

Physiologisch-Chemisches Institut (ehem. Direktor: Prof. Dr. Dr. K. Lang) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

## Über den Einfluß von stabilem Strontium auf den Stoffwechsel von $^{90}\text{Sr}$ und Calcium bei der wachsenden Ratte

Von K. LANG und B. SCHMIDT

Mit 4 Abbildungen in 6 Einzeldarstellungen und 11 Tabellen

(Eingegangen am 10. Dezember 1967)

Es sollen experimentelle Befunde vorgelegt werden über den Einfluß kontinuierlich verabreichter Zulagen an stabilem Sr auf quantitative Veränderungen des Mineralstoffwechsels, und zwar im Bereich zwischen physiologischer und toxischer Sr-Zufuhr.

Da der Ionenradius des  $\text{Sr}^{++}$  mit 1,13 Å nur wenig größer als der des  $\text{Ca}^{++}$  (0,99 Å) ist, benutzen die Isotope des Sr das Ca als biologischen Träger und folgen ihm auf seinen Stoffwechselwegen unter Berücksichtigung gewisser Diskriminierungsstufen an Membrangrenzen innerhalb der Nahrungskette. Stabiles Sr und  $^{90}\text{Sr}$  finden sich in der Nahrung und im Skelett von Mensch und Tier.

Ziel der hier vorliegenden Untersuchungen war es festzustellen, ob das inkorporierte strahlende Sr-Isotop wieder aus seiner Skelettfixation herauslösbar ist durch kontinuierliche gleichzeitige Verabreichung von stabilem Isotop. Die Befunde, gewonnen aus den Gruppen mit Sr-Zulage, werden mit denen aus der Kontrolle (nur  $^{90}\text{Sr}$ ) verglichen.

Durch massive Eingriffe wie Herstellung einer acidotischen Stoffwechsellage (19), verbunden mit einer Ca-Mangeldiät (20) oder auch durch eine Ca-Mangeldiät allein (13), kann eine partielle Dekontamination erzwungen werden.

Chelatbildner reduzieren bei frühzeitiger Applikation die Retention des Isotops um 40–50% (2).

Steigende Ca-Dosen vermindern im Sinne eines Trägereffekts die Radiostrontiumretention. Stabiles Sr vermindert die Retention ebenfalls, aber auch nur, wenn aktives und stabiles Isotop praktisch gleichzeitig (per os oder intraperitoneal) gegeben werden (4, 9, 3) oder wenn das strahlende Isotop im Anschluß an eine Vorfütterung mit inaktivem Sr gegeben wurde (7).

Langzeitversuche mit einer Verfütterung von stabilem Sr (über 3–9 Monate) (14, 10) oder einem kombinierten Angebot eines stabilen und eines strahlenden Isotops (6) ergeben bezüglich der Retention von Sr im Skelett Werte in guter Übereinstimmung mit den hier erhobenen Befunden. Bei der Toxizität des stabilen Sr ist aber gerade der Einfluß auf das Wachstum und die Schädigung desselben nicht unerheblich und eine Dekontamination des Skeletts wurde unter diesem Aspekt betrachtet.

## I. Methodik

1. *Futter.* Die Futtergrundlage entspricht der früher beschriebenen (16).

An stabilem Sr (als Chlorid) wurde dem Futter soviel zugemischt, daß der Gehalt

in der Kontrolle 1)	0,0004	Gewichts-% (=	4 ppm
2)	0,004	„	40 ppm
3)	0,04	„	400 ppm
4)	0,4	„	4000 ppm
5)	4	„	40000 ppm

beträgt.

Die Kontaminierung erfolgt wie früher beschrieben (16). Die Kontamination des angebotenen Futters beträgt  $1800 \pm 100$  pC  $^{90}\text{Sr}/\text{g}$  Nahrungsecalcium = S.U. Dieser Wert entspricht der 260fachen Kontamination der Milch im Jahre 1957 mit 7 S.U. (8).

2. *Tierversuche.* Es wurden 400 männliche Ratten (Sprague Dawley), bezogen von der Versuchstier-Zuchtanstalt W. Gassner, Ottobrunn/München, mit einem Körpergewicht von 50–60 g in den Versuch genommen.

Die Haltung der Tiere wurde früher beschrieben (16). Die eingewogene Futtermenge wurde während einer Dekade konstant gehalten. Die nicht aufgenommene Futtermenge wurde gesammelt und nach jeder Dekade zurückgewogen. Zur Beobachtung des Wachstums wurden die Tiere nach jeder Dekade gewogen. Die Versuchsdauer betrug 140 Tage.

Im Abstand von 15–35 Tagen wurden 5–10 Tiere/Gruppe in  $\text{CHCl}_3$ -Narkose entblutet, evisceriert und bei  $-20^\circ\text{C}$  aufbewahrt.

Die Haltung der Tiere zum Studium des Stoffwechsels wurde ebenfalls früher beschrieben (16).

Von 25 Einzeltieren wurden während der gesamten Versuchsdauer Harn und Faeces im Abstand von 4–6 Tagen gesammelt und aufgearbeitet.

3. *Aufarbeitung des organischen Materials, s. (16).*

4. *Messung.*

$^{90}\text{Sr}$ -Bestimmung in Plasma und Harn, s. (16). in Skelett-, Futter- und Faecesasche, wie folgt.

Die Bestimmung erfolgte durch Direktmessung der Aschen in 500 mg-Portionen mit einem Geiger-Müller-Zählrohr bei gekoppeltem Probenwechsler und Zeitschreiber bei entsprechender Impulsvorwahl (Frieske & Hoepfner, Erlangen-Bruck, FH 49/FH 448/FH 449).

Zur Eichung dieser Meßmethode wurden als internal standard Präparate benutzt, die zuvor einer speziellen Sr-Trennung unterworfen und in einer Antikoinzidenzanlage gemessen wurden.

Die Bestimmung des Ca erfolgte gravimetrisch (1) oder bei geringen Mengen flammenphotometrisch (15). Die Sr-Bestimmung erfolgte ebenfalls flammenphotometrisch, meist in Anschluß an eine Oxalatfällung, und die Phosphatstörung auszuschalten.

5. *Fehlerbetrachtung der angewandten Methoden, s. (16).*

## II. Versuchsergebnisse

Ein Gehalt von 4 (2–5) ppm Sr im Futter der Kontrolle kann als physiologische Zufuhr dieses Elements angesehen werden. Im Vergleich zum Calcium ergibt sich ein Atomverhältnis Sr:Ca = 1:2000.

