

V. - *Conclusions.* 1° Les radiolésions apparaissent dans les cellules vaginales de la rate le 4<sup>e</sup> ou le 5<sup>e</sup> jour qui suit l'irradiation (plutôt le 5<sup>e</sup> ou le 6<sup>e</sup> jour dans la série protégée par le Becaptan) pour atteindre leur maximum de fréquence du 5<sup>e</sup> au 9<sup>e</sup> jour (dans la série avec Becaptan, il semble que ce maximum se situe du 6<sup>e</sup> au 10<sup>e</sup> jour et puisse se maintenir pendant plusieurs jours), et redescendre petit à petit aux valeurs normales.

2° L'effet radio-protecteur du Becaptan apparaît de façon indubitable. Le pourcentage de cellules lésées oscille entre 50 et 70% chez les animaux non protégés (une seule fois, il ne dépasse pas 45%), tandis qu'il se maintient entre 20 et 34% chez les animaux protégés par la cystéamine.

3° On sait que la radiosensibilité des cellules vaginales de la femme est fort variable d'un sujet à l'autre. Par contre, la constance des réponses cellulaires aux radiations que nous avons pu observer chez la rate est remarquable; elle est probablement en rapport avec la pureté de la race des animaux employés.

4° L'importante différence entre les témoins irradiés et les protégés plaide en faveur de l'existence d'un effet radioprotecteur direct de la cystéamine.

L. DARCIS<sup>1</sup>, P. HOTTERBEEEX  
et C. ONKELINX

*Laboratoire de Pathologie Chirurgicale Générale et Centre Anticancéreux de l'Université de Liège, le 25 janvier 1956.*

### Summary

The authors studied the lesions observed in the vaginal smears of the rat after a local irradiation.

They observed that an injection of cysteamine before the irradiation strongly diminishes the ratio of damaged cells.

<sup>1</sup> L. DARCIS, Aspirant du F. N. R. S.

### Untersuchungen über einen mikrobiologisch feststellbaren Serumfaktor nach Gelbsucht

In einer früheren Arbeit haben wir über die Beeinflussung der Keimung von Pilzsporen und Blütenstaubkörnern durch menschliches Serum von Gesunden und Malignompatienten berichtet<sup>1</sup>. In Tabelle I sind die Ergebnisse von weiteren Keimungsversuchen mit Serum gesunder Blutspender an Sporen von *Helminthosporium sativum* und *Alternaria tenuis* und an Blütenstaub aus kurz- und langgriffligen Blüten von *Primula obconica* zusammengestellt.

Aus Tabelle I ist zu ersehen, dass Serum von gesunden Spendern die Sporeneimung von *Helminthosporium sativum* nicht beeinflusst; bei *Alternaria tenuis* und *Primula obconica*, Langgriffel, tritt eine schwache Förderung, bei Blütenstaub von *Primula obconica*, Kurzgriffel, eine deutliche Hemmung auf.

Untersucht man Serum von Spendern, welche früher eine Gelbsucht durchgemacht haben, so stellt man fest,

Tabelle I

Beeinflussung der Spore- und Pollenkeimung durch Serum gesunder Blutspender

Organismus	n	V	±	s
<i>Helminthosporium sativum</i> . . .	252	100,4	±	10,5
<i>Alternaria tenuis</i> . . . . .	252	107,4	±	9,1
<i>Primula obconica</i> Kurzgriffel .	252	75,3	±	10,7
<i>Primula obconica</i> Langgriffel .	252	111,5	±	8,7

n = Anzahl der untersuchten Spender

$$V = 100 \cdot \frac{X_{\text{Serum}}}{X_{\text{Kontrolle}}}$$

$X_{\text{Serum}}$  = Keimrate bei Zusatz von Serum; bestimmt als arithmetisches Mittel aus einer Stichprobengruppe von  $5 \times 50$  Sporen oder Pollenkörnern.

$X_{\text{Kontrolle}}$  = Keimrate in der Kontrolle ohne Zusatz von Serum; bestimmt als arithmetisches Mittel aus einer Stichprobengruppe von  $10 \times 50$  Sporen oder Pollenkörnern.

s = Standardabweichung

dass in vielen Fällen die Verhältniszahlen V unter den entsprechenden Werten für gesunde Spender liegen.

