Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 5 (1949)

Heft: 5-6: Introduction à l'étude d'isotopes utilisés en biologie, clinique et thérapeutique : travaux édités par la Commission des Isotopes de l'Académie Suisse des Sciences Médicales = Einführung in die Anwendung der Isotopentechnik in Biologie, Klinik und Therapie : Veröffentlichungen der Isotopenkommission der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Artikel: Zur medizinisch-therapeutischen Verwendung der künstlichen Radioaktivität

Autor: Müller, J.H.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-309191

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 16.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D. K. 615.849.[9]

Aus der Radiologischen Abteilung (Leiter: Prof. Dr. *J. H. Müller*) der Universitäts-Frauenklinik Zürich (Direktor: Prof. Dr. *E. Anderes*)

Zur medizinisch-therapeutischen Verwendung der künstlichen Radioaktivität

Von **J. H. Müller**, Zürich

I. Einleitung

Seit der Entdeckung der künstlichen Radioaktivität im Jahre 1934 (*Joliot-Curie*) hat die Kernphysik, namentlich die Erforschung der Kernprozesse, welche zur Bildung von künstlichen radioaktiven Isotopen führen, einen gewaltigen Aufschwung erfahren. Dieser setzte insbesondere nach der Erfindung des *Cyclotrons* (*Lawrence*) ein. Dank diesem großen technischen Fortschritt gelang es, die Kernprozesse auch in quantitativer Hinsicht derart zu beherrschen, daß die Verwendung künstlicher radioaktiver Isotope für biologische und medizinische, besonders auch für *therapeutische* Zwecke, möglich wurde. Der Beginn dieser Arbeitsrichtung liegt schon 15 Jahre zurück. Seither ist, vermöge der Realisierung der Uranspaltung durch Kettenreaktion, die Ausnützung der Atomenergie eine praktisch außerordentlich vielversprechende Tatsache geworden. Ein Vorteil in medizinischer Hinsicht ist die nun gegebene Möglichkeit, künstliche radioaktive Isotope, auch solche mit langer Halbwertzeit, in großen Mengen aus der Atomenergiemaschine oder «Atombatterie» (*atomic pile*) zu gewinnen, wo sie gleichsam als Nebenprodukte entstehen.

Abgesehen von dieser praktisch wichtigen Frage der Herstellung künstlicher radioaktiver Substanzen, ist die kernphysikalische Forschungsarbeit, welche die radioaktiven Zerfallskonstanten, die Energiespektren der von den verschiedenen künstlichen radioaktiven Isotopen emittierten Strahlungen usw., ermittelt, auch für die Medizin von grundsätzlicher Bedeutung, zumal diese Forschung die unentbehrliche Grundlage für die medizinische Dosimetrie solcher Isotope bildet. Der Verfasser hat in einer früheren Arbeit (l. c. [17]) eine Übersicht gegeben über die wichtigsten allgemeinen und speziellen Gesichtspunkte, welche hierfür zu berücksichtigen sind. Einiges davon sei im folgenden in Erinnerung gebracht:

Die praktischen *Meßverfahren* bei medizinischer Verwendung künstlicher radioaktiver Isotope beruhen auf der Benützung des *Zählrohres* nach Geiger-Müller, der *Ionisationskammer* und des *autoradiographischen Verfahrens*.

Die *quantitative* Messung der Radioaktivität eines bestimmten Präparates ist erst möglich, wenn die radioaktiven Eigenschaften des zu verwendenden Isotops qualitativ genau erforscht sind. Die Radioaktivitätsmessung in Millicuries[1]) (1 Millicurie entspricht $3{,}72 \times 10^7$ zerfallenden Atomkernen pro Sekunde) muß zunächst im Sinne einer «absoluten» Messung durchgeführt werden, was in den spezifischen Kompetenzbereich des Kernphysikers gehört.

Für die medizinische Anwendung von künstlichen radioaktiven Isotopen werden dieser kernphysikalischen Absolutmessung bestimmte, gut definierbare und reproduzierbare Standardwerte entnommen und zur *Eichung* von geeigneten Meßsystemen eingesetzt. Auf diese Weise wird es möglich, mittels eines einzigen, wenig Zeit in Anspruch nehmenden Meßganges die Stärke der Radioaktivität eines bestimmten Isotopenpräparates zu ermitteln[2]). Die Zuverlässigkeit der Messung kann noch verbessert werden durch Einschaltung eines *Radiumstandards*, welcher auf die primäre Eichmessung bezogen wird und zugleich eine genaue Einstellung der Eichkonstanten des Meßsystems erlaubt, ähnlich wie dies bei den meisten Röntgendosimetern der Fall ist[3]).

Für die Messung von ausgesprochen langlebigen künstlichen radioaktiven Isotopen, wie z. B. Radiocobalt (Co^{60}), sind neben Bestimmungen in Millicuries auch Absolutmessungen der γ-Strahlung in *r* (Röntgeneinheiten) durchführbar, ähnlich wie dies für die γ-Strahlung des Radiums gemacht wurde. Diese Dosisleistung in *r* kann auch berechnet werden (*Mayneord*, l. c. [17]). Für die strahlentherapeutische Anwendung von Radiocobalt und anderer Isotope mit langer Halbwertzeit nach methodischen Gesichtspunkten, die sich an die klassische Radiumtherapie anlehnen, erscheint es am praktischsten, die γ-Strahlung der verwendeten Präparate mit Bezug auf die «effektive» *Radiumäquivalenz* zu messen. Der Verfasser benützt ein solches Meßverfahren für Applikationen von Radiocobalt in *flüssiger* Form nach einer Originaltechnik, worüber im folgenden noch berichtet wird.

---

[1]) Neuerdings wurde eine andere Einheit, das «*Rutherford*», für die künstliche Radioaktivität vorgeschlagen. Ein «Rutherford» entspricht genau einer Million zerfallender Atomkerne pro Sekunde.

[2]) Geeichte Standardpräparate einer Anzahl von Radioisotopen sind bereits im Handel erhältlich (Tracer Lab., Boston, USA).

[3]) Wir haben selbst dieses Verfahren benützt für die Messung von starken Radiozinkpräparaten (Zn^{63}) mit einem geeigneten Ionisationsmeßgerät (l. c. [17]).

II. Über die Verfahren der therapeutischen Anwendung künstlicher radioaktiver Isotope

Eine detaillierte Darstellung sämtlicher bereits in diesem Gebiete durchgeführten Versuche und der bisher gemachten Erfahrungen würde heute schon eine umfassende monographische Bearbeitung verlangen. Im Sinne der Einladung des Präsidenten der Isotopenkommission wird der Verfasser in der Hauptsache diejenigen Arbeitsrichtungen berücksichtigen, die er selbst seit dem Jahre 1945 zu entwickeln und zu gründen beigetragen hat. Es werden somit vornehmlich schon an anderen Stellen von mir publizierte experimentell-klinische Untersuchungen und Erfahrungen kurz wiedergegeben werden, im Sinne einer Synthese der zwar logisch zusammenhängenden, bisher aber nur Schritt für Schritt gemachten und mitgeteilten Erkenntnisse.

Es sei gleich eingangs betont, daß die medizinisch-therapeutische Anwendung der künstlichen Radioaktivität noch nicht ärztliches Allgemeingut geworden ist. Diese Tatsache ist einerseits bedingt durch die immer noch bestehenden Einschränkungen bezüglich der praktischen Beschaffung von Radioisotopen, ferner durch gewisse Schwierigkeiten, welche an den Arbeitsmethoden liegen, und endlich durch die an allen medizinischen Entwicklungen naturgemäß haftenden Bremsfaktoren. Im heutigen Stande unserer Kenntnisse ist die Therapie mit künstlichen radioaktiven Substanzen noch zum Teil «experimentell». Dessen ungeachtet ist diese Forschungsrichtung unbedingt wichtig. Am Anfang der medizinischen Erschließung aller großen naturwissenschaftlichen Fortschritte gibt es immer eine solche experimentelle Phase, und diese richtig zu lenken, zu deuten und daraus für den kranken Menschen den maximalen Nutzen zu ziehen, wird stets die vornehmste Pflicht des forschenden Arztes sein.

Die *Therapie* mit künstlichen radioaktiven Isotopen bezweckt nur in bestimmten Fällen die Auslösung eines *diffusen*, den gesamten Organismus erfassenden, radio-biologischen Effektes. Eine solche eminent diffuse Strahleneinwirkung kann am besten durch die Verabreichung von Radionatrium (Na^{24}) realisiert werden, das sich gleichmäßig in allen Körperflüssigkeiten verteilt. Der somit erzielte therapeutische Effekt ist im Prinzip derselbe wie derjenige mit der sogenannten Ganzbestrahlung mit Röntgenstrahlen. Prinzipiell ähnlich ist auch der mit Radiophosphor (P^{32}) erzielte Effekt, obschon damit beschränkte relative Anreicherungen[1]), z. B. in rasch proliferierenden, unreiferen cytologischen Bestandteilen, namentlich des hämopoetischen Systemes, erfolgen. Behandlungen mit

[1]) Das Isotop P^{32} kann deshalb auch zu den auf *metabolischem Wege lokalisierbaren* Radioisotopen gezählt werden (siehe folgenden Abschnitt 1).

Radionatrium und vorzugsweise mit Radiophosphor haben sich deshalb auch besonders bei den Polyglobulien, den chronischen Leukosen und bei generalisierten Lymphosarkomatosen als wirksam erwiesen. Ich habe selbst in einem Fall von *Polycythaemia vera* (Pat. von Dr. *G. de Meyer*, Zürich) und bei einem Fall von *chronischer lymphatischer Leukose* (Med. Abt. des Kantonsspitals Chur, Chefarzt P.-D. Dr. *N. Markoff*) mit Radiophosphor (P^{32}) ein gutes therapeutisches Resultat erzielen können. Diese 52 bzw. 60jährigen Patienten erhielten die P^{32}-Behandlung seit Juli 1949. Die bisherigen bemerkenswerten Remissionen (nach vorausgegangener jahrelanger Röntgentherapie und Verabreichung von Phenylhydrazin bzw. Urethan) wurden durch 9 bzw. 7 Millicuries P^{32} erzielt. Diese P^{32}-Dosen wurden, auf mehrere Wochen verteilt, intravenös appliziert. Dagegen blieben zwei Fälle von generalisierter *Reticulose* unbeeinflußt nach P^{32}. (Mitteilung an der wissenschaftlichen Sitzung der Schweiz. Nationalliga für Krebsbekämpfung, Genf 1949.)

In den meisten Fällen wird aber die Voraussetzung für einen wirksamen therapeutischen Effekt in einer möglichst eng umschriebenen *Lokalisierung* der Bestrahlung auf die erkrankten Gewebe und Organe beruhen; diese Notwendigkeit stellt das eigentliche Kernproblem für die Nutzbarmachung der künstlichen Radioaktivität zu Behandlungszwecken dar.

Zur Erschließung dieses Zieles sind drei Hauptverfahren prinzipiell geeignet, nämlich:

1. die Lokalisierung auf metabolischem Wege,
2. die Lokalisierung auf chemisch-molekularmechanischer Grundlage und
3. die Lokalisierung auf technisch-mechanische Weise.

1. Lokalisierung der Radioisotope auf metabolischem Wege

Dieses erste Hauptprinzip besteht darin, daß das künstliche radioaktive Isotop in einer chemisch *löslichen* Form dem Organismus direkt einverleibt wird, auf enteralem oder parenteralem Wege. Das auf diese Weise applizierte Isotop wird eine, für ein bestimmtes Element jeweils charakteristische, mehr oder weniger stark ausgeprägte *Anreicherungstendenz* in verschiedenen Geweben oder Organen aufweisen, je nach den speziellen biologischen Affinitäten des betreffenden Elementes. Bereits praktisch bedeutsame Ergebnisse therapeutischer Anwendungen dieser Art liegen vor, namentlich was Radiophosphor und insbesondere Radiojod betrifft, auch einige andere Elemente. Leider erfährt diese Anwendungsmöglichkeit der künstlichen Radioaktivität, welche vom *elementaren* Stoffwechsel abhängt, allzu große Einschränkungen, weil nur spär-

liche Elemente eine quantitativ stark ins Gewicht fallende selektive Fixation in bestimmten Geweben erfahren (wie z. B. das Radiojod, welches von der Schilddrüse mehrere hundert Male stärker aufgenommen wird als von anderen Geweben), und weil die überwiegende Mehrzahl der malignen Geschwülste, infolge der Entdifferenzierung ihrer cytologischen Bestandteile, die biologischen Eigenschaften ihres Mutterbodens teilweise oder ganz verlieren und deshalb dieser Therapieform nicht mehr zugänglich sind.