Eine Steigerung der Sr-Zufuhr um den Faktor  $10^4$  auf 40000 ppm Sr (Sr:Ca = 1:0,2) wirkt stark toxisch auf die Ratte. Bei einem solchen Futterangebot überlebt keine Ratte (50–100 g schwer) länger als 8–14 Tage. Erhöht man die physiologische Zufuhr nur um den Faktor 10, so sind am Aufbau des

Skeletts noch keine Veränderungen zu erkennen. Ein Effekt wird deutlich bei einem 100fach gegenüber der Kontrolle erhöhtem Sr-Angebot. Eine Erhöhung um den Faktor 1000 lässt makroskopisch und röntgenologisch deutliche Veränderungen am Knochen erkennen (Abb. 3, rechte Bildseite).

Aufnahme und Ausscheidung von Ca und Sr wurden in der Gruppe mit einer Sr-Zulage von 4000 ppm untersucht. Kontrolle und Tiere mit Sr-Zulage erhalten ein Futter mit gleicher <sup>90</sup>Sr-Kontamination.

### 1. Futteraufnahme und Wachstum

Das Futterangebot wurde von 10 g/Tag auf eine Maximalmenge von 17 g/Tag gesteigert.

Je nach Höhe des Sr-Angebotes ergibt sich ein verschiedenartiges Bild.

Bei einem Sr-Angebot von 40000 ppm fällt schon nach wenigen Tagen eine extreme Freßunlust auf. Die Tiere nehmen eine Streckzwangshaltung ein und zeigen eine motorische Unruhe sowie eine Schreckhaftigkeit, die ungewöhnlich ist. Die üblicherweise bodennahe Bauchhaltung wird aufgegeben und die Tiere erheben sich häufig auf die Hinterläufe. Auf den Zehenspitzen bewegen sich die Tiere torkelnd vorwärts und zeigen erhebliche Gleichgewichtsstörungen. Die Pfoten sind livide und ödematos geschwollen. Die Tiere verlieren im Verlaufe von einer Woche 30% ihres Gewichtes und verenden in völlig entkräftetem Zustand. Subfinal laufen rhythmische Zuckungen über den Tierkörper.

Unter dieser Sr-Zulage lebte nach 6 Tagen noch die Hälfte der Tiere. Die dabei täglich aufgenommene Futtermenge liegt bei knapp 10 g. Da die Tiere große Futtermengen verstreuen, lassen sich hier nur näherungsweise Angaben machen. Bei einem Angebot von 40000 ppm Sr im Futter ergibt sich eine LD<sub>50</sub><sup>fd</sup> von rd. 4 g Sr/kg Körpergewicht und Tag. Unter Berücksichtigung einer Resorption von etwa 20% findet man gute Übereinstimmung zu Befunden, die an Mäusen erhoben wurden. LD<sub>50</sub><sup>48h</sup> = 800 mg Sr/kg Körpergewicht bei intraperitonealer Verabreichung (10).

Tab. 1. Mittlere Gewichtszunahme, summierend, in g, graphisch gemittelt, bei einer Sr-Zulage von 40 und 400 ppm Sr

Dekade	400 ppm Sr	40 ppm Sr	Kontrolle
1.	25 (30)	24 (31)	24 (32)
2.	49 (30)	50 (31)	50 (32)
3.	73 (25)	75 (26)	75 (27)
4.	96 (25)	100 (26)	101 (27)
5.	120 (20)	126 (16)	126 (22)
6.	144 (20)	150 (21)	152 (22)
7.	168 (15)	175 (16)	177 (17)
8.	186 (15)	192 (16)	192 (17)
9.	199 (10)	204 (11)	204 (12)
10.	208 (10)	214 (11)	218 (12)
11.	215 (5)	222 (6)	228 (7)
12.	219 (5)	229 (6)	236 (7)
13.	223 (5)	238 (5)	246 (5)
14.	226	241	248

(In Klammern Zahl der Tiere.)

Sr-Zulagen von  $\leq 4000$  ppm Sr werden quoad vitam toleriert. Bei einer 4000 ppm-Zulage ist die Futteraufnahme um 10–30% gegenüber der Kontrolle verringert. Geringere Zusätze ergeben keine meßbaren Veränderungen. Bei der genauer festzustellenden Gewichtszunahme ergeben sich meßbare Veränderungen auch schon bei niedrigeren Sr-Zulagen (Tab. 1).

Bei einer Sr-Zulage von 40 ppm sind nach 100 Versuchstagen Minusabweichungen von 3–4% gegenüber der Kontrolle festzustellen.

Bei 400 ppm erbringt die Gewichtszunahme Fehlbeträge von 5%.

Bei 4000 ppm bleibt das Wachstum um 20% zurück (Tab. 2). Die Beobachtung des Wachstums in Form der Gewichtszunahme zeigt, daß eine Aufnahme von stabilem Sr in unphysiologischen Mengen nicht nur Skelettveränderungen wahrscheinlich macht, sondern auch den Aufbau des weichen Gewebes beeinträchtigt.

Tab. 2. Mittlere Gewichtszunahme bei 4000 ppm Sr-Zulage

Dekade	Sr-Zulage (4000 ppm)	Kontrolle
1.	24	38
2.	50	57
3.	76	85
4.	100	114
5.	126	142
6.	146	170
7.	157	191
8.	167	207
9.	174	218
10.	178	223
11.	180	224
12.–14.	180	225

Deutlicher kommt dieser Effekt heraus, wenn man die Veränderungen in der Proteinefficiency (PE)<sup>1)</sup> mitberücksichtigt.

Die Proteinefficiency erlaubt eine Aussage über die Verwertung des Nahrungseiweißes zur Synthese körpereigenen Proteins. Bei physiologischer Sr-Zufuhr sinken die Werte von 1,1–1,2 zu Versuchsbeginn nach 4–5 Versuchsmonaten auf 0,6–0,7 ab.

Bei einer 40 ppm Sr-Zufuhr liegt die PE 2–3% unter der Norm, bei 400 ppm sind es 5–9% und bei 4000 ppm sind es 12%. (Der Wert von 12% ist ungenauer als die anderen, da bei der Futteraufnahme nicht genau erfaßbare Verluste eintreten.

## 2. Resorption von $^{90}\text{Sr}$ , stabilem Sr und Ca

Die Untersuchungen zur Resorption wurden bei einem Angebot von 4000 ppm Sr im  $^{90}\text{Sr}$ -haltigen Futter durchgeführt.

