

FELLINGER-VETTER

**Radioaktive Isotope
in Klinik und Forschung**

Mit 162 Abbildungen

URBAN & SCHWARZENBERG
MÜNCHEN UND BERLIN

Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung

Vorträge am Gasteiner internationalen Symposium 1954

Herausgegeben von

Professor Dr. K. Fellingner und Dr. H. Vetter

Wien

Mit 162 Abbildungen



URBAN & SCHWARZENBERG · MÜNCHEN-BERLIN

1955

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, behalten sich Urheber und Verleger vor. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages das Buch oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen. Copyright 1955 by Urban & Schwarzenberg, München-Berlin. Printed in Germany.

Druck: E. Kieser KG., Augsburg

Vorwort der Herausgeber

Die medizinischen Anwendungen der Atomenergie haben in den letzten Jahren auch auf dem europäischen Kontinent rasch zunehmendes Interesse gefunden. Aufbauend auf den grundlegenden Arbeiten amerikanischer und britischer Autoren wurden künstlich-radioaktive Isotope an einer Reihe von Instituten zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken ebenso wie zur Lösung physiologischer und biochemischer Probleme in Anwendung gebracht. Es besteht kein Zweifel, daß wir heute noch immer erst am Anfang einer Entwicklung stehen. Schon jetzt läßt sich aber erkennen, daß alle Bemühungen, diese Arbeiten voranzutreiben, reiche Früchte tragen werden.

Kaum eine Sparte der medizinischen Forschung ist so sehr auf die Zusammenarbeit verschiedener Wissenszweige und auf den Meinungsaustausch verschiedener Arbeitsgruppen angewiesen wie diese. Nun, da einige Jahre praktischer Erfahrung auch auf dem europäischen Kontinent vorliegen, schien es hohe Zeit, eine Zusammenkunft zu arrangieren, die die Möglichkeit zu einer Aussprache in Form von Vortrag und Diskussion bot. Als wir im Sommer 1953 den Plan zu einem solchen Symposium ins Auge faßten, dachten wir ursprünglich daran, die Teilnahme nur auf in diesem Arbeitsgebiet bereits Tätige zu beschränken. Es hat sich aber bald gezeigt, daß das Interesse an diesen Fragen so groß war, daß der vorerst gesetzte Rahmen bald gesprengt werden mußte.

Die Wahl von Badgastein als Tagungsort hat sich fast von selbst ergeben. Seine Tradition als weltberühmtes radioaktives Thermalbad, die reiche Erfahrung seiner Kurärzte und des Forschungsinstitutes unter Leitung von Prof. Scheminzky auf dem Gebiete der Anwendung natürlich radioaktiver Isotope, die Gastfreundlichkeit der Verwaltung und der Hotellerie und nicht zuletzt seine herrliche Lage inmitten eines der schönsten Täler der österreichischen Alpen ließen diesen Ort dazu prädestiniert erscheinen. Heute, nach Abschluß dieser Tagung, dürfen wir glauben, daß unsere Wahl eine glückliche war; ja mehr noch, daß nicht nur der äußere Rahmen, sondern auch Inhalt und Ablauf der Tagung als erfolgreich bezeichnet werden dürfen.

Neben einer Besprechung der physikalischen Grundlagen und einer Einführung in die Problematik der Anwendung radioaktiver Badegüter wurde der klinischen Verwendung der künstlich radioaktiven Isotope breiter Raum gewidmet. Vielfältiges Zeugnis wurde abgelegt von der Forschungstätigkeit der letzten Jahre, bereits Erprobtes von erfahrenen Klinikern kritisch gewertet und Neues, eben erst Erkanntes von der jungen Generation der Fachwelt vorgelegt. Kliniker und Theoretiker, Diagnostiker und Therapeut, Referent und Zuhörer trafen sich in Frage und Antwort, in ernster ebenso wie in heiterer Diskussion.

Noch während die Vorarbeiten zu dieser Tagung liefen, hat Herr Prof. Meyer, der Herausgeber der Zeitschrift „Strahlentherapie“ sich bereit erklärt, die Abhandlungen dieses Symposions in Form eines Sonderheftes dieser Zeitschrift herauszugeben. Wir sind diesem Vorschlag gerne gefolgt, vor allem, weil uns das große Interesse an dieser Tagung gezeigt hat, daß ein echter Bedarf an präziser Information über dieses so rasch an Bedeutung gewinnende Gebiet besteht. So enthält nun dieses Heft alle

Vorträge und auch die Diskussionen, die wohl in ihrer Form, nicht aber ihrem Inhalt nach etwas gekürzt wurden*).

Unser Dank gebührt den Herren Autoren, die ihre Manuskripte zur Verfügung stellten, Herrn Prof. Meyer für wertvolle Ratschläge bei der Herausgabe und dem Verlag Urban & Schwarzenberg für die Sorgfalt, die auf die Drucklegung und Ausstattung des Heftes verwendet wurde.

Wien, März 1955

K. Fellingner
H. Vetter

*) Die Herausgabe dieses Berichtes hat sich durch Umstände verzögert, die außerhalb des Einflusses der Herausgeber lagen. Es werden alle Anstrengungen unternommen werden, die Publikation der Verhandlungen des *nächsten Symposiums*, das vom 6.-8. Januar 1956 wiederum in Badgastein stattfinden wird, auf das Äußerste zu beschleunigen.

