

Über die Verteilung von Radioyttrium und radioaktiven Seltenen Erden im Säugerorganismus

VI. Mikroverteilung von Radiopromethium (^{147}Pm) nach intravenöser und intraperitonealer Applikation bei Mäusen

FRANZ HÖLZER UND FRIEDRICH GENSICKE *

Abteilung Biologie (Leiter: Dr. rer. nat. F. GENSICKE) der Staatlichen Zentrale für Strahlenschutz der DDR, Berlin-Friedrichshagen (Leiter: Medizinalrat Dr. G. SITZLACK) *

(Z. Naturforschg. 21 b, 574—580 [1966]; eingegangen am 7. Februar 1966)

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der autoradiographischen Mikroverteilung von ^{147}Pm in einigen Organen der weißen Maus bis zu 30 Tagen nach i.v. und i.p. Injektion von ^{147}Pm -Promethiumchlorid. Die stärkste Ablagerung des Radionuklids erfolgt zuerst in der Leber, und zwar in den Kupfferschen Sternzellen und in den Leberzellen. Ihr folgt der Femur mit einer andauernden Speicherung vorwiegend in der organischen Knochenmatrix, speziell im osteoblastischen Gewebe des Perichondriums und in der primären Spongiosa, verbunden mit lokalen Aktivitäts-Konzentrierungen im Knochenmark. Die übrigen Organe, wie Milz, Pankreas, Duodenum, Niere, Ovarien, Hoden und Lunge, speichern sowohl nach i.v. als auch nach i.p. Applikation ebenfalls mehr oder weniger stark Radiopromethium, teils diffus verteilt oder in Form von lokalen Aktivitäts-Konzentrierungen. Die Resorption der durch die i.p. Injektion gesetzten Aktivitätsdepots an den Organen erfolgt im Laufe der Beobachtungszeit über deren Oberfläche. Ein Vergleich der Ergebnisse nach den beiden Applikationsarten ergibt, daß zwar zu den verschiedenen Versuchszeiten gewisse Unterschiede in der Ablagerung des Radionuklids in den entsprechenden Organen bestehen, sich jedoch die Mikroverteilung im allgemeinen ähnlich verhält.

In einer weiteren Abhandlung wird im Zusammenhang mit den Untersuchungen von GENSICKE⁶ autoradiographisch auch die Mikroverteilung von Radiopromethium nach intravenöser und intraperitonealer Applikation studiert. Derartige Untersuchungen über die Ablagerung radioaktiver Stoffe in den Organen und Geweben bieten die Möglichkeit, ihre biologische Wirkung im Organismus abzuschätzen. Dabei kommt besondere Bedeutung den energiearmen Betastrahlern sowie Alphateilchen zu, deren Energie in den Organen fast vollständig absorbiert wird oder deren Energieabsorption sich z. T. nur auf lokale Bezirke beschränkt. Die Ermittlung der zeitlichen Verteilung eines Radionuklids im Organismus ermöglicht es, zu erwartende Strahlenspät Schäden in Abhängigkeit von der inkorporierten Aktivitätsmenge vorauszusagen. Kennt man außerdem noch den Stoffwechsel dieser Ablagerungsstätten, so kann man Untersuchungen über Strahlenfrühreaktionen gezielter durchführen.

Schließlich soll mit der vorliegenden Arbeit in Anlehnung an die mikroautoradiographischen Studien

nach Inhalation⁵ auch eine gewisse Vollständigkeit der Kenntnis über die Speicherung von inkorporiertem Radiopromethium im Säugetierorganismus erreicht werden.

Methodik

Zum Studium der Mikroverteilung applizierten wir i.v. bzw. i.p. weißen Mäusen eines institutseigenen Inzuchtstammes jeweils $10\ \mu\text{C}$ ^{147}Pm als Promethiumchlorid. Diese Aktivität wurde in 0,2 ml Flüssigkeit (p_{H} 3,5) pro Tier verabfolgt. Dreißig Min. sowie 6 und 24 Stdn., 7, 14 und 30 Tage nach der Injektion wurden die Tiere getötet, Lunge, Leber, Milz, Pankreas, Niere, ein Teil des Duodenums, Ovarien bzw. Hoden und Femur herauspräpariert, in mit Phosphat gepuffertem Formalin (4-proz.) fixiert und in der üblichen Weise zum Schneiden in Paraffin eingebettet. Die Organschnitte, deren Dicke 5 bzw. $7,5\ \mu\text{m}$ betrug, wurden mit dem ORWO-Strippingfilm K 105 überzogen und 14 bzw. 16 Tage exponiert, danach entwickelt, fixiert und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Einige Femora wurden nach der Fixierung in einer 0,1-n. gepufferten Ameisensäure (p_{H} 4,9) dekalzifiziert, in Paraffin eingebettet und 10 bzw. $15\ \mu\text{m}$ dick geschnit-

* Staatliche Zentrale für Strahlenschutz, Abt. Biologie, p. A. Institut für angewandte Isotopenforschung der Deutschen Akademie der Wissenschaften, 1115 Berlin-Buch, Lindenberger Weg 70.

* Herrn Dr. G. VORMUM, Direktor des Instituts für angewandte Isotopenforschung der Deutschen Akademie der Wissenschaften, Berlin-Buch, möchten wir für seine Unterstützung danken.

⁵ F. HÖLZER u. F. GENSICKE, Strahlentherapie 128, 396 [1965].

⁶ F. GENSICKE, Z. Naturforschg. 21 b, 567 [1966].

ten. Bei dieser Behandlung ging ein geringer Teil des im Knochen abgelagerten Promethiums verloren. Zur Kontrolle wurden 35 bis 40 μm dicke, nicht dekalzifizierte Gefrierschnitte des Femurs angefertigt und autoradiographiert (Kontaktautoradiographie).

Ergebnisse

Mikroverteilung von ^{147}Pm nach i.v. und i.p. Injektion

Gelangen leicht hydrolysierbare Metallionen direkt in den Blutkreislauf, wie z. B. nach i.v. Injektion, so kommt es in mehr oder weniger starkem Maße im Blut zur Bildung von Metallhydroxid-Kolloiden. Für die Beurteilung des Verhaltens der applizierten Radionuklide im Organismus entscheidet in diesem Falle vorwiegend der Dispersitätsgrad der entstandenen Kolloide¹.

