

Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung

Herausgegeben von

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



Dritter Band

Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung

Band III

Vorträge am Gasteiner internationalen Symposium 1958

Herausgegeben von

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

Wien

Mit 238 Abbildungen



URBAN & SCHWARZENBERG · MÜNCHEN-BERLIN

1958

Sonderbände zur Strahlentherapie

Herausgegeben von Prof. Dr. Hans Meyer/Marburg-L. und Prof. Dr. Josef Becker/Heidelberg

Band 38

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. © Urban & Schwarzenberg, München-Berlin.

Printed in Germany.

Satz und Druck: Akademische Buchdruckerei F. Straub, München

Vorwort

Das erste Symposium in Bad-Gastein (1954) war ein Versuch — ein aus dringendem Bedürfnis geborener Versuch — die unmittelbar interessierten Forscher eines völlig neuen Gebietes zu einer persönlichen Aussprache zu vereinen. Zwei Jahre später konnten wir schon mit Freude feststellen, daß sich fast alle, die am ersten Symposium teilgenommen hatten, wieder zusammenfanden. Dieses, das dritte Gasteiner Symposium wurde von den meisten Teilnehmern nun schon als eine ständige Einrichtung empfunden, als etwas, mit dem man nun rechnen kann, wo alle sich treffen und wiedertreffen, die an dem gewaltigen Werk, an dem faszinierenden Neuland, das die Isotopentechnik uns Medizinern zur Aufgabe gestellt hat, mitarbeiten oder doch so interessiert sind, daß die Resultate dieser neuen Forschungstechnik für sie zu unmittelbarem Belang werden.

So ist tatsächlich dieses dritte Gasteiner Symposium nicht nur zu einem, wie wir glauben sagen zu dürfen, für alle Beteiligten sehr fruchtbaren und anregenden Treffen von Fachleuten geworden, zu einem zwanglosen Meinungsaustausch in und außerhalb der offiziellen Diskussionen, sondern darüber hinaus auch zu einem richtigen „Familientreffen“, wo man die alten Bekannten, die auf gleichen oder ähnlichen Gebieten forschen und arbeiten, wiedertraf, sich aussprach und sich näher kam, so groß die Entfernungen auch sein mögen, die sonst trennen. Gerade dieser wahrhaft über-nationale Charakter des Gasteiner Treffens, dieses wirklich freundschaftliche Zusammentreffen von Menschen aller Herren Länder scheint uns ein besonderer Erfolg zu sein — wiederum ein Ausdruck dafür, wie sehr die medizinische Kunst und Ethik über alle Grenzen hinaus, auch in dieser so spannungsgeladenen Zeit, Menschen ein-ander nahe zu bringen vermag.

Die Themen dieser dritten Zusammenkunft waren recht weit gestellt, wobei wir uns bemühten vor allem Probleme zur Diskussion kommen zu lassen, die in den ersten beiden Symposien weniger berücksichtigt werden konnten, und gleichzeitig mehr und mehr in den Vordergrund des allgemeinen Interesses rücken: die Isotopentechnik angewandt auf den intrazellulären Stoffwechsel; methodische bzw. Kalkulationsfragen; auch therapeutische Anwendungen, vor allem die radiologische Hypophysektomie; daneben selbstverständlich wie immer eine Reihe anderer, aktueller Fragestellungen. Wie immer sollten die Vorträge in erster Linie Anregung und Grundlage der persönlichen Aussprache sein, und wir freuen uns besonders, daß die Aussprachen sich tatsächlich in diesem Sinne entwickelten; die Diskussionen brachten sehr viel Wertvolles und Anregendes.

So obliegt den Veranstaltern nur noch die angenehme Pflicht, mit der Herausgabe dieses Tagungsberichtes allen Mitarbeitern herzlichst zu danken: vor allem den Vortragenden und Diskussionsleitern — wir konnten viele hervorragende und führende Gelehrte aus nah und fern begrüßen und waren stolz, sie in unserer Mitte zu haben. Besonders erfreulich war aber auch die Teilnahme der jüngeren und jüngsten Forschergeneration, die gerade in den Diskussionen sehr aktiv hervortrat. — Dank sei nicht zuletzt dem Mitarbeiterstab, der Gemeinde, der Kurverwaltung und den Hoteldirektoren in Bad Gastein, und allen anderen gesagt, die sich um das Zustandekommen und Gelingen bemühten. Endlich dem Verlag Urban & Schwarzenberg, der sein möglichstes getan hat, um den Tagungsbericht rasch erscheinen zu lassen.

Bleibt nur noch der Wunsch übrig, daß es tatsächlich so werde, wie allgemein beim Abschied gerufen wurde: Auf Wiedersehen in Gastein 1960!

