

D274 W 103

BIBLIOTHEEK  
2 DEC 1958  
ORGANISATIE T. N. O.  
GRAVENHAGE

# Behandeling van de stralingsziekte door middel van beenmergtransplantatie

DOOR DR. D. W. VAN BEKKUM

Bij vele zoogdieren blijkt de sterfte na een totale bestraling (dat is van het gehele lichaam) met röntgen- of  $\gamma$ -stralen tot een dosis van ongeveer 1000 r, een streeks gevolg te zijn van de beschadiging van de bloedbereidende organen. De stralingsziekte die na dergelijke doses — in het letale<sup>a</sup> en een deel van het supraletale gebied — ontstaat, wordt daarom aangeduid als het beenmergsyndroom, ter onderscheiding van andere vormen van de stralingsziekte, nl. het darmsyndroom en een syndroom dat berust op beschadiging van het centrale zenuwstelsel (resp. na 1000-10.000 r en na meer dan 10.000 r). Deze verhoudingen zijn het best bekend bij de muis (fig. 1). Bij sommige andere diersoorten, bv. de rat, ontstaat reeds in het letale dosisgebied een darmsyndroom met dodelijke afloop.

### Samenvatting:

De therapeutische werking van milt- en beenmergcellen na een totale bestraling berust op een implantatie en proliferatie van de donorcellen, welke het vernietigde beenmerg van de gastheer vervangen. In bepaalde gevallen bleek transplantatie van homolog en heteroloog beenmerg mogelijk. Overzicht van de methode waarmee cellen van de gastheer en de donor kunnen worden geïdentificeerd. Bespreking van de mogelijkheden, alsmede van de complicaties, verbonden aan beenmergtransplantatie.

die de oorzaak zijn van sepsis, hemorrhagische diathese en anemie. In dodelijk verlopende gevallen blijven de dieren nog 1 tot 6 weken in leven, afhankelijk van de stralingsdosis en de diersoort.

De sleutelpositie van het hematopoëtische systeem bij deze vorm van stralingsziekte is pas duidelijk gebleken uit de resultaten van JACOBSON e.a. (1949, 1951). Deze onderzoekers ontdekten, dat afscherming van de milt tijdens de bestraling bij muizen de sterfte aanzienlijk verminderde, evenals implantatie van isologe<sup>b</sup> milt van normale muizen na de bestraling. Later bleek het eveneens mogelijk, een hoog percentage genezingen te bewerkstelligen door intraperitoneaal of intraveneus suspensies van miltcellen of van beenmergcellen toe te dienen (JACOBSON 1952; LORENZ e.a. 1951). In de daarop volgende jaren werd het onderzoek zowel door de groepen van LORENZ en JACOBSON als door anderen aanzienlijk uitgebreid met verschillende combinaties van ontvangers en donors; behalve van milt en beenmerg werd ook weefsel van andere bloedbereidende organen op therapeutische werking onderzocht. In lang niet alle gevallen verkreeg men even fraaie resultaten als JACOBSON en LORENZ; sommige onderzoekers konden in het geheel geen therapeutische werking vaststellen. In tabel I is een overzicht gegeven van de tot einde 1955 gepubliceerde proeven met beenmergsuspensies.

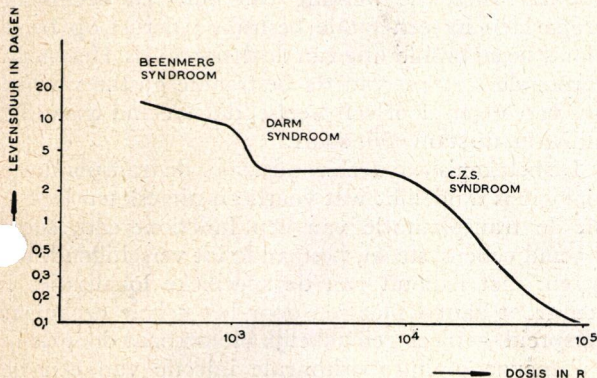


Fig. 1. Schematische voorstelling van het verband tussen de stralingsdosis en de levensduur na de bestraling bij muizen.