So werden Kolloide mit großem Teilchendurchmesser schon nach wenigen Passagen durch die Leber aus dem Blut abgefangen, während kleinere Teilchen vorwiegend in der Milz und im Knochenmark gespeichert werden. Dieses Verhalten trifft auch für Radiokolloide zu, die z. B. unmittelbar nach der Injektion von leicht hydrolysierbaren trägerfreien Radionukliden im Blut entstehen. Nach i.v. Applikation von Radiopromethium werden diese Radiokolloide hauptsächlich in den Organen des RES abgelagert. Während nach i.v. Applikation das Radionuklid unmittelbar in den Blutkreislauf gelangt, müssen nach i.p. Injektion die gelegten Aktivitätsdepots zur Resorption größtenteils erst in eine dialysable Form überführt werden. Dies geschieht hauptsächlich über eine Metallchelatbindung¹. Wir finden also nach i.p. Injektion von leicht hydrolysierbaren und dann schwerlöslichen Verbindungen an den Organoberflächen eine starke, über längere Zeit andauernde Aktivitätsablagerung und eine verzögerte Resorption.

Sowohl nach i.v. wie auch nach i.p. Injektion wird Radiopromethium in bedeutendem Maße in der Leber abgelagert. Bis zum 7. Tag findet eine erhöhte Speicherung in den Kupfferschen Sternzellen und z. T. in den Leberzellen statt, die erst 14 Tage nach der Applikation langsam abnimmt. Dreißig Min. nach i.v. Injektion von $^{147}\text{PmCl}_3$ zeigt die Leber histoautoradiographisch auf Grund der bereits erfolgten Ablagerung des Radionuklids und der dadurch hervorgerufenen Schwärzung des Filmes ein

Bild, das dem einer mit Tusche i.v. injizierten Leber ähnlich sieht. Neben einer homogenen Speicherung über dem gesamten Organschnitt tritt deutlich eine Anreicherung in dem aus Endothelzellen bestehenden Syncytium und in den Kupfferschen Sternzellen hervor. Sie ist besonders stark um die Vena centralis und wird zur Peripherie des Leberläppchens hin schwächer. Nach 6 Stdn. lassen außer den Kupfferschen Sternzellen fast alle Leberzellen auch in ihren Kernen eine Aktivitätserhöhung erkennen, die sich nach 24 Stdn. noch verstärkt (Abb. 1 *).

Lokale Aktivitäts-Konzentrierungen sind in einigen Gallengängen zu finden. Mit der Erhöhung der Radiopromethium-Konzentrierung in der Leber nach 7 Tagen nimmt auch die Aktivitätsspeicherung in den Leberzellkernen zu. Lokale Aktivitäts-Konzentrierungen findet man vor allem an den Wandungen der Vena interlobularis (Abb. 2). Sieben Tage später, also 14 Tage nach der Injektion, nimmt die Aktivität bis zum Versuchsende hin ab. Die Verminderung des Radionuklids beschränkt sich vornehmlich auf die in den Leberzellkernen abgelagerte Aktivität. Wie nach i.v. Injektion findet auch nach i.p. Applikation eine deutliche Speicherung von Radiopromethium in der Leber statt. Neben einer mittelmäßigen homogenen Aktivitätsablagerung scheinen sich nach 30 Min. die Radiopromethium-Konzentrationen in den Kupfferschen Sternzellen und den Leberzellkernen zu verstärken. Am Leberand sind einzelne lokale Aktivitäts-Konzentrierungen sichtbar. Nach 6 und 24 Stdn. gleicht die Ablagerung des Radionuklids weitgehend derjenigen nach i.v. Injektion bis auf das Einwandern starker Randkonzentrierungen, besonders nach 24 Stdn. (Abb. 3). Nach 7 Tagen ist wie nach i.v. Applikation eine Erhöhung der Speicherung festzustellen, während die Randkonzentrierungen abnehmen (Abb. 4). Vierzehn und 30 Tage nach der i.p. Injektion zeigen sich keine wesentlichen Veränderungen in der Leber gegenüber denen nach i.v. Applikation.

In der Milz wird eine starke Ablagerung von ^{147}Pm schon 30 Min. nach der i.v. Injektion in der roten Pulpa sichtbar. Außer in Kapsel und Balken finden wir das Radionuklid besonders in den Reticulumzellen wieder. Die weiße Pulpa speichert nur sehr wenig Aktivität, lediglich in ihrer Zentralarterie liegen mitunter einige lokale ^{147}Pm -Konzentrierun-

¹ A. CATSCH, Naturwissenschaften 43, 242 [1956].

* Abbn. 1, 2, 4–13 und 15 s. Tafel S. 574 a, b.

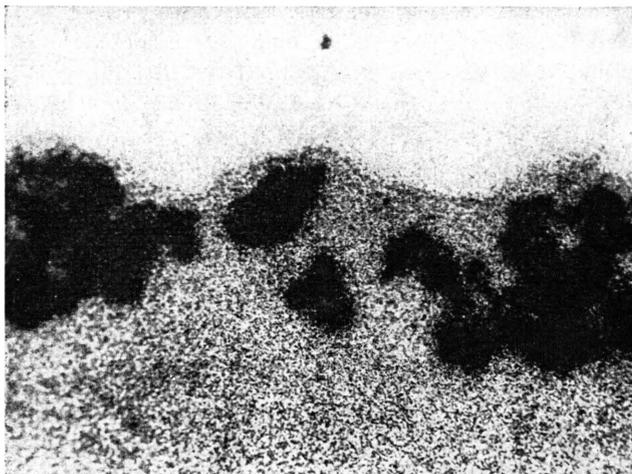


Abb. 3. Leber 24 Stdn. nach i.p. Injektion von $^{147}\text{PmCl}_3$ (gefärbt). Vergr. 78-fach.

gen. In der Art der Ablagerung sind nach 6 und 24 Stdn., abgesehen von einer geringen Abnahme der Gesamtaktivität, keine Unterschiede zu beobachten. In der folgenden Versuchszeit nimmt die Radiopromethium-Konzentration in der Milz weiter ab. Nach 30 Tagen finden sich nur noch kleine lokale ^{147}Pm -Konzentrierungen an den Milzsinus. Dreißig Min. nach i.p. Injektion ist nur eine mäßige diffuse Aktivitätsverteilung in der roten Pulpa zu beobachten. Starke Aktivitätskonzentrierungen liegen jedoch adsorptiv an der Milzkapsel und scheinen bereits nach 24 Stdn. in die Milzbalken und die rote Pulpa einzuwandern. Die übrige Aktivitätsverteilung in der Milz entspricht im großen und ganzen der nach i.v. Applikation. Die an der Organoberfläche liegenden ^{147}Pm -Depots lockern sich nach 14 Tagen allmählich auf und sind nach 30 Tagen völlig aufgelöst.

