

Hanns-Langendorff-Medaille 1996



**Laudatio auf den Preisträger der gemeinsamen von der
Hanns-Langendorff-Stiftung, Freiburg und der
Vereinigung Deutscher Strahlenschutzärzte
verliehenen Medaille sowie Beitrag des Preisträgers
Professor Abe zur Entwicklung der Raiologie in Japan**

Laudatio für Herrn Professor Dr. Mitsuyuki Abe

C. Streffer, Essen

Die Hanns-Langendorff-Stiftung und der Vorstand der Vereinigung Deutscher Strahlenschutzärzte haben beschlossen, die Hanns-Langendorff-Medaille des Jahres 1996 Herrn Professor Mitsuyuki Abe, Kyoto, Japan zu verleihen.

Professor Mitsuyuki Abe wurde am 31.8.1932 in Sakata, Nordjapan geboren. Er studierte an der Universität Kyoto Medizin in den Jahren 1953-1959 und schloß das Studium mit dem Staatsexamen und der Promotion zum Dr. med. ab. Anschließend begann Herr Abe seine klinische Ausbildung im Fach Radiologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Kyoto. In den Jahren 1962-1964 war Herr Professor Abe als Stipendiat des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD) am Radiologischen Institut der Universität Freiburg i.Br. tätig. Danach kehrte er wieder an das Zentrum für Radiologie der Universität Kyoto zurück, im Jahre 1967 wurde er „Instructor“ und im Jahre 1977 zum Professor und Direktor des Radiologischen Zentrums an der Medizinischen Fakultät der Universität Kyoto berufen. Herr Abe folgte damit seinem Lehrer Professor Fukuda auf den wohl bedeutendsten Lehrstuhl für Radiologie, insbesondere Strahlentherapie, der in Japan zu erreichen ist. Seit Januar 1992 ist Herr Abe Direktor des Kyoto National Hospital.

Nach seinem Studium und dem Beginn der klinischen Ausbildung hat Herr Abe seine wissenschaftlichen Arbeiten in einer entscheidenden Phase in Deutschland, nämlich in Freiburg i.Br., begonnen. Unter dem Eindruck des grauenvollen Geschehens in Hiroshima und Nagasaki war und ist man auch heute noch in Japan außerordentlich sensibilisiert, bessere Kenntnisse über die biologisch-medizinischen Strahlenwirkungen, ihre Mechanismen, Vermeidung und Therapie zu gewinnen. Es lag daher nahe, daß Herr Abe sich einem Laboratorium zuwandte, das diese Fragestellungen experimentell bearbeitete.

Bei seinem Aufenthalt in Freiburg hat Herr Abe zunächst morphologische, histologische Untersuchungen der männlichen Keimdrüsen bei Mäusen nach Bestrahlung durchgeführt. Damals war die Wirkung von Serotonin (5-Hydroxytryptamin) als Strahlenschutzsubstanz im Freiburger Institut gerade erkannt worden, so lag es nahe, die Strahlenschutzwirkung auch am Hoden der Maus zu untersuchen und Herr Abe konnte zeigen, daß vor allem die Regeneration des Gewebes beschleunigt wurde, wenn die Mäuse vor der Bestrahlung Serotonin erhalten hatten.

Während seines Aufenthaltes in Freiburg hat Herr Abe sich auch mit Stoffwechselveränderungen, insbesondere von Aminosäuren, nach Bestrahlung in den Geweben der Maus beschäftigt. Bei diesen Untersuchungen stand der Stoffwechsel der Aminosäure Cystein und des Tripeptides Glutathion im Vordergrund. Herr Abe hat u.a. an den Untersuchungen des Radiologischen Institutes unter Professor Langendorff mitgewirkt, die gezeigt haben, daß nach einer Strahleneinwirkung eine erhöhte Umsetzung von Cystein zu Taurin stattfindet und daß diese Stoffwechselveränderungen als ein Hinweis für die Schwere der Strahlenkrankheit beim Säuger gewertet werden können. Darüber hinaus hat Herr Abe sich mit dem Strahlenschutz befaßt, der durch die Gabe von Substanzen, wie Serotonin und Cystein vor der Bestrahlung sowie einer möglichen therapeutischen Wirkung von Taurin nach der Bestrahlung erreicht wird.