Da nur geringe Mengen an Erdalkalien in das Darmlumen endogen sezerniert werden (17), liefert die Betrachtung der Ausscheidungsrate der Mineralien in den Fäzes brauchbare Werte für die Resorption.

<sup>1)</sup> Unter PE versteht man den Quotienten aus summierender Gewichtszunahme zu der im gleichen Zeitraum aufgenommenen Proteingehalt im Futter.

Die absoluten Ausscheidungswerte von  $^{90}\text{Sr}$ , in pC/d, oder von Sr und Ca, in mg/d, sind nicht so aufschlußreich wie jene Daten, die durch Bezug auf die aufgenommenen Mengen, also in % des täglichen Angebotes, gewonnen werden (Tab. 3).

Unter der vorliegenden  $^{90}\text{Sr}$ -Kontamination scheidet die Ratte der Kontrollgruppe 100–105 pC  $^{90}\text{Sr}$ /d nach Einstellung eines Gleichgewichtswertes in den Fäaces aus (Tab. 3, Spalte 2).

Tab. 3. Ausscheidung von  $^{90}\text{Sr}$  (pC), Sr (mg) und Ca (mg) in den Fäaces, und in % des täglichen Angebotes 4000 ppm Sr im Futter

Dekade	$^{90}\text{Sr}$		Sr		Ca	
	pC	%	mg	%	mg	%
1.	45	85	25	86	18	63
2.	66	88	32	76	24	59
3.	80	90	39	78	28	58
4.	89	92	43	80	31	59
5.	91	90	46	82	33	60
6.	91	88	48	84	35	63
7.	89	86	48	84	36	65
8.	84	84	49	86	38	68
9.	84	85	47	85	38	71
10.	82	85	46	85	38	73
11.	79	85	45	87	38	73
Kontrolle						
1.	40	56			14	35
2.	61	71			22	46
3.	76	79			29	55
4.	88	84			35	60
5.	94	85			39	63
6.	100	87			42	66
7.	104	88			44	67
8.	105	78			46	68
9.	105	86			48	71
10.	105	86			49	72
11.	105	86			49	72
12.	105	86			50	74

In der Gruppe mit Sr-Zulage strebt die  $^{90}\text{Sr}$ -Ausscheidung in den ersten 20 Versuchstagen ebenfalls einem Gleichgewichtswert zu: 85% der zugeführten  $^{90}\text{Sr}$ -Dosis werden nicht resorbiert (Tab. 3, Sp. 3).

In der Kontrollgruppe werden einige % mehr resorbiert. MRAZ (11) findet bei Perfusionsversuchen an Dünndarmschlingen der Ratte (*in situ*) ebenfalls eine verringerte Resorption an aktivem Isotop, wenn gleichzeitig stabiles Sr mitangeboten wird.

Die verminderte Resorption von  $^{90}\text{Sr}$  bei Sr-Zulage läßt sich zwangsläufig durch eine Verdünnung im Sinne eines Trägereffektes erklären, denn an stabilem Sr werden 13–16% des täglichen Angebotes resorbiert (Tab. 3, Sp. 5).

MACDONALD et al. (10) geben 25% für die Resorption von stabilem Sr bei der Maus an.

Die Resorption des Ca ist bei der normalen Ratte besonders am Versuchsbeginn sehr groß: Gerade abgesetzte Ratten nehmen mit 15 mg/d 60–70% des Angebotes auf (Tab. 3, Sp. 7). Unter der Sr-Zulage ist die Ca-Resorption in den ersten 6 Versuchswochen absolut und relativ verringert. Es werden nur 40% des Angebotes eingeschleust, das sind 10–20 mg/d.

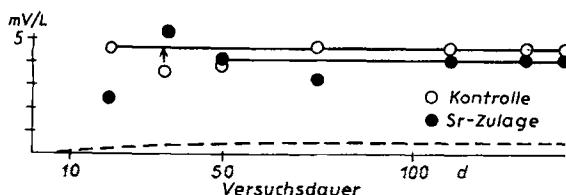


Abb. 1. Konzentration des Ca und Sr (gestrichelt) im Blutplasma, in mVal/L, gegen die Versuchsdauer

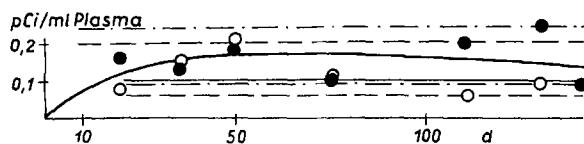


Abb. 2.  $^{89}\text{Sr}$ -Spiegel im Blutplasma, in pC/ml, aufgetragen gegen die Versuchsdauer

Später liegen die resorbierten Mengen bei etwa 25–35% des Angebotes in beiden Gruppen. Die normale Ratte resorbiert jedoch absolut gesehen 5 bis 10 mg/d mehr als die Ratte unter Sr-Zulage. Letztere nimmt weniger Futter auf und außerdem ist im Futter ein Teil des Ca durch Sr ersetzt. Im Plasma des Blutes hat das stabile Sr rd. 10% des Plasma-Ca ersetzt. Im Blutplasma der Kontrolltiere beträgt die Ca-Konzentration 4,7 mVal/L, während im Blut der Tiere mit Sr-Beifütterung nur 4,1 mVal/L an Ca zu finden sind. 0,5 mVal Sr/L vertreten das Ca-Defizit (Abb. 1).

Ähnliche Befunde wurden schon von anderer Seite beschrieben (14).

Der  $^{89}\text{Sr}$ -Plasmaspiegel liegt in beiden Gruppen bei 0,1–0,2 pC  $^{89}\text{Sr}$ /ml Plasma (Abb. 2). Bei der geringen absoluten Aktivität, die im Plasma zu finden ist, läßt sich im Rahmen der vorliegenden Meßgenauigkeit kein Gruppenunterschied erkennen.

### 3. Aufbau des Skeletts. Retention von $^{89}\text{Sr}$ , Sr und Ca

Das Skelett steht im Mittelpunkt des Ca- und damit auch des Sr-Stoffwechsels. Wegen der Wichtigkeit der Retention von  $^{89}\text{Sr}$  im Skelett wurden bei der Untersuchung des Skelettdepots Ergebnisse berücksichtigt, die bei abgestuften Sr-Zulagen im  $^{89}\text{Sr}$ -haltigen Futter gefunden wurden.

1. Kontrolle	4 ppm Sr
2. Sr-Zulage	40 ppm
3. „	400 ppm
4. „	4000 ppm

Die präparierten Knochen (besonders Röhren- und Rippenknochen) aus der Serie mit 4000 ppm Sr zeigen Verkrümmungen, ein Befund, der schon früher an Knochen junger Hunde erhoben wurde (5, 21).