Beim Pankreas ist nach i.v. Applikation anfänglich eine diffuse Aktivitätsablagerung über das gesamte Gewebe zu beobachten. Im Laufe der Versuchszeit läßt das exokrine und endokrine Pankreasgewebe eine unterschiedliche Affinität für Radiopromethium erkennen. Nach 6 und 24 Stdn. kann man besonders in den Langerhanschen Inseln eine Aktivitätszunahme feststellen. Die Wandungen der Arteriae interlobulares pancreaticae sind zu jenem Zeitpunkt ebenfalls mit dem Radionuklid beladen. Gelegentlich liegen in ihrer Wandung, sowohl in der Media wie in der Adventitia, lokale ^{147}Pm -Konzentrierungen. Nach 7 und 14 Tagen nimmt die Aktivität insgesamt nicht zu, vielmehr ist ein Rückgang des Radionuklids aus dem exokrinen Gewebe bei gleich-

zeitiger geringer Erhöhung in den Langerhanschen Inseln zu beobachten (Abb. 5). Die Kerne des interlobulären Bindegewebes enthalten ebenfalls ^{147}Pm . Dreißig Tage nach der Injektion findet man das Radiopromethium fast nur noch in den Inselzellen und im Bindegewebe der Gefäße. Das Pankreas zeigt nach i.p. Injektion von $^{147}\text{PmCl}_3$ zu allen Versuchszeiten, unabhängig vom prozentualen ^{147}Pm -Anteil im Organ, im wesentlichen den gleichen Speicherungsmodus wie nach i.v. Applikation, abgesehen von den hier wiederum vorliegenden Randkonzentrierungen. Diese werden bereits nach 7 und 14 Tagen schwächer, sind jedoch nach 30 Tagen immer noch nachzuweisen.

Der Dünndarm speichert nach i.v. Injektion relativ wenig ^{147}Pm . Nach anfänglicher homogener Speicherung im ganzen Darmquerschnitt findet eine geringfügige Anreicherung in der Lamina propria statt. Zum Versuchsende hin nimmt die Promethium-Aktivität langsam ab, so daß nach 30 Tagen keinerlei Aktivität mehr nachgewiesen werden konnte. Im Dünndarmlumen sind nach 6 Stdn. gelegentlich Aktivitäts-Konzentrierungen in Schleimzellen zu beobachten. Die Muscularis mucosae sowie die Lamina propria der Zotten erfahren nach 24 Stdn. eine geringe Erhöhung der Ablagerung, welche sich 7 Tage nach der Injektion besonders im retikulären Bindegewebe der Zotten verstärkt. Die anfänglich schwache Speicherung des Radionuklids im Duodenum nach i.p. Injektion erfährt im Laufe der Zeit deutliche Änderungen. Die schon nach 30 Min. und 6 Stdn. besonders an der Serosa des Darmes beobachteten massiven Aktivitäts-Konzentrierungen verlagern sich zwischen 1 und 7 Tagen und führen zu einer ^{147}Pm -Erhöhung in der Muscularis mucosae und im Stroma der Zottenspitzen. Nach 14 Tagen erkennt man starke Konzentrierungen an der Serosa und eine mittelmäßige Ablagerung über dem gesamten Schnitt. Im retikulären Bindegewebe der Zotten treten teilweise starke Aktivitäts-Konzentrierungen auf (Abb. 6). Nach 30 Tagen sind im Duodenum nur noch geringe Aktivitätsmengen nachzuweisen.

In der Niere wird der weitaus größte Teil der Aktivität in der Rinde abgelagert. 30 Min. nach der i.v. Injektion findet man neben einer schwachen homogenen Ablagerung von ^{147}Pm lokale Aktivitäts-Konzentrierungen vor allem in den Columnae renales, in den Aa. interlobulares und z. T. in den Vasa afferentia. Einige Glomerula enthalten eben-