Nach seiner Rückkehr nach Kyoto hat Herr Abe zunächst diese Arbeiten fortgesetzt. Wie es von einem Kliniker und Radioonkologen zu erwarten ist, hat er dann aber vor allem versucht, die tierexperimentellen Daten zur klinischen Anwendung zu bringen. Dabei hat er zeigen können, daß die Taurinausscheidung und auch die Ausscheidung von β -Aminoisobuttersäure, einem Stoffwechselprodukt des DNA-Bausteines Thymidin, bei Krebspatienten als ein diagnostisches Mittel nach Bestrahlung eingesetzt werden kann.

Bereits in den sechziger Jahren bis Anfang der siebziger Jahre hat Herr Abe damit begonnen, intraoperative Bestrahlungen vor allem bei Magenkarzinomen durchzuführen. Vor dieser klinischen Phase wurden eine Reihe tierexperimenteller Daten nach einmaliger Bestrahlung mit hohen Dosen erhoben. Dieses Arbeitsgebiet hat Herrn Abe in den folgenden Jahren bis zur heutigen Zeit intensiv begleitet. Es ist von ihm ganz entscheidend geprägt und entwickelt worden und hat ihm hohe wissenschaftliche Anerkennung gebracht.

Da in Tumoren sehr häufig Regionen mit schlechter Blutversorgung auftreten, die dann hypoxische, strahlenresistente Zellen enthalten, hat Herr Abe sich intensiv mit der möglichen Anwendung von Strahlensensibilisatoren vor allem für eben diese hypoxischen Zellen in der Tumorthherapie befaßt. Hierbei hat er Untersuchungen an Zellen in Kultur, an einem Tumormodell, den Sphäroiden, sowie an Tiertumoren durchgeführt und schließlich die Ergebnisse dieser wissenschaftlichen, experimentellen Studien versucht, in die Klinik zu übertragen. Bei diesen Arbeiten hat er entscheidend dabei mitgewirkt, Substanzen zu entwickeln, die die Reparatur von potentiell letalen Strahlenschäden hemmen. Mit Hilfe solcher Substanzen ist es möglich, die Zellabtötung durch ionisierende Strahlen erheblich zu verstärken. Alle diese Bemühungen zielen darauf ab, die Therapieresistenz und hier die Strahlenresistenz von Tumorzellen und Tumorgewebe zu überwinden.

Die Hyperthermie, d.h. die Überwärmung von Tumoren, ist ein uraltes Verfahren, dessen Anwendung und Nutzen für die Tumorthherapie immer wieder heiß

diskutiert worden ist. An keiner Methode haben sich die Gemüter wohl so erhitzt wie an dieser. Seit aber beobachtet worden ist, daß die zellabtötende Strahlenwirkung durch Überwärmung erheblich verstärkt werden kann, hat diese Diskussion eine neue Dimension gewonnen. Vielfältige biologische Untersuchungen haben gezeigt, daß diese Methode erhebliche Vorteile für die Tumorthherapie bringen kann, wenn die apparativen Probleme für die Hyperthermianwendung überwunden werden können. Herr Abe hat bei der Einführung dieser Methoden in Japan große Verdienste erworben.

Aus diesen Ausführungen geht hervor, daß Herr Abe immer wieder über grundlegende experimentelle Untersuchungen den Weg in die Klinik gegangen ist mit dem Ziel, Tumorleiden der Patienten zu lindern und zu heilen. Er hat daher neben seiner wichtigen Arbeit als Arzt in der Radioonkologie stets die große Bedeutung biologisch-medizinischer Grundlagen gesehen. Dies hat auch zur Folge gehabt, daß eine Vielzahl junger Menschen bei ihm in die Schule gegangen ist und mit großem Engagement in seiner Klinik arbeitet. Er hat in Japan eine umfangreiche Schülerschaft unter den Strahlentherapeuten, die sich in internationale Bereiche erstreckt.

