

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM
KARLSRUHE**

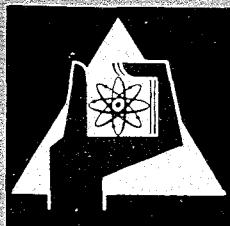
Dezember 1967

KFK 699

Institut für Strahlenbiologie

Die Verteilung der radioaktiven Isotope von Blei, Quecksilber
und Zink im Organismus der Ratte unter dem Einfluß von
Penicillamin, Penillosäure und Penicillosäure

W. Westphal



GESELLSCHAFT FÜR KERNFORSCHUNG M. B. H.

KARLSRUHE

Kernforschungszentrum Karlsruhe

Dezember 1967

KFK 699

Institut für Strahlenbiologie

Die Verteilung der radioaktiven Isotope von Blei,
Quecksilber und Zink im Organismus der Ratte unter dem
Einfluß von Penicillamin, Penillosäure und Penicillosäure

Wolfgang Westphal

Gesellschaft für Kernforschung m.b.H., Karlsruhe

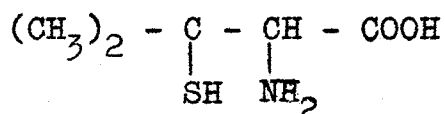


Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Material und Methodik	5
III. Versuchsergebnisse	8
1. Versuche mit ^{210}Pb	8
2. ^{203}Hg -Versuche	12
3. Versuche mit ^{65}Zn	13
IV. Diskussion	14
V. Zusammenfassung	20
VI. Literaturverzeichnis	21
VII. Tabellen und Abbildungen	22

I. Einleitung

Ein Abbauprodukt des Penicillins, die D-isomere Form des Penicillamins (PA)



hat in der Medizin in den letzten Jahren eine größere praktische Bedeutung erlangt. Dies ist dadurch begründet, daß PA mit bestimmten Schwermetallionen, die Schwefel und Stickstoff gegenüber Sauerstoff als Ligandenatom bevorzugen, Chelate bildet, die durch eine relativ hohe Stabilität gekennzeichnet sind (Lenz u. Martell (1964)). PA wird, wie aus den Untersuchungen von Aposhian u. Aposhian (1959) sowie Lê (1964) hervorgeht, aus dem Gastrointestinaltrakt in stärkerem Maße resorbiert, wodurch diese Verbindung sich vorteilhaft von anderen therapeutischen Chelatbildnern, wie z.B. den synthetischen Polyaminopolycarboxylsäuren, unterscheidet. Hervorzuheben ist auch der hohe therapeutische Index der D-isomeren Form des PA, dessen Toxizität wesentlich geringer ist als die anderer sulfhydrylhaltiger Verbindungen und insbesondere der L-isomeren Form des PA. Während die akute LD 50 % der L-isomeren Form bei Ratten und oraler Verabfolgung $2,5 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ beträgt, ist sie bei der D-isomeren Form $\gg 8 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ (Aposhian u. Aposhian (1959)). Bei intravenöser Injektion des D-PA wurden Dosen bis zu $13 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ von Ratten symptomlos vertragen; bei täglicher intraperitonealer Applikation von $3,4 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ wurden ebenfalls keine toxischen Nebenwirkungen festgestellt. Die stark unterschiedliche Toxizität der beiden isomeren Formen des PA dürfte nach Aposhian (1961) darauf beruhen, daß nur die L-isomere Form mit verschiedenen Enzymen in Wechselwirkung treten kann. Das unterschiedliche Verhalten spiegelt sich auch im Metabolismus beider Formen wider, indem die Ausscheidung des D-PA mit dem Urin intensiver als bei der L-Form verläuft und die Retention bzw. Metabolisierung in Leber und Nieren schwächer ausgeprägt ist (Wacker et al. (1966)).

Eine hervorragende Stellung nimmt das PA bei der Behandlung der hepatolentikulären Degeneration (Morbus Wilson) ein, bei der die Störung des Cu-Stoffwechsels eine entscheidende pathogenetische Rolle spielt. Erstmals wurde PA für die Behandlung des Morbus Wilson von Walshe (1956) eingeführt, und die befriedigenden therapeutischen Resultate wurden im folgenden auch von anderen Autoren im vollen Umfang bestätigt und insbesondere gezeigt, daß PA zu einer deutlich erhöhten Ausscheidung von Cu mit dem Urin führt (vgl. zusammenfassende Übersicht bei Pirart (1961)). Es besteht jetzt kein Zweifel, daß PA eine höhere Effektivität und eine wesentlich bessere Verträglichkeit als andere Chelatbildner, deren Verwendung beim Morbus Wilson diskutiert wurde (wie z.B. ÄDTA und BAL), aufweist.

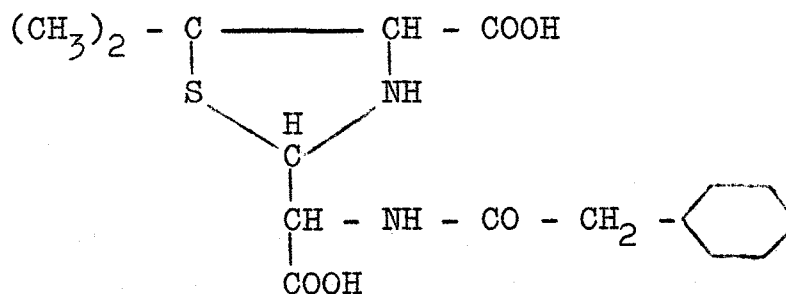
Des weiteren unterliegt auch keinem Zweifel, daß PA bei Vergiftungen mit Hg das Antidot der Wahl darstellt. Die Untersuchungen von Nigrović (1963) zeigten, daß PA die Retention von ^{203}Hg im Organismus in erheblich stärkerem Maße als alle anderen von ihm untersuchten Chelatbildner herabsetzt. Eine Schutzwirkung bei Hg-vergifteten Tieren wurde von Aposhian (1958) nachgewiesen. Auf Grund dieser tierexperimentellen Untersuchungen wird auch in der Klinik PA bei Hg-Intoxikation vor anderen Chelatbildnern der Vorzug gegeben (e.g. Elskamp (1963)).

Ein weiteres Metallion, dessen Verhalten im Organismus durch PA in stärkerem Maße als durch andere Chelatbildner beeinflusst wird, ist Co; dies geht aus den Untersuchungen von Lê (1964) sowie Böhme u. Catsch (1967) hervor, die den Einfluß verschiedener PA-Dosen auf die Retention von ^{60}Co im Organismus der Ratte prüften.

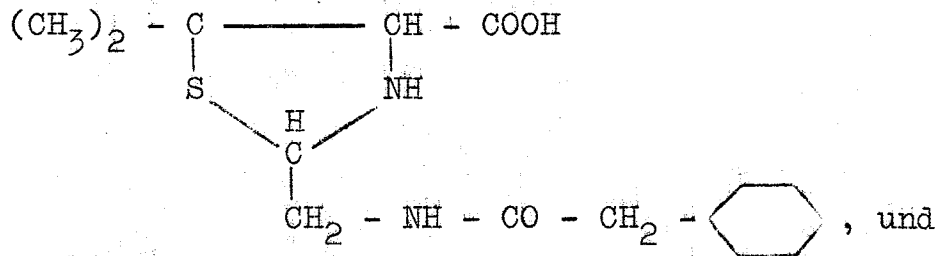
Die bei anderen Metallionen erzielten Ergebnisse dagegen sind weniger eindeutig. Bei Inkorporation von ^{210}Pb zeigte PA zwar einen gewissen Einfluß auf die Retention des Radionuclids im Organismus der Ratte, jedoch war die Wirksamkeit eindeutig schwächer ausgeprägt als bei ÄDTA und DTPA

(Catsch (1962)). Quantitative und vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit von PA und ÄDTA bei der akuten und chronischen Pb-Vergiftung des Menschen stehen bis jetzt noch aus; von verschiedenen Autoren (Boulding u. Baker (1957), Harris (1958), Elskamp (1963), Ohlsson (1962), Wyllie et al. (1963)) wurde jedoch die Verwendung von PA in Erwägung gezogen und auch über positive Resultate berichtet. Bei Inkorporation von ^{115m}Cd unterscheidet sich der Einfluß des PA von dem der Polyaminopolycarboxylsäuren, indem PA die Retention von Cd in allen Organen mit Ausnahme der Nieren reduziert, deren Cd-Gehalt unter dem Einfluß von PA eindeutig erhöht wird (Niemeier (1967)). Die unter dem Einfluß von PA erhöhte Retention von Cd in den Nieren dürfte auch der Grund dafür sein, daß PA bei Cd-vergifteten Tieren die Toxicität des Cd nicht nur nicht beeinflusst, sondern sogar eindeutig potenziert (Niemeier (1967)). Bei Inkorporation von ^{59}Fe erwies sich PA als absolut unwirksam (Günther (1968)), während es im Falle von ^{65}Zn die Retention in den Organen eindeutig senkt, allerdings in geringerem Maße als DTPA, eine der ÄDTA verwandten Polyaminopolycarboxylsäuren (Weber u. Weber (1968)).

