Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 2 (1946-1947)

Heft: 5

Artikel: La distribution du potassium radioactif 42K* dans l'organisme cancéreux

Autor: Joyet, G.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-306852

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 15.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

C. D. 616.006.46:612.015

Centre Anti-Cancéreux Romand, Lausanne

La distribution du potassium radioactif $^{42}K^*$ dans l'organisme cancéreux

Par G. Joyet

1⁰ Introduction

La possibilité récente de produire des isotopes radioactifs de la plupart des éléments pose le problème de leur accumulation élective dans le tissu cancéreux pour effectuer une destruction des tumeurs en libérant dans celles-ci l'énergie de désintégration nucléaire. Il conviendrait, en principe, d'essayer tous les éléments activables de la classification périodique. Cependant, il semble que l'on doive arriver plus rapidement au but en utilisant les connaissances acquises de la biochimie des tumeurs pour choisir les éléments les plus intéressants.

Notre choix s'est porté tout d'abord sur le potassium parce qu'il est admis d'une façon générale que la teneur en potassium des tumeurs est élevée (*M.-J. Shear* [1]); que les tumeurs jeunes à développement rapide sont plus riches en K que les anciennes; que le K active la croissance des tumeurs; que le K, enfin, diffuse rapidement dans le tissu cancéreux (*A. Lanitzki* [2]). Dans les cancers humains, *A. Epstein* [3, 4] a tenté de montrer que le K est d'autant plus abondant que la tumeur est plus maligne.

L'augmentation de potassium a pour conséquence une augmentation corrélative du rapport $\frac{K}{Ca}$ dans le tissu cancéreux. Par ailleurs, dans les cultures de tissus, l'addition de K favorise alors que l'addition de Ca retarde la croissance (*K. Stern* et *R. Willheim* [5]). Ces considérations nous ont paru suffisantes pour justifier la recherche de la répartition du potassium injecté dans les tumeurs et dans l'organisme cancéreux.

L'isotope radioactif artificiel le plus commodément utilisable pour ces recherches est le $^{42}K^*$. Les isotopes $^{38}K^*$ et $^{43}K^*$ avec leurs très courtes périodes de 18 et de 7,7 minutes ne conviennent pas. Quant au potassium radioactif naturel $^{40}K^*$, de période de 10^9 années, son activité est trop faible pour qu'on puisse l'utiliser. Par ailleurs, son emploi ne permettrait

pas de distinguer le potassium injecté du potassium qui se trouve normalement dans les tissus.

Le potassium $^{42}K^*$ possède une période de 12,4 heures (*Mattauch* et *Flügge* [6]) et des émissions β_1 et β_2 négatives de 3,50 et 1,60 MeV avec rayonnement γ en cascade de 1,2 MeV en moyenne (*W. Zünti* [7]). Le rayonnement β_1 le plus dur est le plus fréquent (62%).

Les réactions de transmutation utilisables pour produire le $^{42}K^*$ dépendaient des installations d'accélération disponibles.

La réaction:

$$^{45}_{21}Sc\ (n, \alpha)\ ^{42}_{19}K^*$$

a été utilisée à Zurich par *W. Zünti* et *E. Bleuler* qui ont irradié au «Tensator[1])» du Physikalisches Institut (prof. *P. Scherrer*) une préparation de 5 g de Sc^2O^3 [2]). L'irradiation d'une durée de 6 à 7 heures s'effectuait par les neutrons rapides de (Li, D), issus d'un tube à 630 kV avec un courant de deutons de 70 μA. Nous avons extrait le $^{42}K^*$ du Scandium irradié par deux méthodes de séparation chimiques indiquées par *H. Walke* [9] et mises au point en collaboration avec *G. Brünisholz* et *P. Jordan*[3]). La difficulté principale présentée par ces opérations résidait dans la très faible quantité de KCl inactif (2 à 5 mg) que l'on pouvait utiliser comme entraîneur.

La réaction:

$$^{41}_{19}K\ (d, p)\ ^{42}_{19}K^*$$

a été appliquée au Laboratoire de chimie nucléaire du Collège de France (prof. *F. Joliot-Curie*). *P. Süe* a fait bombarder du K^2CO^3 ou du KCl par les deutons à 6,8 MeV du cyclotron. Il a réussi à limiter à 50 puis à quelques mg la quantité de substance irradiée, disposée en couche mince sur la cible du cyclotron. L'isotope transmuté de masse 41, se présente, dans le potassium stable, avec une proportion de 6,7%. Les autres isotopes radioactifs formés, $^{13}N^*$, $^{36}Cl^*$ (?), $^{38}Cl^*$, $^{40}K^*$, sont ou bien de période très courte et disparaissent très rapidement, ou bien formés en quantités trop faibles pour être gênants. Une irradiation d'une durée de 2 heures avec un courant de 10 μA donne une activité environ mille fois plus forte que l'activité du $^{42}K^*$ extrait du Scandium irradié à Zurich.

Après les opérations chimiques nécessaires, on obtient à volonté de l'oxalate, du carbonate ou du chlorure de potassium dans la solution aqueuse finale.

---

[1]) Pour la description du «Tensator» voir *Bleuler, E.* et *Zünti, W.* [8].

[2]) Le scandium nous a été très obligeamment prêté par M. le Dir. Dr *Wilhelm Feit* de Berlin.

[3]) Nous décrirons ailleurs ces méthodes.

2° *La méthode expérimentale*

Les expériences ont été effectuées sur la souris, le seul animal dont on peut obtenir des tumeurs spontanées en nombre assez élevé.