Het beenmergsyndroom wordt gekenmerkt door destructieve veranderingen in de bloedvormende weefsels en daarmee gepaard gaande pancytopenie,

Uit het Medisch Biologisch Laboratorium der Rijksverdedigingsorganisatie T.N.O., te Rijswijk (Z.H.).

<sup>a</sup>Letaal dosisgebied: gebied van de kleinste dosis die sterfte veroorzaakt, tot aan LD<sub>100</sub>. Supraletaal: doses die groter zijn dan LD<sub>100</sub>.

<sup>b</sup>Isoloog: van dezelfde ingeteelde stam.

Homoloog: van een andere ingeteelde stam.

Heteroloog: van een andere diersoort.



TABEL I. SAMENSTELLING VAN DE TOT EINDE 1955 GEPUBLICEERDE RESULTATEN VAN BEENMERG-THERAPIE BIJ BESTRAALDE PROEFDIJEREN.

Ontvanger	Donor	Therapeutisch effect	Auteurs
Muis	Isoloog	Aanwezig	CONGDON, UPHOFF en LORENZ 1952 JACOBSON, MARKS en GASTON 1955
Muis	Homologe muis	Aanwezig	LORENZ, CONGDON en UPHOFF 1952
Muis	Rat	Aanwezig	CONGDON en LORENZ 1954
Muis	Cavia	Aanwezig	LORENZ, CONGDON en UPHOFF 1952
Muis	Rat	Afwezig	HOCHSTETLER e.a. 1954
Muis	Hond	Afwezig	CONGDON en LORENZ 1954
Muis	Konijn	Afwezig	
Muis	Cavia	Afwezig	BARNES en LOUITIT 1954
Muis	Konijn	Afwezig	
Rat	Isoloog	Aanwezig	FISHLER e.a. 1954
Rat (niet ingeteelde stam)	Isoloog	Aanwezig	CHAMBERLAIN 1952
Konijn	Konijn	Aanwezig	HILFINGER e.a. 1953
Cavia	Isoloog	Aanwezig	CONGDON, UPHOFF en LORENZ 1952
Cavia	Cavia	Aanwezig	BARNES en LOUITIT 1954
Cavia	Konijn	Afwezig	CONGDON en LORENZ 1954
Hond	Hond	Onduidelijk	REKERS e.a. 1950
Hamster	Hamster	Aanwezig	SMITH e.a. 1955

In dezelfde periode vonden BRECHER en CRONKITE (1951) bij ratten, dat na een totale bestraling met een dodelijke dosis een parabiontische vereniging met een onbestraalde rat het leven van de bestraalde partner kan redden. De verklaring voor de therapeutische invloed van een na de bestraling bestaande parabiose werd gezocht in een factor die via het gemeenschappelijke vaatstelsel werd aangevoerd.

Aanvankelijk veronderstelde JACOBSON, dat de muizemilt (evenals andere bloedvormende weefsels) een factor bevat die de beschadigde bloedbereidende weefsels tot versnelde regeneratie aanzet, dan wel de differentiatie van primitieve stamcellen in de richting van de hematopoëse bevordert. De aard van deze factor was niet bekend, doch het leek waarschijnlijk, dat het een humorale factor was. De mogelijkheid van proliferatie van de ingespoten cellen werd eveneens onderkend, doch om verschillende redenen veel minder aanvaardbaar geacht. Het was aannemelijk, dat ook de gunstige werking van beenmerginjecties en parabiose op toediening van deze humorale factor berustte, aangezien in deze gevallen een overeenkomstig versnelde regeneratie van de hematopoëse was geconstateerd (LORENZ e.a. 1952; BRECHER en CRONKITE 1951).

