

## Aussichten einer Tiefentherapie mit schnellen Elektronenstrahlen

Von R. GLOCKER<sup>1</sup>, Stuttgart

Von den durchdringenden Strahlungen der Physik haben bisher nur die Röntgenstrahlen und die radioaktiven  $\gamma$ -Strahlen, die beide zur Klasse der elektromagnetischen Schwingungen gehören, eine medizinische Anwendung zur Behandlung tiefliegender Krankheitsherde gefunden. Im Zuge der atomphysikalischen Forschung wurden einerseits neue Strahlungen entdeckt, wie z. B. die Protonen- und Neutronenstrahlen, andererseits die Erzeugungsbedingungen für bekannte Strahlungen, wie z. B. die Elektronenstrahlen, so verbessert, daß das Durchdringungsvermögen wesentlich gesteigert werden konnte. Es liegt die Frage nahe, zu überlegen, welche Möglichkeiten sich aus dieser Entwicklung für die Strahlentherapie ergeben.

Elektronenstrahlen, Protonenstrahlen, Neutronenstrahlen sind «Korpuskularstrahlen». Diese bestehen, wie schon der Name sagt, aus einzelnen Teilchen, deren Geschwindigkeit von der Höhe der erzeugenden Spannung abhängt. Alle drei Teilchenarten sind Bausteine der Atome. Nach den RUTHERFORD-BOHRschen Vorstellungen von der Atomstruktur ist das von einem Atom eingenommene Volumen keineswegs gleichmäßig von Materie erfüllt. Das Atom besteht aus einzelnen, sehr kleinen Körperchen, die durch ungeheure leere Räume voneinander getrennt sind. Praktisch ist die ganze Masse des Atoms in einem zentralen Körper vereinigt, der «Atomkern» genannt wird. Nach Art eines Planetensystems kreisen um diesen Kern eine Anzahl von Elektronen, welche die Atomhülle bilden. Die Elektronen sind die Träger der kleinsten in der Natur vorkommenden Elektrizitätsmenge, der sogenannten «Elementarladung»; ihre Masse ist rund 1800mal kleiner als die des leichtesten Atoms, des Wasserstoffatoms. Die Zahl der Elektronen eines Atoms ist gleich der Ordnungszahl des betreffenden Elements im periodischen System und daher bekannt. Im Normalzustand ist das Atom elektrisch neutral. Da die Elektronen immer negativ elektrisch geladen sind, muß der Kern ebenso viele positive elektrische Ladungen haben, als die Zahl der ihn umgebenden Elektronen beträgt.

Das erste Element des periodischen Systems ist Wasserstoff mit dem Atomgewicht 1. Die Hülle des Wasserstoffatoms enthält somit ein Elektron und sein Kern besitzt eine positive elektrische Ladung. Die Masse des Kerns, gemessen in der Atomgewichtsskala, ist 1. «Proton» wird der Kern eines Wasserstoffatoms genannt; dasselbe Teilchen ohne elektrische Ladung heißt «Neutron». Eines der wichtigsten Ergebnisse der

neuen Physik ist die Feststellung, daß die Atomkerne zusammengesetzte Gebilde sind und daß es nur zwei Arten von Bausteinen gibt, Protonen und Neutronen (HEISENBERG).

Protonen- und Neutronenstrahlen kommen in der Natur frei nicht vor, sondern müssen immer erst durch Atomspaltprozesse künstlich hergestellt werden. Bei Beschießung von Atomkernen mit energiereichen Teilchen, z. B. mit  $\alpha$ -Teilchen des Radiums, wird das Gefüge des Kerns gelockert und einzelne Bausteine in Freiheit gesetzt. Ein von einem  $\alpha$ -Teilchen getroffener Stickstoffkern verwandelt sich in einen Sauerstoffkern und sendet dabei ein Proton aus (RUTHERFORD). Ein Berylliumkern emittiert unter ähnlichen Bedingungen ein Neutron und geht in einen Kohlenstoffkern über (JOLIOT-CURIE). Das Zyklotron von LAWRENCE<sup>1</sup>, das mit Hilfe von mit elektrischen Feldern geladenen Teilchen sehr hohe Energien zu verleihen gestattet, und die Uranbrenner («pile»), die zur Gewinnung von Atomenergie dienen, sind solch intensive Strahlungsquellen für Protonen- und Neutronen, daß alle technischen Voraussetzungen zur Anwendung in der Medizin erfüllt sind. Wie sind nun aber die Aussichten einer solchen Therapie?

Die Neutronenstrahlen nehmen gegenüber der bekannten Wirkung von Elektronen- und Röntgenstrahlen eine gewisse Sonderstellung ein. Treffen Elektronen- oder Röntgenstrahlen auf ein Atom, so spielt sich der Vorgang der Absorption in der Elektronenhülle des Atoms ab. Ein Elektron wird ausgestoßen; das Atom wird ionisiert. Das losgelöste, mit beträchtlicher Energie versehene Elektron verursacht dann beim Stoß auf andere Atome physikalische und chemische Wirkungen. Das Neutron als ungeladenes Teilchen durchquert dagegen ungehindert die Elektronenhülle eines Atoms und wird nur in dem seltenen Fall eines Zusammenstoßes mit dem Atomkern abgebremst. Deshalb ist das Durchdringungsvermögen der schnellen Neutronen außerordentlich groß. Der durch den Aufprall in Bewegung gesetzte Atomkern überträgt beim Stoß auf andere Atome die Energie des Neutrons. In besonders hohem Maße ist dies der Fall, wenn leichte Wasserstoffkerne von Neutronen getroffen werden.

Bei gleicher physikalischer Dosis, d. h. bei gleicher auf die Volumeneinheit des Gewebes übertragener Energie, ist die biologische Wirksamkeit von Röntgen- und Neutronenstrahlen je nach der Art des biologischen Vorgangs sehr verschieden. Bei Genmutationen sind Röntgenstrahlen doppelt so wirksam (ZIMMER und

<sup>1</sup> Röntgeninstitut, Technische Hochschule Stuttgart.

<sup>1</sup> E. O. LAWRENCE, Radiology 29, 313 (1937).

