

ersten Passage den Verlust des Chlorophylls zu erzielen, bei *E. stellata* sogar schon  $25 \text{ E/cm}^3$ . (Weitere Versuche wurden mit dieser schlecht wachsenden Art nicht gemacht.) Werden nun solche farblos gewordenen Stämme von *E. gracilis* weiter auf Nährböden ohne Streptomycin überimpft, so werden die aus  $50 \text{ E/cm}^3$  schon in der ersten Passage wieder schwach grünlich und in der zweiten ganz normal grün. Aus  $100 \text{ E/cm}^3$  sind die ersten zwei Passagen noch farblos und ergrünen in der vierten. Die zwölfte Passage von *Euglenastämmen*, die einen Monat in  $500 \text{ E/cm}^3$  wuchsen, ist noch immer farblos, ebenso die zehnte durch Einwirkung von  $1000 \text{ E/cm}^3$  (die Passagen werden immer ungefähr nach einem Monat überimpft). An den Stämmen von *E. gracilis* Dusí I und Dusí II konnte in orientierenden Versuchen durch  $100 \text{ E/cm}^3$  kein Verlust des Chlorophylls erreicht werden. Es sei ausdrücklich bemerkt, daß alle diese farblosen Passagen am vollen Licht weiter gezüchtet wurden. Wenn eine im Dunkel seit 10 Jahren gezüchtete *E. gracilis* (Stamm Pringsheim) unter Zusatz von Streptomycin dem Lichte ausgesetzt wurde, so verhinderten  $25 \text{ E/cm}^3$  das Grünwerden vollständig. In  $10 \text{ E/cm}^3$  wurde sie ganz schwach grün, während die unbehandelte, ans Licht gestellte farblose *E. gracilis* innerhalb von 10–14 Tagen prachtvoll grün geworden ist.

Sollten weitere Passagen der ursprünglich mit  $1000 \text{ E/cm}^3$  Streptomycin behandelten *E. gracilis* farblos bleiben, so wäre eine chlorophyllose Dauermodifikation entstanden, die am Lichte nicht mehr ergrünt. Was nun die drei Strigomonaden anbetrifft, so wuchsen sie auch bei Zusatz von  $2000 \text{ E/cm}^3$  ganz normal. Es war kein deutlicher Unterschied gegenüber den nichtbehandelten Kontrollen zu sehen. Die freilebende Ciliat *Glaucoma pirliformis* wurde dagegen nach Zugabe von  $100$ – $2000 \text{ E/cm}^3$  in ihrem Wachstum teilweise gehemmt, doch konnte nach Überimpfen in normale Nährböden kein Unterschied im Wachstum festgestellt werden.

**5. Ergebnisse mit Patulin.** Patulin zeichnet sich bekanntlich durch seine starke Giftigkeit gegenüber tierischen Zellen aus, so daß es trotz seines hohen antibiotischen Effektes zum parenteralen Gebrauch nicht geeignet ist. GÄUMANN, JAAG und BRAUN<sup>1</sup> stellten fest, daß Patulin die Bewegung der Chlamydomonaden innerhalb weniger Minuten gänzlich hindert ( $0,1 \text{ Mol}$  in 3 Min. 20 Sek.,  $0,01 \text{ Mol}$  in 30 Min. und  $0,001 \text{ Mol}$  in 150 Min.<sup>2</sup>).

Auch für die Protozoen erwies sich Patulin als ein sehr starkes Gift (Tab. II). Am empfindlichsten reagierte die Ciliat *Glaucoma*, die innerhalb von 24 Stunden regelmäßig durch Patulin in Verdünnung von  $1:500000$  getötet wurde. In einigen Versuchen mit über einem Monat alten *Glaucomakulturen* wirkten noch Verdünnungen von  $1:1000000$  und  $1:2000000$  tödlich. Stärkere Konzentrationen als  $1:5000$  töteten schon in wenigen Minuten, z.B. Patulin  $1:200$  innerhalb von 3 Min.,  $1:1000$  in etwa 10 Min.,  $1:2000$  in etwa 20 Min.,  $1:5000$  in 30 Min. *Polytoma* starb in Konzentrationen von  $1:200$  bereits nach 2 Min.,  $1:1000$  nach 8 Min.,  $1:2000$  nach 30 Min.,  $1:5000$  nach 55 Min. *Chilomonas* war in Konzentrationen von  $1:200$  sogleich, in  $1:1000$  nach 3 Min., in  $1:2000$  in 50 Min. und in  $1:5000$  in etwa 30 Min. tot. Am widerstandsfähigsten erwiesen sich die Strigomonaden. Sie starben in Konzentrationen von  $1:200$  nach

20–25 Min.,  $1:1000$  nach 60–80 Min.,  $1:2000$  nach 100 bis 200 Min. und  $1:5000$  erst nach etwa 18 Stunden.