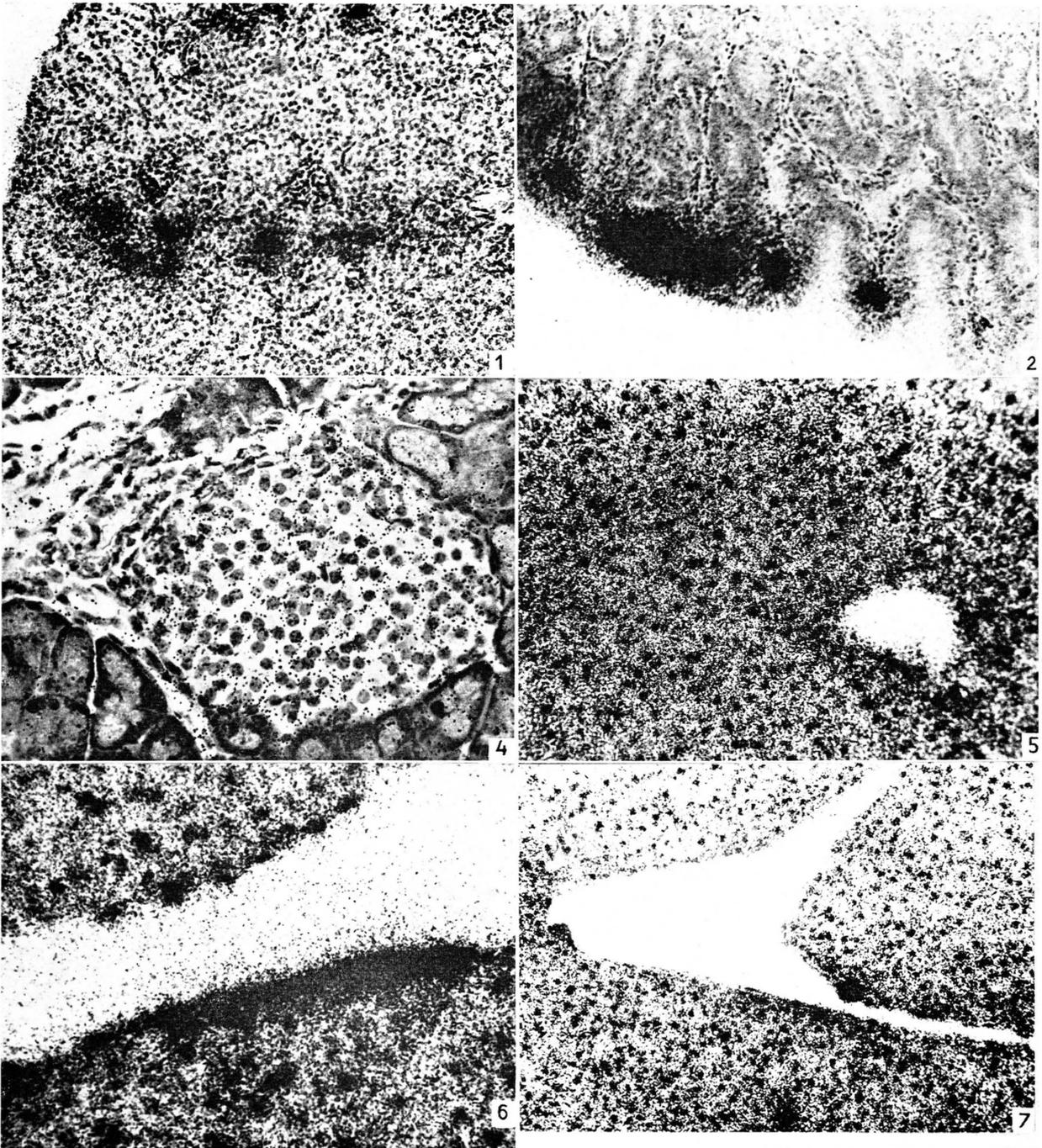


Abb. 1. Leber 24 Stdn. nach i.v. Injektion von $^{147}\text{PmCl}_3$ (gefärbt). Vergr. 310-fach.

Abb. 2. Leber 7 Tage nach i.v. Injektion von $^{147}\text{PmCl}_3$ (gefärbt). Vergr. 620-fach.

Abb. 4. Leber 7 Tage nach i.p. Injektion von $^{147}\text{PmCl}_3$ (gefärbt). Vergr. 155-fach.

Abb. 5. Langerhansche Insel 24 Stdn. nach i.v. Injektion von $^{147}\text{PmCl}_3$ (gefärbt). Vergr. 310-fach.

Abb. 6. Duodenalzotten 14 Tage nach i.p. Injektion von $^{147}\text{PmCl}_3$ (gefärbt). Vergr. 155-fach.

Abb. 7. Niere 6 Stdn. nach i.p. Injektion von $^{147}\text{PmCl}_3$ (gefärbt). Vergr. 155-fach.

