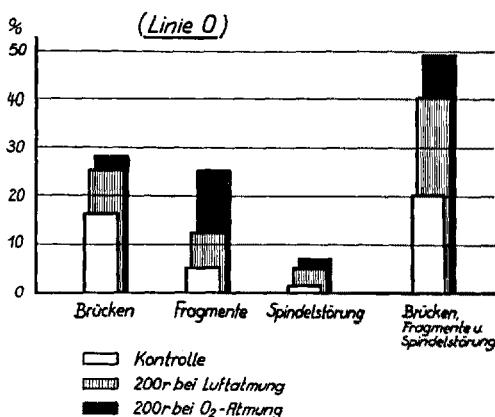


Chromosomenaberrationen in Tumorasziteszellen des Ehrlich-Karzinoms der Maus nach Röntgenbestrahlung *in vivo* bei verschiedenen Sauerstoffpartialdrucken

Solide Tumoren des Ehrlich-Karzinoms der Maus können in ihrem weiteren Wachstum gehemmt werden, wenn man sie der Einwirkung von Röntgenstrahlen aussetzt. Die Wachstumsheemmung lässt sich verstärken, wenn die Versuchstiere während der Bestrahlung reinen Sauerstoff, möglichst unter Überdruck, einatmen¹.

24 h nach einer homogenen Röntgenganzbestrahlung von Tumoraszites-Mäusen mit einer Dosis von 200 r finden sich in den Karzinomzellen des Tumoraszites häufiger Chromosomenaberrationen, und zwar Mitosezellen mit Chromosomenbrücken, Chromosomenfragmenten oder Spindelstörungen, als bei der unbestrahlten Kontrolle.



Häufigkeit von Chromosomenaberrationen in Mitosezellen (späte An- und frühe Telophase) beim Ehrlich-Karzinom-Ascites ohne und nach Röntgenbestrahlung (200 r) bei Luft- und bei Sauerstoffatmung (2 at).

Am 7. Tag nach der Impfung bei Luftatmung mit einer Dosis von 200 r (3 mm Al, 200 kV, 20 mA, FHA 20 cm, Dosisleistung 420 r/min) bestrahlte Versuchstiere wurden 24 h später getötet. In Karzinomzellen der späten Anaphase und der frühen Telophase fanden sich relativ weniger Chromosomenaberrationen als in Asziten, die bei Sauerstoffatmung (1 atü) jedoch unter sonst gleichen Bedingungen bestrahlt und 24 h später ausgewertet worden waren (Abb. 1). Die Prozentsätze beziehen sich auf insgesamt 414 An- und Telophasezellen der unbestrahlten Kontrolle, auf 275 der bei Luftatmung und auf insgesamt 334 An- und Telophasezellen der bei Sauerstoffatmung röntgenbestrahlten Asziten. Der gefundene Unterschied ist für die Fragmentzellen statistisch gut gesichert².

Bei einer anderen, weniger strahlenempfindlichen Linie des Ehrlich-Karzinoms, die durch passagewweise Röntgenbestrahlung erhalten worden war³, war der

Sauerstoffeffekt weniger deutlich. In der unbestrahlten Kontrolle fanden sich insgesamt mehr Brückenzellen.

W. BÖSENBERG, W. DITTRICH,
H. HEINRICH, R. HÜLLEMANN und
U. LANGE

Universitäts-Frauenklinik Hamburg-Eppendorf, den 1. September 1955.

Summary

The frequency of radio-induced fragments of chromosomes increases in ascites-cells of the Ehrlich-carcinoma at higher oxygen partial pressure, to which test animals are exposed during irradiation.

Über den biologischen Abbau eines Glutarsäureimids^{1,2}

In früheren Arbeiten wurde eingehend über die Darstellung verschiedener Glutarsäureimide berichtet³. Von den beschriebenen Verbindungen hat sich das α -Phenyl- α -äthyl-glutarsäureimid (I) auf Grund eingehender pharmakologischer und klinischer Prüfung⁴ als mild wirkendes Schlafmittel erwiesen, das inzwischen unter der geschützten Marke «Doriden»⁵ in den Handel gekommen ist.

Die Frage nach dem Schicksal dieser Verbindung im Organismus und die Tatsache, dass auch andere verschiedene substituierte Glutarsäureimide in letzter Zeit therapeutisches Interesse aufweisen, gaben uns den Anlass, den Stoffwechsel von Glutarimidderivaten eingehend zu studieren. Im Prinzip wurden zwei Wege zur Abklärung des Problems eingeschlagen. Mit C¹⁴ markierte Verbindungen wurden synthetisiert⁶, um die Abwandlung und Verteilung dieser Stoffe im tierischen Körper in qualitativer und hauptsächlich in quantitativer Hinsicht mit Hilfe der Tracer-Technik zu verfolgen⁷. Anderseits wurde eine Reihe von Verfütterungsversuchen mit relativ hohen Dosen (im Durchschnitt 200 mg/kg) von verschiedenen Glutarimid-Derivaten an Hunden durchgeführt⁸, um die Isolierung der Ausscheidungsprodukte in Mengen, die für Analyse und Strukturaufklärung ausreichend sind, zu ermöglichen.