K. FELLINGER · H. VETTER

Inhalt

BECKER, J. und TH. FLIEDNER, Czerny-Krankenhaus für Strahlenbehandlung der Universität Heidelberg

Hämatologische Untersuchungen bei der klinischen Anwendung von radioaktivem Goldkolloid 1

Diskussion zum Vortrag Becker: B. Halpern, Paris — J. Becker, Heidelberg — K. Fellingner, Wien — K. Scheer, Heidelberg — J. H. Lawrence, Berkeley 4

HARRISS, E. B., Physics Department (Downs Branch), Institute of Cancer Research, Royal Cancer Hospital, Sutton, Surrey

The Effect of Whole Body Irradiation on Bone Marrow as Studied by Radioactive Iron Incorporation 6

Diskussion zum Vortrag Harriss: G. Dal Santo, Perugia — E. B. Harriss, London — R. L. Huff, Seattle — H. C. Heinrich, Hamburg 15

KÜNKEL, H. A., Universitäts-Frauenklinik Hamburg-Eppendorf

Die Beeinflussbarkeit der strahleninduzierten Hemmung der DNS-Synthese durch Cystein bei normalem und reduziertem Stoffwechsel 17

Diskussion zum Vortrag Künkel: W. Maurer, Köln — H. A. Künkel, Hamburg — E. Kallee, Tübingen — H. C. Heinrich, Hamburg — O. Rainer, Klagenfurt — G. Gorbach, Graz 23

BAUER, G. C. H., A. CARLSSON and B. LINDQUIST, Department of Pharmacology and Ortopaedic Clinic (Malmö), University of Lund, and Pediatric Clinic, University of Gothenburg, Sweden

Use of Isotopes in Clinical Studies of Skeletal Metabolism 25

Diskussion zum Vortrag Bauer: R. L. Huff, Seattle — G. C. H. Bauer, Malmö — L. F. Lamerton, London — M. G. Woldring, Groningen 40

LAMERTON, L. F., Physics Department (Downs Branch), Institute of Cancer Research, Royal Cancer Hospital, Sutton, Surrey

Radiation Dosimetry Aspects of Bone Tumour Production 41

Diskussion zum Vortrag Lamerton: H. A. Künkel, Hamburg — L. F. Lamerton, London — G. C. H. Bauer, Malmö — J. H. Lawrence, Berkeley 50

BRODA, E., O. SUSCHNY und G. KELLNER, I. Chemisches Institut und Histologisch-Embryologisches Institut der Universität Wien

Atmung und Gärung in Kulturen von Fibroblasten und HeLa-Tumor 54

ARNOLD, O. H., G. HOFMANN und H. LEUPOLD-LÖWENTHAL, *Isotopenlabor der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik Wien*

Untersuchungen zum Schizophrenieproblem mit C^{14} -markiertem d-Lysergsäurediäthylamid und C^{14} -markierter Bernsteinsäure 59

Diskussion zum Vortrag Arnold: I. L. Rabinowitz, Houston — O. H. Arnold, Wien — A. Kment, Wien — O. Eichhorn, Graz — H. C. Heinrich, Hamburg 66

SCHULTZE, B. und W. OEHLERT, *Institut für Medizinische Isotopenforschung der Universität Köln*

Autoradiographische Untersuchungen des Eiweiß-Stoffwechsels in den Zellen des Zentralnervensystems des Kaninchens und der Ratte 68

Diskussion zum Vortrag Schultze: H. Hundeshagen, Marburg/Lahn — B. Schultze, Köln — H. C. Heinrich, Hamburg — G. C. H. Bauer, Malmö — W. Maurer, Köln — N. Lang, Marburg/Lahn 80

HELLAUER, H. und K. HAGMÜLLER, *Physiologische Abteilung des Paracelsus-Institutes Bad Hall*

Zur quantitativen Bestimmung der Jodeiweißbindungen im Gewebe auf radiohistochemischer Basis 82

Diskussion zum Vortrag Hellauer: E. Kallee, Tübingen 91

BIOZZI, G., B. N. HALPERN et C. STIFFEL, *Laboratoire de Médecine Expérimentale de la Clinique Médicale Propédeutique de l'Hôpital Broussais, Centre de Recherches Allergiques de l'Association Claude Bernard et Centre National de la Recherche Scientifique*

La cinétique de l'épuration sanguine des suspensions colloïdales comme mesure de la circulation hépatique 93

NARDI, G. L. and H. M. PALAZZI, *Department of Surgery, Harvard Medical School at The Massachusetts General Hospital, Boston*

Studies of Liver Blood Flow in Man 105

HÖFER, R. und H. VETTER, *2. Medizinische Universitätsklinik, Wien*

Radiogold -und Bromsulphalein-Clearance des Plasmas als klinischer Test der Leberfunktion 115

BENHAMOU, J. P., F. NICOLLO, A. LOVERDO et R. FAUVERT, *Centre de Recherches des Isotopes de l'Association Claude Bernard, Hôpital Beaujon, Clichy, Seine*

L'efficacité d'épuration du foie humain vis-a-vis de l'or colloïdal radioactif (Au^{198}). Etude préliminaire d'une nouvelle technique de mesure de l'efficacité d'épuration . . . 125

RIDDELL, A. G., J. M. McALISTER, S. B. OSBORN and D. B. GRIFFITHS, *Department of Surgery, University of Manchester, and University College Hospital and Medical School, London*

