

assai lungo e spesso, denota che l'inversione con chiasma non deve trovarsi nelle porzioni distali. Il 6.^o punto – mettendo in evidenza lo spostamento del frammento verso i poli – sembra attestare che un frammento può essere dotato di capacità a muovere verso i poli come altre parti del cromosoma. Infine il 3.^o punto toglie valore definitivo all'argomento in favore della policentricità, basato sulla forma dei cromosomi goniiali anafasici.

Il complesso di questi elementi – in accordo anche cogli esperimenti di WHITE e colle differenze nel numero cromosomico fra *soma* e *germen* – conduce a ritenerne più probabile che i cromosomi di *Ascaris megalcephala* non abbiano centromeri differenziati, e che molte porzioni (se non tutte) siano in grado di acquisire un attacco al fuso quando divengano indipendenti. Il caso si accosta a quello di qualche Rincote (SCHRADER e RIH¹, 1941), dove pure non si mette in evidenza alcun organidio differenziato e stabile di attacco al fuso.

Claudio Barigozzi

Istituto di zoologia e anatomia comparata delle Università di Milano e Parma, il 2 dicembre 1946.

Zusammenfassung

Die Untersuchung des Chromosomenzyklus während der Spermatogenese von *Ascaris megalcephala bivalens* Cl. ergab ein monozentrisches Verhalten der Chromosomen. Ein gut differenziertes Zentromer wird jedoch am Spindelansatz nicht gebildet.

¹ S. HUGHES SCHRADER e RIH, J. Morph. 87, 429 (1941).

De l'emploi d'isotopes radioactifs artificiels, dans le but d'exercer un effet radio-biologique localisé

(III.)

Injection intraveineuse de radiozinc suspendu dans un sol de pectine, résultant en la fixation de la radioactivité au niveau des poumons

Dans de précédentes communications, l'un de nous¹ a décrit une méthode ayant pour but l'emploi d'isotopes radioactifs artificiels, en vue d'exercer un effet radio-biologique localisé (radiothérapie). Cette méthode consiste en la suspension de l'isotope radioactif (sous une forme chimique non soluble en milieu physiologique), dans un sol ou gel à base de *macromolécules* filiformes. Le choix se porta sur la *pectine*, un polysaccharide particulièrement bien toléré par l'organisme. De cette manière il est possible, par «occlusion macromoléculaire», d'éviter la diffusion de la substance radioactive en dehors du lieu d'application voulu. Ainsi qu'il a été démontré précédemment, les applications de *radiozinc* (Zn^{65}), en suspension pectinée, dans les grandes cavités séreuses, en particulier la cavité abdominale (dans des cas graves de carcinoses péritonéales à point de départ ovarien), évidemment aussi dans des organes creux, et notamment encore, par injection directe intratissulaire (en cas d'infiltrations tumorales), ne sont pas suivies d'une diffusion généralisée de la radioactivité. Ces faits d'expérience, s'étendant à des applications préliminaires en thérapeutique anticancéreuse humaine, permettent d'entrevoir des possibilités pratiques intéressantes.

¹ J. H. MULLER, Exper. 1, 199 (1945); 2, 372 (1946).

Le problème du traitement des *tumeurs malignes pulmonaires*, primaires ou métastatiques, pour lesquelles les méthodes thérapeutiques usuelles, chirurgie et radiothérapie pénétrante, se montrent souvent insuffisantes, nous amène à rechercher s'il est possible de réaliser, en utilisant la même méthode de préparation de l'isotope radioactif, appliquée par voie *intraveineuse*, une fixation sélective de la radioactivité au niveau des tissus du poumon, en quelque sorte par «accrochage macromoléculaire».

En effet, il paraissait d'emblée vraisemblable que la pectine, englobant l'isotope radioactif, fût au moins partiellement retenue pendant un certain temps dans le poumon, au niveau des capillaires pulmonaires. Cette hypothèse fut soumise à l'étude expérimentale. Chez le Lapin des injections intraveineuses de 5 à 10 millicuries de radiozinc, dans un sol isotonique de pectine à 3%, furent bien tolérées et l'examen *autoradiographique* de la distribution de la radioactivité dans l'organisme des lapins, narcotisés au Numal, démontra avec certitude une fixation notable de la radioactivité au niveau de l'aire pulmonaire. La quantité de radiozinc employée se révéla inoffensive. Ultérieurement nous avons d'ailleurs pris connaissance du fait qu'il avait été précédemment démontré, par des méthodes chimiques, que la pectine injectée par voie intraveineuse se fixe au niveau des poumons.