Röntgenologisch entsprechen diese Befunde starken Destruktionen im Bereich der Metaphysen (Abb. 3).

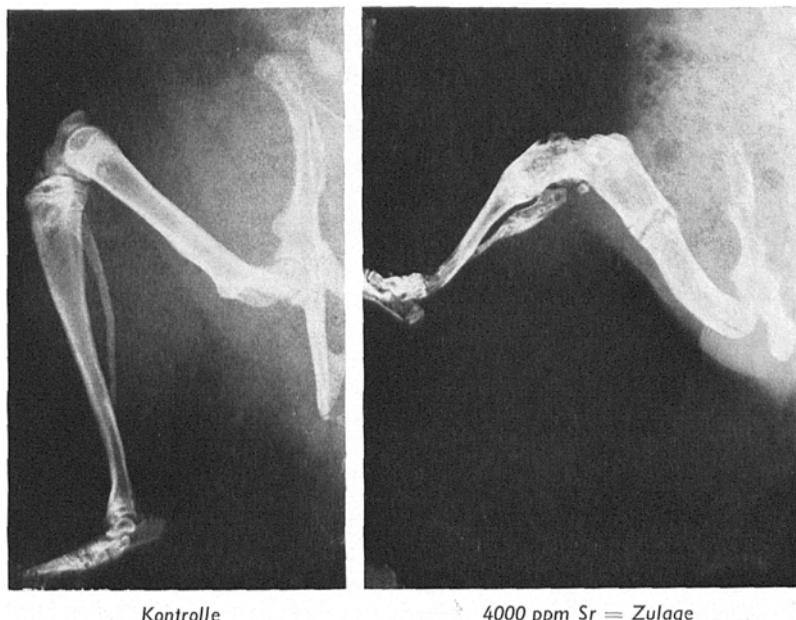


Abb. 3. Linke hintere Extremität am 100. Versuchstag

Da die Aufhellungen sehr ähnlich jenen sind, die man bei Rachitis findet, spricht man bei diesen Sr-induzierten Veränderungen von einer „Strontium-rachitis“ (18).

Die niedrigeren Sr-Zulagen ergeben im Röntgenbild keine Veränderungen.

Daß diese metaphysären Bereiche nur schwach mineralisiert sind, erweist sich auch beim Veraschen der Knochen. Normalerweise bleibt ein in Form und Konsistenz sehr widerstandsfähiges Gebilde zurück, das größte Ähnlichkeit mit dem ursprünglichen Knochen aufweist. Die Knochen der mit 4000 ppm Sr gefütterten Ratten zerfallen meist nach dem Veraschen zu lockeren pulvriegen Überresten.

Ebenso wie mit steigendem Sr-Angebot im Futter das Wachstum verringert ist, wird auch der Aufbau des Skeletts beeinträchtigt. Es wird die organische Matrix in geringerem Umfang synthetisiert und diese wird in unphysiologischer Weise mineralisiert.

Der absolute Mineralbestand im Skelettddepot wird durch steigende Sr-Zulagen verringert.

Im Skelett einer 4 Wochen alten Ratte (bei Versuchsbeginn) findet man 0,5–0,6 g Asche; nach 5 Versuchsmonaten liegt der Wert bei fast 7 g (Tab. 4, Sp. 4).

Tab. 4. Skelettgewichte (SG) und Gewichte der Skelettaschen (SA), auch unter Berücksichtigung des Körpergewichtes (KG) bei einer Sr-Zulage von 4000 ppm

Dekade	KG (g)	SG	SA	SG, % KG	SA, % SG	mg SA/ Tag
1.	74	1.9	0.8	2.57	42.1	15
2.	100	2.5	1.1	2.50	44.0	32
3.	126	2.9	1.2	2.30	41.4	48
4.	150	3.7	1.7	2.47	45.9	48
5.	176	5.1	2.4	2.90	49.0	45
6.	196	5.9	3.1	3.01	52.5	42
7.	207	6.7	3.5	3.24	52.2	39
8.	217	7.4	3.9	3.41	52.7	37
9.	224	8.0	4.3	3.57	53.8	35
10.	228	8.6	4.7	3.77	54.7	33
11.	230	9.0	5.0	3.91	55.6	31
12.	230	9.4	5.2	4.09	55.3	30
13.	230	9.6	5.5	4.17	57.3	28
14.	230	9.7	5.7	4.22	58.8	—
Kontrolle						
1.	90	2.1	1.1	2.33	55.0	44
2.	109	2.9	1.6	2.66	55.2	41
3.	137	3.8	2.0	2.77	52.6	40
4.	166	4.5	2.3	2.71	53.3	40
5.	194	5.1	2.9	2.63	56.9	40
6.	222	5.8	3.3	2.61	56.9	40
7.	243	6.5	3.7	2.67	64.6	40
8.	259	7.1	4.2	2.74	59.2	40
9.	270	7.7	4.6	2.85	59.7	40
10.	275	8.4	5.0	3.05	59.5	40
11.	276	9.0	5.4	3.26	60.0	39
12.	276	9.5	5.8	3.44	61.1	37
13.	277	9.9	6.3	3.57	63.6	35
14.	277	10.1	6.7	3.65	66.3	—

Erhöht man den Sr-Gehalt des Kontrollfutters um den Faktor 10, so können hier keine Effekte deutlich gemacht werden. Eine Erhöhung um eine weitere Zehnerpotenz auf 400 ppm bringt nach 4–5 Versuchsmonaten einen Minusbetrag von 8%, während bei einer Diät mit 4000 ppm Sr 15% an skelettgebundenem anorganischem Material fehlen (Tab. 4, Sp. 4). Am auffälligsten ist das Defizit während des 1. Versuchsmonats. Nach 20 Tagen enthält das Skelett des Kontrolltieres 1,6 g anorganisches Material, während es bei rachitogener Diät nur 1,2 g = 70% des Kontrollwertes sind. Ein Defizit an Skelttasche von 20–30% gegenüber der Kontrollgruppe wurde in Kurzzeitversuchen mit einer Versuchsdauer von 2–3 Wochen gefunden (7).

Der Gewichtszuwachs des Gesamtskeletts bei einer Kontrollratte erfolgt linear. Am Versuchsbeginn hat das isolierte Gesamtsklett ein Trockengewicht von 1 g; nach 4–5 Versuchsmonaten hat es sich verzehnfacht.