Measurement of Liver Blood Flow with Colloidal Radiogold (Au^{198}) 131

Diskussion zu den Vorträgen Halpern, Nardi, Höfer, Benhamou und Riddell: B. N. Halpern, Paris — J. P. Benhamou, Paris — J. H. Lawrence, Berkeley — G. C. H. Bauer, Malmö — H. Vetter, Wien — R. L. Huff, Seattle — G. L. Nardi, Boston — R. Höfer, Wien — P. Miescher, Basel — K. E. Scheer, Heidelberg — H. Kinzmeier, Erlangen — W. Schumacher, Berlin — F. Wolf, Erlangen 134

KIMBEL, K. H., *Hauptlaboratorium der Schering A. G., Berlin*

- Vorteile radioaktiv markierter Substanzen bei Clearance- und Verteilungsversuchen . . . 145
 Diskussion zum Vortrag Kimbel: F. Wolf, Erlangen — K. H. Kimbel, Berlin —
 K. E. Scheer, Heidelberg — H. Kinzlmeier, Erlangen 151

GERBAULET, K. und W. MAURER, *Institut für Medizinische Isotopenforschung der Universität Köln*

- Über eine Methode zur Bestimmung der absoluten Jodidaufnahme in der Schilddrüse sowie über eine indirekte Methode zur Bestimmung der Konzentration des anorganischen Jods im Serum 152

HUFF, R. L., D. PARRISH, W. A. CROCKETT and S. J. HAUKENESS, *Radioisotope Service, Veterans Administration Hospital and Department of Medicine, University of Washington Medical School, Seattle, Washington, U. S. A.*

- Hemodynamics: Interpreted by Means of Multiple Scintillation Detectors Placed Over the Anterior Thoracic Wall 161

DONATO, L., G. BARTOLOMEI and R. BIANCHI, *Centro di Medicina Nucleare, Clinica Medica dell'Università di Pisa, Italy*

- Diagnostic Value of Selective Quantitative Radiocardiography 167
 Diskussion zu den Vorträgen Huff und Donato: G. Dal Santo, Perugia — L. Donato, Pisa — R. L. Huff, Seattle — J. D. Pearson, London 180

KEIDERLING, W., M. LEE und H. A. E. SCHMIDT, *Medizinische Universitätsklinik, Freiburg/Br.*

- Eisenstoffwechselstudien bei Leberzellschädigung 182
 Diskussion zum Vortrag Keiderling: B. N. Halpern, Paris — W. Keiderling, Freiburg/Br. — H. Vetter, Wien — O. Rainer, Klagenfurt — J. H. Lawrence, Berkeley — P. Miescher, Basel — R. L. Huff, Seattle 194

AUSTONI, M., D. ZILLOTTO and P. CARENZA, *Institute of Medical Pathology, University of Padua, Italy*

- Hypophysis and Iron Metabolism: V.-Influence of ACTH on Rat Erythropoiesis . . 197
 Diskussion zum Vortrag Austoni: B. N. Halpern, Paris — M. Austoni, Padova — J. H. Lawrence, Berkeley — R. L. Huff, Seattle 204

BELCHER, E. H., *Physics Department (Downs Branch), Institute of Cancer Research, Royal Cancer Hospital, Sutton, Surrey*

- Radioactive Tracer Studies of Red Cell Survival in Tumour Bearing Rats 206
 Diskussion zum Vortrag Belcher: G. Dal Santo, Perugia — B. N. Halpern, Paris — E. H. Belcher, London — J. H. Lawrence, Berkeley 216

HEINRICH, H. C., G. RÄDEL und R. SKIBBE, *Physiologisch-Chemisches Institut der Universität Hamburg*

- Radiopapierchromatographische Untersuchungen über die Spezifität der Bindung von (Co⁶⁰)-Vitamin B₁₂-Analogen an Intrinsic factor-Konzentrate 218
 Diskussion zum Vortrag Heinrich: M. Schwartz, Kopenhagen — H. C. Heinrich, Hamburg 235

MIESCHER, P., H. BERGER, A. GILARDI und O. HEGGLIN, *Medizinische Universitäts-Poliklinik, Universitäts-Kinderklinik und Altersheim vom Bürgerspital, Basel/Schweiz*

- Die Lebensdauer von Cr⁵¹-markierten Erythrocyten in verschiedenen Lebensaltern . . 236
 Diskussion zum Vortrag Miescher: R. L. Huff, Seattle — P. Miescher, Basel — G. Dal Santo, Perugia — E. H. Belcher, London 243