Ces données expérimentales favorables nous engagent à faire une première application en thérapeutique humaine, et les observations que nous avons pu faire à ce sujet nous paraissent intéressantes. En voici la relation préliminaire:

Chez une malade âgée de 45 ans, traitée par les méthodes usuelles, chirurgicales et radiothérapeutiques, pour un hypernéphrome, mais présentant de nombreuses métastases, surtout pulmonaires, et un état général déclinant, nous avons pratiqué une injection *intraveineuse* de 40 millicuries de Zn^{65} , en suspension homogène dans 6 cm³ d'un sol de pectine isotonique à 3%. L'injection, poussée lentement, fut parfaitement bien supportée. Les urines, émises 40 et 80 minutes après l'injection, contrôlées à l'aide d'un compteur de Geiger¹, ne présentèrent aucune radioactivité. Ce fait, extraordinaire après une injection intraveineuse, démontre que la fixation pulmonaire empêche (au moins chez cette malade) tout passage de substance radioactive dans la grande circulation. Le *contrôle autoradiographique*, exécuté à l'aide de nombreux films radiographiques dentaires, fixés à de multiples endroits de la paroi thoracique et de la paroi abdominale, démontre que, de toute évidence, toute la substance radioactive injectée se fixe au niveau des poumons. Le noircissement des films de contrôle (fig. 1) est maximum au niveau des aires pulmonaires, où il correspond, après une exposition de 7 heures (période répondant à la durée pratiquement totale de l'activité du radiozinc [Zn^{65}]), à un rayonnement γ émis de l'ordre de 1,5-2 r². Au niveau de l'aire cardiaque le rayonnement γ émis est certainement plus faible; les films placés au niveau de l'abdomen ne sont que très

¹ Le compteur de Geiger que nous avons utilisé a été mis obligatoirement à notre disposition par l'Académie suisse des Sciences médicales.

² Le noircissement des films fut étalonné comme précédemment, par comparaison avec des films de mesure, préparés à l'aide d'une source standardisée de *radium*. La dose totale intégrée administrée au niveau des poumons, comprenant l'effet du rayonnement positronique, est probablement des centaines de fois supérieure à la dose mesurée en surface.

faiblement impressionnés, vraisemblablement par du rayonnement diffusé seulement. Il n'y a pas d'émission plus accentuée de rayonnement au niveau du foie et de la rate.

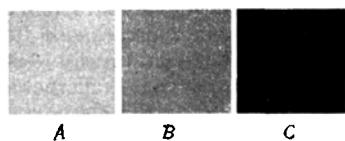


Fig. 1. Contrôle autoradiographique de la distribution de la radioactivité après injection intraveineuse de 40 millicuries de radiozinc dans un sol de pectine. L'impression des films est maximum au niveau des aires pulmonaires.

- | | |
|-----------------------------|--|
| A: Région pulmonaire droite | Rayonnement émis: env. 2,0 r |
| B: Région cardiaque | Rayonnement émis: env. 1,0 r |
| C: Région abdominale | Rayonnement émis: env. 0,25 r
(rayonnement diffusé) |

Conclusions

Cette première expérience thérapeutique présente d'emblée un grand intérêt de principe: jusqu'ici les effets de sélection observés lors de l'administration d'isotopes radioactifs reposaient uniquement sur l'affinité particulière qu'ont certains éléments pour un tissu donné, comme par exemple celle de l'iode radioactif (I^{131}) pour la thyroïde. Il va de soi qu'une telle sélection ne peut, quantitativement, présenter qu'une marge relativement restreinte. La méthode que nous venons de décrire, fondée sur un principe de *mécanique moléculaire*, offre par contre la possibilité d'obtenir un effet localisé d'emblée maximum, comparable à l'injection directe dans le tissu pulmonaire, car la voie veineuse joue le rôle d'une canule naturelle se ramifiant, au niveau des poumons, en une infinité de points d'infiltration minuscules.

Les possibilités d'application pratique de cette méthode restent encore à étudier et les résultats thérapeutiques éventuels ne peuvent être prévus d'avance. Ici, comme toujours en médecine, le point de départ scientifique devra s'ajuster à l'expérience médicale, qui demande du temps et une analyse minutieuse des faits cliniques.

