

tropic part of the muscle fibril:  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$  myosins, actine, tropomyosin. Besides, muscle  $K^+$  is essentially retained in the same part of the fibril, by electrostatic forces which cannot be assumed by those proteins only. P.C. takes probably an important part in this phenomenon: P.C. must be bound to one or the other of the proteins of the muscle machine.

The activity of the muscle machine is reviewed in the third chapter. First of all, as regards the pre-contractile phenomenon (action potential, impedance change, pre-contractile relaxation,  $p_H$  changes and distribution of adenine compounds), the difficulties of linking together those different phenomena are indicated.

The contractile mechanism is now examined, so far as the changes in muscle proteins during fatigue are concerned. Some of them become insoluble, especially the  $\alpha$  and  $\gamma$  myosins; the mechanism of these profound changes is not yet explained but may be of particular importance in the knowledge of what happens in the muscle machine during activity.

Lastly, the relations between muscle proteins, A.T.P. and P.C. are summarized. Most of these relations result

from experiments made *in vitro*; the difficulties of transposing those facts into the physiological field are shown.

*Discussion.* It is not yet possible to make a clear history of the different events that happen after a stimulus has been applied to a muscle. The problem is still a difficult one. Only a certain number of important facts must be kept in mind and may be of help in guiding us in new experiments. Those facts seem to be:

(a) The contractile machine is a complex of many proteins, more or less linked together, with different parts to play in the course of the contraction. This is essentially shown by the changes which occur in some of them during activity.

Lipids and P.C. takes probably part in the structure of the machine.

(b) There are two distinct *active* phenomena in muscle activity: *contraction and relaxation*. A.T.P. hydrolysis is a contraction phenomenon; P.C. hydrolysis is a relaxation phenomenon.

## Chemische Beeinflussung der Zellteilung

Von F. E. LEHMANN, Bern<sup>1</sup>

### 1. Die Bedeutung der Zellteilung im Formbildungsgeschehen

Im Lebenszyklus jedes vielzelligen Lebewesens, insbesondere aber der Wirbeltiere, spielen die Zellteilungen vom Beginn der Entwicklung bis zum Tode eine wesentliche Rolle. Zunächst bildet sich aus der befruchteten Eizelle in einer Reihe von Zellteilungsschritten eine Keimblase mit zellreichen Arealen. Erst wenn der Wirbeltierkeim dieses Stadium erreicht hat, kommen die eigentlichen Determinations- und Gestaltungsvorgänge in Gang, wiederum begleitet von zahlreichen Zellteilungen. Auch in den späteren Phasen der Embryonalentwicklung wie in den Wachstumsphasen der jugendlichen Organismen ist die Zellvermehrung in verschiedenen Organen noch sehr stark. Immerhin verlieren gewisse Zelltypen, wie die Ganglienzellen der Wirbeltiere, schon frühzeitig ihr Teilungsvermögen.

Während vieler Jahrzehnte ist die Bedeutung des Zellteilungsgeschehens für das Formbildungsgeschehen überschätzt worden. Man nahm fast allgemein an, daß z. B. beim Gastrulationsvorgang zunächst die Zellvermehrung stimuliert werde, die dann ihrerseits die charakteristische Formbildung bedinge. Von verschiedenen Autoren (insbesondere VOGT, PASTEELS und HOLTFRETER) wurde aber gerade das Gegenteil gezeigt. Es kommt bei vielen topogenetischen Vorgängen nicht in erster Linie auf das Ausmaß der Zellteilungen an, vielmehr ist es der einem Keimbereich

innewohnende Zustand, sein morphogenetischer Funktionszustand (LEHMANN<sup>1</sup>), der allem übergeordnet ist. Er bewirkt primär Gestaltungsbewegungen, selbst ohne Beteiligung von Zellen (HOLTFRETER<sup>2</sup>), und er löst auch eine angemessene Zahl von Zellteilungen aus.

Ähnliches gilt auch für gewisse Gewebe im erwachsenen Organismus, insbesondere Regenerationsblasteme und Geschwülste. Diese befinden sich ebenfalls, wie die embryonalen Gewebe, in einem besonderen Funktionszustand, zu dessen Kennzeichen unter anderen auch die erhöhte Teilungsbereitschaft gehört. Andere grundlegende Kennzeichen liefert uns ihr Stoffwechsel. In der Regel ist der Nukleinsäurereichtum gesteigert. Dies weist auch auf einen hohen Proteinumsatz (CASPERSSON<sup>3</sup>, BRACHET<sup>4</sup>) hin. Denn es scheint die Proteinvermehrung eng mit einem hohen Nukleinsäuregehalt zusammenzuhängen. Auch der Reichtum an SH-haltigen Proteinen dürfte für solche Gewebe typisch sein.

Wenn sich nun der Funktionszustand teilungsbereiter Gewebe in biochemischer Hinsicht wesentlich von dem ruhender Gewebe unterscheidet, dann drängt sich die Frage auf, ob die teilungsbereiten Gewebe eine andersartige chemische Empfindlichkeit besitzen. Man kann erwarten, daß es Stoffe gibt, welche die Leistungen der teilungsbereiten Gewebe tiefgreifend hemmen, ohne die Tätigkeit mitosearmer Gewebe wesent-

<sup>1</sup> F. E. LEHMANN, Einführung in die physiologische Embryologie. Birkhäuser, Basel 1946.

<sup>2</sup> J. HOLTFRETER, J. exp. Zool. 94, 281 (1943).

<sup>3</sup> T. CASPERSSON, Naturwiss. 29, 33 (1941).

<sup>4</sup> J. BRACHET, Embryologie chimique. Masson, Paris 1945.

<sup>1</sup> Vortrag, gehalten vor der Naturforschenden Gesellschaft Bern am 22. November 1946.

lich zu verändern. Es sollte also möglich sein, teilungsbereite Gewebe mit bestimmten Stoffen selektiv zu treffen, ohne die ruhenden Gewebe zu schädigen, so wie es möglich ist, embryonale Anlagen in sensiblen Determinationsphasen durch chemische Einflüsse selektiv zu verändern (siehe LEHMANN<sup>1</sup>).

Bevor wir uns der experimentellen Prüfung dieser Frage zuwenden, müssen wir die funktionelle Ordnung des Zellteilungsgeschehens im einzelnen genauer darstellen.

## 2. Zellteilung als Einheitsleistung assoziierter Teilprozesse

Wir haben oben die Vermutung begründet, daß in tierischen Zellen ein ganz bestimmter Funktionszustand erreicht werden muß, der dann seinerseits die Zellteilung mit ihren Teilprozessen auslöst. Die Natur dieses Funktionszustandes, der höchstwahrscheinlich auch sehr charakteristische stoffliche Kennzeichen hat, ist uns heute noch weitgehend unbekannt. Dagegen lassen sich über die wichtigsten Teilvorgänge der Zellteilung verschiedene bestimmte Aussagen machen: die Kernteilung oder die Karyokinese und die Plasmateilung oder die Plasmadiärese.

Bei der mitotischen Kernteilung erfolgt zunächst eine tiefgreifende Umgestaltung der Struktur des Ruhekerns. Die Kernmembran löst sich auf, entweder unter der Einwirkung bestimmter Fermente oder aber sehr oberflächenaktiver Stoffe von der Art der Invertseifen (MONNÉ<sup>2</sup>). Die Chromosomen spiralisieren sich, imprägnieren sich sehr stark mit Thymonukleinsäure und heften sich mit einer besonders differenzierten Stelle dem faserigen Gelkörper der Spindel an. An dieser erfolgt die Trennung der Chromosomen in ihre Spalzhälften und das Auseinanderweichen der beiden Chromosomensätze zu den entgegengesetzten Polen (Fig. 1a). Sobald die Chromosomen in der Nähe der Spindelpole angekommen sind, erfolgt wieder ein Strukturwechsel. Die Chromosomen bilden sich zu Bläschen um, die meist sehr bald zu einem einheitlichen Ruhekern verschmelzen (Fig. 1b, c).

