

gesucht, daß das Ereignis während einer Beobachtungszeit T wenigstens einmal mindestens t Sekunden lang ausbleibt, daß also das längste ereignisfreie Zeitintervall zwischen T_0 und $T_0 + T$ mindestens die Länge t besitzt. Das genaue Resultat ist:

$$\begin{aligned} w = & (1 + \kappa(T-t)) e^{-\kappa t} \\ & - \kappa(T-2t) \left(1 + \frac{\kappa(T-2t)}{2} \right) e^{-2\kappa t} \\ & + \frac{\kappa^2}{2!} (T-3t)^2 \left(1 + \frac{\kappa(T-3t)}{3} \right) e^{-3\kappa t} - \dots, \end{aligned}$$

wobei nur die Glieder zu nehmen sind, für welche $T \geq nt$ ist ($n = 1, 2, 3, \dots$).

Ist T groß gegenüber t , so gilt mit $\eta = \kappa t e^{-\kappa t}$ und $x = \kappa T e^{-\kappa t}$ in hoher Annäherung:

$$w = 1 - (\varphi - e^{-\kappa t} \psi) e^{-\kappa t},$$

wobei

$$\begin{aligned} \varphi = & 1 - \eta(x-1) + \frac{\eta^2}{2!} (x^2 - 5x + 4) - \\ & - \frac{\eta^3}{3!} (x^3 - 12x^2 + 37x - 27) + \dots, \\ \psi = & 1 - \eta(x-2) + \frac{\eta^2}{2!} (x^2 - 7x + 9) - \\ & - \frac{\eta^3}{3!} (x^3 - 15x^2 + 61x - 64) + \dots \end{aligned}$$

ist.

Für kleine Werte von ηx erhält man die Näherungsformel:

$$w = 1 - e^{-\kappa T} e^{-\kappa t}.$$

Ist z. B. $t = 5\text{ sec}$, $T = 3600\text{ sec}$, so wird bei $\kappa = 1$ $w = 1 - \frac{1}{70\,000\,000\,000}$, während sich für $\kappa = 2$ und $\kappa = 3$ die Werte $w = 0,279$ und $w = 0,0033$ ergeben. Größere Pausen zufälliger Natur sind an sich seltene Erscheinungen, die aber bei längerer Beobachtungsdauer doch mit hoher Wahrscheinlichkeit auftreten müssen.

Ist t die Länge des größten ereignisfreien Intervalls während der Beobachtungszeit T , so kann man, wenn T groß gegenüber t ist, nach der Formel

$$\kappa = \frac{0,159 + \log T + \log \kappa}{0,434 t},$$

in welcher \log den gemeinen Logarithmus bezeichnet, einen wahrscheinlichen Wert der Häufigkeit κ bestimmen. Dies gilt auch, wenn die Einzelereignisse, wie bei den Höhenstrahlen, von kurzen «Schauern» begleitet sind, die eine direkte Zählung stören können.

P. FINSLER

Mathematisches Institut der Universität, Zürich, den 14. April 1945.

Über die Quaternionenmultiplikation regulärer vierfachperiodischer Funktionen

In einer früheren Arbeit¹ habe ich alle vierfachperiodischen rechtsregulären Funktionen einer Quaternionenvariablen definiert und aufgestellt. Dabei blieb noch ein allgemeiner funktionentheoretischer Satz, der vermutungswise ausgesprochen wurde, unbewiesen.

¹ R. FUETER: Über vierfachperiodische Funktionen, Monatshefte f. Math. u. Phys. 48, 161 (1939).

Dieser Satz ist unterdessen von Herrn WALTER NEF bewiesen worden¹, so daß die in jener Arbeit ausgesprochenen Resultate nun vollständig bewiesen sind. Sind w_k ($k = 1, 2, 3, 4$) die vier Perioden, deren Komponenten eine von Null verschiedene Determinante bilden müssen, und wählt man sie als Quaternionen des maximalen Integritätsbereiches J einer definiten BRANDTSCHEN Quaternionenalgebra², so läßt sich die Theorie der komplexen Multiplikation der elliptischen Funktionen weitgehend auf den Bereich der vierfachperiodischen Funktionen übertragen. Ist nämlich $w = f(z)$ irgendeine der vierfachperiodischen rechtsregulären Funktionen mit den Perioden w_k aus J , und sind μ und ν zwei Quaternionen jenes maximalen Integritätsbereiches J , so ist offenbar:

$$W = f(\mu z \nu) \mu$$

rechtsregulär als Funktion von z , vierfachperiodisch und hat außerdem die Perioden von $w = f(z)$. Deshalb kann W durch die von mir eingeführten Funktionen $p_{n_1 n_2 n_3}(z; w_1, w_2, w_3, w_4)$ dargestellt werden, so wie es in meiner zitierten Arbeit³ angegeben wurde. Man erhält so wichtige Funktionalgleichungen.