Voor de gunstige resultaten die door de groep van LORENZ met homologe en heterologe weefsels waren verkregen, en de beweringen van COLE en medewerkers, dat celvrije beenmerg- en miltpreparaten therapeutisch werkzaam waren, vormden gedurende enkele jaren een krachtige steun voor de hypothese van de humorale factor.

Niettemin groeide na 1954 in enkele laboratoria twijfel aan de juistheid van deze opvatting. De hierdoor gestimuleerde onderzoeken leidden begin 1956 tot de opheldering van het werkingsmechanisme van de beenmergtherapie, die bleek te berusten op trans-

TABEL II. OVERZICHT VAN DE METHODEN TER ONDERSCHIEDING VAN GASTHEER- EN DONORCELLEN.

Weefsel- of cellype	Gastheer-donor-combinatie	Methode	Auteurs
Hematopoëtische cellen	Muis-muis	Identificatie van de chromosomen	FORD e.a. 1956
Beenmerg	Muis-muis	Kruistransplantatie	Vos e.a. 1956a
Erythrocyten	Muis-rat		
Erythrocyten	Rat-rat	Agglutinatie	LINDSLEY e.a. 1955
	Muis-rat	Agglutinatie	Vos e.a. 1956a;
			MAKINODAN 1956
Granulocyten	Muis-rat	Alkalische-fosfatase-reactie	NOWELL e.a. 1956;
			Vos e.a. 1956a
Granulocyten	Konijn ♂-konijn ♀	Geslachtschromatine	PORTER 1957
Trombocyten	Muis-rat	Agglutinatie	SMITH e.a. 1957
Thymocyten	Muis-rat	Agglutinatie	URSO e.a. 1957
Lymfeklierzellen	Muis-rat	Cytotoxische werking van specifiek antiserum	BROCADES ZAALEN VAN BERG en VAN BEKKUM 1958

plantatie van levende, hematopoëtische cellen, gevolgd door een proliferatie die tot een vervanging van het hematopoëtische systeem van de gastheer door nakomelingen van de donorcellen leidt (FORD e.a. 1956; NOWELL e.a. 1956; Vos e.a. 1956).

Het bewijs hiervoor werd geleverd met behulp van methoden waarmee het mogelijk is, de cellen van gastheer- en donor-oorsprong van elkaar te onderscheiden (zie tabel II). De dieren die op deze wijze in het bezit van een vreemd hematopoëtisch apparaat zijn gekomen, worden stralingschimeren<sup>c</sup> genoemd. Een uitvoerig overzicht van deze ontwikkelingen werd reeds eerder gegeven (Vos en VAN BEKKUM 1956).

Daarna zijn meer mededelingen verschenen, die een bevestiging en uitbreiding van deze bewijsvoering behelsden. Thans is onomstotelijk komen vast te staan, dat de genezende werking van milt- en beenmergpreparaten na een totale bestraling berust op transplantatie en proliferatie van de donorcellen. Het bloedvormende systeem van de bestraalde gastheer wordt dus vervangen door een weefsel dat vreemd is aan het individu, de stam of de soort.

De betekenis van deze vondst voor de transplantatiebiologie is duidelijk: wat voorheen uitgesloten leek — nl. de transplantatie van een functionerend, soot vreemd cellensysteem, bestaande uit verschillende typen, met behoud van de specifieke lokalisaties in een groot aantal plaatsen door het gehele organisme verspreid — bleek gemakkelijk uitvoerbaar door de intraveneuze of intraperitoneale injectie van een betrekkelijk gering aantal stamcellen. Thans is het ook bekend, dat het getransplanteerde hematopoëtische weefsel in bepaalde gevallen gedurende het verdere leven intact en functionerend blijft.

