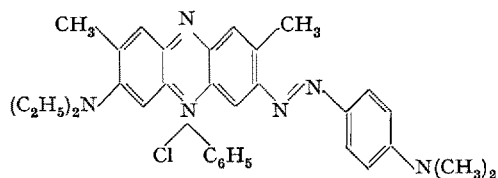


## Fehlen einer karzinogenen Wirkung von Janusgrün an Ratten\*

Quantitative Versuche zur Krebszerzeugung an Ratten mit 4-Dimethylaminoazobenzol<sup>1</sup> und ebenso mit 4-Dimethylaminostilben<sup>2</sup> hatten ergeben, dass die karzinogenen Effekte über die ganze Lebensdauer irreversibel fortbestehen («Summationswirkung»)<sup>1</sup> und bei der Zellteilung offenbar auch auf die Tochterzellen übertragen werden. Hieraus folgte, dass die Zellbestandteile, an denen die karzinogene Wirkung angreift und deren destruktive Veränderung schliesslich zur krebsigen Entartung der Zelle führt, nicht «de novo» gebildet werden können, sondern bei der Zellteilung ebenfalls verdoppelt werden müssen. Da nähere Angaben über ihre Lokalisation in der Zelle oder über ihre Funktion nicht möglich waren, wurden sie als «Duplikanten» bezeichnet. Die Auswertung der Versuchsergebnisse machte es in Übereinstimmung mit neueren Angaben<sup>3</sup> wahrscheinlich, dass die betroffenen Zellbestandteile nicht in der Einzahl, sondern in einer Vielzahl in den Zellen vorhanden sind, so dass auch plasmatische «Duplikanten» in Frage kommen<sup>4</sup>.

Die Beobachtung, dass nach Applikation von karzinogenen aromatischen Kohlenwasserstoffen auf die Mäusehaut eine besonders starke und anhaltende Fluoreszenz in den Mitochondrien zu beobachten ist, veranlasste GRAFFI<sup>5</sup> zu der Annahme, ihre Veränderung stelle den spezifischen Vorgang bei der Kanzerisierung der Zelle dar. Da die Mitochondrien, für die eine «Duplikanten»-Natur angenommen wird<sup>5</sup>, die wesentlichen Strukturen für die enzymatischen Oxydationen in der Zelle darstellen, führte WARBURG<sup>6</sup> die Auffassung von GRAFFI als Stütze für seine interessante Theorie an, nach der eine Hemmung der Zellatmung die letzte und allgemeine Ursache der Krebsentstehung sei.



Mitochondrien werden durch den basischen Diazinfarbstoff Janusgrün elektiv vital gefärbt (MICHAELIS<sup>7</sup>) und offenbar auch vergiftet. Janusgrün ist ein hochwirksamer Hemmstoff für die Zellteilung (Seegelei)<sup>8</sup> und vor allem für enzymatische Funktionen, die an den Mitochondrien lokalisiert sind, wie die Zitrullinsynthese<sup>9</sup>, die Succinoxidasen- und Zytochromoxydasenaktivität<sup>10</sup>,

sowie nach LEUTHARDT und EXNER<sup>11</sup> auch für die Zellatmung. Aus diesen Gründen wäre vom Janusgrün (Formel) eine geradezu spezifische karzinogene Wirkung zu erwarten.

Ferner wird das Janusgrün nach den Untersuchungen von GÜTTES und SCHMÄHL<sup>12</sup> im Organismus schnell gespalten, erscheint also gerade zu einer intermittierenden Hemmung der Zellatmung geeignet, die den Kanzerisierungsprozess besonders begünstigen soll. Nach BIELKA<sup>13</sup> wird die karzinogene Wirkung von aromatischen Kohlenwasserstoffen durch gleichzeitige Applikation von Janusgrün gesteigert.

Aus diesen Gründen haben wir das Janusgrün auf karzinogene Wirkung untersucht. Die von uns verwendete Substanz erwies sich bei der papierchromatischen Untersuchung als einheitlich. Das Absorptionsmaximum bestimmten wir in methanolischer Lösung bei 645 m $\mu$ . Als Versuchstiere dienten Ratten unserer reinen Stämme BD I und BD III, deren Empfindlichkeit gegenüber karzinogenen Substanzen aus Vergleichsversuchen mit 4-Dimethylaminoazobenzol bekannt war. Die Prüfung erfolgte sowohl im Fütterungsversuch als auch bei subkutaner Injektion. Für beide Applikationsformen wurden die maximal verträglichen Einzeldosen experimentell ermittelt. Sie betrugen oral 20 mg/Ratte und subkutan 0,5 mg.