Durch seine Arbeiten auf dem Gebiet der intraoperativen Strahlentherapie sowie der Hyperthermie kann ohne Übertreibung gesagt werden, daß Herr Abe z.Z. der international bekannteste Strahlentherapeut Japans ist. Herr Professor Abe hat daher eine Reihe von Ehrungen erhalten. So wurde ihm der „Japan Medical Association Award“ im Jahre 1979 und der Philipp-Franz-von Siebold-Preis des Präsidenten der Bundesrepublik Deutschland im Jahre 1983 verliehen. Im Jahre 1984 wurde Abe korrespondierendes Mitglied der Deutschen Röntgengesellschaft und im Jahre 1987 „Honorary Fellow of the American College of Radiology“. Im Jahre 1995 wurde Herr Abe mit der Röntgenplakette der Stadt Remscheid geehrt. Er ist in Japan aber auch über Japan hinaus Mitglied in einer Reihe von beratenden Gremien, die sich mit der Entwicklung der Tumorthherapie allgemein und der Strahlentherapie insbesondere befassen.

Seit seinem Aufenthalt in Freiburg ist Herr Abe der deutschen Kultur gegenüber sehr aufgeschlossen. Er fühlt sich vor allem der deutschen klassischen Literatur und Philosophie außerordentlich stark verbunden. Bereits bei den Sprachkursen zur Vorbereitung seines Deutschlandaufenthaltes hat er seine Lehrer mit Zitaten aus der deutschen Literatur, etwa Goethe und Schiller, überrascht. Es ist aber besonders faszinierend, ihn in sehr sachkundiger Weise über die Glaubenssätze der großen Weltreligionen vergleichend nachdenken zu hören. Dann kommt die Tiefe ostasiatischer Besinnung und Meditation, die auch dort mit der Hektik des Alltages heute so häufig verlorengeht, zum Vorschein. Herr Abe ist mit der japanischen Tradition und insbesondere Kyoto, wo man dieser Tradition auf Schritt und Tritt begegnet, fest verwachsen.

Mitsuyuki Abe hat aber auch, seit ich ihn kenne, in außerordentlich starkem Maße Kontakte zu der deutschen Radiologie geknüpft. Insbesondere sein

Aufenthalt im Radiologischen Institut in Freiburg unter Hanns Langendorff hat sein wissenschaftliches Arbeiten und Denken geprägt. Daher ist es eine ganz besondere Freude, daß die Hanns Langendorff Stiftung und die Vereinigung Deutscher Strahlenschutzärzte heute Herrn Professor Mitsuyuki Abe die Hanns-Langendorff-Medaille überreichen kann. Wir wünschen ihm und seiner Familie, die für ihn eine außerordentlich wichtige Stütze ist, alles Gute.

The historical development of. Radiology in Japan

M. Abe, Japan

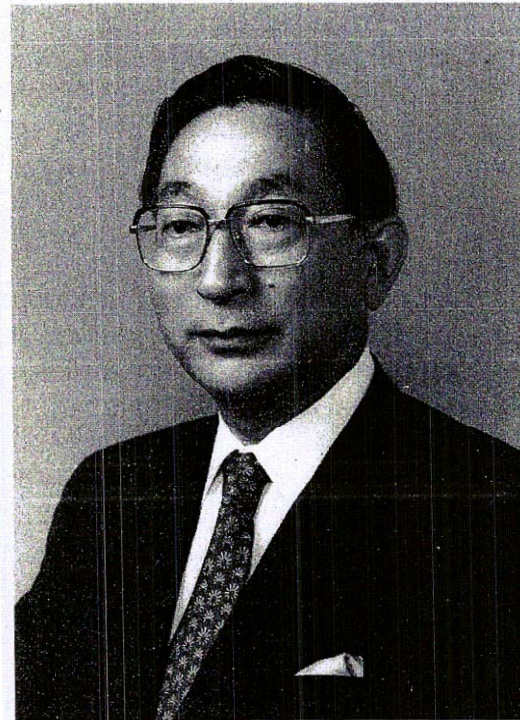
Liebe Kollegen,
meine Damen und Herren!

