

EUR 368. d

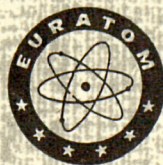
EUROPÄISCHE ATOMGEMEINSCHAFT — EURATOM

**KATIONISCHE RADIONUKLIDE
UND IHRE DEKORPORIERBARKEIT**

von

W.H. MÜLLER

1963



**Generaldirektion Forschung und Ausbildung
Abteilung Biologie**

**Vortrag gehalten im
Pharmazeutischen Institut der Universität Gent (Belgien)
am 19. April 1963**

HINWEIS

Das vorliegende Dokument ist im Rahmen des Forschungsprogramms der Kommission der Europäischen Atomgemeinschaft (EURATOM) ausgearbeitet worden.

Es wird darauf hingewiesen, dass die Euratomkommission, ihre Vertragspartner und alle in deren Namen handelnden Personen :

- 1° — keine Gewähr dafür übernehmen, dass die in diesem Dokument enthaltenen Informationen richtig und vollständig sind oder dass die Verwendung der in diesem Dokument enthaltenen Informationen oder der in diesem Dokument beschriebenen technischen Anordnungen, Methoden und Verfahren nicht gegen gewerbliche Schutzrechte verstößt;
- 2° — keine Haftung für die Schäden übernehmen, die infolge der Verwendung der in diesem Dokument enthaltenen Informationen oder der in diesem Dokument beschriebenen technischen Anordnungen, Methoden oder Verfahren entstehen könnten.

Dieser Bericht wird zum Preise von 40 bfrs. verkauft. Bestellungen sind zu richten an : PRESSES ACADEMIQUES EUROPÉENNES, 98, chaussée de Charleroi, Brüssel 6.

Die Zahlung ist zu leisten durch Überweisung

- an die BANQUE DE LA SOCIÉTÉ GÉNÉRALE (Agence Ma Campagne) — Brüssel — Konto Nr. 964.558;
- an die BELGIAN AMERICAN BANK AND TRUST COMPANY — New York — Konto Nr. 121.86;
- an die LLOYDS BANK (Foreign) Ltd. — 10 Moorgate, London E. C. 2,

als Bezug ist anzugeben : «EUR 368.d — *Kationische Radionuklide und ihre Dekorporierbarkeit*»

Gedruckt von Ceuterick, Löwen
Brüssel, Oktober 1963.

EUR 368.d

KATIONISCHE RADIONUKLIDE UND IHRE DEKORPORIERBARKEIT
von W.H. MÜLLER

Europäische Atomgemeinschaft — EURATOM
Generaldirektion Forschung und Ausbildung
Abteilung Biologie
Vortrag gehalten im Pharmazeutischen Institut
der Universität Gent, am 19. April 1963
Brüssel, Oktober 1963, 16 Seiten, 12 Abbildungen.

In gedrängter Form wird einleitend gezeigt, wie Radionuklide in den animalischen Organismus gelangen können, in welchem Maße sie resorbiert werden und welche Organe sie bevorzugen. Ihre Toxizität beruht auf ihrer Strahlung. Sr-90 ist beispielsweise 10.000-fach toxischer als seine inaktiven Isotope.

EUR 368.d

CATIONIC RADIONUCLIDES AND THEIR DECORPORABILITY
by W. H. MÜLLER

European Atomic Energy Community — EURATOM
Directorate-General for Research and Training
Biological Service
Paper presented at the Pharmaceutical Institute
of the Gand University on April 19, 1963
Brussels, October 1963, pages 16, figures 12.

In a concise form the introduction shows, how radionuclides can enter the animal organism, in which degree they are resorbed and which organs they prefer. Their toxicity depends on their radiation. Sr-90 for example is about 10.000 times more toxic than its inactive isotopes.

EUR 368.d

CATIONIC RADIONUCLIDES AND THEIR DECORPORABILITY
by W. H. MÜLLER

European Atomic Energy Community — EURATOM
Directorate-General for Research and Training
Biological Service
Paper presented at the Pharmaceutical Institute
of the Gand University on April 19, 1963
Brussels, October 1963, pages 16, figures 12.

In a concise form the introduction shows, how radionuclides can enter the animal organism, in which degree they are resorbed and which organs they prefer. Their toxicity depends on their radiation. Sr-90 for example is about 10.000 times more toxic than its inactive isotopes.

EUR 368.d

CATIONIC RADIONUCLIDES AND THEIR DECORPORABILITY
by W. H. MÜLLER

European Atomic Energy Community — EURATOM
Directorate-General for Research and Training
Biological Service
Paper presented at the Pharmaceutical Institute
of the Gand University on April 19, 1963
Brussels, October 1963, pages 16, figures 12.

In a concise form the introduction shows, how radionuclides can enter the animal organism, in which degree they are resorbed and which organs they prefer. Their toxicity depends on their radiation. Sr-90 for example is about 10.000 times more toxic than its inactive isotopes.

Der Hauptteil macht deutlich : von den Dekontaminantien sind die Chelatbildner die bedeutungsvollsten. Die Wirksamkeit der Chelatbildner in vivo ist im wesentlichen von der Stabilität des Nuklid-Chelates, sowie vom Verhältnis dieser Stabilität zu der des entsprechenden Ca-Chelats abhängig.

Auf die die Stabilität beeinflussenden physikalisch-chemischen Eigenschaften von Chelatbildner und kationischem Radionuklid wird eingegangen.

Die z.Zt. wirksamsten Chelatbildner sind die Polyaminoessigsäuren. Für die Dekorporationseffektivität von EDTA und DTPA werden einige Beispiele gegeben.