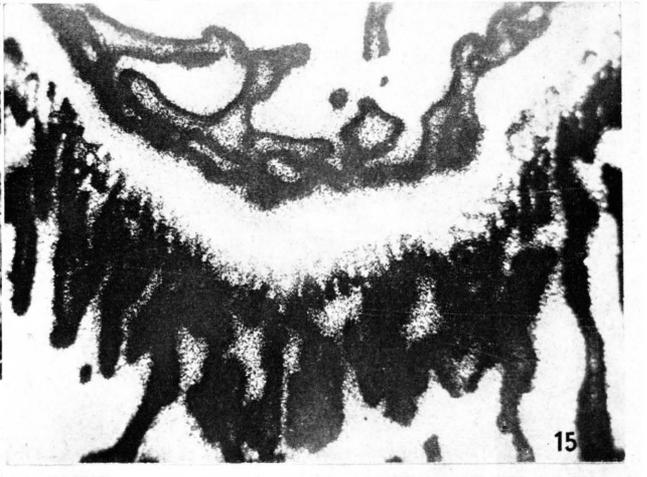
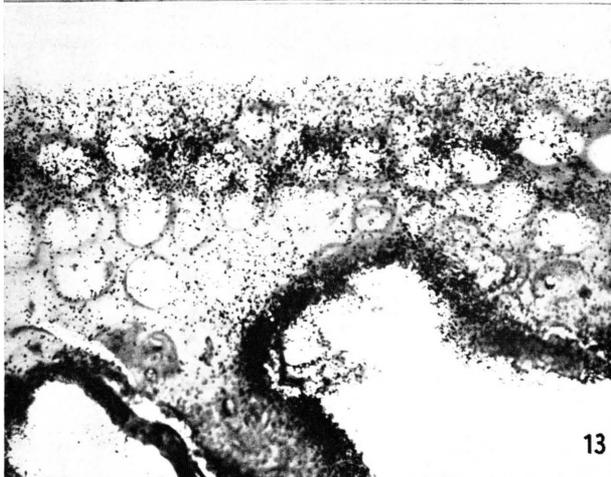
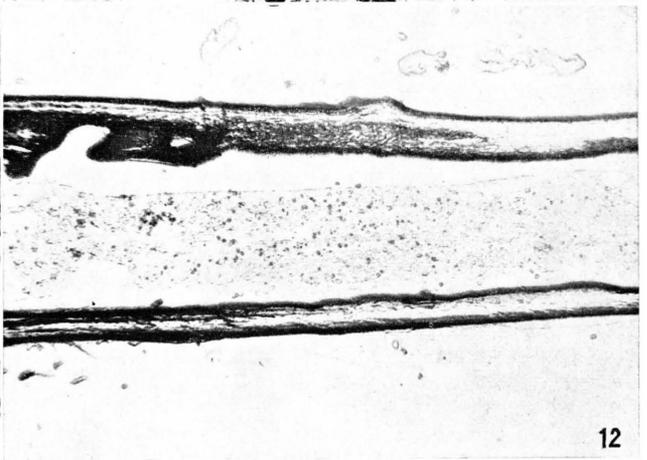
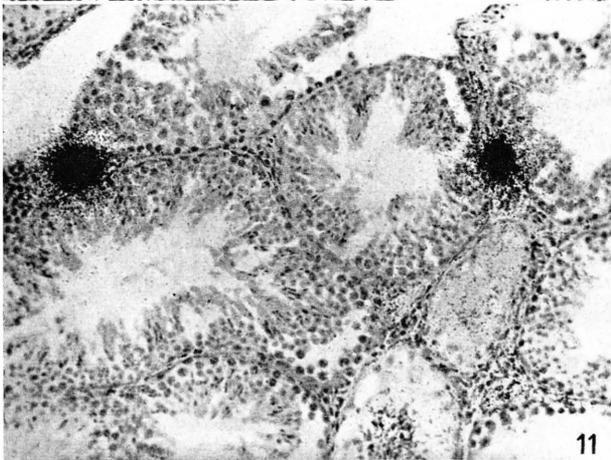
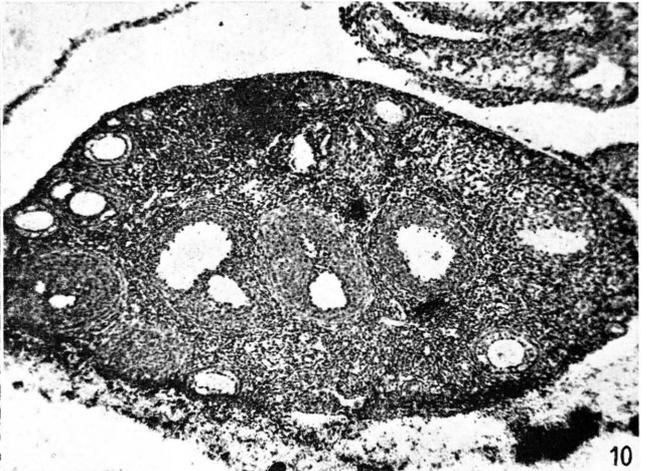
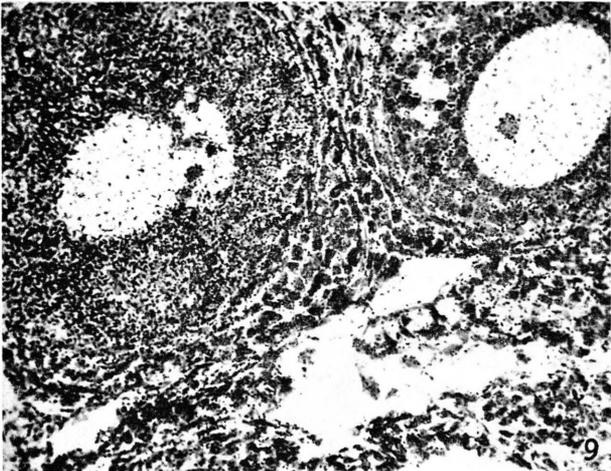


Abb. 9. Ovarium 24 Stdn. nach i.v. Injektion von $^{147}\text{PmCl}_3$ (gefärbt). Vergr. 310-fach.

Abb. 10. Ovarium 14 Tage nach i.p. Injektion von $^{147}\text{PmCl}_3$ (gefärbt). Vergr. 78-fach.

Abb. 11. Hoden 24 Stdn. nach i.v. Injektion von $^{147}\text{PmCl}_3$ (gefärbt). Vergr. 155-fach.

Abb. 12. Femur (Diaphyse) 24 Stdn. nach i.v. Injektion von $^{147}\text{PmCl}_3$ (gefärbt). Vergr. 23-fach.

Abb. 13. Gelenknorpel der Epiphyse des Femurs 30 Min. nach i.v. Injektion von $^{147}\text{PmCl}_3$ (gefärbt). Vergr. 163-fach.

Abb. 15. Femur (Epiphysenfuge) 24 Stdn. nach i.p. Injektion von $^{147}\text{PmCl}_3$ (ungefärbt). Vergr. 78-fach.

falls lokale ^{147}Pm -Konzentrierungen, die sich am Gefäßpol, in den Glomerulumkapillaren oder an der Bowman'schen Kapsel befinden. Die Hauptstücke lassen nur eine homogene Anreicherung erkennen. Nach 6 Stdn. beschränkt sich die homogene Ablagerung des Radionuklids vorwiegend auf die in der Rinde liegenden Glomerula und ableitenden Harngänge, während nach 24 Stdn. in den Haupt- und Mittelstücken, besonders an der Mark-Rindengrenze, stärkere Aktivitätsablagerungen zu verzeichnen sind. Die 7 Tage post injectionem gewonnenen Präparate sind durch eine Abnahme der Aktivität im Nierengewebe und durch eine ^{147}Pm -Speicherung im Nierenbeckenepithel gekennzeichnet. Eine weitere Verminderung der Radiopromethium-Ablagerung ist gegen Ende des Versuches in der Niere zu beobachten. Dreißig Min. nach der i.p. Injektion erfolgt neben den Aktivitäts-Konzentrierungen an der Nierenkapsel eine schwache homogene Speicherung des Radionuklids in der Rinde. Deutlich erhöht sich die Ablagerung nach 6 Stdn., und zwar in Form von lokalen Aktivitäts-Konzentrierungen in den Arteriolen, einigen Glomerula und den Arteriae interlobulares (Abb. 7). Eine mäßige homogene Radiopromethium-Ablagerung ist in der gesamten Rinden- und Marksubstanz zu erkennen, wobei eine erhöhte Speicherung im Außenstreifen des Nierenmarks zu beobachten ist. Der Ductus papillaris zeigt eine homogene Aktivitätsablagerung mit einzelnen lokalen Aktivitäts-Konzentrierungen. Nach 24 Stdn. ist, wie nach i.v. Injektion, die Mark-Rindengrenze deutlich durch die unterschiedliche Aktivitätsspeicherung im mikroautoradiographischen Bild abgesetzt (Abb.

