

were dissolved in dilute HCl; samples of such a solution were analyzed for Ca (CLARK's method<sup>1</sup>) and for Mg (tested as  $\text{NH}_4\text{MgPO}_4$ , according to BRIGGS<sup>2</sup>).

The results (expressed as per cent of dry matter) are summarized in the following table; the analytical data will be dealt with extensively in a later paper.

Table 1

	unfertilized	fertilized		
		15 min.	30 min.	1 hour
Calcium . .	0.21 ± 0.003	0.18 ± 0.032	0.109 ± 0.0006	0.155 ± 0.00001
Magnesium	0.16 ± 0.00013	0.106 ± 0.0013	0.081 ± 0.0007	0.084 ± 0.0006

From the above data a marked decrease in Ca and Mg contents of the eggs is evident in the first minutes after fertilization; it reaches its maximum after  $\frac{1}{2}$  h: i. e. 48.1% of Ca and 49% of Mg. After 1 h there is again an increase, which is much more marked for Ca than for Mg (29.7% of Ca and 3.7% of Mg, with respect to the  $\frac{1}{2}$  h values); the increase in Mg is however statistically controlled.

These variations appear to take a similar course as the other chemical and physico-chemical ones which occur in the eggs after fertilization.

ANNA MONROY-ODDO

Zoological Station, Naples, August 13, 1946.

### Zusammenfassung

Es werden die Veränderungen im Ca- und Mg-Gehalt der Eier von *Arbacia pust.* während der ersten Stunde nach der Befruchtung untersucht. Es wird ein Ca- und Mg-Verlust mit Höhepunkt eine halbe Stunde nach der Befruchtung festgestellt.

<sup>1</sup> G. W. CLARK, J. biol. Chem. 49, 487 (1921).

<sup>2</sup> A. P. BRIGGS, J. biol. Chem. 59, 255 (1924).

### Sex-linkage in *Culex molestus*

A white-eyed mutant arose in a stock of the mosquito *Culex molestus* (= *C. pipiens autogenous*). This behaved as a recessive. Heterozygotes crossed to recessives gave  $48.45 \pm 0.76\%$  white-eyed, and recessives mated together gave  $27.36 \pm 0.71\%$  white-eyed. Dominance and penetrance were complete. When however the male was heterozygous, most of the white-eyed flies were of the same sex as the white-eyed paternal grand-parent. *Culex* has no sex chromosomes. All our results can be explained if maleness is due to a single dominant gene M, and the recessive gene w for white eye is in the same chromosome with it, with  $6.3 \pm 0.6\%$  crossing-over between the two loci. Thus  $\frac{mw}{mw} \text{♀} \cdot \frac{mw}{M+} \text{♂}$ , that is to say the mating of white-eyed females with heterozygous males whose mothers had white eyes, gave

$$41 + \text{♀}, 711w\text{♀}, 824 + \text{♂}, 47w\text{♂};$$

$$\frac{mw}{mw} \text{♀} \cdot \frac{m+}{Mw} \text{♂} \text{ gave}$$

$$409 + \text{♀}, 30w\text{♀}, 39 + \text{♂}, 376w\text{♂},$$

and corresponding results were obtained in the  $F_2$ .

These results are closely parallel to those obtained in *Lebistes* and other Cyprinodont fishes. It seems likely that this simple and perhaps primitive type of sex-linkage may be fairly common. It may be remarked that the genetical behaviour of white eye in *Culex molestus* is formally the same as that of a gene in the same chromosome as the gene for heterostylism in those species of *Primula* in which illegitimate fertilization is impossible.

B. M. GILCHRIST, J. B. S. HALDANE

London School of Hygiene and Tropical Medicine and University College, London, August 12, 1946.

### Résumé

*Culex molestus* n'a pas de chromosomes sexuels. Le caractère «œil blanc» est récessif, mais ce phénotype apparaît avec des fréquences très différentes chez les ♂♂ et les ♀♀ issus d'un père hétérozygote. La masculinité est due à un gène dominant situé dans le même chromosome que «œil blanc», et à six unités de celui-ci, environ.

