

Vergleichende Untersuchungen über die Toxizität der Ca- und Zn(II)-Chelate der Diäthylentriaminpentaessigsäure

In früheren Untersuchungen^{1,2} stellten wir eine im Vergleich zum Ca-Chelat der Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA) geringere Toxizität der Zn(II)-DTPA fest; Angaben über das Verhältnis der toxischen Dosen konnten jedoch nicht gemacht werden. Bei der Dekorporation von Radionucliden (⁹¹Y, ¹⁴⁴Ce) zeigten dagegen beide Chelate keine wesentlicheren Effektivitätsunterschiede³. In der vorliegenden Untersuchung sollten die toxischen Dosen der Ca- und Zn(II)-DTPA bestimmt werden, deren Kenntnis für die wegen des höheren therapeutischen Index in Frage kommende praktische Verwendung der Zn(II)-DTPA naturgemäß von Interesse ist.

Verschiedene Dosen der Chelate⁴ wurden Männchen des NMRI-Mäusezuchtstammes (mittleres Gewicht 27 g) intraperitoneal täglich injiziert, bis die Letalität 100% bzw. (im Falle weniger toxischer Dosen) ca. 50% betrug. Das injizierte Volumen betrug 0,5–1 ml.

Bei Auftragen des Probits der kumulativen Letalität gegen den Logarithmus der zu verschiedenen Zeitpunkten erreichten Gesamtdosen erhält man Dosis-Effekt-Kurven, die in keinem Fall statistisch signifikante Abweichungen von der Linearität aufweisen. Die berechneten⁵ LD₅₀-Werte verhalten sich umgekehrt proportional zur Höhe der Einzeldosis (Tabelle). Die somit vorliegende Nichtadditivität einzelner Chelatdosen ist auf das Wirksamwerden eines Erholungsprozesses zurückzuführen, der bereits früher aufgrund anderer Befunde^{2,6} postuliert werden musste. In die gleiche Richtung weist auch die Zunahme der Neigung der Dosis-Effekt-Kurven mit wachsender Ca-DTPA-Einzeldosis (Figur 1).

Die früher² gefundene geringere Toxizität des Zn(II)-Chelats konnte bestätigt werden, jedoch war Ca-DTPA in der vorliegenden Untersuchung weniger toxisch als früher festgestellt. Als Ursache für diese Diskrepanz kam das im Vergleich zur früheren Untersuchung geringere Körpergewicht der Tiere insofern in Frage, als bei Ratten eine ausgeprägte positive Korrelation zwischen Körpergewicht und Chelattoxizität vorliegt². Diese Vermutung konnte bestätigt werden: Bei 35 g schweren Mäusen betrug die LD₅₀ nach täglicher Verabreichung von 5 mM·kg⁻¹·d⁻¹ 14,8 mM·kg⁻¹ im Vergleich zu dem wesentlich höheren Wert bei leichteren Tieren (vgl. Tabelle).

Die Abhängigkeit der der LD₅₀ entsprechenden Zahl der Einzeldosen von der Höhe der Einzeldosis kann bei beiden Chelaten, zumindest in einem grösseren Dosis-

bereich, durch parallele Gerade wiedergegeben werden (Figur 2). Die bei höheren Ca-DTPA-Dosen unverkennbare Abweichung von der linearen Abhängigkeit wurde bereits früher gefunden² und damit erklärt, dass die durch den Chelatbildner gesetzten Schäden eine gewisse Zeit beanspruchen, ehe sie zum letalen Ausgang führen, so dass die während dieser Zeit applizierten Dosen zum Effekt nichts mehr beitragen, wohl aber in die LD₅₀-Werte

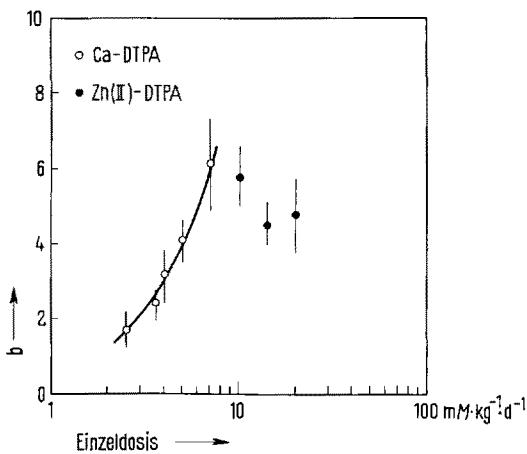


Fig. 1. Abhängigkeit des Regressionskoeffizienten b der Dosis-Effekt-Kurven von der Art des Chelats und der Höhe der Einzeldosis. Einfache Standardfehler.