La dose de potassium injecté par voie endoveineuse a été fixée par les considérations suivantes:

La quantité totale de sang de l'animal adulte est de 1,7 à 2,1 g (7% du poids environ) avec une teneur de 2,1 mg de K par g de sang total (*M. A. Leulier* [10]). Le sang d'une souris contient donc de 3,5 à 4,5 mg de K et l'animal complet 80 mg environ. *Tetens Hald* (cité par *Poulsson* [11]) a montré que la dose nuisible sur le cœur isolé du lapin commence à se faire sentir avec une concentration de 0,8‰. Nous avons vérifié nous-même, par des injections endoveineuses de solution de KCl rendues isotoniques par l'adjonction de NaCl, que des groupes de souris supportent parfaitement une dose unique de 0,105 ou 0,42 mg de K. Avec une dose de 1,36 mg (0,2 ccm de solution isotonique de KCl pur à 1,3%), les toutes premières manifestations apparaissent avec une diminution des mouvements spontanés de l'animal immédiatement après l'injection. La spontanéité normale réapparaît cependant au bout de quelques heures. Nous avons déterminé la dose léthale (pour le 50% des sujets); elle est de 2,0 mg de K (injection de 0,2 ccm).

Pour entraîner l'isotope radioactif, les opérations chimiques de séparation nécessitaient l'emploi d'une quantité suffisante de KCl, 5 mg environ pour une solution finale totale de 2 ccm. Ces conditions opposées, toxicité du K d'une part, nécessité d'un entraîneur de masse suffisante d'autre part, nous ont conduit à fixer la dose de K injectée à 0,3 à 0,5 mg par animal de 25 à 30 g. Dans ces conditions, avec un volume injecté de 0,2 à 0,3 ccm, la solution de KCl est hypotonique. On la rend isotonique par l'adjonction de NaCl. Comme le NaCl pourrait influencer la répartition du K*, nous avons vérifié, par l'injection de K*Cl pur, hypotonique, que la répartition restait la même.

On pèse la seringue avant et après l'injection pour déterminer avec précision le poids de solution injectée. On pèse également quelques échantillons de solution déposés uniformément sur des rectangles de papier filtre pour mesurer l'activité spécifique de la solution dans les mêmes conditions que les cendres d'organes.

Après un temps d'attente qui a varié de 1 à 87 heures, l'animal injecté est saigné, les principaux organes prélevés sont placés dans des creusets appropriés, de quartz ou de porcelaine, et pesés à l'état frais. On prélève chaque fois 12 à 15 organes et l'on place également les restes dans un creuset pour en déterminer l'activité.

On calcine ensuite au four électrique pour concentrer l'activité dans les cendres, et pour pouvoir répartir la substance active en couche mince et homogène au voisinage du tube de Geiger.

La courte période du $^{42}K^*$ impose une durée de calcination réduite pour laquelle la calcination habituelle à 480° C durant 15 heures (*D. D. van Slyke* et *W. K. Rieben* [12]) ne convient pas. Après des recherches, nous avons adopté un processus de calcination rapide à 700° C, avec montée de la température par paliers pour éviter les projections de substance. On monte rapidement à 100°, on stationne pendant 20 minutes entre 100 et 120°, on monte ensuite en 20 minutes à 350° d'où l'on monte très lentement (zone des projections) en 45 minutes à 450°. La zone des projections passée, on atteint en 12 minutes 700° où l'on stationne pendant 20 minutes. La durée complète de l'opération est de 2 heures. Nous verrons que les pertes de potassium ne sont pas supérieures à la méthode de calcination lente à 480° C.

Pour mesurer l'activité des cendres, il est indispensable d'opérer avec un dispositif – compteur de Geiger-Müller parfaitement stable, dont la courbe de correction pour perte statistique d'impulsions est soigneusement établie, placé enfin dans une ambiance où la radio-activité est faible ou au moins constante. Les cendres sont déposées en couche mince dans des nacelles d'alliage léger fraisées avec précision. Après les avoir chargées, on les introduit dans un support qui contient lui-même le tube de Geiger. La disposition géométrique de la couche active relativement au tube, est ainsi parfaitement définie et toujours la même. Le tube de Geiger de 15 mm de diamètre, à parois d'aluminium de 0,08 mm, est à remplissage d'alcool et d'argon. Il est logé, avec le support des nacelles, dans une masse de plomb antimonieux qui réduit le rayonnement ambiant à 8 à 9 impulsions par minute («effet zéro»). Comme le tube de Geiger présente une sensibilité qui peut varier de 2 à 5% par degré de température environnante, tout le dispositif est logé dans un thermostat qui maintient la température constante à $\pm$ 0,2° C au voisinage de 22° C. Dans ces conditions, on obtient des mesures parfaitement stables dont les fluctuations ne dépassent pas les fluctuations statistiques normales ($\pm$ 1 à 2% pour des mesures de 10000 impulsions).

Comme l'on est amené à mesurer l'activité de quantités de cendres différentes, réparties sur une surface constante, il importait d'étudier le rôle de l'absorption au travers de la couche émissive d'épaisseur variable. Dans les limites dans lesquelles nous avons travaillé, avec des poids de cendres allant jusqu'à 60 mg par cm² de surface émissive, cette absorption est négligeable, car l'activité apparaît comme proportionnelle au poids des cendres. Cette proportionnalité, dans le domaine considéré,

est due à la dureté du rayonnement β de 1,60 et 3,50 MeV émis par le $^{42}K^*$. Elle ne serait généralement pas valable pour un autre isotope ou d'autres quantités de cendres.

La calcination, l'extraction des cendres des creusets et leur manipulation pour les introduire dans les nacelles sont l'occasion de pertes que nous avons déterminées. La somme de ces pertes est de 3 à 6% en creusets de quartz transparent, de 12 à 15% en creusets de porcelaine «glasiert». Ces pertes sont dues avant tout à l'adhérence de cendres résiduelles contre la paroi des creusets, et pour la porcelaine à la diffusion du K dans la paroi émaillée[3]).

La précision des mesures statistiques au compteur dépend du nombre d'impulsions enregistrées pour chaque mesure et par là de l'intensité radio-active de l'échantillon mesuré. Cette précision était de 3 à 6% pour le $^{42}K^*$ extrait du Sc, de 1 à 2% pour les préparations plus intenses provenant du K irradié au cyclotron de Paris.