Die Plasmateilung setzt in der Regel erst ein, wenn die Chromosomen an der Kernspindel bereits auseinandergewichen sind. An den Zellpolen, die den Spindelpolen zunächst liegen, erfolgt eine starke Vergrößerung der Oberfläche, möglicherweise unter dem Einfluß von Stoffen aus dem Spindelbereich. Dann beginnt eine ringförmige Einschnürung im Zelläquator zu erscheinen (Fig. 1b, c), die sich stark kontrahiert und so das Endoplasma der beiden Zellhälften voneinander trennt. Schon zu Beginn der Zellteilung treten im Endoplasma an den beiden Spindelpolen

zwei strahlige Plasmaverdichtungen auf, die Asten, die eine weitgehende Gelierung des Endoplasmas bewirken (Fig. 1a-c).

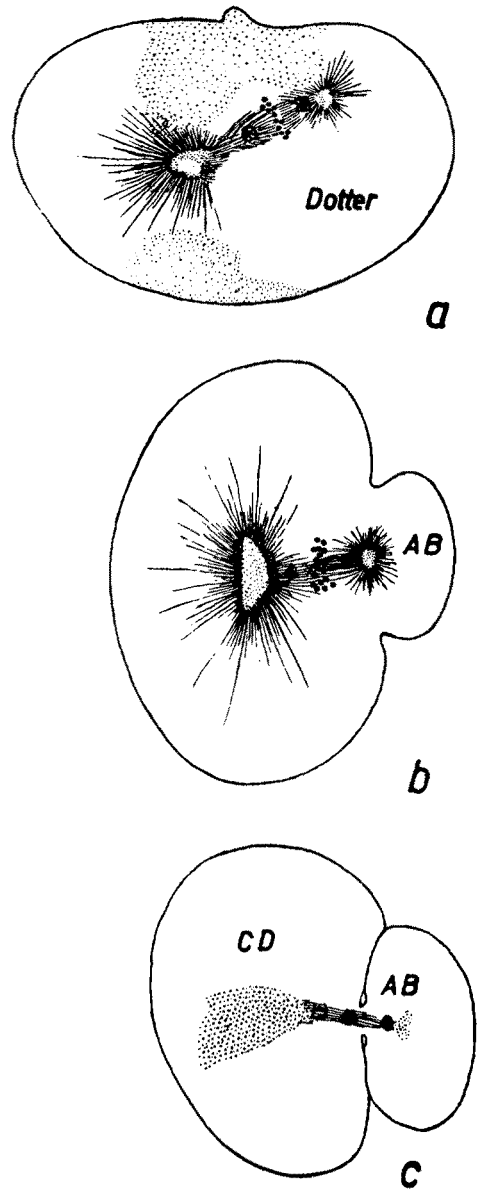


Fig. 1. Die Endphase des 1. Teilungsschrittes beim Ei von *Tubifex*. *a* In der Anaphasespindel sind die auseinandergewichenen Chromosomen bereits wieder zu Karyomeren umgewandelt. Dotterkörner in Spindelmittle; *b* Über dem einen Spindelpol wölbt sich die kleinere *AB*-Zelle vor, die Furche beginnt einzuschneiden, in der *CD*-Zelle großer Aster; *c* Die Spindel ist zurückgebildet, die Furche hat die beiden Zellen fast völlig voneinander getrennt. (Nach W. HUBER, Rev. suisse Zool. 53, 468 [1946].)

Kern- und Plasmateilung, normalerweise eng assoziiert, können dissoziiert werden (NEEDHAM<sup>1</sup>), sowohl bei Seeigel<sup>2</sup> als auch bei Amphibienkeimen<sup>3</sup>. Bei bei-

<sup>1</sup> F. E. LEHMANN, Einführung in die physiologische Embryologie, Birkhäuser, Basel 1946.

<sup>2</sup> L. MONNÉ, Arkiv för Zool. 38 A, 1 (1946).

<sup>1</sup> J. NEEDHAM, Biochemistry and Morphogenesis. Cambridge 1942. Abschnitt 3, II, S. 505 ff.

<sup>2</sup> E. B. HARVEY, Biol. Bull. 71, 101 (1936).

<sup>3</sup> G. FANKHAUSER, Rev. suisse Zool. 36, 179 (1929).

den Typen wurden nämlich Keime experimentell erzeugt, bei denen nur der plasmatische Teilungsapparat funktionierte, während die Kernteilung unterblieb. Es entstanden die sog. Zytasterkeime, die aus kernlosen Zellen aufgebaut waren. Ebenfalls sind Eingriffe möglich, die nur eine Vermehrung der Kerne zulassen, nicht aber die Bildung von Zellen.

Aus diesen Befunden ergeben sich nun bereits genauere Anhaltspunkte für die experimentelle Fragestellung. Es kann damit gerechnet werden, daß *teilungshemmende Stoffe, Antimitotika* (LEHMANN<sup>1</sup>), wie wir sie nennen wollen, die Zellteilung in verschiedener Weise hemmen können: 1. durch Hemmung des mitotischen Funktionszustandes überhaupt, 2. durch Blockierung der Kernteilung oder 3. durch Unterdrückung der Plasmateilung.

### 3. Testobjekte der experimentellen Zellteilungsanalyse

Seit der Entdeckung hochwirksamer mitosehemmender Substanzen durch DUSTIN und seine Schule in den dreißiger Jahren sind zahlreiche Versuche an verschiedenen Testobjekten durchgeführt worden.

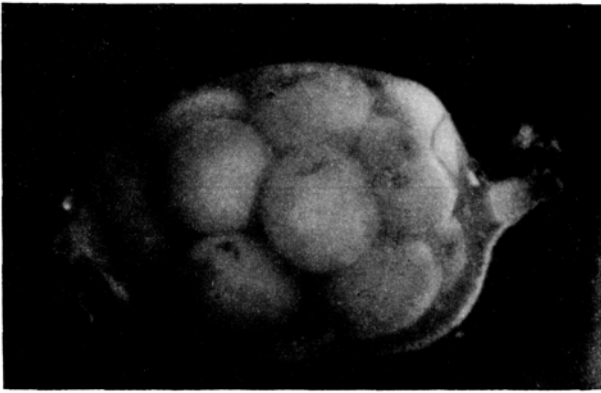


Fig. 2. Kokon von *Tubifex* mit Eiern auf dem Einzellstadium.  
(Photo Lehmann.)

Aber es haben sich bei sehr vielen Experimenten technische Schwierigkeiten ergeben, die der weiteren experimentellen Analyse im Wege standen. Die mehrfach verwendeten Seeigeleier sind im Inland nicht erhältlich. Auch die einheimischen Amphibienarten bieten Schwierigkeiten, da sie nicht während des ganzen Jahres zur Verfügung stehen. Die Kulturen von Warmblütlergewebe, die vor allem von VON MOELLENDORFF<sup>2</sup> und LETTRÉ<sup>3</sup> herangezogen wurden, können wohl lebend beobachtet und gefilmt werden, stellen aber große Ansprüche in biologischer und technischer Hinsicht. Ferner ist die entwicklungsphysiologische Inter-

pretation der Befunde recht schwierig. Die Versuche an weißen Mäusen sind infolge der Unmöglichkeit direkter Beobachtungen und der Notwendigkeit histologischer Arbeiten sehr zeitraubend.

Zwei neue Testobjekte scheinen nun die Forderungen, die wir hinsichtlich leichter Beschaffung und direkter Lebendbeobachtung stellen müssen, besser zu erfüllen. Der Süßwasseroligochät *Tubifex*<sup>1</sup> läßt sich relativ leicht züchten. Er produziert während des ganzen Jahres Eier, die zu 10–20 in durchsichtigen Kokons abgelegt werden (Fig. 2). Wie wir sehen werden, reagieren diese Eier so klar auf die Wirkung antimitotischer Stoffe, daß für die Feststellung des antimitotischen Effektes die Lebendbeobachtung während 24 Stunden in vielen Fällen ausreicht (Fig. 3).