Es ist bekannt, daß Benzylpenicillin in vitro neben Penicillamin in andere Grundbausteine zerfällt, und zwar die Penicillosäure (PCS)



sowie die Penillosäure (PS)



es liegen nun gewisse Hinweise dafür vor, daß die PCS und PS *in vivo*, insbesondere im Gastrointestinaltrakt zu PA degradiert werden können. Zugunsten dieser Annahme spricht zunächst der Umstand, daß bei Verfütterung der beiden oben erwähnten Säuren ein Wachstumseffekt bei Küken beobachtet wird, wie er für Penicillamin charakteristisch ist (Wacker et al. (1955)). Ein weiterer, zugunsten der obigen Hypothese sprechender Befund ist, daß die prophylaktische orale Verabfolgung sowohl von PCS als auch von PS bei Ratten die Ausscheidung von parenteral injiziertem ^{60}Co eindeutig erhöht (Böhme u. Catsch (1967)). Allerdings kann dieser Befund nicht als absolut schlüssiges Argument zugunsten der *in vivo*-Degradation der PCS und PS angesehen werden, da mit der (allerdings nicht sehr wahrscheinlichen) Möglichkeit zu rechnen ist, daß beide Säuren als solche chelierende Eigenschaften besitzen. Beweisend dagegen ist eine neuere Untersuchung von Schüßler (1967), der zufolge bei oraler Verabfolgung im Falle von PCS 4 % und im Falle der PS 16 % zu PA abgebaut und mit dem Urin ausgeschieden werden.

Demzufolge könnten PS und PCS gewissermaßen als Prochelatbildner aufgefaßt werden, und es eröffnen sich damit interessante Perspektiven bei einer prophylaktischen Verwendung der beiden Säuren bei Gewerbe-medizinisch gefährdeten Personen, z.B. in Schwermetall-verarbeitenden Betrieben. Der Vorteil, den die Verwendung von PCS bzw. von PS in diesem Fall bieten würde, ist dadurch gegeben, daß beide Säuren sich wesentlich leichter in einer größeren Ausbeute als PA darstellen lassen und sich damit erhebliche Vorteile in finanzieller Beziehung ergeben.

Die Aufgabe der vorliegenden Untersuchung war es, die Wirksamkeit von PCS und PS als prophylaktische Antidote für solche Schwermetalle zu prüfen, denen praktisch eine größere Bedeutung zukommt: Es handelt sich hierbei um Pb und Hg. Außerdem schlossen wir in diese Untersuchungen auch Zn ein. Im einzelnen gingen wir so vor, daß wir die Wirkung von PCS und PS auf die Verteilung der radioaktiven Isotope der oben erwähnten Schwermetalle im Organismus der Ratte prüften. Um zu einer Abschätzung für das Ausmaß der Umsetzung der Säuren zu PA zu erhalten, war es notwendig, in einer entsprechenden Versuchsserie die Wirkung des PA selbst zu bestimmen, und zwar unter optimalen Bedingungen, d.h. bei gleichzeitiger intravenöser Verabreichung. Hierzu wurde PA in 3 bzw. 4 verschiedenen Dosen mit den Radionucliden gleichzeitig injiziert.

II. Material und Methodik

Als Versuchstiere dienten weibliche Albino-Ratten des Heiligenberg-Inzuchtstammes. Bei den Pb- und Hg-Versuchen wiesen die Tiere ein Alter von 12 bis 14 Wochen und ein mittleres Körpergewicht von 172 g auf; in den Zn-Versuchen handelte es sich um 20 bis 24 Wochen alte Tiere mit einem mittleren Körpergewicht von 218 g. Die Tiere wurden mit Standard-Preßlingen der Fa. Altromin und Wasser ad libitum ernährt. Die Radionuclide wurden in allen Versuchsreihen intravenös injiziert, und zwar unter leichter Äthernarkose in die freipräparierte Schwanzvene.

In den Pb-Versuchen verwendeten wir $^{210}\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ mit einer spezifischen Aktivität von $15 \text{ mCi} \cdot \text{mg}^{-1}$. Die pro Tier injizierte Aktivität betrug $\sim 3 \mu\text{Ci}$, das Volumen der injizierten Lösung 0,5 ml, wobei zur Vermeidung von Radiokolloid-Effekten der pH-Wert der injizierten Lösung mittels verdünnter HNO_3 auf 2 - 2,5 eingestellt war. In einer speziellen Versuchsreihe wurde das in hoher spezifischer Aktivität vorliegende ^{210}Pb isotopisch verdünnt durch Zusatz von $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$; die Trägermenge betrug $1 \mu\text{mol}$ pro Tier.

Für die Hg-Versuche verwendeten wir $^{203}\text{HgCl}_2$ mit einer spezifischen Aktivität von $303 \text{ mCi} \cdot \text{g}^{-1}$. Die pro Tier injizierte Aktivität betrug $\sim 5 \mu\text{Ci}$, und der pH der Lösung war mit Hilfe verdünnter HCl auf 3 eingestellt.

Im Falle der Zn-Versuche wurde $^{65}\text{ZnCl}_2$ verwendet, das praktisch in trägerfreier Form vorlag. Der pH-Wert der injizierten Lösung wurde mit Hilfe verdünnter HCl auf 2 - 3 eingestellt.

PA, PCS bzw. PS wurden entweder gleichzeitig mit dem Radionuclid intravenös injiziert (0,5 ml) oder mit Hilfe einer Schlundsonde den leicht ätherisierten Ratten appliziert. Das Volumen im letzteren Fall betrug ebenfalls 0,5 ml.

Die Tiere wurden zu bestimmten Zeitpunkten nach Injektion des Radionuclids getötet, sezirt, die in die Untersuchung einbezogenen Organe herauspräpariert und - soweit erforderlich - für ihre radiometrische Auswertung aufgearbeitet. Die Herstellung der auf die Radioaktivität hin zu prüfenden Organproben hing naturgemäß von der Art des Radionuclids ab.

Die von ^{210}Pb emittierte β -Strahlung mit einer Energie von 0,065 bzw. 0,018 MeV ist zu weich, um mit einer ausreichend hohen Zähl-Effektivität erfaßt werden zu können. Dagegen emittiert die Tochtersubstanz $^{210\text{m}}\text{Bi}$ eine ausreichend harte β -Strahlung mit einer Energie von 1,17 MeV. Voraussetzung in diesem Fall ist allerdings, daß in den Proben ein radioaktives Gleichgewicht zwischen Mutter- und Tochter-substanz besteht. Deshalb wurden alle Messungen erst nach einer Zeitspanne von mindestens 30 Tagen (= 6 Halbwertszeiten des $^{210\text{m}}\text{Bi}$) nach Herstellung der Präparate durchgeführt, um eine eventuell im Organismus eingetretene Störung des radioaktiven Gleichgewichts auszugleichen. Bei der Herstellung der Organproben gingen wir so vor, daß Leber und Nieren bei 250°C vorsichtig verflücht, die Femores bei 600°C

trocken verascht wurden. Die dabei erhaltenen Rückstände wurden gewogen und aliquote Teile derselben in Aluminiumschälchen mit einem Durchmesser von 1 cm in gleichmäßig dünner Schicht aufgetragen; anschließend wurden einige Tropfen einer alkoholischen Lecithinlösung hinzugefügt, um die Proben zu fixieren. Im Falle des Bluts wurden 0,5 ml, aus der V. cava inf. aspiriert und direkt in die Aluminiumschälchen eingetragen und bei Zimmertemperatur getrocknet. Für die Messung der β -Aktivität, die - wie bereits erwähnt - frühestens 30 Tage nach Herstellung der Proben erfolgte, verwendeten wir dünnwandige Endfenster-Geiger-Müller-Zählrohre. Im Hinblick auf die Energie der vom ^{210}mBi emittierten β -Strahlung war eine Korrektur auf sog. Selbstabsorption erforderlich; dies erfolgte unter Verwendung einer empirisch erhaltenen Kurve. Die in den einzelnen Proben festgestellten Radioaktivitäten wurden auf das Gesamtorgan umgerechnet und in % der injizierten Aktivitätsmenge (% der Dosis) ausgedrückt; die entsprechenden Werte erhielten wir durch parallele Messungen von Standardproben, d.h. von aliquoten Teilen der injizierten Aktivitätsmengen. Bei der Umrechnung auf das Gesamtskelett gingen wir von dem allgemein üblichen Vorgang aus, daß die Masse des Gesamtskeletts dem 10-fachen der Femores gleichgesetzt wurde. Bei der Umrechnung auf die gesamte Blutmenge wurde angenommen, daß dieselbe 8 % des Körpergewichts beträgt.

Im Falle von ^{203}Hg wurde die mit einer Energie von 0,28 MeV emittierte γ -Strahlung des Nuclids bestimmt, und zwar mit Hilfe eines NaJ(Tl)-Bohrloch-Kristallszintillators. Die Organproben wurden frisch ohne weitere Aufbearbeitung gemessen. Der Einfluß der Selbstresorption bzw. der Geometrie dürfte bei dem verwendeten Strahlendetektor und im Hinblick auf die Tatsache, daß die γ -Strahlung registriert wurde, vernachlässigbar sein. Es wurden die gleichen Organe wie im Falle von ^{210}Pb untersucht; außerdem bestimmten wir die Aktivität in einem aliquoten Teil der Muskulatur

(M. quadriceps maior); bei der Umrechnung auf die gesamte Menge der Muskulatur nahmen wir an, daß sie 45 % des Körpergewichts gleichkommt.