In Wachstumsversuchen mit Patulin wurden *Polytoma*, *Chilomonas* und *Glaucoma* stark gehemmt. Schwächere Hemmung zeigten *Astasia* und *Chlorogonium*. Am schwächsten war die Wirkung auf Strigomonaden. *Strigomonas oncophelti* zeigte noch bei Konzentrationen von  $1:50000$  vereinzelte Teilungsrosetten und  $1:100000$  ein deutliches Wachstum, *S. culicidaris* wuchs noch ganz gut bei  $1:50000$ . Ebenso zeigten *Euglena gracilis* (grün und farblos) sowie *Polytomella* nach drei Wochen ein ziemlich gutes Wachstum in Konzentrationen von  $1:50000$ , dagegen hemmte solche von  $1:20000$  das Wachstum aller dieser Arten gänzlich. Morphologische Veränderungen konnten nicht beobachtet werden, insbesondere behielten die Chloroplasten ihr Chlorophyll.

O. JÍROVEC

Parasitologische Abteilung der Karls-Universität, Prag II, Vinčná 7, den 10. Juli 1948.

#### Summary

(1) Streptomycin, even in such high concentrations as  $10,000$ – $50,000 \text{ U/cc}$ , is not directly toxic for the species of Protozoa here investigated. Its inhibitory effect becomes manifest only in growth tests. (2) In growth tests *Leptospirae* are shown to be most sensitive then the leucocystozoans *Polytoma*, *Chilomonas*, and *Polytomella* and of the green flagellates *Chlorogonium elongatum* and *Chlamydomonas pseudogloë*. (3) *Euglenae* and *Astasiae* are merely retarded in their growth by higher concentrations of streptomycin but not completely inhibited. The green *Euglena gracilis* and *E. stellata* evidently lose chlorophyll continually as a consequence of the application of higher concentrations of streptomycin. (4) *Strigomonas* is insensitive to  $1,000$ – $2,000 \text{ U/cc}$ . (5) *Glaucoma pirliformis* is partly retarded in her growth by  $100$ – $1,000 \text{ U/cc}$ . (6) Protozoa inhibited by streptomycin retain, when transferred to a fresh growth by  $100$ – $1,000 \text{ U/cc}$ . (6) Protozoa inhibited by nutrient medium, in so far as they do not succumb with time, a slower rate of reproduction in comparison to untreated controls. (7) In contrast to penicillin and streptomycin, patulin revealed itself as a very strong poison for the protozoa investigated. The most sensitive was the ciliate *Glaucoma pirliformis* which was still killed after 24 hours by patulin in a concentration of  $1,500,000$ – $2,000,000$ . The growth of the Protozoa likewise was strongly inhibited. The most resistant proved to be *Strigomonas*, *Polytomella*, and *Euglenae*. Patulin thus belongs to the most poisonous substances for Protozoa that we know (e.g. Merfen, Merthiolat).

---

#### p-Aminobenzoësäure-Urethan-Interferenz bei menschlichen Leukämien

Die Möglichkeit einer p-Aminobenzoësäure(PABA)-Urethan-Interferenz ist nicht ganz neuen Datums. Nach den *in-vitro*-Versuchen von WEINSTEIN und McDONALD<sup>1</sup> ist die Antisulfonamidwirkung der PABA mit Urethan in geradem Verhältnis mit der Konzentration zu hemmen (1946).

Über die Wirkung der PABA bei Leukämien erschienen in diesem Jahre die ersten Mitteilungen. BICHEL<sup>2</sup> teilte auf Grund seiner 6 Fälle mit, daß die Leukozyten-

<sup>1</sup> E. GÄUMANN, O. JAAG und R. BRAUN, Exper. 3, 70 (1947).

<sup>2</sup> Wir hatten Patulin aus *Penicillium urticae* BAINIER von Prof. PLATTNER, ETH, Zürich, und Patulin aus *Penicillium patulum* von Dr. FRAGNER, Prag, zur Verfügung. Beiden Herren sprechen wir unseren besten Dank aus. Zwischen beiden Mustern war kein größerer Unterschied festzustellen.