Eine Amphibienlarve, die nach den Untersuchungen von GASCHE<sup>2</sup> ebenfalls sehr leicht während des ganzen Jahres erhältlich ist, ist die Kaulquappe des afrikanischen Krallenfrosches *Xenopus laevis*. Die erwachsenen Tiere können während des ganzen Jahres durch Injektion von gonadotropem Schwangersharnextrakt in Brunst versetzt und zur Eiablage veranlaßt werden. Die Larven lassen sich leicht aufziehen, da sie nur mit Brennesselpulver ernährt zu werden brauchen. Die 10 Tage dauernde Regeneration der glasklaren Schwanzspitze kann mikroskopisch und messend sehr leicht am lebenden, mit MS 222 Sandoz narkotisierten Tier verfolgt werden, und die Hemmung der Regeneration unter stofflicher Einwirkung läßt sich ebenfalls ohne Schwierigkeit ermitteln.

An der Entwicklung der vielfältigen Untersuchungsmethoden sowie an der Gewinnung der Resultate sind meine Mitarbeiter in hohem Maße beteiligt. Besonderer Dank gebührt den Assistenten Dr. H. HADORN, Dr. M. LÜSCHER und cand. phil. G. ANDRES, den Doktoranden Dr. H. WOKER, Dr. W. HUBER und cand. med. W. BERNHARD sowie den Laborantinnen B. KÜPFER und E. SCHALCH.

### 4. Wirkung antimitotischer Stoffe auf das Ei von *Tubifex*

Für unsere sämtlichen Versuche verwendeten wir stets dasselbe Entwicklungsstadium. Die Eier gelangten immer dann in eine abgestufte Konzentrationsreihe des zu prüfenden Stoffes, wenn sie gerade zum ersten Furchungszyklus ansetzten. Es lassen sich folgende Reaktionen beobachten: 1. Entweder werden die Keime augenblicklich blockiert und bleiben dauernd als Einzeller stehen, oder sie teilen sich noch in zwei Zellen und stellen erst dann die weitere Teilung ein. Sehr oft sind noch nach 24 Stunden die blockierten Keime völlig unverändert am Leben (Fig. 3a), während die gleich alten Kontrollkeime bereits ein kompliziertes Zellmuster besitzen, in dem die beiden großen

<sup>1</sup> F. E. LEHMANN, Verh. schweiz. Physiol. 1942; Rev. suisse Zool. 52, 342 (1945).

<sup>2</sup> W. VON MOELLENDORFF, Z. Zellforsch. 32, 35 (1942).

<sup>3</sup> H. LETTRÉ, Naturwiss. 30, 34 (1942).

<sup>1</sup> F. E. LEHMANN, Rev. suisse Zool. 48, 559 (1941).

<sup>2</sup> P. GASCHE, Rev. suisse Zool. 50, 262 (1943).

Zellen, die Ektoderm und Mesoderm bilden, die Somatoblasten (Fig. 3*b*) besonders hervortreten. 2. Die Zellteilung kann weiterlaufen, aber stark gestört sein, so daß es zu keiner Embryobildung kommt. 3. Die Furchung verläuft normal.

Als antimitotisch bezeichnen wir nur die Stoffe, die imstande sind, innerhalb bestimmter Konzentrationsbereiche die Eier von *Tubifex* als Ein- oder Zweizeller zu blockieren, ohne die Keime abzutöten (Fig. 3).

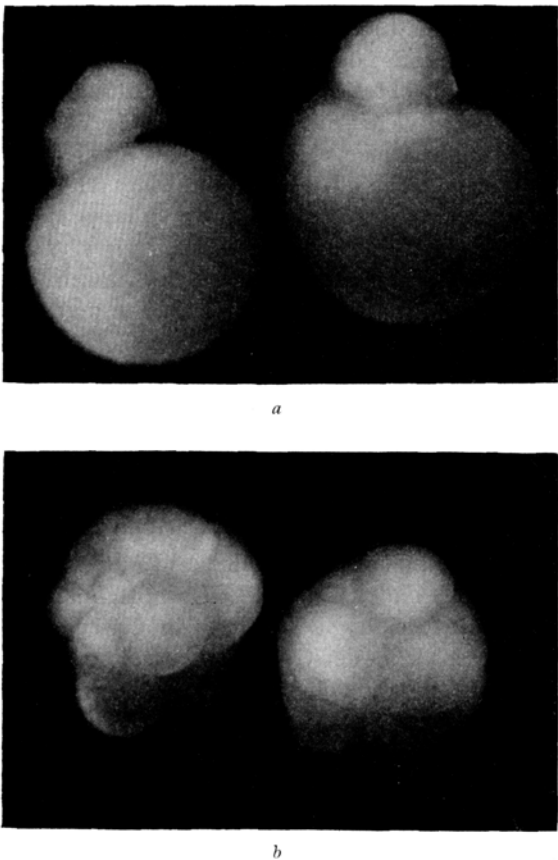


Fig. 3. *a* Lebende, als Zweizeller durch Colchicin blockierte Eier von *Tubifex* nach 24 Stunden; *b* Gleich alte, unbehandelte Geschwisterkeime mit Somatoblasten. (Photo Woker.)

Wir können nun nach dem Grade der Wirksamkeit zwei Gruppen unterscheiden: schwachwirksame und hochwirksame Antimitotika.

| Antimitotikum                 | Wirksame<br>Minimalkonzentration<br>(Tubifextest) |
|-------------------------------|---|
| Äthylalkohol . . . . .        | 1: 20   |
| Äthyläther . . . . .          | 1: 50   |
| Thioharnstoff . . . . .       | 1: 100  |
| Chloroform . . . . .          | 1:1000  |
| Trichlorbutylalkohol. . . . . | 1:1000  |
| Chloralhydrat . . . . .       | 1:2000  |
| Phenylurethan . . . . .       | 1:5000  |

Die antimitotische Wirkung der meisten Stoffe, die bei *Tubifex* nur in starken Konzentrationen wirksam sind, ist schon länger bekannt. Anders liegen die Verhältnisse bei den hochwirksamen Antimitotika. Die teilungshemmende Wirkung des Colchicins an tierischen Zellen wurde zuerst von LITS<sup>1</sup>, diejenige des Stilböstrols von TÖNDURY<sup>2</sup> und die der Chinone 1942 in unserem Institut<sup>3</sup> gefunden (Fig. 4).

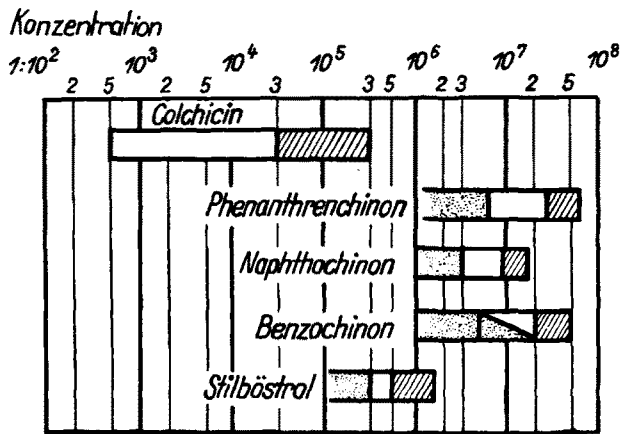


Fig. 4. Die Wirkungsbreite antimitotischer Stoffe. Der antimitotische Bereich wird nach links vom zytolytischen Bereich (punktiert), nach rechts vom entwicklungsstörenden Bereich (schraffiert) begrenzt (HUBER<sup>4</sup>).

| Antimitotikum  | bei <i>Tubifex</i><br>antimitotisch<br>wirksame Mini-<br>malkonzentration |
|--|---|
| Stilböstrol (LÜSCHER <sup>5</sup> ) . . . . .                                  | 1: 300 000  |
| Colchicin (WOKER <sup>6</sup> ) . . . . .                                      | 1: 30 000   |
| Benzochinon (LEHMANN <sup>3</sup> , LEHMANN und HADORN) <sup>7</sup> . . . . . | 1: 2 000 000  |
| Naphthochinon (LEHMANN <sup>3</sup> , HUBER <sup>7</sup> ) . . . . .           | 1: 9 000 000  |
| Phenanthrenchinon (HUBER <sup>8</sup> ) . . . . .                              | 1: 30 000 000   |