Diese Darstellung wird besonders einfach und elegant, wenn man als Funktion $f(z)$ eine der regulären vierfachperiodischen Funktionen $p_{n_1 n_2 n_3}(z)$ selbst wählt. $p_{n_1 n_2 n_3}(\mu z \nu) \mu$ hat im Innern des Parallelotopes der Perioden nur die isolierten unweisenlichen singulären Punkte:

$$z = \mu^{-1} \lambda \nu^{-1},$$

wo die λ ein bestimmtes endliches System von $(\text{mod. } \mu, \nu)$ inkongruenten Quaternionen von J durchläuft. Letzteres heißt, daß für zwei verschiedene der λ , etwa λ' und λ'' , das Quaternion $\mu^{-1}(\lambda' - \lambda'')\nu^{-1}$ nicht in J liegt. Zur vollen Entwicklung der Theorie müssen Sätze über die Nullstellen der vierfachperiodischen Funktionen aufgestellt werden, was bisher nicht geschehen ist.

RUD. FUETER

Mathematisches Institut der Universität, Zürich, den 15. April 1945.

¹ W. NEF: Die unweisenlichen Singularitäten der regulären Funktionen einer Quaternionenvariablen, Comm. Math. Helv. 16, 284 (1943/44).

² H. BRANDT: Idealtheorie in Quaternionenalgebren, Math. Ann. 99, 1 (1928). Siehe auch die beiden Arbeiten: R. FUETER: Quaternionenringe, Comm. Math. Helv. 6, 199 (1933/34); R. FUETER: Zur Theorie der BRANDTSCHEN Quaternionenalgebren, Math. Ann. 110, 650 (1935).

³ R. FUETER: Über vierfachperiodische Funktionen, Monatshefte f. Math. u. Phys. 48, 161 (1939).

Zur Charakterisierung zellteilungswirksamer Substanzen an der Gewebekultur

Zellteilungsgifte beeinflussen die Lebensvorgänge der ruhenden Zelle in weitem Konzentrationsbereich wenig. Sie lassen der Zelle die Fähigkeit, in das Teilungsstadium zu treten. Daraus resultiert eine veränderte Reaktionsbereitschaft, die erst den Effekt «zellteilungswirksamer» Stoffe ermöglicht. Verschiedene Autoren haben versucht, den Begriff der Zellteilungsgifte auf Grund morphologisch feststellbarer Wirkungsunterschiede zu differenzieren (MOELLENDORFF, DUSTIN, BUCHER, BUJARD u. a.).

Bei der Untersuchung der Zellteilungswirkung einer Reihe chemisch verschiedener Stoffgruppen sind wir zur

Ansicht gelangt, daß sich bei eingehender Berücksichtigung des Dosiswirkungsverhältnisses trotz gewisser formaler Ähnlichkeiten der Wirkungen charakteristische Unterschiede zellteilungswirksamer Stoffe auffinden lassen. Die eine als Beispiel gewählte Stoffgruppe wollen wir in dieser vorläufigen Mitteilung als Colchicingruppe, die andere als Chinongruppe bezeichnen, ohne damit

Konzentrationsabnahme liegt der Bereich der zellteilungsspezifischen Wirksamkeit. Der Zellverband ist hier durch die sehr aktive Reaktion der Zellen stark gestört (Abb. 3). Merkwürdige Kernreaktionen des Ruhekerns treten auf; die in den Abb. 4—6 wiedergegebene Reihe von Kerneinschnürung bis Durchschnürung ist für sie charakteristisch. Es handelt

