

bekamen an der linken Rückenseite ein schwarzes Homotransplantat und an der rechten Seite ein Autotransplantat; schwarze Mäuse erhielten weisses Homotransplantat. Bei allen überlebenden, operierten Tieren war das Homotransplantat am 25. Tag gut erhalten. Es ist bekannt, dass bei nicht behandelten Tieren das Homotransplantat ca. am 8. Tag ( $\pm 2$ ) abgestossen wird<sup>5</sup>. Makroskopische Untersuchung zeigte vollkommenes Verschwinden des Grenzstranges<sup>7</sup>.

Aus diesen Versuchen können wir nicht sagen, ob 6-HD, welches zur Zerstörung des sympathischen Grenzstranges geführt hat, auch Veränderungen der immunologischen Prozesse, die für Abstossung des Homotransplantates verantwortlich sind, hervorruft. Vielleicht handelte es sich nur um verbesserte Durchblutung der transplantierten Haut. Weitere Versuche, die im Gange sind, sollen zeigen, ob für die Homotransplantation Sympathikus-Zerstörung nur des Donators oder nur des Empfängers notwendig ist und ob man durch lokale Applikation des 6-HD in die Haut bei erwachsenen Mäusen auch denselben Effekt erreichen kann.

**Summary.** As is known, 6-HD destroys the sympathetic trunc when given to new-born mice. In these mice (weighing 18 g) skin homo-transplantations were made and it was found that the homografts strikingly survived.

P. STERN

*Institut für Pharmakologie der Medizinischen Fakultät, Sarajevo (Jugoslawien), 23. November 1970.*

- <sup>1</sup> P. U. ANGELETTI und R. LEVI-MONTALCINI, *Archo ital. Biol.* 108, 213 (1970).
- <sup>2</sup> A. BERTELLI und G. FRONTINO, *Nature, Lond.* 197, 510 (1963).
- <sup>3</sup> P. STERN und E. VAJS, *Vojno-sanit. Pregl.* 20, 141 (1963).
- <sup>4</sup> P. STERN und E. VAJS, in *Pharmacological Treatment in Organ and Tissue Transplantation* (Eds. A. BERTELLI und A. P. MONACO; Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1970), p. 130.
- <sup>5</sup> TH. C. MOORE, *Nature, Lond.* 215, 871 (1967).
- <sup>6</sup> N. E. ANDÉN, M. HENNING und H. OBIANWU, *Acta pharmac., Copenh.* 26, 113 (1968).
- <sup>7</sup> Herrn Doz. Dr. M. ČUŠ, Anatomisches Institut der Medizinischen Fakultät, Sarajevo, danken wir für diese Kontrolle.

## Die teratogene Wirkung von Äthylharnstoff und Nitrit bei Ratten

Zahlreiche Nitrosamide sind teratogen<sup>1</sup>. Kürzlich wurde auf die Möglichkeit der endogenen Entstehung von Nitrosoverbindungen im Magen-Darm-Trakt hingewiesen<sup>2</sup>. Die endogene Synthese des Äthylnitrosoharnstoffs (ÄNH) aus Nitrit und Äthylharnstoff lässt sich durch dessen geschwulsterzeugende Wirkung an Ratten nachweisen<sup>3</sup>. Von uns wurde an tragenden Sprague-Dawley-Ratten untersucht, ob die Menge des endogen entstehenden ÄNH ausreicht, um embryotoxisch und teratogen zu wirken.

Äthylharnstoff (Schmelzpunkt 92°C, Ferak Berlin) und Natriumnitrit wurden bei Ratten am 9. und 10. Schwangerschaftstag enteral verabreicht. Diese Termine wurden

gewählt, da der Rattenembryo am 9. Tag eine hohe embryotoxische und am 10. Tag die maximale teratogene Empfindlichkeit aufweist (ALEXANDROV, unveröffentlicht). Die Muttertiere wurden am 21. Tag post coitum getötet und die Zahl der abgestorbenen Embryonen sowie der Feten mit Missbildungen durch Inspektion und Mikrosektion bestimmt.