Eine scheinbar irreversible Regel erklärt, warum eine wirkungsvolle Dekorporation der radioaktiven Erdalkalinuklide Sr, Ba und Radium mit Chelatbildnern bisher nicht möglich ist.

The main part deals with the following : Among the decontaminants, the chelating agents are the most important. The efficiency of the chelating agent is a function of the stability of the nuclide-chelate and also of the ratio of this stability to that of the corresponding Ca-chelate.

Physical and chemical properties of the chelating agent and the cationic radionuclide, which have an influence on the stability, are mentioned.

At present, the most effective chelating agents are the polyamineacetic acids. For the removing capacity of EDTA and DTPA, examples are given.

An apparently irreversible rule explains why an impressive removal of the radioactive isotopes of the alkaline earths Sr, Ba and Ra has not been possible with chelating agents until now.

The main part deals with the following : Among the decontaminants, the chelating agents are the most important. The efficiency of the chelating agent is a function of the stability of the nuclide-chelate and also of the ratio of this stability to that of the corresponding Ca-chelate.

Physical and chemical properties of the chelating agent and the cationic radionuclide, which have an influence on the stability, are mentioned.

At present, the most effective chelating agents are the polyamineacetic acids. For the removing capacity of EDTA and DTPA, examples are given.

An apparently irreversible rule explains why an impressive removal of the radioactive isotopes of the alkaline earths Sr, Ba and Ra has not been possible with chelating agents until now.

The main part deals with the following : Among the decontaminants, the chelating agents are the most important. The efficiency of the chelating agent is a function of the stability of the nuclide-chelate and also of the ratio of this stability to that of the corresponding Ca-chelate.

Physical and chemical properties of the chelating agent and the cationic radionuclide, which have an influence on the stability, are mentioned.

At present, the most effective chelating agents are the polyamineacetic acids. For the removing capacity of EDTA and DTPA, examples are given.

An apparently irreversible rule explains why an impressive removal of the radioactive isotopes of the alkaline earths Sr, Ba and Ra has not been possible with chelating agents until now.

EUR 368. d

EUROPÄISCHE ATOMGEMEINSCHAFT — EURATOM

**KATIONISCHE RADIONUKLIDE
UND IHRE DEKORPORIERBARKEIT**

von

W.H. MÜLLER

1963



**Generaldirektion Forschung und Ausbildung
Abteilung Biologie**

**Vortrag gehalten im
Pharmazeutischen Institut der Universität Gent (Belgien)
am 19. April 1963**

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 — EINLEITUNG	5
1.1 — Dekontamination als Aufgabe	5
1.2 — Inkorporation und Verhalten im Körper	7
1.2.1 — Inkorporationsmodus, Resorbierbarkeit und Organaffinität	7
1.2.2 — Toxizität und Wirkung im Organismus	7
2 — DIE DEKORPORIERBARKEIT DER RADIONUKLIDE	8
2.1 — Lösliche Ionenaustauscher	8
2.2 — Die Chelatbildner	9
2.2.1 — Die Stabilität der Chelatkomplexe	9
2.2.1.1 — Einfluß der Struktur des Chelatbildners auf die Stabilität des Chelatkomplexes	10
2.2.1.2. — Einfluß des Zentralatoms auf die Stabilität des Chelat- komplexes	11
2.2.2 — Weitere Bedingungen für die in vivo-Effektivität	12
2.2.3 — Die radioaktiven Erdalkalien	14

KATIONISCHE RADIONUKLIDE UND IHRE DEKORPORIERBARKEIT

ZUSAMMENFASSUNG

In gedrängter Form wird einleitend gezeigt, wie Radionuklide in den animalischen Organismus gelangen können, in welchem Maße sie resorbiert werden und welche Organe sie bevorzugen. Ihre Toxizität beruht auf ihrer Strahlung. Sr-90 ist beispielsweise 10.000-fach toxischer als seine inaktiven Isotope.

Der Hauptteil macht deutlich : von den Dekontaminantien sind die Chelatbildner die bedeutungsvollsten. Die Wirksamkeit der Chelatbildner in vivo ist im wesentlichen von der Stabilität des Nuklid-Chelates, sowie vom Verhältnis dieser Stabilität zu der des entsprechenden Ca-Chelats, abhängig.

Auf die die Stabilität beeinflussenden physikalisch-chemischen Eigenschaften von Chelatbildnern und kationischem Radionuklid wird eingegangen.

Die z.Zt. wirksamsten Chelatbildner sind die Polyaminoessigsäuren. Für die Dekorporationseffektivität von EDTA und DTPA werden einige Beispiele gegeben.

Eine scheinbar irreversible Regel erklärt, warum eine wirkungsvolle Dekorporation der radioaktiven Erdalkalinuklide Sr, Ba und Radium mit Chelatbildnern bisher nicht möglich ist.

SUMMARY

In a concise form the introduction shows, how radionuclides can enter the animal organism, in which degree they are resorbed and which organs they prefer. Their toxicity depends on their radiation. Sr-90 for example is about 10.000 times more toxic than its inactive isotopes.

The main part deals with the following : Among the decontaminants, the chelating agents are the most important. The efficiency of the chelating agent is a function of the stability of the nuclide-chelate and also of the ratio of this stability to that of the corresponding Ca-chelate.

Physical and chemical properties of the chelating agent and the cationic radionuclide, which have an influence on the stability, are mentioned.

At present, the most effective chelating agents are the polyamineacetic acids. For the removing capacity of EDTA and DTPA, examples are given.

An apparently irreversible rule explains why an impressive removal of the radioactive isotopes of the alkaline earths Sr, Ba and Ra has not been possible with chelating agents until now.

1 — EINLEITUNG

Das Problem der Dekontamination radioaktiver Nuklide ist von großer Aktualität.