Bei einer 400 ppm Sr-Zulage ergeben sich nach 4 Versuchsmonaten Fehlbeträge von 10%. Bei 4000 ppm Sr erhöhen sich diese Fehlbeträge bis auf

20% in den ersten beiden Versuchsmonaten, während es nach 4 Monaten nur noch 5% sind (Tab. 4, Sp. 3).

Es überlagern sich hier bei der höchsten quoad vitam tolerierten Sr-Intoxikation zwei Effekte: Zunächst wird das Gesamtskelett vermindert aufgebaut. Dann gleicht aber die Osteoidwucherung bei der rachitogenen Sr-Kost den Fehlbestand an Mineral aus, und zwar so weitgehend, daß zeitweilig bei absolut verminderter Mineralisierung das Skelettgewicht größer als in der Kontrolle ist.

Vergleicht man den Aufbau des Skeletts mit der Synthese des übrigen Gewebes, so stellt man fest, daß üblicherweise bei einer 4 Wochen alten Ratte das Skelettgewicht 2,5% des Körpergewichtes ausmacht (Tab. 4, Sp. 5). Dieser Wert steigt im Verlaufe von 4–5 Versuchsmonaten auf 3,5–3,6% des Körpergewichtes an. Unter einer Zulage von 4000 ppm Sr werden mehr als 4% des Körpergewichtes an Skelettmaterial gefunden. Diese Plusabweichung von 15 bis 20% geht nicht zu Lasten einer vermehrten Mineralisierung, sondern einer skelettspezifischen Osteoidproliferation, ein Befund, der schon von anderen Autoren erhoben wurde (10, 7, 22, 14). (Tab. 4, Sp. 5). Bei einer 400 ppm Zulage ist das körperbezogene Skelettgewicht um 6–7% geringer als in der Kontrolle.

Die Sr-induzierten Schäden wirken sich im Bereich des Skelettaufbaus stärker aus als beim Aufbau des übrigen Körpergewebes.

Inwieweit Synthese und Funktion der organischen Knochenmatrix durch die Sr-Verfütterung in Mitleidenschaft gezogen ist, erweist die Betrachtung der Mineralkonzentration des Knochens, angegeben als Skelettasche in % des Skelettgewichtes (Tab. 4, Sp. 6).

Bei einer Ratte der Kontrolle strebt der Anteil an anorganischer Knochenmatrix Werten zu, die bei 66% des getrockneten Knochens liegen (Tab. 4, Sp. 6). Bei 400 ppm Sr-Zulage ist trotz eines Fehlbetrages von 8% an absolutem Mineralbestand die vorhandene organische Matrix hypermineralisiert. Der Mineralgehalt des Skeletts ist während der gesamten Versuchsdauer um 3–10% höher als in der Kontrollgruppe, d. h. bei einem Mangel an Depotmineral ist das vorhandene, ungenügend synthetisierte Osteoidgewebe mit Mineral überladen. Beim Angebot einer rachitogenen Sr-Kost erweist die Betrachtung des Verhältnisses Skelettasche/Skelettgewicht (in %), daß die Osteoidwucherung bei einem um 5% verminderten Skelettgewichtes den tatsächlich vorliegenden Mineralmangel verschleiert. Vor allem zu Versuchsbeginn liegt die Mineralisierung besonders stark darnieder. Im ersten Versuchsmonat entfallen normalerweise 55% des getrockneten Skeletts auf anorganisches Material; hier findet man Werte, die um 45% liegen (Tab. 4, Sp. 6). Nach 4–5 Versuchsmonaten ist der Mineralgehalt des Skeletts um 11–12% geringer als in der Kontrolle.

Die rachitogene Sr-Zulage bewirkt also eine gestörte Mineralisierung der organischen Grundsubstanz, die kompensatorisch vermehrt angelegt wird.

Während normalerweise Zuwachsrraten von rd. 40 mg Asche/Tag im Skelett erwartet werden können, liegen die Werte bei toxischer Sr-Gabe im Anfang weit darunter, dann für kurze Zeit über den Zuwachsrraten in der Kontrollgruppe, um dann wieder geringere Werte anzunehmen (Tab. 4, Sp. 7). Der Ca-Gehalt der anorganischen Knochenmatrix liegt normalerweise je nach Lebensalter bei 36,5–38,5% in der Skelettasche (16), ein Wert, den auch SCHMID (14) angibt. Das sind 9,2–9,6 im Skelettfixierte mg Atome/g Asche (Abb. 4). Für den Einbau des Ca in das Skelett werden anfänglich 40%, später 20–25% des

täglichen Ca-Angebotes verwandt, das sind etwa 15 mg/Tag (Tab. 5, Sp. 6 + 7). Die rachitogene Sr-Beifütterung senkt den Ca-Gehalt der Knochenasche beträchtlich. Von den bei der Kontrolle im Gleichgewicht gefundenen 37% bleiben 33% übrig, das sind 8,2 mg Atome/g Asche. SCHMID (14) findet ein Absinken

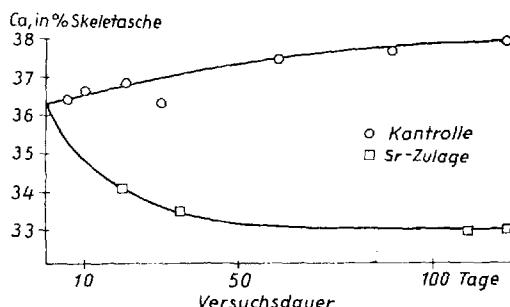


Abb. 4. Ca-Gehalt der Skelettasche, in % der Asche, in Abhängigkeit von der Versuchsdauer bei einer Sr-Zulage von 4000 ppm im Futter

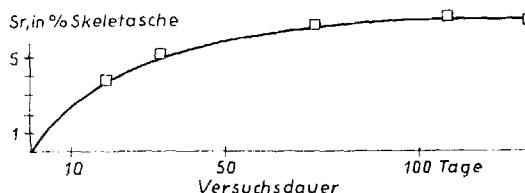


Abb. 5. Sr-Gehalt der Skelettasche, angegeben in % der Asche, aufgetragen gegen die Versuchsdauer, bei 4000 ppm Futter-Sr

auf 29–32 bzw. 35% nach 150 Versuchstagen je nach Lebensalter bei der Erstverfütterung von Sr (Abb. 4). Anstelle des Ca wird in zunehmendem Umfang Sr in das Skelett eingebaut. Nach 130 Tagen ist ein Gleichgewichtswert erreicht, wobei 7 Gewichts-% der Knochenasche auf stabiles Sr entfallen, ein Wert, der auch von anderen Autoren angegeben wird (14, 10) (Abb. 5).