Inhaltsverzeichnis

LAMERTON, L. F., London / Grundsätzliches zur Anwendung von radioaktiven Isotopen beim Menschen mit besonderer Berücksichtigung der Probleme der Strahlenbiologie (Principles of Radioisotope Application in Man with Special Reference to the Problems of Radiobiology)	1
HAWLICZEK, F., Wien / Neuere Fortschritte auf dem Gebiete der Meßtechnik ..	10
Diskussion: MÜLLER, J. H., Zürich – HAWLICZEK, F., Wien	20
PHILIPP, K., Freiburg i. Br. / Die Autoradiographie in der experimentellen Medizin	21
Diskussion: HEILMEYER, L., Freiburg i. Br.	30
KÜNKEL, H. A., Hamburg / Dosierung, Strahlenschutz und radioaktive Entseuchung	31
Diskussion: MUTH, H., Frankfurt a. M. – HEILMEYER, Freiburg i. Br. – ZIRM, K. L., Lannach – VETTER, H., Wien – KÜNKEL, H. A., Hamburg	40
SCHEMINZKY, F., Innsbruck / Die natürliche Radioaktivität in der Balneologie	43
HENN, O., Innsbruck / Emanationstherapie und Nebenniere	50
THALER, H., Badgastein / Die Indikationen radioaktiver Heilwässer auf Grund der kurärztlichen Erfahrungen in Badgastein	56
AURAND, K. und A. SCHRAUB, Frankfurt/M. / Biophysikalischer Beitrag zur Radontherapie	60
Diskussion zu den Vorträgen Scheminzky, Henn, Thaler und Schraub: FELLINGER, K., Wien – HAUS, E., Innsbruck – HITTMAIR, A., Innsbruck – HEILMEYER, L., Freiburg i. Br. – MÜLLER, J. H., Zürich – FELLINGER, K., Wien – MUTH, H., Frankfurt a. M. – SCHEMINZKY, F., Innsbruck – AURAND, K., Frankfurt a. M. – HOLZER, W., Graz	69
HOFMANN-CREDNER, D., Wien / Experimentelle Untersuchungen mit elementarem Radiojod in Hinblick auf balneologische Anwendungen	74
FELLINGER, K., E. MANNHEIMER und H. VETTER, Wien / Zur Kenntnis der patho-physiologischen Grundlagen der Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen mit radioaktivem Jod	81
HOBSON, J. G. Quentin, London / Die Diagnose von Schilddrüsenerkrankungen durch Messung der Radiojodausscheidung im Harn (The Diagnosis of Thyroid Disorder with Special Reference to the Use of the Urinary Excretion Technique)	90
VANNOTTI, A., Lausanne / Über die Anwendung des radioaktiven Jodes zur Prüfung der neurohormonalen Regulation der Schilddrüse	96
BILLION, H., Berlin / Zum heutigen Stand des Radiojod-Testverfahrens	104
Diskussion zu den Vorträgen Fellingner, Hobson, Vannotti und Billion: VANNOTTI, A., Lausanne – FELLINGER, K., Wien – JAHN, D., Nürnberg – BAUMGART, W., Würzburg – MÜLLER, J. H., Zürich – HOLZER, W., Graz – KUTSCHERA-AICHBERGEN, H., Graz – VANNOTTI, A., Lausanne	112
GERBAULET, K. und W. MAURER, Köln a. Rh. / Papierelektrophoretische und papierchromatographische Untersuchungen der organischen Jod-Verbindungen des Serums	116
Diskussion: VANNOTTI, A., Lausanne – GERBAULET, K., Köln a. Rh.	125

GILLILAND, I., London / Untersuchungen über das Schilddrüsen-Stimulierende Hormon im Serum von Patienten mit Schilddrüsenenerkrankungen (The Assay of Thyroid Stimulating Hormone in the Serum of Patients with Thyroid Disorders)	126
Diskussion: FELLINGER, K., Wien - GILLILAND, I., London	127
ODENTHAL, F., Freiburg i. Br. / Die Behandlung der Thyreotoxikose mit Radiojod	128
Diskussion: HEILMEYER, L., Freiburg i. Br. - HAMMER, F., Linz - HOFMANN-CREDNER, D., Wien - HAMMER, F., Linz - BILLION, H., Berlin - MÜLLER, J. H., Zürich - VETTER, H., Wien - ODENTHAL, F., Freiburg i. Br.	134
MÜLLER, J. H., Zürich / Radiogold-Therapie, mit besonderer Berücksichtigung der Behandlung des Ovarial-Karzinoms in seinen verschiedenen Ausbreitungsstadien	137
Diskussion: HARTL, H., Göttingen - ODENTHAL, F., Freiburg i. Br. - VANNOTTI, A., Lausanne - AURAND, K., Frankfurt a. M.	147
BECKER, J., Heidelberg / Beispiele lokalisierter Anwendung radioaktiver Isotope in der Krebstherapie	149
Diskussion: RIECHERT, T., Freiburg i. Br. - KÜNKEL, H. A., Hamburg - MÜLLER, J. H., Zürich - BECKER, J., Heidelberg	158
HEILMEYER, L., Freiburg i. Br. / Die Radio-Isotopenbehandlung bei Blutkrankheiten	160
FELLINGER, K. und H. VETTER, Wien / Radiogold-Therapie der Leukämischen Erkrankungen	175
GOLDECK, H. und W. HORST, Hamburg / Zur Radiophosphat-Behandlung der Polycythaemia rubra vera	183
Diskussion zu den Vorträgen Heilmeyer, Vetter und Goldeck: VANNOTTI, A., Lausanne - HEILMEYER, L., Freiburg i. Br. - HOLZER, W., Graz - VETTER, H., Wien - FELLINGER, K., Wien - HITTMAIR, A. Innsbruck - PABST, H. W., München - MÜLLER, J. H., Zürich - FREYSCHMIDT, P., Berlin - ODENTHAL, F., Freiburg i. Br. - WOLFERS, H., Köln a. Rh. - GOLDECK, H., Hamburg .	186
VEALL, N., London / Radio-Isotope zur Bestimmung des Erythrozyten- und Plasma-Volumens (Radioactive Isotopes in Red Cell and Plasmavolume Studies)	192
LANINI, G., Lausanne / Die Anwendung des radioaktiven Eisens am Menschen zur Prüfung der erythropoetischen und erythrolytischen Funktion der Milz	198
Diskussion: HEILMEYER, L., Freiburg i. Br. - VANNOTTI, A., Lausanne ...	201
MAURER, W. und A. NIKLAS, Köln a. Rh. / Messungen der Neubildungsrate des Serum-Eiweißes nach verschiedenen Methoden	202
RUF, F., Freiburg i. Br. / Über Stoffwechseluntersuchungen mit Radiophosphor und Radiocalcium im Knochen, insbesondere während der Knochenbruchheilung und in Knochenspänen	212
PABST, H. W., München / Über die Anwendung von radioaktivem Jod zur Untersuchung der peripheren Durchblutung und ihrer pharmakologischen Beeinflussung	222
NEUMAYR, A., R. FALKNER und H. VETTER Wien / Die Bestimmung des Blutflusses durch die Leber mit kolloidalem radioaktivem Gold	230
Diskussion: HITTMAIR, A., Innsbruck - MÜLLER, J. H., Zürich - VETTER, H., Wien - ODENTHAL, F., Freiburg i. Br. - NEUMAYR, A., Wien	236
Sachverzeichnis	239