Versteht man unter der Dekontamination radioaktiver Nuklide die Reinigung der toten und belebten Dingwelt von radioaktiver Verseuchung im allgemeinen, so meint man mit Dekorporation radioaktiver Nuklide, die Säuberung des animalischen Organismus' von Radionukliden im besonderen.

1.1 — Dekontamination als Aufgabe

Der Forschung, dem Unterricht, der Industrie, sowie der diagnostischen und therapeutischen Medizin steht heute praktisch das ganze Periodensystem der Elemente in Form radioaktiver Isotope zur Verfügung. Dieser Sachverhalt stellt der Dekontamination eine bisher unbewältigte Aufgabe.

Die Aufgabe, die der Dekontamination im Falle nuklearer, kriegerischer Auseinandersetzungen zufällt, ist weltweit, beschränkt sich jedoch auf eine geringere Zahl radioaktiver Elemente. Die bei Kernwaffenexplosionen entstehenden radioaktiven Nuklide dürften

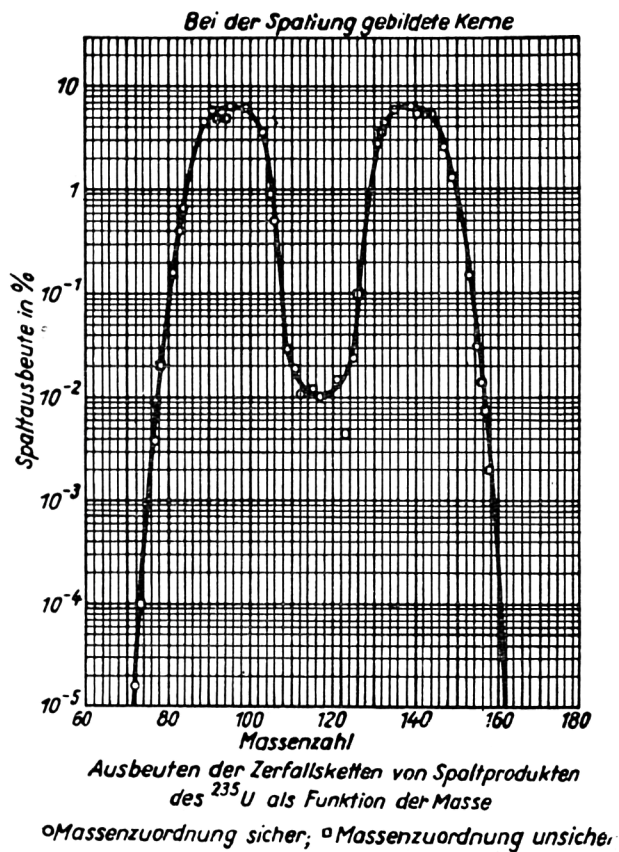
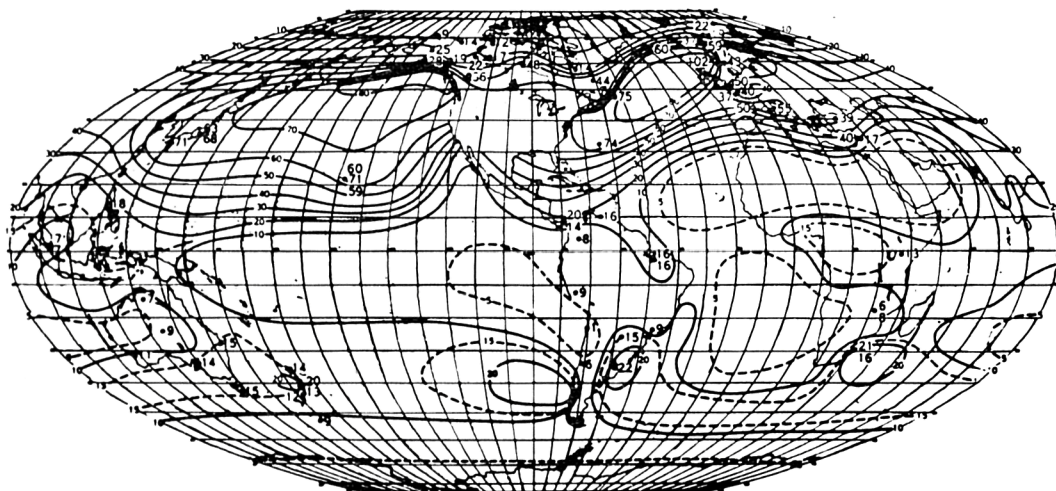


Bild 1.



1960 Soil Sr-90. mc/mi² (Isolines are based on observed data and mean precipitation patterns.)

Bild 2.

sich im wesentlichen, gemäß der MATTAUCH'-schen Kurve, (Bild 1) auf die Elemente der Ordnungszahlen 27 (Kobalt) bis 65 (Niob) verteilen. Die größten Häufungen treten bei den Massenzahlen 90-100 und 135-145 auf. Aus 1000 g Uran-235 bilden sich beispielsweise 989 g Spaltprodukte, die vorwiegend β^0 -Strahler sind.

Der 'fall out' dieser Spaltprodukte beschränkte sich nicht allein auf die örtlichen Ziele, sondern erfährt eine inhomogene, globale Verteilung. Das Verteilungsmuster der Kontamination der Erdoberfläche, als Folge bisheriger Kernwaffenversuche, zeigt (Bild 2) am Beispiel des langlebigen Sr-90. (Die größte regionale Konzentration betrug Mitte 1961 $102 \text{ mC/mi}^2 = 0,04 \mu\text{C/m}^2 = 1450 \text{ Impulse} \times \text{sec}^{-1} \times \text{m}^{-2}$.)