Chaque mesure d'activité est corrigée de la valeur de la radio-activité ambiante («effet zéro»), de l'erreur systématique statistique et de la décroissance dans le temps de l'activité du $^{42}K^*$. La correction due à l'activité du ^{40}K est négligeable.

3⁰ La répartition dans l'organisme

La distribution du K a été étudiée sur des souris portant des tumeurs chimiques provoquées par le 1–2 benzopyrène et sur des animaux de la souche R III de Mme *Dobrovolskaïa*, porteurs de tumeurs spontanées. Le prof. *J.-L. Nicod* a bien voulu effectuer le diagnostic histologique et nous décrire les types de tumeurs utilisées dans les essais. Les tumeurs chimiques sont des épithélioma spino-cellulaires tandis que les tumeurs spontanées sont des cancers mammaires, avec parfois plusieurs métastases, de morphologie glanduliforme, solide ou kystique.

Précisons les conditions dans lesquelles les organes ou tissus sont prélevés à l'autopsie. Le *sang* n'est pas perfusé, car sa teneur en potassium radio-actif est beaucoup plus faible que celle des tissus. Le sang résiduel dans un organe ne modifie ainsi que d'une façon insignifiante sa teneur en K. La saignée ne permettant de récolter que 50 à 70% du sang total, les mesures sont rectifiées et rapportées à la totalité du sang en supposant pour celui-ci un poids égal aux 7% du poids total de l'animal.

Les *tumeurs* étant de grandeurs très inégales, pour les comparer on rapporte aussi leur activité à celle d'une tumeur-type pesant les 8% du poids total.

---

[3]) Nous décrirons plus longuement ailleurs le dispositif expérimental et la méthode de travail, avec les épreuves dont elle a fait l'objet.

Les *muscles* prélevés sont ceux qui sont les plus faciles à séparer rapidement. Ce sont les muscles des 4 membres, les pectoraux et les masseters, c.-à-d. des muscles striés qui forment assez exactement les 12% du poids, alors que la musculature totale, chez la souris, en doit atteindre les 45% environ.

Le *cerveau* est prélevé avec le cervelet, le *foie* avec la vésicule biliaire, les *reins* sans les capsules surrénales; l'*intestin* est vidé mécaniquement de son contenu, mais non lavé. Les *os* sont ceux des 4 membres, les omoplates et le couvercle de la boîte cranienne. Il n'était guère possible, chez la souris, de séparer la moelle.

L'élimination n'a pas encore été complètement étudiée.

Dans une première interprétation des mesures, on porte en ordonnée la proportion de l'injection retrouvée dans l'organe considéré, en abscisse la durée qui sépare l'injection du prélèvement de l'organe.

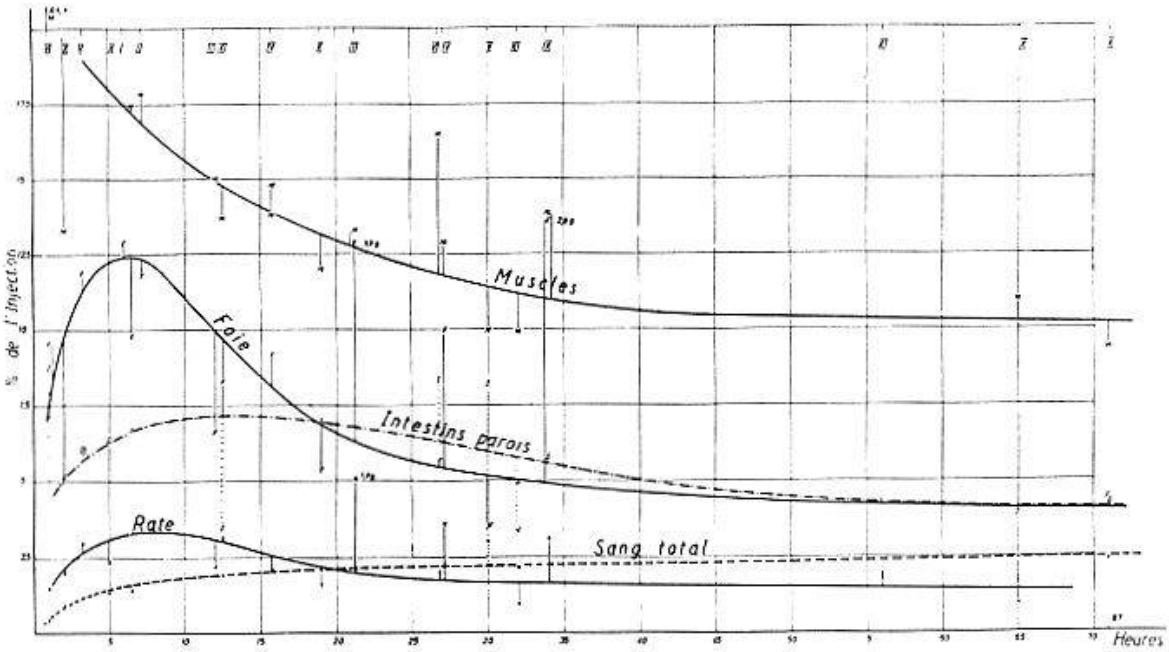

Fig. 1. Répartition en % de l'injection endoveineuse de K dans différents organes, en fonction du temps.

Les figures 1 et 2 donnent les courbes des organes dans lesquels se retrouve la majeure partie du $^{42}K^*$. On voit sur la figure 1 que des 100% de l'injection introduits dans le sang à l'époque initiale, il ne subsiste au bout d'une heure qu'une quantité inférieure à 1%. Ce potassium ne se retrouve tout d'abord qu'en petite quantité dans le foie, la paroi intestinale, les os (1,3%), la colonne vertébrale (3%), l'estomac (1,5%), les poumons (0,3%), et en quantité un peu plus élevée dans la peau et dans la tumeur spontanée (5 et 6%). C'est dans les muscles que se retrouve la plus grande partie du K, soit 20% environ dans les muscles striés pré-

levés. Cette quantité s'élèverait à 75% pour la musculature totale si l'on admettait dans celle-ci une répartition homogène. Comme le contenu intestinal au bout d'une heure recèle déjà 5 à 8% de K, on retrouverait ainsi la totalité de l'injection.