*Aus dem Physics Department, Institute of Cancer Research
The Royal Cancer Hospital, London*

Grundsätzliches zur Anwendung von radioaktiven Isotopen beim Menschen mit besonderer Berücksichtigung der Probleme der Strahlenbiologie

(Principles of Radioisotope Application in Man with Special Reference
to the Problems of Radiobiology)

Von

L. F. LAMERTON

Einleitung

Zweifellos ist es von Zeit zu Zeit angebracht, sich über das in einem sich rapide entwickelnden Forschungsgebiet Erreichte klar zu werden – schon um sich über die wirksamsten und fruchtbringendsten weiteren Wege schlüssig zu werden, die die vorhandenen Mittel und Möglichkeiten erlauben. Dieser Grundsatz gilt besonders für die Fragen der klinischen Anwendung der Radioaktivität, ein Gebiet, das sich rasch in die Breite entwickelt, das zu seinem Fortschritt weitgehende Zusammenarbeit einer (medizinischen und nichtmedizinischen) Spezialistengruppe verlangt und das – schon wegen der Gefahren der Strahlenschäden – verlangt, daß keinerlei Untersuchung leichthin in Angriff genommen wird.

Dieser einleitende Vortrag hätte an sich von Professor MAYNEORD gehalten werden sollen; er war unglücklicherweise verhindert selbst zu kommen, und ich habe seinen Platz – nur sehr zögernd – übernommen. Es war mir klar, daß es in einer kurzen Mitteilung unmöglich ist, auch nur annähernd einen wirklich umfassenden Bericht zu erstatten, doch will ich versuchen, wenigstens eine Übersicht über die wichtigsten Hauptfragen des Themas zu geben, mit besonderer Berücksichtigung einiger damit zusammenhängender strahlenbiologischer Probleme. Wenn die angeführten Beispiele zum Großteil aus unserem eigenen Arbeitskreis stammen, so ist der Grund darin zu suchen, daß ich mich bei ihnen auf direkte persönliche Erfahrung stützen kann.

Zum Zwecke der Besprechung teilen wir die derzeitigen klinischen Anwendungen radioaktiver Isotope vorteilhafterweise in vier Gruppen:

1. Diskrete Strahlenquellen radioaktiver Isotope werden therapeutisch statt oder zusätzlich zu normaler Röntgen- oder Radiumbestrahlung verwendet und ermöglichen eine weit größere Anpassung der Behandlung.

2. Radioaktive Stoffe in disseminierter Form werden zur Behandlung verschiedener, meist maligner Erkrankungen und zu deren Diagnose verwendet. – Beide Methoden hängen vom Grad der spezifischen Lokalisation im betreffenden Gewebe ab.

3. Werden radioaktive Isotope klinisch zu gewissen physiologischen Untersuchungen verwendet, z. B. für Kreislaufuntersuchungen, zur Messung des Blutvolumens oder auch zur Volumbestimmung von Verteilungsräumen im Gewebe.

4. Die letzte Gruppe umfaßt die Verwendung radioaktiver Isotope als „tracer“ bei allgemeinen physiologischen und biochemischen Untersuchungen. Zweifellos dürfte dies das Gebiet sein, auf dem sie der Medizin ihren bedeutendsten Beitrag liefern werden. Hier handelt es sich vor allem um Laboratoriumsarbeiten mit Versuchstieren. Eine direkte klinische Anwendung ist dabei nur begrenzt möglich.

Klinische Anwendung diskreter Strahler radioaktiven Materials

Im Rahmen meines Vortrages ist es nicht notwendig, sich mit dieser Seite des Problems eingehender zu beschäftigen. Die Verwendung diskreter Strahler, die sich in Form und Strahlungscharakter voneinander unterscheiden, wird manches technische Problem lösen, das außerhalb der Reichweite der Röntgentherapie liegt. Ständig werden neue Verwendungsarten angegeben: Kobalt in verschiedenen Formen, Goldkapseln zur Implantation, Phosphor in plastischem Material zur Oberflächentherapie, Strontiumkapseln zur Augenbehandlung und Tantal in Form von Draht, der in das Gewebe eingenäht werden kann. Hierbei sind die biologischen Probleme größtenteils die gleichen wie in der klassischen Strahlentherapie, neu hingegen sind die Probleme technischer Art.

Die Verwendung diskreter Strahler radioaktiven Materials wird sich besonders in der *diagnostischen Radiologie* als bedeutsam erweisen. Thulium¹⁷⁰ kann z. B. einerseits als Strahler in Körperhöhlen eingebracht, andererseits als bewegliche Strahlungsquelle verwendet werden (MAYNEORD, 1952).

Hier hängt der Fortschritt allein ab von der technischen Entwicklung, der Herstellung kleiner Strahlenquellen aus geeigneten Isotopen mit hoher Aktivität und weiter von der Entwicklung hochempfindlicher Anzeigeeinstrumente, wie z. B. jener mit eingebautem Bildverstärker.

Die therapeutische und diagnostische Verwendung radioaktiver Isotope in disseminierter Form

Zweifellos steht das Problem der Diagnostik und Therapie *maligner Erkrankungen* im Mittelpunkt der einschlägigen Publizistik. Nun ist es sicher richtig, daß die diskreten Strahlenquellen, wie eben kurz besprochen, in der Strahlentherapie eine beachtliche Stellung einnehmen können, auf der anderen Seite muß aber zugegeben werden, daß (mit Ausnahme der Anwendung von Jod 131) die Resultate nach Anwendung radioaktiver Isotope in disseminierter Form in Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen bisher nicht sehr eindrucksvoll waren. Und eigentlich konnte man ja auch keine umwälzenden Ergebnisse erwarten.