Diese Tatsache geht besonders deutlich aus den seit 1942 mit Radiojod gemachten Erfahrungen hervor (*Hamilton* und *Lawrence* [6], *Hertz* und *Roberts* [7], *Chapman* und *Evans* [2], *Keston* et al. [10], *Frantz* et al. [4], *Seidlin*, *Marinelli* und *Oshry* [26], *Williams* et al. [30], *Werner*, *Quimby* und *Schmidt* [29], *Marinelli* et al. [13] u. a. m.). Diese Arbeiten zeigen, daß sehr befriedigende therapeutische Resultate bei den *Hyperthyreosen* erzielt werden, so daß einige Autoren (z. B. *Williams*) das Radiojod den anderen Mitteln von der Gruppe der Thioharnstoffe als überlegen betrachten. Wir konnten selbst, bei einem schweren Fall von großer *Struma basedowificata*, mit zusätzlicher *Strumitis subacuta*, cervicalem und mediastinalem Oedem, durch die Verabreichung von Radiojod (20 Millicuries I^{131}), ein sehr günstiges Resultat erzielen (Patient von P.-D. Dr. *N. Markoff*). Der Grundumsatz kehrte zur Norm zurück, die Strumitis klang ab, und der kardiale Zustand besserte sich erheblich. Leider trat bei diesem 52jährigen Patienten kurze Zeit später eine allgemeine Karzinose auf, offenbar pulmonalen Ursprunges, mit fatalem Verlauf.

Für die Therapie der *Schilddrüsenkrebse* sind dagegen aus den oben erwähnten Gründen die Aussichten keineswegs so günstig, weil nur in etwa 15% dieser Fälle eine therapeutisch wirksame Anreicherung des Radiojodes in der Struma maligna und in den eventuell vorliegenden Metastasen erfolgt. Ich habe selbst diese Erfahrung an einer kleinen Gruppe von vier Patientinnen mit malignen Schilddrüsentumoren vor kurzem bestätigen können. Bei drei Fällen ließ sich durch den Testversuch (ca. 0,5–1 Millicurie Radiojod I^{131} per os) kein wesentlicher Radiojodgehalt im Tumorgewebe nachweisen, weder in vivo noch in Gewebspräparaten des Tumors (Probeexcisions- bzw. Sektionsmaterial). Bei einem dieser Fälle handelte es sich um ein ganz undifferenziertes Karzinom, beim zweiten um ein polymorphzelliges Sarkom[1]) der Schilddrüse mit allgemeiner Metastasierung und beim dritten Fall um einen, wahrscheinlich vom Mediastinum ausgehenden, undifferenzierten Tumor[2]).

---

[1]) Pat. der vom Verfasser am Kantonsspital Chur geleiteten strahlentherapeutischen Abteilung.

[2]) Pat. der Medizinischen Universitätsklinik Zürich (Dir.: Prof. Dr. *W. Löffler*).

Im letzten Fall ergab dagegen der Testversuch erfreulicherweise ein positives Resultat, weshalb diese Patientin einer intensiven Behandlung mit Radiojod unterzogen werden konnte. Ich möchte diesen Fall, im Sinne einer vorläufigen Mitteilung, anschließend kurz beschreiben.

Die heute erst 24jährige Patientin wurde mir von Kollege P.-D. Dr. *A. M. Fehr*, Chefarzt der Chirurgischen Abteilung des Kantonsspitals Winterthur, zur Behandlung mit Radiojod überwiesen, mit folgender Krankengeschichte:

Strumektomie am 8. August 1947 wegen eines malignen Schilddrüsenpapillomes mit Metastasen in einigen Lymphknoten der rechten Halsseite. Anschließend intensive Röntgennachbestrahlung rechts. Die Patientin war dann ein Jahr symptomfrei. Am 30. Juli 1948 mußte ein Recidiv auf der rechten Halsseite operativ entfernt werden. Bei der Operation fand sich ein Tumorkonvolut, das gegen das Mediastinum hinunterreichte und nicht radikal entfernt werden konnte. Auch hier ergab die histologische Untersuchung (Abb. 1) ein malignes Schilddrüsenpapillom. Patientin heiratete im Herbst 1948. Anfangs Januar 1949 wurde uns die Patientin überwiesen. Der Testversuch mit ca. 1 Millicurie I^{131} ergab alsdann, wie bereits erwähnt, ein positives Resultat. Die Patientin war zuvor schon auf eine jodfreie Diät eingestellt worden. Inzwischen wurde noch eine Gravidität diagnostiziert, Mens II–III. Vaginale Interruptio laut Gutachten des einweisenden Chirurgen.

Am 8. Februar 1949 wird eine erste therapeutische Dosis von 35 Millicuries Radiojod (I^{131}, Halbwertzeit 8 Tage) per os verabreicht. Keine primär auftretenden subjektiven Symptome. Eine autoradiographische

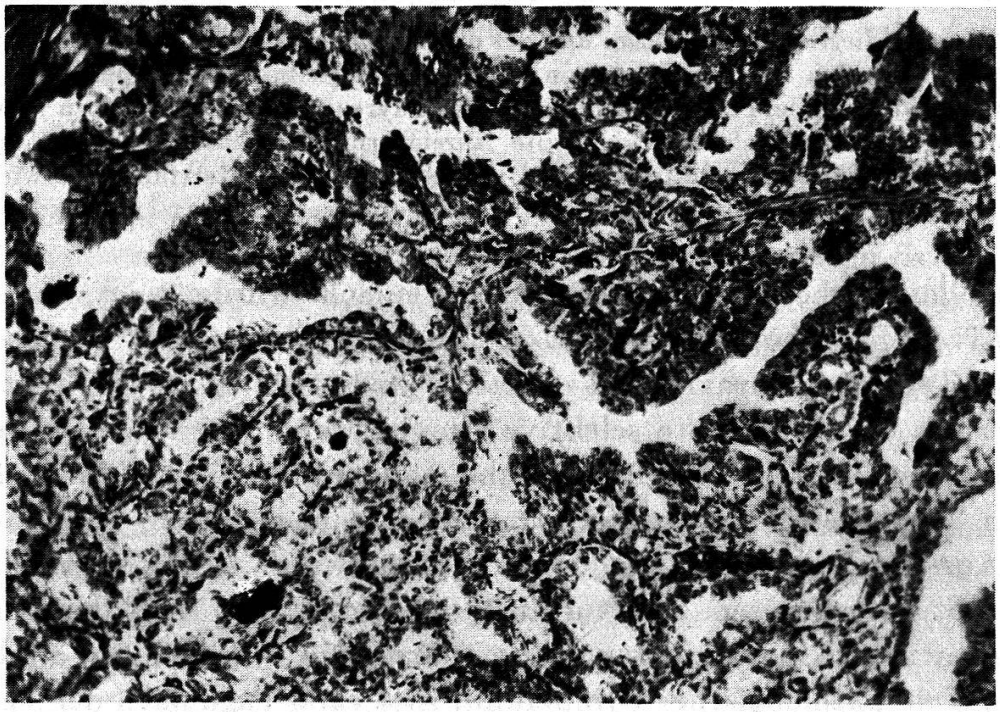

Abb. 1. *Malignes Papillom der Schilddrüse* (*Mikrophoto*). 24jährige Patientin. Schnitt aus dem Recidivtumor nach erster Operation und intensiver Röntgentherapie. Hochdifferenziertes adeno-papilläres Karzinom. (Präparat des Patholog. Institutes der Universität Zürich, Direktion: Prof. Dr. *H. v. Meyenburg*.)

Abb. 2. *Autoradiographie* des Halses und des oberen Teiles des Thoraxraumes (Format 24/30), 7 Tage nach Verabreichung von 35 Millicuries Radiojod (I^{131}) per os. 24jähr. Pat. mit recidivierendem malignem Papillom der Thyreoidea. Aus der starken γ-Strahlenemission ist ersichtlich, daß eine gute Anreicherung des Radiojodes sowohl im Bereiche des Schilddrüsenrestes wie im restlichen Tumor stattfand (vorwiegend nach rechts und nach unten).

Kontrolle, welche mehrere Tage später gemacht wurde, zeigt, daß eine intensive γ-Strahlung im Gebiete des unteren Teils des Halses sowie des oberen Teils des Thoraxraumes emittiert wird (Abb. 2). Es ist somit mit Sicherheit die erwünschte selektive Anreicherung von Radiojod nicht nur im restlichen Schilddrüsengewebe, sondern auch im zurückgebliebenen Tumorgewebe (vorwiegend rechts und nach unten) entstanden. Die Ausscheidung des Radiojodes im Urin wurde mit dem Zählrohr systematisch gemessen. Die Ausscheidungskurve entspricht den bereits aus dem amerikanischen Schrifttum bekannten Normen für ähnliche Fälle. Kein pathologischer Urinbefund. Erst ca. 8 Tage nach der Verabreichung der starken Dosis von I^{131} verspürte die Patientin ein Trockenheitsgefühl in Mund und Rachen, und sie bekam deswegen das Bedürfnis, öfters Wasser zu trinken, auch während der Nacht. Während der folgen-

den 14 Tage traten ferner Schmerzen beim Schluckakt auf, «wie seinerzeit nach der Röntgenbestrahlung». Zeitweise traten auch in das Gebiet der Ohren ausstrahlende Schmerzen auf, und der mittlere und untere Teil des Halses waren bei der Palpation druckempfindlich. Fünf Wochen nach der Radiojodapplikation verschwanden diese Beschwerden vollkommen. Trotzdem ließ sich immer noch eine ziemlich starke Radioaktivität im Bereiche des Schilddrüsen- bzw. Tumorgebietes nachweisen. Durch Messungen in regelmäßigen Abständen wurde ein genauer Vergleich der physikalischen Halbwertzeit mit der sog. «biologischen Halbwertzeit» ermöglicht. Am 27. Mai 1949 erhielt die Patientin eine zweite therapeutische Dosis von 30 Millicuries I^{131}. Etwa drei Wochen später trat erwartungsgemäß ein *Myxödem* auf, welches durch Thyrakrinmedikation rasch behoben werden konnte[1]). Diese Patientin ist seither, zehn Monate nach Beginn der Radiojodtherapie, in bezug auf das Schilddrüsenkarzinom klinisch symptomfrei geblieben.

In diesem Fall, für welchen die bisher klassischen Behandlungsverfahren, Chirurgie und Röntgentherapie, bereits erschöpfend benützt wurden, ist die spezifisch wirksame Behandlung mit Radiojod außerordentlich wichtig. Diese Therapie wird mit Sicherheit das Leben dieser jugendlichen Patientin verlängern und eventuell sogar eine definitive Heilung herbeiführen können.

Soviel über meine bisherigen Erfahrungen mit diesem wichtigen Isotop, das uns in zuvorkommender Weise auf dem Luftwege von der U.S. Atomic Energy Commission geliefert wurde.

Die vom Verfasser 1948 gemachten therapeutischen Versuche mit *intravenösen* Injektionen von *Radiozink* (Zn^{63}, Halbwertzeit 38,3 Minuten) in einer chemisch *löslichen* Form (Oxyd), nehmen gewissermaßen eine Mittelstellung ein zwischen der mit Radionatrium realisierbaren diffusen Strahleneinwirkung im gesamten Organismus und der organspezifischen, intensiven Lokalisierung des radiobiologischen Effektes des Radiojodes.