Bei Messung der ^{65}Zn -Aktivität gingen wir analog vor, indem die γ -Strahlung mit einer Energie von 1,11 MeV registriert wurde.

Nachdem die in den einzelnen Organen bzw. Geweben gefundene Aktivität in % der injizierten Dosis ausgedrückt wurde, war es erforderlich, ein Maß für die Effektivität der untersuchten Verbindungen zu erhalten. Wir verwendeten hierfür den sog. Effektivitätsquotienten, der als der Radionuclid-gehalt eines gegebenen Organs ausgedrückt in % des Kontrollwerts definiert ist. Um den Standardfehler sowie die Mutungsgrenzen des Effektivitätsquotienten zu erhalten, gingen wir so vor, daß die Berechnungen der Mittelwerte und Standardfehler für die logarithmisch transformierten Werte durchgeführt wurden. Der Fehler der Differenz der logarithmischen Mittelwerte ist mit dem Fehler des Effektivitätsquotienten identisch.

III. Versuchsergebnisse

1. Versuche mit ^{210}Pb

Sämtliche Versuche mit trägerfreiem ^{210}Pb setzen sich aus insgesamt 3 voneinander unabhängigen Versuchsserien zusammen, von denen jede eine eigene Kontrollgruppe enthält, d.h. nur mit ^{210}Pb injizierte Tiere. Tabelle 1 orientiert über die ^{210}Pb -Verteilung über die von uns untersuchten Organe in den 3 Kontrollgruppen. Die Varianzanalyse zeigt, daß eine statistisch gesicherte Heterogenität zwischen den 3 Kontrollgruppen besteht, so daß es nicht möglich ist, bei der Berechnung der Effektivitätsquotienten die einzelnen Werte auf den Mittelwert aus allen 3 Kontrollgruppen zu beziehen. Vielmehr wurde in jeder Versuchsreihe der jeweilige Kontrollwert zugrunde gelegt.

In der ersten Versuchsreihe wurde PA in drei verschiedenen Dosen (1, 10 bzw. 100 μmol pro Tier) gleichzeitig mit ^{210}Pb intravenös injiziert und das Verteilungsmuster 72 Stunden nach Injektion untersucht. Über die Ergebnisse orientiert Abbildung 1. Während die niedrigste PA-Dosis von 1 μmol in keinem Organ eine statistisch gesicherte Herabsetzung der ^{210}Pb -Retention bewirkt, ist bei den beiden höheren Dosen von 10 und 100 μmol eine eindeutige und statistisch gesicherte Senkung des ^{210}Pb -Gehalts festzustellen. Vergleicht man die Wirksamkeit des PA in den verschiedenen Organen, so zeigt sich, daß am stärksten die ^{210}Pb -Ablagerung im Skelett beeinflußt wird.

Werden dagegen PCS bzw. PS in einer Dosis von 100 μmol pro Tier gleichzeitig mit ^{210}Pb injiziert, so ist in keinem Organ ein statistisch gesicherter Effekt festzustellen (Tabelle 2); man erhält vielmehr sogar den Eindruck, daß das Gegenteil eintritt, d.h. eine geringfügig erhöhte Ablagerung von ^{210}Pb unter dem Einfluß von PCS und PS resultiert.

Die Tabellen 3 und 4 orientieren über die Ergebnisse einer Versuchsreihe, in denen 600 μmol PCS bzw. PS oral zu verschiedenen Zeitpunkten vor der intravenösen Injektion von ^{210}Pb appliziert wurden. Um reproduzierbare Ergebnisse bei dieser speziellen Versuchsanordnung zu erreichen, wurde den Tieren 24 Stunden vor der oralen Verabfolgung von PS und PCS das Futter entzogen. Im Gegensatz zu den absolut negativen Ergebnissen bei gleichzeitiger intravenöser Verabreichung der beiden Säuren ist bei prophylaktischer oraler Verabfolgung ein Effekt festzustellen: Im Falle der PCS liegt eine eindeutige Senkung der ^{210}Pb -Retention in den Nieren vor. Da allerdings die Werte einen relativ breiten Mutungsbereich aufweisen, ist ein gesicherter Einfluß des Zeitpunkts der prophylaktischen Gabe der PCS nicht festzustellen, und die Effektivität kommt im Zeitraum von 0,5 - 6 Stunden einer Senkung der ^{210}Pb -Ab-

lagerung im Mittel auf 70 % gleich. In den übrigen Organen (Skelett, Leber und Blut) ist die Wirksamkeit der PCS, wenn überhaupt, eindeutig schwächer ausgeprägt als im Falle der Nieren.

Die mit PS erhaltenen Ergebnisse weichen insofern von den Verhältnissen bei der PCS ab, als nicht nur der ^{210}Pb -Gehalt der Nieren sondern auch der anderen Organe gesenkt wird. Allerdings ist auch hier die Streubreite relativ groß, und nicht jeder der beobachteten Punkte erreicht statistische Signifikanz; es läßt sich auch kein eindeutiger Einfluß des Zeitfaktors registrieren.

Im Hinblick auf die nicht ganz eindeutigen Ergebnisse der ersten Versuchsreihe und die relativ starke Streuung einzelner Punkte schien es uns angezeigt, den Versuch mit isotopisch verdünntem ^{210}Pb zu wiederholen. Allerdings beschränkten wir uns bei der Wahl der Trägerdosis (1 μmol) auf eine relativ niedrige Dosis, bei der eine stärkere Beeinflussung der Pb-Verteilung vor allem aber toxische Nebenwirkungen selbst mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden können.

Tabelle 5 orientiert zunächst wiederum über die Verteilung des isotopisch verdünnten ^{210}Pb über die verschiedenen Organe in den Kontrollgruppen. Auch hier ist die Streuung zwischen den einzelnen Gruppen relativ stark, so daß wie auch in der ersten Versuchsreihe (Tabelle 1) bei der Bestimmung des Effektivitätsquotienten die jeweiligen Kontrollwerte zugrunde gelegt wurden. Vergleicht man zunächst die Verteilung des isotopisch verdünnten ^{210}Pb mit der des trägerfreien Radionuclids, ist ein eindeutiger Einfluß der isotopischen Verdünnung festzustellen, indem der ^{210}Pb -Gehalt des Bluts und der Nieren beim trägerfreien Nuclid 5mal niedriger als bei isotopischer Verdünnung ist.

Abbildung 2 gibt die Ergebnisse der Versuchsreihe wieder, in der PA in verschiedener Dosierung (1, 10 und 100 μmol

pro Tier) gleichzeitig mit isotopisch verdünntem ^{210}Pb injiziert wurde. Die Wirksamkeit des PA ist, im großen und ganzen betrachtet, mit der beim trägerfreien ^{210}Pb vergleichbar, indem die niedrigste Dosis von $1\ \mu\text{mol}$ unwirksam ist, während die beiden höheren Dosen zu einer eindeutig niedrigeren Ablagerung führen. Vergleicht man die in Abbildung 1 und 2 angeführten Daten, so erhält man den Eindruck, daß in allen Organen die Effektivität des PA bei isotopischer Verdünnung etwas stärker ausgeprägt als beim trägerfreien Radionuclid ist.

Die gleichzeitige intravenöse Injektion von $100\ \mu\text{mol}$ PCS bzw. PS erweist sich, wie Tabelle 6 zeigt, als absolut unwirksam. Im Falle von PS und der Nieren liegt sogar eine statistisch gesichert höhere Retention von ^{210}Pb vor.

Werden $600\ \mu\text{mol}$ PCS oral zu verschiedenen Zeitpunkten vor der intravenösen Injektion des isotopisch verdünnten ^{210}Pb verabfolgt, so resultiert - analog zu den Verhältnissen bei dem trägerfreien Radionuclid - eine gesicherte Beeinflussung der ^{210}Pb -Ablagerung nur in den Nieren, während der Nuclidegehalt der übrigen Organe praktisch unbeeinflusst bleibt (Tabelle 7). Im Hinblick auf die relativ starke Streuung der Versuchspunkte läßt sich keine Abhängigkeit der Effektivität vom Zeitpunkt der PCS-Verabfolgung feststellen; desgleichen muß die Frage offen bleiben, ob die im Falle der isotopischen Verdünnung im Vergleich zum trägerfreien Radionuclid angedeutet geringere Wirksamkeit der PCS real ist.

Der analoge Versuch mit PS (Tabelle 8) ergibt jedoch ein eindeutig unterschiedliches Verhalten, indem bei isotopischer Verdünnung der an sich schon geringe Effekt wesentlich schwächer ausgeprägt als beim trägerfreien Radionuclid ist. Dies wird besonders deutlich beim Vergleich der ^{210}Pb -Retention im Blut und in den Nieren.