<i>LAWRENCE, J. H., C. A. TOBIAS and J. L. BORN, Donner Laboratory of Biophysics and Medical Physics, Donner Pavilion, and Radiation Laboratory, University of California, Berkeley</i>	
Hypophysectomy for Advanced Breast Cancer using High Energy Particle Beams — Proton and Alpha Particles	245
<i>SCHEER, K. E. und E. KLAR, Czerny-Krankenhaus für Strahlenbehandlung der Universität Heidelberg und Chirurgische Klinik der Universität Heidelberg</i>	
Die radiologische Hypophysenausschaltung durch Implantation von Au ¹⁹⁸	262
<i>HARPER, P. V., R. D. MOSELEY, Jr., W. A. KELLY, W. FENGE and W. DEVOS, Argonne Cancer Research Hospital (USAEC) and Departments of Neurosurgery, Radiology and Otolaryngology, University of Chicago, Ill.</i>	
Experiences with Yttrium ⁹⁰ Hypophysectomy	270
<i>Diskussion zu den Vorträgen Lawrence, Klar und Harper: J. Becker, Heidelberg — K. E. Scheer, Heidelberg — J. H. Lawrence, Berkeley — K. Schürmann, Mainz — P. V. Harper, Chicago — E. Klar, Heidelberg — G. C. H. Bauer, Malmö — N. Lang, Marburg/L.</i>	279
<i>FREEMAN, T. and C. M. E. MATTHEWS, National Institute for Medical Research, The Ridgeway, Mill Hill, London</i>	
Analysis of the Behaviour of I ¹³¹ -Albumin in the Normal Subject and Nephrotic Patient	283
<i>PEARSON, J. D., N. VEALL and H. VETTER, Physics Department, Guy's Hospital Medical School, London, and the Radioisotope Laboratory, 2nd Medical University Clinic, Vienna</i>	
A Practical Method for Plasma Albumin Turnover Studies	290
<i>FOWLER, J. F. and J. M. MILES, Physics Department and Isotope Laboratory, King's College Hospital and Medical School, London</i>	
Rapid Protein Breakdown in Idiopathic Hypoproteinaemia	298
<i>Diskussion zu den Vorträgen Freeman, Pearson und Fowler: E. Kallee, Tübingen — T. Freeman, London — W. Maurer, Köln — H. Vetter, Wien — M. Schwartz, Kopenhagen — C. M. E. Matthews, London — B. N. Halpern, Paris</i>	306
<i>PABST, H. W., Institut und Poliklinik für Physikalische Therapie und Roentgenologie der Universität München</i>	
Isotopenstudien über die Regulation der Muskeldurchblutung	313
<i>Diskussion zum Vortrag Pabst: J. F. Fowler, London — H. W. Pabst, München — B. N. Halpern, Paris</i>	322
<i>LANG, N., Medizinische Universitäts-Poliklinik, Marburg/Lahn</i>	
Diagnose venöser Rückflußstörungen mit der Radiojod-Gewebesclearance	323
<i>ALLEN, Jr., H. C., Radioisotope Department, The Methodist Hospital, Texas Medical Center, Houston, Texas</i>	
Photoscanning: A Preliminary Report of a Simplified Graphic Method for the in Vivo Pre-Operative Localization and Recording of Brain Tumors (Abstract)	329
<i>Diskussion zum Vortrag Allen: K. Schürmann, Mainz — I. L. Rabinowitz (for H. C. Allen, Jr.), Houston — W. Schumacher, Berlin</i>	330

KELLERSHOHN, C., B. HERSZBERG et J. MARTIN, *Laboratoire de Physique de la Faculté de Médecine de Nancy*

Possibilité et Intérêt de la Détection Externe par „Bremsstrahlung“ du Radiophosphore P^{32} dans l'Organisme 331

Diskussion zum Vortrag Kellershohn: H. G. Mehl, Berlin — C. Kellershohn, Nancy . 347

COOK, G. B., B. J. MILES, F. E. NEAL and A. R. THOMSON, *Isotope Division, A. E. R. E., and M. R. C. Radiobiological Research Unit, Harwell*

A Comparison of the Tissue Distribution of Colloidal Yttrium-90 and Gold-198 in Mice after Intraperitoneal Injection 348

SPODE, E., *Arbeitsbereich Angewandte Isotopenforschung des Institutes für Medizin und Biologie der Deutschen Akademie der Wissenschaften, Berlin-Buch*

Über die Verteilung von Radioyttrium und Seltenen Erden im Organismus bei unterschiedlicher Applikationsart 359

Diskussion zu den Vorträgen Thomson und Spode: K. E. Scheer, Heidelberg — H. Hundeshagen, Marburg/Lahn — A. R. Thomson, Harwell 365

Hämatologische Untersuchungen bei der klinischen Anwendung von radioaktivem Goldkolloid

Von

J. BECKER und TH. FLIEDNER

Radioaktives Goldkolloid nimmt heute in der Behandlung bösartiger Prozesse einen breiten Raum ein, wenn wir auch im Laufe der letzten Jahre zu einer strengeren Indikationsstellung gekommen sind. Wir haben seit 1954 bis heute 442 Patienten mit radioaktivem Goldkolloid behandelt, davon 37 Patienten mehr als einmal.