TIMOFÉEFF-RESSOVSKY)<sup>1</sup>; für Chromosomen und Chromatidbrüche kehrt sich das Verhältnis um. Bei Versuchen an höheren Pflanzen und Tieren ist die biologische Wirksamkeit der Neutronenstrahlen durchweg größer, z. B. 10fach bei der völligen Wachstumshemmung von Bohnenkeimlingen (GRAY, READ und MOTTRAM)<sup>2</sup> oder 15fach bei der Abtötung von Mäusen durch Langzeitbestrahlung (GRAY)<sup>3</sup>. Die Unterschiede in der Wirksamkeit von Neutronen- und Röntgenstrahlen auf verschiedene Zellarten ließen vermuten, daß sich vielleicht bei einer Neutronentherapie die Empfindlichkeit der Karzinomzelle und der gesunden Zelle stärker differenzieren würde, als es bisher in der Röntgentherapie der Fall war. Diese Hoffnungen haben sich nicht erfüllt, wie aus einem kürzlich erschienenen Bericht von STONE<sup>4</sup> über 250 Krebsfälle mit 4- bis 7jähriger Beobachtungsdauer der Patienten deutlich hervorgeht. Die Bestrahlung erfolgte mit dem Zyklotron in Berkeley (Kalifornien). Deuteronen, Kerne des schweren Wasserstoffisotops mit dem Atomgewicht 2, wurden mit 16 Millionen V beschleunigt und erzeugten beim Auftreffen auf eine Berylliumschicht schnelle Neutronen. Die therapeutischen Ergebnisse sind nicht besser als bei der üblichen Röntgenbehandlung. Bei Neutronenbestrahlung treten ferner Spätschädigungen von einem Grade auf, wie sie bei Röntgentherapie bei gleich starken Führerreaktionen nicht beobachtet wurden. In Parallelfällen werden bei Röntgentherapie nach Jahren leichte Atrophien der Haut festgestellt, während sich Muskelfibrose und Verlust des subkutanen Fettgewebes bei Neutronenbestrahlung einstellen. Die Regenerationsfähigkeit des Gewebes in der Umgebung des Tumors scheint durch Neutronen stärker beeinträchtigt zu werden als durch Röntgenstrahlen. STONE kommt auf Grund seiner Erfahrungen zu dem Schluß, daß die Resultate zu einer Fortsetzung der Neutronentherapie nicht ermutigen; ferner gibt er allen, die sich mit der medizinischen Anwendung neuer Strahlungen befassen, die Warnung, besonders auf die Spätschädigungen zu achten, die unter Umständen in unerwartetem Umfang auftreten können.

Protonenstrahlen wirken wie Elektronen- oder Röntgenstrahlen ionisierend auf die getroffenen Atome; die Ionendichte, d. h. die Zahl der pro Wegeinheit gebildeten Ionen, ist bei Protonen von gleicher Energie größer als bei Elektronen. Dies kann Unterschiede hinsichtlich der Primärwirkung auf die Zelle zur Folge haben. Wesentliche Verschiedenheiten der therapeutischen Wirkung beim Menschen sind aber kaum zu erwarten. Infolge der viel größeren Masse eines Protons ist dessen Eindringtiefe im Gewebe erheblich

kleiner als die eines Elektrons; sie beträgt bei 10 Millionen V Spannung etwa 1 mm für Protonen gegenüber 50 mm für Elektronen. Es würden daher sehr hohe Spannungen und umfangreiche technische Anlagen notwendig sein, um Protonen der benötigten Reichweite zu erzeugen. Dieser Aufwand erscheint nicht lohnend, da die Protonentherapie an sich keine besonderen Vorteile gegenüber der Röntgen- oder Elektronenstrahlentherapie verspricht.

Welche Aussichten bietet nun eine Tiefentherapie mit schnellen Elektronenstrahlen, wie sie durch die physikalisch-technischen Fortschritte nunmehr in den Bereich des Möglichen gerückt ist? Die durchdringungsfähigsten Elektronenstrahlen waren bis vor kurzem die  $\beta$ -Strahlen des Radiums und Mesothoriums. Ihre Reichweite erlaubte nur eine Behandlung oberflächlich gelegener Herde. Bei einer Abwägung der Vor- und Nachteile von zwei therapeutischen Strahlungen sind vor allem zwei Gesichtspunkte maßgebend:

1. Unterschiede in der spezifischen Wirkung auf die Zelle;
2. Unterschiede in der räumlichen Verteilung innerhalb des bestrahlten Körpers.

Zum ersten Punkt ist zu sagen, daß zytologische Befunde von POLITZER und PAULI<sup>1</sup> an Salamanderlarven zunächst für eine spezifische Wirkung der Kathodenstrahlen zu sprechen schienen; eine Kernpyknose mit färbbaren Fäden in Richtung der Spindelachse war bei Röntgenbestrahlung niemals beobachtet worden. Bei Kathodenbestrahlung übersteigt aber die in der Sekunde applizierte Dosis die üblichen Röntgendosen um eine Größenordnung. Tatsächlich gelang es, mit einer Hochleistungsröhre, welche 500 000 r in 12 Minuten zu verabreichen gestattete, an Axolotllarven dieselbe Form einer Mitosenschädigung auch mit Röntgenstrahlen hervorzurufen (H. und M. LANGENDORFF<sup>2</sup>). Diese Feststellung, daß es keine spezifische biologische Wirkung der Elektronenstrahlen gibt, ist in bestem Einklang mit den oben erwähnten Vorstellungen vom Wirkungsmechanismus der Röntgen- und Elektronenstrahlen. Wie aus Wilsonschen Nebelkammeraufnahmen unmittelbar zu ersehen ist, erfolgt jede Wirkung der Röntgenstrahlen auf dem Umweg über die Auslösung von Elektronen aus dem absorbierenden Atom. Es kann daher keinen grundsätzlichen Unterschied im biologischen Effekt ausmachen, ob die Elektronen unmittelbar in Form eines Strahlenbündels — sei es in einer Kathodenstrahlenröhre oder als  $\beta$ -Strahlen eines radioaktiven Präparats — auf ein Atom treffen oder aber als sekundär aus röntgenbestrahlten Atomen ausgelöste Photo- und Compton-Elektronen. Es gibt auch keine spezifische Wirkung gewisser Röntgenwellenlängen auf bestimmte Stoffe im Gegensatz z. B. zur Erythemwirkung des Ultra-

<sup>1</sup> N. W. TIMOFÉEFF-RESSOVSKY und K. G. ZIMMER, *Biophysik* Bd. 1 (Hirzel, Leipzig 1947).

<sup>2</sup> L. H. GRAY, J. C. MOTTRAM und J. READ, *Brit. J. Radiol.* 13, 371 (1940).

<sup>3</sup> L. H. GRAY, *Brit. J. Radiol.* 16, 56 (1943).