Es ist meine große Ehre und Freude, daß ich die Hanns-Langendorff-Medaille erhalten habe. Diese Ehre freut mich besonders, weil ich vor etwa 30 Jahren, genauer von 1962 bis 1964, Strahlenbiologie unter der Leitung von Herrn Professor Langendorff an dem Radiologischen Institut der Universität Freiburg studiert habe. Ich möchte natürlich meinen Vortrag auf Deutsch halten, aber leider ist es für mich sehr schwierig. Hippokrates

sagte: die Kunst ist lang, das Leben kurz. Ich möchte Ihnen nun sagen: Deutsch ist lang, kurz ist mein Leben. So kann ich noch nicht gut Deutsch sprechen. Deshalb erlauben Sie mir bitte, hier meinen Beitrag in der englischen Sprache, mit der ich mich zufälligerweise etwas länger als der deutschen Sprache befaßt habe, abzuliefern.

The news of Roentgen's X-ray discovery was sent to Japan by a Japanese physicist Dr. Nagaoka who was studying in Berlin at that time. He is very famous for his atom model. He was the first physicist in the world who proposed that electrons rotate around the nucleus, although his theory was incomplete. It was 1903.

The news from Nagaoka reached in Japan by sea mail in mid-February 1896. In response to this, Prof. Yamaguchi and Mizuno of Tokyo University started experiments on X-rays. They succeeded to produce X-rays in March 1896. It was four months after Roentgen's X-ray discovery and only one month after the news arrived in Japan. A booklet named "Roentgen Photo Album" was published on the 15th of May, 1896. This is an X-ray device which they made and the book includes 16 X-ray pictures. I was very impressed to find Nature published July 2nd, 1896 which reported the 16 X-ray pictures.



On the other hand, in Kyoto, Prof. Muraoka of Kyoto University who had once studied at a laboratory of Prof. Kundt of Strasbourg University for three years since 1876 and worked together with Roentgen who was associate professor at that time started experiments on X-rays in cooperation with Shimadzu Co. immediately after he heard the news. They succeeded in taking X-ray photographs on October 10th, 1896 which was 11 months after Roentgen's X-ray discovery. With the success of Prof. Muraoka, Shimadzu Co. began manufacturing X-ray devices for medical diagnosis. In 1909 Shimadzu produced the first medical X-ray unit which was installed at an army hospital in Chiba.

Among the radiological imaging techniques which have been developed in Japan, an important one is Fuji computed radiography. As you may know Fuji Co. first succeeded to digitize X-ray imaging without using an X-ray film. That was 1975. Tonal conversion processing enables selection of the most appropriate contrast and density parameters for each anatomical region. For example a chest X-ray can accurately show all areas from the lung to the mediastinum. This type of radiograph is available in a single-image format. This machine is now used at about 850 institutions in Europe.

Now I would like to talk briefly about a study of chemical protection against radiation in Japan. The study was started in the late of 1950s and many chemicals, especially SH compounds have been investigated like in many other countries. The first chemical which was used clinically as a radioprotective agent was glutathione and that was about 30 years ago. This drug was later reevaluated by a double blind test and was judged to be non-effective. Many chemicals have successively been tested for their protective action. Among them, WR-2721, ethyl phosphorothioic acid has been most extensively investigated in our country. However this drug was not recognized as a clinically useful radioprotective agent because the protective effect was not achieved within the tolerable limit of the side effects.

Because of discouraging results with many radioprotectors the research activities have gradually been shifted from radioprotection to radiorestitution since the late of 1960s and I myself have been involved in the study of radiation restoration using a variety of nucleic acid analogues, taurine, or biological response modifiers. But these researches have greatly been reduced in Japan since G-CSF has been shown to be dramatically effective for leucopenia induced by radiotherapy or chemotherapy in about 1980s. Unfortunately I must tell you that today researches on chemical protection are not actively performed in Japan and papers on chemical radiation protection are very limited.