Met behulp van de in tabel II genoemde methoden

<sup>c</sup>Chimaera: monster uit de mythologie, met het lichaam van een geit, de kop van een leeuw en de staart van een slang. De term stralingschimera zou eigenlijk slechts mogen worden gebruikt voor een bestraald dier met een soortvreemd beenmerg. Om ingewikkelde omschrijvingen te vermijden, wordt het produkt van een homologe beenmergtransplantatie wel aangeduid als een homologe stralingschimera.



heeft men bij de heterologe stralingschimeren (muizen met rattebeenmerg) geconstateerd, dat de erythrocyten, de granulocyten, de bloedplaatjes en de thymocyten na verloop van tijd geheel of ten dele worden vervangen door de overeenkomstige celtypen van ratte-oorsprong. Er is alle reden om aan te nemen, dat na transplantatie van homologe beenmerg een overeenkomstige vervanging plaatsvindt. Tot op heden ontbreken echter geschikte methoden voor een kwantitatieve studie van dit proces. (Inmiddels gelukte het in ons laboratorium, de hemoglobine van onze beide muizestammen door middel van agar-elektroforese te onderscheiden. De verkregen resultaten bevestigen de bovengenoemde veronderstelling volledig).

Er zijn technieken om ratte- en muizegranulocyten en -erythrocyten in zeer kleine hoeveelheden bloed te onderscheiden, zodat er herhaalde bepalingen bij hetzelfde dier kunnen worden gedaan. Bovendien zijn de resultaten kwantitatief, zodat bij deze heterologe chimere op ieder gewenst ogenblik de relatieve samenstelling van de erytropoëtische en myelopoëtische systemen kan worden beoordeeld.

Uit de resultaten van de verschillende bovengenoemde auteurs is gebleken, dat reeds binnen enkele dagen na de transplantatie van het vreemde beenmerg een proliferatie van nakomelingen van de donorcellen begint. In de meeste gevallen worden, voorzover thans bekend, de myelopoëtische, de erytropoëtische en de trombocytopoëtische systemen vervangen, hetgeen gemiddeld na resp. 10, 60 en 20 dagen voltooid is. Minder zekerheid bestaat er omtrent de lymfoïde cellen. FORD e.a. (1956) vonden in lymfeklier en thymus voornamelijk chromosomenconfiguraties van het donortype, doch het staat niet vast, dat al deze cellen tot de lymfoïde reeks behoorden.

MERWIN en CONGDON (1956) toonden in milt, lymfeklier en thymus van homologe stralingschimeren (muizen) het voorkomen van donorspecifieke antigenen aan. Bij muizen die na de bestraling met rattebeenmerg waren behandeld, onderzochten URSO e.a. (1957) de agglutinatie van thymuscellensuspensies met soort-specifieke antisera. Hoewel de regeneratie reeds op de 7e dag begon, werden pas na de 17e dag positieve agglutinatiereacties met anti-ratteserum verkregen. Na de 25e dag (tot de 45e dag) werden uitsluitend rattethymocyten aangetroffen.

BROCADES ZAALBERG e.a. (1958) vonden met behulp van een serologische methode eveneens aanwijzingen voor de vervanging van het lymfoïde systeem door donorcellen in heterologe (muizen met rattebeenmerg) stralingschimeren.

Hoewel de identificatietechnieken nog te wensen overlaten en er nog geen betrouwbare routinemethode beschikbaar is voor de identificatie van lymfocyten, wijzen alle tot nu toe verkregen resultaten erop, dat het lymfoïde systeem van de bestraalde dieren wordt herbevolkt door donorcellen.

Hiermede geheel in overeenstemming zijn de bevindingen van WEYZEN en VOS (1957) die in het serum van heterologe stralingschimeren (bestraalde muis met

rattebeenmerg) een ratte-eiwit aantoonde, dat tijdens elektroforese met dezelfde snelheid beweegt als de  $\gamma$ -globulinefractie. Deze resultaten werden volledig bevestigd door GRABAR en medewerkers (1957). Hiermede is nog niet bewezen, maar wel waarschijnlijk gemaakt, dat het getransplanteerde beenmerg in staat is tot produktie van antistoffen.