<sup>4</sup> R. S. STONE, *Amer. J. Röntgenol.* 53, 771 (1948).

<sup>1</sup> G. POLITZER und W. E. PAULI, *Strahlentherapie* 33, 704 (1929).

<sup>2</sup> H. LANGENDORFF, *Strahlentherapie* 41, 135 (1931).

violetts, die hauptsächlich auf den Wellenlängen 300 m $\mu$  und 150 m $\mu$  beruht (HAUSER und VAHLE<sup>1</sup>). Die Elektronen wirken einfach nach Maßgabe ihrer Energie, also ganz unspezifisch; je kürzer die Wellenlänge der Röntgenstrahlen ist, desto größer ist die Energie der ausgelösten Elektronen.

Es bleibt als wesentlich der zweite Punkt: die räumliche Ausbreitung der Strahlung. Über Tiefendosismessungen mit schnellen Elektronenstrahlen wurde erstmals 1934 auf dem internationalen Radiologenkongreß in Zürich berichtet und auf die grundsätzliche Bedeutung der Ergebnisse für die Entwicklung einer neuen Art von Tiefenbestrahlung hingewiesen (GLOCKER, KUGLER LANGENDORFF<sup>2</sup>). Eine Entladungsröhre von BRASCH und LANGE<sup>3</sup> wurde mit Gleichspannungsschößen von 1,6 Millionen V Spannung beschickt, die durch Aufsummierung der Entladungsspannungen von Kondensatoren in MARXscher Schaltung hergestellt wurden. Die Elektronen traten als nahezu paralleles Bündel durch ein dünnes Metallfenster aus. Um Elektronen von einheitlicher Geschwindigkeit zu erhalten, wurden durch einen unmittelbar außerhalb am Fenster angebrachten Magneten die langsamen Elektronen seitlich abgelenkt und so vom Objekt abgehalten. Der Abfall der Dosis mit der Tiefe ist sehr rasch, da die Reichweite der Elektronen in Wasser oder in Stoffen ähnlicher Zusammensetzung nur 6 mm beträgt. Eine Messung mit Ionisationskammern kam wegen deren zu großer Ausdehnung nicht in Betracht. Es mußte ein Verfahren gewählt werden, bei dem das Meßorgan möglichst klein ist und durch seine Anwesenheit die normale Strahlungsverteilung möglichst wenig stört. Diesen Bedingungen entspricht in besonders hohem Maße eine biologische Methode, die sich bei der Ausdosierung von Radiummoulagas als genau und zuverlässig bewährt hatte (JÜNGLING und LANGENDORFF<sup>4</sup>). Sie beruht auf der Bestimmung der prozentualen Schädigungsziffer von Eiern der Fruchtfliege (*Drosophila melanogaster*), wobei als Schädigungsmerkmal das Nichtausschlüpfen der Larven diente. Bei Einhaltung bestimmter Bedingungen ist eine Konstanz der Strahlungsempfindlichkeit der Eier über lange Zeit hin gewährleistet. Die Empfindlichkeit der Eier ist in den ersten Stunden nach der Ablage wegen der raschen Reifung stark vom Alter abhängig (LANGENDORFF und SOMMERMEYER<sup>5</sup>). Durch Darreichung von frischem Futter wurden die Fliegen zum Ablegen ihrer Eier veranlaßt. Drei Stunden nach der Ablage erfolgte die

Bestrahlung. Dann wurden die Eier in einem Brutschrank bei der Temperatur von 25° C gehalten. Zur Messung wurden nur Eier mit einem Alter von 3 Stunden seit der Ablage herangezogen. Zu diesem Zweck wurden 18 Stunden nach der Bestrahlung die Eier zum erstenmal ausgezählt und die an ihrer fortgeschrittenen Entwicklung kenntlichen Eier mit mehr als 3 Stunden Alter, gerechnet zum Zeitpunkt der Bestrahlung, ausgeschieden. Nach weiteren 10 Stunden folgte die zweite Zählung. Aus der Zahl der ausgeschlüpften Larven und der Gesamtzahl der bestrahlten Eier einer Gruppe errechnet sich die prozentuale Schädigungsziffer. Zu jeder bestrahlten Serie wurde gleichzeitig eine Gruppe unbestrahlter Eier zur Bestimmung der Spontanschädigung in Höhe von 10 bis 15% angesetzt.

Um aus der Schädigungsziffer die Relativwerte der Dosis zu erhalten, ist anhand der Schädigungskurve (Abb. 1) eine Umrechnung vorzunehmen. Da die Form

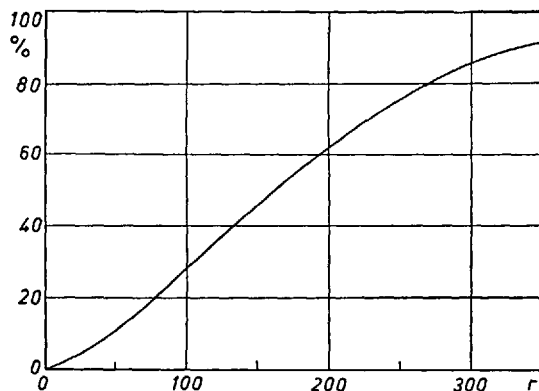


Abb. 1. Zusammenhang zwischen Schädigungsziffer und Dosis für *Drosophilaeier*.

der Schädigungskurve bei Röntgenstrahlen und  $\gamma$ -Strahlen keine Abhängigkeit von der Wellenlänge zeigt (PACKARD<sup>1</sup>, JÜNGLING und LANGENDORFF<sup>2</sup>), so ist eine Übertragung auf Schädigungen durch Elektronenstrahlen sicher zulässig. Wie die Abb. 1 zeigt, ist die Schädigungsziffer keineswegs mit der Dosis proportional. Es ist daher zweckmäßig, die Bestrahlungszeiten so zu wählen, daß die Meßpunkte möglichst auf den mittleren, steilen Teil der Kurve zu liegen kommen.

Da die Ausbeute der Kathodenstrahlenapparatur, die nur behelfsmäßig aufgebaut war, sich von Stoß zu Stoß änderte, so mußten die Phantome so entworfen werden, daß sämtliche Punkte einer Tiefendosiskurve gleichzeitig aufgenommen werden konnten. Die Phantome bestanden aus einzelnen dünnen Platten von Pappelholz, Fiber, Aluminium und Messing, um die Ergebnisse bei Umrechnung nach dem Dichteverhältnis auf Wasser gegenseitig kontrollieren zu können. In der Mitte jeder Platte befand sich eine 0,3 mm tiefe Aussparung von 4 mm Durchmesser zur Auf-

<sup>1</sup> K. W. HAUSER und W. VAHLE, Wiss. Veröffentl. Siemens 6, 101 (1927).

