

if one would neglect the exchange term, one would get

$0,158 \cdot 10^{-30} \text{ cm}^2$ if the meson mass is $= 200 \text{ m}$

$0,160 \cdot 10^{-30} \text{ cm}^2$ if the meson mass is $= 300 \text{ m}$,

which does not differ from the result of PETERS and RICHMAN's calculation, when the latter is reduced to the above value of ε_1 .

J. K. LUBANSKI, L. ROSENFELD

Instituut voor theoretische Natuurkunde, Rijks-Universiteit, Utrecht, Holland, July 30, 1945.

Über die Verwendung von künstlichen radioaktiven Isotopen zur Erzielung von lokalisierten biologischen Strahlenwirkungen

Vor einiger Zeit hatte Verfasser¹ voraussichtliche Anwendungsmöglichkeiten von künstlichen radioaktiven Substanzen zur Erzielung von *lokalisierten* Strahleneffekten erörtert. Klinische Bedürfnisse führten nun zum Versuch der *intra-peritonealen* Anwendung eines mit dem *Cyclotron*² hergestellten radioaktiven Isotops. Zur Verfügung standen zunächst (es können noch andere Isotope geeignet sein) stärkere Präparate von *Radiozink* (Zn^{63}). Zn^{63} hat eine Halbwertszeit von 38,3 Minuten und wandelt sich unter intensiver *Positronen-emission* (Maximalenergie 2,4 MeV) und γ -*Strahlen-emission* (Energie 0,5 MeV) wieder in das Ausgangselement Kupfer (Cu^{63}) um. Die rasch durchzuführende chemische Abtrennung des Zn^{63} geschieht als Zinksulfid. Dieses in Körperflüssigkeiten praktisch unlösliche radioaktive Zinksulfid wurde in einer sterilen *Pektinlösung*³, welcher die für Infusionszwecke erwünschten physikalisch-chemischen Eigenschaften gegeben wurden, gleichmäßig suspendiert. Das Prinzip dieses vom Verfasser angestrebten Präparationsverfahrens (Suspension des unlöslichen radioaktiven Substrates in einem Sol oder Gel großer fadenförmiger Moleküle), welches die wichtige Bedingung einer *maximal eingeschränkten Diffusion* des radioaktiven Isotops außerhalb des Anwendungsortes erfüllt, ist voraussichtlich auch für andere Verwendungsmöglichkeiten geeignet (z. B. Füllung von Hohlorganen, oberflächliche Applikationen, evtl. direkte Einführung in Tumorbezirke).

Tierversuche

Zunächst wurden Modellversuche an Mäusen und Kaninchen durchgeführt.

1. Ca. 15 g schweren Mäusen wurden 1,0 bis 1,5 Millicuries Zn^{63} in Pektinsol intra-peritoneal injiziert. Nach ca. 2½ Stunden wurde die Hälfte der Tiere getötet und zur Anfertigung von *Autoradiographien* verwendet (Abb. 1). Die Filmschwärzung zeigt eine *gleichmäßige Verteilung* des radioaktiven Sols in der Bauchhöhle, aber *keine* Radioaktivität außerhalb derselben. Nach Sektion der Versuchstiere prüften wir die verschiedenen Organe mit Hilfe eines *Zählrohres* direkt auf ihre Radioaktivität. Im Bereiche des Gehirnes und der Thoraxorgane konnte *keine* Strahlung nachgewiesen werden. Die abgespülten Bauchorgane zeigten eine nur schwache Radioaktivität.

Biologische Strahlenwirkung am Gesamtorganismus und an den Bauchorganen: Bei der verwendeten starken Dosierung starben fast alle nicht zuvor getöteten Mäuse nach 2½ bis 4 Stunden. Es handelt sich mit Bestimmtheit um einen Strahlentod, zumal intra-peritoneale Injektionen von Pektinsol, mit oder ohne inaktivem Zinksulfid, sehr gut vertragen wurden.



Abb. 1. *Autoradiographie* einer Maus, nach intra-peritonealer Einspritzung von Radiozink in Pektinsol. Zusätzliche *Röntgenbelichtung*. Man beachte die gleichmäßige Verteilung der Radioaktivität in der ganzen Bauchhöhle. Keine Strahlung außerhalb derselben.

Bei einzelnen Tieren, welche die Injektionen des Radiozinks länger überlebten, konnten im Bereiche der Milz und der Leber stark ausgeprägte *histologische* Veränderungen, welche auf der Strahleneinwirkung beruhen, festgestellt werden.