Das sind 0,8 mg Atome Sr, gebunden pro g Knochenasche.  $T_{1/2}$  für diesen Einlagerungsvorgang beträgt 18 Tage, d. h. nach knapp 3 Wochen ist der halbe Wert für die Einlagerung von stabilem Sr bis zur Sättigung erreicht. Zu diesem Zeitpunkt ist jedes 20. Ca-Atom durch ein Sr-Atom ersetzt, während im Gleichgewicht nach 130 Tagen jedes 10.–12. Ca-Atom durch stabiles Sr ersetzt ist, ein Befund, der von Ratte (14) und Maus (12) schon bekannt ist.

Immerhin gelangen 3–4% des täglichen Sr-Angebotes in das Skelett (Tab. 5, Sp. 5), während sich die Retention des Ca, in % des Angebotes, nach einem overshoot als Antwort auf die anfänglich gehemmte Calcifizierung auf Werte um 20% einpendelt.

Bei einer  $^{90}\text{Sr}$ -Kontamination des Futters von 1800 S.U. findet sich an strahlendem Isotop im Skelett der Ratte aus der Kontrolle 160 pC  $^{90}\text{Sr}$ /g Asche als Gleichgewichtswert, der nach 50–60 Tagen erreicht wird (Tab. 6). Nach 4 bis 5 Versuchsmonaten sinkt der Gehalt der Skelettasche um 2% gegenüber

Tab. 5. Aufnahme von  $^{90}\text{Sr}$  (pC), Sr (mg) und Ca (mg), außerdem in % des Angebotes, in das Skelett

Dekade	pC	4000 ppm Sr im Futter		Ca	
		$^{90}\text{Sr}$	%	Sr	mg
1.	0.6	0.9	0.4	1.0	5.3
2.	2.1	2.7	1.2	2.7	10.7
3.	—	—	2.2	4.5	16.0
4.	4.8	4.8	2.5	4.6	15.9
5.	4.9	4.6	2.6	4.4	14.7
6.	4.8	4.4	2.5	4.1	13.7
7.	—	—	2.5	4.0	12.9
8.	4.3	3.8	2.4	3.8	12.0
9.	4.0	3.6	2.3	3.4	11.4
10.	3.8	3.4	2.3	3.7	10.9
11.	3.6	3.2	2.2	3.5	10.2
12.	3.5	3.0	2.1	3.3	9.9
Kontrolle					
1.	3.1	3.9		16.3	36.7
2.	5.6	6.2		15.3	30.1
3.	6.0	6.0		15.0	26.8
4.	6.2	5.7		15.0	24.7
5.	6.4	5.6		15.1	23.6
6.	6.4	5.5		15.1	23.2
7.	6.4	5.4		15.1	22.9
8.	6.4	5.4		15.1	22.9
9.	6.4	5.3		15.2	22.8
10.	6.4	5.3		15.2	22.8
11.	6.4	5.3		14.7	22.0
12.	5.8	4.8		13.2	21.3

dem Gleichgewichtswert ab (Tab. 6, Sp. 2 + 3). Bei einer 40 ppm Sr-Zulage im Futter ist keine deutliche Veränderung im  $^{90}\text{Sr}$ -Gehalt der Skelettasche festzustellen. In den ersten Versuchswochen werden allerdings Werte gefunden, die 6–8% unter jenen der Kontrolle liegen.

Bei einer 400 ppm-Zulage finden sich im Versuchsanfang Werte, die geringer als in der Kontrolle sind. Nach 50–60 Tagen sind die Befunde identisch mit denen in der Kontrolle, während nach 4–5 Versuchsmonaten ein Defizit von 4–5% festzustellen ist. Auf die Retention im Gesamtskelett bezogen vergrößert sich das Defizit auf 9–10% (Tab. 6).

Bei einer 4000 ppm-Zulage ergibt sich nach 50–60 Tagen ein Gleichgewichtswert von 110–115 pC  $^{90}\text{Sr}/\text{g}$  Skelettasche. Das ist gegenüber der Kontrolle ein Defizit von 27–31% sowohl im Gehalt der Asche wie auch bezüglich der Retention im Gesamtskelett.

Die sinkende Retention von  $^{90}\text{Sr}$  im Skelett bei steigendem Angebot von stabilem Sr lässt sich ebenfalls im Sinne eines Trägereffektes deuten.

4–6% des täglichen  $^{90}\text{Sr}$ -Angebotes gelangen bei der Kontrollratte in das Skelett. Eine rachitogene Sr-Beifütterung senkt diesen Wert auf 2,5–4,5% (Tab. 5, Sp. 3). Bei einem anderen Langzeitversuch (über 36 Wochen) wird bei einer Sr-Zulage von 1–50 mg Sr/d eine  $^{90}\text{Sr}$ -Retention von 4–5% der täglichen Dosis angegeben (6).

Tab. 6.  $^{90}\text{Sr}$ -Gehalt im Skelett der Ratte, Kontrolle

Dekade	$^{90}\text{Sr}/\text{g SA}$ (pC) experimentell ermittelt	$^{90}\text{Sr}$ im Gesamtskelett
1.		(70)
2.	147	84
3.		139
		332
5.	151	151
6.		156
7.		421
8.	164	159
9.		493
10.	160	161
11.		580
12.		160
13.		656
13.5	155	160
		736
10.	160	160
11.		800
12.		843
13.		890
13.5	156	159
		916
10.		158
11.		932
12.		942

 $^{90}\text{Sr}$ -Gehalt im Skelett der Ratte bei einer 40 ppm Sr-Zulage

Dekade	$^{90}\text{Sr}/\text{g SA}$ (pC) experimentell ermittelt	$^{90}\text{Sr}$ im Gesamtskelett (pC)
1.		(65)
2.	139	78
3.		130
		221
4.	142	143
5.		152
6.		420
7.		156
8.		546
9.	162	158
10.		585
11.		159
12.		652
13.	154	160
14.		736
9.		160
10.		800
11.	158	843
12.		875
13.		916
13.5	158	932
		942
14.	156	157

 $^{90}\text{Sr}$ -Gehalt im Skelett der Ratte bei 400 ppm Sr-Zulage

Dekade	$^{90}\text{Sr}/\text{g SA}$ (pC) experimentell ermittelt	$^{90}\text{Sr}$ im Gesamtskelett (pC)
1.		(67)
2.	133	80
3.		134
		241
4.	147	147
5.		155
6.	154	496
7.		159
8.		572
9.	165	160
10.		656
11.		159
12.		700
13.	150	156
14.		733
9.		153
10.		765
11.	149	151
12.		785
13.		150
13.5	150	150
		795
10.		150
11.		825
12.		855