<sup>2</sup> R. GLOCKER, G. A. KUGLER und H. LANGENDORFF, Strahlentherapie 51, 129 (1934).

<sup>3</sup> A. BRASCH und F. LANGE, Z. Phys. 70, 10 (1931); Strahlentherapie 51, 119 (1934).

<sup>4</sup> O. JÜNGLING und H. LANGENDORFF, Strahlentherapie 48, 174 (1933).

<sup>5</sup> H. LANGENDORFF und K. SOMMERMEYER, Strahlentherapie 67, 110 (1940) und 119; 68, 42 und 656 (1940).

<sup>1</sup> CH. PACKARD, J. Canc. Res. 10 (1926); 11 (1927).

<sup>2</sup> O. JÜNGLING und H. LANGENDORFF, Strahlentherapie 48, 174 (1933).

nahme von 80 bis 120 Eiern. Mit Hilfe einer gut passenden Führung durch 4 senkrechte Stifte wurden die  $100 \times 100 \text{ mm}^2$  großen Platten selbsttätig zentriert, so daß die Eier der verschiedenen Tiefen genau untereinander zu liegen kamen. Durch Flügelmuttern wurden die Platten fest aufeinandergepreßt, um stets gleiche Abstände einzuhalten. Jeder einzelne Versuch mit 10 Platten von einer Gesamtdicke, die 20 mm Wasser entsprach, umfaßte rund 1000 Eier.

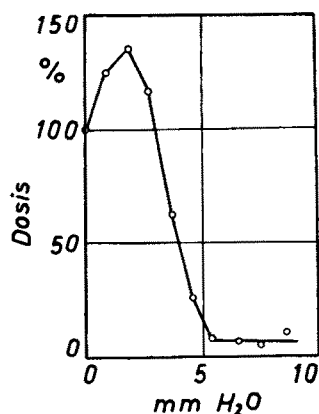


Abb. 2. Tiefendosisverlauf für Elektronenstrahlen von 1,6 Millionen Volt (nach GLOCKER, KUGLER und LANGENDORFF).

Als Beispiel ist der Verlauf der Tiefendosiskurven für das Fiberphantom in Abb. 2 wiedergegeben. Charakteristisch für alle untersuchten Stoffe ist das Auftreten eines ausgeprägten Maximums der Dosis in einer gewissen Tiefe. Dann folgt ein rascher Abfall bis auf einen kleinen, konstanten Rest, der hauptsächlich von sekundär gebildeten Röntgenstrahlen herrührt. Der Schnittpunkt der Verlängerung des steil abfallenden Astes der Kurve mit der horizontalen Achse liefert die Reichweite der Elektronen zu 5 bis 6 mm, auf Wasser umgerechnet. Die Höhe des Maximums beträgt je nach den Versuchsbedingungen 125 bis 150% der Oberflächendosis.

Diese Ergebnisse sind von grundsätzlicher Bedeutung. Das Idealziel der Tiefentherapie, mehr Strahlungsenergie in den tieferen Bezirken zur Absorption zu bringen als an der Oberfläche, wird von den erhaltenen Tiefendosiskurven nach Art der Abb. 2 erfüllt, während bei Röntgenstrahlen der üblichen Spannungen die Tiefendosis immer kleiner ist als die Oberflächendosis. Ein weiterer Vorteil ist die Schonung der hinter dem Herd gelegenen Körperpartien, weil die Dosis rasch nach Überschreiten des Maximums auf einen Wert, der praktisch Null ist, abfällt. Dieser Gesichtspunkt ist nicht minder wichtig, da sich in der Röntgentherapie immer mehr die Erkenntnis durchgesetzt hat, daß sich eine Durchstrahlung großer Volumenteile des Körpers für den Bestrahlungserfolg nachteilig auswirkt. Damit eröffnen sich für eine zukünftige Tiefenbestrahlung neue Möglichkeiten. Eine praktische Anwendung erfordert allerdings viel höhere Spannungen, als sie nach dem damaligen Stand der

Technik verfügbar waren. Der geplante Bau einer Anlage mit 5 Millionen V mußte aus äußeren Gründen unterbleiben.

Die Ergebnisse der biologischen Tiefendosismessung wurden einige Jahre später durch Ionisationsmessungen an einem Aluminiumphantom im wesentlichen bestätigt (TRUMP, VAN DE GRAAFF und CLOUD<sup>1</sup>). Die Hochspannung von 1,5 Millionen V wurde von einem, nach Art einer Influenzmaschine gebauten VAN-DE-GRAAFF-Generator geliefert. Das Maximum der Dosiskurve war infolge der relativ großen Tiefenausdehnung der Ionisationskammer verbreitert.

Zurückschauend muß man feststellen, daß die damals verwendeten Prinzipien der Hochspannungserzeugung eine Steigerung der Spannungen auf 20 bis 30 Millionen V, wie sie für eine praktische Tiefentherapie erforderlich sind, nicht ermöglicht hätten. Ein neuer Weg mußte gefunden werden: das «Beta-tron» (KERST<sup>2</sup>) zur Beschleunigung von Elektronen beruht auf dem gleichen Grundgedanken wie das «Zyklotron» (LAWRENCE<sup>3</sup>) zur Erzeugung von Protonenstrahlen und künstlichen  $\alpha$ -Strahlen. Läßt man geladene Teilchen auf Kreisbahnen immer wieder ein relativ schwaches elektrisches Feld durchlaufen, so gewinnen sie bei jedem Umlauf einen kleinen Spannungszuwachs und kommen schließlich zu kinetischen Energien, die Spannungen von vielen Millionen V entsprechen, ohne daß es nötig ist, Hochspannungsfelder von solcher Größe direkt herzustellen. Die technische Durchführung dieses Prinzips ist, je nachdem es sich um leichte Teilchen (Elektronen) oder um schwere Teilchen (Protonen, Deuteronen,  $\alpha$ -Strahlen) handelt, verschieden.