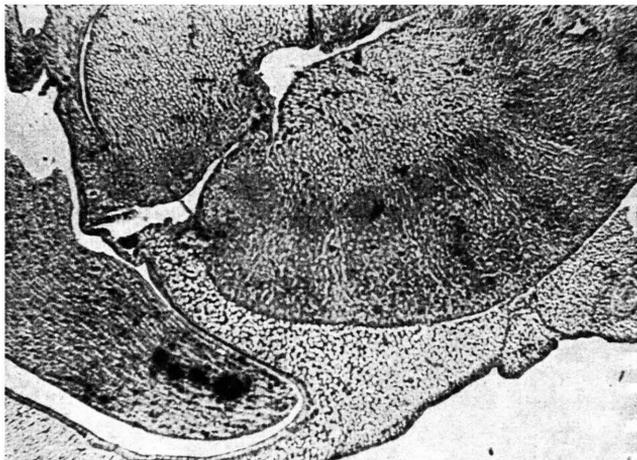


Abb. 8. Niere 24 Stdn. nach i.p. Injektion von $^{147}\text{PmCl}_3$ (ungefärbt). Vergr. 23-fach.

8). Nach 7 Tagen ist auch hier eine merkliche Abnahme der Aktivität zu beobachten.

In den Ovarien wird bereits 30 Min. nach der i.v. Injektion im Epithel der Tertiärfollikel eine starke Speicherung des Radionuklids sichtbar. Primär- und Sekundärfollikel zeigen eine etwas schwächere Ablagerung. Eine weitere Erhöhung von Radiopromethium findet man 24 Stdn. nach der Applikation besonders in noch jungen Tertiärfollikeln. Außerdem tritt eine Anreicherung in den Zellen des Corpus luteum auf. Die Oozyte mit Nucleus erfährt eine schwache Aktivitätsaufnahme, die im Nucleolus etwas erhöht zu sein scheint (Abb. 9). 30 Min. nach i.p. Applikation findet eine mäßige homogene Ablagerung von Promethium in der Rinde des Ovariums statt, die zum Mark hin etwas abnimmt. Das Follikel-epithel speichert nur sehr wenig Aktivität. Nach 7 Tagen erfahren Sekundär- und Tertiärfollikel eine geringe Erhöhung von ^{147}Pm . Lokale Konzentrierungen des Radionuklids befinden sich in einigen im Stroma ovarii liegenden Gefäßen. Dieser Befund gilt auch für Gefäße des Ovariums. Die Gelbkörper, insbesondere die jüngeren, lassen eine Erhöhung von Radiopromethium erkennen, und auch einige atretische Follikel zeigen Aktivitäts-Konzentrierungen. Sogar noch 14 und 30 Tage nach der Injektion sind lokale Konzentrierungen in der Rinden- und Marksubstanz erkennbar (Abb. 10). Weitere Ergebnisse hierzu werden ausführlich in einer anderen Publikation mitgeteilt. Im Hoden findet vorwiegend im interstitiellen Bindegewebe eine Speicherung von ^{147}Pm statt, welche schon nach 6 Stdn., aber auch noch nach 30 Tagen zu erkennen ist. Eine homogene Ablagerung im interstitiellen Bindegewebe der Hodenkanälchen sowie in den Gefäßwandungen wird bereits 6 Stdn. nach der Injektion sichtbar, während 18 Stdn. später in den genannten Geweben und speziell in den Leydig'schen Zwischenzellen einzelne lokale Aktivitäts-Konzentrierungen auftreten (Abb. 11). Im Keimepithel der Hodenkanälchen sind nur Spuren von ^{147}Pm zu finden. Die im Rete testis liegenden Spermien speichern nur gering Radiopromethium. Die Aktivitätsspeicherung nach i.p. Injektion im Hoden verläuft bis auf die schon bei den anderen Organen erwähnten hohen Randkonzentrierungen an der Kapselaußenfläche ähnlich der nach i.v. Applikation.

Die Lunge erfährt nach i.v. Injektion eine relativ geringe ^{147}Pm -Ablagerung. So kann man nach 30 Min. eine schwache Anreicherung in den Wan-

dungen der Bronchien und Bronchuli sowie in den Alveolarwandungen beobachten; in den Gefäßen treten gelegentlich sehr starke Aktivitäts-Konzentrierungen auf. Im Interstitium, im Lungenparenchym und in den pulmonalen Lymphknötchen erkennt man 6 Stdn. nach dem Versuchsbeginn eine mäßige ^{147}Pm -Speicherung und gelegentlich schwache lokale Aktivitätsanhäufungen. In den Alveolarwandungen werden nur Spuren von homogen verteiltem ^{147}Pm sichtbar. Der Trachealknorpel speichert sehr stark Radiopromethium. Eine Zunahme der homogenen Aktivitätsanreicherung im Interstitium und im Parenchym der Lunge findet man in den Präparaten, die 24 Stdn. nach der Injektion erhalten wurden. Sieben, 14 und 30 Tage nach i.v. Applikation nimmt der Radionuklidgehalt im Lungengewebe fortlaufend ab. Nach i.p. Injektion von Radiopromethium kommt es, wie bereits für die i.v. Injektion beschrieben, in Pleuranähe ebenfalls zu einer schwachen homogenen ^{147}Pm -Speicherung in der Lunge und zu vereinzelten schwachen lokalen Aktivitäts-Konzentrierungen. Die Radiopromethium-Speicherung nimmt im allgemeinen nach 6 und 24 Stdn., wie auch nach i.v. Injektion zu beobachten war, zu und gegen Versuchsende hin wieder ab.

Kontaktautoradiographien von Femurschnitten lassen bereits nach 30 Min. und 6 Std. eine sehr starke Ablagerung von Radiopromethium erkennen. Die Mikroautoradiographien (30 Min. und 24 Stdn.)