Wir haben gezeigt (LEHMANN und HADORN)<sup>8</sup>, daß man aus der antimitotisch wirksamen Minimalkonzentration allein keine sicheren Schlüsse auf die Stoffmengen ziehen kann, die von den Eiern aus der Lösung aufgenommen werden. Das haben wir aus dem Verhalten von Keimen erschlossen, die in sehr kleinen Mengen einer Colchicin- oder Benzochinonlösung gezüchtet wurden. So entzogen 4 Eier aus 35 cm<sup>3</sup> Benzochinonlösung, die 165 · 10<sup>-10</sup> g Substanz enthält, mindestens

<sup>1</sup> F. J. LITS, Arch. Méd. expér. 11, 811 (1936).  
<sup>2</sup> G. TÖNDURY, Roux'-Arch. 142, 1 (1943).  
<sup>3</sup> F. E. LEHMANN, Verh. schweiz. Physiol. 1942; Revue suisse Zool. 52, 342 (1945).  
<sup>4</sup> W. HUBER, Rev. suisse Zool. 54, 136 (1947).  
<sup>5</sup> M. LÜSCHER, Rev. suisse Zool. 52, 349 (1945).  
<sup>6</sup> H. WOKER, ib. 51, 109 (1944).  
<sup>7</sup> F. E. LEHMANN und H. HADORN, Helv. physiol. acta 4, 11 (1946).  
<sup>8</sup> W. HUBER, Rev. suisse Zool. 52, 354 (1945); 54, 61 (1947).

90% des vorhandenen Benzochinons während einer Stunde. 3 weitere Eier, die in die ausgezogene Lösung eingebracht wurden, entwickelten sich normal. Systematische Versuche (Fig. 5) ergaben, daß  $20\text{--}25 \cdot 10^{-10}\text{g}$  pro Keim genügen, um die Mitose zu blockieren,  $16 \cdot 10^{-10}\text{g}$  pro Keim stören die Furchung, und Mengen kleiner als  $6 \cdot 10^{-10}\text{g}$  lassen die Normalentwicklung zu. Mit dieser Methode ist es also möglich, bei *Tubifex*-

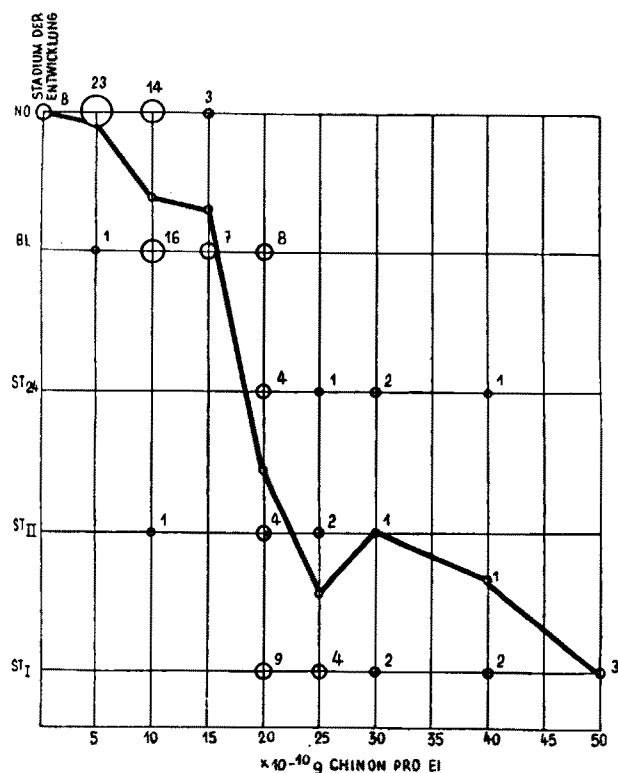


Fig. 5. Die Entwicklungsleistung von *Tubifex*keimen in Abhängigkeit von der absorbierten Menge Benzochinon (biologische Titrationskurve).

Auf der Ordinate die Hemmungsstufen: Stop als Einzeller ( $St_I$ ), Stop als Zweizeller ( $St_{II}$ ), Stop nach 24 Stunden ( $St_{24}$ ), gestörte Entwicklung ( $Bl$ ), normale Entwicklung ( $No$ ); willkürliche Einheiten. Auf der Abszisse die Chinonmenge pro Keim in  $10^{-10}\text{g}$  (LEHMANN UND HADORN<sup>1</sup>).

eiern die Stoffmengen zu ermitteln, die zur Blockierung eines Eies einer Lösung entzogen werden müssen. Es ist das gleichsam eine «biologische Titration». Analoge Versuche wurden mit kleinen Colchicinmengen ausgeführt. Dabei zeigte sich, daß aus einer Lösung von 1:30000 sehr wenig Substanz von den Eiern aufgenommen wird. Nach unseren Schätzungen muß diese Menge kleiner sein als  $11,7 \cdot 10^{-10}\text{g}$  pro Ei; sie ist also in derselben Größenordnung wie die antimitotische Menge des Benzochinons. Züchten wir aber *Tubifex*-eier in größeren Flüssigkeitsmengen, so sehen wir, daß im Falle des Benzochinons die antimitotische Minimalkonzentration 1:2000000 ist, für das Colchicin beträgt

sie jedoch 1:30000. Verschiedene andere Beobachtungen legen die Erklärung nahe, daß Benzochinon relativ rasch auch aus verdünnten Lösungen, das Colchicin aber nur aus relativ konzentrierten Lösungen langsam in die Keime eindringt. Es sagt also die Bestimmung der antimitotischen Minimalkonzentration allein nichts Entscheidendes über die Wirksamkeit eines Antimitotikums aus, es sollte auch stets die Stoffmenge ermittelt werden, die ein Keim der Lösung wirklich entzieht.

Es genügt nicht, die Wirkung von Antimitotika nur nach der quantitativen Seite hin zu kennzeichnen. Es müssen auch mit Hilfe feinerer, insbesondere zytologischer Methoden die Unterschiede in der Wirkungsqualität deutlich gemacht werden. Ein Vergleich der verschiedenen hochwirksamen Antimitotika untereinander läßt einige Unterschiede deutlich werden. Wir können zwei Wirkungstypen<sup>1,2</sup> unterscheiden: im einen Falle wird die Plasmastätigkeit weitgehend gehemmt, ohne daß der Kernapparat sehr stark geschädigt erscheint. Eine solche *inhibitive* Wirkung zeigen das Benzo- und das Naphthochinon. Im anderen Falle steht eine schwere Schädigung oder sogar völlige Auflösung des Kernapparates im Vordergrund, ohne daß die vitale Struktur des Plasmas wesentlich zu leiden scheint. Diese *destruktive oder karyoklastische* Wirkung ist ausgesprochen beim Colchicin, beim Stilböstrol und beim Phenanthrenchinon. Es ist von Interesse, daß die beiden niedrigen Chinone deutlich andere Wirkungen entfalten als das Phenanthrenchinon, das dem Colchicin sowohl strukturell als auch in seiner Wirkung wesentlich näher steht. Das Stilböstrol, das nicht in seiner Konstitution, wohl aber in seinen Wirkungen den Sterinen verwandt erscheint, zeigt auch als Antimitotikum nähere Beziehungen zu den Stoffen mit Phenanthrenkern.

Im allgemeinen können wir sagen, daß jedes bei *Tubifex* geprüfte Antimitotikum im ganzen ein charakteristisches Wirkungsbild gibt. Es müssen also zwischen Konstitution und Wirkung bestimmte Beziehungen bestehen.

Welche Zellsysteme innerhalb der Zellen angegriffen werden, ist noch völlig unbekannt. Chinone sind als starke Fermentgifte bekannt, zugleich wissen wir aber auch, daß sie die Struktur der Proteine verändern (siehe HADORN UND LEHMANN<sup>3</sup>). Welche Wirkung bei der Mitosehemmung die Hauptrolle spielt, kann heute noch nicht entschieden werden. Immerhin ist für die blasenziehenden Stoffe, die Vesikanzien, die nach amerikanischen Angaben (GILMAN UND PHILIPS<sup>4</sup>) z.T. stark antimitotisch wirken, von DIXON UND NEEDHAM<sup>5</sup> an-

<sup>1</sup> F. E. LEHMANN, Verh. schweiz. Physiol. 1942; Rev. suisse Zool. 52, 342 (1945).