In der vorliegenden Mitteilung wollen wir über die Resultate der zuletzt genannten Versuche berichten.

¹ 14. Mitteilung über Alkylenimin-Derivate. 13. Mitteilung vgl. E. SURY und K. HOFFMANN, Helv. chim. Acta 38, 728 (1955).

² Auszugsweise vorgetragen von K. HOFFMANN am 3. Congrès International de Biochimie, Bruxelles, 1.-6. August 1955.

³ E. TAGMANN, E. SURY und K. HOFFMANN, Helv. chim. Acta 35, 1235, 1541 (1952). — E. URECH, E. TAGMANN, E. SURY und K. HOFFMANN, Helv. chim. Acta 36, 1809 (1953).

⁴ F. GROSS, J. TRIFOD und R. MEIER, Schweiz. med. Wschr. 85, 305 (1955). — R. LANZ, Praxis (Schw.) 44, 223 (1955). — P. MÜLLER und F. ROHRER, Schweiz. med. Wschr. 85, 309 (1955).

⁵ Chemische Kurzbezeichnung: Glutethimid.

⁶ Diese Arbeiten sind teilweise durch Herrn Prof. H. SCHMID und Mitarbeiter (Chemisches Institut der Universität Zürich) durchgeführt worden, wofür wir auch an dieser Stelle bestens danken möchten. Eine Publikation hierüber wird andernorts erfolgen.

⁷ Die biologischen Untersuchungen mit den radioaktiv signierten Verbindungen erfolgen in verdankenswerter Weise durch Herrn Prof. K. BERNHARD und Mitarbeiter an der Physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel. Eine vorläufige Mitteilung erfolgte anlässlich der International Conference on the Peaceful Uses of Atomic Energy, Genf 1955.

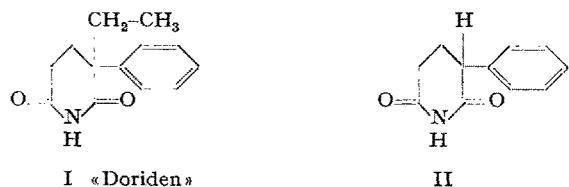
⁸ Wir danken Herrn Dr. F. GROSS in unserer biologischen Abteilung für die Durchführung dieser Versuche.

¹ W. DITTRICH und H. STUHLMANN, Naturwissenschaften 41, H. 5, 122 (1954).

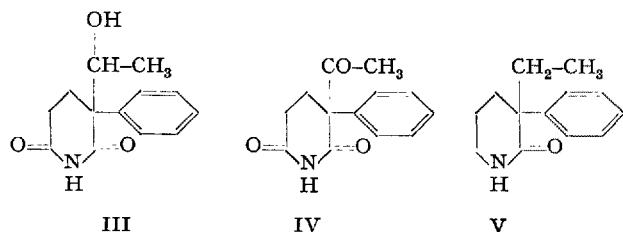
² S. KOLLER, Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen, 2. Aufl. (Dresden und Leipzig 1948).

³ W. DITTRICH und G. UHLMANN, Naturwissenschaften 41, H. 5, (1954). — G. SCHUBERT, Strahlenther. 88, 2, 308 (1952); 90, 1 (1953); Z. Krebsforsch. 60, 216 (1954).

In erster Linie wurden die Ausscheidungsprodukte des bereits in der Therapie eingeführten Doriden (I) untersucht. Während es bekanntlich gelingt, im Harn von zum Beispiel mit Barbiturataten behandelten Tieren diese Substanzen teilweise unverändert wiederzufinden, gelang uns der Nachweis von Doriden selbst im Hundeharn bisher in keinem einzigen Fall. Isoliert wurde dagegen eine farblose kristallisierte Verbindung, die bei 143° schmolz. Die UV.- und IR.-Spektren des Abbauproduktes in Kombination mit dem Analysenresultat wiesen auf ein desäthyliertes Derivat hin. Das zum Beweis synthetisch hergestellte α -Phenylglutarimid (II) war in jeder Hinsicht mit dem Abbauprodukt identisch (Mischsmp., UV.- und IR.-Spektrum).

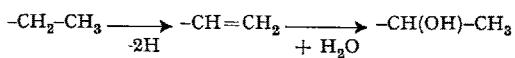


Das α -Phenylglutarimid ist eine ungiftige Verbindung, die keinerlei sedative Eigenschaften mehr besitzt. Die Abspaltung der Äthylkette von Doriden auf biologischem Wege ist ein seltsamer Befund, der keine Parallele in den bisherigen Ergebnissen beim Abbau von Kohlenwasserstoffketten hat. Es können kaum Zweifel darüber bestehen, dass die Äthylkette auf oxydativem Wege entfernt wurde, obwohl die bekannten biologischen Oxydationsmechanismen, wie die sogenannte β -Oxydation und Methyloxydation (ω -Oxydation), im vorliegenden Fall dem biologischen Vorgang nicht zugrunde liegen können. Der wahrscheinlichste Ort des oxydativen Angriffes ist die Methylengruppe der Äthylkette (das ω -1 C-Atom). Der Ablauf der Verbrennung vollzieht sich möglicherweise über die Zwischenstufen III⁹ und IV¹⁰.