1.2 — Inkorporation und Verhalten im Körper

1.2.1 — Inkorporationsmodus, Resorbierbarkeit und Organaffinität

Inkorporationsmodus, Resorbierbarkeit und Organaffinität der Nuklide sind mitbestimmend für ihre Wirkung im biotischen System.

Durch Resorption im Mund und im Magen-Darm-Trakt, durch Inhalation, Kontamination der Haut und Kontamination von Verletzungen ist eine Inkorporation möglich..

Die Resorbierbarkeit ist von der physikalischen und chemischen Beschaffenheit des Nuklids, sowie vom Resorptionsort abhängig. (Bild 3) zeigt die unterschiedliche Resorbierbarkeit verschiedener radioaktiver Nuklide im Magen-Darm-Trakt.

Nach der Resorption zeigen die meisten Nuklide eine gewisse Organaffinität. So bevorzugen Jod die Schilddrüse, die Erdalkalien das Skelett; die seltenen Erden, sowie Plutonium, Radioyttrium und Cerium lagern sich sowohl im Skelett, als auch in der Leber ab. Die Alkalimetalle verteilen sich relativ gleichmäßig im gesamten Körper. Schwer resorbierbare Nuklide wirken vornehmlich an ihren primären Kontaminationsorten, der Haut, dem Magendarmkanal oder der Lunge.

Resorbierbarkeit verschiedener Nuklide im Magen-Darm-Trakt

Zr	}	< 0,1%	Po	5%
Ce			Sr	} 10 — 40%
seltene Erden			Ra	
Transurane			Cs	} 100%
Ru			J	
		3,5%		

A. Catsch : Kerntechnik 3 (1961) 97.

Bild 3

1.2.2 — Toxizität und Wirkung im Organismus

Die Toxizität der Radionuklide beruht, mit Ausnahme von Uran-238, nicht auf ihrer chemischen Natur, sondern ist ausschließlich eine Folge der Strahlung.

Unter vergleichbaren Bedingungen, d.h. gleicher Halbwertszeit der Nuklide, gleicher Verweilzeit und gleichem Angriffsort im Organismus, erweisen sich die alpha-Strahler am toxischesten; hierauf folgen die beta-Strahler und die gamma-Strahler.

Einen Vergleich der Toxizitäten von inaktivem Strontiumchlorid und radioaktivem Strontium-90 zeigt (Bild 4). Die Toxizitäten unterscheiden sich um den Faktor ± 10.000 . Von den Wirkungen im Organismus seien hier nur die häufigsten Spätschäden erwähnt: Zerstörung des hämopoetischen Systems und Bildung von Tumoren im Skelett. (Bild 5) zeigt Sr-90-induzierte Tumoren im Skelett der Maus.

Toxizität von inaktivem Strontium und radioaktivem Sr⁹⁰.

	mg/Kg	Subst.	µC/kg	Tier	Appl.-weise
DL ₅₀	400.000	SrCl ₂	inaktiv	Ratte	i. p.
DL _{50/30}	0.033	Sr ⁹⁰ Cl ₂	9.33 × 10 ³	Maus	i.p.
DL _{50/50}	0.016	Sr ⁹⁰ Cl ₂	3.00 × 10 ³	Ratte	

Bild 4.

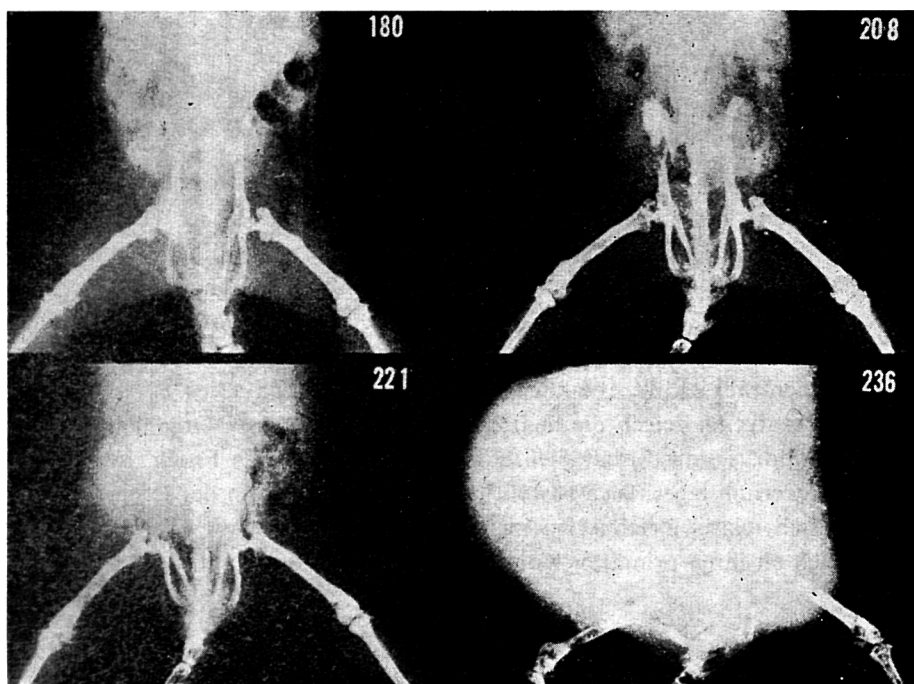


Bild 5

2 — DIE DEKORPORIERBARKEIT DER RADIONUKLIDE

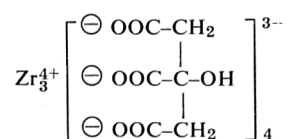
Das chemische Verhalten von Radionukliden ist weitgehend identisch mit dem ihrer inaktiven Isotope.