<sup>2</sup> W. HUBER, Rev. suisse Zool. 52, 354 (1945); 54, 61 (1947).

<sup>3</sup> F. E. LEHMANN UND H. HADORN, Helv. physiol. acta 4, 11 (1946).

<sup>4</sup> A. GILMAN UND S. P. PHILIPS, Science 103, 400 (1946).

<sup>5</sup> M. DIXON UND M. NEEDHAM, Nature 158, 432 (1946).

<sup>1</sup> F. E. LEHMANN UND H. HADORN, Helv. physiol. acta 4, 11 (1946).

gegeben worden, daß ihnen allen gemeinsam eine sehr starke Hemmung der Hexokinase sei. Damit ist aber nicht gesagt, daß für die übrigen Antimitotika Ähnliches gelte. Jedenfalls verdient die Ferment- und Strukturwirkung der Antimitotika in Zukunft ein starkes Interesse.

##### 5. Die Hemmung der Schwanzregeneration der *Xenopus*-larve durch Colchicin

Es ist schon lange bekannt, daß bei den Regenerationsvorgängen der Wirbeltiere reichlich Zellteilungen auftreten. Wir haben nun geprüft, wie weit das Regenerationsgeschehen durch antimitotische Stoffe verändert werden kann. Als besonders wirksam hat sich das Colchicin erwiesen (LEHMANN, BERNHARD, HADORN und LÜSCHER<sup>1</sup>). Es vermag in bestimmten Ver-

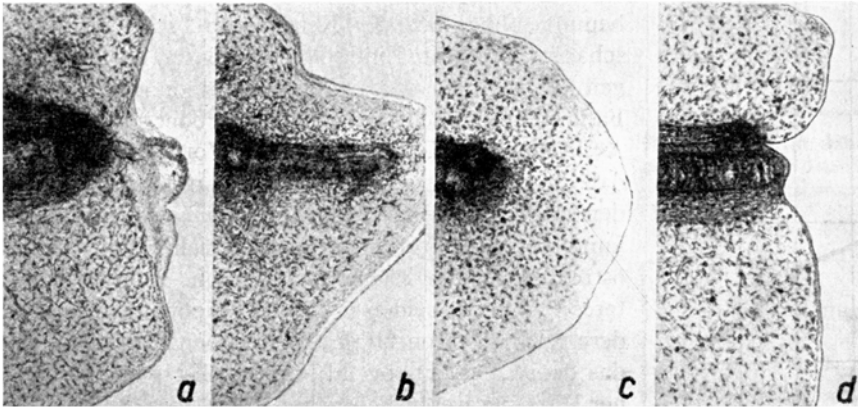


Fig. 6. Die drei Typen der Regenerationshemmung nach Kurzbehandlung mit Colchicin; *a* und *b* verlangsamte Regeneration nach 6 und 10 Tagen; *c* Bildung eines kaudal abgerundeten Flossensaumes ohne Regeneration von Neuralrohr, Somiten und Chorda (nach 28 Tagen); *d* vollständiges Ausbleiben der Regeneration (nach 23 Tagen) (LÜSCHER<sup>2</sup>).

suchsanordnungen die Regeneration des Schwanzes der *Xenopus*larve teilweise oder völlig zu blockieren (Fig. 6). Nachdem diese Tatsache gesichert war, galt es festzustellen, ob die Hemmung der Regeneration wirklich auf einer Hemmung der Mitoseaktivität beruht oder ob noch andere Faktoren beteiligt seien.

Mit drei verschiedenen Methoden läßt sich die Schwanzregeneration völlig blockieren: 1. *Dauerbehandlung*. Werden Larven in einer Colchicinlösung von 1:100000 während 10 Tagen gezüchtet, so unterbleibt die Regeneration, ohne daß die Tiere dabei schwere toxische Schäden erkennen lassen. 2. *Kurzbehandlung*. Kaulquappen, die unmittelbar nach der Amputation während 60 min in einer Colchicinlösung von 1:2000 gebadet wurden, regenerierten ebenfalls in den meisten Fällen nicht (LÜSCHER<sup>3</sup>). Es genügt also

die Colchicinmenge, die vom Amputationsstumpf während 1 Stunde aufgenommen wird, um die in den folgenden Tagen einsetzenden Regenerationsvorgänge zu verhindern. Der gleiche Effekt kann auch durch zwei- oder sechsstündige Behandlung in einer Colchicinlösung von 1:50000 erzielt werden (eigene unveröffentlichte Versuche). 3. *Lokalbehandlung*. Narkotisierten Larven wird in einer feuchten Kammer ein mit Colchicinlösung getränktes Filtrierpapierstück von 2 mm<sup>2</sup> auf den Amputationsstumpf während einer halben Stunde aufgelegt (Fig. 7). Auch mit dieser Methode gelingt es, die Regeneration völlig zu blockieren, wobei die Schädigung der behandelten Tiere minimal bleibt (LEHMANN<sup>1</sup>).

Alle unsere Befunde weisen darauf hin, daß das Colchicin durch die offene Wunde direkt auf das Gewebe der Amputationszone einwirkt. Dadurch wird das Regenerationsvermögen der Gewebe in der Wundzone während etwa 3 Tagen so weit herabgesetzt, daß die Regeneration nicht anlaufen kann. Später wird die Regenerationsfähigkeit wieder erlangt. Es besteht in dieser Hinsicht ein grundsätzlicher Unterschied zur Wirkung der Röntgenstrahlen. Bestrahlte Schwänze oder Extremitäten verlieren für immer ihr Regenerationsvermögen, während dieses durch Colchicin nur vorübergehend aufgehoben wird (SCHEREMETJEW und BRUNST<sup>2</sup>, BUTLER<sup>3</sup>).

Von besonderem Interesse ist ferner die Feststellung LÜSCHERS<sup>4</sup>, daß junges Regeneratgewebe besonders colchicinempfindlich ist. Wird an einem schon angelegten, 3–5 Tage alten Regenerat ein kleiner Einschnitt angebracht, der das Eindringen von Colchicin ermöglicht, so hat eine Kurzbehandlung von 1 Stunde mit Colchicin von 1:2000 zur Folge, daß das Regenerat wieder vollkommen abgebaut wird.

Wie weit läßt sich nun die Ursache der Regenerationshemmung aufklären? LÜSCHER hat in einer eingehenden histologischen Untersuchung<sup>5</sup> zeigen können, daß die Hemmung der Regeneration vor allem bedingt wird durch die Störungen des Mitosegeschehens im Bereich der Regenerationszone. Während der ersten drei Tage wird ein Regenerat gebildet, das

<sup>1</sup> F. E. LEHMANN, W. BERNHARD, H. HADORN und M. LÜSCHER, *Exper. I*, 232 (1945).

<sup>2</sup> M. LÜSCHER, *Helv. physiol. acta* 4, 465 (1946).

<sup>3</sup> M. LÜSCHER, *Rev. suisse Zool.* 53, 683 (1946); *Helv. physiol. acta* 4, 465 (1946).

<sup>1</sup> F. E. LEHMANN, *Arch. Klaus-Stiftung* 21, 305 (1946).

<sup>2</sup> E. A. SCHEREMETJEW und V. V. BRUNST, *Bull. Biol. et Méd. expér. U.R.S.S.* 6 (1938).

<sup>3</sup> E. G. BUTLER, *Anat. Rec.* 62, 295 (1935).

<sup>4</sup> M. LÜSCHER, *Helv. physiol. acta* 4, 465 (1946).

<sup>5</sup> M. LÜSCHER, *Rev. suisse Zool.* 53, 683 (1946).

hauptsächlich von zuwandernden Zellen aufgebaut wird und bei den Mitosen fast keine Rolle spielen. Diese Phase wird denn auch durch das Colchicin nicht beeinträchtigt. Am dritten Tag setzen dann Mitosen im Stumpf und am vierten Tag Mitosen im Regenerat ein, also in dem Moment, in dem die regenerierenden Organe auszusplassen beginnen.