Das wesentliche Problem liegt darin, eine ausreichende Speicherung der Isotope im betreffenden Gewebe zu erzielen. Nur Jod vermag dies mit Hilfe seiner chemischen Eigenschaften zu gewährleisten, da es im Schilddrüsengewebe in hoher Konzentration gespeichert wird, die für diagnostische Zwecke vorzüglich und oft auch noch für therapeutische Maßnahmen ausreichend ist. Im allgemeinen ist es aber derzeit noch nicht möglich, eine hohe Konzentration radioaktiven Materials in malignen Geweben zu erzielen, ja dies mag überhaupt eine vergebliche Hoffnung bleiben. Viele Vor-

schläge und Anregungen wurden zu diesem Zwecke veröffentlicht – etwa die Markierung von Antigenen und Antikörpern mit geeigneter Lokalisierungstendenz (WORMALL, 1952), aber bisher liegt kein Beweis vor, daß solche Methoden sich praktisch anwendbar erweisen werden.

Vom Standpunkt der diagnostischen Verwendung aus gesehen, erscheint es im Augenblick als der fruchtbarste Weg, sich auf Methoden zu konzentrieren, die eine Veränderung der Vascularisierung oder Gewebspermeabilität anzeigen und so einen gewissen Hinweis auf das Vorhandensein eines Malignoms geben. Dies dürfte wohl auch die Grundlage für jene Methoden sein, die sich mit der Diagnose von Hirntumoren befassen, wofür Dijodfluorescein, P^{32} , radioaktives Kalium und andere Isotope Verwendung finden (MOORE und Mitarb., 1950; BELCHER, EVANS und DE WINTER, 1952). Die Anreicherung scheint auf einer Veränderung der Permeabilität der Blutliquorschranke zu beruhen; keinesfalls ist sie auf das Vorhandensein des malignen Gewebes selbst zurückzuführen. Der klinische Erfolg dieser Methoden wird entscheidend beeinflusst von der Genauigkeit und Empfindlichkeit der benutzten Meßgeräte, und Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der quantitativen Messung der Strahlungsintensität haben bereits wieder manches Problem gelöst.

Zur Therapie örtlicher Prozesse muß natürlich vom Isotop eine sehr viel spezifischere Anreicherungsfähigkeit gefordert werden als bei diagnostischen Arbeiten, denn jede übermäßige Bestrahlung normalen Gewebes, insbesondere des Knochenmarkes, muß vermieden werden. Ein hoher Anreicherungsgrad kann in einigen Fällen durch Injektion eines kurzlebigen Isotops in kolloidaler Form erreicht werden, wobei man sich auf die Gegenwart natürlicher Membranen oder anderer Faktoren verläßt, die die Ausbreitung verhindern (HAHN, 1951; MÜLLER, 1951); ebenso kann dieser hohe Anreicherungsgrad durch intrakavitäre Bestrahlung unter Verwendung eines mit radioaktiver Lösung gefüllten Gummiballons erzielt werden (WALTON und SINCLAIR, 1952). Die Anwendungsmöglichkeit dieser Verfahren ist natürlich begrenzt.

Zur Zeit beschränkt sich die Verwendung direkt verabreichter Isotope auf das radioaktive Jod zur Bestrahlung des Schilddrüsengewebes und auf radioaktiven Phosphor zur Behandlung mehr generalisierter Erkrankungen, insbesondere der blutbildenden Organe, denn hierzu ist keine besonders hohe Konzentration notwendig. Die Behandlung erfolgt weitgehend auf empirischer Basis, und das wird wohl auch so bleiben, bis mehr über die biologischen Wirkungen der Bestrahlung bekannt ist.

In der Therapie mit Radioisotopen gibt es zwei ganz besondere radiobiologische Probleme:

1. die Folgen der ungleichförmigen Verteilung der Strahlendosis, und
2. die Auswirkungen von Dosierungswechsel und prothrahiertter Bestrahlung auf die verschiedenen Gewebe, die der Bestrahlung ausgesetzt sind.

BLOOM (1948), HOLLCROFT, LORENZ und HUNSTIGER (1950) und andere Autoren berichten auf Grund von experimentellen Bestrahlungen an Tieren, daß die Reaktion eines bestimmten Gewebes auf die Bestrahlung manchmal weitgehend durch gleichzeitige Bestrahlung des gesamten Organismus modifiziert werden kann. So fanden z. B. HOLLCROFT u. a. (loco cit.) bei Mäusen eine sehr viel bessere Rückbildung eines transplantablen Lymphosarkoms, wenn gleichzeitig mit der lokalen Bestrahlung eine Ganzkörperbestrahlung verabreicht wurde. Andererseits zeigte sich aber auch, daß Abschirmen eines kleinen Körperteiles des Versuchstieres beträchtlichen Einfluß auf die Reaktion hat, welche durch Bestrahlung des ganzen Körpers hervorgerufen wurde. Wenn eine junge, wachsende Ratte einer Ganzkörper-Röntgenbestrahlung von nahezu letaler Dosis ausgesetzt wird, zeigt sich das Vorhandensein zweier ver-

schiedener Phasen der Strahlenreaktion sehr deutlich an der Wachstumskurve (LAMERTON u. Mitarb. 1953). Das Ausmaß des Gewichtsverlustes in der zweiten Phase, die 10–12 Tage nach der Bestrahlung einsetzt, hängt von dem Grad der Anämie ab, die 6–8 Tage nach der Bestrahlung beginnt. Dabei zeigt sich, daß Abschirmung eines kleinen Gebietes aktiven Knochenmarkes diese Strahlenreaktion wesentlich verändert. Abschirmung des Kopfes, der unteren Extremität oder eines Teiles des Oberchenkels hat zwar nur wenig Einfluß auf das Ausmaß der Initialphase der Reaktion, aber Anämie und Gewichtsverlust sind wesentlich abgeschwächt (siehe Kurven der Abb. 1a und b).