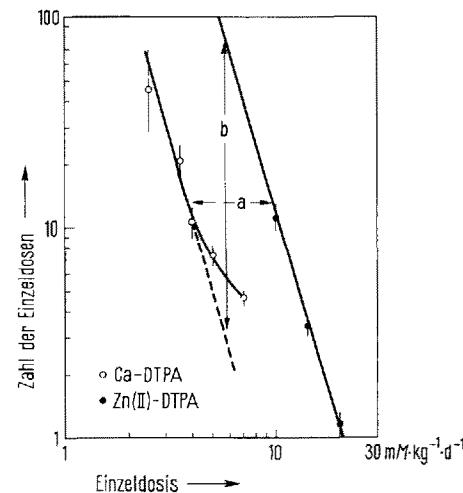


Fig. 2. Abhängigkeit der Zahl der Einzeldosen (LD₅₀/mM·kg⁻¹·d⁻¹) von der Art des Chelats und der Höhe der Einzeldosis. Einfache Standardfehler. Bezuglich der Vergleiche (a) (b) s. Text.

Kumulative LD₅₀ und Mutungsgrenzen für $P = 0,05$ in Abhängigkeit von der Art des Chelats und der Höhe der Einzeldosis. Je 25 Mäuse pro Gruppe

Chelat	Einzeldosis (mM·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	LD ₅₀ (mM·kg ⁻¹)
Na ₃ Zn-DTPA	10	111 (85–145)
Na ₃ Zn-DTPA	14,1	48 (39–59)
Na ₃ Zn-DTPA	20	23 (19–28)
Na ₃ Ca-DTPA	2,5	114 (47–276)
Na ₃ Ca-DTPA	3,55	81 (67–98)
Na ₃ Ca-DTPA	4	43 (36–51)
Na ₃ Ca-DTPA	5	37 (30–47)
Na ₃ Ca-DTPA*	7	32 (29–37)

* 20 Tiere.

¹ A. CATSCH, in *Strahlenschutz in Forschung und Praxis*, Bd. 3 (Freiburg i. Br. 1963), p. 183.

² A. CATSCH, Arch. exp. Path. Pharm. 246, 316 (1964).

³ A. CATSCH, D. KH. LÈ und D. CHAMBAULT, Int. J. Rad. Biol. 8, 35 (1964).

⁴ Für die Überlassung der Substanzen danken wir der J. R. Geigy AG, Basel.

⁵ D. J. FINNEY, *Probit Analysis* (Cambridge 1952).

⁶ V. NIGROVIĆ, Arch. exp. Path. Pharm. 249, 206 (1964).

eingehen. Dass ein analoges Verhalten im Falle der Zn(II)-DTPA vermisst wird, kann als Hinweis für einen anderen, eventuell mit der hohen Konzentration der injizierten Lösungen zusammenhängenden Mortalitätsmechanismus höherer Zn(II)-DTPA-Dosen aufgefasst werden; dafür sprächen auch die im Vergleich zu Ca-DTPA grösseren Regressionskoeffizienten (Figur 1).

Was das Verhältnis der toxischen Dosen beider Chelate betrifft, so sind, wie die Figur 2 zeigt, zwei grundsätzlich verschiedene Vergleichsmöglichkeiten gegeben: (a) Bei einer vorgegebenen Zahl von Chelatapplikationen muss zur Erreichung des gleichen toxischen Effekts die Einzeldosis der Zn(II)-DTPA 2,5 mal grösser als bei Ca-DTPA sein. (b) Bei gleicher Höhe der Einzeldosen dagegen muss die Zahl der Zn(II)-DTPA-Applikationen um rund das 30fache erhöht werden. Die in (a) und (b) angegebenen Quotienten müssen insofern als Mindestwerte angesehen werden, als nach dem oben Gesagten die Möglichkeit besteht, dass die Toxizität der Zn(II)-DTPA in dem untersuchten Dosisbereich z. T. unspezifischer Art ist.

Die Erhöhung des therapeutischen Index ist somit nur im Falle (b) ausreichend gross, um die Verwendung der Zn(II)-DTPA in Erwägung ziehen zu können. Anders ausgedrückt, wird das Zn(II)-Chelat nur dann Vorteile bieten, wenn eine über längere Zeit fortgesetzte Chelatmedikation indiziert ist.

Summary. The lethal effect of daily intraperitoneal administrations of Ca-DTPA and Zn(II)-DTPA was studied in mice. Due to recovery processes, single chelate doses are non-additive and the cumulative LD₅₀ increases with decreasing daily dosage. At a given number of administrations, Zn(II)-DTPA is 2.5 times less toxic than Ca-DTPA. However, if the daily dosage is kept constant and the number of administrations variable, Zn(II)-DTPA is 30 times less toxic.