Im Fütterungsversuch erhielten 20 Ratten täglich je 20 mg in einer Mischkost verabreicht. Die Behandlungsdauer betrug 670 Tage, wobei einige Pausen eingeschoben wurden. Die aufgenommene Gesamtdosis erreichte 8,9 g/Ratte. Alle Tiere wurden bis an ihr natürliches Lebensende beobachtet. Die mittlere Lebensdauer betrug 650, die maximale 1034 Tage. Obwohl die applizierte Dosis etwa das 30fache der karzinogen wirksamen «Stop»-Dosis des Buttergelbs beträgt, trat keine maligne Geschwulst auf.

Im Injektionsversuch konnte wegen der lokal nekrotisierenden Wirkung des Janusgrüns nur 0,5 mg als Einzeldosis alle zwei Wochen gegeben werden. Die Behandlungsdauer betrug 802 Tage, die maximale Lebensdauer 902 Tage, die erreichte Gesamtdosis 33 mg. Bei keiner der 15 behandelten Ratten entstand eine Geschwulst.

H. A. NIEPER und H. DRUCKREY

Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik  
Freiburg i. Br., den 24. September 1956.

### Summary

Janus green, a special dyestuff for coloring mitochondria and a poison with a remarkable respiration-inhibiting effect, was tested for carcinogenic activity in rats. Neither after oral nor subcutaneous injection was cancerisation observed.

\* Die Untersuchungen wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft ermöglicht.

<sup>1</sup> H. DRUCKREY und K. KÜPFMÜLLER, Z. Naturf. 3b, 254 (1948).

<sup>2</sup> H. DRUCKREY und D. SCHMÄHL, Exper. 12, 185 (1956). – D. SCHMÄHL und R. MECKE, Z. Krebsf. 61, 230 (1956).

<sup>3</sup> B. RAJEWSKY, Z. Krebsf. 56, 274 (1949). – C. O. NORDLING, Brit. J. Cancer 7, 68 (1953). – P. STOCKS, Brit. J. Cancer 7, 407 (1953).

<sup>4</sup> H. P. RUSCH, Cancer Res. 14, 407 (1954). – C. D. DARLINGTON, Brit. J. Cancer 2, 118 (1948). – R. DANNEEL und E. GÜTTES, Naturwissenschaften 39, 331 (1952).

<sup>5</sup> A. GRAFFI, Abhandlg. dtsch. Akad. Wiss., Berlin 1, 151 (1953).

<sup>6</sup> O. WARBURG, Krebsforschung und Krebsbekämpfung 34, 3, 41 (1955); Naturwissenschaften 42, 401 (1955); Science 123, 309 (1956).

<sup>7</sup> L. MICHAELIS, Arch. mikr. Anat. 55, 588 (1900).

<sup>8</sup> H. DRUCKREY, P. DANNEBERG und D. SCHMÄHL, Arzneim. Forsch. 1, 151 (1953).

<sup>9</sup> F. LEUTHARDT und A. F. MÜLLER, Exper. 4, 478 (1948).

<sup>10</sup> G. H. HOGBOOM, W. C. SCHNEIDER und G. PALLADE, J. biol. Chem. 172, 619 (1948).

<sup>11</sup> F. LEUTHARDT und B. EXNER, Helv. chim. Acta 36, 519 (1953).

<sup>12</sup> E. GÜTTES und D. SCHMÄHL, Arzneim.-Forsch. 4, 479 (1954).

<sup>13</sup> H. BIELKA, Naturwiss. 42, 299 (1955).

## Su un criterio di valutazione dell'attività di un farmaco antitubercolare nella cavia infettata con carica massiva

Nella tbc. sperimentale, allo scopo di ridurre al minimo le cause accidentali che possono interferire nella valutazione dell'attività di un antimicobatterico, già da