In Tabelle II sind zur Illustration zwei Serien gleichzeitig untersuchter Blutproben einander gegenübergestellt; eine erste Gruppe umfasst Seren von 16 gesunden Spendern. Die Proben der zweiten Serie stammen von Personen, welche entweder an Gelbsucht erkrankt waren oder mit Gelbsuchtpatienten in Kontakt gestanden hatten.

Die Mittelwerte für Spender mit positiver Gelbsuchtanamnese liegen tiefer als die Durchschnitte in der Gruppe der Spender, die nie an Gelbsucht erkrankt waren. Nach dem Trennverfahren von R. A. FISHER<sup>2</sup> wurde für die beiden Gruppen A und B die folgende Trennformel berechnet:

$$Z = X_1 + 0,35 \cdot X_2 + 0,83 \cdot X_3 + 0,05 \cdot X_4$$

In dieser Formel bedeuten:

$X_1$  = Verhältniszahl für *Helminthosporium sativum*;

$X_2$  = Verhältniszahl für *Alternaria tenuis*;

$X_3$  = Verhältniszahl für *Primula obconica*, Kurzgriffel;

$X_4$  = Verhältniszahl für *Primula obconica*, Langgriffel\*.

\* In der untersuchten Serie keimte der Langgriffelpollen von *Primula obc.* sehr ungleichmäßig, was den niedrigen Koeffizienten von 0,05 erklärt. Obwohl der Langgriffelpollen deshalb wenig zur Trennung der beiden Gruppen beiträgt, wurde  $X_4$  zur Illustration des Verfahrens mit in die Trennformel einbezogen.

Für jede Blutprobe wurde nach dieser Formel der Wert von Z berechnet (siehe Tab. II). Der Mittelwert von Z für die Gruppe B (Gelbsuchtproben) liegt mit 188 Einheiten deutlich unter dem Durchschnitt Z = 214 der Gruppe A (gesunde Spender). Der Unterschied ist nach dem F-Test statistisch mit einer Wahrscheinlichkeit  $P < 0,001$  stark gesichert. Der berechnete Wert von F ist mit 6,67 grösser als die einem  $P = 0,001$  entsprechende Zahl 6,43. (Freiheitsgrade  $n_1 = 4$ ,  $n_2 = 25$ .)

<sup>2</sup> Vgl. A. LINDER, *Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Ärzte und Ingenieure*, 2. Aufl. (Birkhäuser, Basel 1951), S. 65.

<sup>1</sup> F. H. SCHWARZENBACH, *Oncologia* 8, 93 (1955).

Tabelle II. Beeinflussung der Sporen- und Pollenkeimung durch Serum von Spendern mit negativer und positiver Gelbsuchtanamnese

## A. Spender mit negativer Gelbsuchtanamnese

Nr.	Verhältniszahlen für					
	<i>Helminthosporium sativum</i>	<i>Alternaria tenuis</i>	<i>Primula obconica</i> Kurzgriffel	<i>Primula obconica</i> Langgriffel	Z	Reaktion
1	96	103	100	107	220	—
2	101	84	96	84	207	—
3	91	101	87	80	203	—
4	96	110	102	105	224	—
5	109	107	89	71	224	—
6	101	106	90	110	218	—
7	103	108	84	120	217	—
8	103	108	78	120	212	—
9	107	92	80	92	210	—
10	108	103	76	108	213	—
11	110	101	81	91	217	—
12	99	118	84	114	216	—
13	110	106	78	113	218	—
14	104	104	80	110	212	—
15	108	104	74	108	209	—
16	103	105	80	118	212	—
Mittelwerte	103	104	85	103	214	

## B. Spender mit positiver Gelbsuchtanamnese

Nr.	Verhältniszahlen für						
	Krankheitsjahr	<i>Helminthosporium sativum</i>	<i>Alternaria tenuis</i>	<i>Primula obconica</i> Kurzgriffel	<i>Primula obconica</i> Langgriffel	Z	Reaktion
17	1918	98	103	72	114	200	+
18	1918	102	112	66	104	202	+
19	1924	92	85	71	114	187	++
20	1931	93	108	76	114	201	+
21	1939	100	79	57	94	180	++
22	1940	97	83	64	86	183	++
23	1942	77	101	71	67	174	++
24	1943	84	93	53	74	164	++
25	1943	89	83	62	92	174	++
26	1943	86	84	69	94	177	++
27	1943	110	96	73	81	208	—
28	1945	68	102	93	115	187	++
29	1953	76	93	83	79	183	++
30	1955	96	109	95	103	217	—
Mittelwerte		91	95	72	95	188	

Reaktion — negativ, + schwach positiv, ++ eindeutig positiv V: siehe Tabelle I Z: Erklärung im Text.