A. Catsch teilt die Dekontaminantien in zwei große Gruppen ein : die löslichen Ionenaustauscher und die Chelatbildner.

2.1 — Lösliche Ionenaustauscher

Als löslicher Ionenaustauscher wird das Zirkoniumcitrat aufgefasst.

Es hat sich bei der Skelettdekontamination von Plutonium-239 und Radioyttrium, bis zu einem gewissen Grade, als wirksam erwiesen.



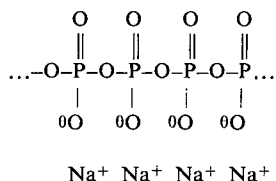
Der Wirkungsmechanismus ist nicht geklärt. Man nimmt an, daß sich beim pH des Blutes kolloidale, nierengängige Aggregate von Zirkoniumhydroxyd oder -phosphat bilden.

Ein Einbau von Plutonium (IV) in das Gitter von Zirkonium-(IV)-Verbindungen ist denkbar, da sowohl die Ladungen beider Ionen, als auch ihre Radien übereinstimmen :



Dies trifft jedoch nicht für das Yttrium mit der Ladung + 3 und dem Radius 1,06 Å zu. Möglicherweise spielt hier das komplexbildungsfähige Citration eine Rolle.

Ein weiteres Beispiel dieser Gruppe von Dekontaminantien ist das Calgon oder GRAHAMS Salz $(\text{NaPO}_3)_n$, ein Natriumpolyphosphat, Abkömmling der Metaphosphorsäure.



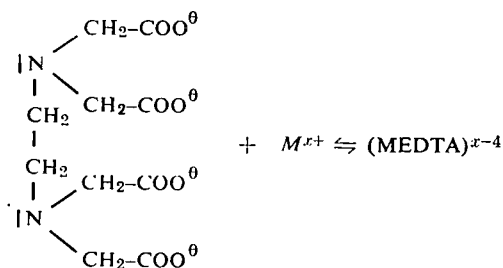
Kationen können hier leicht durch das große, elektronenbeladene Anion eingefangen werden.

Sowohl Zirkoniumcitrat als auch Calgon haben sich für die Anwendung am Menschen wegen ihrer Unverträglichkeit als unbrauchbar erwiesen.

2.2 — Die Chelatbildner

Die Chelatbildner sind z.Zt. die wichtigste Gruppe von Dekontaminantien. Auf die Problematik der Chelatchemie, sowie die Wirkungsweise der Chelatbildner, soll etwas näher eingegangen werden.

Definition : Unter einem Chelatbildner versteht man ein komplexbildungsfähiges Molekül, welches durch mehrere sogenannte Donatorgruppen, dies sind elektronenliefernde Gruppen, befähigt ist, ein Metallatom bzw. Metallion als Zentralatom in eine oder mehrere Ringstrukturen einzubauen.



Elektronenliefernde Gruppen sind, am Beispiel der Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA), die Stickstoffatome und die Carboxylgruppen. Die sich mit dem Metallatom M ausbildenden Ringstrukturen sind dem (Bild 6) zu entnehmen.

2.2.1 — Die Stabilität der Chelatkomplexe

Die Stabilität eines derartigen Metall-Chelats ist ein wesentliches Kriterium für die Effektivität des entsprechenden Chelatbildners in vivo.

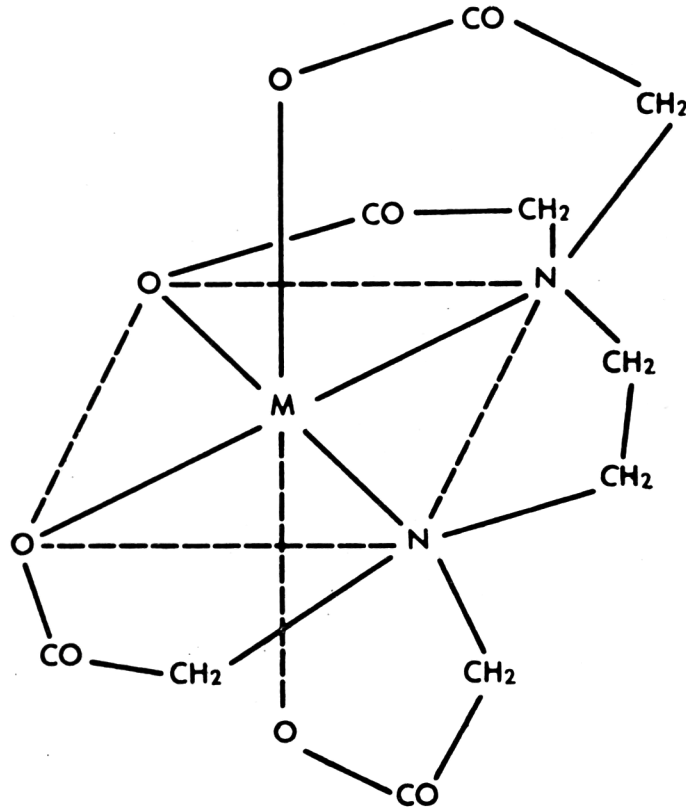
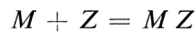


Bild 6 — Struktur des Chelats eines koordinativ sechswertigen Metalls M mit der Äthylendiamintetraessigsäure

Ein Maß für die Stabilität von Chelaten ist der thermodynamische Ausdruck für die 'freie Energie' ΔF^0 der Reaktion



(M = Metallatom, Z = Chelatbildner, MZ = Chelat)

$\Delta F^0 = -RT \ln K_{Z,M}$ wobei $K_{Z,M}$ die Stabilitäts- bzw. die Gleichgewichtskonstante der Reaktion ist.

$$K_{Z, M} = \frac{(M Z)}{(M) \cdot (Z)}$$

Die in Parenthesen stehenden Ausdrücke stellen Aktivitäten dar. Da R und T konstante, bzw. konstant gehaltene Faktoren sind, genügt für die Aussage über die Stabilität, die Bestimmung von $\ln K_{Z,M}$ bzw. von $K_{Z,M}$

Aus einer größeren Zahl von Faktoren, die einen Einfluß auf die Stabilität haben, seien hier einige wesentliche herausgegriffen.