Das vermutliche Zwischenprodukt IV kann als unstabil angesehen werden, gelang doch die von uns versuchte Synthese dieser Verbindung nicht. Unter den Reaktionsbedingungen der Synthese wurde die Acetylgruppe eliminiert, und als Endprodukt der Reaktionsfolge entstand das α -Phenylglutarimid II.

⁹ Die Zwischenstufe III müsste nicht unbedingt durch eine direkte Hydroxylierung des (ω -1)-C-Atoms entstanden sein. In Anbetracht der Arbeiten von K. BERNHARD, U. GLOOR und E. SCHEITLIN [Z. physiol. Chem. 299, 235 (1955)] liesse sich die Entstehung dieser Verbindung auch nach dem Schema



erklären, das heisst durch Wasseranlagerung nach erfolgter ω , ($\omega-1$)-Dehydrierung der Äthylkette.

10 Die Verbindung IV könnte entweder direkt (Säurespaltung) in Verbindung II übergehen oder zum α -Phenyl- α -carboxyglutarimid biologisch weiteroxydiert werden, welches als Malonsäure-Derivat die freie Carboxylgruppe durch Kohlensäureabspaltung leicht verlieren würde.

Zur weiteren Abklärung des biologischen Abbau-mechanismus von Doriden haben wir den Stoffwechsel eines partiell reduzierten Produktes des letzteren, nämlich des 3-Phenyl-3-äthyl-piperidons-(2) (V), untersucht. Überraschenderweise liess sich aus dem Harn eines mit diesem Piperidonderivat behandelten Hundes α -Phenyl-glutarimid (II) isolieren, das heisst dasselbe Abbau-produkt wie bei der Verfütterung von Doriden. Mit andern Worten: es wird auch bei dieser Verbindung die Äthylkette eliminiert, wobei aber auch das C5-Atom des Piperidinringes bis zur Oxogruppe oxydiert wird¹¹. Die Frage, ob zuerst das Piperidon zum Doriden oxydiert und dann die Äthylkette abgebaut wird oder ob die biologische Reaktionsfolge umgekehrt verläuft, bleibt noch offen.

Stoffwechselversuche mit weiteren Glutarimidabkömmlingen sind im Gange, wobei die Hoffnung besteht, dass das neue Tatsachenmaterial vermehrten Einblick in das biologische Geschehen mit dieser Verbindungsklasse erlauben wird¹².

J. KEBRLE und K. HOFFMANN

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft,
Pharmazeutische Abteilung, Basel, den 14. November
1955.

Summary

In view of the therapeutic interest glutarimides have been found recently, the metabolism of α -Phenyl- α -ethyl-glutarimide and 3-Phenyl-3-ethyl-2-piperidone have been studied by feeding experiments upon dogs. Both derivatives were degraded to α -phenyl glutarimide, the ethyl side chain was thereby very probably eliminated by oxidation.

¹¹ Die Tatsache, dass ein stickstofftragendes C-Atom oxydativ angegriffen wird, ist im Hinblick auf die Befunde von H. STEUDEL [Z. physiol. Chem. 213, 11 (1932)], wonach N-Methyl-piperidin im Tierkörper zu δ -Methylamino-valeriansäure aufgespalten wird, nicht ungewöhnlich. Ähnliche oxydative Angriffe werden auch bei der Biogenese von Alkaloiden vermutet [E. WENKERT, Exper. 10, 346 (1954)].

¹² Der experimentelle Teil über die Isolierung und Konstitutionsaufklärung der in dieser Mitteilung erwähnten biologischen Abbauprodukte wird in Bälde in den Helvetica Chimica Acta veröffentlicht werden.

Isolation of Crystalline Aldosterone from the Urine of Patients with Congestive Heart Failure¹

Recently² we succeeded in isolating the so-called sodium retaining factor³ from the urine of a nephrotic child in crystalline form and in identifying it with aldosterone from adrenals. The occurrence of a presumably identical sodium retaining factor has been established since 1950 in the urine of normal persons and especially of patients also with other diseases accompanied generally by low sodium excretion.⁴

¹ Communication No. 137 "On Steroids". No. 136 compare A. WETTSTEIN, Exper. 11, 465 (1955).

² J. A. LUETSCHER, Jr., R. NEHER, and A. WETTSTEIN, Exper. **10**, 456 (1954). — J. A. LUETSCHER, Jr., A. DOWDY, J. HARVEY, R. NEHER, and A. WETTSTEIN, J. biol. Chem. **217**, 505 (1955).

³ A. B. DEMING and J. A. LUETSCHER, Jr., Proc. Soc. exper. Biol. Med. 73, 171 (1950).

⁴ Literature in: R. NEHER and A. WETTSTEIN, Acta endocrinol. 18, 386 (1955).