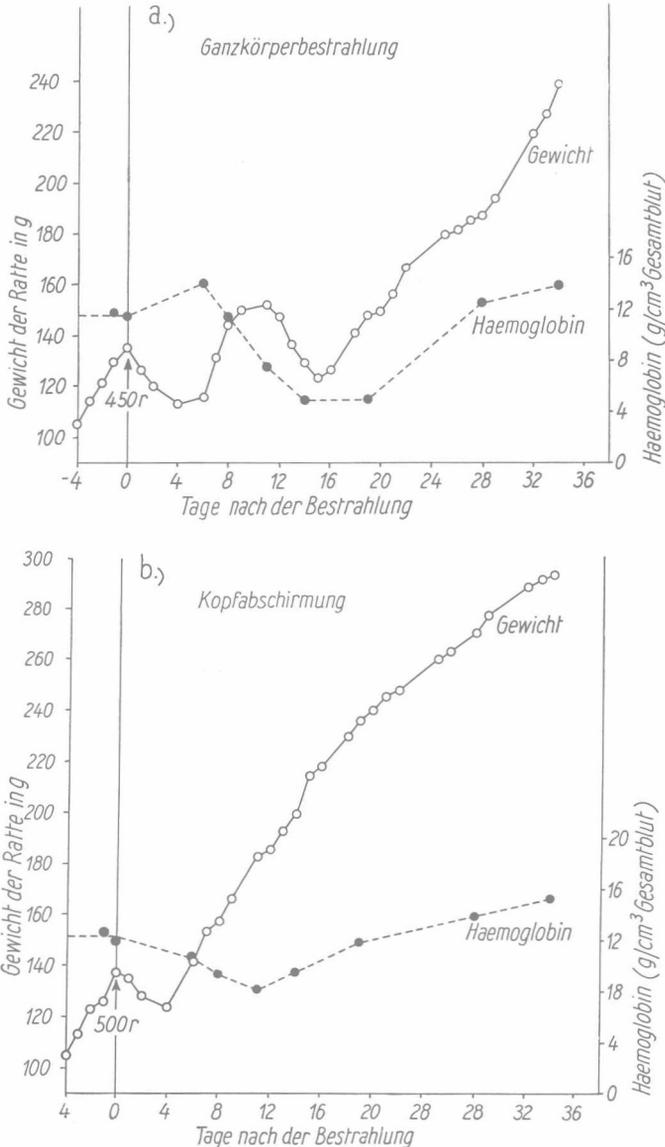
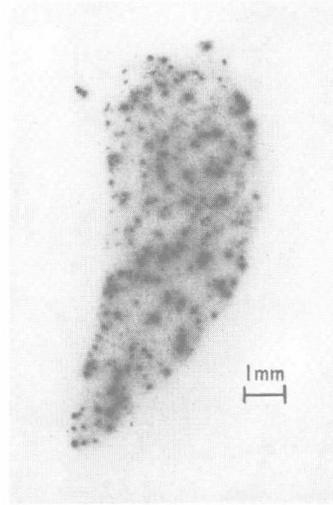


Abb. 1. Wirkung der Kopfabschirmung auf Gewicht und Haemoglobin einer bestrahlten Ratte

Abb. 2. Kontaktautoradiographie eines Leberschnitts einer Ratte nach intravenöser Injektion einer aktiven Phosphat-Lösung. Röntgenfilm, Belichtung: 1 Tag



Diese Beispiele sollen zeigen, wie eine ungleichförmige Dosisverteilung die Strahlenreaktion beeinflussen kann. Die Behandlung mit der Streustrahlenblende ist ein Beispiel für die praktische Anwendung dieser ungleichförmigen Bestrahlung, doch ist der ihr zugrunde liegende Mechanismus noch sehr unklar.

Ganz abgesehen von dem Problem der biologischen und klinischen Auswirkung ungleichförmiger Bestrahlung ist auch zu bedenken, daß wir über die genaue Verteilung der Aktivitäten in einem gegebenen Fall ja überhaupt noch wenig Bescheid wissen. Das läßt sich z. B. an der Behandlung der Schilddrüse mit radioaktivem Jod aufzeigen. Wir führen momentan mit DR. SINCLAIR Untersuchungen über diese Frage durch, indem wir innerhalb der Schilddrüse Stück für Stück die Aktivitätsintensität nach Darreichung radioaktiven Jods untersuchen. Wir benützen dazu recht dicke Schnitte, die autoradiographisch ausgewertet werden. – Wir fanden, daß sich das Verhältnis der maximalen zur durchschnittlichen Dosis innerhalb einer Schilddrüse wie 6:1 verhält, so daß bei einer typischen Behandlung einer Schilddrüsenstörung mit J 131 bestimmte umschriebene Bezirke bis zu 100 000 r erhalten können. – Ungleichmäßigkeit der Dosis kommt auch dann vor, wenn bei intravenöser Applikation die Lösung Partikel enthält, an denen die Aktivität adsorbiert wird. Dies konnte z. B. für Lösungen von P^{32} gezeigt werden (LAMERTON und HARRISS, 1951). Abb. 2 zeigt im Autoradiogramm einer Leber den Grad der Ungleichmäßigkeit, die dabei vorkommen kann.

Zur Abklärung des Dosierungsproblem es ist noch viel Forschungsarbeit nötig. Jedem Isotop kommt eine andere Behandlungsdauer zu und die Unterschiede in der biologischen Auswirkung können erheblich sein. In unserer Arbeit über die Reaktion der Ratte auf Ganzkörper-Röntgenbestrahlung im Vergleich zur Reaktion auf Bestrahlung mit verschiedenen verabreichten Isotopen, fand sich ein sehr interessanter Unterschied zwischen Röntgenstrahlen und P^{32} , die möglicherweise auf der unterschiedlichen Behandlungsdauer beruht. Anscheinend ist bei Verwendung von P^{32} der Thrombozytensturz im Verhältnis zum Absinken der Leukozyten nicht so stark, wie bei Anwendung von Röntgenstrahlen, trotz der Tatsache, daß nach unserem heutigen Wissen beide Zelltypen aus dem Knochenmark stammen. Hieraus kann gefolgert werden, daß die Strahlenanämie, bezogen auf den gleichen Abfall der Leukozyten, durch P^{32} beträchtlich geringer sein wird als durch Röntgenstrahlen. Die Frage der unterschiedlichen Einwirkung auf die verschiedenartigen Blutzellen durch verlängerte Bestrahlung ist von großer Bedeutung für die Behandlung von Blutkrankheiten mit radioaktiven Isotopen. Hierüber sollten sorgfältige Untersuchungen durchgeführt werden.