<sup>1</sup> L. WEINSTEIN und A. McDONALD, J. Immunol. 54, 111 (1946).

<sup>2</sup> J. BICHEL, Nature 161, 353 (1948).

zahl (LZ) chronischer Leukämiker mittels einige Tage hindurch peroral verabreichter, kleinerer PABA-Dosen bedeutend gesteigert wird. Wie BICHEL uns später mitzuteilen die Liebenswürdigkeit hatte, steuerte er die Dosierung so, daß das PABA-Niveau des Blutserums ungefähr 10 mg % betrug. In seinen 4 lymphoiden und 2 myeloischen Fällen betrug die tägliche LZ-Steigerung 10000–100000<sup>1</sup>.

KELEMEN und TÉNYI<sup>2</sup> beobachteten nach einmaliger intravenöser Verabreichung von 5 g Natrium-p-Aminobenzoat (Na-PAB) bei myeloytären Leukämien mit Frösteln bzw. mit Schüttelfrost einhergehendes Fieber. Ihrer vorhergehenden Mitteilung zufolge war in 6 Fällen mit myeloytärer Leukämie die Reaktion positiv, während 2 aleukämische lymphozytäre und eine akute (paraleukoblastische) Form negative Ergebnisse zeigten, d. h. es bestand keine Temperaturerhöhung usw., und ebenfalls negativ war die Reaktion bei 6 nichtleukämischen Kontrollen.

Gegenstand unserer gegenwärtigen Untersuchungen war die Frage, ob a) das BICHEL-Phänomen und b) die oben von KELEMEN und TÉNYI beschriebene Fieberreaktion auch bei urethanbehandelten Leukämiekranken ausgelöst werden könne.

a) 4 Kranke mit chronischer Leukose (3 myeloytäre und 1 lymphozytäre) erhielten nach erfolgreicher Urethanbehandlung – ähnlich wie bei BICHEL – 4–5 Tage hindurch insgesamt 49–76 g PABA *per os*. Der PABA-Serumspiegel betrug am 2. und 3. Tag etwa 10 mg %. Die Leukozytenzahl stieg in keinem dieser Fälle, d. h. das Urethan verhinderte die Entstehung des BICHEL-Phänomens. In unserem fünften (lymphozytären) Fall bekam der Patient bis zur PABA-Verabreichung nur 16 g Urethan, was bedeutet, daß hier das Knochenmark (nach 4–8 Tagen) noch nicht unter Urethanwirkung stehen konnte. In diesem Fall kam es zu einer signifikanten Leukozytose. Durch diese Beobachtung wird unsere Vorstellung, daß nicht die Anwesenheit des Urethans, sondern die unter der bereits völlig entfalteten Urethanwirkung zustande gekommene Veränderung des leukopoetischen Systems das Entstehen des BICHEL-Phänomens verhindert.

b) In 4 unserer urethanbehandelten myeloytären Leukosen gaben wir während der vollständigen Remission 5 g Na-PAB intravenös. Das Blutserum-PABA-Niveau (Maximum) betrug etwa 20 mg %. Die von KELEMEN und TÉNYI beschriebene Temperaturerhöhung, Fieber, Frösteln bzw. Schüttelfrost blieben in diesen 4 Fällen aus, obwohl wir diese Symptome vor der Urethanbehandlung auch hier hervorrufen konnten. Nur im 5. Fall, wo die intravenöse Injektion inmitten der Behandlung verabreicht wurde, war das Fieber auszulösen. Wenngleich hier die Leukozytenzahl statt 250000 nur noch 35000 betrug, halten wir es für wichtig, zu erwähnen, daß trotz des auf Grund der Leukozytenzahl als gut anmutenden Urethaneffekts das qualitative weiße Blutkörperchenbild sich gleichzeitig nur wenig veränderte, d. h. die übliche ausgesprochene Rechtsverschiebung blieb in diesem Falle aus. Hiernach scheint das durch einmalige intravenöse Injektion von 5 g Na-PAB bei myeloischen Leukämikern verursachte Fieber an einem unter vollkom-

mener Urethanwirkung stehenden leukopoetischen System nicht auslösbar zu sein.