Tabelle III. Häufigkeit positiver Gelbsuchtreaktion bei Spendern mit negativer und positiver Gelbsuchtanamnese

	n	p	%	Vertrauengrenzen bei einem P = 0,01	
Spender, die gemäss ihren eigenen Angaben nie an Gelbsucht erkrankt waren Spender, die an Gelbsucht erkrankt waren . . . . .	344	5	1,5	untere Grenze 0,4%	obere Grenze 3,8%
	50	36	72,0	54 % (abgerundet)	87 % (aufgerundet)

n = Anzahl der untersuchten Blutproben

p = Anzahl der positiv reagierenden Blutproben

% = Prozentsatz der positiv reagierenden Blutproben

Die Vertrauengrenzen wurden für ein P = 0,01 nach den bei A. LINDER<sup>3</sup> angegebenen Verfahren berechnet.<sup>3</sup> A. LINDER, Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Ärzte und Ingenieure, 2. Aufl. (Birkhäuser, Basel 1951), S. 118.

Wie Tabelle II zeigt, reagieren in Gruppe B die beiden Spender Nr. 27 und 30 negativ. Im ersten Fall (Nr. 27) fehlen genauere Angaben; im zweiten Fall (Nr. 30) handelt es sich um eine Spenderin, welche an einer leichten akutischen Hepatitis erkrankt war. Die Proben Nr. 17 ( $Z = 200$ ) dafür, Nr. 18 ( $Z = 202$ ) und Nr. 20 ( $Z = 201$ ) weisen eine nur schwach positive Reaktion auf. Alle drei Spender machten vor mehr als 20 Jahren eine Gelbsucht durch. Es wäre jedoch verfrüht, diese Beobachtung dahin zu verallgemeinern, dass weit zurückliegende Erkrankungen an Gelbsucht schwach positiv oder negativ reagieren. Weitere Untersuchungen haben ergeben, dass selbst Spender, die 1905 bzw. 1916 an Gelbsucht erkrankten, positiv reagierten.

Um festzustellen, wie häufig die unspezifische Keimungshemmung unter Spendern mit positiver oder negativer Gelbsuchtanamnese auftritt, wurden zwei weitere Versuchsreihen von 50 bzw. 344 Proben untersucht.

Die Versuche ergeben, dass positive Gelbsuchtreaktionen vorwiegend auf die Gruppe derjenigen Spender beschränkt sind, die früher an Gelbsucht erkrankt waren. Von den positiv reagierenden Spendern unter den Gesunden konnten 2 nachkontrolliert werden. Der erste Proband hatte eine Gelbsucht durchgemacht, ohne ärztliche Behandlung in Anspruch zu nehmen; der zweite war nie an Gelbsucht erkrankt.

*Tabelle IV.* Beeinflussung der Sporen- und Pollenkeimung durch Serum bei akuter *Hepatitis epidemica*

Organismus	n	V ± s	d
<i>Helminthosporium sativum</i> . .	6	93,8 ± 3,6	- 6,6
<i>Alternaria tenuis</i> . . . . .	6	92,5 ± 5,2	- 14,9
<i>Primula obconica</i> Kurzgriffel .	6	74,8 ± 5,3	- 0,5
<i>Primula obconica</i> Langgriffel .	6	92,9 ± 4,8	- 18,6

n, V, s siehe Tabelle I

d Differenz der Mittelwerte für gesunde und gelbsüchtige Spender

Tabelle IV zeigt, dass alle sechs untersuchten Fälle von akuter *Hepatitis epidemica* eindeutig positiv reagierten.

Die Keimungshemmung durch Serum von Gelbsucht-kranken wirkt sich vor allem auf den Langgriffelpollen von *Primula obconica* und auf die Sporen von *Alternaria tenuis* aus. Der Kurzgriffelpollen von *Primula obconica* wird am wenigsten gehemmt.

Bei anderen Krankheiten mit negativer Gelbsucht-anamnese tritt die Keimungshemmung nicht auf. Unter 102 Fällen bei 58 verschiedenen Krankheiten liess sich nur ein einziges Mal bei einem Diabetiker eine positive Gelbsuchtreaktion nachweisen. Bei Malignompatienten ist der Keimungstest gestört. In zwei Fällen von tödlich ausgegangener, posttransfusioneller Hepatitis konnte das Blut der in Frage kommenden Spender untersucht werden. In beiden Fällen wurde je ein positiver Reagenz mit negativer Gelbsuchtanamnese aufgefunden.