Die Verwendung von Tracern bei physiologischen Messungen

Für Zirkulations- und Transport-Untersuchungen ist ein Isotop von kurzer Halbwertszeit nötig, das sich überall im Körper verteilt und schnell ausgeschieden wird — Erfordernisse, die in den meisten Fällen durch das Na^{24} erfüllt werden. Bei diesen Untersuchungen sind hauptsächlich Fortschritte technischer Natur zu erwarten. VEALL und seine Mitarbeiter haben hier zahlreiche wertvolle Beiträge geliefert (VEALL, 1950; BARRON & VEALL, 1952).

Als ein Beispiel dieser technischen Entwicklung sei die Verwendung von Szintillationszählern (HUNT, MAYNEORD und BELCHER; wird noch veröffentlicht) zur Messung des Anteils der Pfortaderdurchblutung nach Anlegung einer V. portae-cava-Anastomose im Rahmen der Behandlung der portalen Hypertension erwähnt. Das verwendete Instrument besteht aus einem doppelläufigen Szintillationszähler mit zwei Kristallen und einem Elektronenvervielfacher. Die beiden Kristalle werden in Kontakt mit dem Blutgefäß gebracht, radioaktives Natrium wird injiziert, und dann zeichnet eine automatische Vorrichtung den Durchfluß auf, der jeden Kristall passiert.

Die Markierung der Erythrozyten zur Messung des Erythrozytenvolumens wurde mit einer Reihe von Isotopen durchgeführt; die Beobachtung, daß sich radioaktives Chrom für diesen Zweck verwenden läßt, ist jedoch von besonderem Interesse. Die Markierung ist einfach, denn sie kann *in vitro* bei Zimmertemperatur durchgeführt werden, und das Chrom scheint fest an den Erythrozyten zu haften — zumindest für einige Stunden. Ähnliche Anwendungen dieser sozusagen „unphysiologischen Markierung“ dürften auch für Untersuchungen mit anderen Blutzellen (einschließlich der Thrombozyten) von Bedeutung sein.

Biochemische und physiologische Untersuchungen

Allgemein biologisch gesehen, besteht kein Zweifel über die grundlegende Bedeutung der *Tracer*-Methode. Es erübrigt sich zu sagen, daß diese Art der Untersuchung in den seltensten Fällen einfach ist. Die Auffassung vom dynamischen Zustand aller Körperbestandteile, wie sie von SCHÖNHEIMER und RITTENBERG vertreten wurde, gewinnt laufend an Bedeutung, da immer wieder neue Beweise erbracht werden, daß sich die Bestandteile der Körpergewebe in einem Zustand des Fließens und kontinuierlichen Austausches befinden. Infolgedessen sind die Probleme bei Verwendung der radioaktiven Isotope oft von großer biochemischer Komplexität, und Fortschritte in der Anwendung der radioaktiven Isotope müssen mit Fortschritten allgemein biochemischer Arbeitsmethodik Hand in Hand gehen.

Sowohl bei der klinischen Anwendung der *Tracer*-Methode, als auch bei der Arbeit mit Versuchstieren sind die Möglichkeiten insofern begrenzt, als es notwendig ist, die Menge der verwendeten Trägersubstanz unter jenem Niveau zu halten, das physiologische Störungen verursachen würde. Zwischen der Zeit der Verabreichung und der Zeit des Versuchs darf überdies durch die Bestrahlung keine Veränderung in dem unter Beobachtung stehenden System hervorgerufen werden. Beim klinischen Arbeiten sind noch zusätzlich Grenzen gezogen durch die Notwendigkeit der Sicherung vor späteren Strahlenschädigungen. Schließlich ist auch das Ausmaß der Messungen, die von außen durchgeführt werden können, begrenzt: die Strahlung muß eine genügende Durchdringungsfähigkeit aufweisen, sowohl wenn Aktivitäten im Körper selbst als auch in Gewebssäften, Exkreten oder postmortalen, gelegentlichen bioptischen oder postoperativen Proben gemessen werden sollen.

Der Jodstoffwechsel des Körpers ist für die *Tracer*-Methode besonders geeignet. Jod ist eines der wenigen Elemente des Körpers, das einerseits in größerer Menge vorhanden ist und andererseits eine spezifische Lokalisierung und Funktion besitzt. Es gibt ein Isotop mit brauchbarer Halbwertszeit, das sowohl β - wie γ -Strahlen ausstrahlt. Die spezifische Aktivität des verwendeten Isotops ist ausreichend hoch für Aktivitätsmessungen an Plasmaproben und Exkreten und für Messungen von außen; die Messungen können mit den Standardtypen der Geiger-Müller-Zählrohre ausgeführt werden.

Noch ein Element besitzt wie Jod die Eigenschaft, in ausreichender Menge im Körper vorhanden zu sein und ebenfalls eine spezifische Funktion zu haben: das Eisen. Ein großer Teil des Gesamteisens ist im Körper des normalen Menschen in Hämoglobin enthalten und wahrscheinlich ist das Hämoglobin-Molekül am Stoffwechsel nahezu oder völlig unbeteiligt, solange nicht die Erythrozyten abgebaut werden. Arbeiten über den Eisenstoffwechsel sind von großem Interesse, um sowohl die verschiedenen Typen der Blutkrankheiten als auch die Auswirkungen starker Bestrahlungsdosen erforschen zu können, denn die Schädigung der Knochenmarksfunktion ist eine der hervorstechendsten Folgen einer generalisierten Bestrahlung. Bis vor kurzem wurde das klinische Arbeiten mit Eisen durch zwei technische Faktoren begrenzt: a) durften in Hinblick auf die relativ lange Halbwertszeit sowohl des Fe^{59} (47 Tage) als auch des Fe^{55} (5 Jahre) nur kleine Dosen verwendet werden; b) mußte jedoch Material hoher spezifischer Aktivität gewählt werden, um die Verabreichung übermäßiger Mengen von Träger-Eisen zu vermeiden.