Il semble possible d'espérer que ce procédé permettra d'améliorer les résultats thérapeutiques d'un certain nombre d'affections pulmonaires, en particulier de nature néoplasique.

Les auteurs remercient le Prof. P. SCHERRER, directeur de l'Institut de physique de l'E.P.F. pour la livraison du radiozinc, préparé à l'aide du cyclotron par les soins du Dr P. PREISWERK, privat-docent. Ils remercient aussi le Dr E. JACOB, qui exécuta la séparation chimique de l'isotope radioactif et les Dres CH. WUNDERLY et F. WUHRMANN, privat-docent, de la Clinique médicale universitaire, qui fournirent la solution de pectine et quelques renseignements au sujet de l'injectabilité intraveineuse de cette substance.

J. H. MULLER et P. H. ROSSIER

Service radiologique de la Clinique gynécologique universitaire; Polyclinique médicale universitaire. Zurich, le 18 décembre 1946.

Summary

One of the authors has previously reported on a method which consists in the utilization of an artificial radioactive isotope (Zn^{65}), suspended in a suitably prepared solution of *pectin*, for the production of *localized* biological radiation effects.

This «macromolecular occlusion» of the radioactive isotope enables one to perform intraperitoneal injections (in cases of cancer of the ovaries with severe metastatic peritoneal extension), evidently also instillations in cavernous organs, and furthermore direct intratumoral injections, without diffusion of the radioactivity outside the treated areas, as shown both by autoradiographs and controls of blood and urine specimens with a Geiger counter.

The authors investigated further whether this procedure would also be suitable for obtaining, by means of *intravenous* injections, a *localized* radiation effect within the *lungs*, as presumably the radiozinc, held in the large molecules of pectin, could thus be retained in the pulmonary capillaries. Intravenous injections of such a pectin solution containing radiozinc were performed on rabbits, and autoradiographic controls gave evidence of this expected fixation within the lungs.

For the purpose of preliminary clinical investigation 40 millicuries of Zn^{65} suspended in 6 cm³ of a 3 p. c. isotonic pectin solution were injected *intravenously* in a female patient with mainly pulmonary metastases of a previously operated hypernephroma. This patient had been also submitted to X-ray therapy. In spite of a poor general condition, the injection was well tolerated. Autoradiographic controls showed quite clearly that the radioactivity remains precisely localized within the pulmonary areas. No radioactivity whatsoever was demonstrated with the counter in the urine eliminated by this patient after the injection, a fact which points to a rather amazing accuracy of the fixation of the radiozinc in the lungs. This first clinical experience seems quite interesting in view of improving the therapeutic possibilities of pathological, especially neoplastic pulmonary conditions.

Perorale Behandlung parasitärer Hautkrankheiten

Die unmittelbare Behandlung der Haut bei Räude und Laussucht stößt nicht selten auf kaum überwindbare Schwierigkeiten. So zum Beispiel bei Massenbehandlung von Schweinen, bei Laboratoriumsratten, Katzen, Kaninchen, bei wild lebenden Tieren, bei Raubtieren in zoologischen Gärten, bei langhaarigen Luxushunden usw. Es ist daher nicht bloß von theoretischer, sondern auch von praktischer Bedeutung, daß es gelang, vorläufig die Räude der Hunde und Schweine, die Demodicose der Hunde, die *Haematopinus*-Laussucht der Schweine und Rinder durch perorale Verabreichung von Kontaktgiften zu heilen. Verwendet wurden Di-trichlorphenyl-dichlorpropanon und Bis-parachlorphenyl-trichlorbutan (GG-Arzola, Budapest). Dosis für Hunde 0,1 g/kg Körpergewicht 4 Tage lang mit dem Futter verabreicht. Bei der Räude wird der Juckreiz am 2./3. Tag der Behandlung noch lebhafter (Erregung der Milben?), verschwindet jedoch 4 Tage nach erfolgter Behandlung vollkommen, die Schuppen und Krusten lösen sich ab, nach einer Woche erscheint der neue Haarwuchs und nach 4 Wochen ist keine Spur der Räude mehr zu sehen. Der Hund widersteht einige Wochen lang nach der Behandlung einer neuerlichen natürlichen Ansteckung. In hochgradigen Fällen sowie bei der Demodicose überhaupt ist die Behandlung mit höheren Dosen (0,2 g/kg) in 3-4tägigen Pausen ein- bis zweimal zu wiederholen.