Aangezien de gastheerweefsels antigeen zijn ten opzichte van het getransplanteerde lymfoïde systeem, rijst de vraag, of er een antistofproduktie tegen de gastheer plaatsvindt. Met deze mogelijkheid wordt reeds enige tijd ernstig rekening gehouden, o.a. omdat ze de verklaring zou kunnen vormen voor de zg. secundaire ziekte die gedurende de 2e en 3e maand na de homologe en heterologe beenmergtransplantatie ontstaat en met grote sterfte gepaard gaat. De ziekte wordt gekenmerkt door excretie van natte faeces („diarree”), huidafwijkingen (atrofische dermatitis en haaruitval, stoornissen in de haargroei) en groot gewichtsverlies (fig. 2). Bij de ziekte worden bepaalde kenmerkende orgaanafwijkingen gevonden (o.a. colitis), en vele dieren blijken aan bacteriële infecties te lijden. Dit ziektebeeld is niet eerder bij muizen beschreven, en vormt een ernstige complicatie van de beenmergtransplantatie<sup>d</sup>.



Fig. 2. Een typisch geval van secundaire ziekte: CBA-muis, 127 dagen na bestraling en transplantatie van rattebeenmerg.

Inmiddels zijn er waarnemingen gedaan, die erop wijzen, dat de immunologische activiteit van eventueel overgebleven lymfoïd weefsel van de gastheer zeer gering blijft, of ontbreekt zolang het vreemde beenmerg geen tekenen van regressie toont. Bij een juiste keuze van de stralingsdosis en van andere proefomstandigheden blijft het vreemde beenmerg bij de meerderheid van de dieren die de secundaire ziekte overleven, gedurende het verdere leven volledig actief. In een aantal gevallen werd meestal reeds binnen enkele maanden na de transplantatie een geleidelijke afstoting van het vreemde beenmerg waargenomen, dat op zijn beurt door cellen van de gastheer werd vervangen.

De buitengewoon geringe activiteit van het immu-

<sup>d</sup>In de volgende artikelen zal uitvoeriger worden ingegaan op de factoren die het ontstaan van deze complicatie bepalen.



nologische afweersysteem van de gastheer bleek o.a. uit de resultaten van BROCADES ZAALBERG en medewerkers (1957), die dit probleem bestudeerden met behulp van huidtransplantaties. De huid is een bijzonder gevoelige indicator voor het aantonen van immunoreacties; voorheen werd een permanente ingroei van heterologe huid niet voor mogelijk gehouden. Bij een zeer groot percentage van de muizen met rattebeenmerg is het echter gelukt, stukjes rattebuis te transplanteren (fig. 3), die gedurende de gehele observatieperiode (tot heden maximaal 329 dagen) geen enkel teken van degeneratie of afstoting te zien gaven.



Fig. 3. Rattebuistransplantaat bij een  $F_1$ -(CBA x C57BL)-muis. De toestand op de 95e dag na de bestraling en de transplantatie van rattebeenmerg. Het stukje rattebuis werd vier dagen na de bestraling getransplanteerd. (De operatie werd door O. BROCADES ZAALBERG verricht).

In de gevallen waarin vroeg of laat het huidtransplantaat werd afgestoten, bleek meestal, dat het muisbeenmerg was teruggekomen en de rattecellen waren verdwenen. Ook dit steunt de opvatting, dat de immunologische afweer bij de stralingschimeren door cellen van donor-oorsprong is overgenomen. Deze waarnemingen hebben nieuwe wegen van onderzoek geopend voor het nog steeds actuele probleem van de homologe orgaantransplantatie.