Therefore, in this lecture I would like to focus my talk on the progress of radiation oncology in Japan because my field is radiation oncology.

The first Kilovolt X-ray radiotherapy equipment was made by Shimadzu Co. in 1922 which was installed at Kyushu University and this machine was used not

History of Radiotherapy in Japan

Kilovolt X-ray radiotherapy machine	Shimadzu Co.	1922
Convergent therapy	M. Nakaizumi	1936
⁶⁰ CO tele therapy machine	Toshiba Co.	1953
Betatron	Shimadzu Co.	1954
Conformal radiotherapy	S.Takahashi	1960
Rotation tomography	S.Takahashi	1962
Intraoperative radiotherapy	M. Abe	1964
High dose rate remote after loading machine (RALSTRON)	K. Wakabayashi	1966
Boron neutron capture therapy	H. Hatanaka	1968
Fast neutron therapy	NIRS	1970
Thermotron (Hyperthermia machine)	M. Abe Yamamoto Vinyter Co.	1978
Proton therapy	NIRS	1978
CT simulator	M. Abe Shimadzu Co.	1988
PACS	Hitachi Co.	1992
Heavy ion therapy	NIRS	1994

only for malignant tumors but also tuberculosis which was the major cause of death in Japan at that time. From the stand point of present radiotherapy it is very astonishing that X-ray was used for tuberculosis.

In 1936, Prof. Nakaidzumi of Tokyo University developed convergent therapy using a convergent collimator to treat deep seated tumors and published a paper on rotation X-ray therapy under fluoroscopic control.

Japanese ⁶⁰CO tele therapy machines have been distributed by Toshiba Co. since 1953. In 1954, the first Japanese betatron was made by Shimadzu Co. These two companies have been competitively developing radiotherapy equipment in Japan ever since.

In 1968, Boron neutron capture therapy (BNCT) was started at Kyoto University, where 147 patients with malignant brain tumors, mostly glioblastoma and 14 patients with malignant melanoma have been treated. The 5-year survival rate of all patients with malignant gliomas was about 20%. But when BNCT was selectively applied to those with shallow seated tumors, the survival rate is about 60%; which is significantly better than that obtained by photon therapy.

In 1970 fast neutron therapy was started at the National Institute of Radiological Sciences in Chiba using a Van de Graaf generator and the Institute was equipped with a cyclotron for fast neutron therapy in 1975 and since then about 2,000 patients have been treated with fast neutrons. From the analysis of these patients it has been demonstrated that fast neutron therapy is useful for the treatment of prostatic cancer and salivary gland tumors, but for other deep-seated tumors, the results of fast neutron therapy were not encouraging.

The first proton therapy in Japan was started at NIRS for melanoma of the eye in 1978. In 1983, high energy proton therapy was introduced for deep-seated tumors at the National Laboratory of High Energy Physics in Tsukuba University and 236 patients have been treated. Good complete response rate is obtained for esophageal cancer and prostatic cancer.

To obtain not only the superiority of dose localization but also the gain of biological effectiveness, a medically dedicated heavy ion therapy facility was constructed in NIRS in 1994. This is the first heavy ion facility in the world which is contracted for exclusive use of medicine. The accelerator is capable of accelerating helium and argon to a maximum energy of 880 MeV/amu and the first patient was treated with carbon ions in June 1994. A total of 104 patients have been treated. It is too short to draw any definite conclusion but the results obtained so far seem encouraging.

Now I would like to talk about the development of radiotherapy techniques which have been made in Japan.

In 1960 Takahashi developed conformal radiotherapy which was computerized by Matsuda in 1980. The number of institutions where conformal radiotherapy is performed is at present 53 in Japan.

Takahashi also succeeded to develop a rotational tomography machine in 1962, which led to the development of computed tomography. In recognition of these achievements, he was awarded the Culture Medal which is the highest medal in the field of academy in Japan.