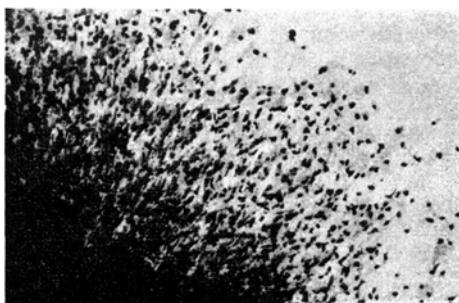


Abb. 1



Abb. 4

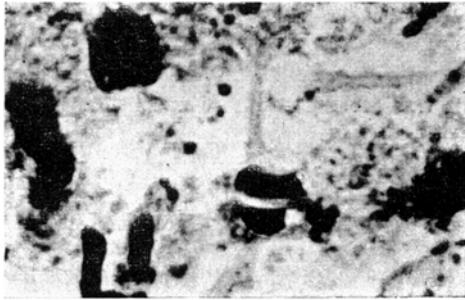


Abb. 2

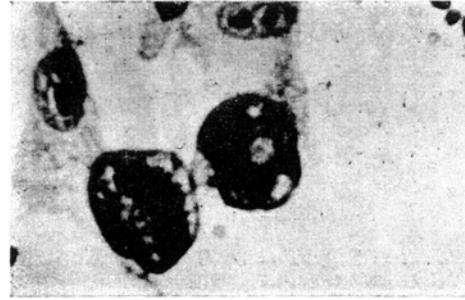


Abb. 5

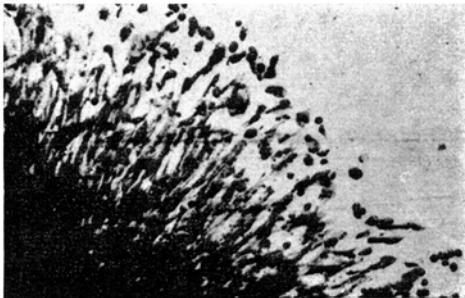


Abb. 3

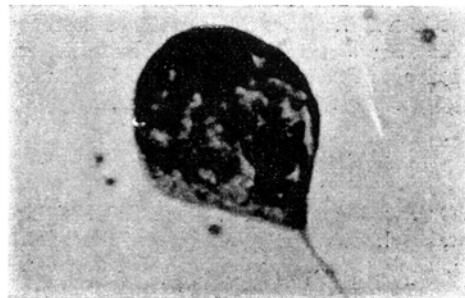


Abb. 6

irgendwelche Bindungen hinsichtlich chemischer Konstitution und Wirkung einzugehen.

Als Untersuchungsobjekte dienten geteilte, 24stündige im üblichen *Deckglasverfahren* gezüchtete Hühnerherzfibroblastenkulturen. Der einen Kultur wurde der zu prüfende Stoff für 8 Stunden zugegeben, die Schwesterkultur diente als Kontrolle. Untersucht wurden die fixierten Kulturen und *Filme*, die über 8 Stunden des Wachstums mit Hilfe einer Zeitrafferapparatur aufgenommen wurden.

Die *Chinongruppe* zeigt folgendes Verhalten. Im Bereich von zwei Zehnerpotenzen, hoher Konzentration, besteht allgemeine Zelltoxizität. Alle Zellen scheinen ziemlich momentan unter Ruhekernpyknose und starker Protoplasmaschädigung abzusterben (Abb. 1, 2).

Innerhalb zweier Zehnerpotenzen nach der Seite der

sich offenbar um durch eine prämitotische Chromosomenhemmung auftretende amitotische Teilungsversuche von Kern und Protoplasma, die manchmal symmetrisch und manchmal asymmetrisch verlaufen. Der vermittelst des Phasenkontrastverfahrens aufgenommene Film zeigt träge, hin- und herziehende Bewegungen des langgezogenen, nicht mitotischen Kerns. Die Oberflächenunruhe der abgerundeten Zelle ist langsam. Die Zelle zeigt die abgerundete Form und andere deutliche Zeichen der «mitotischen Zelle». Die Teilungstendenz ist gelegentlich nicht nur im Kern zu erkennen (Abb. 7, 8), es kann sich auch das Protoplasma durchschnüren, ohne einen mitotischen Kern zu besitzen. Im Film ist es bis jetzt nicht gelungen, eine vollständige Plasmadurchschnürung zu beobachten, die wiedergegebenen Bilder der fixierten Kulturen

lassen aber diese Möglichkeit doch mit großer Wahrscheinlichkeit vermuten.

Im untern Bereich dieser Konzentrationen erlauben diese Substanzen neben überwiegender Beibehaltung des beschriebenen Wirkungsbildes den Eintritt einiger Zellen in Mitose; diese werden überwiegend mit colchicinähnlichem Bilde in Metaphase pykniert (Abb. 9).

