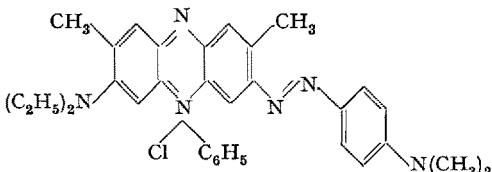


Fehlen einer karzinogenen Wirkung von Janusgrün an Ratten*

Quantitative Versuche zur Krebszeugung an Ratten mit 4-Dimethylaminoazobenzol¹ und ebenso mit 4-Dimethylaminostilben² hatten ergeben, dass die karzinogenen Effekte über die ganze Lebensdauer irreversibel fortbestehen («Summationswirkung»)¹ 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 Angaben³ 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 kommen⁴.

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 GRAFFI⁵ zu der Annahme, ihre Veränderung stelle den spezifischen Vorgang bei der Kanzerisierung der Zelle dar. Da die Mitochondrien, für die eine «Duplikanten»-Natur angenommen wird⁶, die wesentlichen Strukturen für die enzymatischen Oxydationen in der Zelle darstellen, führte WARBURG⁶ 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 (MICHAELIS⁷) und offenbar auch vergiftet. *Janusgrün* ist ein hochwirksamer Hemmstoff für die Zellteilung (Seeigeli)⁸ und vor allem für enzymatische Funktionen, die an den Mitochondrien lokalisiert sind, wie die Zitrullinsynthese⁹, die Succinoxidasen- und Zytochromoxydasenaktivität¹⁰,

* Die Untersuchungen wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft ermöglicht.

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

² H. DRUCKREY und D. SCHMÄHL, Exper. 12, 185 (1956). — D. SCHMÄHL und R. MECKE, Z. Krebsf. 61, 230 (1956).

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

⁴ 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).

⁵ A. GRAFFI, Abhandl. dtsh. Akad. Wiss., Berlin 1, 151 (1953).

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

⁷ L. MICHAELIS, Arch. mikr. Anat. 55, 588 (1900).

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

⁹ F. LEUTHARDT und A. F. MÜLLER, Exper. 4, 478 (1948).

¹⁰ G. H. HOGEBOOM, W. C. SCHNEIDER und G. PALLADE, J. biol. Chem. 172, 619 (1948).

sowie nach LEUTHARDT und EXNER¹¹ 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 SCHMÄHL¹² im Organismus schnell gespalten, erscheint also gerade zu einer *intermittierenden* Hemmung der Zellatmung geeignet, die den Kanzerisierungsprozess besonders begünstigen soll. Nach BIELKA¹³ 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 μ . 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 karzinogenen 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.

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

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

¹³ 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