A. CATSCH und E. VON WEDELSTAEDT

Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum Karlsruhe (Deutschland), 4. Dezember 1964.

Gastric Excretion of C¹⁴-Nicotine¹

In an earlier investigation² we observed, using an autoradiographic method³, that C¹⁴-nicotine was accumulated in the gastric mucosa and also excreted into the stomach content. Several authors⁴⁻⁷ have shown that nicotine interferes with the vascularity and motility of the stomach. The role of nicotine as a factor in causing peptic ulcers has been discussed by various writers⁸. This paper is an extension of our earlier studies presenting a quantitative analysis of the gastric excretion of C¹⁴-nicotine and its metabolites.

The (-)-nicotine-methyl-C¹⁴ used in this investigation was synthesized by methylating (-)-nornicotine using formaldehyde-C¹⁴ in the presence of formic acid^{2,9}. The C¹⁴-nicotine thus obtained was radiochemically pure and had a specific activity of 66 μC/mg.

Mice, rats, and cats were used as experimental animals. A series of mice were injected with C¹⁴-nicotine intra-

venously and sacrificed at 5, 15 and 30 min, and 1 and 4 h after the injection. The dose employed was 2.5 μg/g of body-weight, corresponding to 0.16 μC/g. Whole body autoradiography was performed according to the ULLBERG method⁸. Figure 1 is an autoradiogram showing the

¹ This investigation was supported by grants from Svenska Tobaks AB and the American Medical Association.

² E. HANSSON and C. G. SCHMITERLÖW, *J. Pharmacol.* **137**, 91 (1962).

³ S. ULLBERG, *Acta radiol.*, Suppl. 118 (1954).

⁴ M. I. SMITH, *Am. J. Physiol.* **46**, 232 (1918).

⁵ K. WESTPHAL and H. WESELMANN, *Dtsch. Med. Wschr.* **65**, 1229 (1939).

⁶ H. WESELMANN, *Z. klin. Med.* **136**, 683 (1939).

⁷ J. R. VANE, *Brit. J. Pharmac.* **12**, 344 (1957).

⁸ P. S. LARSON, H. B. HAAG, and H. SILVETTE, in *Tobacco* (The Williams & Wilkin Co., Baltimore 1961), p. 637.

⁹ H. MCKENNIS JR., E. WADA, E. R. BOWMAN, and L. B. TURNBULL, *Nature* **190**, 910 (1961).

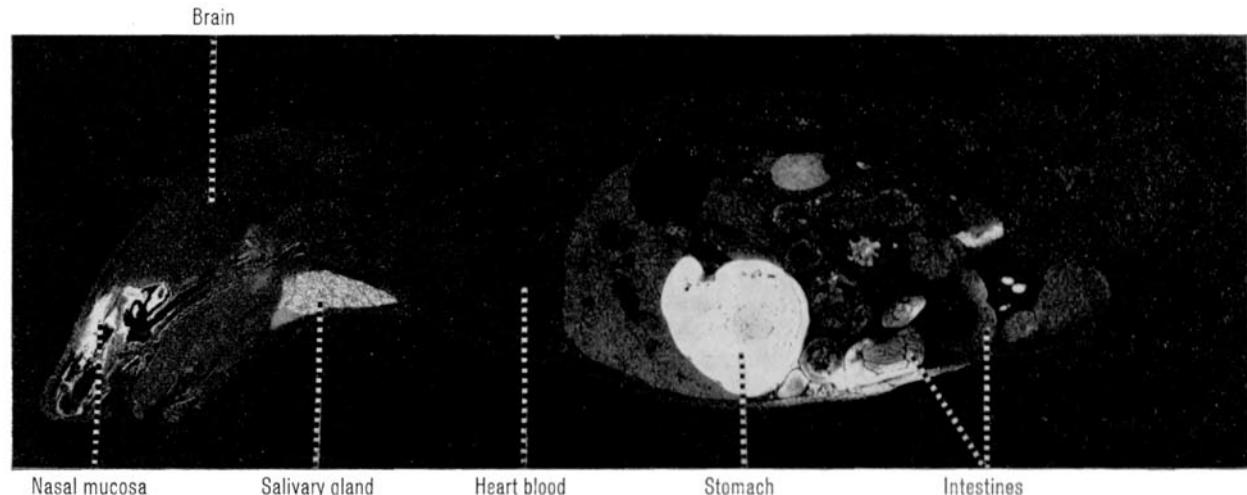


Fig. 1. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity (light areas) in a mouse 1 h after intravenous injection of C¹⁴-nicotine. Sagittal section through the entire body of the animal. Note the accumulation of radioactivity in the stomach.