Bei früheren Arbeiten mit radioaktivem Eisen der Forschergruppe in Berkeley, Californien (HENNESSY und HUFF, 1950) bestand die Bestimmungsmethode darin, die Probe zu veraschen und das Eisen galvanisch auf ein Plättchen aufzutragen, wo es bestimmt werden konnte. Die Methode war mühsam und zeitraubend und die Arbeitsmöglichkeiten sehr begrenzt. Die Lage hat sich indessen vollständig geändert durch die Entwicklung neuer Szintillationszähler in Versuchen, die zuerst in den Laboratorien von Berkeley ausgeführt wurden. Obwohl die Empfindlichkeit der jetzt verwendeten flüssigen Leuchtstoffe oder „well-type“-Kristalle nicht so groß ist wie die bei galvanischer Aufbringung, lassen sich doch ohne weiteres damit Blutproben ohne jegliche vorherige Verarbeitung in Glasröhren zählen. Mit der von uns z. Z. angewendeten Methode, nämlich dem Gebrauch von flüssigen oder plastischen Leuchtstoffen, benötigen wir zur Messung einer Probe nur etwa eine Minute (BELCHER, 1953). Die Verwendung von abgeschirmten Szintillationszählern ermöglicht auch Lokalisationsstudien mit radioaktivem Eisen, die *in vivo* ausgeführt werden können. Eine Dosis von etwa $10\mu\text{C}$ Fe^{59} wird dem Patienten intravenös injiziert. Dann werden Messungen über der Herzregion, dem Sacrum und über Milz und Leber angestellt, um die Aktivitätsänderung dieser verschiedenen Organe in einem Zeitraum von 2 bis 3 Tagen zu bestimmen. Früher wurde bereits von der Arbeitsgruppe in Berkeley (ELMLINGER, HUFF, TOBIAS und LAWRENCE, 1953) darauf hingewiesen, daß die zeitliche Aktivitätsänderung ein wertvolles Symptom zur Diagnose einer Bluterkrankung sein kann. Diese Art klinischer Forschung kann nur erfolgreich ausgeführt werden, wenn das radioaktive Eisen dem Patienten in physiologischer Form verabreicht werden kann, d. h. gebunden an die eisen-bindenden Proteine des Plasmas. Glücklicherweise steht uns jetzt ein industriell hergestelltes eisenbindendes Globulin zur Verfügung. Der Bindungsprozeß an das Eisen ist einfach. Die Globulinlösung muß lediglich mit Eisenchlorid von genügend hoher spezifischer Aktivität vermischt werden.

Gewisse Untersuchungen mit radioaktivem Eisen können zwar in befriedigender Weise an Tieren ausgeführt werden; die relativ lange Halbwertszeit des radioaktiven Isotops verbietet jedoch das Arbeiten am Patienten. Dies gilt besonders bei Erfor-

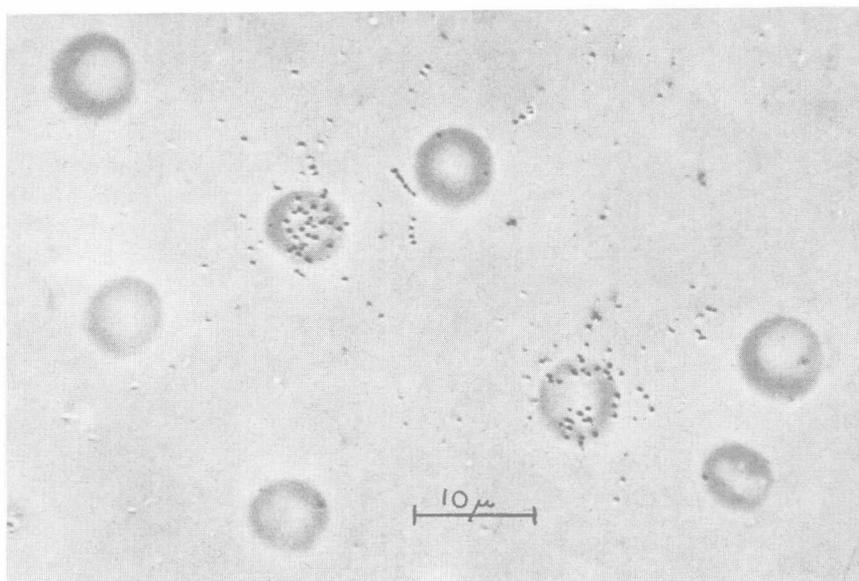


Abb. 3. Autoradiographie eines Erythrozytenausstriches einer Ratte, 6 Tage nach Injektion von $11\ \mu\text{C}\ \text{Fe}^{59}$ (spezifische Aktivität $500\ \mu\text{C}/\text{mg}$). Kodak-Autoradiographie-Streifenfilm. Belichtung: 14 Tage. Mikrophotographie unter Verwendung des Phasenkontrastverfahrens

schung der intrazellulären Aktivitätsverteilung unter Verwendung der autoradiographischen Methode. – Wir haben uns nun kürzlich mit der Erythrozytenbildung der Ratte befaßt und uns hierbei einer autoradiographischen Methode bedient. Nach Verabreichung von ungefähr $10\ \mu\text{C}\ \text{Fe}^{59}$ wurden in kurzen Zeitabständen Blutproben entnommen – nach 12 und 24 Stunden, nach 2 Tagen usw. – Die Blutausstriche wurden mit einem Filmstreifen überzogen und nach entsprechender Belichtungszeit zeigte der entwickelte Film, daß ein gewisser Teil der Erythrozyten ein Autoradiogramm gab (Abb. 3). Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Erythrozytenproduktion der jungen Ratte (6 Wochen alt) etwa 8% pro Tag, die der älteren Ratte hingegen nur noch 2% pro Tag beträgt. Die bis jetzt vorliegenden Ergebnisse erlauben noch keine genaue Angabe über die Größe der Dosis, mit der die Gewebe der Tiere bestrahlt werden; wahrscheinlich aber werden das Knochenmark und andere Gewebe der Ratte in der Zeit zwischen der Verabreichung des Isotops und der Tötung nur mit einigen wenigen r bestrahlt. Die von den Geweben empfangene Gesamtdosis während der Lebenszeit des radioaktiven Eisens ist vermutlich beträchtlich, und wenn sich auch die Menge des verabreichten Fe^{59} wohl noch etwas reduzieren läßt, so wird doch die den Geweben verabreichte kumulative Strahlendosis diese Methode für den klinischen Gebrauch nicht verwendbar sein lassen. Noch schwieriger ist die Situation bei den β -Strahlern, besonders – wie bei P^{32} – bei generalisierter Verteilung im Körper. Dies ist deshalb ungünstig, weil die Autoradiographie derzeit die einzige Methode ist, durch die gewisse Informationen über die mikroskopische Verteilung des radioaktiven Materials erhalten werden können.