Die Verteilung auf die verschiedenen Applikationsarten geht aus Tabelle 1 hervor:

Tabelle 1

Applikationsart	Zahl der beh. Patienten
intratumoral:	
a) Bronchial-Ca	129
b) andere Tumoren	76
intrapleural	127
intraperitoneal	87
intravenös	60

Verschiedene Autoren (BOTSFORD und Mitarbeiter 1953, SCHOOLMAN und SCHWARTZ 1956, TRISTAN und Mitarbeiter 1956) haben über Funktionsstörungen der blutzellbildenden Organe nach Radiogold-Behandlung berichtet. In der Tat gelangt bekanntlich nicht nur nach intravenöser, sondern auch nach interstitieller Applikation Aktivität in den Kreislauf. Nach intrapleuraler und intraperitonealer Anwendung dürfte die in den Kreislauf abtransportierte Aktivität noch weit darunter liegen und beträgt nach Angaben von ANDREWS und Mitarbeiter (1953) weniger als 1 %.

Wir haben daher an Hand der uns vorliegenden hämatologischen Befunde bei derartig behandelten Patienten die Frage der Gefährdung der Blutbildung bei den verschiedenen Applikationsarten untersucht. Von hier aus ergaben sich Gesichtspunkte für eine strengere Indikationsstellung.

Tierexperimentelle Untersuchungen nach intravenöser Gabe von 2—4 mC Radiogold-Kolloid zeigen zunächst bei Ratten, daß, wie bekannt, der überwiegende Teil

der Aktivität in der Leber in den Zellen des RES gespeichert wird. Die in der Milz gespeicherte Aktivität ist erheblich niedriger, und im Knochenmark beträgt sie nur etwa $\frac{1}{10}$ der Leberaktivität. Trotzdem zeigen quantitative zytologische und histologische Befunde, daß es zu einer Markdestruktion mit Aplasie der blutbildenden Zellen sowie Ödem und Hämorrhagie kommt. Die Regenerationskraft des Markes ist sehr groß, so daß im Überlebensfalle das Markbild nach ca. 21 Tagen wiederhergestellt ist.

Bei der klinischen Anwendung von Radiogold sind derartige Bilder einer akuten Störung der Blutzellneubildung äußerst selten. Eine Analyse unserer hämatologischen Befunde zeigt, daß es lediglich nach intravenöser Goldapplikation zu tiefgreifenden Funktionsstörungen der Blutzellneubildung kommen kann.

Hierbei und auch bei den Fällen der interstitiellen Radiogold-Anwendung sind die auftretenden Blutzellveränderungen nicht immer einfach zu beurteilen. Es handelt sich in allen Fällen um Patienten mit malignen Prozessen im fortgeschrittenen Stadium, bei denen die Radiogold-Applikation zusätzlich zur üblichen Strahlenbehandlung und zytostatischen Therapie erfolgte. Daher muß angenommen werden, daß — auch bei peripher unauffälligen Blutzellzahlen — das Knochenmark stark beansprucht oder latent geschädigt ist. Es ist bekannt, daß es bei solchen Verhältnissen rascher zu einem Funktionszusammenbruch der Blutbildung kommen kann als dieses nach einmaliger Radiogold-Behandlung allein zu erwarten wäre.

Hinsichtlich der Beurteilung der Blutbildveränderungen kommt den Erythrozytenzahlen und dem Hämoglobingehalt im Hinblick auf die Gesamtsituation des Patienten die größere Bedeutung gegenüber den Leukozyten zu, die wesentlich rascher reagieren, sich aber auch schneller erholen. Auch bei der leukopenischen Tendenz sahen wir nur in wenigen Fällen eine zusätzliche Anämie, deren Auftreten jedoch dann auf eine tiefgreifende Knochenmark-Funktionsstörung schließen läßt und den Versuch einer therapeutischen Beeinflussung erfordert. Als wertvoller und frühzeitig reagierender Indikator für die drohende Störung des roten Blutbildes ist die Zahl der Retikulozyten aufzufassen. Ihre Bestimmung sollte bei keiner Blutbildkontrolle strahlenbehandelter Patienten fehlen.

Im einzelnen konnten wir bei den verschiedenen Applikationsarten folgende Feststellungen machen. Bei der Beurteilung der *intravenösen Applikation* von Radiogold-Kolloid muß besonders stark die Indikationsstellung berücksichtigt werden. In den Fällen einer hämatopoetischen Systemerkrankung (myeloische Leukämie, Polyzythämie) kam es zu einem Abfall der Zellzahlen. Die Remissionszeit betrug im Durchschnitt bei den Leukämiefällen ca. 5 Monate, bevor eine erneute Behandlung notwendig wurde. Allerdings muß die Frage offengelassen werden, ob nicht heute gerade bei diesen malignen hämatopoetischen Neubildungen noch wirksamere therapeutische Möglichkeiten bestehen bei einer geringeren Belastung der gesunden Gewebe.

Störungen der Blutzellneubildung mit Anämie und Leukopenie sahen wir in Fällen, bei denen wegen Vorhandensein von Metastasen in den Organen des RES Radiogold intravenös injiziert wurde. Dabei ist das Ausmaß der Blutzellveränderungen wesentlich von der Dosierung abhängig. Bei Dosen von 20 mC und mehr zeigten sich bei 4 von 20 behandelten Patienten signifikante Blutbildungsstörungen. Weniger starke Veränderungen finden sich nach 10—15 mC, wo wir lediglich vorübergehende Leukopenien feststellen konnten. Vor mehrfacher intravenöser Anwendung sollte eine weitgehende Untersuchung der Blutbildung stattfinden, da sich durch die frühere Strahlenbelastung nach einer zweiten Applikation eine Anämie ausbilden kann.