## Über die Verwendung von künstlichen radioaktiven Isotopen zur Erzielung von lokalisierten biologischen Strahlenwirkungen

### (II. Direkte Einspritzung in biologisches Gewebe, speziell in Tumorgebiete)

In vorangehenden Mitteilungen<sup>1</sup> hat Verfasser eine Methode beschrieben, welche bezweckt, künstliche radioaktive Isotope zur Erzielung von lokalisierten biologischen Strahlenwirkungen (Strahlentherapie) zu verwenden. Diese Methode beruht auf der Entwicklung eines geeigneten Präparationsverfahrens, welches darin besteht, daß das radioaktive Isotop in einem Sol oder Gel großer fadenförmiger Moleküle suspendiert wird, wodurch die wichtige Bedingung einer maximal eingeschränkten Diffusion des radioaktiven Substrates außerhalb des Anwendungsortes erfüllt wird. Zur Verwendung kamen bisher Suspensionen von *Radiozink* ( $Zn^{63}$ ) in einem *Pektinsol*, welcher für medizinische Zwecke speziell zubereitet wurde (CH. WUNDERLY<sup>2</sup>). Wie bereits mitgeteilt, gelingt es auf diese Weise, das eine intensive *Positronen-* und  $\gamma$ -Strahlung emittierende *Radiozink* intraperitoneal zu applizieren (bei Peritonealkarzinosen), *eo ipso* auch in Hohlorganen, wie z. B. in der Harnblase usw. In den vorangehenden Mitteilungen wurde darauf hingewiesen, daß es auf diese Weise voraussichtlich auch gelingen würde, ein künstliches radioaktives Isotop direkt in einen Tumorbezirk einzuführen. Über inzwischen durchgeführte Versuche, welche diese Vermutung bestätigen, wird im folgenden kurz berichtet.

### Tierversuche

Beim *Kaninchen* wurden teils *subkutan* (unter die Rückenhaut), teils *intramuskulär* (in die Hinterlaufmuskulatur), in Einzelmengen von ca.  $3 \text{ cm}^3$ , radiozinkhaltiges *Pektinsol* eingespritzt. Zwei Stunden später haben wir eine Menge von ca.  $5 \text{ cm}^3$  Blut aus der Ohrarterie entnommen und mittels einer empfindlichen *Zählrohrapparatur*<sup>3</sup> auf Radioaktivität ge-

<sup>1</sup> J. H. MÜLLER, Exper. 1, 6 (1945). *Gynaecologia* Vol. 121/3 (1946); *Radiologia clinica*, 1946 (im Druck).

<sup>2</sup> CH. WUNDERLY, *Helv. chim. acta* 27, 417 (1944).

<sup>3</sup> Diese *Zählrohrapparatur* wurde dem Verfasser von der Isotopenkommission der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften in entgegenkommender Weise zur Verfügung gestellt.

prüft. Es zeigte sich, daß gar keine Radioaktivität des Blutes nachzuweisen war, trotzdem auf 3 Injektionsstellen verteilt ca. 8 millicuries Zn<sup>63</sup> eingespritzt worden waren. Die gesamte Tierkontrolle am Zählrohr ca. 1 Stunde später zeigte dagegen immer noch eine sehr intensive Radioaktivität. Die Verteilung des radioaktiven Pektinsols an einer intramuskulären Injektionsstelle ist aus Fig. 1 ersichtlich. Aus dieser Autoradiographie läßt sich wahrnehmen, daß keine Diffusion der Radioaktivität vorliegt, was im übrigen aus der Untersuchung des arteriellen Blutes am Zählrohr mit absoluter Sicherheit hervorgeht.



Fig. 1. *Intramuskuläre* Injektion von Radiozink in Pektinsol beim Kaninchen. *Autoradiographie* der Injektionsstelle. Die Radioaktivität bleibt auf das infiltrierte Gebiet lokalisiert. Expositionszeit: 2 Stunden; Numalnarkose.