Auf Grund von Arbeiten von WIDERÖE<sup>4</sup> und STEENBECK<sup>5</sup> entstand in Urbana (USA.) im Jahre 1940 das Betatron von KERST<sup>6</sup>, das zunächst für die Erzeugung ultraharter Röntgenstrahlen bestimmt war. Die Wirkungsweise dieses Apparats, der auch Induktionsbeschleuniger oder Strahlentransformator oder Elektronenschleuder genannt wird, läßt sich als ein Hochspannungstransformator beschreiben, dessen Sekundärspule durch ein evakuiertes Gefäß aus einem Isolationsstoff, z. B. Pyrexglas, ersetzt ist. Die Polschuhe *P* eines sehr kräftigen Elektromagneten stehen senkrecht auf der Ebene des Entladungsgefäßes (Abb. 3). Werden nun mit Hilfe eines Glühdrahtes *G* und eines Hilfsfeldes in kurzen Zeitintervallen Elektronen eingeschossen, so bewegen sich diese bei entsprechender Gestaltung des Magnetfeldes bei jedem Umlauf stets auf derselben Kreisbahn, unabhängig von

<sup>1</sup> I. G. TRUMP, R. I. VAN DE GRAAFF und R. W. CLOUD, Amer. J. Röntgenol. 43, 728 (1940).

<sup>2</sup> D. W. KERST, Phys. Rev. 60, 47 (1941); 61, 93 (1942); Radiology 40, 115 (1943).

<sup>3</sup> E. O. LAWRENCE, Radiology 29, 313 (1937).

<sup>4</sup> R. WIDERÖE, Arch. Elektrotechn. 21, 387 (1928).

<sup>5</sup> M. STEENBECK, Naturwiss. 31, 234 (1934).

<sup>6</sup> D. W. KERST und L. S. SKAGGS, Briefliche Mitteilung.

ihrer Geschwindigkeit. Haben die Elektronen bei einem Spannungszuwachs von z. B. 50 V pro Umlauf nach 300 000 Umläufen die gewünschte Spannung von

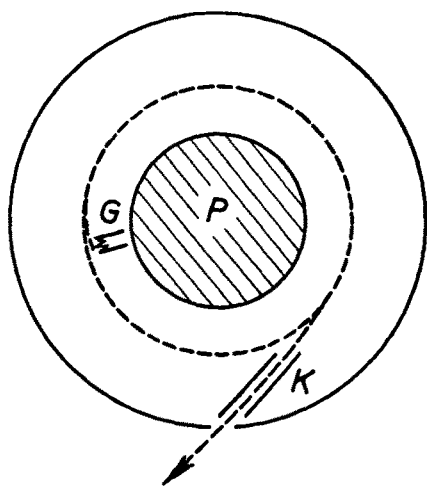


Abb. 3. Schematische Darstellung des Grundprinzips eines Betatrons (nach KERST).

15 Millionen V erreicht, so wird automatisch eine Spule eingeschaltet, welche die Kraftlinienverteilung so ändert, daß sich die Elektronenbahnen spiralartig nach außen erweitern, auf eine an der Peripherie des Entladungsraums angebrachte Goldanode auftreffen und dort bei ihrer Abbremsung Röntgenstrahlen erzeugen. Innerhalb der kurzen Zeit von  $\frac{1}{200}$  Sekunde wiederholt sich der Vorgang: Einschießen der Elektronen,

Umläufe auf dem Gleichgewichtskreis, Expandieren der Bahn, Auftreffen auf die Anode.

Soll das Elektronenstrahlenbündel selbst austreten, so muß eine Einrichtung angebracht werden, welche die Elektronen von einem gewissen Bahnpunkt ab der Wirkung des Magnetfeldes entzieht, z. B. ein abschirmender Kanal (K in Abb. 3) aus Eisen (SKAGGS, ALMY, KERST und LANZL<sup>1</sup>) oder ein elektrostatisches Hilfsfeld in Verbindung mit der Aufspaltung des Bündels durch Streuung an einer Aluminiumfolie (GUND<sup>2</sup>).

Die wesentlichen Teile eines Betatrons sind aus der Abb. 4 zu ersehen, welche die Elektronenschleuder von GUND<sup>3</sup> für maximal 6 Millionen V darstellt. Zwischen den beiden Spulen wird das büchsenförmige, aus einer keramischen Masse verfertigte Entladungsgefäß eingesetzt. Der Durchmesser der Elektronenbahn beträgt 16 cm; ein Elektron legt einen Weg von rund 100 km zurück, bis es die Spannung von 6 Millionen V erreicht. Betatrone für 100 Millionen V, wie sie in USA. gebaut wurden, erfordern ungeheure Eisenmengen, da die Stärke des erforderlichen Magnetfeldes mit Steigerung der Spannung mehr als proportional zunimmt. Doch ist es neuerdings gelungen, durch Verwendung des sogenannten «Synchrotronprinzips» (MCMILLAN<sup>4</sup>) wesentliche Ersparnisse an Eisen zu erzielen.

Ionisationsmessungen an Elektronenstrahlen von einigen Millionen V Spannung lieferten in gewissen Tiefen einen Höchstwert der Dosis (Abb. 5), der mit

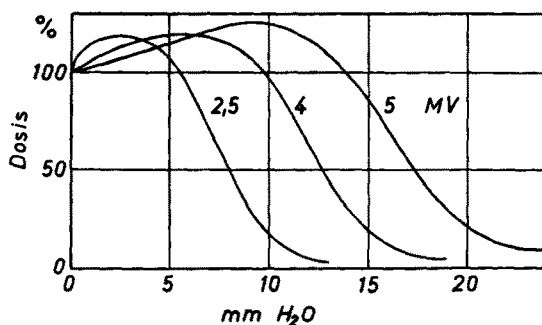


Abb. 5. Tiefendosisverlauf für Elektronenstrahlen von 2,5 bzw. 4 bzw. 5 Millionen V nach Ionisationsmessungen von GUND und WACHSMANN.

steigender Spannung zunimmt (GUND und WACHSMANN<sup>5</sup>). Bei einer biologischen Bestimmung der Tiefendosis für 5 Millionen V (Abb. 6) tritt das Maximum noch deutlicher hervor; es ist bis zu 50% größer als der Oberflächenwert (GLOCKER, GUND LANGENDORFF und WACHSMANN<sup>6</sup>). Die im Verhältnis zu den sehr kleinen *Drosophila*-eiern große Ionisationskammer wirkt auf den Kurvenverlauf ausglättend. Die