2.2.1.1 — Einfluß der Struktur des Chelatbildners auf die Stabilität des Chelatkomplexes

Die Stabilität eines Chelates steigt mit der Zahl der Donatorgruppen des Chelatbildners, d.h. mit der Zahl der Ringstrukturen, die der Chelatbildner mit dem Zentralatom auszubilden vermag. Aus (Bild 7) ist, am Beispiel von Zink-Chelaten, die wachsende Stabilität mit zunehmender Zahl der Ringe ersichtlich. Der Stabilitätzuwachs ist hauptsächlich ein Entropie-Effekt.

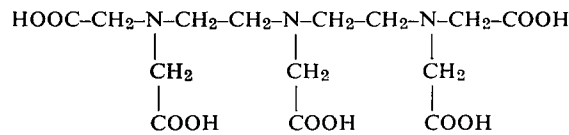
Die Stabilität ist am größten, wenn die Ringspannung am kleinsten, d.h. bei 5- bzw. 6-gliedrigen Ringen.

In K_1 von Zink-Chelaten

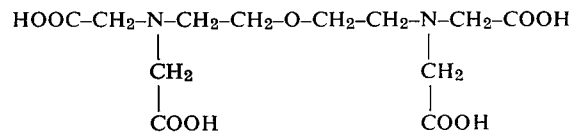
(n)	Komplexbildner	ln K_1	formale Stabilität		Ringzahl
			(n) × 2,4	ln $K_{1(n)}/(n)$	
(1)	NH ₃	2,4	2,4	2,4	0
(2)	(CH ₂ -NH ₂) ₂	5,9	4,8	2,95	1
(3)	NH(CH ₂ -CH ₂ NH ₂) ₂	9,0	7,2	3,00	2
(4)	N(CH ₂ -CH ₂ NH ₂) ₃	14,6	9,6	3,65	3

Bild 7

Chelatbildner, die diese Eigenschaften in hohem Maße besitzen, sind die Polyaminopolyessigsäuren. Von diesen zählt die oben erwähnte Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA) zu den bekanntesten. Die z.Zt. wirksamsten Dekontaminationen sind u.a.: Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA) sowie Bis-(aminoäthyl)äther-Tetraessigsäure (BAETA).



D T P A



B A E T A

2.2.1.2 — Einfluß des Zentralatoms auf die Stabilität des Chelatkomplexes

Großen Einfluß auf die Stabilität der Metallchelate hat das Zentralatom selbst. Dieser Sachverhalt korrespondiert aus der Stellung des betreffenden Elementes im Perioden-System. (Bild 8) Die im Bild schwach umrandeten Elemente vermögen nur bedingt Chelatkomplexe zu

Die Verteilung der chelatbildenden Metalle im Periodensystem

Metalle, die leicht Chelate bilden —————
 Metalle, die nur wenige Chelate bilden

H																	B	C	N	O	F	He
Li	Be															Al	Si	P	S	Cl	Ar	
Na	Mg															Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	In	Sn	Sb	Te	J	Xe					
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn				
Cs	Ba	Lanthaniden	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn					
Fr	Ra	Aktiniden																				

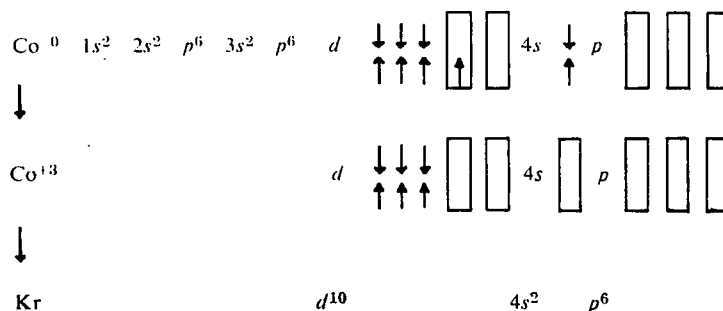
Bild 8.

bilden, wogegen die mit starker Umrandung versehenen Elemente besser chelatbildungsfähig sind. Dies ist im Aufbau der Elektronenhüllen der Elemente begründet.

Die Stabilität der Chelate steigt in dem Maße, in dem die Bindung zwischen Donatorgruppe und Zentralatom homöopolar wird.

Sie steigt ferner, wenn sich am Zentralatom die energetisch günstige, elektronische Edelgaskonfiguration mit den elektronenliefernden Donatorgruppen ausbilden kann. Dies ist besonders dann der Fall, wenn *p*- oder *d*-Zellen vorhanden, aber nicht vollständig aufgefüllt sind.

Ein Beispiel hierfür ist das Kobalt-(III)-Ion, welches durch Aufnahme von 6 Elektronenpaaren, in das 3 *d*-, 4*s*- und 4*p*-Niveau, die Edelgaskonfiguration des Kryptons ausbildet.



Wellenmechanisch bedeutet dies die Ausbildung eines *d²sp³*-Hybrids, das die räumliche Struktur eines Oktaeders (Bild 6) besitzt und der Koordinationszahl 6 entspricht.

Am Beispiel der Erdalkalien wird weiter unten noch gezeigt werden, daß auch Ionenradius und Ladung einen Einfluß auf die Chelatstabilität haben.