#### Erste klinische Versuche

Auf Grund des gewonnenen tierexperimentellen Resultates konnten die ersten pharmako-radiologischen Beobachtungen beim Menschen gemacht werden, nach *intratumoraler* Einspritzung eines radiozinkhaltigen Pektinsols, von derselben Beschaffenheit, wie er für *intraperitoneale* Infusionen verwendet wird. Diese Einspritzungen wurden bei zwei Patientinnen mit ausgedehnten Karzinomen des Collum uteri gemacht<sup>1</sup>. Injiziert wurden auf diese Weise je ca. 15 millicuries Zn<sup>63</sup> in je 6 cm<sup>3</sup> Pektinsol in den Portiotumor und in das krebsig-infiltrierte Parakolpium. Anschließend wurden, 80 Minuten später, je 10 cm<sup>3</sup> venösen Blutes und der nach der Einspritzung angesammelte Blasenurin am Zählrohr kontrolliert. Diese Kontrolle fiel gleich wie im Tierversuch negativ aus, indem bei einer Patientin keine Radioaktivität, bei der anderen nur eine außerordentlich schwache Aktivität (Verstärkung des Nulleffekts des Zählrohres um ca. 50 % bei Kontaktmessung), welche von keinerlei biologischer Bedeutung ist, festgestellt werden konnte. Diese Injektionen wurden von den Patientinnen sehr gut ertragen und als schmerzlos empfunden. Nachdem die injizierten Tumorflächen tamponiert wurden, haben wir noch gut eingepackte Zahnröntgenfilme in den unteren Teil der Vagina eingelegt. Ferner wurden noch größere Filme auf den Unterbauch gelegt. Die durch die austretende  $\gamma$ -Strahlung verursachten Film-

schwärzungen und deren dosimetrische Auswertung<sup>1</sup> sind in Fig. 2 ersichtlich. Die Kontrollen des Lokal-

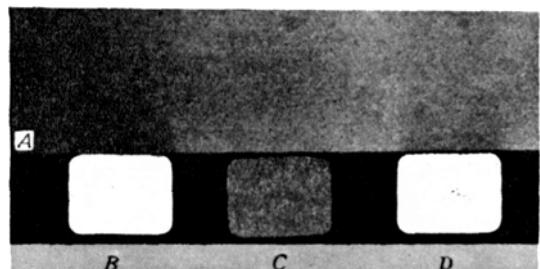


Fig. 2. *Autoradiographische* Kontrollen nach *intra- und peritumoraler Infiltration*, mit Radiozink in Pektinsol, von ausgedehnten Karzinomen des Collum uteri. Der Streifen A ist ein Teil eines auf den Unterbauch aufgelegten Films; maximale Schwärzung nach unten, entsprechend ca. 1,25 r. Die in den unteren Teil der Vagina eingelegten Zahnröntgenfilme B und D zeigen für beide Patientinnen stärkere Schwärzungen, entsprechend ca. 6,0 r. In der Mitte nicht exponierter Kontrollfilm C.

Die Expositionszeit beträgt 7 Stunden (die Halbwertszeit des Radiozinks [Zn 63] beträgt 38,3 Minuten und die Radioaktivität ist nach 10 Halbwertszeiten praktisch abgeklungen).

befundes einige Tage später ergaben im Bereich der injizierten Tumorflächen folgenden interessanten Befund: An verschiedenen Injektionsstellen, durch welche etwas radioaktiver Sol zurückgeflossen war, ließen sich ca. 3–4 mm im Durchmesser messende, ziemlich scharf begrenzte fibrinös-durchsetzte Reaktionszonen nachweisen, welche durchaus ähnlich sind wie diejenigen, welche nach Implantation von Radiumnadeln auftreten. Später ließ sich auch eine deutliche Rückbildung der Geschwülste nachweisen.