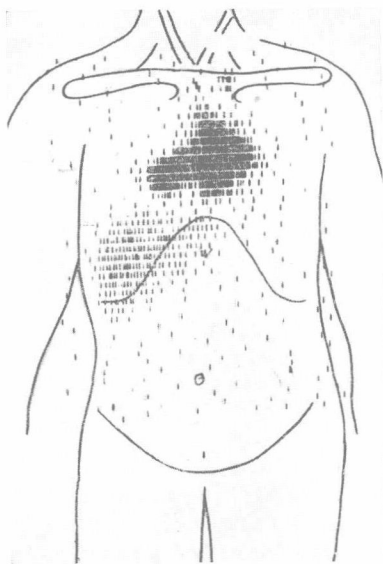


Abb. 1

Bei *intratumoraler Infiltration* von ca. 60 mC Radiogold-Kolloid gelangt ein wechselnder Prozentsatz der Aktivität in den Kreislauf, die sich bekanntlich in der Leber speichert und dort im Scintigramm quantitativ nachgewiesen werden kann (Abb. 1). Dagegen gelingt es so gut wie nie, die Milz oder blutbildendes Mark im Scintigramm zu erfassen. Im Blutbild finden wir bei etwa der Hälfte der Fälle einen Leukozytenabfall in den ersten Tagen, der zum großen Teil auf einer Verminderung der Lymphozyten, in den weiteren Tagen auf einem Abfall der Granulozyten basiert. Innerhalb von 2—3 Wochen erreichen die Zahlen dann wieder Ausgangswerte. In den übrigen Fällen lassen sich nach einmaliger Applikation keine signifikanten Veränderungen im roten oder weißen Blutbild finden.

Dagegen ist eine besonders sorgfältige Untersuchung der Blutbildung bei mehrfacher Goldinfiltration erforderlich, da es hier leicht zu Funktionsstörungen kommen kann, die eine weitere Bestrahlungsbehandlung erschweren.

Keinerlei bemerkenswerte Blutbildveränderungen finden sich nach *intrapleuraler* (ca. 80 mC) oder *intraperitonealer* (ca. 120 mC) Radiogold-Applikation. In den Fällen, in denen es zu einer Blutbildreaktion kam, mußte diese in erster Linie auf die begleitende zytostatische Behandlung und den fortschreitenden malignen Prozeß zurückgeführt werden. Besonders auffallend ist im übrigen die Konstanz vor allem der roten Blutzellzahlen in den ersten 4—6 Wochen nach der Applikation. Auch bei zwei- und mehrfacher Goldbehandlung konnten keine Störungen der Blutbildung nachgewiesen werden. Gelegentlich in der Zeit danach auftretende Granulozytenvermehrungen dürften als „toxische“ Folgen des malignen Prozesses zu deuten sein.

Aus unseren Befunden läßt sich der Schluß ziehen, daß radioaktives Goldkolloid bei der Behandlung von pleuralen und peritonealen bösartigen Prozessen ohne Gefahr einer gleichzeitigen Hämatopoesestörung anzuwenden ist. Die endobronchiale Applikation von Radiogold führt nur in wenigen Fällen, meist erst nach mehrfacher Anwendung, zu signifikanten Blutbildveränderungen. Diese sind jedoch so gering, daß sie im Hinblick auf die Erfolge der Therapie in Kauf genommen werden können. Die intravenöse Anwendung bedarf einer strengeren Indikationsstellung als bisher.

Durch diese Erfahrungen ergab sich bei uns eine Verschiebung in der Verteilung der Applikationsarten von Radiogold-Kolloid, wie sie aus einer Gegenüberstellung der letzten 4 Jahre hervorgeht (Tabelle 2):

Tabelle 2

Applikationsart	Zahl der beh. Patienten			
	1954 (7. 4.—31. 12.)	1955	1956	1957
intratumoral:				
a) Bronchial-Ca	7	36	19	67
b) andere Tumoren	10	35	21	10
intrapleural	6	52	27	42
intraperitoneal	11	27	20	29
intravenös	22	22	14	2
	56	172	101	150

Danach kam es im letzten Jahre zu einer Abnahme der intravenösen und der intratumoralen Applikationen (außer Bronchial-Ca). Während die intrapleurale und die intraperitoneale Behandlung mit Radiogold-Kolloid in den letzten 4 Jahren ein etwa konstantes Verhältnis erkennen läßt, nahm die intratumorale Applikation von Radiogold bei Bronchialcarcinomen im Jahre 1957 beträchtlich an Häufigkeit zu. Das Bronchialcarcinom stellt damit in unserer Klinik die zur Zeit häufigste Indikation für die Behandlung mit Radiogold-Kolloid überhaupt dar.