Vonden radioaktiven Isotopen, die z. Z. für allgemeine physiologische Forschungen am Menschen in Frage kommen, werden Jod und Eisen als einzige in größerem Maße Verwendung finden. Dies wird auch wohl weiterhin so bleiben, wenn auch die Weiterentwicklung chemischer und biochemischer Methoden, die Steigerung der

Empfindlichkeit und Präzision der Meßgeräte und die Produktion von Isotopen hoher spezifischer Aktivität zweifellos für die klinische Erforschung des menschlichen Körpers mit den *Tracer*-Elementen von Bedeutung sein wird. Das Problem des klinischen Arbeitens mit den *Tracer*-Elementen ist z. T. technischer Art, da eine geringe Aktivität in einer großen Materialmenge gemessen werden soll. Es handelt sich also darum, Methoden zu finden, bei denen die Menge des aktiven Materials nach Möglichkeit reduziert werden kann. Die Durchführbarkeit klinischer Arbeiten wird aber vor allem von einer schnell durchzuführenden Meßmethode abhängen; ebenso sollte wenig vorherige Aufbereitung der zu untersuchenden Materialien notwendig sein.

Schrifttum

- 1 BARRON, J. N. und VEALL, N., *Brit. Med. Bull.* 8 (1952), Nr. 2-3, 197. - 2 BELCHER, E. H., *J. Sci. Instr.* 30 (1953), 286. - 3 BELCHER, E. H., EVANS, H. D. und WINTER, J. DE, *Brit. Med. Bull.* 8 (1952), Nr. 2-3, 172. - 4 BLOOM, W., *Histopathology of Irradiation*; Pub. Mc Graw Hill, New York 1948. - 5 ELMLINGER, P. J., HUFF, R. L., TOBIAS, C. A. und LAWRENCE, J. H., *Acta Haematologica* 9 (1953), 73. - 6 HAHN, P. F., *A Manual of Artificial Radioisotope Therapy*, Pub. Academic Press, New York 1951. - 7 HENNESSY, T. G. und HUFF, R. L., *Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N. Y.*, 73 (1950), 436. - 8 HOLLCROFT, J., LORENZ, E. und HUNSTIGER, H., *J. Nat. Cancer Inst., Bethesda*, 11 (1950), 1. - 9 LAMERTON, L. F., ELSON, L. A. und CHRISTENSEN, W., *Brit. J. Radiol.* 26 (1953), 510. - 10 LAMERTON, L. F., ELSON, L. A. und HARRISS, E. B., *Brit. J. Radiol.* 26 (1953), 568. - 11 LAMERTON, L. F. und HARRISS, E. B., *Brit. Med. J.* 2 (1951), 932. - 12 MAYNEORD, W. V., *Brit. J. Radiol.* 25 (1952), 517. - 13 MOORE, G. E., KOHL, D. A., MARVIN, J. F., WANG, J. C. und CONDILL, C. M., *Radiology* 55 (1950), 344. - 14 MÜLLER, J. H., *Strahlentherapie* 85 (1951), 87. - 15 VEALL, N., *Brit. J. Radiol.* 23 (1950), 527. - 16 WALTON, R. J. und SINCLAIR, W. K., *Brit. Med. Bull.* 8 (1952), Nr. 2-3, 158. - 17 WORMALL, A., *Brit. Med. Bull.* 8 (1952), Nr. 2-3, 223.

*Aus dem Institut für Radiumforschung der Österr. Akad. d. Wissenschaften Wien
(Vorstand: Prof. Dr. B. Karlik)*

Neuere Fortschritte auf dem Gebiete der Meßtechnik

Von

F. HAWLICZEK

Das Thema dieses Symposiums bringt es mit sich, daß diesmal nicht nur Mediziner und Biologen, sondern auch Physiker zu Worte kommen. Wohl kaum auf einem anderen Gebiet der Medizin ist die Zusammenarbeit mit Physikern so intensiv und wichtig geworden wie gerade bei den Arbeiten mit radioaktiven Isotopen. Die Physiker sind es, die die Verfahren zur Herstellung der radioaktiven Isotope entwickelt haben und die Großproduktion durchführen. Sie sind es aber auch, denen es obliegt, die Entwicklung der Meßgeräte und Meßverfahren den Bedürfnissen der medizinischen Forschung entsprechend durchzuführen und gemeinsam mit den Medizinern diagnostische Routinemethoden auszuarbeiten. Es ist deshalb in den meisten medizinischen Isotopenlaboratorien des Auslandes zur Selbstverständlichkeit geworden, daß dort neben Ärzten auch Physiker tätig sind, denn nur so können diese Laboratorien auf die Dauer mit einem guten Wirkungsgrad arbeiten. Ich habe deshalb gerne die Einladung angenommen, hier auf dieser Tagung über neuere Arbeiten auf dem Gebiet der Meßtechnik zu sprechen. Bei der Durchsicht der Literatur war es mir sehr bald klar, daß es gar nicht so einfach ist, geeignetes Material auszuwählen und einen allgemeinen Überblick über den Stand der Meßtechnik zu geben. Ich habe mich deshalb entschlossen, davon Abstand zu nehmen und lediglich über einige interessante oder auch für die Arbeit nützliche Dinge zu berichten und die Leistungsfähigkeit moderner Meßmethoden aufzuzeigen. Ob meine Wahl dabei gerade eine glückliche war, bleibt ihrem Urteil überlassen.

Die Erhöhung des Auflösungsvermögens von Zählern

Die Geiger-Müller-Zählgeräte wurden in den letzten Jahren auf den Stand höchster technischer Vollkommenheit gebracht und es sind deshalb auf diesem Gebiet kaum noch wesentliche Verbesserungen zu erwarten. Demgemäß ist auch die Zahl der Publikationen über dieses Gebiet in den letzten beiden Jahren klein gewesen. Eine Publikation, die sich mit der Erweiterung des Meßbereiches von Zählrohren befaßt, erscheint jedoch bemerkenswert und ich möchte aus diesem Grunde darüber kurz berichten. Dazu ist es aber notwendig, auf den Zählvorgang in einem Zählrohr etwas näher einzugehen. Wie alle diejenigen unter Ihnen, die sich mit Zählrohrmessungen