<sup>90</sup>Sr-Gehalt im Skelett bei 4000 ppm Sr im Futter

Dekade	pC <sup>90</sup> Sr/g Asche experimentell ermittelt	Asche graphisch	<sup>90</sup> Sr (pC) im Gesamt- skelett
1.		37	30
2.	70	67	74
3.	81	—	—
4.		100	170
5.	117	110	264
6.		114	353
7.	108	—	—
8.		115	449
9.		115	495
10.		115	541
11.	114	115	575
12.		115	598
13.	116	115	633
14.	122	115	656

Tab. 7. Ausscheidung von <sup>90</sup>Sr (pC), Sr (mg) und Ca (mg) im Harn, und in % des täglichen Angebotes

Dekade	pC	4000 ppm Sr im Futter					
		<sup>90</sup> Sr	Sr	Ca	mg	%	mg
1.	10.8	15.6	6.6	16.0	5.6	19.6	
2.	11.0	12.8	6.6	12.9	4.3	10.6	
3.	11.0	11.2	6.7	11.4	4.0	8.9	
4.	10.9	10.1	6.6	10.2	3.8	7.2	
5.	10.9	9.6	6.6	9.7	3.7	6.8	
6.	10.9	9.5	6.5	9.4	3.6	6.5	
7.	10.8	9.4	6.4	9.3	3.5	6.3	
8.	10.8	9.4	6.4	9.4	3.4	6.1	
9.	10.8	9.6	6.4	9.5	3.4	6.3	
10.	10.8	9.7	6.4	9.7	3.3	6.3	
11.	10.8	9.7	6.4	9.9	3.2	6.4	
12.	10.8	9.9	—	—	3.1	—	
Kontrolle							
1.	6.8	8.7			1.9	4.8	
2.	8.0	8.7			2.1	4.4	
3.	8.4	8.3			2.2	4.1	
4.	8.8	8.1			2.3	4.0	
5.	9.0	7.9			2.4	3.9	
6.	9.0	7.7			2.5	3.9	
7.	9.2	7.7			2.6	4.0	
8.	9.4	7.8			2.7	4.0	
9.	9.4	7.8			2.8	4.1	
10.	9.3	7.7			2.9	4.3	
11.	9.2	7.6			3.0	4.4	
12.	9.0	6.8			3.0	4.4	

#### 4. Ausscheidung von $^{90}\text{Sr}$ , Sr und Ca via Niere

Die Untersuchungen zur Ausscheidung im Harn wurden bei einer 4000 ppm Sr-Zulage im  $^{90}\text{Sr}$ -haltigen Futter durchgeführt.

Die Ablagerung des radioaktiven Sr im Knochen ist durch die Sättigung des mineralischen Anteils mit stabilem Sr vermindert. Dies führt zu einer erhöhten Ausscheidung des  $^{90}\text{Sr}$  im Harn bei Sr-Zulage: 9–10% des täglichen Angebotes von  $^{90}\text{Sr}$  und stabilem Sr (im Anfang sind es 13–16%) werden durch die Niere ausgeschieden. Die Ratte der Kontrolle scheidet 7–8% des täglichen  $^{90}\text{Sr}$ -Angebotes aus (Tab. 7, Sp. 3). Das aus dem Skelett verdrängte Ca erhöht durch die gestörte Mineralisierung die Ca-Ausscheidung im Harn auf 6–7%. Im Anfang liegen sogar die Werte bei 20%. Normalerweise werden 4% des täglichen Ca-Angebotes durch die Niere ausgeschieden (Tab. 7, Sp. 7).

#### 5. Bilanz

In Form einer Bilanz sollen Änderungen in der Verteilung von  $^{90}\text{Sr}$ , stabilem Sr und Ca zusammengestellt werden. Es werden die Ergebnisse verglichen zwischen Kontrolle und Gruppe mit 4000 ppm Sr-Zulage.

Am deutlichsten werden solche Unterschiede, wenn man nicht die absoluten Zahlenwerte des Mineralstoffwechsels miteinander vergleicht, sondern %-Zahlen, die auf das tägliche Angebot des jeweiligen Stoffes bezogen werden. Auch diese Zahlen erhalten erst im Rahmen einer Bilanz jenes Gewicht, das ihnen zukommt.

Tab. 8. Bilanz des stabilen Sr bei 4000 ppm Sr Zulage

Versuchstag Verteilung	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Skelett	1	3	5	5	4	4	4	4	4	4
Harn	16	13	11	10	10	9	9	9	10	10
Faeces	86	76	78	80	82	84	84	86	85	85
Bilanz	103	92	94	95	96	97	97	99	99	99

Tab. 9. Bilanz des Ca

Versuchstag Verteilung	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Skelett	14	25	33	30	26	23	21	20	19	18
	37	30	27	25	24	23	23	23	23	23
Harn	20	11	9	7	7	7	6	6	6	6
	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Faeces	63	59	58	59	60	63	65	68	71	73
	35	46	55	60	63	66	67	68	71	72
Bilanz	97	95	100	96	93	93	92	94	96	97
	77	80	86	89	91	93	94	95	98	99

(Die unterstrichenen Werte gelten für die Kontrolle.)

Tab. 10. Bilanz des  $^{90}\text{Sr}$  bei einer 4000 ppm Sr-Zulage

Versuchstag Verteilung	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Skelett	1 4	3 6	4 6	5 6	5 6	4 6	4 5	4 5	4 5	3 5
Harn	16 9	13 9	11 8	10 8	10 8	10 8	9 8	9 8	10 8	10 8
Faeces	85 56	88 71	90 79	92 84	90 85	88 87	86 88	84 87	85 86	85 86
Bilanz	102 69	104 86	105 93	107 98	105 99	102 101	99 101	97 100	99 99	98 99

(Die unterstrichenen Zahlen gelten für die Kontrolle.)

### Zusammenfassung

Wachsenden Ratten wurde im täglich aufgenommenen Futter neben  $1800 \pm 100 \text{ pC } ^{90}\text{Sr}/\text{g Ca}$  kontinuierlich stabiles Strontium als Chlorid zugelegt. Das Futter enthielt 4–40000 ppm Sr. Das höchste Angebot wird nur 10 Tage überlebt.