Diese Radiozink-Injektionen wurden bei zwei Patientinnen mit Allgemeinkarzinose (Status nach Radikaloperation und intensiver Röntgennachbestrahlung wegen Carcinoma mammae dextr.) durchgeführt. Beim Fall Nr. 2 konnten diese Injektionen mehrmals wiederholt werden bis zu einer Gesamtdosis von 350 Millicuries (Einzeldosis von 50 bis 150 Millicuries), ohne Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes. Es gelang auf diese Weise, die Fortschritte der Karzinose einzudämmen, freilich ohne Heilerfolg.

---

[1]) Hormonale Nachbehandlung durch Dr. *H. Aeppli.*

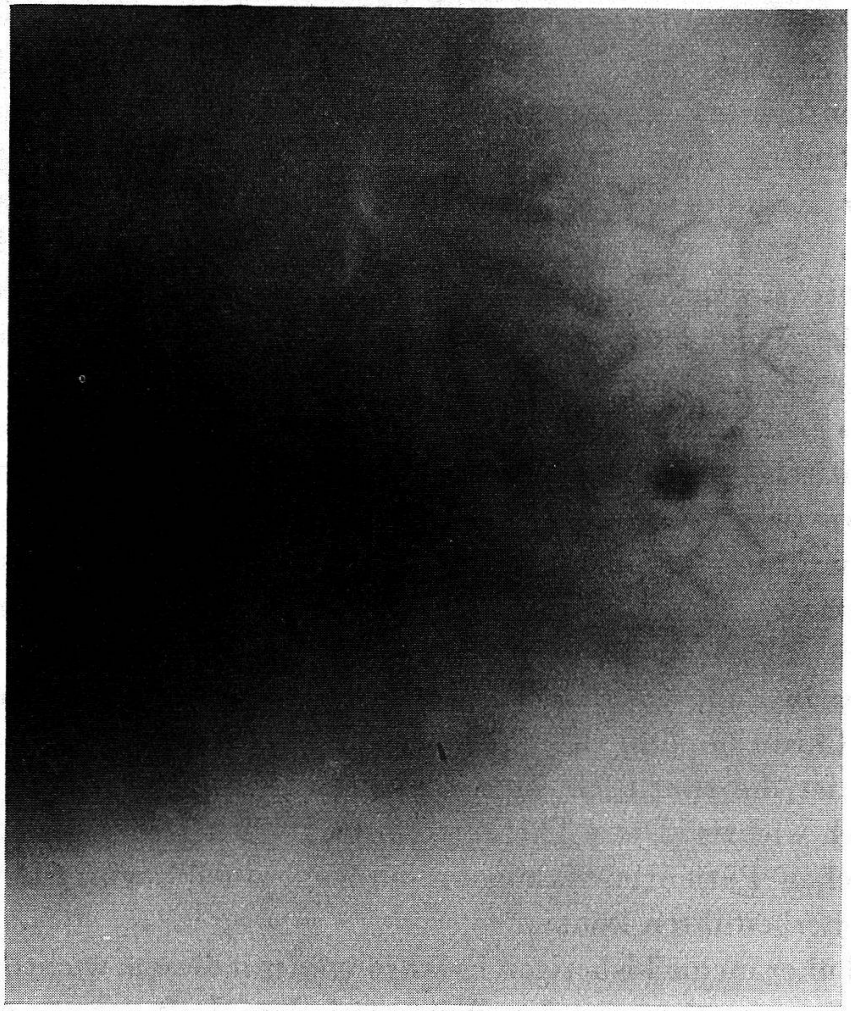

Abb. 3. 43jähr. Pat. Carcinoma mammae rechts mit Metastasen in den supraclaviculären Lymphknoten und in beiden Ovarien (sog. «Krukenberg-Tumoren»). Status nach Mamma-Amputation rechts, Exstirpation des Uterus und der Adnexe, sowie nach Röntgentherapie. Drohende Allgemeinkarzinose. *Autoradiographische Aufnahme*, nach intravenöser Injektion von 120 Millicuries Radiozink (Zn^{63}) in Oxydform. Format 30/40. Links: *Automammographie*. Brustwarze deutlich sichtbar. Medialwärts deutliche *Autoangiographie* der Brust. Mitte und rechts: *Autohepatographie*. Breite Schwärzungszone, wobei ein Teil der Strahlung auch im Pancreas und im Duodenum entstanden sein dürfte.

Bei diesen Fällen konnten bemerkenswerte *Autoradiographien* großen Formates angefertigt werden, welche *Autoorganographien* (Autohepatographien, Automammographien, Autonephrographien) beim lebenden Menschen und die bisher noch nie realisierten *Autoangiographien* darstellen (Abb. 3). Diese Autographien beanspruchen (an und für sich schon) ein bestimmtes klinisches Interesse, worauf bereits an anderer Stelle ausführlicher (l. c. [21, 22]) hingewiesen wurde. Der autoradiographische Befund dokumentiert somit, daß einerseits das gesamte zirkulierende Blut stark radioaktiv wird und daß andererseits die dem Zinkmetabolismus eigene Anreicherung dieses Elementes in der Leber und in den Nieren stattfindet. Diese Organfixation ist aber nur vorüber-

gehend, indem bekanntlich (*Sheline* et al. [28]) nur sehr wenig Zink mit der Galle und dem Urin ausgeschieden wird. Die Exkretion erfolgt in der Hauptsache durch die Duodenal- und Pancreassäfte, d. h. mit den Faeces, was ich selbst durch Indikatorenversuche (mit Zn^{65}) an Ratten bestätigen konnte (l. c. [20]).

Es ist zurzeit noch nicht möglich, mit Bestimmtheit zu entscheiden, in welchem Maße die Anwendung eines mehr oder weniger diffus im ganzen Organismus verteilten kurzlebigen Radioisotopes gegen eine Allgemeinkarzinose wirkt. Daß eine solche Einwirkung überhaupt besteht, möchte ich als unzweifelhaft betrachten; dafür sprechen eindeutig die bei Leukosen und Lymphosarkomatosen, d. h. bei besonders radiosensiblen Substraten, auf diese Weise erzielten therapeutischen Resultate. Es dürfte dagegen auf Grund der bisher gesammelten Erfahrungen bei klinisch-röntgenologisch manifesten Karzinosen kaum mehr als ein gelegentlicher palliativer Erfolg zu erreichen sein, weil eine etwa 10mal höhere Isotopendosis als diejenige, welche der Organismus überhaupt aushält, notwendig wäre, um solche massivere Allgemeinkarzinosen curativ zu beeinflussen. Meines Erachtens ist aber diese Therapieform doch von einer gewissen Bedeutung, sofern man ihr bei der *Indikationsstellung* nicht zu viel zumutet, d. h. wenn man sie auf Fälle beschränkt, bei welchen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit klinisch inapperzepte *Mikrometastasen*[1]) vorliegen. Diese, wie aus anderweitig vielfach bestätigten strahlentherapeutischen Erfahrungen hervorgeht, können mit geringerer Strahlenexposition vernichtet werden als größere metastatische Knoten. In diesem Sinne dürften die prognostischen Aussichten bei bestimmten Krebsfällen wahrscheinlich verbessert werden können.

Das Prinzip der Lokalisierung der Radioisotope auf metabolischem Wege, welches, auf die Stoffwechselvorgänge bei einfachen Elementen bezogen, leider eine nur beschränkte Anwendungsbreite aufzuweisen hat, ist voraussichtlich noch in mancher Richtung ausbaufähig. Wie von *Dougherty* und *Lawrence* (3) 1948 postuliert wurde, wäre hierfür die Entdeckung von organischen Substanzen notwendig, welche erstens eine hoch selektive Anreicherung in mehreren Typen von Krebszellen erfahren und die zweitens durch ein Radioisotop markiert werden könnten. Hierfür wäre das Tritium (H^3) wahrscheinlich besonders geeignet. Ob sich eine solche von jedem Therapeuten sehr erwünschte ideale Spezifizität des Strahleneffektes einmal realisieren läßt, ist wohl noch ungewiß.

[1]) Es würde dies für die undifferenzierten Geschwülste und insbesondere die sogenannten «Meristome», mit elektivem hämatogenem Metastasierungstypus zutreffen. (Cf. *H. R. Schinz* und *Ch. Botsztejn:* Oncologia, **II**, 2 (1949)).

Neuerdings werden auch immunologische Methoden beschrieben, welche sehr interessante Aspekte eröffnen (*Pressman* und *Keighley* [25], 1948). Diese Autoren haben ein spezifisches Anti-Nieren-Globulin hergestellt, welches mit Radiojod (I^{131}) markiert wird. Bei intravenöser Injektion dieses Antikörpers wird die Radioaktivität stark auf die Nieren konzentriert. Es konnte auch ein ebenfalls mit I^{131} markiertes hochspezifisches Prezipitin gefunden werden, welches, bei intravenöser Injektion, eine sehr selektive Lokalisierung der Radioaktivität im Mammakarzinom der Maus bewirkt (*Imagawa*, *Green* und *Halverson*[9]).

Diese vielversprechenden Arbeitsrichtungen sind auch in bezug auf die allgemeine biologische Krebsforschung sehr wertvoll.

2. Lokalisierung der Radioisotope auf chemisch-molekularmechanischer Grundlage

Das zweite Hauptprinzip der therapeutischen Anwendung von künstlichen radioaktiven Substanzen postuliert eine *lokalisierte* Einwirkung des Isotops in direkter Beziehung mit dem lebenden Gewebe, d. h. ohne Einschaltung eines geschlossenen Applikators, aber auch ohne Berücksichtigung von speziellen biologischen Affinitäten. Der Verfasser hat die Realisierung dieses Prinzips darin gefunden, daß das künstliche radioaktive Isotop in einer chemisch *unlöslichen* Form verwendet wird, in kolloidaler Suspension. Nach unserer persönlichen Erfahrung gelingt es auf diese Weise, Radiozink (Zn^{63}), in unlöslicher Sulfidform und in einem Pektinsol suspendiert, für lokalisierte Applikationen zu verwenden, in den Körperhöhlen, im Gewebe selbst, namentlich in neoplastischen Bezirken, ferner auch in den Lungen (durch intravenöse Injektion), ohne daß es zu einer Diffusion der Radioaktivität im gesamten Organismus kommt. Unsere ersten therapeutischen Versuche wurden mit starken Radiozinkpräparaten[1]) durchgeführt (bis 150 Millicuries Zn^{63}). Es können aber auch andere Radioisotope hiefür verwendet werden, insofern sie, gleich wie das Zn^{63}, von relativ kurzer radioaktiver Lebensdauer sind.

Die von mir zuerst realisierte Anwendung dieser Art ist die *intraperitonäale* Injektion von Radiozink, zwecks therapeutischer Beeinflussung von schweren Bauchfellkarzinosen, wie sie besonders beim Ovarialkarzinom häufig vorkommen. Die Originalmitteilung des Verfassers über dieses erstmals zur Anwendung gelangte Verfahren erfolgte im Sommer 1945 (l. c. [15]). Später (1947) ist auch Radiogold (Au^{198}) für intraperi-

---

[1]) Verfasser ist den Herren Prof. Dr. *P. Scherrer* und P.-D. Dr. *P. Preiswerk* für die Lieferung des Radiozinks, das mit dem Cyclotron der Eidgenössischen Technischen Hochschule hergestellt wird, sehr zu Dank verpflichtet, ebenso den Herren Dr. *Jacobi* und Dr. *Jordan* für die radiochemischen Arbeiten.

tonäale Injektionen bei metastasierendem Hypernephrom verwendet worden (*Hahn* et al. [5]). Ich habe selbst mit dem kolloidalen Radiogold bereits gute therapeutische Resultate erzielen können, worüber weiter unten berichtet wird.

Wie oben erwähnt, besteht das Verfahren darin, daß das zu injizierende Zinkisotop bei der chemischen Isotopentrennung in Form eines im Organismus unlöslichen Sulfides gefällt wird, welches wir dann in einem isotonischen Pektinsol beliebiger Viskosität gleichmäßig suspendieren. Die verwendete Konzentration an hochgereinigtem Pektin beträgt meist 2–4%. Entscheidend für die zu realisierende Lokalisierung des radiobiologischen Effektes ist freilich der chemische Grundzustand des Isotops, d. h. dessen *Unlöslichkeit*, doch bewirkt der Pektinzusatz eine «makromolekulare Okklusion» der radioaktiven Partikel, welche deren Ausschwärmung im Organismus verhindert bzw. wesentlich erschwert. Diese Tatsache ist neuerdings von *A. I. Sherman* (noch unveröffentlichte private Mitteilung) bestätigt worden, bezogen auf die Suspension von Radiogold in Pektin-Dextrose-Lösung.