In 1964 intraoperative radiotherapy was first started at Kyoto University. IORT is a treatment modality in which resectable lesions are removed by surgery and unresectable remnants are sterilized by irradiation during operation. In IORT normal organs can be shifted from the field, thereby a sterilizing dose can safely be given to surgically exposed tumors or cells which are hard to eliminate by operation. In this way the problems which both radiotherapy and surgery have

by nature can be solved simultaneously by IORT. IORT is now performed in about 60 institutions in Japan. This technique has spread in the US and Europe, China, Russia and Korea. The 2nd IORT symposium was held in Innsbruck in 1988 and this September the 6th IORT symposium will be held in San Francisco.

In 1966, Prof. WakCibayashi developed the first remote afterloading machine using ^{60}Co in cooperation with Shimadzu Co. This high dose rate brachytherapy machine was named RALSTRON. RALS comes from remote after loading system and the 170 RALSTRONS have been used in Japan. It has been demonstrated that there is no difference in the therapeutic effects as well side effects between high dose rate and low dose rate brachytherapy. Due to this machine, brachytherapy can be performed within a short period of time and without exposure of radiation to physicians.

Clinical hyperthermia studies were started in the late 1970s in our country. Various types of heating machines have been developed and we developed the first RF capacitive type machine in 1987. This machine is most widely used in our country and installed in about 60 institutions. Hyperthermia is now approved by health insurance.

The characteristic of this machine is to raise the temperature in the tumor through the two parallel opposed electrodes and the depth of heating can be controlled by changing the size of the paired electrodes. Therefore we can raise the temperature in superficial as well as deep seated tumors.

As everyone knows, achieving better dose localization would require more precise determination of the target volume. For this reason, we have developed a 3-D treatment planning system called the CT simulator in cooperation with Shimadzu Co. in 1988.

It consists of a CT scanner, a laser beam field projector, two multi-image monitors and a 3-D treatment planning machine. Multiple CT slices over the tumor area are taken at 0.5 cm intervals. The target outline and the critical normal organs are drawn over the CT image with a graphic pen. The target and normal critical organ of each CT image is instantly reconstructed on the AP and lateral scannograms.

The dose distribution curves are then calculated using a 3-D treatment planning machine and superimposed within a few minutes on all CT slices. Looking at these dose distribution curves, we check our treatment planning and revise, if necessary.

These informations are transferred to the laser beam projector. This projector is automatically controlled by the computer and projects the points of the isocenter and the field shape over the skin of the patient.

The information on the radiation field which was established by these procedures is instantly transported to the treatment machine and its multileaves are regulated automatically.

This CT simulator has the ability to complete 3-D planning and simulation within about 30 to 40 min. This technique has provided us with very precise radiotherapy planning. About 30 CT simulator machines are now installed in major radiotherapy centers in Japan.

Lastly, I would like to talk about our project for the establishment of an integration of a radiotherapy system using a PACS and a CT simulator. This is our PACS which we have developed in cooperation with Hitachi Co. in 1992. A great number of imagings are stored in the PACS and displayed on the monitor whenever we want.

This PACS is designed so that more precise determination of a target volume can be made three dimensionally by superimposing CT and MRI images on the monitor of the PACS. Verification of the treatment is also possible. In this way we are now constructing a highly precise radiotherapy system.

As a conclusion to my speech, I would like to tell you that the survival figures for cancer patients have been greatly improved by remarkable advances in cancer treatment during recent decades. In this regard, aggressive treatments which lead to the loss of important function or cosmetic deformation can no longer be accepted. At the present time, the major topic in cancer treatment is not only how many cancer patients we cure, but also how well we cure them. Radiotherapy's most prominent characteristic is its ability to cure cancer while minimally affecting the patients' normal tissues and functions. This unique characteristic is the very meaning and reason for the existence of radiotherapy. We must answer the expectation of cancer patients who have fear of disability and loss of self sufficiency. If not, there is no future of radiotherapy.

For radiation oncology to prosper, I believe that radiation oncologists must now center their energies on continuing their significant strides in increasing not only the cure rate but also quality of life for their patients.

Ich möchte meinen Beitrag dem Andenken an Professor Hanns Langendorff widmen. Leider ist er nicht mehr unter uns, doch ich hoffe, daß er meinen Bericht im Himmel vernehmen kann.