#### Schlußfolgerungen

Auf die beschriebene Weise gelingt es mit Bestimmtheit, die interstitielle, intratumorale Applikation eines künstlichen radioaktiven Isotops kürzerer Aktivitätsdauer vorzunehmen, welche gegenüber der Einführung von geschlossenen Trägern radioaktiver Substanzen, wie Radiumnadeln und versenkten Emanationskapillaren (radon seeds) für bestimmte Fälle den prinzipiellen Vorteil bietet, daß eine einfache Einspritzungskanüle genügt. Ferner wird das Gewebe nicht durch metallische Fremdkörper traumatisiert. Das die radioaktiven Atome tragende Pektin, welches zugleich, durch «Occlusionswirkung», eine Ausschwärzung der Radioaktivität im gesamten Organismus verhindert, wird im Gewebe sehr gut vertragen, führt zu keinerlei Fremdkörperreaktion oder Sensibilisatorscheinungen und wird nach relativ kurzer Zeit abgebaut und resorbiert. Der Indikationsbereich dieses in praktischer Hinsicht noch zu entwickelnden Verfahrens dürfte mit erweiterten Möglichkeiten derselbe sein, wie derjenige der interstitiellen Strahlentherapie mit Radiumnadeln und Emanationskapillaren, wobei speziell die Injektion von Restinfiltaten nach erfolgter üblicher Radium- und Röntgentherapie, ferner die systematische Infiltration<sup>2</sup> des Tumorbettes und dessen Umgebung nach operativer Entfernung von bestimmten Geschwülsten in Frage kommt.

<sup>1</sup> Die Dosisauswertung in Röntgeneinheiten wurden auf photographischem Wege gemacht, mittels Vergleich mit Filmschwärzungen, welche bei Verwendung eines Radiumstandards (Würfelstandard von HOLTHUSEN und HAMANN) in r-Einheiten geeicht worden waren.

<sup>2</sup> Gegebenenfalls mit Zusatz eines Chemotherapeutikums, bzw. Antibiotikums, am besten Penicillin.

<sup>1</sup> Diese Patientinnen wurden zusätzlich der üblichen intensiven Radium-Röntgentherapie unterzogen.

Der Verfasser verdankt Herrn Prof. P. SCHERRER, Direktor des Physikalischen Instituts der ETH, die zuvorkommende Lieferung der Radiozinkäparate, welche von Herrn Dr. P. PREISWERK mit dem Zyklotron hergestellt wurden. Er verdankt ferner Herrn Dr. E. JACOBI die chemische Isotopentrennung und Herrn Dr. CH. WUNDERLY, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Medizinischen Universitätsklinik, die Lieferung des verwendeten Pektinsols.

J. H. MÜLLER

Radiologische Abteilung der Universitäts-Frauenklinik Zürich, den 14. August 1946.

#### Summary

*Intratumoral injection of an artificial radioactive isotope (radiozinc), suspended in a solution of pectin:*

The author has previously reported on a method, which consists in the utilization of an artificial radioactive isotope for the production of *localized* biological radiation effects, by means of intraperitoneal injections of radiozinc ( $Zn^{65}$ ) suspended in a suitably prepared solution of pectin. This procedure was applied to a small number of cases of cancer of the ovaries, with severe peritoneal extension, and yielded rather interesting therapeutic effects in these particularly bad conditions.

Evidently this method can be applied also to malignant tumors of cavitary organs, such as the urinary bladder etc.

The author investigated further, whether this procedure would also be suitable for interstitial radiotherapy, as previously presumed. Subcutaneous and intramuscular injections of the same suspension of radiozinc in pectin were thus performed on rabbits and were not followed by any diffusion of radioactivity outside the injected areas, as shown both by autoradiographs and controls of blood specimens with a counter. For the purpose of preliminary clinical investigation two cases of extended cancer of the uterine cervix received injections of 15 millicuries of radiozinc suspended in pectin within the tumor and its immediate surroundings (these cases were also submitted to the usual X-ray and radium-therapy). Specimens of blood and urine were checked with a counter and showed practically no radioactivity. Distinct fibrinous spots were observed a few days later at the points of injection. This special form of interstitial radiotherapy will presumably gain some practical significance, as it offers the advantage that no foreign bodies have to be inserted in tissues as it is the case with radium needles and radon seeds, pectin being very well tolerated and resorbed by living tissues.