Seit 1945 haben wir solche intraperitonäalen Injektionen von in Sulfidform gefälltem und in Pektinlösung suspendiertem Radiozink (Zn^{63}) bei einer Anzahl Patienten zur Anwendung gebracht, teils im Sinne eines therapeutischen Testversuches, teils im Sinne einer systematischen Behandlung. Die bisher gemachten Erfahrungen ermöglichen es nun, die therapeutische Indikationsbreite dieses Verfahrens genauer zu umschreiben. Meines Erachtens ist diese therapeutische Anwendungsart eines kurzlebigen radioaktiven Isotops vorzugsweise bei denjenigen Fällen von Abdominalkarzinose aussichtsreich, welche aus Eierstock-Krebsen hervorgehen, und zwar aus einer bestimmten Gruppe von Ovarialkarzinomen. Es handelt sich um jene oft doppelseitigen Tumoren, speziell vom Typus der Flimmerepithelkrebse, welche sehr frühzeitig ausgedehnte, jedoch lange Zeit relativ oberflächlich bleibende Impfmetastasen in der ganzen Bauchhöhle setzen, was dann meistens zu ausgiebiger Ascitesbildung führt. Desgleichen sind auch die aus proliferativen pseudomucinösen Blastomen und aus hochdifferenzierten Schleimkrebsen hervorgegangenen Fälle von ausgedehntem Pseudomyxoma peritonaei für diese Behandlungsart geeignet. Zuvor, eventuell gleichzeitig, müssen aber auch bei allen Fällen die bisherigen klassischen Behandlungsverfahren, nämlich die möglichst radikale chirurgische Exstirpation der Tumormassen und die intensive Röntgentherapie, wenn möglich mit zusätzlicher intrauteriner und vaginaler Radiumapplikation, maximal eingesetzt werden.

Daß die intraperitonäale Isotopenbehandlung bei derartigen Fällen

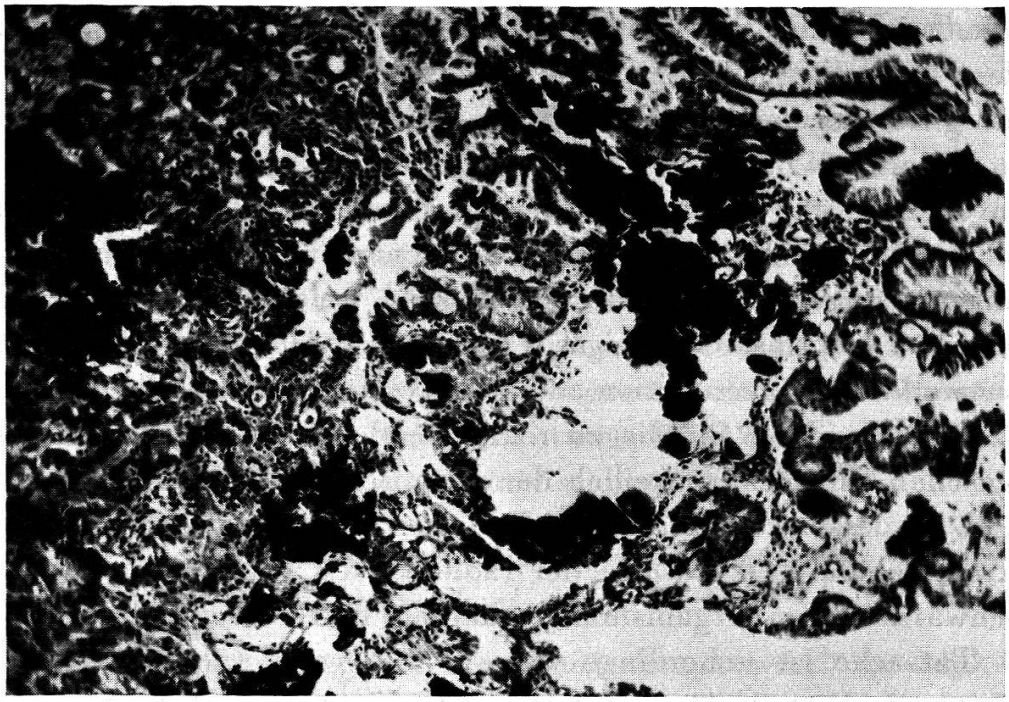

Abb. 4. *Carcinoma ovarii* adenomatosum et papilliferum, partim psammosum (*Mikrophoto*). 41jähr. Pat. mit ausgedehnter Bauchfellkarzinose. Schnitt aus Metastase, welche in die Vagina durchgebrochen war. Hochdifferenziertes adeno-papilläres Karzinom mit Verkalkungen (schwarze Stellen). (Präparat des Histologischen Laboratoriums der Universitäts-Frauenklinik Zürich, Leiter: Prof. Dr. *J. H. Müller*.)

bemerkenswerte Dienste leisten kann, geht aus folgender klinischer Beobachtung hervor:

Bei einer 41jährigen Privatpatientin von Herrn Prof. *Anderes*, welche im Frühjahr 1946 in äußerst prekärem Zustande in die Universitäts-Frauenklinik eintrat, konnte dank dieser Spezialbehandlung mit intraperitonäalen Injektionen von Radiozink eine Lebensverlängerung von 3 Jahren erzielt werden, wobei die Patientin während etwa 2 Jahren wieder fast normal leistungsfähig wurde.

Diese Patientin war im Jahre 1942 im Auslande wegen eines ausgedehnten Carcinoma ovarii adenomatosum et papilliferum, partim psammosum (Abb. 4), radikal operiert worden (Totalexstirpation des Uterus und der Adnexe) und wurde anschließend einer intensiven postoperativen Röntgentherapie unterzogen, weil schon bei der Operation Douglasmetastasen bestanden hatten. Im Jahre 1944 erneute Intensivbestrahlung wegen Metastasen im Beckenraum, mit zusätzlicher intravaginaler Radiumtherapie. Nach vorübergehender Besserung trat wiederum ein schwerer Rückfall auf, und Pat. kam in unsere Klinik mit starkem Ascites und bereits sehr reduziertem Allgemeinzustand. Andere zuvor konsultierte Kollegen hatten ihre damalige Lebenserwartung noch auf ca. 6 Wochen geschätzt.

Eine weitere Röntgentherapie kam praktisch nicht mehr in Frage[1]), weil die Haut durch die früheren Bestrahlungen schon stark belastet

[1]) Versuchsweise wurden noch vereinzelte Röntgentherapiesitzungen appliziert, die aber von der Patientin schlecht ertragen wurden.

worden war (es fanden sich bereits ausgedehnte Teleangiektasien). Die einzige überhaupt noch bleibende therapeutische Möglichkeit war die einige Monate früher vom Verfasser im Tierexperiment (Abb. 5) und im klinischen Versuch (Abb. 6) bereits überprüfte Originalmethode der intraperitonäalen Applikation von Radiozink, wie bereits vorangehend erörtert. Gemeinsam mit Herrn Prof. *Anderes* habe ich diese Therapie im Laufe der Jahre mehrmals wiederholt, was zu einem zeitweise völligen Verschwinden des Ascites führte und zu einer derartigen Besserung des Allgemeinzustandes, daß die Patientin wieder weitgehend normal leben und arbeiten konnte. Erst nach 2½ weiteren Jahren nahm die Wirksamkeit dieser Behandlung ab, und die Patientin starb zum Schluß (im Ausland) an zunehmender Kachexie. Insgesamt wurde bei dieser Patientin ein Curie Radiozink (Zn^{63}) intraperitonäal appliziert, in Einzeldosen von 30–120 Millicuries. Daß der Effekt jedesmal ein intensiver war, geht aus der Tatsache hervor, daß nach den Injektionen die Tumorzellen aus dem Ascites weitgehend verschwanden (wohl in der Hauptsache infolge der intensiven Positroneneinwirkung) und daß zeitweise überhaupt kein Ascites mehr nachgebildet wurde. Auch größere, palpable Tumorknoten verkleinerten sich oder blieben stationär, was für die Wirksamkeit der intraperitonäal entstandenen γ-Strahlung spricht.

Bei Fällen dieser Art ist meines Erachtens diese intraperitonäale Applikation eines geeigneten künstlichen Radioisotopes unbedingt als indiziert zu betrachten, und zwar so früh als möglich. Schon weniger zutreffend ist dagegen diese neue Therapieform bei undifferenzierten, vorwiegend soliden Ovarialkrebsen, welche besonders häufig massive Netzmetastasen setzen und frühzeitig mit einer Allgemeinkarzinose enden. Bei drei Fällen dieses Typs, welche gleichzeitig intensiv röntgenbestrahlt wurden, konnte durch die zusätzliche intraperitonäale Behandlung mit

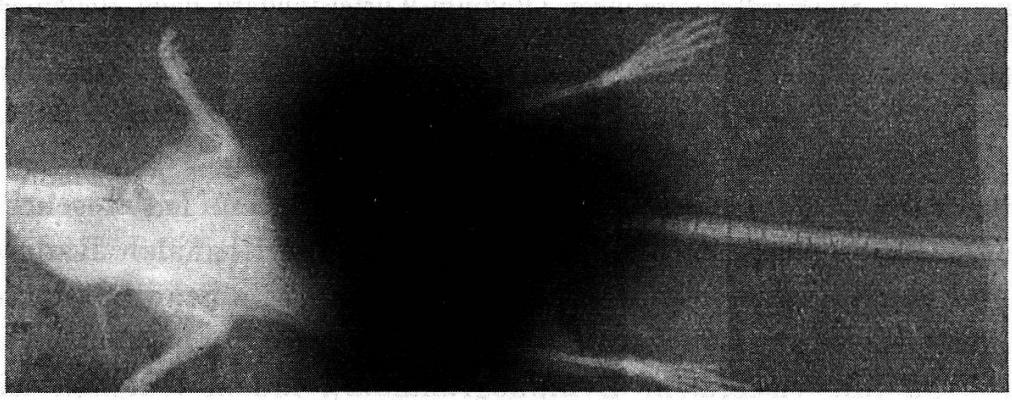

Abb. 5. *Autoradiographie* einer Maus, nach intraperitonäaler Einspritzung von Radiozink (Zn^{63}) in Pektinsol. Zusätzliche *Röntgenbelichtung*. Man beachte die gleichmäßige Verteilung der Radioaktivität in der ganzen Bauchhöhle. Keine Strahlung außerhalb derselben.