Kern. Außerdem sind typische, meist runde, intensiv färbbare Zellen mit homogenem, dunklem Zentrum in großer Zahl feststellbar — abgestoppte Metaphasen, die klassischen «Colchicingzellen» (Abb. 13, 14).

Es besteht also für diese Substanzgruppe die elektive Fähigkeit, in einem bestimmten Moment der Zellteilung, bei oder nach der «Bildung» der Chromosomen,

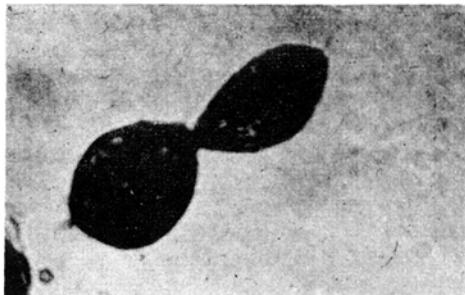


Abb. 7

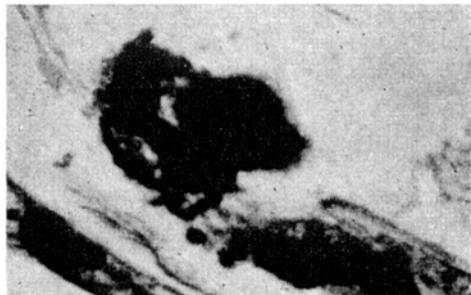


Abb. 10

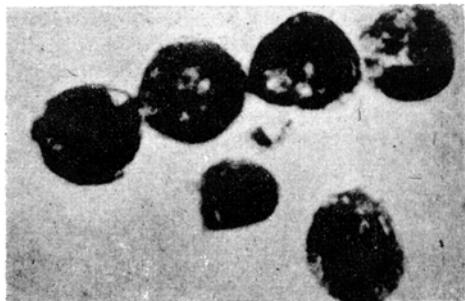


Abb. 8

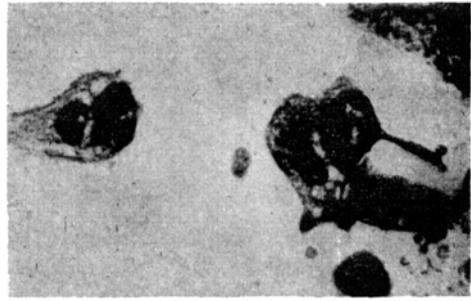


Abb. 11



Abb. 9



Abb. 12

Bei Schwellenkonzentration verlieren sich alle zellteilungswirksamen Wirkungskomponenten weitgehend gleichzeitig.

Bei der Colchicingruppe läßt sich im Bereich von 10^{-3} bis 10^{-4} keine so ausgesprochene allgemeine toxische Wirkung feststellen. Einige wenige längliche Ruhekernpyknosen lassen indessen vermuten, daß sich in sehr starken Konzentrationen eine allgemeine toxische Wirkung ähnlich derjenigen der Chinone erzielen läßt. In diesem Konzentrationsbereich zeigt aber die Colchicingruppe durchaus Bilder, die an diejenigen der Chinone in mittlerem Konzentrationsbereich erinnern (Abb. 10 bis 12).

In dem großen Konzentrationsbereich von 10^{-4} bis 10^{-7} ergibt sich ein qualitativ und quantitativ uniformes Wirkungsbild. Es finden sich Ruhezellen mit normalem

einzu greifen. Die resultierende «Teilungshemmung» wirkt sich als endgültiger Mitoestopp aus. Im Bereich von 10^{-7} bis 10^{-8} beginnt die Wirkung schwächer zu werden, und über eine gewisse Vermehrung mehr oder weniger normaler Mitosen verschiedener Stadien ist bei 10^{-9} meist keine deutliche Wirkung mehr festzustellen (Abb. 15, Übergang der starken zur schwachen Wirkung; Abb. 16, normale Anaphase; Abb. 17, Normalkultur, 24 Stunden).

Die Wirkung der Colchicingruppe ist durch eine deutliche Differenzierung der nur im Mitoestadium auftretenden chromosomenpyknernden Wirkung von anderen Zellwirkungen charakterisiert.