Zusammenfassend läßt sich somit feststellen, daß die gleichzeitige Injektion von PA einen deutlichen Einfluß auf das ^{210}Pb -Verhalten im Sinne einer verminderten Retention nur im Dosisbereich $\geq 10 \mu\text{mol}$ ausübt, daß sowohl PCS als auch PS bei gleichzeitiger Injektion unwirksam sind, bei prophylaktischer oraler Verabfolgung allerdings einen Einfluß ausüben, der wesentlich schwächer ausgeprägt ist als bei gleichzeitiger Injektion von PA. Hervorzuheben ist schließlich, daß die Effektivität der PS bei isotopischer Verdünnung schwächer ausgeprägt zu sein scheint als beim trägerfreien Radionuclid.

2. ^{203}Hg -Versuche

Tabelle 9 gibt eine Zusammenstellung der in den Kontrollversuchen erhaltenen Verteilungsdaten. Auch hier ist die Heterogenität zwischen den Gruppen statistisch gesichert, wie die Ergebnisse der Varianzanalyse zeigen.

Da ^{203}Hg bekanntlich zu den Radionucliden gehört, deren Verhalten durch PA relativ stark beeinflusst wird (Nigrović (1963)), wurde in der Versuchsreihe, in der PA gleichzeitig mit ^{203}Hg intravenös injiziert wurde, zusätzlich zu den 1, 10 und 100 μmol -Dosen eine höhere Dosis von 316 μmol pro Tier eingeschlossen. Über die Ergebnisse dieser Versuchsreihe orientiert Abb. 3; sie zeigt, daß bereits bei der niedrigsten Dosis in allen Organen eine statistisch gesicherte Senkung der ^{203}Hg -Retention vorliegt. Mit zunehmender Dosis nimmt der ^{203}Hg -Gehalt in allen Organen im doppelt-logarithmischen Maßstab linear ab. Vergleicht man die PA-Wirksamkeit in den verschiedenen Organen, so ist festzustellen, daß Leber und Nieren in relativ geringerem Maße, das Skelett dagegen stark beeinflusst werden.

In dem Versuch, in dem wir die Wirkung von gleichzeitig injizierter PS bzw. PCS auf das Verhalten von ^{203}Hg untersuchten, wurde - abweichend von den ^{210}Pb -Versuchen - außer der 100 μmol -Dosis eine weitere Dosis (316 μmol)

eingeschlossen. Über die Versuchsergebnisse orientieren die Tabellen 10 und 11. Beide Verbindungen zeigen bei der Mehrzahl der untersuchten Organe eine eindeutige, wenn auch nicht sehr stark ausgeprägte und statistisch häufig nur an der Grenze der Signifikanz liegende Senkung der ^{203}Hg -Ablagerung. Ein gesicherter Unterschied in der Wirksamkeit beider Verbindungen scheint nicht vorzuliegen.

Tabelle 12 gibt die Ergebnisse der Versuchsreihe wieder, in der 600 μmol PCS oral zu verschiedenen Zeitpunkten vor der intravenösen Injektion von ^{203}Hg verabfolgt wurden. Ein gesicherter Einfluß läßt sich nur im ^{203}Hg -Gehalt des Blutes nachweisen, während in den übrigen Organen die Wirkung, wenn überhaupt, so nur sehr schwach und statistisch nicht gesichert ist. Eine eindeutige Abhängigkeit der PCS-Wirksamkeit vom Zeitpunkt ihrer Verabfolgung läßt sich nicht feststellen.

Die Ergebnisse des analogen Versuchs mit PS sind in Tabelle 13 wiedergegeben. Die Wirkung der PS scheint vor allem, wenn man die Daten im Blut miteinander vergleicht, schwächer als die der PCS ausgeprägt zu sein. Unbeeinflusst bleibt wiederum die ^{203}Hg -Ablagerung in allen übrigen Organen. Zusammenfassend läßt sich somit feststellen, daß PA bei gleichzeitiger Applikation die ^{203}Hg -Ablagerung relativ stark und stärker als im Falle von ^{210}Pb herabsetzt, während abweichend von den Verhältnissen bei ^{210}Pb die Wirkung der PS und PCS bei prophylaktischer oraler Verabfolgung unbefriedigend gering bleibt.

3. Versuche mit ^{65}Zn

Die ^{65}Zn -Verteilung bei Kontrolltieren ist in Tabelle 14 wiedergegeben, der Einfluß verschiedener gleichzeitig injizierter PA-Dosen in Abbildung 4. Es liegen auch bei ^{65}Zn prinzipiell die gleichen Verhältnisse wie bei den übrigen Radionucliden vor; allerdings ist der Effekt, im großen und ganzen betrachtet, schwächer ausgeprägt. Dies

wird besonders deutlich im Falle des Skeletts, bei dem - abweichend von den Verhältnissen bei den anderen Radionucliden - eine Senkung der ^{65}Zn -Retention nur bei der höchsten PA-Dosis von 100 μmol beobachtet wurde.

Gleichzeitig injizierte PCS und PS beeinflussen, wie der Zusammenstellung in Tabelle 15 zu entnehmen ist, die ^{65}Zn -Retention nicht.

Auch bei prophylaktischer oraler Verabfolgung - wir beschränkten uns hier nur auf 2 Zeitpunkte - ist eine statistisch gesicherte Wirksamkeit beider Verbindungen nicht festzustellen (Tabelle 16).

IV. Diskussion

Betrachten wir zunächst die Ergebnisse der Versuchsreihen, in denen die Wirksamkeit des PA bestimmt wurde (vgl. Abb. 1 - 4), so ist festzustellen, daß trotz optimaler Bedingungen - optimal bezüglich des Zeitpunkts, in dem PA gleichzeitig mit dem Radionuclid intravenös injiziert wurde - die Wirksamkeit des PA relativ gering ist. Es ist zwar eine eindeutige Senkung der Radionuclidretention in allen Organen und bei allen von uns untersuchten Radionucliden festzustellen, jedoch ist dieser Einfluß um Größenordnungen geringer, als wie er bei anderen Chelatbildnern (z.B. DTPA) und anderen Radionucliden beobachtet wird (vgl. hierzu Catsch 1964).

Die Tatsache, daß die Wirksamkeit des PA im Falle von ^{210}Pb und ^{65}Zn selbst bei der höchsten von uns untersuchten Dosis von 100 μmol relativ schwach ist, ist insofern nicht überraschend, als die effektive Stabilitätskonstante der entsprechenden PA-Chelate, wie sie sich aus den thermodynamischen Stabilitätskonstanten (Lenz und Martell 1964) berechnen läßt, erheblich niedriger ist als die effektive Stabilitätskonstante für die entsprechenden Chelate der Polyaminopolycarboxylsäuren, insbesondere von DTPA.

Die mit ^{203}Hg erzielten Ergebnisse stimmen in den wesentlicheren Punkten mit denen von Nigrović (1963) voll überein: PA reduziert die Ablagerung von ^{203}Hg nicht nur in den Nieren, sondern in allen untersuchten Organen, während Polyaminopolycarboxylsäuren (wie beispielsweise DTPA, ÄDTA u.a.m.) nur die ^{203}Hg -Ablagerung in den Nieren beeinflussen, in den anderen Organen dagegen nicht nur unwirksam sind, sondern sogar eine über die Kontrolle hinausgehende, d.h. potenzierte Retention des Radionuclids zur Folge haben. Die höhere Wirksamkeit des PA ist insofern überraschend, als die effektive Stabilitätskonstante des Hg(II) -PA um mehrere Größenordnungen niedriger als die der oben erwähnten Polyaminopolycarbonsäuren ist. Bereits von Nigrović (1963) wurde nachdrücklich darauf hingewiesen, daß zwischen der Wirksamkeit verschiedener Chelatbildner (mit stark unterschiedlichen effektiven Stabilitätskonstanten) und der Effektivitätskonstanten im Falle der Nieren keine Korrelation besteht, d.h. daß der ^{203}Hg -Gehalt in den Nieren über einen mehrere Größenordnungen umfassenden Bereich der effektiven Stabilitätskonstanten praktisch konstant bleibt. Die Erklärung für dieses Plateau muß offenbar darin gesucht werden, daß es sich bei der Niere um ein aus mindestens zwei Kompartimenten bestehendes Organ handelt, von denen ein Kompartiment zu Hg^{2+} eine dermaßen hohe Affinität aufweist, daß alle untersuchten Chelatbildner unwirksam sind. Was die Frage betrifft, warum PA im Gegensatz zu den anderen Chelatbildnern die ^{203}Hg -Ablagerung in allen Organen beeinflusst, so bietet sich eine Erklärung an, die einerseits die Koordinationszahl von Hg(II) , andererseits die Zahl der Ligandenatome der verschiedenen Chelatbildner berücksichtigt. Hg betätigt maximal eine Koordinationszahl 4, von denen jedoch die beiden ersten, linear angeordneten Koordinationsstellen eine wesentlich höhere Koordinationstendenz als die beiden restlichen zeigen (Schwarzenbach et al. 1957). Da es sich nun aber bei ÄDTA und insbesondere bei DTPA um ausgesprochen mehrzählige Liganden handelt, d.h. mit mindestens 6 Ligandenatomen, ist die Annahme nicht unplausibel, daß das ent-

sprechende Hg(II)-Chelat noch in der Lage ist, mit endogenen Spurenmetallen in situ gemischte Chelate zu bilden. Dies könnte dazu führen, daß die Ausscheidung des ^{203}Hg verlangsamt wird. Im Falle von PA hingegen dürfte im Hinblick auf die kleinere Zahl der Ligandenatome sowie deren sterische Anordnung in der Ligandenmolekel die Ausbildung solcher gemischten Chelate viel weniger wahrscheinlich sein.