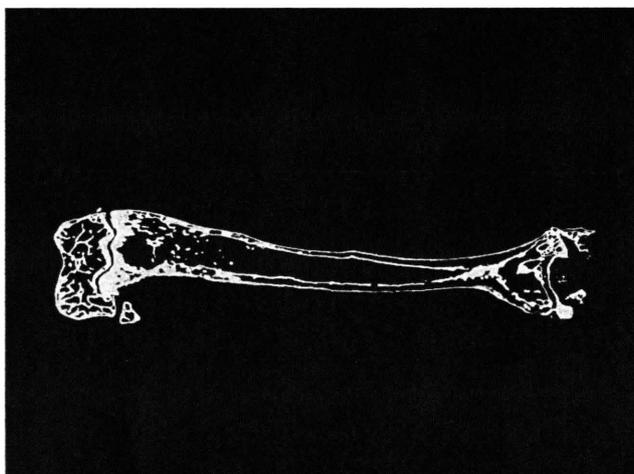


Abb. 14. Femur 24 Stdn. nach i.v. Injektion von $^{147}\text{PmCl}_3$ (ungefärbt). Vergr. 4,4-fach.

zeigen nach i.v. Injektion eine deutliche Speicherung des Radionuklids im Bereich der Diaphysen, speziell im osteoblastischen Gewebe des Perichondriums, in den Haverschen Kanälen, im auskleidenden Gewebe des Markraumes und an den Balkenoberflächen (Abb. 12). Auch in der proximalen Epiphyse erfolgt eine sehr starke Aktivitätsablagerung. Die im Knochenmark liegenden lokalen Radiopromethium-Konzentrierungen sind wahrscheinlich den Megakaryocyten zuzuordnen. Fast frei von Aktivität bleibt die distale Epiphysenfuge, während die Knochenbälkchen eine sehr starke ^{147}Pm -Anreicherung erfahren. Der verkalkende Streifen des Gelenkknorpels speichert schon nach 30 Min. vorwiegend in der Interzellulärsubstanz Radiopromethium (Abb. 13). Eine Übersicht der Ablagerung des Radionuklids läßt die ungefärbte Femurschnitt-Autoradiographie deutlich erkennen (Abb. 14). Kontaktautoradiographien 7 und 30 Tage nach der i.v. Applikation bestätigen eine anhaltende Speicherung von ^{147}Pm im Femur. Nach i.p. Injektion erhalten wir in den Femurschnitten die gleiche Ablagerung wie nach i.v. Applikation, d. h. selektive Speicherung des Radionuklids in der organischen Knochenmatrix und z. T. im Knochenmark, während der Wachstumsknorpel der Epiphysenfuge fast frei von Aktivität bleibt (Abb. 15).

Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen wie auch die Arbeiten von MOSKALEV¹⁰, KAWIN⁷, DURBIN² und McCLELLAN⁸ zeigen, daß sich nach i.v. Injektion der größte Teil des Radionuklids in der Leber abgelagert. Dies gilt ebenso für die i.p. Injektion. In der Leber findet bevorzugt eine Speicherung der Aktivität in den Kupfferschen Sternzellen und den Leberzellen selbst statt. Die Untersuchungen von MAGNUSSON⁹ über die subzelluläre Verteilung von ^{147}Pm in der Rattenleber stimmen in der ersten Zeit des Versuchsverlaufes mit unseren mikroautoradiographischen Ergebnissen überein. Nach einer anfänglich mehr oder weniger homogenen Ablagerung von Radiopromethium in den Leberzellen erfolgt im weiteren Verlauf des Versuchs eine erhöhte Speicherung in den Leberzellkernen. Die ungleichmäßige Verteilung der Aktivität auf die Leberzellen wie auch

² P. W. DURBIN, *Hlth. Phys.* **8**, 665 [1962].

¹⁰ Yu. J. MOSKALEV, *Med. Radiol. [Moskau]* **6**, 73 [1959].

⁷ B. KAWIN, *Experientia [Basel]* **14**, 373 [1958].

⁸ R. O. McCLELLAN, US-AEC-HW-76000 (1962).

⁹ G. MAGNUSSON, *Acta pharmac. int. [Copenhagen]* **1963**, 20, Suppl. 2.

auf die Kupfferschen Sternzellen hängt möglicherweise mit ihren unterschiedlichen physiologischen Funktionszuständen zusammen. Nach i.p. Applikation ist die Aufnahme der Aktivität in die Leber noch besonders durch eine starke Einwanderung der adsorptiv an der Oberfläche gebundenen Aktivität gekennzeichnet. Im Laufe der Versuchszeit verläßt ein Teil des Promethiums wahrscheinlich über die Galle die Leber und wird über den Kot ausgeschieden. MAGNUSSON⁹ erhielt nach i.v. Applikation von $^{147}\text{PmCl}_3$ bei Ratten nach 20 Min. ein Aktivitätsmaximum in der Gallensekretion von 0,19% der injizierten Dosis, welches jedoch schon nach Stdn. auf 0,01% absinkt.

Die Milz läßt nach i.v. wie nach i.p. Injektion in den Maschen des Reticulums sowie in den Sinus der roten Pulpa eine starke Ablagerung von Radiopromethium erkennen, die fast kaum auf die weiße Pulpa übergreift. EWALDSON⁴ stellte ebenfalls fest, daß sich ^{147}Pm vornehmlich in der roten Pulpa konzentriert. Evtl. wirkt bei der Milz das aus Reticulumzellen gebildete Netz für das Radionuklid als physiologischer Filter. Die Promethium-Konzentrierungen der Organoberfläche scheinen nach i.p. Applikation im Laufe der Versuchszeit z. T. über die Milzbalken in die rote Pulpa einzuwandern.

Im Pankreas findet nach i.v. wie nach i.p. Injektion von Promethium eine bevorzugte Speicherung in den LANGERHANSschen Inseln statt. Nach i.p. Applikation sind die Duodenalschlinge und das Pankreas adsorptiv stark mit Aktivität beladen, die z. T. in das peripher gelegene Drüsengewebe Eingang findet. Obwohl zu den verschiedenen Zeitpunkten prozentual relativ wenig ^{147}Pm im Pankreasgewebe gefunden wird⁶ und die stärkste Ablagerung außerdem in den Inselzellen liegt, kann auch eine Ausscheidung über das exokrine Pankreasgewebe angenommen werden.