Filmuntersuchungen der Wirkung des Colchicins selber haben wir noch nicht durchgeführt, konnten aber bei colchicinähnlich wirkenden Stoffen die Beobach-

tungen von BUCHER für das Colchicin bestätigen. Die Zellen bei den entsprechenden Konzentrationen runden sich zur Mitose ab, es kommt aber trotz sehr aktiver, zum Teil grotesker Oberflächenbewegungen nicht zur Plasmadurchschnürung. Der Gegensatz zu der tragen

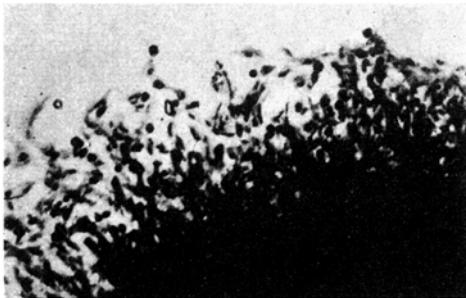


Abb. 13

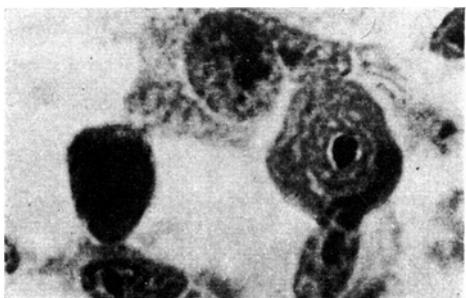


Abb. 14

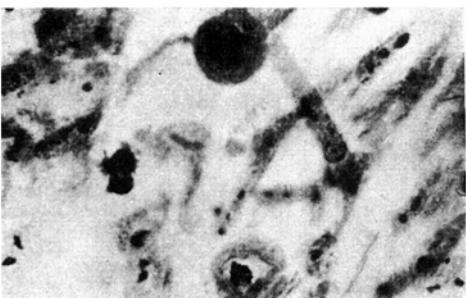


Abb. 15

Oberflächenunruhe der chinonvergifteten Zelle im abgerundeten Stadium ist auffällig.

Die Gruppe der Chinone und des Colchicins zeigen somit formal morphologisch qualitativ gleiche oder ähnliche pathobiotische Effekte.

1. bei relativ zur Schwellendosis hoher Konzentration: «Prämitotische» Zellteilungsstörung: Eintritt vor Chromosomenentwicklung bei abgerundeter Zellform, keine Chromosomenpyknose, amitotische Einschnürung oder Teilung des Kerns und/oder des Protoplasmas.

2. bei relativ zur Schwellendosis niederer Konzentration: «Mitotische» Zellteilungsstörung: Eintritt nach Chromosomenentwicklung, Chromosomenpyknose in Metaphase bei abgerundeter Zellform, Hemmung der Kern- und Zellteilung.

Die für die Chinonwirkung auffällige «prämitotische» Störung läßt sich somit auch mit einem «typischen»

Mitosegift erzielen. Die skizzierten «Wirkungstypen» sind dadurch charakterisiert, daß Teileffekte nicht gegeneinander austauschbar sind. Damit scheinen sie als *zwangsläufige Wirkungsgruppierungen* gekennzeichnet: verschiedene morphologische Primäreffekte mit charakteristischen fixierten sekundären Effekten, abhängig vom verschiedenen *Grade* der gleichen Wirkung. Angriffspunkt und Natur der primären Wirkung sind unbekannt. Ist ihr Effekt aber als Ausdruck der normalen Ablauforganisation der Zellteilung aufzufassen, so scheinen sie zu zeigen, daß Induktion der Chromosomenbildung mit Mitoestop amitotische Kern- und Zellteilung ausschaltet, daß hingegen Hemmung der Chromosomeninduktion amitotische Kern- und Zellteilung erlaubt. Als allgemeine Folgerung ergeben die Befunde, daß «prämitotische» Zellveränderungen einen charakteristischen und vielleicht entscheidenden Einfluß auf Induktion von Mitose und Zellteilung haben. Mitosehemmung und Zellteilungshemmung sind somit beide charakteristische Effekte.

Trotz Ähnlichkeit oder Gleichheit der morphologischen Wirkungseffekte weisen die untersuchten Stoffgruppen eine ausgesprochene Unterschiedlichkeit insoweit auf, als die Wirkung von der Dosis in durchaus verschiedener Weise abhängt, sowohl hinsichtlich absoluter Größe als Wirkungsbreite; d. h. Steilheit und Lage der Dosiswirkungskurve im Konzentrationsbereich sind



Abb. 16

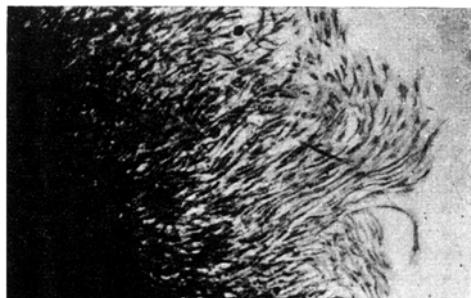


Abb. 17

verschieden. Außerdem besteht wahrscheinlich eine qualitative Differenz der Dosiswirkungsbeziehung, insoweit die Verteilung der Teileffekte über den gesamten Wirkungsbereich ungleich für beide Gruppen ist, d. h. die Form der Dosiswirkungskurve ist verschieden. Die hierfür maßgebenden Ursachen sollen nicht diskutiert werden.

Diese Feststellung ergibt, daß eine zellteilungshemmende Wirkung nicht nach Prüfung *eines* charakteristischen Effektes in bestimmtem Konzentrationsbereich einem Wirkungstypus zugeordnet werden kann, es ist vielmehr, wie dies für alle komplexen Wirkungen gilt,

die Dosiswirkungsbeziehung für eine Reihe von Teileffekten im gesamten Wirkungsbereich zu ermitteln. Allerdings gibt auch diese Art der Untersuchung zellteilungshemmender Wirkungen bei vorwiegender oder alleiniger Berücksichtigung des morphologischen Zustandsbildes nur eine formale Charakteristik der Wirkung. Erst die Abtrennung der zwangsläufigen Ablaufmechanismen von den ursächlichen Induktionsmechanismen der Wirkung kann eine weitergehende Analyse der zellteilungshemmenden Wirkung und ihrer Angriffsmechanismen ergeben.

Literatur

BUCHER, O., Z. Zellforsch. 29, 283 (1939); 30, 438 (1940). — BUJARD, E., Schweiz. med. Wschr. 74, 303 (1944). — BROCK, N., DRUCKREY, H., und HERKEN, H., Arch. exp. Path. u. Pharm. 193, 679 (1939). — HAAS, H.T.A., Arch. exp. Path. u. Pharm. 197, 284 (1941). — LETTRE, H., Naturwiss. 12, 184 (1942); Hoppe-Seyler's Ztschr. 278, 175, 201, 206 (1943). — MÖLLENDORFF, W., Z. Zellforsch. 32, 35 (1942). — PERK, P., Z. Zellforsch. 32, 1 (1942). — POLITZER, G., Protopl. Monogr. 7 (1934) (zitiert nach Bujard). — SENSTEIN, P., C. r. Soc. Biol. 137, 133 (1943). — THOMANN, O., Z. Zellforsch. 32, 152 (1942). — THOMAS, A., C. r. Soc. Biol. 137, 12 (1943).

R. MEIER und M. ALLGÖWER

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Ciba, Basel, den 17. April 1945.

Die Inaktivierung des Fleckfieber-Virus mittels Organextrakten

Nachdem auf Grund der Studien von FLEMING *in vitro* die Entdeckung des Chemotherapeutikums Penicillin *in vivo* ermöglicht war, gingen wir dazu über, eine Inaktivierung des Fleckfiebervirus *in vitro* zu versuchen. Dies gelang durch Verwendung petrolätherlöslicher Fraktionen, gewonnen aus Leber und Milz gesunder oder fleckfieberkrank gewesener Meerschweinchen, indem wir die Experimente wie folgt ausführten.

Mit Nährbouillon wurden pneumonische rickettsienreiche Mäuselungen eines murinen Stammes (Ri. moonseri) im Verhältnis von 1:40 und in einem zweiten Ansatz in der Relation von 1:100 verdünnt. Die beiden Aufschwemmungen mischten wir mit den petrolätherlöslichen Fraktionen, und zwar so, daß jeder cm³ der verdünnten Lungenaufschwemmung 50 mg bzw. 10 mg Rückstand (siehe Tabelle) enthielt. Nach einstündigem Aufenthalt bei Zimmertemperatur injizierten wir weißen Mäusen intraperitoneal je 1 cm³ der Gemische, deren *Giftigkeit* und *Infektiosität* sich nunmehr als beeinträchtigt oder gar völlig aufgehoben erwies. Die hohe Giftigkeit der verdünnten Lungenemulsionen, ohne Zusatz der petrolätherlöslichen Leber- und Milzextrakte, zeigt das Verhalten der Kontrollmäuse, die gleichzeitig mit den Versuchstieren injiziert wurden. Das aus Gründen der Übersicht in Tabellenform wiedergegebene Protokoll läßt den Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrolltieren zu Tage treten.