Betrachten wir nun die Ergebnisse der Versuchsreihen, in denen PS bzw. PCS gleichzeitig mit den Radionucliden intravenös injiziert wurden. Im Falle von ^{210}Pb zeigten beide Säuren keine gesicherte Wirkung; dies gilt sowohl für trägerfreies als auch isotopisch verdünntes ^{210}Pb (Tabelle 2, 6). Das gleiche gilt für ^{65}Zn (Tabelle 15); auch in diesem Fall wird eine gesicherte Senkung der ^{65}Zn -Ablagerung in allen Organen vermißt.

Abweichend verhält sich ^{203}Hg : Beide Säuren scheinen auch bei der niedrigsten Dosis von 100 μmol einen gewissen, allerdings nur schwach ausgeprägten Einfluß auszuüben, der sich bei Erhöhung der Dosis auf 316 μmol erhöht und auch fast ausnahmslos statistische Signifikanz erreicht. Allerdings ist die Wirksamkeit im Vergleich zu der von PA deutlich schwächer. Der Nachweis, daß sowohl PCS als auch PS einen gewissen Einfluß bei den gegebenen Versuchsbedingungen auf die Retention von ^{203}Hg ausüben (Tabelle 10, 11), läßt zwei verschiedene Deutungen zu. Entweder geht man davon aus, daß die Säuren selbst - wie in der Einleitung bereits angedeutet wurde - chelierende Eigenschaften aufweisen. Vergleicht man die Unterschiede zwischen der Wirksamkeit der Säuren einerseits und der von PA andererseits, so würde dies bedeuten, daß die effektiven Stabilitätskonstanten der Säuren um mindestens 2 Größenordnungen niedriger als die des PA sind. Die alternative Deutung würde davon ausgehen, daß eine Degradation der Säuren zu PA nicht nur im Magen-Darm-Trakt sondern auch im Blut erfolgen kann. Berücksichtigt man die Unterschiede der Wirk-

samkeit, so würde auf Grund der relativ schwachen Effektivität der Säuren anzunehmen sein, daß das Ausmaß der Degradation etwa 0,3 - 1 % der insgesamt injizierten Menge ausmacht. Ähnliche Verhältnisse wurden bereits auch von Böhme und Catsch (1967) im Falle von ^{60}Co beobachtet; auch in diesem Fall konnte allein auf Grund der experimentellen Daten eine Entscheidung zwischen den beiden alternativen Deutungsmöglichkeiten nicht vorgeschlagen werden.

Im Hinblick auf die Tatsache, daß PA selbst unter optimalen Bedingungen, d.h. bei relativ hoher Dosierung und gleichzeitiger intravenöser Injektion, das Verhalten der von uns untersuchten Radionuclide in relativ nur geringem Maße beeinflusst, und unter Berücksichtigung des Umstands, daß die orale Verabfolgung von PS und PCS selbst bei einem Radionuclid, daß wie ^{60}Co durch PA in erheblich stärkerem Maße beeinflusst wird, einen zwar gesicherten, jedoch nur schwachen Effekt ausübt, konnte bei einer prophylaktischen oralen Verabfolgung der Säuren von vornherein und im besten Falle eine nur geringe Wirksamkeit erwartet werden. Dies wurde auch durch unsere Versuchsergebnisse im vollen Umfang bestätigt. Bei Inkorporation von trägerfreiem ^{210}Pb (Tabelle 4) ließ sich ein Einfluß von oral und prophylaktisch verabfolgter PS nur in Nieren und Blut nachweisen, wobei jedoch die Wirkung durchaus nicht immer statistische Signifikanz erreicht. Wegen der relativ starken Streuung der Punkte und ihrer großen Mutungsgrenzen läßt sich auch keine Zeitabhängigkeit der Effektivität sichern, so wie sie eindeutig im Falle von ^{60}Co vorlag (Böhme und Catsch 1967). In diesem Fall war eine maximale Wirkung bei einer Verabreichung von PS eine Stunde vor Injektion des Radionuclids zu beobachten, während zu späteren Zeitpunkten die Wirksamkeit abnahm. Analoge Verhältnisse liegen auch bei PCS vor (Tabelle 3); allerdings beschränkt sich in diesem Fall die Wirksamkeit nur auf die Nieren. Die Tatsache, daß beide Säuren bei oraler Verabfolgung den ^{210}Pb -Gehalt, wenn überhaupt, so nur in Nieren bzw. Nieren und Blut senken, nicht

jedoch in den anderen Organen, steht in gewissem Widerspruch zu dem Wirkungsmuster des PA selbst. Wie Abbildung 1 zeigt, ist die Wirksamkeit des PA im Skelett stärker als in den parenchymatösen Organen und im Blut ausgeprägt. Es müßte folglich angenommen werden, daß das im Magen-Darm-Trakt durch Degradation der Säuren entstehende PA sich nach seiner Resorption in den Nieren in gewissem Maße anreichert und somit in der Lage ist, einen stärkeren Einfluß auf das anschließend injizierte ^{210}Pb auszuüben. Diese Feststellung steht in gewisser Übereinstimmung mit den Ergebnissen bei ^{60}Co ; auch hier unterschied sich das Wirkungsmuster der oral verabreichten PS und PCS von dem des PA.

Die isotopische Verdünnung von ^{210}Pb übt einen gewissen Einfluß auf die Verteilung des Radionuclids über die Organe aus (vgl. Tabelle 5), jedoch ist dieser Einfluß relativ schwach und auf jeden Fall erheblich geringer, als wie er von anderen Autoren, z.B. Catsch (1962) beobachtet wurde. In den Untersuchungen von Catsch führte die isotopische Verdünnung zu einer deutlich erhöhten ^{210}Pb -Ablagerung in der Leber auf rund 31 % der Dosis im Vergleich zu nur 0,5 % im Falle des trägerfreien Radionuclids, während die Retention des ^{210}Pb im Skelett bei isotopischer Verdünnung auf etwa die Hälfte reduziert wurde. Die Tatsache, daß wir in unseren Versuchen einen so starken Einfluß des isotopischen Trägers nicht feststellen konnten, muß offenbar damit im Zusammenhang stehen, daß die von uns verwendete Trägerdosis von 1 μmol niedriger war, als in den Versuchen von Catsch, der eine Trägerdosis von 2,5 μmol verwendete.

Vergleicht man die Wirksamkeit des PA in Abhängigkeit von der isotopischen Verdünnung, so ergibt sich, wie ein Vergleich der in Abbildung 1 und 2 wiedergegebenen Ergebnisse zeigt, ein eindeutiger Unterschied, indem die höchste von uns untersuchte PA-Dosis (100 μmol) die ^{210}Pb -Ablagerung bei isotopischer Verdünnung in allen Organen statistisch gesichert stärker beeinflusst als im Falle des

trägerfreien Radionuclids. Ein Unterschied bei den beiden niedrigeren Dosen war dagegen nicht festzustellen. Da die Dosis von 100 μmol PA noch eindeutig ein Vielfaches der Trägerdosis beträgt, kann für die unterschiedliche Wirksamkeit keine plausible Erklärung vorgeschlagen werden.

Desgleichen bleibt auch unverständlich, warum PS und PCS bei prophylaktischer oraler Verabfolgung im Falle des isotopisch verdünnten ^{210}Pb eine eindeutig geringere Wirksamkeit als im Falle des trägerfreien Radionuclids aufweisen (Tabelle 7, 8). Dies ist insofern unerwartet, als die höhere Wirksamkeit des PA beim isotopisch verdünnten ^{210}Pb an sich eine entsprechend höhere Wirksamkeit der PS und PCS erwarten ließ.

Auch die mit ^{203}Hg erzielten Ergebnisse sind wenig eindeutig. Obwohl PA gerade im Falle von ^{203}Hg eine starke und erheblich stärkere Wirkung als bei den anderen Radionucliden aufweist, ließ sich eine Wirksamkeit der PS und PCS bei prophylaktischer oraler Verabfolgung kaum sichern (Tabelle 12, 13).

Im Hinblick auf die selbst bei gleichzeitiger Verabreichung nur sehr schwach ausgeprägte Wirksamkeit des PA ist es keineswegs überraschend, daß die orale vorherige Verabfolgung sowohl von PS als auch von PCS im Falle von ^{65}Zn zu keiner gesicherten Reduktion der Radionuclidablagerung führt (Tabelle 16).