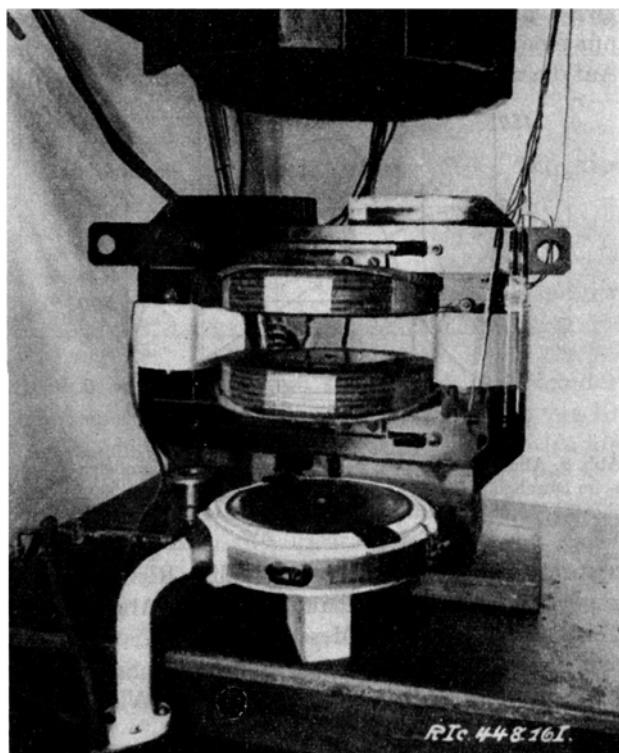


Abb. 4. Ansicht der Elektronenschleuder von GUND für 6 Millionen V.

<sup>1</sup> L. S. SKAGGS, G. M. ALMY, D. W. KERST und L. H. LANZL, Phys. Rev. 70, 95 (1946).

<sup>2</sup> K. GUND, Naturwissenschaft, 343 (1947).

<sup>3</sup> K. GUND, Nachr. Akad. Wiss. Göttingen 9 (1946).

<sup>4</sup> E. M. MCMILLAN, Phys. Rev. 68, 163 (1945).

<sup>5</sup> K. GUND und F. WACHSMANN, Strahlentherapie, im Druck.

<sup>6</sup> R. GLOCKER, K. GUND, H. LANGENDORFF und F. WACHSMANN, Strahlentherapie 78, 321 (1949).

Tiefenlage des Maximums, bezogen auf die gesamte Eindringtiefe, ergibt sich bei beiden Meßverfahren als praktisch gleich. Die Kreispunkte der Abb. 6 wurden mit einem Trolitulphantom aus Scheiben mit 120 mm Durchmesser aufgenommen. Trolitul ist ein organischer Kunststoff, der nahezu die Dichte 1 hat und ähnliche chemische Zusammensetzung besitzt wie das Gewebe. Bei einer Elektronenreichweite von 20 mm war somit das Bestrahlungsfeld wesentlich größer als die Reichweite. Zur Darstellung des umgekehrten Verhältnisses wurde ein Phantom aus dünnen Aluminiumplatten von nur 12 mm Scheibendurchmesser hergestellt und bei der Bestrahlung an einem Cellophanband frei in Luft aufgehängt. Nach Umrechnung auf Wasser ergibt sich eine ähnliche Dosisverteilung; das Maximum ist etwas niedriger als zuvor (125% des Oberflächenwertes). In gleicher Weise wirkt eine Einengung des Feldes beim großen Phantom durch Blenden. Wird nun das Strahlenbündel durch eine 5 cm vor dem kleinen Phantom angebrachte Streufolie aus 0,5 mm

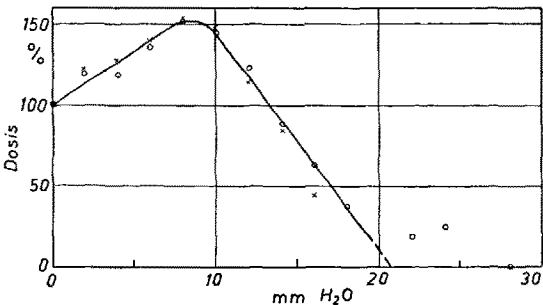


Abb. 6. Tiefendosisverlauf für Elektronenstrahlen von 5 Millionen V nach biologischen Messungen von GLOCKER, GUND, LANGENDORFF und WACHSMANN.

dickem Aluminium divergenter gemacht, so wird eine Dosiskurve erhalten (in Abb. 6), die mit der des großen Phantoms (ohne Ausblendung) praktisch übereinstimmt; die Überhöhung beträgt rund 150% der Oberflächendosis. Daraus geht hervor, daß der Absolutwert der maximalen Dosis von den speziellen Versuchsbedingungen abhängig ist. Der Vergleich der Abb. 2 mit der Abb. 6 zeigt, daß die früher bei 1,6 Millionen V beobachtete typische Form der Abnahme der Dosis mit der Tiefe auch bei 5 Millionen V vorhanden ist.

Um gewisse Unterlagen dafür zu gewinnen, wie die Verhältnisse sich bei den viel höheren, praktisch in Betracht kommenden Spannungen wohl gestalten werden, wurde im Anschluß an die ersten Versuche mit 1,6 Millionen V die Frage nach der Entstehung des Maximums der Tiefendosis theoretisch untersucht (GLOCKER<sup>1</sup>). Beim Durchgang eines parallelen Strahlenbündels durch materielle Schichten spielen zwei Vorgänge eine Rolle:

1. die Abnahme der Energie des einzelnen Elektrons auf seiner Bahn;
2. die Abnahme der Zahl der Elektronen des Bündels durch Ablenkung infolge von Streuprozessen.

Es ist bekannt, daß ein schnelles Elektron beim Zusammentreffen mit einem Atom einen Teil seiner kinetischen Energie an dieses abgibt; am Ende seiner Bahn ist dieser Energieverlust  $\Delta E$ , bezogen auf 1 mm

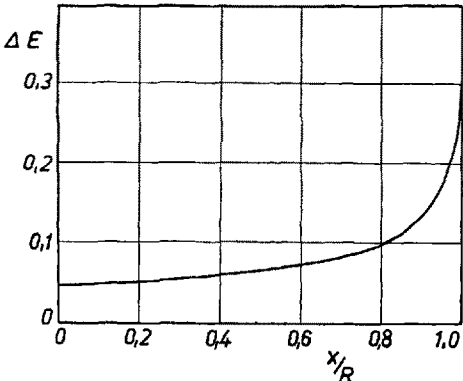


Abb. 7. Energieabgabe (pro Wegeinheit) eines Elektrons auf seiner Bahn (WHIDDINGTONSches Gesetz).