Das im Dünndarmlumen gefundene Radiopromethium kann einerseits vom Gallensaft, vom exokrinen Anteil des Pankreas oder auch von der Magensekretion⁹ herrühren, andererseits ist durch eine verstärkte Ablagerung im reticulären Bindegewebe der Zotten und z. T. des Zottenspitzenepithels, besonders nach i.p. Injektion zu beobachten, eine Ausscheidung über abgestoßene Epithelzellen gegeben.

MOSKALEV¹⁰ berichtet, daß 16 Tage nach i.v. Injektion von Radiopromethium bei Ratten die Ausscheidung über Harn und Kot 59,85% der injizierten

Dosis beträgt, wobei der größte Teil über den Kot ausgeschieden werden soll.

In der Niere findet sich nach i.v. wie nach i.p. Injektion der Hauptanteil des Radiopromethiums in der Rinde, und zwar anfangs auf die Columnae renales beschränkt und später auf die ableitenden Harnkanäle übergreifend. In den Überleitungs- und Mittelstücken an der Markrindengrenze wird eine besonders starke homogene Anreicherung sichtbar, die auf eine verstärkte Rückresorption von ^{147}Pm in diesem Teil des Harnableitenden Kanälchensystems deutet. Nach beiden Injektionsarten ist in den Hauptstücken, im Nierenbeckenepithel wie im Lumen des Harnleiters Aktivität nachzuweisen. Die Ausscheidung über den Harn ist relativ gering. Für die i.v. Injektion beträgt sie nach MOSKALEV¹⁰ für Ratten innerhalb von 6 Tagen 4,02% und liegt nach MAGNUSSON⁹ schon nach den ersten 3 Stdn. bei 0,5% der injizierten Dosis. Nach i.p. Injektion beträgt nach GENSICKE⁶ die Ausscheidung über den Harn innerhalb von 2 Tagen etwa 4% der injizierten Dosis. Im Laufe der Versuchszeit verringert sich die ^{147}Pm -Exkretion über den Harn. Die äußeren Konzentrierungen des Radionuklids an der Nierenkapsel verlagern sich schließlich in die Rinde.

Die Gonaden, insbesondere die Ovarien, zeigen ebenfalls nach i.v. und i.p. Injektion eine beträchtliche Aktivitätsaufnahme. Im Hoden wird ^{147}Pm vorwiegend im interstitiellen Bindegewebe, besonders in den Kapillaren und in den LEYDIGschen Zwischenzellen, abgelagert, während im Ovarium das Nuklid vor allem von dem physiologisch stark aktiven Follikelepithel der Tertiärfollikel gespeichert wird. Nach 24 Stdn. findet außerdem eine schwache homogene Anreicherung im Stroma ovarii statt, während im Corpus luteum eine deutliche Konzentrierung von ^{147}Pm wahrnehmbar ist. EWALDSON⁴ beschreibt für ^{147}Pm eine bevorzugte Speicherung in den Follikeln. Das Ovarium läßt nach i.p. Applikation eine etwas abweichende Aufnahme der Aktivität erkennen. Im umkleidenden Peritonealepithel des Ovars befinden sich sehr starke ^{147}Pm -Ablagerungen. Von diesen Depots am Rande des Ovars wandert ein Teil in die Rinde ein, während gleichzeitig in den Gefäßen des Stroma ovarii lokale Aktivitäts-Konzentrierungen, z. T. auch in einigen atretischen Follikeln, festzustellen sind. Erst später erfahren die Sekundär- und

⁴ B. EWALDSON u. G. MAGNUSSON, Acta radiol. Ther. Phys. Biol. 2, 65 [1964].

Tertiärfollikel sowie die Gelbkörper, insbesondere die jüngeren, eine gewisse Aktivitätsanreicherung.

In die Lunge findet Radiopromethium nach i.v. wie nach i.p. Injektion vor allem von den Gefäßen her Eingang und wird z. T. in den Kapillaren, wahrscheinlich als kolloidale Fraktion, abgefangen. Dadurch treten mitunter starke lokale Aktivitäts-Konzentrierungen in der Lunge auf. Ferner können möglicherweise mit Aktivität beladene Zellen auch in das Lungengewebe einwandern.

Innerhalb der ersten Zeit nach i.v. wie nach i.p. Applikation gelangt ein bedeutender Teil des Radionuklids über den Blutkreislauf in die Knochen und wird hier vor allem im osteoblastischen Gewebe des Perichondriums und in dem den Markraum auskleidenden Gewebe gespeichert. Die Trabekeloberflächen im Bereich der Diaphysen und Epiphysen sind stark mit ^{147}Pm beladen, während der Wachstumsknorpel der Epiphysenfuge frei von Aktivität bleibt. Vergleicht man die histo-autoradiographischen Ergebnisse nach i.v. und i.p. Applikation auf Grund der Schwärzungsintensität mit anderen Litera-

turergebnissen, so können diese bestätigt werden. Die bei den Autoren gefundene relativ hohe Streuung der Werte nach i.p. Injektion von Promethium und sonstigen Seltenen Erden liegt, wie auch aus den vorliegenden Ergebnissen zu ersehen ist, in der unterschiedlichen adsorptiven Ablagerung des ^{147}Pm an den Organoberflächen^{3, 6, 10}. Beim Vergleich mit der Mikroverteilung nach Inhalation von Radiopromethium ist festzustellen, daß unabhängig von der zeitlichen Verteilung in der Leber eine mehr oder weniger schwache homogene Speicherung vorherrscht und im Femur eine ähnliche Mikroverteilung wie nach i.v. und i.p. Applikation zu beobachten ist⁵. Obwohl sich nach intravenöser und intraperitonealer Applikation Unterschiede in der prozentualen Verteilung und z. T. auch in der Mikroablagerung des Radionuklids in den verschiedenen Organen ergeben⁶, führen die Ergebnisse zu einem gemeinsamen Endresultat, d. h. Einbau der Aktivität in die Leber und dann selektive Speicherung im Knochen.

³ P. W. DURBIN, M. H. WILLIAMS, M. GEE, R. R. NEWMAN u. J. G. HAMILTON, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **91**, 78 [1956].