Der Zusatz von 1% Natriumnitrit und 0,5% Äthylharnstoff zum Futter bzw. Trinkwasser und die zusätzliche einmalige Gabe von 200 mg/kg Äthylharnstoff in wässriger Lösung durch eine Magensonde führen zum Absterben von 60% der Embryonen und zu Missbildungen bei 76% der überlebenden Feten (Tabelle, Gruppe I).

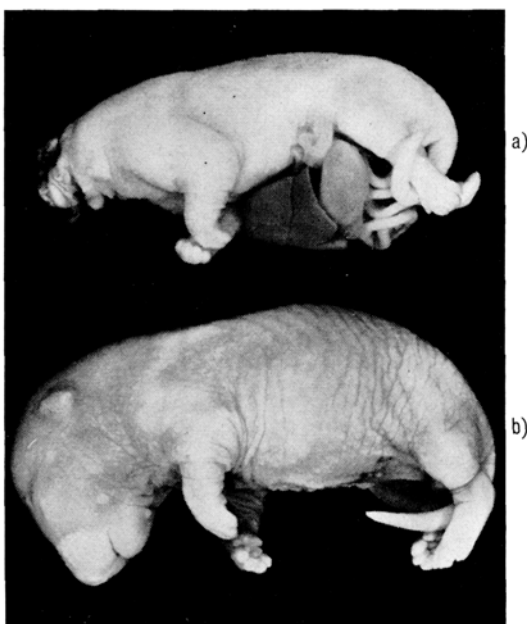


Fig. 1. a) Anenzephalie und Eventeration der Bauchorgane bei einem Rattenfetus der Gruppe III. b) Gleichaltriger Fetus der Kontrollgruppe IX.

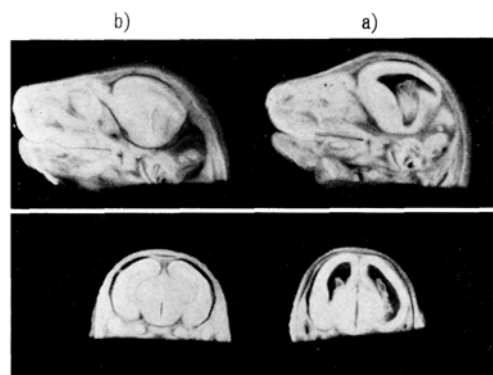


Fig. 2. a) Hydrozephalus in Frontal- und Sagittalschnitten bei Rattenfeten der Gruppe II. b) Kopf eines gleichaltrigen Kontrolltieres (Kontrollgruppe IX) in entsprechenden Schnittebenen.

- <sup>1</sup> N. P. NAPALCOV und V. A. ALEXANDROV, *Z. Krebsf.* 71, 32 (1968).
- <sup>2</sup> J. SANDER und G. BÜRKLE, *Z. Krebsf.* 73, 54 (1969).
- <sup>3</sup> S. IVANKOVIC und R. PREUSSMANN, *Naturwissenschaften* 57, 460 (1970).

Missbildungen bei Rattenfeten nach gleichzeitiger Verabreichung von Äthylharnstoff (ÄH) und Nitrit an tragende Muttertiere