2. Ca. 2,5 kg schweren *Kaninchen* injizierten wir Präparate von 7 bis 12 Millicuries Zn^{63} in Pektinsol intra-peritoneal. Die Injektionen wurden gut vertragen. 1 bis 2 Stunden nach der Injektion entnahmen wir Blut aus den Ohrvenen. Eine praktisch ins Gewicht fallende Radioaktivität dieses Blutes konnte nicht festgestellt werden. Oftmals wiederholte Kontrollen des morphologischen Blutstatus ließen keine eindeutigen Abweichungen von der Norm nachweisen. Durch Probelaaparatomien wurde 3 Wochen nach den Injektionen der Abdominalbefund kontrolliert. Dieser war bis auf eine geringfügige Hyperämie der Serosa normal. Das Pektin war resorbiert worden.

Zusammenfassend geht aus den Tierversuchen hervor, daß bei starker Dosierung eine hochgradige biologische Strahlenwirkung eintritt, daß praktisch keine Diffusion des radioaktiven Isotops außerhalb der Bauchhöhle erfolgt und daß die chemischen Bestandteile des Sols gut verträglich sind.

Erster klinischer Versuch

Bei einer 61jährigen Patientin konnten die ersten *pharmako-radiologischen* Beobachtungen nach intra-

¹ J. H. MÜLLER, Schweiz. med. Wschr. 70, Nr. 26, S. 796 (1941).

² H. BAUMGARTNER, C. R. EXTERMANN, P. C. GUGELOT, P. PREISWERK, P. SCHERRER, Exper. I, Nr. 3, S. 69 (1945).

³ WUNDERLY, CH., Helv. chim. Acta 27, 417 (1944).

peritonealer Anwendung von Radiozink gemacht werden. Es handelt sich um einen schweren Fall von *Bauchfellkarzinose* bei *Ovarialkarzinom*; eine Operation kam überhaupt nicht in Frage, und trotz intensiver Röntgentherapie bildeten sich immer wieder große Mengen von Ascitesflüssigkeit, welche massenhaft Tumorzellen enthielt. Nach Ascitespunktionen führten wir zwei intra-peritoneale Infusionen durch mit in physiologischer

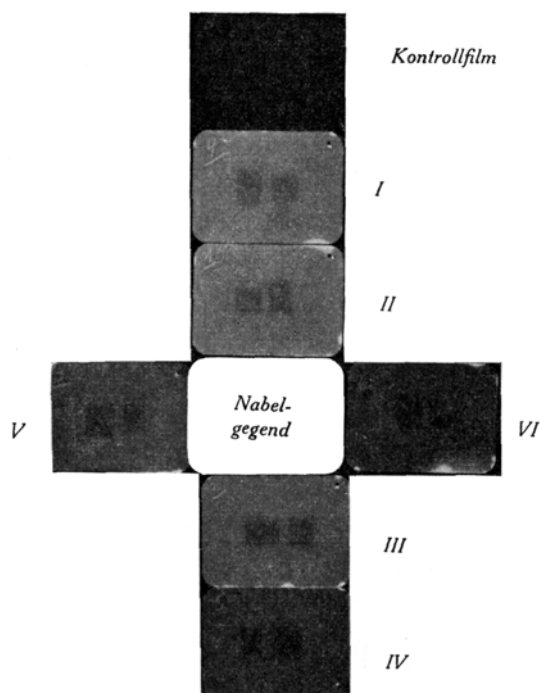


Abb. 2. Das Diagramm zeigt, räumlich gerausht, die *Filmschwärzungsverhältnisse* an den wichtigsten Kontroll- und Meßstellen. Den Zahnfilmen wurden kleine 0,3 und 0,5 mm dicke Bleiplättchen vorgelegt. Expositionsdauer 2 Std. 45 Min. bei 20 mc. Zn^{63} intra-peritoneal.

- I = Epigastrische Gegend ca. 1,8 r
- II = Oberhalb des Nabels ca. 1,5 r
- III = Unterhalb des Nabels ca. 1,25 r
- IV = Symphysengegend ca. 0,8 r
- V = Rechte Flanke auf Nabelhöhe ca. 1,0 r
- VI = Linke Flanke auf Nabelhöhe ca. 1,0 r
- Kontrolle = Unbestrahlter Film.