Fassen wir die gesicherten Ergebnisse unserer Versuche zusammen, so ist festzustellen, daß PA selbst unter optimalen Bedingungen, d.h. gleichzeitiger intravenöser Injektion von relativ hohen Dosen eine nur schwache Wirksamkeit zeigt. Berücksichtigt man weiterhin die Tatsachen, daß die Degradation der PS und PCS im Magen-Darm-Trakt nach Schüßler (1967) ein nur geringes Ausmaß erreicht (6 bis maximal 14 %) und daß die Ausscheidung des PA, das bei der Degradation der Säuren im Darm entsteht, nach er-

folgter Resorption relativ schnell verläuft (Böhme und Catsch 1967), ist es keineswegs überraschend, daß es uns nicht gelang, eine gesicherte, zumindest aber stärker ins Gewicht fallende Wirksamkeit der sog. Prochelatbildner nachzuweisen. Im Hinblick auf diese, praktisch im wesentlichen negativen Resultate ist es auch wenig wahrscheinlich, von einer prophylaktischen dauernden Verabfolgung bei entsprechend gefährdeten Personen eindeutige Wirkungen zu erwarten. Eine Möglichkeit hierzu wäre nur dann gegeben, wenn es durch dauernde Zufuhr von PCS bzw. PS gelänge, im Blut eine ausreichend hohe PA-Konzentration aufrechtzuerhalten; ausreichend hoch, um eine Wirkung auf das Verhalten der infrage kommenden Metalle auszuüben.

V. Zusammenfassung

Es wurde der Einfluß verschiedener Dosen von Penicillamin bei gleichzeitiger intravenöser Injektion auf die Verteilung der Radionuclide ^{210}Pb , ^{203}Hg und ^{65}Zn im Organismus der Ratte untersucht. Eine eindeutig herabgesetzte Retention tritt nur bei einer Dosis von 100 μmol Penicillamin auf. Niedrigere Dosen sind nicht oder nur schwach wirksam. Praktisch ineffektiv sind auch bei gleichzeitiger intravenöser Verabfolgung Penicillo- und Penillosäure. Bei prophylaktischer oraler Verabfolgung der Säuren tritt keine oder eine nur geringfügige Senkung der Radionuclidablagerung auf. Dies wird darauf zurückgeführt, daß

- 1) die Degradation der Säuren im Gastrointestinaltrakt zu Penicillamin nur gering ist und
- 2) Penicillamin selbst eine verhältnismäßig schwache Wirkung besitzt.

VI. Literaturverzeichnis

- Aposhian, H.V., and Aposhian, M.M.: J. Pharmacol. and
Exper. Therap. 126, 131 (1959)
- Aposhian, H.V.: Science 128, 93 (1958)
- Aposhian, H.V.: Fed. Proc. 20, Suppl. 10, 185 (1961)
- Böhme, P. und Catsch, A.: Arzneim.-Forschung (Drug Res.)
17, 19 (1967)
- Boulding, J.E., and Baker, R.A.: Lancet II, 985 (1957)
- Catsch, A.: Arzneim.-Forschung (Drug Res.) 12, 924 (1962)
- Catsch, A.: radioactive metal mobilization in medicine.
Charles c Thomas Publisher, Springfield, Illinois,
USA (1964)
- Elskamp, D.M.W.: Parmac. Weekbl. 98, 972 (1963)
- Günther, R.: in Vorbereitung (1968)
- Harris, C.E.C.: Can. Med. Ass. J. 79, 664 (1958)
- Lê, D.Kh.: Nature 204, 696 (1964)
- Lenz, G.R., and Martell, A.E.: Biochemistry 3, 745 (1964)
- Niemeier, B.: KFK 589 (1967)
- Nigrović, V.: Arzneim.-Forschung (Drug Res.) 13, 787 (1963)
- Ohlsson, W.T.L.: Brit. Med. J. (1962) I, 1454
- Pirart, J.: Path. Biol. 9, 1157 (1961)
- Schüßler, H.: Arzneim.-Forschung (Drug Res.) 17, Heft 3
(1967)
- Schwarzenbach, G., Senn, H., Anderegg, G.: Helv. Chim.
Acta 40, 1886 (1957)
- Wacker, A., Heyl, W., Büechl, H. und Holthoff, H.-J.:
Arzneim.-Forschung (Drug Res.) 5, 702 (1955)
- Wacker, A., Chandra, P., Heyl, E.: Arzneim.-Forschung 16,
825 (1966)
- Walshe, I.M.: Lancet I, 25 (1956)
- Weber, I. und Weber, K.M.: in Vorbereitung (1968)
- Wyllie, J., Petermann, H., Petermann, E.: Canad. Med.
Ass. J. 88, 1155 (1963)

VII. Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1: ^{210}Pb -Gehalt der Organe (% der Dosis) in den einzelnen Kontrollgruppen (je 6 Tiere).

F = Varianzverhältnis, P = Signifikanzwahrscheinlichkeit.

Nr.	Skelett	Leber	Nieren	Blut
1	31,4	2,87	4,34	10,1
2	35,8	3,58	6,47	13,0
3	33,4	3,93	5,95	14,7
F	4,83	4,11	12,34	10,62
P	0,05-0,01	0,05-0,01	<0,001	<0,001
Mittelwert	33,5	3,46	5,59	12,6

Tabelle 2: ^{210}Pb -Gehalt der Organe (% der Kontrolle)
 bei gleichzeitiger i.v. Injektion von
 100 μmol PCS bzw. PS. Mutungsbereiche für
 P = 0,05 in Klammern. Je 6 Tiere.

Organ	PCS	PS
Skelett	112 (96 - 130)	122 (104 - 142)
Leber	127 (107 - 150)	126 (105 - 151)
Nieren	105 (92 - 121)	122 (109 - 137)
Blut	123 (85 - 177)	96 (74 - 124)

Tabelle 3: ^{210}Pb -Gehalt der Organe (% der Kontrolle) bei oraler Verabfolgung von 600 μmol PCS zu verschiedenen Zeitpunkten vor ^{210}Pb . Mutungsbereich für $P = 0,05$ in Klammern. Je 6 Tiere.

Std.	Skelett	Leber	Nieren	Blut
1/2	94 (84-106)	103 (84-125)	69 (58-81)	97 (64-147)
1	93 (88- 99)	93 (78-111)	72 (61-85)	112 (80-157)
2	100 (92-108)	136 (111-166)	67 (57-80)	96 (64-145)
4	89 (84- 95)	107 (93-125)	71 (59-86)	113 (82-156)
6	100 (92-105)	95 (80-115)	74 (60-90)	93 (63-136)

Tabelle 4: ^{210}Pb -Gehalt der Organe (% der Kontrolle) bei oraler Verabfolgung von 600 μmol PS zu verschiedenen Zeitpunkten vor ^{210}Pb . Mutungsbereich für $P = 0,05$ in Klammern. Je 6 Tiere.

Std.	Skelett	Leber	Nieren	Blut
1/2	96 (87-106)	82 (65-103)	80 (73-89)	69 (46-101)
1	100 (90-112)	88 (70-111)	78 (67-91)	71 (49-103)
2	91 (83-101)	90 (70-116)	83 (75-93)	75 (51-109)
4	95 (86-105)	78 (62- 98)	78 (69-89)	54 (38- 76)
6	97 (89-105)	109 (87-137)	83 (71-98)	92 (65-131)

Tabelle 5: ^{210}Pb -Gehalt der Organe (% der Dosis) in den einzelnen Kontrollgruppen bei isotopischer Verdünnung (je 6 Tiere). F = Varianzverhältnis, P = Signifikanzwahrscheinlichkeit.

Nr.	Skelett	Leber	Nieren	Blut
1	42,4	2,77	1,73	2,48
2	36,9	2,22	2,05	1,71
3	34,5	2,25	1,19	1,80
F	6,68	2,31	14,1	7,55
P	0,01-0,001	0,2-0,1	<0,001	0,01-0,001
Mittelwert	37,9	2,41	1,66	2,00

Tabelle 6: ^{210}Pb -Gehalt der Organe (% der Kontrolle)
 bei gleichzeitiger i.v. Injektion von 100 μmol
 PCS bzw. PS. Isotopische Verdünnung. Mutungs-
 bereiche für $P = 0,05$ in Klammern. Je 6 Tiere.

Organ	PCS	PS
Skelett	103 (95 - 113)	88 (80 - 97)
Leber	94 (72 - 121)	120 (85 - 170)
Nieren	117 (93 - 147)	155 (113 - 212)
Blut	114 (85 - 152)	101 (74 - 138)

Tabelle 7: ^{210}Pb -Gehalt der Organe (% der Kontrolle) bei oraler Verabfolgung von 600 μmol PCS zu verschiedenen Zeitpunkten vor ^{210}Pb (isotopisch verdünnt). Mutungsbereich für $P = 0,05$ in Klammern. Je 6 Tiere.

Std.	Skelett	Leber	Nieren	Blut
1/2	100 (87-114)	101 (86-119)	64 (46- 87)	93 (81-106)
1	103 (89-118)	97 (84-111)	89 (63-124)	115 (87-151)
2	103 (87-120)	105 (85-126)	82 (52-129)	105 (86-128)
4	101 (86-118)	95 (82-110)	92 (68-125)	118 (105-134)
6	104 (87-125)	102 (91-115)	68 (49- 93)	119 (104-136)

Tabelle 8: ^{210}Pb -Gehalt der Organe (% der Kontrolle) bei oraler Verabfolgung von 600 μmol PS zu verschiedenen Zeitpunkten vor ^{210}Pb (isotopisch verdünnt). Mutungsbereich für $P = 0,05$ in Klammern. Je 6 Tiere.