Wegstrecke, ganz besonders groß (Abb. 7). Man sollte daher von vorneherein erwarten, daß das Maximum der Tiefendosis am Ende der Bahn auftritt. Diese z. B. kürzlich wieder von COMPTON<sup>1</sup> ausgesprochene Ansicht wird durch die Versuchsergebnisse nicht bestätigt. Neben der Bremsung ist noch die Streuung zu berücksichtigen; in vielen Fällen ist der Zusammenstoß zwischen Elektronen und Atomen elastisch; es erfolgt nur eine Richtungsänderung der Bahn des Elektrons. Auf diese Weise wird ein Teil der Elektronen aus dem

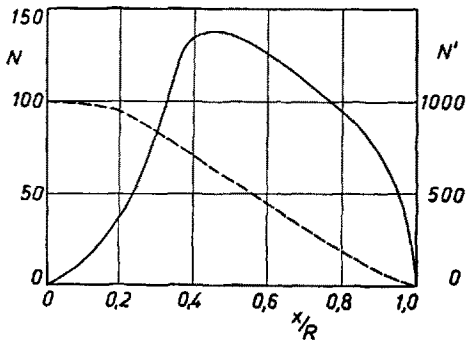


Abb. 8. Abnahme der Zahl der Elektronen eines parallelen Bündels beim Durchgang durch Aluminium (umgezeichnet nach SCHONLAND). (Der Maßstab für  $N$  und  $N'$  ist verschieden).

ursprünglichen Bündel weg nach allen Richtungen hin abgelenkt. Zur Veranschaulichung der Abnahme der Teilchenzahl können Messungen von SCHONLAND<sup>2</sup> dienen, die allerdings bei relativ niederen Spannungen (90 000 V) ausgeführt wurden. Die Zahl  $N$  der hinter

<sup>1</sup> K. T. COMPTON, J. Amer. Med. Ass. 131, 77 (1946).  
<sup>2</sup> B. F. SCHONLAND, Proc. Roy. Soc. A 104, 235 (1923); 108 187 (1925).

<sup>1</sup> R. GLOCKER, Phys. Z. 35, 774 (1934).

Aluminiumfolien von wachsender Dicke noch vorhandenen Elektronen ist durch die gestrichelte Kurve dargestellt (Abb. 8); sie nimmt zuerst langsam, dann nahezu proportional mit der Schichtdicke ab, die in Bruchteilen der praktischen Reichweite<sup>1</sup> eines Elektrons angegeben ist. Von besonderem Interesse ist nun die Zahl  $N'$  der Elektronen, die in jeder einzelnen Schicht steckenbleiben (ausgezogene Kurve der Abb. 8). Diese, in der betreffenden Schicht völlig abgebremsten Elektronen können Elektronen des Bündels sein, die durch die Vorderseite der Schicht eintreten, oder aber solche, die durch seitliche oder rückwärtige Streuung in diese Schicht gelangen. Maßgebend für die Ionisation oder die biologische Wirkung in einer Tiefenschicht ist die gesamte dort erfolgte Energieabgabe, also das Produkt aus der Zahl der in der Schicht steckenbleibenden Elektronen  $N'$  und der mittleren Energieabgabe  $\Delta E$  eines Elektrons. Bis zu  $\frac{3}{4}$  der Reichweite ändert sich  $\Delta E$  nur allmählich, so daß für den qualitativen Verlauf der in einer Schicht deponierten Energie die Kurve für  $N'$  ausschlaggebend ist. Diese hat ein ausgeprägtes Maximum bei der 0,4fachen Reichweite. Wie die Berechnung im einzelnen zeigte, ist das Maximum der Tiefendosis bei Elektronenstrahlen von 1,6 Millionen V bei etwa einem Drittel der Reichweite zu erwarten. Es muß jedenfalls in der ersten Hälfte der Reichweite und nicht am Ende der Bahn liegen, was durch die Meßergebnisse der Abb. 2, 5, 6 auf das beste bestätigt wird.

Tabelle I

Spannung in Millionen V	2	3	4	5	6
Größe des Dosis- maximums in Pro- zenten der Ober- flächendosis . . .	125	140	160	185	210 %
Tiefenlage des Do- sismaximums, aus- gedrückt in Bruch- teilen der Reich- weite . . . . .	0,28	0,31	0,31	0,30	0,30

Mit einer ganz anderen Meßmethode, nämlich durch photometrische Bestimmung der Verfärbung von KCl-Kristallen unter Elektronenbestrahlung, wurden kürzlich aufschlußreiche Ergebnisse hinsichtlich der Spannungsabhängigkeit des Dosismaximums erhalten (PAUL und BERGER<sup>2</sup>). Daraus geht hervor, daß im KCl-Kristall der Absolutwert der maximalen Dosis bei Erhöhung der Spannung von 2 auf 6 Millionen V erheblich zunimmt, während sich die Tiefenlage mit rund einem Drittel der Reichweite nicht ändert. Durch Verwendung sehr feiner Bündel konnte die «flaschen-

förmige» Ausbreitung des Bündels durch Streuung im einzelnen verfolgt werden.

Den ersten Vorstoß in das Spannungsgebiet, das für eine Tiefentherapie praktisch in Betracht kommt, brachten Ionisationsmessungen von KERST und SKAGGS<sup>1</sup> bei 16,5 Millionen V. Das am Fenster des Betatrons noch sehr enge Strahlenbündel erweitert sich allmählich durch Streuung in der Luft auf einen Querschnitt von  $2 \times 4 \text{ cm}^2$  in 40 cm Abstand. Um eine gleichmäßige Bestrahlung eines Hautfeldes<sup>2</sup> von  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  zu erreichen, wurde am Fenster ein aus Kohlenwasserstoffen bestehender Streukörper angebracht. Aus dem durch Streuung so verbreiterten Bündel wird durch eine Blende die Nutzstrahlung herausgeschnitten. Der Raum zwischen dem Streukörper und der Austrittsblende ist evakuiert. Den Dosisverlauf bei 60 cm Abstand vom Fenster zeigt die Abb. 9. Die Dosis

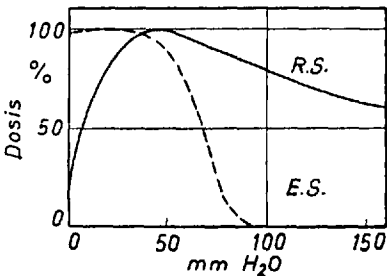


Abb. 9. Tiefendosisverlauf für Röntgenstrahlen von 20 Millionen V bzw. Elektronenstrahlen von 16,5 Millionen V nach Ionisationsmessungen von KERST und SKAGGS.

bleibt in den ersten 4 cm Wasser praktisch konstant, um dann in der früher beobachteten Weise rasch auf den Wert 0 in 9 cm Tiefe abzufallen. Bei orientierenden Messungen ohne Streukörper und Blende wurde in 3 cm Tiefe, also in etwa einem Drittel der Reichweite, ein Maximalwert der Dosis mit 114% erhalten. In großen Zügen ist somit bei 16 Millionen V das Bild der Dosisverteilung das gleiche wie bei 5 Millionen V.