Gruppe	Substanzbeimengungen	Zahl der graviden Ratten	Zahl der implant. Embryo- nen	Zahl der abgestorb. Embryonen	Lebende Feten		Art der Miss- bildungen (zum Teil kombiniert)
					Total	Mit Missbildungen	
I	1% Nitrit im Futter 0,5% ÄH im Wasser 200 mg/kg ÄH durch Magensonde	3	33	20 (60,6%)	13	10 (76,9%)	Hydrozephalus 6 Exenzephalie 3 Anophthalmie 3
II	0,3% Nitrit im Futter 0,5% ÄH im Wasser 100 mg/kg ÄH durch Magensonde	9	82	13 (15,8%)	69	21 (30,4%)	Hydrozephalus 21 Anophthalmie 9
III	0,3% Nitrit im Futter 0,5% ÄH im Wasser	8	78	6 (7,7%)	72	3 (4,2%)	Hydrozephalus 2 Aneenzephalie 1 Anophthalmie 1 Eventeration 1 der Bauchorgane
IV	Kontrolle 0,5% ÄH im Wasser 200 mg/kg ÄH durch Magensonde	9	76	8 (10,5%)	68	0	
V	Kontrolle 0,5% ÄH im Wasser 100 mg/kg ÄH durch Magensonde	7	82	6 (7,3%)	76	0	
VI	Kontrolle 0,5% ÄH im Wasser	8	76	3 (3,9%)	73	0	
VII	Kontrolle 1% Nitrit im Futter	4	30	0	30	0 (6 weitere Muttertiere 1 Tag nach Nitritfütterung verstorben)	
VIII	Kontrolle 0,3% Nitrit im Futter	10	92	5 (5,4%)	87	0	
IX	Kontrolle unbehandelt	15	118	8 (6,8%)	110	0	

Zusatz von 1% Natrium-nitrit zum Futter allein (Gruppe VII) verursacht eine Intoxikation der Muttertiere, die bei 6 von 10 tragenden Ratten tödlich verlief, aber keinen embryotoxischen oder teratogenen Effekt an der Nachkommenschaft der überlebenden Muttertiere erkennen liess. Mit abnehmender Konzentration von Äthylharnstoff und Nitrit im Futter bzw. Trinkwasser verschwindet die embryotoxische Wirkung, denn die Zahl der abgestorbenen Früchte unterscheidet sich nicht signifikant von den Werten der Kontrollgruppen. Die teratogene Aktivität bleibt dagegen noch erkennbar (Gruppen II und III).

Die Resultate zeigen, dass die Menge des endogen entstehenden ÄNH für eine teratogene Wirkung ausreicht, während die Vorstufen allein keine Missbildungen hervorrufen. Es ist möglich, dass auch im menschlichen Organismus eine endogene Synthese derartiger Stoffe aus Nahrungsbestandteilen stattfindet. Damit ergeben sich Ansatzpunkte für eine Verminderung der teratogenen Gefährdung durch Eliminierung von Vorstufen teratogener Substanzen aus der Nahrung von Schwangeren.

*Summary.* Simultaneous peroral application of ethylurea and sodium nitrite to pregnant Sprague-Dawley rats, on the 9th and 10th days of gestation, causes embryotoxic and/or teratogenic effects. Each substance alone does not afflict the fetuses, whereas the combined addition to the food permits the formation of ethyl nitroso-urea in the digestive tract. The latter readily passes the placenta and develops the teratogenic effect. It is to be considered that teratogenic substances can occur from food constituents in the human organism also.

V. A. ALEXANDROV und W. JÄNISCH

*Laboratorium für experimentelle Tumorforschung,  
Onkologisches Institut, Pesotschnaja 2,  
Leningrad, (USSR) und  
Pathologisches Institut, Medizinische Akademie,  
Nordhäuser Strasse 74, DDR-50 Erfurt (DDR),  
2. Dezember 1970.*

### Species Differences in the Influence of Chlorothiazide on Curarization

Potentiation by chlorothiazide and other sulphonamides of D-tubocurarine induced (-) neuromuscular blockade in the rabbit has been reported; displacement of D-tubocurarine from nonspecific binding sites by the sulphonamides was proposed as the mechanism underlying the observed potentiation<sup>1,2</sup>. However, it was found<sup>3</sup> that chlorothiazide antagonized the curarization

produced by D-tubocurarine in the dog and also in the isolated phrenic-diaphragm preparation of the rabbit. These conflicting results prompted the present study of the influence of chlorothiazide on the curarization induced by D-tubocurarine and other paquicurares in different mammalian species. Experiments were also performed to investigate whether interaction of D-tubocurarine