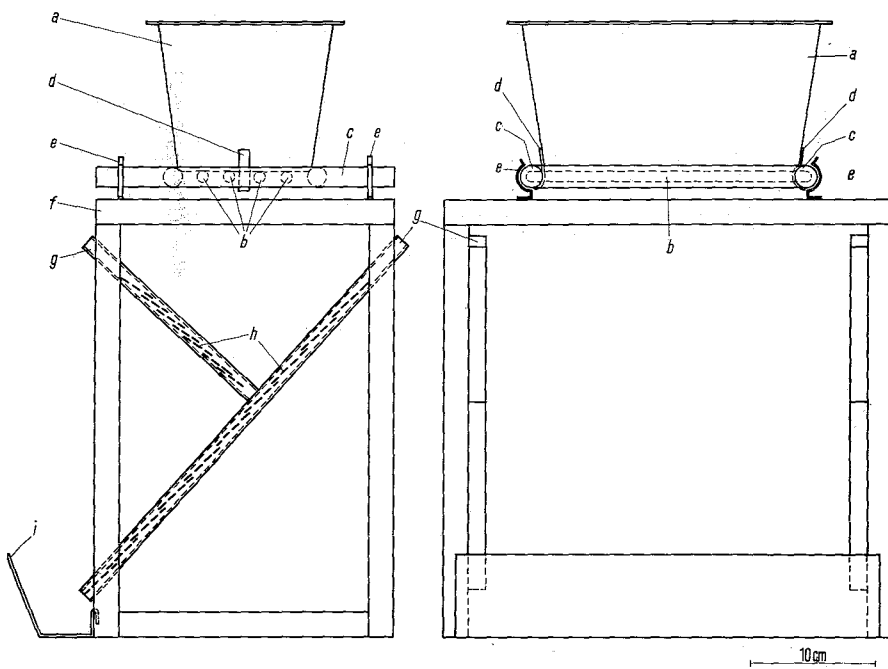


Abb. 2. Seitenriß und Aufriß des Stoffwechsellkäfigs. Einzelheiten s. Text.

Zusammenfassung

Ein neuartiger Stoffwechselkäfig für kleine Nagetiere wird beschrieben.

Summary

A novel metabolic cage for small rodents is described.

Résumé

Une cage métabolique d'un nouveau type pour les petits rongeurs est décrite.

Anschrift d. Verf.: Dr. med. Vladimir Nigrović und Theo Mohr, Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum, 75 Karlsruhe, Postfach 947.