Die Versuche über diese mikrobiologische Serumreaktion werden am Zentrallaboratorium des Blutspendedienstes des Schweizerischen Roten Kreuzes in Bern fortgesetzt.

Die Arbeit wurde durch den Schweizerischen Nationalfonds für wissenschaftliche Forschung unterstützt.

F. H. SCHWARZENBACH

Zentrallaboratorium des Blutspendedienstes des Schweizerischen Roten Kreuzes, Bern, den 10. März 1956.

### Summary

The germination of spores and pollen grains is often inhibited by the serum of subjects who have once suffered from a jaundice. Experiments have been done with spores of *Helminthosporium sativum* and *Alternaria tenuis* and with pollen grains of short style and long style plants of *Primula obconica*. 36 samples of a series of 50 persons, who have suffered from a jaundice, showed the inhibition of germination. 5 samples with positive reaction have been found in a second series of 344 sera of subjects who have never suffered from a jaundice. We observed positive reaction with *Hepatitis epidemica acuta* (6 samples); all other kind of diseases so far tested did not show any similar reaction.

### Effect of Vitamins on the Acute Toxicity of Hydrazine Derivatives\*

Although iso-nicotinic acid hydrazide (INH) is much used in the chemotherapy of tuberculosis, it is recognized that it has a central stimulating effect and in higher dosages produces convulsions<sup>1</sup>. Death due to INH-therapy in epileptics have been reported<sup>2</sup>. To some extent the central stimulation of INH could be controlled by barbiturates<sup>3</sup> and also by pyridoxin<sup>4</sup>. Although pyridoxin does not diminish the antitubercular activity of INH<sup>5</sup>, it gives protection against the peripheral neuritis caused by the drug under chronic administration<sup>6</sup>.

In view of the success of INH in the chemotherapy of tuberculosis, other hydrazine-derivatives have been prepared and examined for antitubercular activity. Among these, recently, cyanacetic acid hydrazide (CAH) has come into clinical use<sup>7</sup>.

Since pyridoxin influences the toxicity of INH, the effects of this and other vitamins of the B-group on the activity of some hydrazine compounds were investigated.

INH, CAH, phenylhydrazine-HCl and hydrazine-HCl, dissolved in water, were given intraperitoneally to guinea pigs at the dosages indicated. The vitamins were injected simultaneously by the same route. The animals were then observed for a period of 20 h for signs of toxicity. The results are presented in the Figure and Tables I and II.

From the results it may be seen that, among the vitamins tested, only pyridoxin possessed significant activity over the acute toxicity of INH and CAH in

\* Grateful acknowledgements are made to Hoffmann-La Roche Ltd., Basle, for gifts of INH (Rimifon) and vitamins, and to Laboratoires OM, Geneva, for CAH (Reazide).

<sup>1</sup> W. M. BENSON, P. L. STEFKO, and M. D. ROE, Amer. Rev. Tuberc. 65, 376 (1952).

<sup>2</sup> K. J. FETTERHOFF, C. X. HOLMES, and G. E. MARTIN, Amer. Rev. Tuberc. 66, 501 (1952).

<sup>3</sup> S. Y. P'AN, L. MARKAROGLU, and J. REILLY, Amer. Rev. Tuberc. 66, 100 (1952).

<sup>4</sup> R. H. REILLY, K. F. KILLAM, E. H. JENNEY, W. H. MARSHALL, T. TAUSIG, N. S. APTER, and C. C. PFEIFFER, J. Amer. med. Assoc. 152, 1317 (1953). - B. FUST, Bericht über das 2. Rimifon-Kolloquium in Oestrich (Deutschland), 18. April 1953.

<sup>5</sup> E. GRUNBERG and W. BLENCOWE, Amer. Rev. Tuberc. 71, 898 (1955).

<sup>6</sup> J. P. BIEHL and H. J. NIMITZ, Amer. Rev. Tuberc. 70, 430 (1954). - Editorial, Brit. med. J. 1955, 1203. - G. ZBINDEN and A. STUDER, Schweiz. Z. Path. Bakter. 18, 1198 (1955).

<sup>7</sup> H. SCHEU, Schweiz. Z. Tuberk. 11, 77 (1954).