Nun macht sich die Wirkung des Colchicins geltend. Im Stumpf werden 55–70% der Mitosen blockiert und die Zellen gehen zugrunde. Dadurch entsteht ein Zellverlust. Dieser wird dadurch kompensiert, daß der Stumpf etwas schrumpft, so daß die Zelldichte nicht verringert wird. Das Regenerat, gebildet durch zugewanderte Zellen, verkleinert sich nun wieder, da seine Zellen in den Stumpf zurückwandern. Meist verschwindet es völlig. Dies ist etwa am fünften Tag der Fall. Da zu diesem Zeitpunkt die Colchicinwirkung, appliziert durch Kurzbehandlung, nachläßt, so ist von die-



Fig. 7. Lebendphoto einer narkotisierten *Xenopus*larve mit Filtrierpapierstück, das den Amputationsstumpf bedeckt. (Photo Andres.)

sem Stadium an wieder eine Regeneration möglich. Sie setzt auch in einzelnen Fällen ein, wobei entweder nur Flossensaum oder aber ein vollständiges Regenerat gebildet werden kann.

Auch die Rückbildung eines jungen Regenerates nach einmaliger Colchicinbehandlung beruht auf dem Zerfall von zahlreichen Mitosestadien, der kurz nach der Behandlung einsetzt. Die verbleibenden Zellen scheinen dann ebenfalls in den Stumpf zurückzuwandern, da auch dort durch Absterben mitotischer Zellen eine Zellverdünnung erfolgte. Die Reaktion eines jungen Regenerates ist deshalb besonders stark, weil im 5–7-tägigen Regenerat besonders viele Zellteilungen auftreten.

Auffallend ist es, daß Colchicin bei tierischen Zellen viel destruktiver als bei pflanzlichen Zellen wirkt. Auch bei *Xenopus* fand LÜSCHER, daß die Großzahl der blockierten Zellen degeneriert und daß nur ausnahmsweise polyploide Ruhekerne restituiert werden. Somit kann Colchicin in der entwicklungsphysiologischen Methodik vor allem als Mittel benutzt werden, um selektiv in Teilung begriffene Zellen abzutöten, wobei ruhende Zellen weitgehend geschont werden. Nach den Versuchen von LÜSCHER<sup>1</sup> hat *Colchicin* neben der antimitotisch-destruktiven Wirkung auch einen ausgesprochen *aktivierenden Einfluß auf teilungsbereite Zellen*.

Larven, die einige Tage vor Versuchsbeginn gehungert haben und während des Versuches ohne Futter gehalten werden, sind imstande, eine abgeschnittene Schwanzspitze zu regenerieren. Dabei treten in der Regenerationszone deutlich mehr Mitosen auf als in den ruhenden Schwanzbereichen, die infolge des Hungerzustandes fast mitosefrei sind. Werden nun entsprechend behandelte Hungertiere nach der Amputation einer Behandlung mit Colchicin von 1:100000 unterworfen, dann findet sich zwischen dem dritten und siebten Tage nach der Amputation eine Menge blockierter Mitosen im Bereich der Amputationszone, und zwar ist ihre Zahl um ein Vielfaches höher als bei den Kontrolltieren (Fig. 8). Dagegen ist bereits 0,9 mm von der Amputationszone keine Erhöhung der Mitosezahlen festzustellen. Colchicin bewirkt offenbar also nur dort eine Erhöhung der Mitoserate, wo sich das Schwanzgewebe im Zusammenhang mit der Regeneration in einem besonderen Aktivitätszustand befindet. LÜSCHER hat also in diesem Fall den Nachweis einer «imminence caryocinétique» im Sinne DUSTINS<sup>2</sup>, einer *erhöhten Teilungsbereitschaft* erbracht. Man darf also annehmen, daß bestimmte Gewebe mit erhöhter Teilungsbereitschaft durch Colchicin zu einer eigentlichen Mitoseepidemie veranlaßt werden können und daß es dadurch in relativ kurzer Zeit zu einem erheblichen Zellverlust in dem betroffenen Gewebe kommt.

Ich habe diese Überlegung an einem weiteren Objekt, das eine starke Zellvermehrung zeigt, nämlich der Hinterbeinknospe der Krallenfroschlarve, auf ihre Richtigkeit geprüft. Junge Hinterbeinanlagen wurden einer Lokalbehandlung mit Colchicin unterworfen<sup>3</sup>. Dies bewirkte in der Folge eine z. T. sehr starke Unterentwicklung der behandelten Hinterbeine (LEHMANN<sup>4</sup>). Herr cand. phil. A. BRETSCHER hat es nun übernommen, die genannten Reaktionen genauer zu analysieren.

<sup>1</sup> M. LÜSCHER, Rev. suisse Zool. 53, 1,683 (1946).

<sup>2</sup> A. DUSTIN, Arch. exper. Zellforsch. 22, 395 (1939).

<sup>3</sup> Nach Abschluß des Manuskriptes habe ich festgestellt, daß M. L. GABRIEL mit einer analogen Methode bei Hühnerembryonen Entwicklungsstörungen der Hinterbeine erhalten hat (J. exp. Zool. 101, 339 (1946)).

<sup>4</sup> F. E. LEHMANN, Arch. Klaus-Stiftung 21, 305 (1946).



Colchicin scheint bei Amphibien jedoch nur dort wirken zu können, wo eine Zellvermehrung durch Mitose erfolgt. BERNHARD (Rev. suisse Zool. im Druck) fand nun bei Larven von *Rana* am Amputationsstumpf kleine, z. T. rasch wachsende Zellwucherungen, deren Zellen sich höchstwahrscheinlich amitotisch vermehren, denn in ihnen konnten nur sehr selten Mitosen gefunden werden. Diese »Epitheliome« waren gegen die Colchicinbehandlung resistent und wuchsen in einer Colchicinlösung weiter, in der jede normale Regeneration blockiert war. Es scheint also, daß Wucherungen, in denen die amitotische Zellvermehrung vorwiegt, viel weniger empfindlich gegen Colchicin sind, als mitosebereite Regenerationszellen. BERNHARD hat die Epitheliome bei Larven von *Rana* gefunden, die unmittelbar nach der Amputation der

Schwanzspitze in Colchicinlösungen eingebracht worden waren. In 3–11% der Fälle traten hier nach einigen Tagen atypische Epithelwucherungen auf, während die normale Regeneration völlig blockiert war. Es wäre möglich, daß dieser Befund BERNHARDS einen Hinweis für die weitere Analyse colchicinresistenter Tumoren gibt.

## 6. Tumorwachstum und Antimitotika

Neben normalen Bildungsprozessen, die auf einer starken Zellvermehrung beruhen, gibt es auch abnorme Gewebewucherungen mit reichlicher Neubildung von Zellen, die Geschwülste oder Tumoren, die insbesondere beim Menschen im vorgerückteren Alter eine wesentliche Rolle als Krankheits- oder Todesursache spielen. DUSTIN, der Entdecker der ersten wirksamen Antimitotika, hat denn auch schon in den dreißiger Jahren begonnen, die Wirkung von teilungshemmenden Stoffen auf Tumoren zu studieren. Seither ist diese Forschungsrichtung weiter ausgebaut worden, insbesondere in den angelsächsischen Ländern. Durchschlagende Resultate sind bis heute keine erzielt worden. Es wird aber jetzt schon klar, daß ein weiteres erfolgreiches Vordringen auf dem eingeschlagenen Wege nur dann möglich sein wird, wenn die klinische und die entwicklungsphysiologische Forschung eng zusammenarbeiten. Im folgenden sollen die Resultate der Tumorbefruchtung durch Antimitotika nur insoweit erörtert werden, als sie entwicklungs- und zellphysiologische Fragen betreffen.

Drei Stofftypen stehen heute im Vordergrund des Interesses: Colchicinartige Stoffe, Urethane und B-Chloräthylamine.

Bereits LITS<sup>1</sup>, der im Laboratorium von DUSTIN die Wirkung des Colchicins auf tierische Zellen entdeckt hatte, hat versucht, Tumoren zur Rückbildung zu veranlassen. Anschließend an die Versuche von LITS wurden zahlreiche weitere Experimente angestellt, wobei oftmals intramuskuläre oder intravenöse Injektionen von Colchicin verabreicht wurden. Die Ergebnisse sind von LUDFORD<sup>2</sup> zusammenfassend erörtert worden. Wohl gelingt es, Tumoren zu einer gewissen Rückbildung zu bringen, insbesondere auch dadurch, daß die teilungsbereiten Zellen der Kapillaren sehr leicht zugrunde gehen und damit die Blutversorgung des Tumors reduziert wird. Aber die erforderlichen therapeutischen Dosen liegen so nahe bei den toxischen Dosen, daß eine längere Behandlung nicht möglich ist. Ferner beginnen die Tumoren nach einer Zeit der Hemmung wieder stärker zu wuchern.