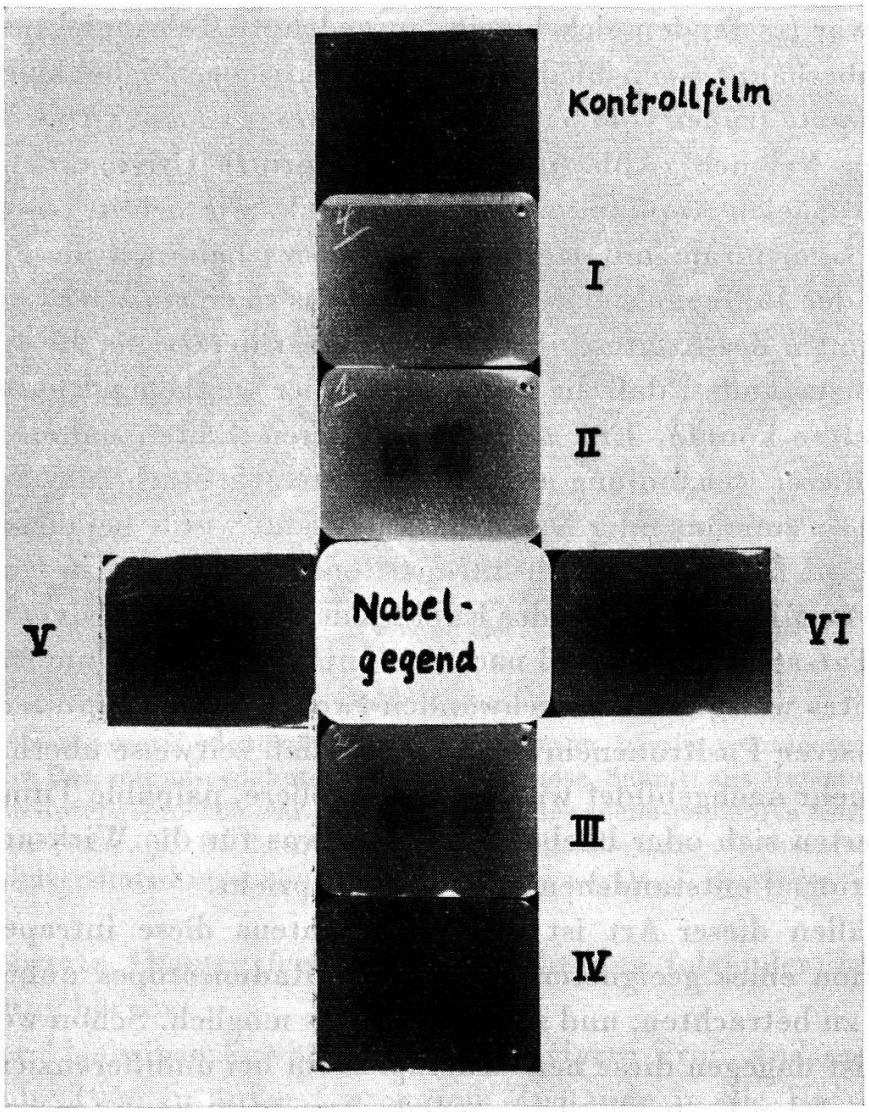

Abb. 6. *Autoradiographische* Kontrolle der Verteilung der Radioaktivität im Bereiche des Abdomens einer Pat. mit Peritonäalkarzinose, nach intraperitonäaler Injektion von 20 Millicuries Zn^{63}, in Pektinsol. Zahnröntgenfilme wurden an verschiedenen Stellen aufgeklebt. Das Diagramm zeigt, räumlich gerafft, die *Filmschwärzungsverhältnisse* an den wichtigsten Meßstellen. Die Filmschwärzungen werden durch Vergleich mit Standardschwärzungen (Radium-Würfelstandard nach *Holthusen* und *Hamann*) in *r*-Einheiten photometrisch ausgewertet. Den Zahnfilmen wurden kleine Bleiplättchen vorgelegt. (Abbildung aus der ersten Mitteilung des Verfassers in Experientia **1**, 6 [1945].)

Radiozink kein überzeugender Effekt erzielt werden. Im wesentlichen negativ waren auch die Ergebnisse der intraperitonäalen Radiozinkbehandlung bei anderweitigen malignen Prozessen im Stadium der allgemeinen Ausbreitung (ein Knabe mit generalisiertem Sympathicoblastom, eine Frau mit visceralem Lymphogranulom), indem lediglich leichte vorübergehende Besserungen auftraten, etwa wie nach einer sog. «Ganzbestrahlung» mit einer schwachen Röntgendosis.

Eine wesentliche *praktische* Erweiterung der Anwendung dieses Ver-

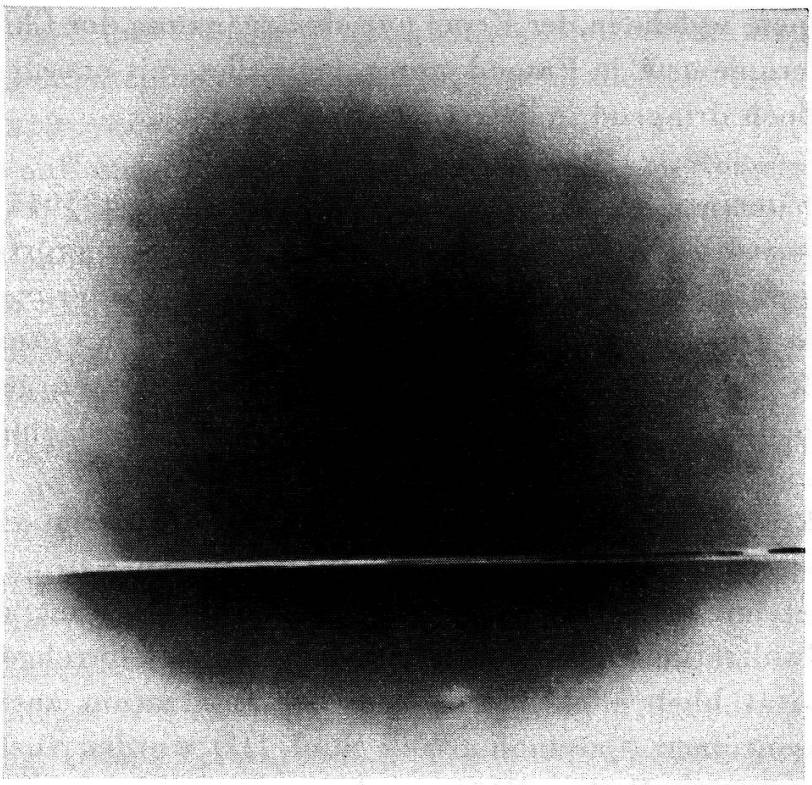

Abb. 7. *Autoradiographische* Kontrolle der Verteilung der Radioaktivität im Bereiche des Abdomens einer Pat. mit Peritonäalkarzinose, nach intraperitonäaler Injektion von 120 Millicuries Au^{198}, in Form eines *radioaktiven Goldsols*. Dieses hat sich gleichmäßig in der Bauchhöhle verteilt.

fahrens konnte ich in letzter Zeit durch die Einführung des *kolloidalen* Radiogoldes (Au^{198}, $\frac{\tau}{2} = 2{,}7$ Tage) in die Therapie dieser Abdominalkarzinosen erzielen. So hat diese intraperitonäale Applikation des Au^{198} bei 8 Patientinnen mit schwerster Bauchfellverkrebsung zu *sicher* positiven Resultaten geführt[1]). Das kolloidale Radiogold[2]) ist bis zur Dosis von 100–150 Millicuries sehr gut verträglich und bleibt, gleich wie das Radiozinksulfid, streng in der Bauchhöhle lokalisiert (Abb. 7). Selbst schwerste Ascitesbildungen verschwanden nach einmaliger intraperitonäaler Injektion dieses Präparates fast schlagartig. Die *intrapleurale* Injektion des Präparates erwies sich bei einem Fall von Pleurakarzinose ebenfalls erfolgreich. Diese neue therapeutische Möglichkeit, welche mit dem kolloidalen Radiogold relativ leicht anzuwenden ist, sollte naturgemäß auch bei Fällen von operablem oder teilweise operablem Ovarialkarzinom dazu beitragen, die Behandlungsergebnisse zu verbessern.

Soviel zur Indikationsstellung der intraperitonäalen Behandlung mit

---

[1]) An der Sitzung der Gynäkologischen Gesellschaft der deutschen Schweiz, Bern, 20. November 1949, mitgeteilt. (Bericht in Gynaecologia **1950.**)

[2]) Das kolloidale Radiogold wird uns von den Abbott Laboratories, North Chicago, USA, geliefert, unter Kontrolle der U.S. Atomic Energy Commission.

Radioisotopen, welche in der Regel nur als Ergänzung der Chirurgie und Röntgentherapie usw. in Frage kommt, bei Fällen mit massiver Ascitesbildung jedoch dringend indiziert ist.

Schon in meiner ersten Mitteilung vom 17. August 1945 (l. c. [15]) hatte ich hervorgehoben, daß das Prinzip des soeben erörterten Präparationsverfahrens, welches die wichtige Bedingung einer *maximal eingeschränkten* Diffusion des Radioisotopes außerhalb des Anwendungsortes erfüllt, auch für andere Verwendungsmöglichkeiten geeignet ist, wie z. B. die direkte Injektion in Tumorbezirke, für oberflächliche Applikationen und für die Füllung von Hohlorganen.

Die direkte Einspritzung in Tumorbezirke hat der Verfasser im Jahre 1946 realisiert. Nach Überprüfung am Tierversuch wurden bei zwei Patientinnen mit ausgedehnten Gebärmutterhalskrebsen intra- und peritumorale Infiltrationen mit Radiozink in Pektinsol durchgeführt. Die Radioaktivität blieb effektiv am Orte der Infiltration zurück. Diese beiden Patientinnen (Carcinoma colli Stad. III) wurden zusätzlich der üblichen intensiven Radium-Röntgentherapie unterzogen und sind bisher symptomfrei am Leben geblieben. Für nähere Einzelheiten verweisen wir auf die Originalmitteilung (l. c. [16]). In ähnlicher Weise wurden auch Versuche gemacht, andere Radioisotope zu lokalisierten Infiltrationszwecken zu benützen, wie z. B. radioaktives Chromphosphat, Radiogold, Radiomangan usw. (*Allen*, *Hempelman* und *Womack* [1], *Hahn* et al. [5], *Sheppard*, *Goodell* und *Hahn* [27] u. a. m.). Diese Infiltrationsverfahren sind meines Erachtens besonders dann indiziert, wenn sie als Ergänzung der klassischen radiotherapeutischen Behandlungsmethoden zur Bekämpfung von sonst nicht zugänglichen Resttumoren benützt werden können[1]).

Oberflächenbehandlungen der Haut mit künstlichen radioaktiven Isotopen sind im Prinzip nichts Neues, da man ja schon seit langem Emanationssalben und dergleichen verwendet hat. Hierfür wurde namentlich Radiophosphor, ein reiner β-Strahler, benützt (*Low-Beer* [11]), ferner *Mallet*, *Maurice* und *Lagourgue* [12]). Der Verfasser hat nach Applika-

[1]) Dieses *Infiltrationsverfahren* mit einem kolloidal suspendierten künstlichen Radioisotop ist theoretisch, eventuell auch praktisch der gut vergleichbaren Spickung mit Radiumnadeln und Emanationskapillaren (radon seeds) überlegen, weil das Radioisotop sich in den Lymphbahnen des infiltrierten Gebietes und in den tributären Lymphknoten durch Abtransport wesentlich anreichert, was bei der Infiltration von lymphogen sich ausbreitenden Geschwülsten unbedingt eine therapeutisch günstige Auswirkung haben sollte. Diese experimentelle Tatsache wurde in neuester Zeit mikroskopisch sichergestellt, nach Injektionen von kolloidalem Radiogold in pektinhaltiger Lösung in das Parametrium von Kaninchen. (Brieflich erhaltene, noch unveröffentlichte Mitteilung von *A. I. Sherman.*)

tionen von Zn^{63} und von Au^{198} auf kleinste Hautbezirke Erytheme beobachtet. Dementsprechend könnte man auch diese Isotope zur Oberflächentherapie verwenden.

Weitere, auf molekular-mechanischer Grundlage erfolgende Lokalisierungen von künstlichen Radioisotopen im Organismus sind die elektiven Fixationen im Bereiche des reticulo-endothelialen Systemes, nach intravenöser Applikation kolloidaler Suspensionen von unlöslichem radioaktivem Chromphosphat, Radiomangan, Radiogold usw. Die Präparate sind dieselben wie für lokalisierte, direkte Gewebsinfiltrationen (siehe oben). Da die auf diese Weise applizierten Radioisotope speziell in der Milz und in der Leber fixiert werden, kommt dieses Verfahren namentlich bei chronischen Leukosen in Betracht.