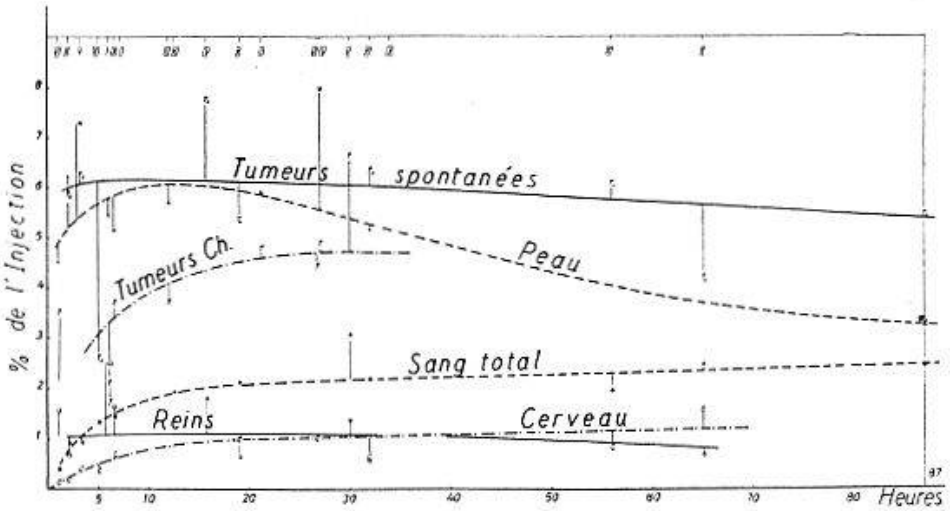

Fig. 2. Répartition en % de l'injection de K dans différents organes et dans les tumeurs.

Le potassium des muscles décroît assez régulièrement en fonction du temps, suivant une courbe d'allure exponentielle. Cette décroissance correspond principalement à l'élimination; une petite partie seulement du contenu musculaire passe encore en croissant pendant les 10 premières heures dans d'autres organes: foie, rate, paroi intestinale et peau. Chacun de ces organes (fig. 1 et 2) possède une courbe très caractéristique, avec maximum d'ascension entre 5 et 10 heures pour le foie, la rate et peut-être les reins, avec maximum retardé et étalé entre 10 et 20 heures pour la peau et la paroi intestinale. Il est remarquable que le contenu des reins soit très faible (1%) et peu variable[4]).

Les tumeurs spontanées captent très rapidement une notable proportion du K* injecté (6%) et ne le libèrent aussi que très lentement. Elles diffèrent en cela de tous les autres organes ou tissus. Les *tumeurs chimiques* se distinguent nettement des précédentes par une absorption moindre et plus lente.

Le *sang* présente un intérêt tout particulier. Après l'évacuation de la presque totalité du K pendant la première heure, celui-ci réapparaît lentement suivant une courbe qui tend vers une valeur de saturation. Les ¾ de cette saturation sont atteints au bout d'une dizaine d'heures.

---

[4]) Les points les plus aberrants des courbes moyennes ont généralement une raison: foies très volumineux de 3,3 et 2,8 g (au lieu de 1,6 g) dans les expériences III et IX, rate de 1,0 g (au lieu de 0,3 à 0,4 g) dans l'expérience III, foie avec abcès dans l'expérience IV.

Cette croissance correspond au passage progressif du potassium du plasma dans les globules rouges. Ce passage a été étudié tout d'abord par *L. A. Hahn*, *G. Ch. Hevesy* et *O. H. Rebbe* [13] qui ont trouvé une faible perméabilité des hématies. En revanche, *W. O. Fenn*, *T. R. Noonan*, *L. J. Mullins* et *L. Haege* [14] trouvent une pénétration de 40% chez l'homme en 12 heures, de 50% chez le rat dans le même temps. Ces derniers résultats concordent avec l'ascension dans le sang que nous observons.

Le *cerveau* possède une courbe de saturation analogue à celle du sang, mais avec une ascension plus lente.

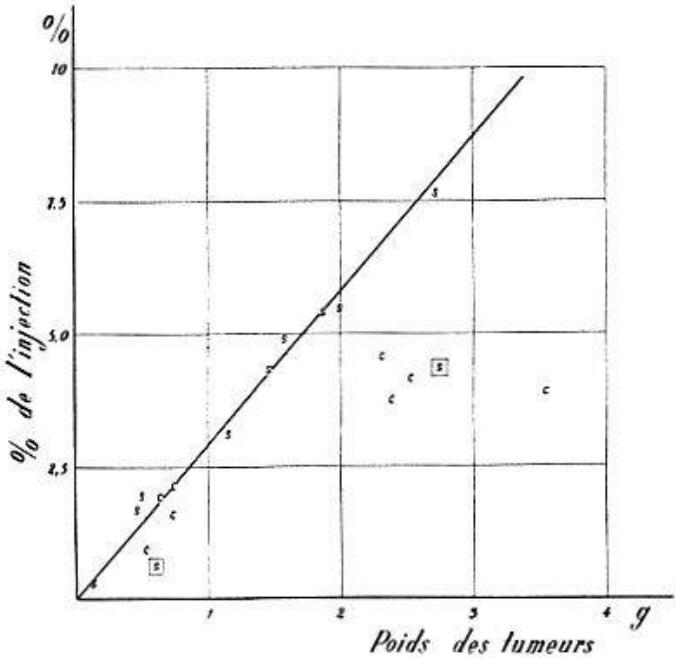

Fig. 3. Proportion de l'injection retenue par la tumeur en fonction du poids. *S*, T. spontanées, *C*, T. chimiques.