Diesen die Stabilität beeinflussenden Eigenheiten des potentiellen Zentralatoms kann in gewissem Maße, durch die Wahl entsprechender Donatorgruppen, Rechnung getragen werden. So besteht beispielsweise zwischen Blei als Zentralatom und Schwefel als Donatorgruppe eine größere Affinität als zwischen Blei und Sauerstoff.

2.2.2 — Weitere Bedingungen für die *In vivo*-Effektivität

Neben den oben genannten Eigenschaften muß ein Chelatbildner für eine gute Wirksamkeit *in vivo* den Quotienten (*a*) erfüllen. Ist (*a*) kleiner als 1, so wird das im Blut zirkulierende Ca, gegenüber dem Radionuklid, bevorzugt komplex gebunden.

(Bild 9) gibt die Stabilitäten einiger EDTA- und DTPA-Chelate wieder. Die Nuklid-Chelate sind, mit Ausnahme des Sr-Chelats, stabiler als die entsprechenden Ca-Chelate.

$$(a) \frac{K_{M,Z}}{K_{Ca,Z}} > 1$$

Außerdem erhofft man, daß die Bindung des Nuklids an den Chelatbildner größer ist, als an die hiermit konkurrierenden körpereigenen Substrate, was durch den Quotienten (*b*) ausgedrückt werden kann.

$$(b) \frac{K_{M,Z}}{K_{M, \text{Substrat}}} > 1$$

Weitere erforderliche Eigenschaften sind : pharmakologische Unbedenklichkeit und gute Zellpermeierbarkeit.

Stabilitätskonstanten einiger EDTA- und DTPA-Chelate

Metallion	EDTA	DTPA
Ca ²⁺	10 ^{10,70}	10 ^{10,89}
Sr ²⁺	10 ^{8,63}	10 ^{9,7}
Ce ³⁺	10 ^{15,8}	10 ^{20,40}
Y ³⁺	10 ^{18,0}	10 ^{20,6}
Th ⁴⁺	10 ^{23,2}	>10 ²⁷

A. CATSCH : Kerntechnik 3. Jg (1961) H. 3.

Bild 9

(Bild 10) gibt die Effektivität von EDTA und DTPA in vivo wieder. (Um Tetanie zu vermeiden verabfolgt man das Ca, Na-Chelat.) Die Dekorporationseffektivität dieser Chelatbildner ist signifikant. Es gelingt jedoch keine vollständige Dekontamination. Hierfür können viele Gründe verantwortlich sein, auf die nicht näher eingegangen werden soll.

Effect of CaNa₃-DTPA and CaNa₂-EDTA on Retention of Different Radioactive Metals in Rats

Radio-nuclide	Chelate	Time of Injection After Radionuclide	% of Administered Dose			Ref.
			Liver	Skeleton	Excret.	
Y ⁹¹	control EDTA DTPA	— } 2 minutes	3.4 1.7 0.6	56 25 18		(13)
	control EDTA DTPA	— } 7th, 9th, 11th, 13th day	1.1 0.7 0.4	59 48 38		
Ce ¹⁴⁴	control EDTA DTPA	— } 2 minutes	42 13 0.4	30 32 2.3		(10)
	control EDTA DTPA	— } 5th, 7th, 9th day	36 32 2	25 26 16		(11)
Th ²³⁴	control EDTA DTPA	— } from 2nd to 5th day		60 60 43	1.5† 5.1 26	(34)
Pu ²³⁹	control EDTA DTPA	— } 1 hour	9.1* 4.9 2.7	6.6* 4.6 0.9		(75)
	control EDTA DTPA	— } 6 th, 12th, 21st, 22nd, 25th, 26th day	7.9 11 1.6	64 46 40	2.4† 6.7 20	(33)
Am ²⁴¹	control EDTA DTPA	— 6 hours 7 th day		40 10	40 90 80	(76)

Bild 10

* Per cent/gm of dry tissue. † Urine
A. CATSCH, *Federation Proceedings*, Vol. 20, No. 3 (1961), 206-219.

2.2.3 — Die radioaktiven Erdalkalien

Ein besonders schwieriges Problem ist die Dekorporation der radioaktiven Erdalkalien Ca, Sr, Ba und Ra.

Ein Chelatbildner, der mit Sr, Ba oder Ra einen stabileren Komplex bildet als mit Ca, wurde bisher nicht gefunden. Diese merkwürdige Tatsache findet eine thermodynamische Deutung in der von BORN aufgefundenen Beziehung der Solvatationsenergie ΔE zu Ionenradius und Ionenladung.

$$\Delta E = \frac{e^2}{2r} \left(1 - \frac{1}{D} \right)$$

(e = Ladung, r = Ionenradius und D = Dielektrizitätskonstante des Lösungs- bzw. Solvatationsmittels)

Sowohl die Solvatationsenergie ΔE , als auch die 'freie Energie' ΔF^0 der Chelationsreaktion' beruhen auf ähnlichen Vorgängen. ΔE und ΔF^0 sind Größen gleicher, physikalischer Dimension' folglich herrscht zwischen Ausdrücken ihrer Gleichungen Proportionalität, d.h.

$$\frac{e^2}{r} \text{ proportional in } K_{Z,M}$$

bzw. mit steigender Ladung des Zentralatoms wächst und mit wachsendem Ionenradius des Zentralatoms fällt die Stabilität. Dies ist in der Tat bei den Erdalkalien der Fall, bei denen die Ionenradien in der Reihe Ca, Sr, Ba, Ra wachsen. In (Bild 11) ist eine größere Zahl von Chelatbildnern erfaßt, die diesbezüglich untersucht wurden. Sie zeigen gegenüber den Erdalkalien alle die gleiche Verhaltensweise. Trägt man $\ln K$ gegen e^2/r auf, so erhält man Diagramme entsprechend (Bild 12).