De zojuist beschreven toestand van tolerantie tegenover weefsels van dezelfde antigene samenstelling als die van de beenmergdonor kan men natuurlijk ook verklaren door aan te nemen, dat het lymfoïde systeem van de gastheer niet geheel is uitgeschakeld, doch alleen niet meer reageert op de antigenen van de beenmergdonor, dus daarvoor „blind” is. Deze verklaring biedt aanknopingspunten met de zg. „verkregen tolerantie” voor homologe huidtransplantaten die MEDAWAR e.a. bij muizen verwekten, door deze tijdens de embryonale fase in te spuiten met weefsel van de toekomstige homologe huiddonor (BILLINGHAM e.a. 1956). Op het ogenblik is de ontstaanswijze van deze verkregen tolerantie echter evenmin geheel duidelijk.

Gezien de principiële mogelijkheden van orgaan-

transplantatie na beenmergtherapie is het van veel belang, na te gaan in hoeverre de totale bestraling een absolute voorwaarde voor beenmergtransplantatie vormt. Het is bv. nog niet bekend, of het noodzakelijk is, het gehele lichaam te bestralen dan wel of grotere of kleinere organen of lichaamsdelen gespaard kunnen worden. Uiteraard is het gewenst, in plaats van de totale bestraling, andere en minder schadelijke methoden uit te werken om de gastheer in een geschikte toestand te brengen.

In het voorgaande werden reeds verscheidene bezwaren en complicaties van de homologe (en heterologe) beenmergtransplantatie genoemd. Vele ervan vormen op dit ogenblik nog een ernstige belemmering voor de toepassing van beenmergtransplantatie bij de mens. Bij de behandeling van patiënten die aan een zo hoge stralingsdosis zijn blootgesteld, dat er gevaar bestaat voor een dodelijk verloop van de stralingsziekte, gelden deze bezwaren in veel mindere mate, aangezien er geen enkel ander werkelijk doeltreffend middel ter beschikking staat.

Op verschillende plaatsen werkt men intensief aan de perfectionering van methoden voor het verkrijgen en bewaren van grote hoeveelheden levende beenmergcellen afkomstig van menselijke donors. De nog steeds aanhoudende dreiging van een atoomoorlog, alsmede de verdere uitbreiding van de atoomindustrie vormen hiervoor een krachtige stimulans.

Geheel afgezien van de praktische toepassingen biedt beenmergtransplantatie vele nieuwe mogelijkheden voor onderzoek, vooral op het gebied van de immunologie en de hematologie. Er zijn reeds nieuwe technieken uitgewerkt, waarmee het vermogen van bepaalde celtypen om antistoffen te produceren kan worden bepaald (COHEN e.a. 1957) en er werd een beter inzicht verkregen in het aandeel van de lymfoïde organen in de vorming van serumeiwitten (WEYZEN en Vos 1956).

Door middel van serietransplantatie van beenmerg in homologe gastheren wordt het mogelijk, adaptatie- en verouderingsprocessen bij normale cellen in vivo te bestuderen.

Uit deze opsomming, hoewel verre van volledig, blijkt voldoende, welk een verstrekkende betekenis door LORENZ en JACOBSON aangevangen onderzoekingen hebben gehad.

#### Summary:

*Bone marrow transplantation in the treatment of radiation sickness.* — The therapeutic action of spleen and bone marrow cells in irradiated animals is attributable to implantation and proliferation of the donor cells, which repopulate the haematopoietic tissues of the irradiated host. Under certain conditions transplantation of homologous and heterologous bone marrow has been achieved. The methods used to identify host and donor cells are reviewed. Various applications of bone marrow transplantation as well as the complications observed are discussed.

#### Literatuur:

BARNES, D. W. H. en J. F. LOUTIT (1954) *Nucleonics* 12/5, 68.