Dans la figure 3, nous avons reporté la proportion de l'injection retenue en fonction du poids effectif de chaque tumeur. Les points relatifs aux tumeurs spontanées s'alignent assez exactement sur une droite. La tumeur spontanée, qu'elle soit jeune ou âgée, absorbe une quantité de potassium proportionnelle à son poids. (Les deux seuls points aberrants sont relatifs à des tumeurs contenant chacune un volumineux kyste rempli de liquide citrin.)

La *tumeur chimique* se comporte différemment. Elle absorbe moins de potassium à mesure qu'elle grandit et ne suit pas de loi bien nette. Cette différence de sélectivité des tumeurs chimiques, différence que nous avons déjà observée en commentant la figure 2, tient à son aspect morphologique: La tumeur chimique, à mesure qu'elle croît, s'entoure vers l'extérieur d'une couche kératinisée, d'un chapeau corné, que l'on enlève

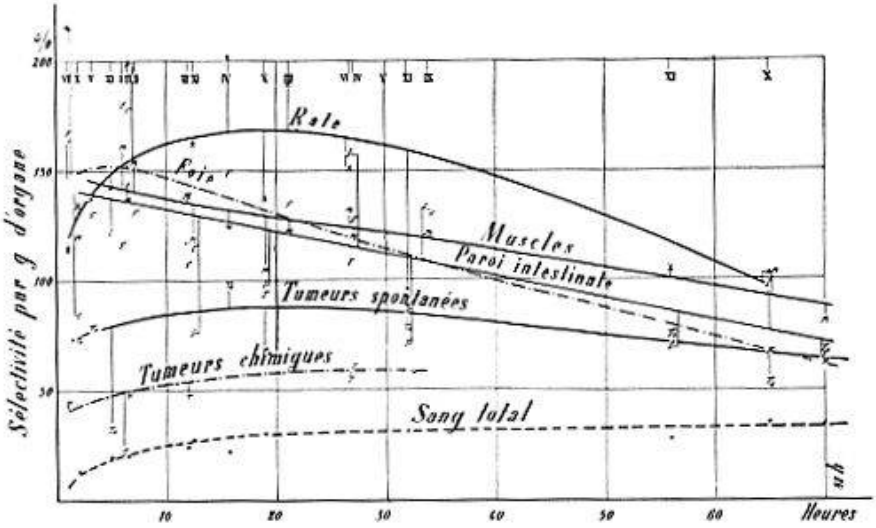

Fig. 4. Coefficient de sélectivité dans différents organes et dans les tumeurs.

bien à la dissection, mais où la limite entre le tissu sain et le tissu inactif est difficile à établir. Les tumeurs chimiques comportent donc des zones mal irriguées où le potassium ne peut guère pénétrer.

4° *La sélectivité des tissus*

Dans l'éventualité d'un traitement des tumeurs par isotope radio-actif, il importe de connaître la concentration de l'isotope dans l'unité de poids de tumeur d'une part et d'autre part dans l'unité de poids de chaque tissu où son action pourrait être nocive. Nous avons déterminé cette concentration par le calcul d'un coefficient dit «coefficient de sélectivité» qui s'exprime en % par le rapport suivant:

$$\text{Sélectivité} = 100 \times \frac{\text{Activité par g d'organe}}{\text{Acitivité moyenne injectée par g d'animal}}$$

La sélectivité d'un organe s'exprimera par une valeur inférieure ou supérieure à 100 suivant que la concentration dans cet organe sera inférieure ou supérieure à la moyenne de l'organisme.

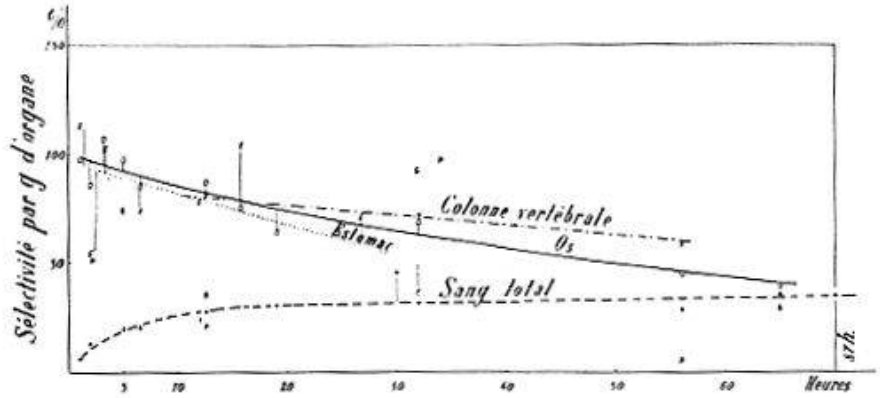

Fig. 5. Coefficient de sélectivité dans différents organes. *G* ganglions, *P* poumons.

Les figures 4, 5 et 6 donnent les courbes de sélectivité pour les différents tissus. La sélectivité de la rate est donc la plus forte avec une valeur qui atteint en moyenne 170%. Le foie, les muscles striés et la paroi intestinale possèdent des courbes de sélectivité analogues, comprises tout d'abord entre 150 et 100%, avec une décroissance assez rapide.

Les tumeurs spontanées ont malheureusement une sélectivité de l'ordre de 80%, c.-à-d. inférieure à la moyenne de l'organisme, qui exclut pour l'instant l'idée d'un traitement par le $^{42}K^*$. La sélectivité des tumeurs chimiques est encore plus faible pour les raisons indiquées au paragraphe précédent.[5])

La sélectivité de saturation du sang est de 30% environ.

La figure 5 présente des organes (colonne, os, estomac, poumons *P*, ganglions *G*) à sélectivité faible et rapidement décroissante.

