

ersten Passage den Verlust des Chlorophylls zu erzielen, bei *E. stellata* sogar schon 25 E/cm³. (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 E/cm³ schon in der ersten Passage wieder schwach grünlich und in der zweiten ganz normal grün. Aus 100 E/cm³ sind die ersten zwei Passagen noch farblos und ergrünen in der vierten. Die zwölfte Passage von *Euglenastämmen*, die einen Monat in 500 E/cm³ wuchsen, ist noch immer farblos, ebenso die zehnte durch Einwirkung von 1000 E/cm³ (die Passagen werden immer ungefähr nach einem Monat überimpft). An den Stämmen von *E. gracilis* DUSI I und DUSI II konnte in orientierenden Versuchen durch 100 E/cm³ 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 E/cm³ das Grünwerden vollständig. In 10 E/cm³ 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 E/cm³ Streptomycin behandelten *E. gracilis* farblos bleiben, so wäre eine chlorophyllose Dauermodifikation entstanden, die am Lichte nicht mehr ergrünt. Was nun die drei Strigomonaden anbelangt, so wuchsen sie auch bei Zusatz von 2000 E/cm³ ganz normal. Es war kein deutlicher Unterschied gegenüber den nichtbehandelten Kontrollen zu sehen. Die freilebende Ciliate *Glaucoma piriiformis* wurde dagegen nach Zugabe von 100–2000 E/cm³ 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 BRAUN¹ stellten fest, daß Patulin die Bewegung der Chlamydomonaden innerhalb weniger Minuten gänzlich hindert (0,1 Mol in 3 Min. 20 Sek., 0,01 Mol in 30 Min. und 0,001 Mol in 150 Min.²).

Auch für die Protozoen erwies sich Patulin als ein sehr starkes Gift (Tab. II). Am empfindlichsten reagierte die Ciliate *Glaucoma*, die innerhalb von 24 Stunden regelmäßig durch Patulin in Verdünnung von 1:500 000 getötet wurde. In einigen Versuchen mit über einen Monat alten *Glaucomakulturen* wirkten noch Verdünnungen von 1:1 000 000 und 1:2 000 000 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 oncopelti* zeigte noch bei Konzentrationen von 1:50 000 vereinzelte Teilungsrosetten und 1:100 000 ein deutliches Wachstum, *S. culicidaris* wuchs noch ganz gut bei 1:50 000. Ebenso zeigten *Euglena gracilis* (grün und farblos) sowie *Polytomella* nach drei Wochen ein ziemlich gutes Wachstum in Konzentrationen von 1:50 000, dagegen hemmte solche von 1:20 000 das Wachstum aller dieser Arten gänzlich. Morphologische Veränderungen konnten nicht beobachtet werden, insbesondere behielten die Chloroplasten ihr Chlorophyll.

O. JIROVEC

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

Summary

(1) Streptomycin, even in such high concentrations as 10,000–50,000 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 leucoflagellates *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 U/cc. (5) *Glaucoma piriiformis* is partly retarded in her growth by 100–1,000 U/cc. (6) Protozoa inhibited by streptomycin retain, when transferred to a fresh growth by 100–1,000 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 piriiformis* 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-Aminobenzoesäure-Urethan-Interferenz bei menschlichen Leukämien

Die Möglichkeit einer p-Aminobenzoesäure(PABA)-Urethan-Interferenz ist nicht ganz neuen Datums. Nach den *in-vitro*-Versuchen von WEINSTEIN und McDONALD¹ 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. BICHEL² teilte auf Grund seiner 6 Fälle mit, daß die Leukozyten-

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

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

¹ L. WEINSTEIN und A. McDONALD, J. Immunol. 54, 111 (1946).

² 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 myeloiden Fällen betrug die tägliche LZ-Steigerung 10 000–100 000¹.

KELEMEN und TÉNYI² beobachteten nach einmaliger intravenöser Verabreichung von 5 g Natrium-p-Aminobenzoat (Na-PAB) bei myelozytären Leukämien mit Frösteln bzw. mit Schüttelfrost einhergehendes Fieber. Ihrer vorhergehenden Mitteilung zufolge war in 6 Fällen mit myelozytärer 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 myelozytäre 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 myelozytären 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 250 000 nur noch 35 000 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 myeloiden 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 Urethans¹ und der PABA² – Gegenstand unserer noch laufenden Untersuchungen³.

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

E. KELEMEN⁴, 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 Mc DONALD's paper on *in vitro* interference of this compounds, the authors suggest the possibility of *in vivo* interference in leukæmic leukosises.

¹ E. KELEMEN, Sang 19, 50 (1948).

² E. KELEMEN und M. TÉNYI, l. c.

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

⁴ 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 *Ergocristin*) wirken, während alle dihydrierten Derivate in wirksamen Dosen ausschließlich zur Blutdrucksenkung führen¹. 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 Ergocristin, 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-

¹ ZARAFONETIS und Mitarbeiter³ sowie MAY und WALLANCE-OVEN⁴ verfolgten 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 myeloiden Leukämien die Wirkung eine bessere ist. Nach Absetzen der Behandlung beginnt die LZ prompt zu steigen.

² E. KELEMEN und M. TÉNYI, Nature, vor der Veröffentlichung.

³ C. J. D. ZARAFONETIS u. Mitarb., Blood 3, 780 (1948).

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

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