Bei 4000 ppm Sr-Zulage zeigen sich deutliche Veränderungen im Allgemeinverhalten (Futteraufnahme, Gewichtszunahme), im Röntgenbild (Knochendestruktionen) und im Mineralstoffwechsel.

15% des zugeführten Sr (4000 ppm) werden resorbiert, 10–16% werden im Harn wieder ausgeschieden, 4–5% werden im Skelett retiniert.

Die Resorption des Ca liegt bei 30–40% und wird durch einen Zusatz an Sr nicht nennenswert verändert. Die durch das Sr aus dem Skelett verdrängten Anteile des Ca werden via Niere eliminiert. Während die Kontrollratte 23–25% des täglichen Ca-Angebotes in das Skelett einbaut, ist dieser Wert bei einer Sr-Zulage (4000 ppm) auf 20% gesenkt. Die Ausscheidung im Harn ist von 4 auf 6% des Ca-Angebotes erhöht.

15% des täglich angebotenen  $^{90}\text{Sr}$  (1800 S.U.) werden resorbiert. Ein Zusatz an stabilem Sr (4000 ppm) vermindert diesen Wert geringgradig.

Der Einbau von strahlendem Isotop ist jedoch um fast  $\frac{1}{3}$  vermindert. Das „verdrängte“  $^{90}\text{Sr}$  erhöht den Pegel im Blut und wird vermehrt im Harn ausgeschieden: anstelle von 8% sind es 9–10%.

Die Retention im Skelett ist von einer  $^{90}\text{Sr}$ -Einbaurate von 5–6% auf 3–5% gesenkt. Nachteilig bei dieser „Dekontaminierung“ sind jedoch die Folgen einer massiven Sr-Intoxikation bei einer Zulage von 4000 ppm Sr. Da schon Dosierungen von 40–400 ppm

Tab. 11. Wachstum und  $^{90}\text{Sr}$ -Retention im Skelett bei verschiedenen Zulagen an stabilem Sr

Sr-Gehalt im Futter (ppm)	Gewichtsverlust in % (nach 100 Tagen)	Verminderung der $^{90}\text{Sr}$ - Retention in %
4*)	0	0
40	3	0
400	5	5
4000	20	30

\*) Dieser Sr-Gehalt entspricht dem natürlichen Vorkommen des Sr im Futter der Kontrolle.

im biologischen Bereich Schäden setzen, ohne daß eine merkliche Dekontamination festzustellen ist, scheint dieser Weg wenig aussichtsreich, das Skelett von  $^{90}\text{Sr}$  zu befreien. Tab. 11 zeigt Vor- und Nachteile von einer abgestuften Sr-Zufuhr.

Spalte 1: Zufuhr an stabilem Sr, Spalte 2: Verminderung des Wachstums, auf die Kontrolle bezogen, Spalte 3: Retentionsverminderung von  $^{90}\text{Sr}$  im Skelett, auf die Kontrolle bezogen.

Für die Unterstützung dieser Versuche danken wir dem Bundesministerium für wissenschaftliche Forschung.

Herrn Prof. Dr. DIETHELM und Herrn Dr. ZEITLER (Institut für Strahlenheilkunde, Universitätskliniken Mainz) danken wir für die Herstellung zahlreicher Röntgenaufnahmen.

### Literaturverzeichnis

1. BRYANT, F. J., A. C. CHAMBERLAIN, A. MORGAN, and G. S. SPICER, Radiostrontium fallout in biological materials in Britain, Gt. Brit. Atomic Energy Research Establishment Report, Harwell, Berks. England, AERE-HPR-2056 (1956). — 2. CATSCH, A., Atomkernenergie 7, 65 (1962). — 3. COHN, S. H., S. NOBEL, and A. E. SOBEL, Radiat. Res. 15, 59 (1961). — 4. COHN, S. H., H. SPENCER, J. SAMACHSON, A. FELDSTEIN, and A. E. GUSMANO, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N. Y. 110, 526 (1962). — 5. CREMER, M. S., Ber. Ges. Morph. München 7, 124 (1891), zitiert nach 14). — 6. GROSS, W. J., J. F. TAYLOR, and J. C. WATSON, Some factors influencing the metabolism of radiostrontium by animals, University of California, Los Angeles, Atmoic Energy Project UCLA-274 (1954). — 7. KRIEGL, H., W. E. KOLLMER und E. WEBER, Internat. J. Radiat. Biol. 7, 289 (1963). — 8. KULP, J. L. and A. R. SCHULERT, Science 136, 619 (1962). — 9. MACDONALD, N. S., Diminishing the skeletal retention of ingested radiostrontium by used of chemical agents, in M. W. ROSENTHAL (ed.), Therapy of radioelement poisoning, Meeting on experimental and clinical approaches to the treatment of poisoning by radioactive substances, 20./21. 10. 1955 Lemont/Ill., Argonne National Laboratory Report ANL-5584 (1956), S. 83. — 10. MACDONALD, N. S., R. E. NUSBAUM, R. STEARNS, F. EZMIRLIAN, C. MCARTUR, and P. SPAIN, J. Biol. Chem. Baltimore 188, 137 (1951). — 11. MRAZ, F. R., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N. Y. 110, 273 (1962). — 12. MÜLLER, W. A., Naturwiss. 49, 38-39 (1962). — 13. PALMER, R. F., R. C. THOMPSON, and H. A. KORNBERG, Science 128, 1505-(1958). — 14. SCHMID, A., Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 326, 177 (1961). — 15. SCHMID, A. und K. ZIPF, Biochem. Z. 331, 144 (1959). — 16. SCHMIDT, B. und K. LANG, Klin. Wschr. 42, 942 (1964). — 17. SPENCER, H. and J. SAMACHSON, Clin. Sc. London 20, 333 (1961). — 18. STOEITZNER, H., Biochem. 12, 119 (1908). — 19. WEISKE, H., Biol. Z. 31, 421 (1894), zitiert nach 14). — 20. SINGER, L., M. MAQSOOD, A. MEDLEN, and C. L. COMAR, Arch. Biochem. Biophys. 66, 404 (1957). — 21. SOBEL, A. E., J. COHEN, and B. KRAMER, Biochem. J. London 29, 2640 (1935). — 22. SPENCER, H., A. FELDSTEIN, and J. SAMACHSON, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 108, 308 (1961).

### Anschriften der Verfasser:

Prof. Dr. Dr. K. LANG, 7812 Bad Krozingen, Schwarzwaldstr. 71  
und Dr. B. SCHMIDT, Physiologisch-Chemisches Institut der Universität, 6500 Mainz