Dans la figure 6, il est remarquable que la peau et les reins – organes d'élimination – soient doués d'une faible sélectivité. Mais le cerveau, avec sa sélectivité constamment croissante qui tend vers une saturation encore lointaine retient tout particulièrement l'attention.

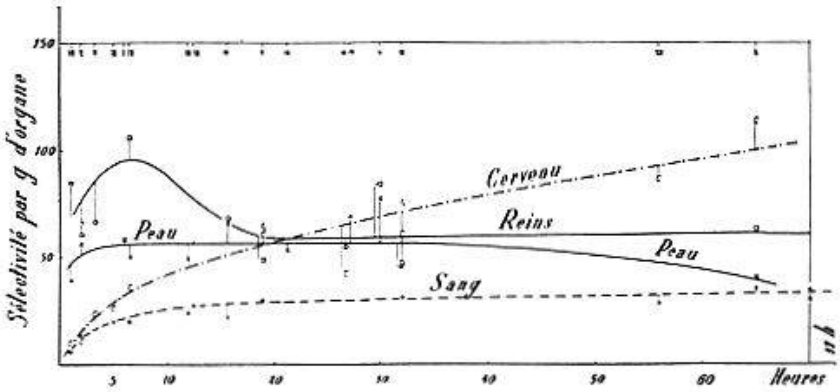

Fig. 6. Coefficient de sélectivité dans différents organes.

5⁰ *Conclusions*

Dans ce premier travail, avec les conditions expérimentales dans lesquelles nous nous sommes placés, le $^{42}K^*$, pendant ses premières périodes ne s'accumule pas d'une façon élective dans les tumeurs chimiques ou spontanées de la souris. Mais un certain nombre d'épreuves expérimentales restent à faire pour tenter de diriger le potassium dans le tissu cancéreux. On cherchera l'effet sur la distribution des alimentations carencées en K ou Na (remplacement du Na par le K), celle d'un traitement préalable avec d'autres ions Ca et P, l'action de la désoxycorticostérone qui effectue dans la musculature striée le remplacement de K par Na.

[5]) Par un traitement préalable, nous avons pu, tout récemment, hausser la sélectivité des tumeurs à une valeur supérieure à 100 %.

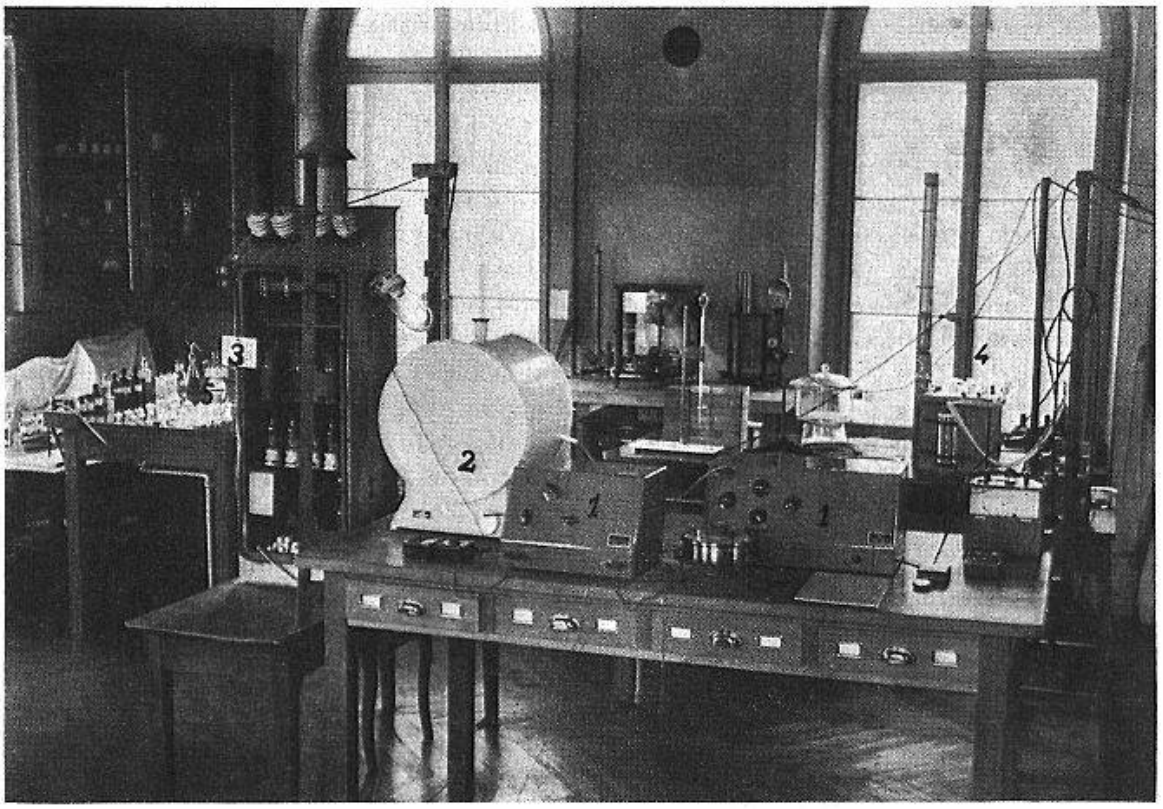

Fig. 7. Vue générale du laboratoire de mesures radio-actives. **1,** amplificateur-compteur, **2,** thermostat pour tube de Geiger, **3,** haute tension, **4,** dispositif de remplissage des tubes, **5,** table de dissection en verre avec creusets SiO_2.

Il convient d'étudier également le rôle de la dose de K sur la répartition et le rapport entre la sélectivité au $^{42}K^*$ et la teneur en K des tissus.

Deux subventions de l'Académie Suisse des Sciences Médicales nous ont permis de construire les instruments et d'équiper le laboratoire nécessaire pour ces travaux (fig. 7). Le Comité de Direction du Centre Anti-Cancéreux Romand nous a fourni les auxiliaires indispensables.