Die angeführten 10 Fälle, auf Grund derer wir die *in vivo*-Interferenz zwischen PABA und Urethan annahmen, berechtigen nicht zu endgültigen Schlüssen. Weitere Untersuchungen zur Klärung der Interferenzfrage sind – gleichzeitig mit der Erforschung des Wirkungsmechanismus des Urethans<sup>1</sup> und der PABA<sup>2</sup> – Gegenstand unserer noch laufenden Untersuchungen<sup>3</sup>.

Unseren späteren Beobachtungen zufolge ist die Interferenz nicht ausschließlich an Urethan gebunden. (Spätere Mitteilung.)

E. KELEMEN<sup>4</sup>, A. BENKÖ und M. TÉNYI

Innere und Diagnostische Klinik der Universität Szeged (Ungarn), den 20. Oktober 1948.

### Summary

Leukæmias in the phase of a fully developed urethane-effect fail to show the PABA-leukocytosis (described by BICHEL) as well as fails the phenomenon of PABA-fever, with shivering or chill, following the intravenous administration of a single dose of 5 g Na-PAB in leukæmic leukosises, which was reported by KELEMEN and TÉNYI.

Taking into consideration WEINSTEIN's and McDONALD's paper on *in vitro* interference of this compounds, the authors suggest the possibility of *in vivo* interference in leukæmic leukosises.

<sup>1</sup> E. KELEMEN, Sang 19, 50 (1948).

<sup>2</sup> E. KELEMEN und M. TÉNYI, i. c.

<sup>3</sup> Sowohl das Urethan als auch die PABA wurden uns von der Firma G. Richter AG. in Budapest freundlich zur Verfügung gestellt.

<sup>4</sup> Stipendiat des Lady Tata Memorial Trust.

### Zur Analyse der Blutdruckwirkung der natürlichen und dihydrierten Mutterkornalkaloide

Die Wirkung der Mutterkornalkaloide auf den Kreislauf ist recht komplexer Natur. Der experimentelle Nachweis ergab ausschließlich Blutdrucksteigerung durch die natürlichen und dihydrierten Mutterkornalkaloide am Blutdruck der dezerebrierten Katze. Dieser Befund war deshalb unerwartet, weil am Ganztier in Narkose die natürlichen Alkaloide bald blutdrucksteigernd (wie Ergotamin), bald senkend (wie Ergocrin) wirken, während alle dihydrierten Derivate in wirksamen Dosen ausschließlich zur Blutdrucksenkung führen<sup>1</sup>. Außerdem erwies sich am Menschen das Dihydroergotamin, in therapeutischen Dosen i. v. verabreicht, zwar mehrheitlich blutdrucksenkend, aber doch ab und zu blutdrucksteigernd, während die dihydrierten Derivate von Ergocrin, Ergocornin und Ergokryptin in therapeutischen Dosen nur Blutdrucksenkung auslösen. Dabei unterscheiden sich die dihydrierten Alkaloide von den natürlichen nur durch den Mehrgehalt von 2 H-Atomen, indem eine der 5 Doppelbindungen der Lysergsäure abgesättigt wird.

Durch weitere Analysen gelang es nun, das widersprechende Verhalten der natürlichen und dihydrierten Alkaloide am Ganztier und am dezerebrierten Tier aufzuklären, bzw. die Ursache für das gleichsinnige Verhalten der natürlichen und dihydrierten Alkaloide an der Spinalkatze aufzudecken. Werden nämlich bei der dezerebrierten Katze diese Alkaloide während einer in-

<sup>1</sup> ZARAFONETIS und Mitarbeiter<sup>3</sup> sowie MAY und WALLANCE-OVEN<sup>4</sup> verabfolgten PABA längere Zeit hindurch ebenfalls *per os* in großen Dosen, teils in Form ihres Natriumsalzes, und berichten, daß selbst bei 30–60 mg % erreichendem Serumniveau die Leukozytenzahl auf die normalen Werte herabgesetzt werden konnte. Diese Autoren erwähnen, daß bei myeloischen Leukämien die Wirkung eine bessere ist. Nach Absetzen der Behandlung beginnt die LZ prompt zu steigen.

<sup>2</sup> E. KELEMEN und M. TÉNYI, Nature, vor der Veröffentlichung.

<sup>3</sup> C. J. D. ZARAFONETIS u. Mitarb., Blood 3, 780 (1948).

<sup>4</sup> H. B. MAY und J. WALLANCE-OVEN, Lancet 2, 607 (1948).

<sup>1</sup> E. ROTHLIN, Bull. Schweiz. Akad. med. Wissensch. 2, (fasc. 4), 249 (1946/47).