Sehr interessant ist auch die von uns (*J. H. Müller* und *P. H. Rossier* [19]) erstmals realisierte selektive Fixation der Radioaktivität im Bereiche der Lungen, nach intravenöser Injektion von Radiozink in unlöslicher, grobdisperser Sulfidform, mit Suspension in einer dreiprozentigen Pektinlösung. Dieses Verfahren (l. c. [19]) wurde bisher bei zwei schwerkranken Patienten angewendet. Sowohl im Tierexperiment wie bei den Patienten (ein Fall von Lungenmetastasen bei Hypernephrom, ein Fall von bereits intensiv röntgenbestrahltem, inoperablem Bronchialkarzinom) ließ sich einwandfrei eine praktisch vollkommene Lokalisierung des Radiozinks in den Lungen nachweisen, offensichtlich durch Haftenbleiben des radioaktiven Substrates in den Lungenkapillaren. Hierfür ist der Pektinzusatz notwendig und verantwortlich. Nach den Injektionen konnte im ersten Fall überhaupt keine, im zweiten Fall nur eine außerordentlich schwache Aktivität in den Blut- und Urinproben festgestellt werden, währenddem die Radioaktivität im Bereiche des Thoraxraumes sehr intensiv war. Es wurden Präparate von 40–100 Millicuries Zn^{63} auf diese Weise appliziert. Die Injektionen führten zu keinerlei Nebenerscheinungen.

Dieses Verfahren, dem wir noch weitere experimentell-klinische Aufmerksamkeit widmen werden, dürfte geeignet sein, dem weiteren Ausbau der klassischen strahlentherapeutischen Behandlungsmöglichkeiten der Lungenkrebse zu dienen. Andererseits bin ich auch der Ansicht daß auf diese Weise, bei sehr frühzeitiger Indikation, Mikrometastasierungen in den Lungen wirksam, vielleicht sogar entscheidend, bekämpft werden könnten, weil kleinste Tumorknötchen auch dem vollen Effekt der korpuskularen Strahlung ausgesetzt sind. Möglicherweise könnten auch bestimmte, nicht maligne Lungenaffektionen durch diese Therapieart günstig beeinflußt werden (z. B. kleinnoduläre produktive Lungentuberkulosen, in Kombination mit Streptomycin und dergleichen).

Was die schon 1945 von mir vorgesehene Behandlung mittels flüssiger radioaktiver Füllung von krebsartig erkrankten Hohlorganen betrifft, so habe ich diese erst 1948 mit einem besonders geeigneten langlebigen Radioisotop (Co^{60}) realisiert. Diese Originaltechnik soll im folgenden Abschnitt noch kurz beschrieben werden.

3. Lokalisierung der künstlichen Radioaktivität auf technisch-mechanische Weise

Die vorangehend erörterten Hauptanwendungsarten der künstlichen Radioaktivität zu therapeutischen Zwecken sind nur mit relativ sehr kurzlebigen Isotopen möglich, zumal ja bei diesen Methoden der ganze radioaktive Zerfall des (nicht durch Exkretion ausgeschiedenen) Radioisotopes im Organismus selbst zu erfolgen hat.

Demgegenüber sind aber die ausgesprochen langlebigen Radioisotope, wie zum Beispiel Co^{60}, Ta^{182}, Sb^{124}, geeignet, als Ersatz des Radiums verwendet zu werden, d. h. in Verbindung mit *Applikatoren* verschiedenster Art. Es sei gleich betont, daß eine wesentliche Verdrängung des Radiums in seinen klassischen Anwendungsformen kaum zu erwarten ist, in Anbetracht des großen Vorteiles der praktisch konstant bleibenden Strahlung dieses natürlichen radioaktiven Elementes, dessen Halbwertzeit bekanntlich 1590 Jahre beträgt. Freilich spielen auch Fragen der Wirtschaftlichkeit eine Rolle. Das in diesem Sinne am besten geeignete künstliche Radioisotop ist wohl das Radiocobalt (Co^{60}) mit einer Halbwertzeit von 5,3 Jahren, das eine praktisch monochromatische γ-Strahlung von 1,2 MeV und nur eine relativ sehr weiche β-Strahlung von 0,3 MeV emittiert. Die Herstellungskosten des Radiocobalts, das in der «Pile» leicht zu produzieren ist, sind niedrig, weshalb dieses Isotop im Prinzip geeignet wäre, um in Form von sehr stark geladenen Fernbestrahlungsanlagen einen in mancher Beziehung konkurrenzfähigen Ersatz für Hochvolt-Röntgentherapiemaschinen zu liefern. Auf diese naheliegende Verwendungsmöglichkeit, welche in wirtschaftlicher Hinsicht viel billiger ausfallen würde als der Betrieb von großen Teleradiumapparaten, wurde bereits mehrfach hingewiesen[1]). Ein großer Vorteil des Radiocobalts, abgesehen von den niedrigen Herstellungskosten und dem sehr günstigen Spektrum seiner Strahlungen, ist ferner die Tatsache, daß das Radiocobalt, im Gegensatz zum Radium, nicht emaniert, d. h. keine gasförmigen radioaktiven Abbauprodukte ausscheidet. Man kann deshalb

---

[1]) Nach kürzlich (1949) erfolgter Meldung der *U.S. Atomic Energy Commission* sind in USA technische Studien im Gange, zwecks Konstruktion von solchen *Teleradiocobaltapparaten.* (Siehe den Artikel von *R. Coliez*, J. Radiol. et Electrol. **30**, 9–10, 518 [1949].)

dieses Radiocobalt direkt in eine geeignete Metallegierung einbauen, wie dies vor kurzem in Form des radioaktiven «Cobanic» (55% Nickel und 45% Cobalt) von *Myers* (24), nach Anregungen von *P. Aebersold*, realisiert wurde. Mit dieser radioaktiven Legierung können zapfen-, stäbchen- und nadelförmige Präparate gemacht werden, welche genau wie die üblichen im Handel erhältlichen Radiumpräparate verwendbar sind. Der praktische Wert eines solchen «Ersatzes» ist freilich durch die Notwendigkeit der ständigen Nachmessung bzw. Nachberechnung der Radioaktivität der Präparate beschränkt. Diese müssen dann von Zeit zu Zeit durch Neutronenbestrahlung in der «Pile» wieder «aufgewärmt» werden. Es handelt sich somit bei diesem Verfahren wohl nicht um einen in jeder Beziehung vorteilhaften Radiumersatz.

Es gibt aber noch andere prinzipiell ähnliche Verwendungsmöglichkeiten von langlebigen künstlichen radioaktiven Isotopen, die unbedingt verdienen, ernsthaft in Betracht gezogen zu werden, da sie mit Radium überhaupt nicht durchführbar sind. Eine solche neuartige Verwendung wurde vom Verfasser an der Herbstsitzung 1948 der Schweiz. Krebsliga in Zürich erstmals beschrieben (l. c. [23]). Das Radiocobalt[1]) wird in *flüssiger* Form verwendet (Lösung von radioaktivem Cobaltchlorid). Diese Flüssigkeit wird zusätzlich mit Natrium jodatum vermischt, das als Röntgenkontrastmittel dient und zugleich die Autoabsorption der weichen β-Strahlung in der Flüssigkeit steigert. Die Messung der Radiocobaltpräparate erfolgt mittels Bestimmung der «effektiven radioklinischen Radiumäquivalenz» mit einem geeigneten Ionisationsmeßapparat. Die klinische Applikation der Radiocobaltlösung geschieht in *Gummiballons* geeigneter Konstruktion, was dank der physikalischen Eigenschaften des Co^{60} gut möglich ist (im Gegensatz zum Radium), insbesondere auch, weil die weiche β-Strahlung des Radiocobalts bereits durch sehr dünne materielle Schichten ausreichend weggefiltert wird[2]) und die monochromatische γ-Strahlung des Co^{60} keiner Filterung bedarf. Die räumliche Verteilung der γ-Strahlung in der Umgebung des gefüllten Gummiballons kann durch Ionisationsmessungen und auf autoradiographischem Wege gemessen werden (Abb. 8). Die relative Tiefendosis, die auch berechnet werden kann, nimmt mit der Größe des Ballons zu[3]). Verfasser hat schon im Herbst 1948 demonstriert, daß diese

---

[1]) Das Radiocobalt wird uns ebenfalls von der U.S. Atomic Energy Commission geliefert.

[2]) Die β-Strahlung des Co^{60} wird durch eine Schicht von 1 mm Wasser vollständig absorbiert.

[3]) Wie aus eigenen autoradiographischen Bestimmungen und aus brieflich mitgeteilten (unveröffentlichten) Daten von *Duncan D. Lindsay*, Physiker am *Lincolnshire Radiotherapy Centre, England*, hervorgeht, gewährleistet die Verwendung eines solchen,

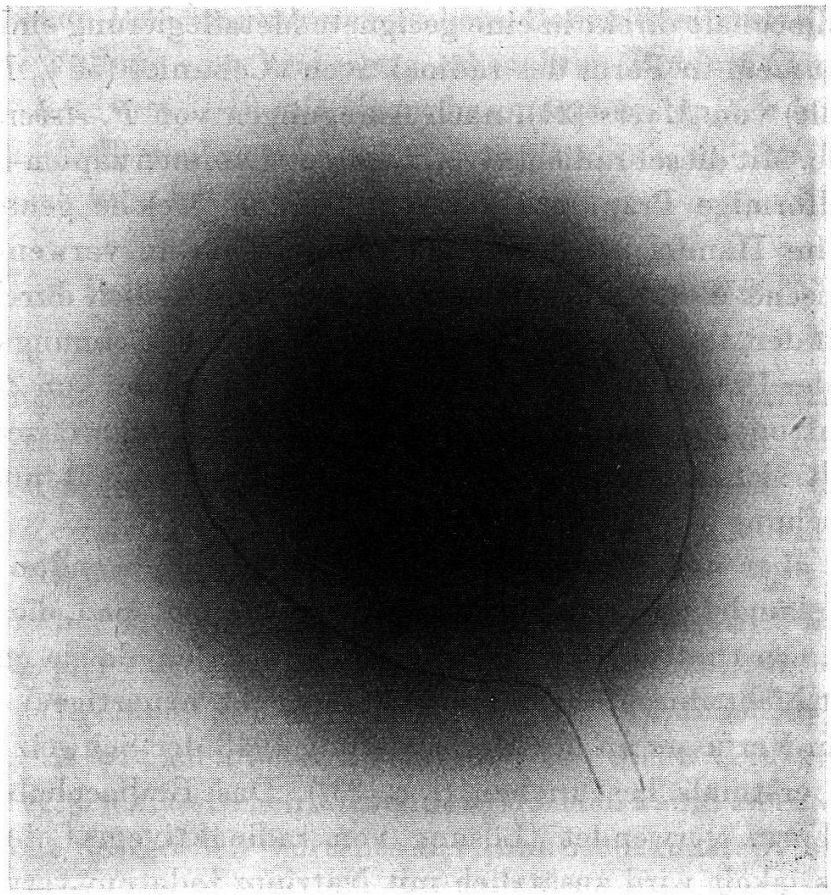

Abb. 8. *Autoradiographie* eines mit flüssigem *Radiocobalt* (Co^{60}, in Form von Cobaltchloridlösung, mit Zusatz von Natrium jodat.) gefüllten Gummiballons (50 cm^3). Zusätzliche schwache *Röntgenexposition*. Die räumliche Verteilung der γ-Strahlung kann photometrisch bestimmt werden. (Die äußere Kontur des Gummibehälters ist leicht nachgezogen.)

Füllungsmethode «par excellence» eine neue Möglichkeit der Bekämpfung von ausgedehnten Krebsen der Harnblase eröffnet (Abb. 9). In der Tat ist, im Anschluß an meine Mitteilung dieses Verfahren am *Royal Cancer Hospital, London*, bereits bei 10 Fällen von Blasenkarzinom zur Anwendung gekommen, wobei die Gummiballons, anstelle von Co^{60} mit starken flüssigen Radionatriumpräparaten beschickt wurden (durch Vermittlung erhaltene vorläufige Mitteilung von Mr. *Wallace*). Das Na^{24} hat meines Erachtens aber den Nachteil, daß es für diesen Anwendungszweck eine zu kurze Halbwertszeit (14,8 Std.) und eine zu energiereiche β-Strahlung (1,4 MeV), die einer starken Filtrierung bedarf, besitzt. Da wegen der kurzen Halbwertszeit sehr starke Präparate benützt werden müssen, bedeutet dies eine erhöhte Gefahr für den Therapeuten und eventuell auch für den Patienten, im Falle einer unvorhergesehenen massiven Resorption. In dieser Hinsicht ist aber das Co^{60}, trotz seiner

mit radioaktiver Flüssigkeit gefüllten Gummiballons, eine sehr günstige relative Tiefendosis.