Schrifttum

ANDREWS und Mitarbeiter, *Cancer* 6 (1957), 294 — BOTSFORD, TH. W., H. B. WHEELER, R. A. NEWTON and W. E. JAKES, *J. Amer. Med. Ass.* 151 (1953), 788 — FLIEDNER, TH. M., ST. SANDKÜHLER und R. STODTMEISTER, *Schweiz. Med. Wschr.* 87 (1957), 1225 — FLIEDNER, TH. M. und R. STODTMEISTER, *Strahlentherapie* 101 (1956), 289 — SCHOOLMAN, H. M. and ST. O. SCHWARTZ, *J. Amer. Med. Ass.* 160 (1956), 461 — TRISTAN, TH. A., A. RAVENTOS and R. H. CHAMBERLAIN, *Cancer* 9 (1956), 831

Diskussion zum Vortrag Becker

B. HALPERN, Paris:

Je veux demander au Dr. Becker quel était la dimension des particules de l'or colloïdal injectés.

Ich möchte Sie fragen, was die klinischen Resultate bei Bronchialcarcinomen waren.

J. BECKER, Heidelberg:

Sie sehen, daß wir gerade in den letzten Jahren besonders häufig diese Methode angewandt haben; dies spricht dafür, daß wir doch immerhin klinisch gewisse Besserungen gesehen haben, die wir mit den bisherigen Mitteln nicht feststellen konnten, allerdings nur Palliativverfolge. Die mittlere Teilchengröße liegt ungefähr bei 50 m μ .

K. FELLINGER, Wien:

Wir Internisten haben in erster Linie Leukämien mit radioaktivem Gold behandelt und wir haben eigentlich, obwohl wir die Fälle hämatologisch genauestens kontrollierten, keine Knochenmarksschädigungen gesehen. Im Gegenteil, es zeigt sich immer wieder die überraschende Tatsache, daß sich das erythropoetische Bild unter dem Einfluß der Bestrahlung zugleich mit dem Rückgang der Leukozyten bzw. des unreifen Blutbildes wesentlich bessert, daß man also vielfach eine Besserung der Anämie, ein Ansteigen der Erythrozytenzahl und des Hämoglobins findet. Tatsächlich sieht man auch bei systematischen Knochenmarksauszahlungen, daß das erythropoetische Gewebe korrespondierend zum Rückgang des unreifen myeloischen Gewebes zunimmt.

Ein wichtiger Faktor, der bei der Kontrolle des Blutbildes im Laufe von derartigen Bestrahlungen besonders beachtet werden muß, sind auch die Thrombozyten. Unseren Erfahrungen nach zeigt der thrombopoetische Apparat viel früher Schädigungen des Knochenmarks an, als sie etwa in der Erythropoese oder Myelopoese zu erkennen sind, besonders bei leukämischen Prozessen.

Ein anderes Problem ist eigentlich der Wirkungsmechanismus des radioaktiven Goldes auf das Knochenmark bzw. auf die erythropoetischen Gewebe. Wir waren bisher selbst auch immer der Überzeugung, daß es sich ja im wesentlichen darum handelt, daß das radioaktive Gold dieser Teilchengröße im Reticuloendothel der Leber angereichert wird und dort vermöge seiner Bestrahlung die extramedullären leukopoetischen Herde bestrahlt. Nun ist aber gar nicht auszuschließen, daß auch die immerhin beachtliche Gammastrahlung dieser konzentrierten Masse mit einer Fernwirkung auf das Knochenmark dabei eine Rolle spielt.

J. BECKER, Heidelberg:

Ich habe erwähnt, daß wir ja ein ganz anderes Krankengut sehen und habe ausdrücklich betont, daß ja eben diese schwere Carcinose doch offensichtlich das Blutbild in Mitleidenschaft zieht. Darum habe ich die Frage, wie weit es sich hier um eine Strahlenschädigung handelt, etwas offengelassen.

K. SCHEER, Heidelberg:

Selbst wenn man annimmt, daß das Knochenmark nur ein Zehntel der spezifischen Aktivität der Leber hat, dann ist in Anbetracht der geometrischen Anordnung von Leber zu Knochenmark beim Menschen die Strahlendosis, die am Knochenmark durch die Bestrahlung wirksam wird, sehr viel höher als jene, die durch die Gammastrahlung, die von der Leber her kommt, bewirkt wird, so daß ich glaube, daß man die Strahlenwirkung auf das Knochenmark doch ganz unter dem Gesichtspunkt der Betastrahlung des örtlich gespeicherten Kolloids betrachten muß.

J. H. LAWRENCE, Berkeley:

I would agree with these last remarks that the beta-ray dose to the marrow is much higher than the gamma-ray dose. I do want to point out that I believe from the standpoint of relieving the discomfort from leukaemia and other blood diseases these colloids are an advantage but I think that from the standpoint of simplicity the treatment with radioactive phosphorus will do the same thing much more simply.