Std.	Skelett	Leber	Nieren	Blut
1/2	101 (87-117)	100 (83-120)	117 (99-139)	97 (77-122)
1	98 (87-112)	107 (90-127)	112 (96-130)	94 (68-129)
2	105 (90-124)	87 (73-104)	140 (110-177)	75 (59- 95)
4	105 (92-120)	98 (78-124)	89 (77-104)	89 (70-113)
6	107 (97-119)	107 (89-128)	102 (85-123)	96 (74-125)

Tabelle 9: ^{203}Hg -Gehalt der Organe (% der Dosis) in den einzelnen Kontrollgruppen.

N = Zahl der Tiere, F = Varianzverhältnis, P = Signifikanzwahrscheinlichkeit.

Nr.	N	Skelett	Leber	Nieren	Muskulatur	Blut
1	4	1,76	3,20	48,3	2,44	1,99
2	6	2,60	3,51	49,0	3,56	2,04
3	6	2,65	3,22	47,0	3,18	1,36
F		4,68	< 1	< 1	8,43	16,95
P		0,05-0,01	-	-	0,01-0,001	<0,001
Mittelwert		2,34	3,31	48,1	3,06	1,80

Tabelle 10: ^{203}Hg -Gehalt der Organe (% der Kontrolle) bei i.v. Injektion von PCS. M_{H} tungsbereich für $P = 0,05$ in Klammern. Je 6 Tiere.

μmol	Skelett	Leber	Nieren	Muskulatur	Blut
100	95 (84-107)	82 (67-99)	79 (75-83)	98 (73-132)	87 (68-110)
316	79 (67- 91)	72 (57-92)	66 (60-72)	97 (69-136)	79 (65- 96)

Tabelle 11: ^{203}Hg -Gehalt der Organe (% der Kontrolle) bei i.v. Injektion von PS. Mutungsbereich für P = 0,05 in Klammern. Je 6 Tiere.

μmol	Skelett	Leber	Nieren	Muskulatur	Blut
100	90 (77-105)	73 (56-96)	82 (78-87)	97 (71-131)	110 (76-159)
316	76 (66- 87)	73 (61-88)	73 (65-83)	73 (61- 83)	85 (65-111)

Tabelle 12: ^{203}Hg -Gehalt der Organe (% der Kontrolle) bei oraler Verabfolgung von 600 μmol PCS zu verschiedenen Zeitpunkten vor ^{203}Hg . Mutungsbereich für $P = 0,05$ in Klammern. Je 6 Tiere.

Std.	Skelett	Leber	Nieren	Muskulatur	Blut
1/2	105 (95-116)	90 (75-108)	109 (103-116)	109 (93-128)	70 (61- 81)
1	114 (91-144)	86 (64-117)	109 (102-117)	102 (84-124)	92 (72-118)
2	96 (88-104)	80 (66- 98)	106 (97-116)	98 (78-122)	69 (57- 83)
4	96 (90-102)	86 (72-102)	120 (113-127)	106 (89-126)	61 (50- 74)
6	103 (92-116)	80 (71- 91)	105 (108-123)	95 (82-111)	66 (57- 77)

Tabelle 13: ^{203}Hg -Gehalt der Organe (% der Kontrolle) bei craler Verabfolgung von 600 μmol PS zu verschiedenen Zeitpunkten vor ^{203}Hg . Mutungsbereich für P = 0,05 in Klammern. Je 6 Tiere.

Std.	Skelett	Leber	Nieren	Muskulatur	Blut
1/2	125 (92-170)	104 (87-125)	94 (85 -108)	108 (91-129)	97 (76-122)
1	83 (62-110)	83 (67-103)	107 (98 -116)	77 (66- 90)	82 (65-103)
2	93 (72-120)	90 (73-112)	105 (96 -114)	98 (83-115)	82 (60-111)
4	98 (75-128)	93 (71-121)	101 (92--112)	101 (83-122)	78 (59-104)
6	102 (78-133)	101 (77-130)	104 (94 -115)	102 (84-123)	90 (71-116)

Tabelle 14: ^{65}Zn -Gehalt der Organe (% der Dosis) in den einzelnen Kontrollgruppen (je 6 Tiere).
 F = Varianzverhältnis, P = Signifikanzwahrscheinlichkeit.

Nr.	Skelett	Leber	Nieren	Muskulatur	Blut
1	7,69	9,45	1,40	26,7	3,69
2	7,14	10,7	1,44	26,4	3,58
F	1,23	3,38	< 1	< 1	< 1
P	>0,2	0,1-0,05			
Mittelwert	7,42	10,1	1,42	26,6	3,64

Tabelle 15: ^{65}Zn -Gehalt der Organe (% der Kontrolle)
 bei gleichzeitiger i.v. Injektion von
 100 μmol PCS bzw. PS. Mutungsbereiche für
 P = 0,05 in Klammern. Je 4 Tiere.

Organ	PCS	PS
Skelett	102 (86-121)	95 (79-115)
Leber	91 (83-100)	97 (88-107)
Nieren	95 (82-112)	101 (86-118)
Muskulatur	96 (87-106)	103 (94-112)
Blut	89 (77-102)	97 (82-115)

Tabelle 16: ^{65}Zn -Gehalt der Organe (% der Kontrolle) bei oraler Verabfolgung von 600 μmol PCS bzw. PS zu verschiedenen Zeitpunkten vor ^{65}Zn . Mutungsbereich für $P = 0,05$ in Klammern. Je 6 Tiere.

	Std.	Skelett	Leber	Nieren	Muskulatur	Blut
PCS	1/2	107 (88-129)	91 (81-102)	102 (94-110)	105 (94-118)	94 (81-113)
	1	103 (85-124)	89 (79-101)	94 (85-104)	101 (90-113)	94 (84-110)
PS	1/2	109 (91-131)	92 (82-104)	103 (95-113)	95 (85-107)	103 (88-121)
	1	112 (94-135)	94 (81-109)	109 (100-120)	115 (106-125)	98 (86-113)

Abb. 1: ^{210}Pb -Gehalt der Organe (in % der Kontrolle)
bei gleichzeitiger intravenöser Injektion ver-
schiedener PA-Dosen. Mittelwerte von je 6
Tieren und Mutungsbereiche für $P = 0,05$.

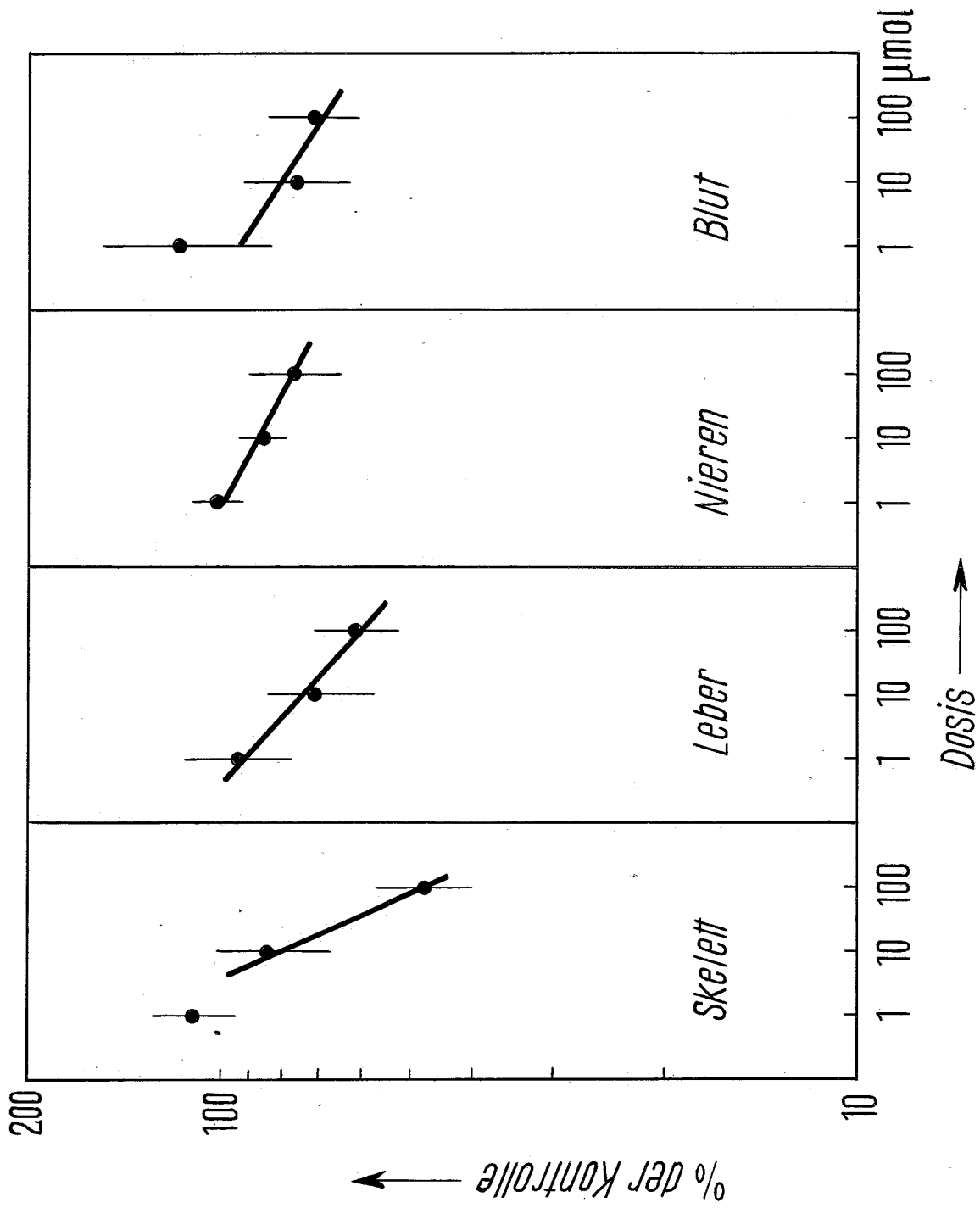


Abb. 2: ^{210}Pb -Gehalt der Organe (in % der Kontrolle)
bei gleichzeitiger intravenöser Injektion ver-
schiedener PA-Dosen und isotopischer Verdünnung
des ^{210}Pb . Mittelwerte von je 6 Tieren und
Mutungsbereiche für $P = 0,05$.