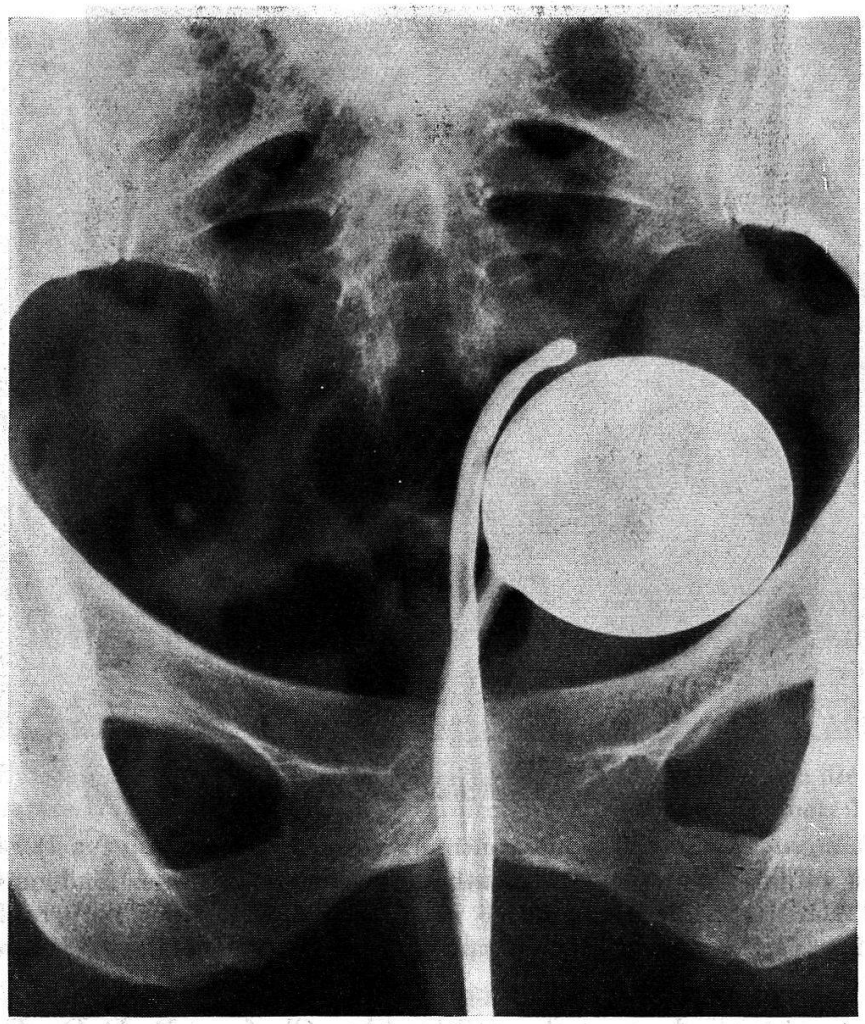

Abb. 9. *Röntgenaufnahme* eines mit kontrastgebender Flüssigkeit gefüllten Gummiballons, nachdem dieser in zunächst leerem Zustande in die Harnblase eines Pat. eingeführt wurde. Der zusätzlich eingeführte Dauerkatheter ist ebenfalls gut sichtbar.

langen Halbwertszeit ungefährlich, weil der Organismus keine Tendenz hat, Cobalt zu retinieren, ganz im Gegensatz zum Natrium. Es muß aber, bei der Verwendung von Radiocobalt, nach den Regeln einer strikten «*Radioaktivitäts-Asepsis*» gehandelt werden, denn *radioaktive Verseuchungen müssen unbedingt vermieden werden.*

Es gibt aber noch sehr zahlreiche andere Applikationsorte, welche für dieses Verfahren in Betracht kommen, wobei sowohl *natürliche* wie *künstlich angelegte* Zugangswege benützt werden können. Als weiteres Beispiel dieser Art sei folgender Fall kurz mitgeteilt:

Bei einem 50jährigen Patienten (den ich in meiner Eigenschaft als konsiliarischer Chefarzt für Radiotherapie am Kantonsspital Chur behandelte), fand sich ein hochsitzendes, vollkommen inoperables Adenokarzinom des Recto-Sigmoides. Der obere Teil des Beckenraumes war mit ausgedehnten, fixierten Tumormassen bereits durchsetzt, und es mußte wegen Dickdarmileus notfallmäßig ein Anus praeternaturalis am

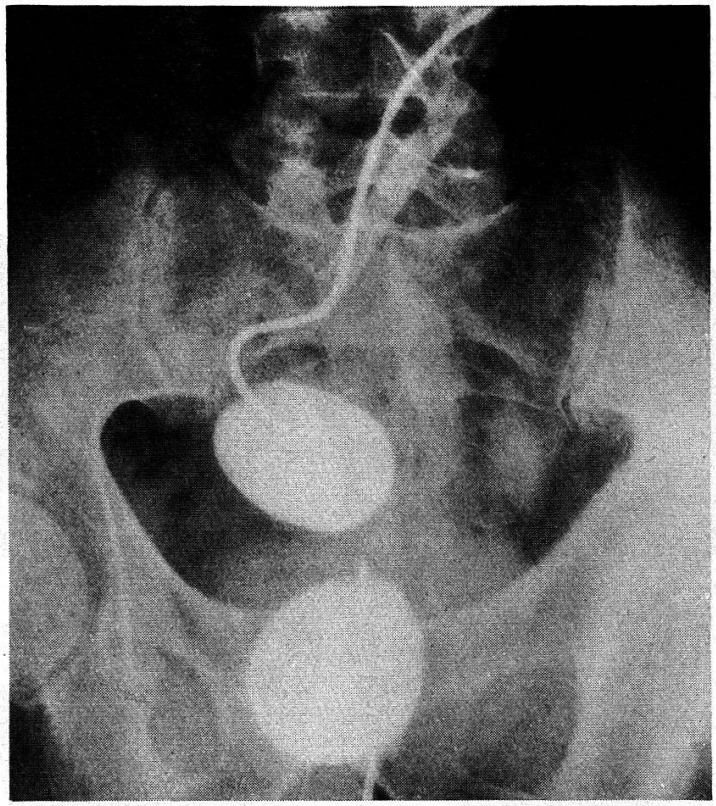

Abb. 10. *Röntgenaufnahme* der mit kontrastgebender (Zusatz von Na I) Lösung von Radiocobalt gefüllten 2 großen Ballonkatheter (Hemostatic Bardex Balloon Catheters; Fabr. C. R. Bard, Inc.), welche caudal- bzw. cranialwärts eines inoperablen Karzinomes des Recto-Sigmoides appliziert wurden, bei einem 50jähr. Pat., mit Anus praeter.

oberen Sigmoid angelegt werden (Chir. Abt., Chefarzt P.-D.Dr. *F. Becker*). Der Patient wurde uns anschließend bei gutem Allgemeinzustand zur Strahlentherapie überwiesen. Kombiniert mit Röntgentiefentherapie habe ich nun bei diesem Patienten, der jeglicher anderen lokalen Zusatzbestrahlung nicht zugänglich war, in zwei Sitzungen, mit einer Applikationsdauer von jeweils einer Woche, auf beide Seiten des stenosierenden Tumors je einen großen Ballonkatheter (Modell Bard, Inc. Summit, N.Y., USA) in leerem Zustande eingeführt und die Ballons anschließend in situ mit 40–60 cm³ Radiocobaltlösung gefüllt (Abb. 10). Mittels einer zweckentsprechenden Extensionsvorrichtung (Abb. 11) habe ich ferner bewirken können, durch Gegenzug an beiden Katheterenden, daß die Ballons, namentlich der caudalwärts gelegene, durch die Peristaltik nicht verschoben, sondern immer wieder an den gewünschten Ort zurückgezogen wurden. Der Patient benötigte jeweils Opiate, um die zunächst gereizte Peristaltik zu beruhigen. Sonst erwies sich diese neuartige Technik als gut erträglich. Beim Füllen und Entleeren der Ballons muß besonders sorgfältig gearbeitet werden, im Sinne einer strikten «Radioaktivitäts-Asepsis», worauf schon hingewiesen wurde. Bei diesem Patienten haben wir 4500 mg/Stunden *Radiumäquivalent* appliziert. Rektoskopisch lie-

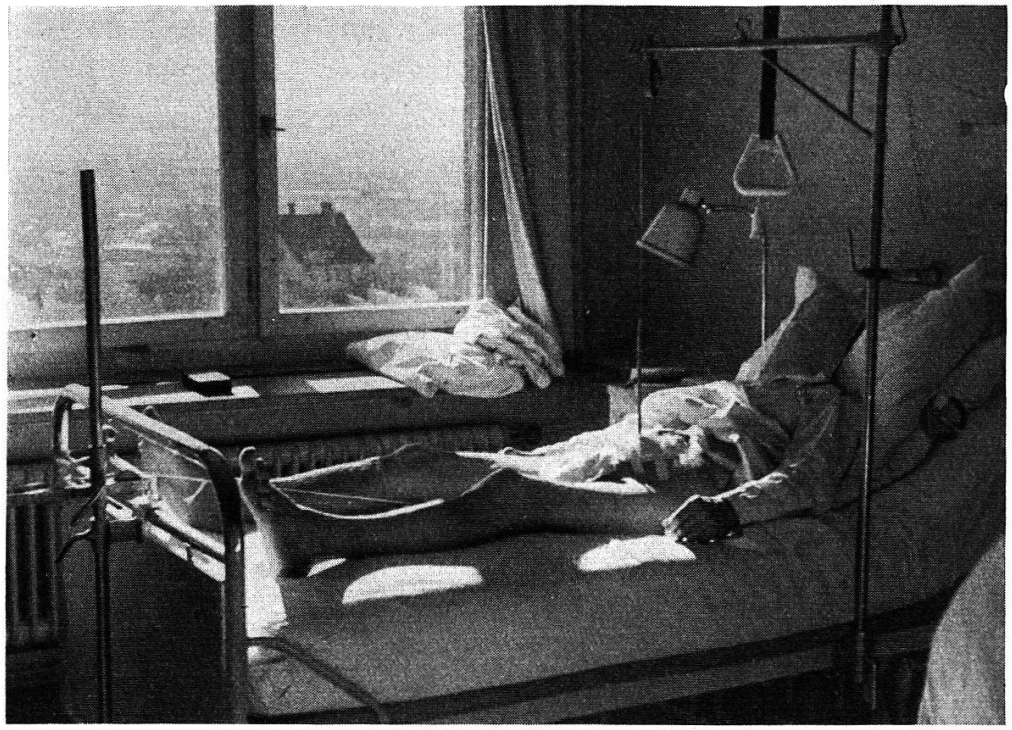

Abb. 11. *Extensionsvorrichtung* bei demselben Pat. wie in Abb. 10. Durch die Colostomie wird der untere Ballon nach oben gezogen; durch den Anus wird der obere Ballon nach unten gezogen. Der stenosierende Tumor wird somit von beiden Seiten her bestrahlt. Gewichte an den Extensionen: 250 g.

ßen sich keinerlei stärkere Schleimhautveränderungen feststellen, so daß eine Schädigung durch β-Strahleneffekt nicht besteht. Die Wandung der Gummiblase, mit dem zusätzlichen oberflächlichen Belag von Schleim und restlichem Darminhalt, genügt sicher, um die noch austretende weiche β-Strahlung wegzufiltern. Dieser Patient war nach der Behandlung während 6 Monaten normal arbeitsfähig. Es wurde kein lokales Tumorwachstum beobachtet bis zum Tode des Patienten an allgemeiner Metastasierung. Dasselbe Verfahren wurde noch bei einem andern, 70jährigen Patienten mit derselben Karzinomlokalisation verwendet, es konnte aber umständehalber nur eine unvollständige Behandlung durchgeführt werden.