Einfluß des Ionenradius und der Ladung auf die Stabilitätskonstanten

Ion	Ionenradius	Ladung Radius	Ladung ² Radius	log Stabilitätskonstante K_1												
				I	II	III	IV	IX	V	VI	VII	VIII	X	XI	XII	
La ³⁺	1.39	2.16	6.5			>10										
Mg ²⁺	0.82	2.44	4.9	8.7	6.0	7.0	3.4	1.2	2.7	3.9	6.3	8.84	5.3	6.3	1.2	
Ca ²⁺	1.18	1.70	3.4	10.6	7.1	8.2	3.8	0.6	4.6	5.1	7.2	8.77	4.0	5.4	0.95	
Sr ²⁺	1.32	1.51	3.0	8.6	5.2	6.7	2.8		3.5	3.9	5.6	7.6	3.9	4.1		
Ba ²⁺	1.53	1.31	2.6	7.8	4.2	6.4	2.6		3.5	3.6	5.4	6.8	3.4	3.6		
Li ¹⁺	0.59	1.69	1.7	2.8		3.3			2.3			5.4				
Na ¹⁺	0.95	1.05	1.0	1.7		2.1			1.0			3.3				

I Äthylendiamin-tetraessigsäure	VII Aminomethyl-phosphonsäure-N,N-diessigsäure
II Trimethylen-diamin-tetraessigsäure	VIII Aminobarbitursäure-N,N-diessigsäure
III Nitrilo-triessigsäure	IX Anilin-diessigsäure
IV Methylamin-diessigsäure	X β -Alanin-N,N-diessigsäure
V 2-Sulfoanilin-N,N-diessigsäure	XI β -Aminoäthyl-sulfonsäure-N,N-diessigsäure
VI Anthranilsäure-N,N-diessigsäure	XII 4-Sulfoanilin-N,N-diessigsäure

Bild 11.

So wenig hoffnungsvoll hiernach die Dekorporation von Radiostrontium, Barium und Radium mit Chelatbildnern erscheint, KRIEGLER und MELCHINGER gelang dennoch mit einem Chelatbildner, dem Farbstoff Diamant-Echt-Blau, eine nennenswerte Sr-Dekorporation. Die Substanz ist jedoch sehr toxisch und deshalb für die Anwendung am Menschen unbrauchbar.

Auch A. Catsch erzielte mit dem Sr-Salz von BAETA einen Dekorporationseffekt, der jedoch nur kurzfristig nach der Kontamination auftritt. Die Wirkung von Sr-BAETA beruht vermutlich auf zwei Effekten: der isotopischen Verdünnung und dem Ionenaustausch.

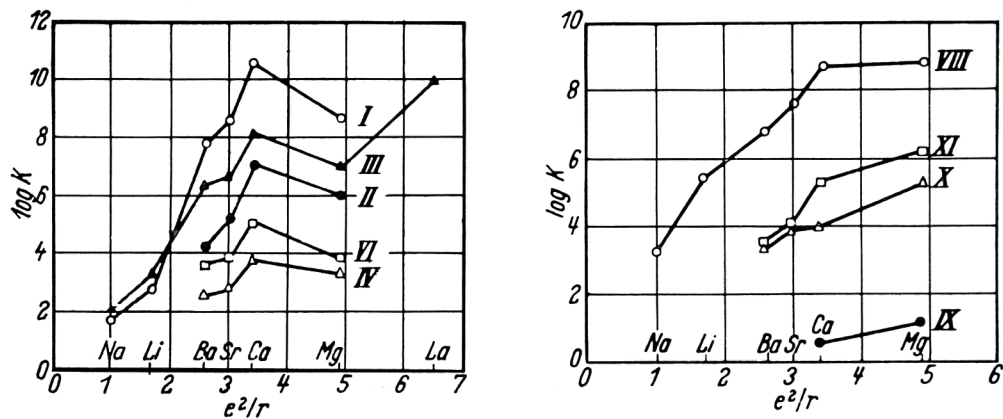
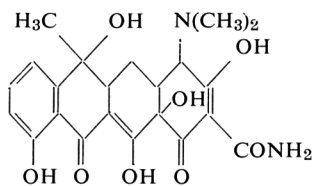


Bild 12 — Beziehung der Stabilitätskonstanten von Chelaten mehrerer Aminopolycarbonsäuren mit e^2/r . (Römische Zahlen wie in Bild 11)

Neuerdings wurde auch Tetracyclin im Tierversuch zur Sr-Dekorporation eingesetzt. Seine Wirkung ist schwach und hat den Nachteil, nur dann aufzutreten, wenn man das Dekontaminans einige Tage vor der Kontamination verabfolgt.



Tetracyclin

Das größte Problem in der Dekorporation der Erdalkalien stellt das bereits in den Apatitkristallen der Knochen eingelagerte Nuklid dar. Eine Mobilisation gelingt bisher nicht, bzw. ist stark umstritten.

LITERATUR

- A. CATSCH : *Kerntechnik* 3 (1961), 97-102.
- A. CATSCH : *Federation Proceedings*, Vol. 20, No. 3 (1961), 206-219.
- A. CATSCH : *Intern. Jour. of Rad. Biol.*, Vol. 4, No. 1 (1961), 75.
- A.E. MARTELL und M. CALVIN : *Die Chemie der Metallchelateverbindungen*; Verlag Chemie; Weinheim/ Bergstraße (1958).
- H. GRAEWE : *Atomphysik*; Dümmler, Bonn (1954).
- H. KRIEGEL und H. MELCHINGER : *Atompraxis*, Heft 10/11 (1959) 5. Jg., 425-430.



CDNA00368DEC