- BILLINGHAM, R. E., L. BRENT en P. B. MEDAWAR (1956) *Phil. Trans. B.* **239**, 357.
- BRECHER, G. en E. P. CRONKITE (1951) *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **77**, 292.
- BROCADES ZAALBERG, O., O. VOS en D. W. VAN BEKKUM (1957) *Nature (Lond.)* **180**, 238.
- CHAMBERLAIN, R. H. (1952) *Radiology* **58**, 863.
- COHEN, J. A., O. VOS en D. W. VAN BEKKUM (1957) in *Advances in Radiobiology*, bl. 134. Oliver & Boyd, Londen.
- COLE, L. J. en M. E. ELLIS (1955) *Radiobiology Symposium Liège 1954*, bl. 141. Butterworth, Londen.
- CONGDON, C. C., D. UPHOFF en E. LORENZ (1952) *J. nat. Cancer Inst.* **13**, 73.
- CONGDON, C. C. en E. LORENZ (1954) *Amer. J. Physiol.* **176**, 297.
- FISHLER, M. C., L. J. COLE, V. P. BOND en W. L. MILNE (1954) *Amer. J. Physiol.* **177**, 236.
- FORD, C. E., J. L. HAMERTON, D. W. H. BARNES en J. F. LOUTIT (1956) *Nature (Lond.)* **177**, 432.
- GRABAR, P., J. COURCON, P. L. T. ILBERG, J. F. LOUTIT en J. P. MERRILL (1957) *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **245**, 950.
- HILFINGER JR., M. F., J. H. FERGUSON en P. A. RIEMENSCHNEIDER (1953) *J. Lab. clin. Med.* **42**, 581.
- HOCHSTETLER, S. H., W. FARAGHAN, M. B. BROWN, C. S. NAGAREDA en H. S. KAPLAN (1954) *Radiat. Res.* **1**, 499.
- JACOBSON, L. O. (1952) *Cancer Res.* **12**, 315.
- JACOBSON, L. O., E. K. MARKS en E. O. GASTON (1955) *Radiobiology Symposium Liège 1954*, bl. 122. Butterworth, Londen.
- JACOBSON, L. O., E. K. MARKS, M. J. ROBSON, E. O. GASTON en R. E. ZIRKLE (1949) *J. Lab. clin. Med.* **34**, 1538.
- JACOBSON, L. O., E. L. SIMMONS, E. K. MARKS en J. H. ELDREDGE (1951) *Science* **113**, 510.
- LINDSLEY, D. L., T. T. ODELL en F. G. TAUSCHE (1955) *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **90**, 512.
- LORENZ, C., C. C. CONGDON en D. UPHOFF (1952) *Radiology* **58**, 863.
- LORENZ, E., D. UPHOFF, T. R. REID en E. SHELTON (1951) *J. nat. Cancer Inst.* **12**, 197.
- MAKINODAN, T. (1956) *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **92**, 174.
- MERWIN, R. M. en C. C. CONGDON (1956) *Fed. Proc.* **15**, 129.
- NOWELL, P. C., L. J. COLE, J. G. HABERMEYER en P. L. ROAN (1956) *Cancer Res.* **16**, 258.
- PORTER, K. A. (1957) *Brit. J. exp. Path.* **38**, 401.
- REKERS, P. E., M. P. COULTER en S. L. WARREN (1950) *Arch. Surg. (Chicago)* **60**, 635.
- SMITH, L. H., T. MAKINODAN en C. C. CONGDON (1957) *Cancer Res.* **17**, 367.
- SMITH, W. W., R. S. MARSTON, L. GONSHERY, I. M. ALDERMAN en H. J. RUTH (1955) *Amer. J. Physiol.* **183**, 98.
- URSO, I. S., N. GENGOZIAN en C. C. CONGDON (1957) *Radiat. Res.* **7**, 457.
- VOS, O. en D. W. VAN BEKKUM (1956) *Ned. T. Geneesk.* **100**, 3788.
- VOS, O., J. A. G. DAVIDS, W. W. H. WEYZEN en D. W. VAN BEKKUM (1956a) *Acta physiol. pharmacol. neerl.* **4**, 482.
- WEYZEN, W. W. H. en O. VOS (1957) *Nature (Lond)* **180**, 288.

Maart 1958