Ich habe ferner diese Füllungsmethode «par excellence» bei drei Fällen von inoperablem *Carcinoma corporis uteri* mit Erfolg angewendet. Diese 62- bzw. 69 bzw. 73jährigen Patientinnen wiesen abnorm voluminöse Uteri auf, bei welchen die intrauterine Bestrahlung mittels eines mit 50–60 cm^3 flüssigen Radiocobalts gefüllten großen Ballonkatheters geradezu «ideal» war. Die Dosierung betrug 4500–6000 mg/Stunden *Radiumäquivalent*, wobei das primäre Behandlungsresultat in allen drei Fällen sehr gut ausfiel. Ein Beispiel einer solchen «perfekten» radioaktiven Uterusfüllung findet sich in Abb. 12.

Dieses Verfahren ist entsprechend seiner großen prospektiven An-

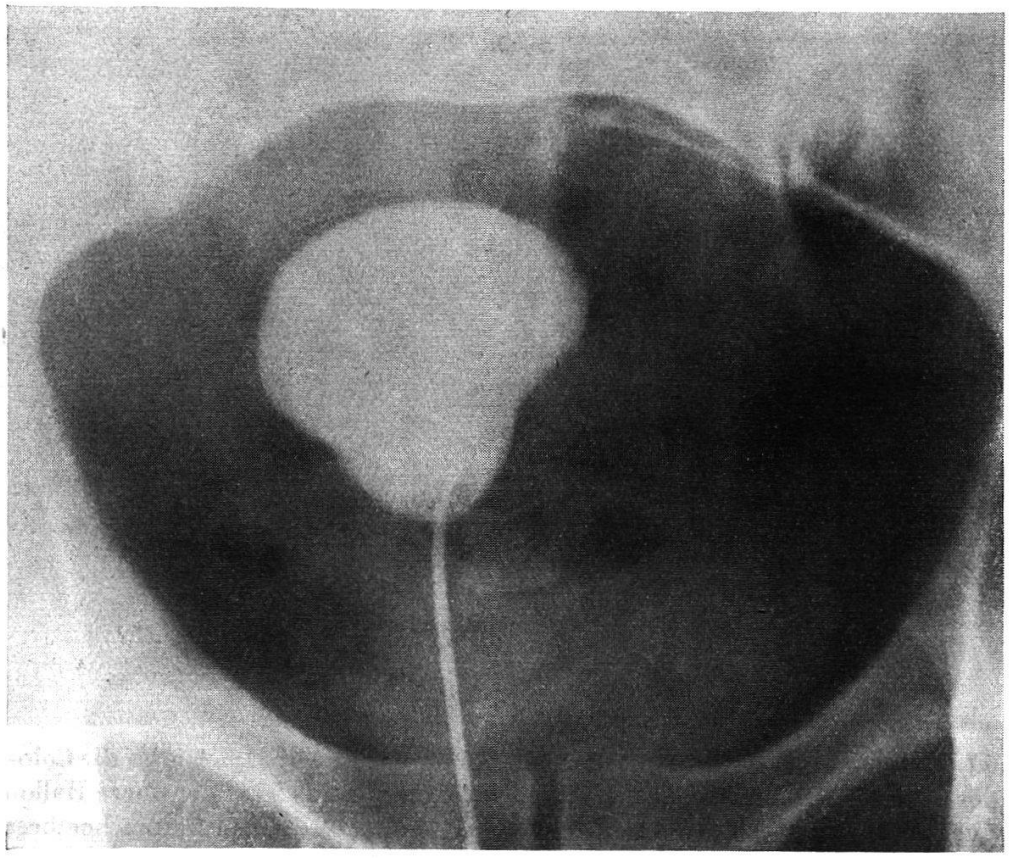

Abb. 12. *Röntgenaufnahme* des mit kontrastgebender (Zusatz von Na I) Lösung von *Radiocobalt* gefüllten großen Ballonkatheters. *Intrauterine* Applikation bei einem Fall von Carcinoma corporis uteri. Diese Füllungsmethode «par excellence» ist speziell für große Uteri geeignet.

wendungsbreite wohl geeignet, zum weiteren Ausbau der Strahlentherapie maligner Tumoren beizutragen, im Sinne der bisherigen klassischen Methoden. Durch die Auswahl beliebiger Größen und Formen der zu verwendenden elastischen Behälter, kann die geometrische Verteilung der Strahlung innerhalb recht weitgezogener Grenzen den jeweils vorliegenden klinisch-anatomischen Situationen angepaßt werden. Es kann mit Hilfe dieser Methode, in Kombination mit der Röntgentherapie, eine bedeutende Erhöhung der Tiefendosis in tiefer gelegenen Regionen des Organismus erzielt werden, welche nur durch relativ sehr enge (natürliche oder künstlich angelegte) Zugangswege erreichbar zu sein brauchen[1]), wo aber das Anbringen von zweckdienlichen Radiumapplikatoren unmöglich wäre. Das flüssige Radiocobalt kann im übrigen auch in Behältern beliebiger Form und Größe für Behandlungen von der Hautseite her verbesserte Aspekte eröffnen.

---

[1]) Die mit diesem Verfahren erzielte genau lokalisierte Erhöhung der Tiefendosis kann in manchen Fällen (wie z. B. bei den mitgeteilten Fällen von Sigmoidkarzinom) einigermaßen mit dem Tiefeneffekt verglichen werden, der durch die Verwendung der außerordentlich energiereichen Röntgenstrahlen des *Betatrons* entsteht.

Das nach dieser Methode verwendete *flüssige*, künstliche radioaktive Substrat dürfte somit für manche Fälle die Leistungen der klassischen Radiumtherapie in bedeutsamer Weise übertreffen.

Zusammenfassung

Nach summarischer Erörterung der praktischen Verfahren für die Messung und medizinische Dosierung *künstlicher radioaktiver Isotope* berichtet der Verfasser über die Methoden der *therapeutischen* Anwendung solcher Isotope. Zur Erschließung dieses Zieles besteht in den allermeisten Fällen die Notwendigkeit, eine möglichst eng umschriebene *Lokalisierung* der künstlichen Radioaktivität auf die erkrankten Organe und Gewebe zu realisieren. Hierfür sind 3 Hauptverfahren prinzipiell geeignet, nämlich: 1. die Lokalisierung auf metabolischem Wege, 2. die Lokalisierung auf chemisch-molekularmechanischer Grundlage, und 3. die Lokalisierung auf technisch-mechanische Weise. Es werden Beispiele für die Anwendung dieser 3 Hauptmethoden aufgeführt und die klinischen Erfahrungen kurz mitgeteilt, welche der Autor bisher, mit teilweise von ihm entwickelten Originalverfahren, selber machte. Es konnten praktisch ins Gewicht fallende Resultate durch die Verwendung der Radioisotope P^{32}, I^{131}, Zn^{63}, Au^{198} und Co^{60} erzielt werden.

Résumé

Après un bref rappel des procédés pratiques de mesure et de dosage médical des *isotopes radioactifs artificiels*, l'auteur décrit les méthodes concernant l'utilisation *thérapeutique* de tels isotopes. Dans ce but, il est dans la très grande majorité des cas nécessaire de réaliser une *localisation* aussi précise que possible de la radioactivité artificielle au niveau des tissus et organes malades. 3 procédés principaux conviennent à cet égard, à savoir: 1^0 la localisation par voie métabolique, 2^0 la localisation basée sur l'état chimique et certaines conditions de mécanique moléculaire, et 3^0 la localisation par des techniques d'espèce mécanique. L'auteur présente des exemples de l'application de ces 3 méthodes principales et rapporte brièvement l'expérience clinique qu'il a pu récolter jusqu'ici par l'utilisation de plusieurs procédés, qui sont en partie des contributions originales, mises en œuvre par lui. Des résultats d'un intérêt pratique certain purent être obtenus par l'utilisation des radioisotopes P^{32}, I^{131}, Zn^{63}, Au^{198} et Co^{60}.

Summary

After a short review of the practical procedures suitable for the medical dosimetry of *artificial radioactive isotopes*, the author describes the

methodes concerned with the *therapeutic* utilization of such isotopes. In the great majority of cases it is, for that purpose, mandatory to realize as precisely as possible the *localisation* of artificial radioactivity within the diseased tissues and organs. 3 main methods are convenient in this respect, namely: 1. the localisation through metabolism, 2. the localisation based on chemical preparation and adequate conditions of molecular mecanics, and 3. the localisation by means of mechanical techniques. The author presents examples of the application of these 3 main methods and reports shortly on the clinical experience he has made thus far by utilising several procedures, which are partly original contributions started by him. Therapeutical results of practical significance were obtained by utilizing the following radioisotopes: P^{32}, I^{131}, Zn^{63}, Au^{198} and Co^{60}.

1. *Allen, H., Hempelman, L.*, und *Womack, N.:* Canc. Rev. **5,** 239 (1945). – 2. *Chapman, E.*, und *Evans, R.:* J. amer. med. Assoc. **131,** 86 (1946). – 3. *Dougherty, E.*, und *Lawrence, J.:* Adv. in Biol. a. Med. Physics **1,** 1 (1948). – 4. *Frantz, V., Ball, R., Keston, A.*, und *Palmer, W.:* Ann. Surg. **119,** 668 (1944). – 5. *Hahn, P.:* Zit. nach *L. Martin.* – 6. *Hamilton, J.*, und *Lawrence, J.:* J. clin. Invest. (Am.) **21,** 624 (1942). – 7. *Hertz, S.*, und *Roberts, A.:* J. amer. med. Assoc. **131,** 81 (1946). – 8. *Hevesy, G.:* Radioactive Indicators. Interscience, New York 1948. – 9. *Imagawa, D., Green, R.*, und *Halverson, H.:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **68,** 162 (1948). – 10. *Keston, A., Ball, R., Frantz, V.*, und *Palmer, W.:* Science **95,** 362 (1942). – 11. *Low-Beer, B.:* Amer. J. Roentgenol. **58,** 4 (1947). – 12. *Mallet, L., Maurin, R.*, et *Lagourgue, M.:* J. Radiol. et Electrol. **28,** 424 (1947). – 13. *Marinelli, L., Foote, F., Hill, R.*, und *Hocker, A.:* Amer. J. *Roentgenol.* **58,** 17 (1947). – 14. *Martin, L.:* Annales Soc. Royale Sci. Med. et Nat. Bruxelles **3/4,** 137 (1948). – 15. *Müller, J. H.:* Experientia I, 6 (1945). – 16. *Müller, J. H.:* Experientia II, 9 (1946). – 17. *Müller, J. H.:* Radiol. Clin. **16,** 1, 82 (1947). – 18. *Müller, J. H.:* J. suisse Méd. **77,** 7, 236 (1947). – 19. *Müller, J. H.*, und *Rossier, P. H.:* Experientia III, 2 (1947). – 20. *Müller, J. H.:* Bull. Acad. suisse Sci. méd. **3,** 1 (1947/48). – 21. *Müller, J. H.:* Experientia IV, 10 (1948). – 22. *Müller, J. H.:* J. Radiol. et Electrol. **30,** 5, 290 (1949). – 23. *Müller, J. H.:* Schweiz. med. Wschr. **79,** 24, 547 (1949). – 24. *Myers, W.:* Amer. J. Roentgenol. **60,** 6, 816 (1948). – 25. *Pressman, D.*, und *Keighley, G.:* J. Immunol. (Am.) **59,** 141 (1948). – 26. *Seidlin, S., Marinelli, L.*, und *Oshry, E.:* J. amer. med. Assoc. **132,** 838 (1946). – 27. *Sheppard, C., Goodell, J.*, und *Hahn, P.:* J. Labor. a. clin. Med. (Am.) **32,** 1437 (1947). – 28. *Sheline, G., Chaikoff, I., Jones, H.*, und *Montgomery, M.:* J. biol. Chem. (Am.) **147,** 409; **149,** 139 (1943). – 29. *Werner, S., Quimby, E.*, und *Schmidt, C.:* Radiology **51,** 4, 564 (1948). – 30. *Williams, R., Jaffe, H., Rogers, W., Towery, B.*, und *Tagnon, R.:* J. clin. Invest. (Am.) **27,** 562 (1948).