Von ganz besonderem Interesse ist der Vergleich der Tiefendosiskurven von schnellen Elektronen und von ultraharten Röntgenstrahlen; hat doch das Betatron auch für die Röntgentherapie neue, nicht vorherzusehende Verhältnisse gebracht. Bei Röntgenstrahlen von 20 Millionen V ist die Halbwertschicht in Wasser für die kürzeste vorkommende Wellenlänge etwa 40 cm. Die Schwächung spielt praktisch keine Rolle für die Abnahme der Dosis mit der Tiefe. Diese ist in erster Linie durch das Gesetz von der Abnahme der Intensität mit dem Quadrat der Entfernung von der Strahlenquelle bedingt. Nun ist aber bei 20 Millionen V der Gang der Dosis mit der Tiefe (ausgezogene Kurve in Abb. 9) ein ganz anderer als bei den üblichen Spannungen der Röntgentherapie, wie Ionisationsmessungen in 45 cm Fokusabstand mit einem Feld von  $7 \times 7 \text{ cm}^2$  zeigen (KOCH, KERST und MORRISON<sup>2</sup>). In

<sup>1</sup> Projektion der Bahnlänge in der ursprünglichen Richtung des Strahls.

<sup>2</sup> D. W. KERST und S. SKAGGS, freundliche briefliche Mitteilung.

<sup>2</sup> H. W. KOCH, D. W. KERST und P. MORRISON, Radiology 40, 120 (1943).



3 cm Tiefe ist die Dosis 3mal so groß als an der Oberfläche. Dieser überraschende Befund ist durch den Umstand bedingt, daß bei sehr hohen Spannungen die aus den bestrahlten Atomen ausgelösten Compton-Elektronen fast alle in Richtung der einfallenden Röntgenstrahlen emittiert werden. Von der Luft her fallen weniger Compton-Elektronen auf die Oberfläche, so daß hier die Dosis die geringste Erhöhung durch diesen Beitrag erfährt. Die Entfernung des Dosismaximums von der Oberfläche entspricht der durchschnittlichen Reichweite der Compton-Elektronen und vergrößert sich demgemäß mit wachsender Spannung.

Eine Tiefentherapie mit ultraharten Röntgenstrahlen ermöglicht es also ebenfalls, an den Herd eine Dosis zu bringen, die größer ist als an irgendeinem anderen Ort des durchstrahlten Körpers. Wegen des langsamen Abfalls der Dosis hinter dem Herd – bei einem Körper von 20 cm Dicke ist die Austrittsdosis noch die Hälfte des Höchstwertes – wird aber eine sehr hohe Volumendosis erreicht, was aus den früher erwähnten Gründen durchaus unerwünscht ist.

Bei Bestrahlung mit schnellen Elektronen werden die gesunden Körperpartien wegen der begrenzten Eindringungstiefe zweifellos mehr geschont. Als weitere Vorteile sind die viel größere Intensität zu nennen, die sehr kurze Behandlungszeiten ermöglicht, sowie die Vereinfachung des Strahlenschutzes. Man wird daher der weiteren technischen Entwicklung im Hinblick auf eine therapeutische Anwendung der schnellen Elektronenstrahlen mit gespannter Erwartung entgegensehen.

#### Summary

It is discussed which of the new rays of atomic physics (protons, neutrons, electrons) may be applicable for depth therapy. The range of protons is too short. Recent information from the U.S.A. shows that neutron therapy is not as successful as formerly supposed. Irradiation with fast electrons produced by the betatron may be superior to X-ray therapy. Some preliminary results of biological experiments with *Drosophila* eggs and ionization measurements are reported. The position of the maximum effect is some centimetres below the surface and not on it. Electrons have a definite range, so that the parts of the body beyond this range are not irradiated.

## New Pathways of the Physiology of Infection and Immunity

By G. MANSFELD<sup>1</sup>, Budapest

### I. *The role of the nervous system in the genesis of infectious diseases*

H. BERGSON says that to understand you have to put yourself into the position of the one you try to understand. Trying to understand the genesis of an infectious disease, we do well to think ourselves into the position of the pathogenic germ that entered the organism and ask what we should do in its place. It is quite clear that the first and paramount task of such a primitive creature is to procure food. The way these protophytes get their food has been known since we learned to cultivate them. They split the ingredients of the media with their enzymes and feed upon these breakdown products. They have to procure their food in the same way in the living organism, with the difference that here they find not dead matter ready for them, as in the culture media, but living cells. Thus the first question arising is:—What happens to living cells when brought into contact with enzymes?

The literature is rather laconic on this problem, and I myself can say more about this only because, in my very young days, when the problem of life and death fascinated me, I wondered whether a well-defined difference between live and dead cells could be estab-

lished. I performed an experiment that made a great impression on me and—maybe subconsciously—inspired me decades later to make a series of experiments on which I have been working now since 14 years, and the results of which I should like to report now for the first time.

If we prepare an emulsion of unicellular organisms, for instance bacteria (I used *Paratyphus* B), and subject them to the action of an enzyme that splits all their ingredients, proteins, fats, and carbohydrates—as does pancreatic juice—nothing happens at all, not even if we keep the mixture for hours in the thermostat. If, however, the cells have been heated previously to 60°C or treated with 1–2% carbolic acid, the same enzyme digests the cells in about half an hour and the opaque emulsion becomes transparent.

Analogously we have to suppose that the enzymes of bacteria can attack only cells which are, if not dead, at least damaged. The so-called pathogenic germs are ambitious and not content to live on predigested food like the saprophytes of the intestine; so they produce toxins to damage the cells of the organism. Once these toxins are neutralized, as seen in diphtheria, the germs become powerless and mostly leave the organism, looking for another, more suitable “climate”.

<sup>1</sup> Institute of Physiology, University of Budapest.