Unsere Versuche an Amphibien haben analoge Resultate ergeben. Werden regenerierende Kaulquappen dauernd in Colchicin gehalten, dann liegt die wirksame regenerationshemmende Dosis in der Nähe der letalen Dosis. Die Beobachtungen von BERNHARD über die

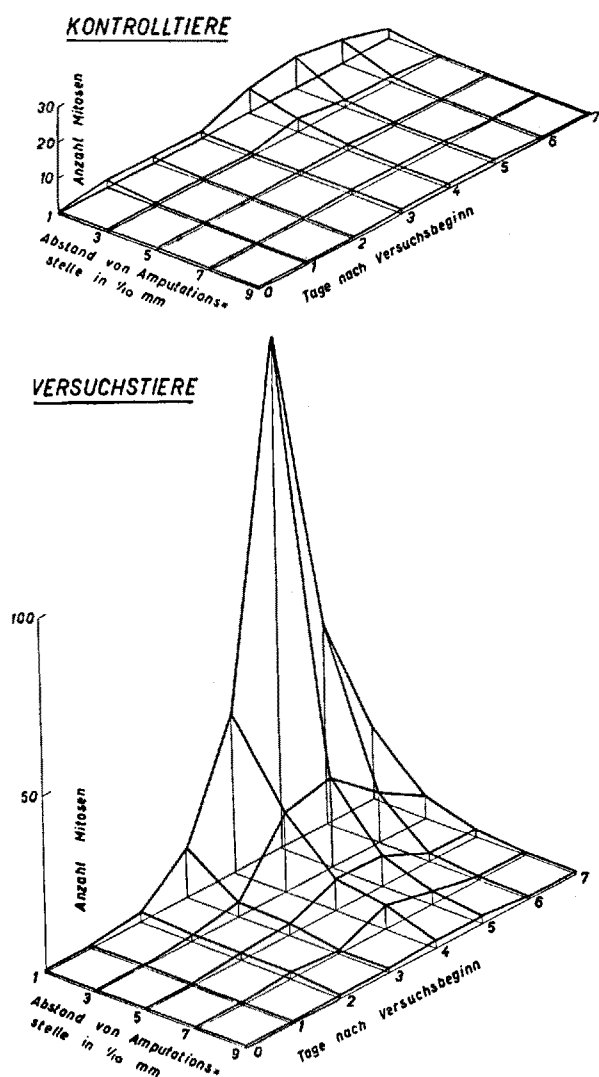


Fig. 8. Die Mitosehäufigkeit in der Amputationszone bei unbehandelten und mit Colchicin behandelten hungernden Larven von *Xenopus* während 7 Tagen (LÜSCHER<sup>1</sup>).

tisch vermehren, denn in ihnen konnten nur sehr selten Mitosen gefunden werden. Diese »Epitheliome« waren gegen die Colchicinbehandlung resistent und wuchsen in einer Colchicinlösung weiter, in der jede normale Regeneration blockiert war. Es scheint also, daß Wucherungen, in denen die amitotische Zellvermehrung vorwiegt, viel weniger empfindlich gegen Colchicin sind, als mitosebereite Regenerationszellen. BERNHARD hat die Epitheliome bei Larven von *Rana* gefunden, die unmittelbar nach der Amputation der

<sup>1</sup> M. LÜSCHER, Rev. suisse Zool. 53, 481 (1946).

<sup>1</sup> F. J. LITS, Arch. Méd. expér. 11, 811 (1936).

<sup>2</sup> R. J. LUDFORD, J. nat. Cancer Inst. 6, 89 (1945).



Colchicinresistenz von Epitheliomen am Kaulquappenschwanz legen die Frage nahe, ob beim Wiederbeginn des Wachstums der colchicinbehandelten menschlichen Tumoren vor allem Zellen eine Rolle spielen, die sich amitotisch vermehren. Denn diese könnten colchicinresistent sein.

Etwas günstiger gestalteten sich Versuche mit lokaler Applikation des Colchicins. Bereits LITS hat eine Colchicinsalbe hergestellt und sie Mäusen lokal eingegeben. Besonders SENTIN<sup>1</sup> und CRAMER und BRODERSEN<sup>2</sup> haben diese Behandlung in größerem Maßstab gegenüber Hauttumoren angewandt. Sie berichten über positive Ergebnisse, die allerdings noch dreijähriger Nachbeobachtung bedürfen. Der Vorteil liegt darin, daß höhere Dosen verwendet werden können, ohne daß schwere Allgemeinschäden auftreten.

Diese Feststellungen gehen mit den unsrigen an Amphibien parallel. Die lokale Behandlung des Amputationsstumpfes mit Colchicin ist ebenso wirksam und schädigt die Tiere viel weniger, als wenn sie gänzlich in der Giftlösung gehalten werden. Aus den Versuchen von LÜSCHER ergibt sich zudem, daß das lokal applizierte Colchicin relativ fest im Gewebe verankert bleibt und sich kaum ausbreitet. Ebenso wenig scheint es bei den Amphibien in größeren Mengen aus dem Gewebe in die Blutbahn überzutreten. Auf Grund unserer entwicklungsphysiologischen Befunde können somit die Chancen einer lokalen Anwendung von Colchicin als besser beurteilt werden als diejenigen einer Allgemeinanwendung. Ob die Colchicintherapie einmal in irgendeiner Form gegenüber Tumoren Wesentliches leisten wird, das läßt sich heute nicht voraussagen. Hier kann nur die Erfahrung entscheiden.

Erst in allerletzter Zeit sind Versuche mit *Phenylurethan*, das schon lange als Antimitotikum bekannt war, von HADDOW<sup>3</sup> publiziert worden. Er fand, daß das Wachstum des Walker-Karzinoms bei der Ratte sehr stark gehemmt und daß auch die Leukämie des Menschen günstig beeinflußt werden konnte. Über die feinere antimitotische und zellphysiologische Wirkungsweise des Phenylurethans ist bis jetzt wenig Genaues bekanntgeworden<sup>4</sup>.

Ebenfalls erst im Jahr 1946 ist die zusammenfassende Publikation von GILMAN und PHILIPS<sup>5</sup> erschienen, in der über die antimitotischen Wirkungen der *B-Chloräthylamine* (den nächsten Verwandten des Senfgases oder des Yperits) berichtet wird. Diese recht toxischen und reaktionsfähigen Verbindungen blockieren eine ganze Anzahl von Fermenten, sie hemmen die Teilung des Seeigeleies und die Mitosen des Am-

phibienembryos. Wie weit sie in ihrer Wirkungsweise derjenigen des Colchicins nahekommen, ist noch nicht festgestellt. Klinisch wurden sie in USA. gegenüber verschiedenen Wucherungen des lymphoiden Gewebes angewandt, und zwar mit Hilfe intravenöser Injektionen. Bei Hodgkins' Krankheit ergaben sich positive Resultate, wenige gute bei Lymphosarkom und unbefriedigende bei Leukämie. Auch hier scheinen die wirksamen Dosen sehr nahe bei den toxischen zu liegen. Über lokale Applikation ist bis jetzt noch nichts bekanntgeworden.

Zusammenfassend können wir sagen, daß die Aufindung sehr wirksamer Antimitotika auch der Chemotherapie von Tumoren neue Anregungen vermittelt hat. Aber entscheidende Erfolge sind bis jetzt nicht erzielt worden, da alle bisher untersuchten Stoffe sehr toxisch sind. Eine wichtige Aufgabe wird es sein, verfeinerte Methoden zur lokalen Applikation zu schaffen, gleichsam eine Art von *«topochemischer Chirurgie»*, die sich in ihren ersten Ansätzen bei unseren entwicklungsphysiologischen Versuchen an Amphibien gut bewährt hat. Vor allem aber stellen sich der reinen Grundlagenforschung für die nächste Zukunft in der genauen Wirkungsanalyse der Antimitotika wesentliche und dringende Aufgaben.