Kochsalzlösung verdünntem radioaktivem Pektinsol, 10 bzw. 20 Millicuries Zn^{63} enthaltend. Die in verschiedenen Zeitabständen entnommenen Blut- und Urinproben zeigten praktisch keine Radioaktivität. Eine Beeinflussung des Allgemeinzustandes und des morphologischen Blutstatus fand nicht statt. Die Menge der neugebildeten Ascitesflüssigkeit und der Tumorzellen nahm dagegen deutlich ab.

Die Verteilung des Radiozinkes in der Bauchhöhle wurde ebenfalls auf *autoradiographischem* Wege geprüft, indem Zahnrontgenfilme an verschiedenen Stellen des Abdomens aufgeklebt wurden. Abbildung 2 zeigt die Filmschwärzungsverhältnisse nach intraperitonealer Infusion von 20 Millicuries Zn^{63} . Die Verteilung ist eine durchaus gleichmäßige. Die intensivere Filmschwärzung im oberen Teil der Bauchhöhle beruht lediglich auf der anatomisch bedingten größeren Füllungskapazität dasselbst. Mit diesen Autoradiographien wurde auch ein für die integrierende Messung der austretenden γ -Strahlung geeignetes Verfahren in die Wege geleitet, indem

eine Dosisauswertung in r-Einheiten auf photometrischem Wege durchführbar ist; wir verwenden hierfür den von HOLTHUSEN und HAMANN angegebenen Würfelstandard. Selbstverständlich können auch Ionisationskammern und Zählapparaturen geeignet sein. Die meßtechnische Erfassung der wirksamen β -Strahlung stößt dagegen auf sehr große Schwierigkeiten.

Die weitere medizinische Entwicklung des beschriebenen Verwendungsverfahrens von künstlichen radioaktiven Substanzen wird in der Hauptsache in der allmählich sich bereichernden Erfahrung, bezüglich Verträglichkeit und Wirksamkeit, liegen, worüber später berichtet werden soll. Es eröffnen sich hierbei berechnete Aussichten auf eine Verbesserung der Behandlungsprognose bei bestimmten Fällen von Peritonealkarzinose.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt und wurden ermöglicht durch das Entgegenkommen und Interesse von Herrn Prof. Dr. P. SCHERRER, Direktor des Physikalischen Institutes der ETH., wofür ich ihm zu Dank verpflichtet bin. Die Cyclotrongruppe, insbesondere Dr. P. PREISWERK, besorgte die Herstellung und Messung der Präparate von Radiozink und Dr. E. JACOBI nahm die chemische Trennung des Zn^{63} vor. Dr. CH. WUNDERLY, Chemiker an der Medizinischen Universitätsklinik, lieferte das verwendete und von ihm vorgeschlagene Pektinsol.

J. H. MÜLLER

Radiologische Abteilung der Universitäts-Frauenklinik, Zürich, den 17. August 1945.

Summary

The author made a first attempt to utilize an artificial radioactive isotope for the production of localized biological radiation-effects, by means of intraperitoneal injections of radiozinc (Zn^{63}) suspended in a solution of pectine. Experiments were performed on mice and rabbits and the procedure was applied, for the purpose of preliminary therapeutic investigations, to a case of carcinoma of the ovary with severe peritoneal extension.

Die Arosar Trombe vom 13. August 1945

Jede Trombe, vor allem im Hochgebirge, ist ein einmaliges, großartiges Naturexperiment zum Problem der atmosphärischen Wirbel. Die Trichterbildung vom 13. August 18.45 bis 19.02 Uhr unmittelbar über Arosa zeigte sich je recht verschieden, ob man sie vom innersten Arosa her weiß und scheinbar senkrecht im Ost-Nordosten gegen die schwarzkralligen Gewitterwolken sah (18.00 Uhr von Chur aus Cb-Gipfel in Arosar Richtung, 18.35 Uhr Arosa-Dorf etwas großtropfiger Regen mit Hagel, später Furkahorn weiß infolge Hagel, 19.30 Uhr Hagel in Davos), ob von der Dorfmitte seitlich mehr horizontal, oder schließlich von der Oberseegegend (mit dem Gewitter links mehr im Rücken) grau gegen hell scheinbar wieder vertikal (wie einigermaßen auch in Abbildung 1).

In Inner-Arosa kam eine weiße Säule in rasender korkzieherartiger Rotation vom Himmel herunter gegen «Gspan»; sie soll nicht ganz heruntergereicht haben, sondern der Wirbel, der bei mächtigem Gepratzel auf dem Blechdach die Wäsche vom Trockenplatz explosionsartig in die Höhe riß, sei «wie eine Antwort von unten her» gewesen. In dem unmittelbar östlich vom