M. le prof. *P. Scherrer* a autorisé à l'Institut de physique de l'E.P.F. les irradiations de scandium effectuées par les soins de MM. les Drs *W. Zünti* et *E. Bleuler* au *tensator*. M. le prof. et Mme *F. Joliot-Curie* ont bien voulu permettre les irradiations ultérieures au *cyclotron* du Collège de France sous la direction de M. *P. Süe*. M. le prof. *Ls Michaud* nous a constamment aidé par son intérêt et son bienveillant appui. MM. Dr *G. Brunisholz* et *P. Jordan* nous ont secondé pour la mise au point des opérations chimiques. Mlle *M.-L. Boss* et *M. M. Margot* ont effectué les nombreuses mesures et calculs, M. *Delafontaine*, mécanicien, a construit l'amplificateur-compteur de Geiger-Müller.

Nous remercions très vivement tous ceux qui nous ont ainsi soutenu par leur autorité et par leur activité.

Centre Anti-Cancéreux Romand – Service de Recherches expérimentales

Discussion:

H. Fischer (Zürich): Die vom Vortragenden gezeigten Kurven über den zeitlichen Ablauf in der Verteilung des intravenös zugeführten radioaktiven Kaliums stimmen bis auf Einzelheiten überein mit der Verteilung hoher intravenös zugeführter Dosen eines Schlafmittels (beim Hund), wie sie für das Nirvanol von *Fischer* und *Staub* studiert worden ist. Es ergibt sich übereinstimmend ein sehr rascher Abfall in der Blutkonzen-

tration, ein rascher Anstieg in der Körpermuskulatur (und der Haut), ferner in der Magen- und Darmschleimhaut, genau wie es *Joyet* für das radioaktive Kalium fand. In einer etwas späteren Phase nimmt der Blutgehalt wieder etwas zu, die Organe verhalten sich verschieden, zeigen aber alle ein relativ rasch erreichtes Maximum, auf welches dann die definitive Ausscheidung folgt. Dieses phasische Verhalten in der Verteilung eines Giftes in den verschiedenen Organen und im Blut deutet auf eine zentrale Steuerung des ganzen Verteilungsvorganges, der noch näher studiert werden soll. Teleologisch gedacht, bedeutet die Anhäufung eines Giftes in der quergestreiften Muskulatur, in Haut- und Darmschleimhaut eine Depotfunktion dieser Organe im Interesse des Schutzes *vitaler* Organe gegen die Giftüberschwemmung, vor allem des Gehirn, z. T. auch der Leber und Niere. Im weiteren Verlauf erfolgt dann eine kongruente und langsame Ausscheidung des Giftes aus den Organen, wobei der Blutgehalt nochmals ansteigt, aber nicht mehr eine für das Zentralnervensystem gefährliche Höhe erreicht.

Es scheint, daß es sich um ein typisches Verhalten des Organismus bestimmten Giften gegenüber handelt, das allgemeineres Interesse beansprucht. Auf keinen Fall ist es nur für radioaktive Stoffe typisch.

V. Demole (Bâle): La méthode utilisée par *Joyet* permet d'étudier rapidement, en quelques jours, la répartition exacte d'une substance marquée dans l'organisme, et ses déplacements. C'est là un avantage considérable sur les procédés d'analyse chimique usuels. *Joyet* a été gêné dans ses estimations par la kératinisation superficielle des tumeurs cutanées par benzopyrène. L'injection souscutanée de benzopyrène au rat permet d'éviter cette cause d'erreur. Les tumeurs provoquées (sarcomes) sont globuleuses et n'envahissent que tardivement la peau.

G. Joyet (conclusion):

A *V. Demole* (Bâle): Nous n'avons pu opérer sur le rat, dont nous connaissons les tumeurs provoquées, parce que les quantités de substance radio-active dont nous disposions tout d'abord ne permettaient pas d'expérimenter avec une certaine précision sur un animal plus gros que la souris. Par ailleurs nous disposions d'un élevage de souris à forte hérédité cancéreuse qui nous a fourni nos nombreuses tumeurs spontanées alors que les tumeurs spontanées du rat sont rares. Au cours de la dissection, les régions kératinisées des tumeurs chimiques ont été détachées. Mais évidemment on ne peut opérer qu'imparfaitement cette séparation.

A *H. Fischer* (Zurich): Dans nos expériences, la dose de potassium de 0,3 à 0,5 mg par injection nous fut imposée par un compromis entre la nécessité de disposer d'un entraîneur stable de masse suffisante dans les opérations chimiques de séparation d'une part, et d'autre part par l'obligation de se maintenir au-dessous du seuil où les manifestations toxiques sur l'animal se font sentir (*Tetens Hald*). Il est possible que les phénomènes de rejet du K dans la masse musculaire et d'ondulation dans un certain nombre d'organes que nous avons mis en évidence soient dus à une régulation centrale agissant de manière analogue lors de l'introduction massive de toute substance étrangère dans le sang. Mais, par ailleurs, quand ces phénomènes sont passés, dans la partie décroissante des courbes, ou dans les régions de saturation pour le sang et le cerveau, c'est la teneur en potassium de chaque tissu et sa perméabilité qui doivent intervenir pour fixer la sélectivité. Dans le sang, p. ex., la lente ascension que l'on observe est due à l'absorption du K du plasma par la masse des globules rouges qui contient beaucoup de K stable. Le potassium radio-actif (qui n'est biologiquement que du potassium ordinaire) ne fait qu'indiquer les échanges ioniques entre les tissus et le plasma. Par des expériences en cours, nous chercherons à établir le rapport existant entre la sélectivité d'un tissu et sa teneur en potassium stable. Nous ne prétendons donc d'aucune façon avoir mis en évidence un phénomène de «radio-activité» puisque pendant tous les échanges, l'atome de K* n'est pas radio-actif, mais ne le devient qu'en disparaissant comme potassium en se transmutant en atome de calcium. L'activité signale la dernière position du potassium au moment de sa transmutation.