*From the Physics Department (Downs Branch), Institute of Cancer Research,
Royal Cancer Hospital, Sutton, Surrey*

The Effect of Whole Body Irradiation on Bone Marrow as Studied by Radioactive Iron Incorporation

By

E. B. HARRISS

The erythropoietic system is one of the more sensitive tissues to ionising radiation. The effect of a dose of as little as 25 r has been demonstrated by HENNESSY and HUFF (1950), by GRIFFIN and ALPEN (1955) and by experiments in our own laboratories (BELCHER, GILBERT and LAMERTON, 1954). The technique employed by these workers has been to inject radioactive iron, Fe^{59} , to irradiated animals and to observe the appearance of the injected tracer in the circulating blood by assaying blood samples obtained by cardiac puncture. A dose of whole body irradiation delays the appearance of radioactive iron in the circulating erythrocytes and also reduces the fraction of the injected Fe^{59} which appears in the erythrocytes as compared with that appearing in a normal animal. Fe^{59} is extremely useful as a tracer in the study of iron metabolism, but knowledge of its behaviour in normal animals is necessary before results obtained in irradiated animals can be correctly interpreted.

In this paper an attempt will be made to correlate the appearance of Fe^{59} in the blood after intravenous injection with observations on the numbers of red cell precursors in the bone marrow and the iron incorporation per cell both for normal and irradiated animals. All experiments discussed have been carried out on young male rats of a highly inbred strain (August rats).

Uptake of iron by erythropoietic tissues of normal animals

a) Appearance of Fe^{59} in circulating blood

Parenterally administered iron is transported in the plasma bound to a specific β -globulin fraction of the plasma proteins. It is cleared from the plasma either to storage sites in the liver and elsewhere or to erythropoietic tissues in bone marrow and spleen, where it is incorporated into the haemoglobin of the maturing red cell precursors. Fig. 1 shows the appearance of Fe^{59} in the circulating red cells of normal rats after intravenous injection. The curve of activity rises rapidly over the first two days after injection, then levels off but continues to rise slowly. This curve is compared with the results of an experiment in which excess iron in the

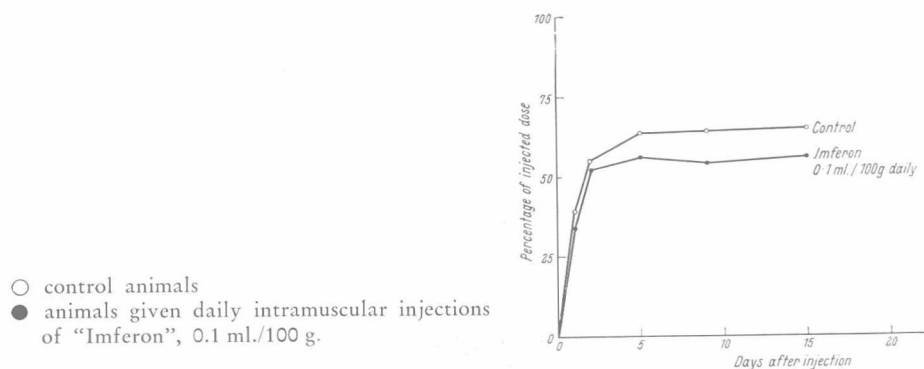


Fig. 1. Variation of Fe^{59} content of blood with time after intravenous injection.

form of "Imferon" was injected daily to suppress the transfer of radioactive iron from stores to the erythropoietic tissues. Under these conditions, the red cell Fe^{59} content levels off after two days with no further rise indicating that the red cell precursors are incorporating iron into haemoglobin for some two days before their emergence in the blood. Of the final Fe^{59} content of the red cells, 65% appears in the blood during the first day after injection and 35% appears during the second day after injection.

b) Autoradiography of bone marrow

The iron uptake by erythropoietic tissues can also be studied by high resolution autoradiographic techniques, which make it possible to observe the uptake of radioactive iron by individual cells. In stripping film autoradiographs of bone marrow smears radioactive cells can be identified by an increase in the number of developed silver grains per unit area in the emulsion overlying the cells. Examples of stripping film autoradiographs of red cell precursors containing Fe^{59} are shown in Fig. 2. To investigate the iron metabolism of red cell precursors in the normal rat, Fe^{59} was injected intravenously to a number of rats which were then killed individually at times between 1 and 48 hours after injection. Smears were made of femoral bone marrow and stripping film autoradiographs prepared (HARRISS, 1957). A study of the autoradiographs revealed that in the rat all stages of red cell precursors, including reticulocytes, take up iron; the pronormoblasts, where haemoglobin formation is just commencing, incorporate less iron than the later stages, and not all the pronormoblasts take up sufficient iron to produce a recognisable increase in grain density. This is in agreement with work reported by AUSTONI and ZILLOTTO (1955). From these autoradiographs it was possible to estimate the amount of Fe^{59} in each group of red cell precursors at the various times of sacrifice after injection. In order to make such an estimate one requires to know the number of developed grains over each type of active cell, which is proportional to the activity it contains, and also the relative numbers of each type of cell present in the marrow and the percentages of cells of each type which are active. Values of these parameters obtained for animals sacrificed at 4 hours after injection are shown in the following Table: