

So wird z. B. die Toxizität des Thyroxins durch die Vitamine Axerophytol, Aneurin, Lactoflavin u. a. abgeschwächt. Das Vitamin A fand und findet zum Teil auch jetzt therapeutische Anwendung bei der Behandlung der Basedowkrankung.

Es gibt eine Anzahl anderer Vitamine, welche befähigt sind, die Giftigkeit geringer Dosen von Thyroxin herabzusetzen. Dagegen sind wohl keine oder nur ganz ver einzelte Vitamine bekannt, welche in der Lage sind, eine schwere experimentelle Hyperthyreose günstig zu beeinflussen. Zu diesen gehört die Pantothenäure, welche bei Ratten in täglichen peroralen Dosen von 50—100 mg und darüber selbst langdauernde Thyroxineinwirkungen wirksam zu bekämpfen vermag.

Unter Beigabe von Pantothenäure ertrugen die Tiere ohne schwerwiegende Schäden eine anderthalbmonatige tägliche Behandlung mit je 100 mg Thyreoglobulin. Die Muskulatur enthielt dabei durchschnittlich 517 mg % Kreatin (gegenüber normal etwa 550—560 und nach Schilddrüsenbehandlung etwa 420—430 mg %), die Atemfrequenz pro Minute schwankte zwischen 80—90 (gegenüber 110—130 bei den Kontrollen und etwa 70—80 bei den Normaltieren). Die Körpergewichtsabnahmen betrugen 10—15 g oder fehlten überhaupt. Die Angaben stützen sich auf Ergebnisse von neun Versuchsserien.

Im Gegensatz zu manchen anderen Vitaminen hat die Pantothenäure den Vorteil der Ungiftigkeit. Sie kann während langer Dauer in größeren Dosen ohne Schaden verabreicht werden.

Kombinationen der Pantothenäure mit den ihr verwandten Vertretern der B-Reihe, wie Pyridoxin, Inositol u. a. erweisen sich ebenfalls als wirksam.

I. ABELIN

Medizinisch-chemisches Institut und «Hallerianum» der Universität Bern, den 17. September 1945.

Summary

Administration of calcium pantothenate to white rats in daily doses of 50—100 mg improved the signs of experimental thyrotoxicosis and decreased the metabolic rate.

Zur entwicklungsphysiologischen Wirkungsanalyse von antimitotischen Stoffen

Es ist eine vielfach bestätigte Tatsache, daß Colchicin und bestimmte andere Stoffe die Mitose bei tierischen Zellen (Eiern¹, Gewebezellen in vivo² und in vitro³) blockieren. Solche Substanzen können als antimitotisch bezeichnet werden. Weniger geklärt ist die Frage, ob Zellen, die durch Antimitotica an der Teilung verhindert wurden, weiterleben oder bald zugrunde gehen. Für Gewebezellen liegt noch keine eindeutige Entscheidung vor. Dagegen läßt sich die Frage für das *Tubifex* beantworten. Ungeteilte *Tubifex*-Eier werden kürzere Zeit (je nach Art des Stoffes 5—120 min) in Lösungen eines antimitotischen Stoffes gebadet und dann in Zuchtlösung weiter beobachtet. Nach geeigneter Kurzbehandlung bleiben die Eier tagelang am Leben, sind aber nicht mehr imstande, sich zu teilen. Dabei kann der Kernapparat völlig verschwinden oder atypisch werden, wie nach Schockbehandlung mit Colchicin³, oder aber mehr

oder weniger normal aussehen (nach Benzochinon¹ oder nach Naphthochinonbehandlung²). Der Verlust der Teilungsfähigkeit muß nicht auf einer Schädigung des Kernapparates beruhen, wie die letzterwähnten Beispiele zeigen, und wie auch aus den Fällen hervorgeht, in denen die Teilung kernloser Zellen, sogenannte Zytasterkeime³, beobachtet wurden. Jedenfalls sind solche teilungsunfähige Zellen für eine befristete Zeit lebensfähig.

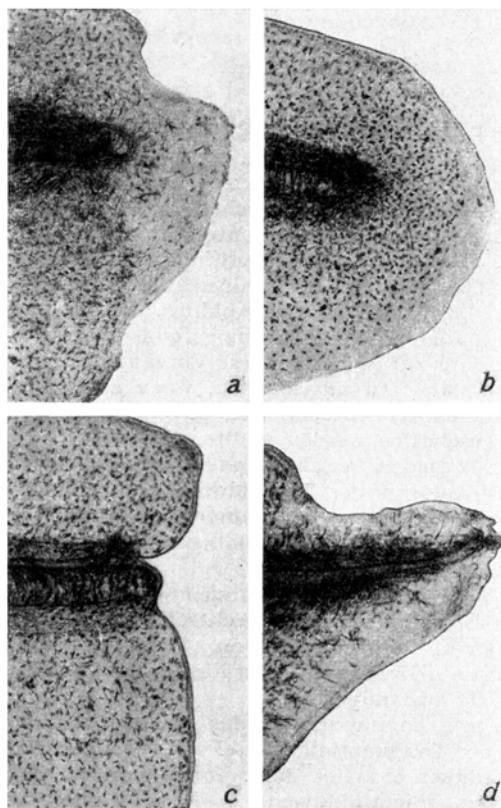


Abb. 1. Schwanzregeneration bei *Xenopus* nach Colchicin-Schockbehandlung. a) Typus I, 10 Tage nach der Behandlung; b) Typus II, 28 Tage nach der Behandlung; c) Typus III, 23 Tage nach der Behandlung; d) Kontrolltier, 6 Tage nach der Amputation.

Vergr. 30.nal.

Die angeführten Beobachtungen an *Tubifex* veranlaßten uns, auch den regenerierenden Kaulquappenschwanz, in dem eine starke Zellvermehrung auftritt, mit Antimitotica zu behandeln. Dauerbehandlung, insbesondere mit Colchicin, ergab eine vollständige Unterdrückung der Regeneration (LEHMANN und HADORN, BERNHARD). Auch die Versuche mit Kurzbehandlung an *Rana fusca* (BERNHARD) und *Xenopus laevis* (LÜSCHER) führten zu einer mehr oder weniger weitgehenden Hemmung der Regeneration.

Auf die Schockbehandlung mit Colchicin reagierten amputierte *Xenopus*-larven, die nach den Methoden von GASCHE⁴ gezüchtet wurden, in verschiedener Weise. Wir unterscheiden 3 Reaktionstypen:

Typus I (schwächste Reaktion): Die Regeneration setzt 2—4 Tage später ein als bei den Kontrolltieren.

¹ B. R. NEBEL, Biol. Bull. 73 (1937); H. W. BEAMS & T. C. EVANS, Biol. Bull. 77 (1939); F. E. LEHMANN, Rev. Suisse Zool. 50 (1943); H. WOKER, Rev. Suisse Zool. 51 (1944).

² A. DUSTIN, Arch. exper. Zellforsch. 22 (1939).

³ O. BUCHER, Z. Zellforsch. 29 (1939) u. 30 (1940); H. LETTRÉ, Naturwiss. 30 (1942); R. MEIER u. M. ALLGÖWER, Exper. 1 (1945).

⁴ F. E. LEHMANN, Rev. Suisse Zool. 52 (1945).

⁵ W. HUBER, Rev. Suisse Zool. 52 (1945).

⁶ G. FANKHAUSER, Rev. Suisse Zool. 36 (1929).

⁷ P. GASCHE, Rev. Suisse Zool. 50 (1943).

Die Regenerationsgeschwindigkeit ist im Durchschnitt verlangsamt; sie kann aber bei einzelnen Tieren so groß sein wie bei den schnellsten Kontrollen. Das Regenerat wächst kontinuierlich weiter, bis es die Länge des ursprünglichen Amputats erreicht hat (vgl. Abb. 1a).

Typus II (mittlere Reaktion): Die Regeneration setzt ebenfalls erst 2–4 Tage nach derjenigen der Kontrolltiere ein. Sie beschränkt sich aber auf die Bildung eines Flossensaumes. Chorda und Neuralrohr regenerieren nicht. Nach 10–15 Tagen ist die Regeneration des Flossensaumes abgeschlossen (vgl. Abb. 1b).

Typus III (stärkste Reaktion): Die Regeneration bleibt völlig aus. Es erfolgt nur ein vollkommener Wundverschluß (vgl. Abb. 1c).

Für alle 3 Typen ist charakteristisch, daß sie sich in den ersten 3 Tagen kaum von den Kontrollen unterscheiden. Sie bilden kleine, unregelmäßige Regenerationsblasteme, welche dann am 5. Tag fast vollständig verschwunden sind. Danach regenerieren die Tiere der Typen I und II in der oben beschriebenen Weise. Bei

der Zellen in der Wundzone beruht, wie wir zu Beginn unserer Untersuchungen angenommen hatten, oder ob die Kurzbehandlung nur die Ausgangssituation so verändert, daß das Anlaufen der Regeneration verhindert wird. Beide Möglichkeiten sind bei Amphibien experimentell nachgewiesen worden. Röntgenbestrahlung kann die Haut¹ (und ganze Körperregionen²) ihres Regenerationsvermögens für immer berauben, ohne daß die bestrahlten Gewebe sterben. Es kann also ein Verlust des Regenerationsvermögens, bedingt durch irreversible Zellveränderungen, herbeigeführt werden. Andererseits kann das Anlaufen der Regeneration auch dadurch verhindert werden, daß die frische Wunde durch darauf gepflanzte Epidermis³ bedeckt wird. Dann unterbleibt die Bildung des Regenerates, ohne daß die Zellen der betreffenden Wundregion eine bleibende Veränderung erfahren haben. Neue Experimente, die sich zurzeit in Gang befinden, sollen nun entscheiden, welche entwicklungsphysiologische Situation bei der durch Colchicine bedingten Regenerationshemmung vorliegt.

F. E. LEHMANN, W. BERNHARD,
H. HADORN und M. LÜSCHER

Zoologisches Institut der Universität Bern, den
18. September 1945.

Summary

The cleavage mitoses of eggs of the fresh-water oligochaete *Tubifex* may be irreversibly blocked, if treated during a relatively short time by solutions of certain antimitotic substances (benzoquinone, naphthoquinone or colchicine). It is also possible to inhibit tail regeneration in tadpoles of *Rana* or *Xenopus* by a single colchicine treatment during only 30 to 60 minutes. It is discussed whether this is due to irreversible loss of regeneration capacity or simply to an inhibition of the first regeneration processes.

¹ W. LUTHER, Naturwiss. 27 (1939).

² E. G. BUTLER, Anat. Rec. 62 (1935); E. A. SCHEREMETJEW and V. V. BRUNST, Bull. Biol. et Méd. expér. U.R.S.S. 6 (1938).

³ E. GODLEWSKI, Roux' Arch. 114 (1928).

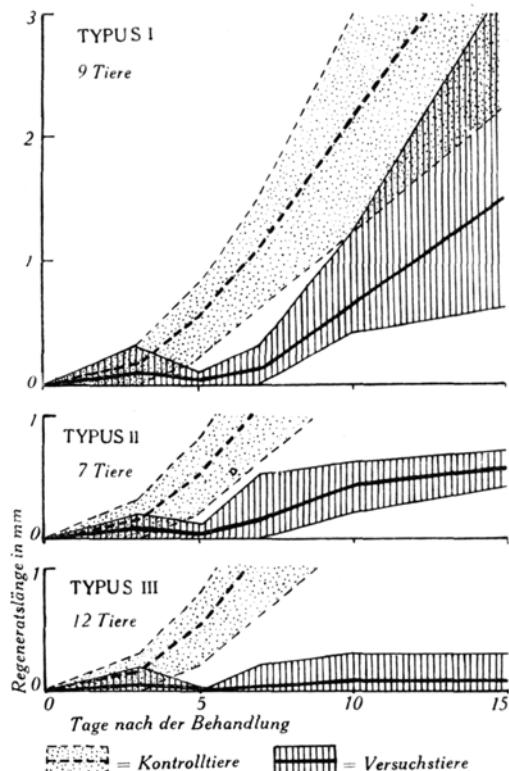


Abb. 2. Die drei Typen der Schwanzregeneration bei *Xenopus* nach Colchicin-Schockbehandlung. Die Kurven stellen jeweils Maximum, Durchschnittswert und Minimum des Regenerationswachstums dar. Schraffiert bzw. punktiert ist der wirklich gefundene Streubereich.

den Tieren des Typus III dagegen setzt nach dem 5. Tag keine Regeneration mehr ein. Nur in vereinzelten Fällen wird wiederum ein unregelmäßiges Blastem angelegt, das jedoch nach dem 15. Tag endgültig zurückgebildet wird.

Abbildung 2 zeigt das Versuchsergebnis von 35 in der gleichen Weise behandelten Tieren (Colchicin 1:2000 während 60 min). In den ersten 10 Tagen starben davon 7, von den übrigen 28 Versuchstieren gehören 9 dem Typus I, 7 dem Typus II und 12 dem Typus III an. Als Kontrollen wurden 48 Tiere verwendet.

Es fragt sich nun, ob die Hemmung der Regeneration auf einem irreversiblen Verlust des Teilungsvermögens

Über die Konstitution des Lactaroviolins

H. WILLSTAEDT¹ hat aus dem echten Reizker (*Lactarius deliciosus* L.) einen violetten Farbstoff der Formel $C_{15}H_{14}O$ isoliert, welchen er *Lactaroviolin* nannte. Der erwähnte Pilz enthält daneben einen blauen Farbstoff $C_{15}H_{18}$ ², der zur Gruppe der Azulene gehört, auf Grund seiner Eigenschaften in naher Beziehung zu Guaj-azulen (II) und Cham-azulen stehen muß und demgemäß als *Lactar-azulen* bezeichnet wurde.

Es war naheliegend, anzunehmen, daß auch dem Lactaroviolin das Skelett des Azulens (I) zugrunde liegt³. Da Lactaroviolin im Vergleich mit den Azulenen der Sesquiterpenreihe ($C_{15}H_{18}$) eine Aldehydgruppe und einen Mindergehalt von zwei weiteren H-Atomen aufweist, so schien uns eine Konstitution gemäß den Formeln (III), (IV) bzw. (V) eine gewisse Wahrscheinlichkeit zu besitzen. Die Verteilung der Seitenketten am Azulenskelett ist dabei willkürlich in Analogie zum

¹ H. WILLSTAEDT, Ber. deutsch. chem. Ges. 68, 333 (1935).

² H. WILLSTAEDT, ibid. 69, 997 (1936).

³ H. WILLSTAEDT, Atti X. Congr. internat. Chim. III. 390 (1938).