Aus den mitgeteilten Versuchen geht hervor, daß das *Fleckfiebervirus*, gegen das bisher kein Chemotherapeutikum existiert, *in vitro* durch Organextrakte beeinflußt wird, eine «Rohstoffquelle» die bisher für chemotherapeutische Studien nicht benutzt wurde.

Hingegen wurden eiweißfreie petrolätherlösliche Organextrakte von anderer Seite (W. H. LUDWIG, Medizin und Chemie, Verlag Chemie, Berlin, 1942, S. 505) auf

Tabelle

Petrolätherlösliche Fraktion (= Rückstand)	Lungenverdünnung	Versuchstiere			Kontrolltiere		
		Zahl der Versuchstiere	davon tot nach		Zahl der Kontrolltiere	davon tot nach	
			1 Tag	2-14 Tage		1 Tag	2-14 Tage
50 mg	1:40	10	1	2	20	10	8
10 mg	1:40	10	0	4			
50 mg	1:100	10	0	3	10	0	9

ihr *antitoxisches* Verhalten gegen *bakterielle Toxine* geprüft, wobei positive Ergebnisse erhalten wurden, die mit den von uns mitgeteilten Befunden über die Entgiftung des Fleckfiebervirus in Einklang stehen. Die giftwidrigen Organsubstanzen dürften aber in stofflicher Beziehung nichts mit den echten Antitoxinen gemein haben; auch als deren wirksame Spaltprodukte kommen sie kaum in Betracht, welche Möglichkeit von LUDWIG (l. c.) diskutiert wird. Fehlt doch nach allen bisherigen experimentellen Erhebungen den aus den Organen extrahierten Substanzen jene Fähigkeit, welche als Hauptmerkmal der Antitoxine gilt, nämlich die Spezifität.

E. BERGER und ST. BRZEZINSKI

Wissenschaftliches Laboratorium (Fleckfieber-Abteilung) der Aristopharm Fabrikations A.-G., Basel, den 18. April 1945

Über eine vierte Aktionssubstanz des Nerven

v. MURALT^{1,2} hat gezeigt, daß bei der Erregung eines peripheren Nerven (Froschischadicus) eine Substanz freigesetzt wird, die mit der polarographischen Methode nachweisbar ist. Es handelt sich dabei weder um Acetylcholin, noch um Kaliumionen oder Aneurin (wie wir zeigen werden), weshalb die unbekannte Substanz vorläufig den Namen A₄ erhalten soll.

Mit dem Einfrierverfahren wird in gereizten Nerven immer mehr gefunden als in ungereizten¹. A₄ tritt auch aus einem frischen Nervenquerschnitt in die Badelösung über²; nach einiger Zeit klingt dieser Effekt ab; wird der Nerv jetzt gereizt, so tritt eine neue Menge von A₄ aus dem Querschnitt aus. Bei der Degeneration scheint der Gehalt im Nerven langsam abzusinken.

A₄ verändert das Polarogramm einer gewöhnlichen Ringerlösung so, daß der Anstieg bei 1,9 Volt früher einsetzt (Abb. 1). Durch Messung der erreichten Höhe bei einem bestimmten Potential läßt sich die Konzentration von A₄ in willkürlichen Einheiten ermitteln. Die Deutung des polarographischen Effekts ist ungeklärt. Ein VAN T'HOFFScher Koeffizient von 1,9 spricht jedoch dafür, daß A₄ als Katalysator in irgendeine Reaktion an der tropfenden Quecksilberelektrode eingreift.

Um einige Eigenschaften der unbekannten Substanz zu bestimmen, wurden Nervenextrakte benutzt, in denen A₄ polarographisch gut nachweisbar ist. Bisher liegen folgende Ergebnisse vor:

1. A₄ ist dialysabel und bleibt bei einer Sulfosalizylsäurefällung in Lösung. Es handelt sich also nicht um ein Eiweißmolekül.

¹ v. MURALT, A., Pflügers Archiv 245, 604 (1942).

² v. MURALT, A., Helv. Physiol. Acta I, C 20—C 22 (1943).