## Compte rendu des publications - Bücherbesprechungen Recensioni - Reviews

### Röntgenographisch-analytische Chemie

Von E. BRANDENBERGER

Lehrbücher und Monographien aus dem Gebiete der exakten Wissenschaften, Chemische Reihe, Bd. II  
(Verlag Birkhäuser, Basel 1945)  
(geb. Fr. 28.50, brosch. Fr. 24.50)

Das Verhalten und die Eigenschaften fester, nicht-flüchtiger und schwerlöslicher Stoffe konnte von jeher durch die Vorstellungen der molekularen Chemie nicht befriedigend gedeutet werden. Dies führte zunächst zu einer Vernachlässigung dieses Teiles der Chemie. Vor etwa 40 Jahren machte vor allem V. KOHLSCHÜTTER auf die chemischen Besonderheiten der Festkörperverbindungen aufmerksam und hob die allgemeine Bedeutung der Tatsache hervor, daß sie in einer Vielzahl von Bildungsformen auftreten können. Die Weiterentwicklung dieses Gebietes der Chemie wäre aber ausgeschlossen gewesen, wenn nicht durch die zu ungefähr gleicher Zeit erfolgte Entdeckung der Interferenzerscheinungen der Röntgenstrahlen Methoden ausgebaut werden könnten, durch die allein die neu auftretenden Probleme gelöst werden können. Nur dank dieser Methoden war es möglich, tiefer in eine Reihe wichtiger Teilgebiete, besonders der anorganischen Chemie, wie in die Metallchemie, die Chemie der schwerlöslichen Oxyde, Hydroxyde und Hydroxysalze, die Silikatchemie und andere, einzudringen und wichtige Aufschlüsse über die Besonderheiten disperser Stoffe zu erhalten.

Als Folge der riesigen Bedeutung röntgenographischer Methoden für die Strukturaufklärung fester, besonders kristallisierter Stoffe existieren eine Reihe ausgezeich-

neter umfangreicher Werke, in denen diese eingehend behandelt und die Resultate zusammengestellt sind. Bis jetzt fehlte aber eine knappe Darstellung der Gesamtheit der Methoden und der Möglichkeiten der Anwendung auf chemische Probleme. Diese Lücke wird durch das vorliegende Buch von E. BRANDENBERGER aufs beste ausgefüllt.

In einem ersten Kapitel wird das Wesen der Kristalle kurz charakterisiert. Bei kristallisierten Verbindungen lassen sich zwei Gruppen unterscheiden. Bei der ersten sind die Kristalle durch gittermäßige Anordnung von geometrisch abgeschlossenen und chemisch abgesättigten Atomverbänden aufgebaut; der Autor nennt sie «Molekülverbindungen». Bei der zweiten Gruppe, sie umfaßt die Mehrzahl anorganischer Verbindungen, bilden die Atome nicht mehr abgeschlossene Verbände, sie bilden vielmehr periodische, an sich bis ins Unendliche reichende Konfigurationen; sie werden Kristallverbindungen genannt. Die Bezeichnung «Molekülverbindungen» für die erste Gruppe scheint dem Referenten nicht glücklich gewählt, da dieser Begriff vom Chemiker seit mehr als einem Jahrhundert in ganz anderer Weise benutzt wird und heute auf Grund der Theorie der chemischen Bindung auch eine scharfe Umgrenzung erhalten hat.

Nach einer kurzen Besprechung der Verfahren der röntgenographischen Untersuchung kristallisierter Stoffe und der Interferenzversuche mit Elektronenstrahlen folgen Ausführungen über amorphe und kristallisierte Phasen.

Die übliche anorganisch-chemische Analyse wie auch die Spektralanalyse gestatten bei reinen festen Stoffen