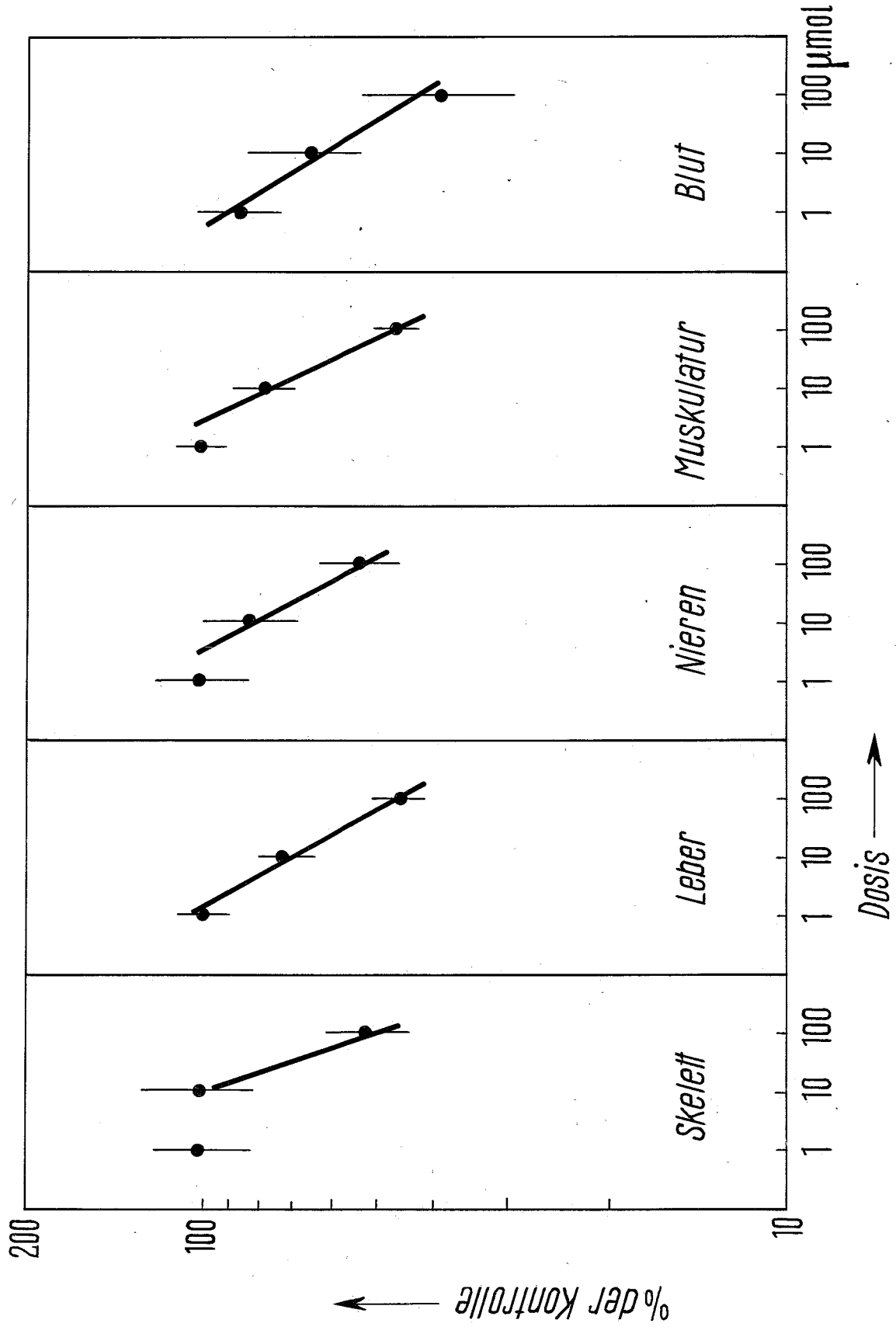


Abb. 3: ^{203}Hg -Gehalt der Organe (in % der Kontrolle)
bei gleichzeitiger intravenöser Injektion ver-
schiedener PA-Dosen. Mittelwerte von je 6 Tieren
und Mutungsbereiche für $P = 0,05$.

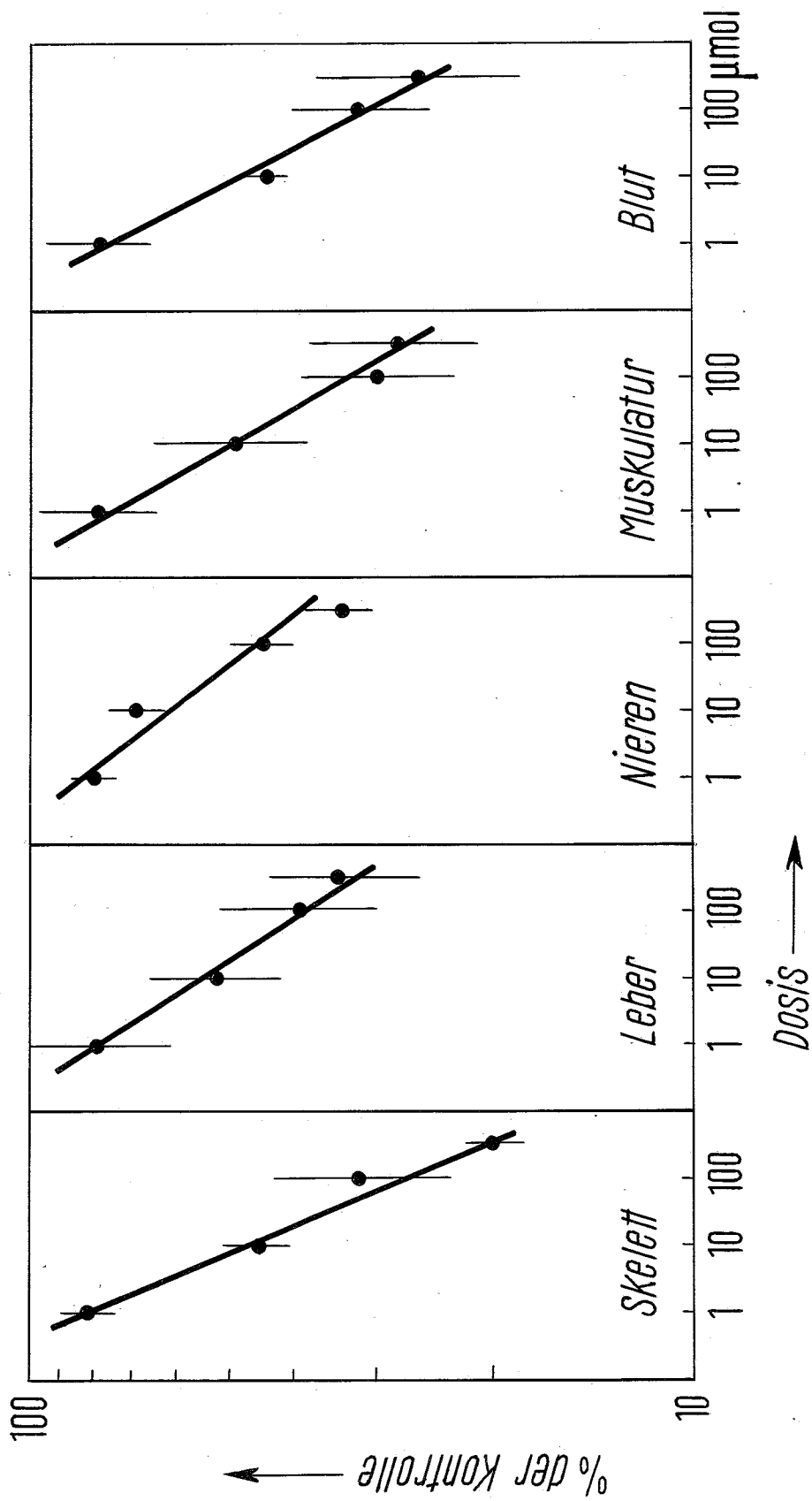


Abb. 4: ^{65}Zn -Gehalt der Organe (in % der Kontrolle)
bei gleichzeitiger intravenöser Injektion ver-
schiedener PA-Dosen. Mittelwerte von je 4 Tieren
und Mutungsbereiche für $P = 0,05$.