Résumé

A l'aide de la méthode radio-active, nous avons cherché la distribution en fonction du temps, du potassium radio-actif $^{42}K^*$ injecté par voie endoveineuse à des souris porteuses de tumeurs chimiques et de tumeurs spontanées. Au cours de la première heure après l'injection, la presque totalité (99%) du potassium est expulsée du plasma; on en retrouve la plus grande partie dans la masse musculaire et une plus faible proportion dans le foie, l'intestin, les tumeurs et la peau. La méthode permet de mettre ensuite en évidence un phénomène d'ondulation avec passage par un maximum durant les 10 premières heures suivi d'une décroissance, dans le foie, la rate, l'intestin et la peau. Le sang total et le cerveau, en revanche, présentent un phénomène de saturation lente à maximum peu élevé. La sélectivité des tumeurs est faible relativement à celle de la rate, du foie, de l'intestin et des muscles. La sélectivité de la rate est très élevée. Les phénomènes ont été très clairement observés dans une quinzaine d'organes durant 87 heures après l'injection.

Zusammenfassung

Mit Hilfe der radioaktiven Methode bestimmten wir die Verteilung des radioaktiven Kalium $^{42}K^*$ bei Mäusen, denen die Substanz intravenös injiziert wurde, und welche Träger chemisch erzeugter oder spontan auftretender Tumoren waren, als Funktion der Zeit. Im Verlaufe der ersten Stunde nach der Injektion verschwand beinahe das gesamte Kalium (99%) aus dem Plasma. Der größte Teil fand sich dann in der Muskelmasse und nur geringe Mengen in der Leber, dem Darm, den Tumoren und in der Haut. Mittels dieser Methode läßt sich in der Leber, der Milz, dem Darm und in der Haut ein Ondulationsphänomen nachweisen, das während der ersten 10 Stunden einem Maximum zustrebt und dann ständig abfällt. Das Gesamtblut und das Gehirn zeigten hingegen nur eine langsam eintretende Sättigung mit einem niedrigen Maximum. Die Selektivität der Tumoren war schwach, verglichen mit derjenigen von Milz, Leber, Darm und Muskeln. Speziell zeigte die Milz eine sehr starke Selektivität. Diese Phänomene wurden sehr deutlich in 15 Organen während 87 Stunden nach der Injektion beobachtet.

Riassunto

Mediante il metodo radioattivo, abbiamo cercato la distribuzione in funzione del tempo, del potassio radioattivo $^{42}K^*$ iniettato per via endovena a dei topi portatori di tumori chimici e di tumori spontanei. Nel corso della prima ora dopo l'iniezione, la quasi totalità (99%) del potassio

viene espulsa dal plasma; se ne ritrova la più grande parte nella massa muscolare ed una più debole proporzione nel fegato, l'intestino, nei tumori e la pelle. Il metodo permette di mettere poi in evidenza un fenomeno di ondulazione con passaggio ad un massimo durante le 10 prime ore, seguito di un decrescimento, nel fegato, la milza, l'intestino e la pelle. Il sangue totale ed il cervello invece, presentano un fenomeno di saturazione lenta a massimo poco elevato. La selettività dei tumori è debole relativamente a quella della milza, del fegato, dell'intestino e dei muscoli. La selettività della milza è molto elevata. I fenomeni sono stati molto chiaramente osservati in una quindicina di organi durante 87 ore dopo l'iniezione.

Summary

Employing a radioactive method we investigated the distribution, in relation to time of radioactive potassium $^{42}K^*$ intravenously injected into mice with chemically produced or spontaneously occurring tumors. During the course of the first hour after injection, almost the whole of the potassium (99%) disappeared from the plasma—the greater part being found in the muscular system, with small amounts present in the liver, intestines, tumors, and the skin. This method enabled us to supply evidence of a wave phenomenon in the liver, spleen, intestines and skin. The fluctuations increased to a maximum intensity during the first 10 hours and then steadily decreased. However, the whole blood and the brain showed a slower saturation with low maximum. The selectivity for the tumors is relatively weak as compared with the spleen, liver, intestines or muscles. The selectivity for the spleen is very pronounced. These phenomena were clearly observed in 15 organs for a period of 87 hours after injection of radioactive potassium.

1. *Shear, M.-J.:* Amer. J. Canc. **18,** 4, 924–1024 (1933). – 2. *Lanitzki, A.:* Amer. J. Canc. **32,** 4, 513–526 (1938). – 3. *Epstein, A.:* Z. Krebsforsch. **38,** 1, 63–74 (1932). – 4. *Epstein, A.:* Z. Krebsforsch. **38,** 5, 535–540 (1933). – 5. *Stern, K.,* et *Willheim, R.:* The biochemistry of malignant tumours (Brooklyn 1943). – 6. *Mattauch, J.,* et *Flügge, S.:* Kernphysikalische Tabelle. Springer, Berlin 1942. – 7. *Zünti, W.:* Communication privée. – 8. *Bleuler, E.* u. *Zünti, W.:* H.P.A. **19,** 137–166 (1946). – 9. *Walke, H.:* Physical. Rev. (Am.) **52,** 669 (1937). – 10. *Leulier, M. A.:* Bull. Soc. Chim. Biol. **15,** 158–202 (1933). – 11. *Poulsson:* Lehrbuch der Pharmakologie. Hirzel, Leipzig 1944. – 12. *van Slyke, D. D.* et *Rieben, W. K.:* J. biol. Chem. (Am.) **156,** 743–763 (1944). – 13. *Hahn, L. A., Hevesy G. Ch.,* et *Rebbe, O. H.:* Biochem. J. (Brit.) **33,** 1549–1557 (1939). – 14. *Fenn, W. O. Noonan, T. R., Mullins, L. J.,* et *Haege, L.:* Amer. J. Physiol. **135,** 93, 149 (1941).