#### 7. Wirkungsanalyse der Antimitotika als allgemein biologische Aufgabe

Eine Reihe von Fragestellungen allgemein biologischer Art hat sich aus unseren Untersuchungen ergeben, die im folgenden kurz umrissen sei.

a) Die experimentelle Dissoziation des Mitosegeschehens während der Furchungsteilungen in die Leistungen des Kernapparates und des Plasmasystems insbesondere der Zellrinde mit chemischen Mitteln.

b) Die Feststellung bestimmter Funktionszustände in Geweben, insbesondere der Mitosebereitschaft mit der Colchicinmethode, ferner die genauere Analyse des Regenerationsgeschehens mit bestimmten Stoffen.

c) Die entwicklungsphysiologische Analyse der verschiedenen möglichen Behandlungsweisen: Dauer- und Kurzbehandlung ganzer Tiere in Lösungen sowie zeitlich beschränkte Lokalbehandlung bestimmter Körperteile.

d) Die Beziehungen zwischen antimitotischer Wirksamkeit und der chemischen Konstitution<sup>1</sup>, insbesondere die Veränderung der Wirkungsweise in der Chinonreihe<sup>2</sup>.

e) Die Beeinflussung bestimmter Fermentsysteme durch Antimitotika. Es sei erinnert an die Wirkung der Chinone, an die *«Substances thioloпрives»* von BACQ<sup>3</sup> und die Feststellung von DIXON und NEED-

<sup>1</sup> P. SENTIN, L'action des toxiques sur la cellule en division. Effet de la colchicine et du chloral sur les mitoses de tissus normaux et sur quelques tumeurs malignes. Montpellier 1941.

<sup>2</sup> H. CRAMER und H. BRODERSEN, Dtsch. med. Wschr. 74, 494 (1944).

<sup>3</sup> A. HADDOW und W. A. SEXTON, Nature 157, 500 (1946).

<sup>4</sup> S. MOESCHLIN, Exper. 3, 195 (1947).

<sup>5</sup> A. GILMAN und S. P. PHILIPS, Science 103, 400 (1946).

<sup>1</sup> H. LETTRÉ, Naturwiss. 75-86 (1946).

<sup>2</sup> O. HOFFMANN-OSTENHOF, Exper. 3, 137, 176 (1947).

<sup>3</sup> Z. M. BACQ, Exper. 2, 349 (1946).

HAM<sup>1</sup>, daß sämtliche blasenziehenden Substanzen die Hexokinase inaktivieren.

Die Bearbeitung der genannten Probleme wird kaum unmittelbar praktisch verwendbare Resultate liefern. Aber sie hilft mit, die sichere Grundlage zu schaffen, auf der die praktisch orientierte Erforschung der Antimitotika, z. B. in der Klinik, weiterbauen kann, die ihrerseits der entwicklungsphysiologischen Forschung neue Fragen und Anregungen zukommen lassen wird.

Diese Überlegungen mögen erkennen lassen, daß die Scheidung der Forschung in reine und angewandte nicht glücklich ist. Die Methoden ernsthafter Forschung bauen in der reinen wie in der angewandten Forschung auf denselben Grundsätzen auf. Es ist nie vor auszusehen, welche Tragweite eine gefundene Einsicht haben wird, wie weit sie der allgemeinen Erkenntnis und wie weit unmittelbaren Nützlichkeitsansprüchen dienen wird. Gerade die Entdeckungsgeschichte der Antimitotika zeigt dies in aller Deutlichkeit. Wir haben daraus die Lehre zu ziehen, daß die Zielsetzungen der Entwicklungsphysiologie wie der Klinik wohl nur dann auf Erfüllung rechnen können, wenn Entwicklungsphysiologen und Mediziner bei der Erforschung der Antimitotika aufs engste zusammenarbeiten.

#### Summary

According to modern views the mitotic activity of a tissue is determined by its actual morphogenetic activity. This holds true especially for regenerating and tumor tissues. There we find a relatively high number of cells ready for mitosis and concomitant with this

a specific metabolic activity. It might be possible to influence morphogenetically active tissues by chemical influences, whereas resting tissues are not influenced. Furthermore it might be expected that it would be possible to dissociate the mechanism of cellular division by chemical means: the division of the nucleus and the protoplasm. Substances that suppress cellular division and therefore are called antimitotic substances may reduce either the mitotic activity in general, or may inhibit nuclear or plasmatic division. For the experimental analysis of antimitotic substances the eggs of the freshwater worm *Tubifex* and the regenerating tail of the *Xenopus* tadpoles proved to be especially well suited, as they are available during the whole year. The action of several narcotics and quinones on the egg of *Tubifex* has been studied, and a method was developed that allowed one to estimate the quantity of quinone absorbed by a single egg. There are two types of quinones, acting in a different way, the benzoquinone shows a more inhibiting action on the plasmatic division, whereas the quinone of phenanthrene has a strong destructive action on the nucleus. There seem to be correlations between chemical constitution and the mode of action of an antimitotic substance.

An analysis of the action of colchicine on the tail of the *Xenopus* larva is given, which is mainly based on the experimental work of LÜSCHER. LÜSCHER has found that colchicine blocks the regeneration by acting on cells which are ready for mitosis. These cells are forced to form a division spindle, are blocked in the metaphase, and dye later without being able to reconstitute a new resting nucleus. Colchicine acts also on the hind limb buds of *Xenopus*, where it causes a reduction of the developing limb. Small epitheliomas of the tail of *Rana* tadpoles, which contain almost no mitosis, are not influenced by colchicine (BERNHARD).

The actions of chemicals on tumors are discussed in connection with the results obtained on the eggs of *Tubifex* and the regenerating tail of the *Xenopus* larva.

<sup>1</sup> M. DIXON und M. NEEDHAM, *Nature* 158, 432 (1946).

## Neuere Anschauungen über die Meteorologie und Klimatologie des Föhns

Von F. PROHASKA, Davos<sup>1</sup>

### 1. Einleitung

Im Wettergeschehen Zentraleuropas ist der warme Südwind der Nordalpentäler eine so markante Erscheinung, daß es begreiflich ist, daß sich von jeher Fachmann und Laie um seine Erklärung bemüht haben, und es gibt kein Spezialproblem der Meteorologie und Klimatologie, über das bisher soviel publiziert worden ist wie über den Föhn. So steht schon seit Beginn einer wissenschaftlichen Wetterkunde die Entstehung des Föhns zur Diskussion, und der Altmeister der Meteorologie, JULIUS VON HANN<sup>2</sup>, hat schon vor 80 Jahren die physikalische Erklärung des Föhneffektes gegeben.

Seit dieser Zeit sind eine große Zahl von wissenschaftlichen, halbwissenschaftlichen und populären Theorien und Darstellungen über das Zustandekommen dieses Föhneffektes veröffentlicht worden. Es ist nicht Aufgabe dieser Zeilen, einen historischen Überblick über die Föhntheorien zu geben. Das ist in der Schweiz schon des öfteren, vor allem in den letzten Jahren, geschehen<sup>1</sup>. Dagegen soll gezeigt werden, wo die Föhnforschung derzeit steht und wie man sich heute die Mechanik des Föhneinbruches vorstellen kann. Außerdem hat die Anwendung des Föhnbegriffes in den letzten Jahren eine wesentliche Erweiterung erfahren, so daß auch noch die klimatologische Bedeutung des Föhns und die damit zusammenhängenden Fragen gestreift werden müssen.

<sup>1</sup> Physikalisch-Meteorologisches Observatorium Davos.

<sup>2</sup> J. V. HANN, Zur Frage über den Ursprung des Föhns, *Z. österr. Ges. Met.* 1, 257 (1866); Der Föhn in den österreichischen Alpen, *Z. österr. Ges. Met.* 2, 158 (1867).

<sup>1</sup> O. LEHMANN, Geschichte der Föhntheorie, *Vierteljahresschr. naturf. Ges. Zürich* 82, 45 (1937).