download unter www.biologiezentrum.at

(Aus dem Zoologischen Institut der Universität Graz.)

Ergebnisse und Probleme aus dem Gebiet neuer Wirkstoffe.

Meinem Freunde Prof. Dr. P. Buchner, Ischia, zum 65. Geburtstag zugeeignet.

Von

Wilhelm Goetsch.

Mit 5 Textabbildungen.

Die Arbeitsweise eines Biologen ist der eines Archäologen in weitem Maße ähnlich. Dieser auch von *H. Spemann* in seinem letzten Buche ausgesprochene Gedanke drängt sich dann besonders auf, wenn man einem Biologen gegenübersteht, der zugleich archäologisch arbeitet, wie *P. Buchner*. In beiden Fällen gilt es, aus Bruchstücken etwas Ganzes zusammenzustellen. Man muß von vornherein an das Ganze glauben, das man noch gar nicht kennt, darf aber dabei nicht nach eigenem Gutdünken gestalten. Man muß jedoch soweit Künstler sein, daß man einen den Bruchstücken zugrunde liegenden Plan nachschaffen kann. Erstes Gebot ist aber, die Bruchstücke heilig zu halten; nur dann lassen sie sich an der richtigen Stelle einsetzen.

Das, was hier, in Anlehnung an *H. Spemann,* zum Ausdruck gebracht wurde, gilt besonders dann, wenn sich aus Bruchstücken, die man in der Hand hat, ein ganz neues Gebiet erschließt. Für *P. Buchner* war es die Symbiose, die er erforschte und dann zu einem grandiosen Bild zusammenstellte. Die Symbiose-Forschung lieferte ihrerseits Bruchstücke zur Lehre von den Wirkstoffen, und jetzt gilt es immer mehr, diese Bruchstücke mit solchen, die an ganz anderer Stelle auftauchten, in Verbindung zu bringen, nachdem sich immer mehr erweist, daß und wie sie zusammengehören.

Auf dem Gebiete des T-Komplexes und seiner Antagonisten, deren besondere Stellung im gesamten Wirkstoff-Gebiet sich immer mehr herauskristallisiert, liegt jetzt eine Anzahl neuer Ergebnisse

download unter www.biologiezentrum.at

vor, die es in richtige Beziehungen zu einander zu bringen gilt. Als neue Ergebnisse rein zoologischer Art sind die Untersuchungen an Hydren zu erwähnen (*Goetsch-Meyer* 1950), die am Seeigel-Sperma (*Goetsch* 1950), an Hühnern (*Heyn* 1951, *Goetsch* 1950, *Sedlnitzky* 1950, *Helbok,* s. Abb. 2) und Enten (Abb. 3) sowie die Arbeit *Goetsch-Lazarus* (1951) an Kaulquappen. Hinzu kommen die Arbeiten von *Jettmar, Lieb, Exner* (1950) mit Anopheles-Larven, von *Härtel* (1950) an Bodenbakterien, von *Klatt* (1950) an Molchlarven mit und ohne Hypophyse, die Berichte von Ärzten und aus Kliniken, welche die rein biologisch gewonnenen Erkenntnisse aufs beste unterstützen, sowie Mitteilungen aus chemischen und biochemischen Instituten (*Leclercq, Weigund* u. a.).

Um die neuen Ergebnisse und Erfahrungen in richtige Beziehungen bringen zu können, muß zuvor an die schon bekannten Tatsachen erinnert werden, welche die Umrisse eines künftigen Gesamtbildes schon erkennen lassen.

Zur Entdeckung des Wirkstoff T-Komplexes führte die Feststellung, daß es formbildende Kräfte gibt, welche die tierische Gestalt weit über das Maß der normalen Modifikation zu verändern vermag. Zu den bisher bekannten Modifikatoren trat damit der Begriff von Groß-Modification und Groß-Modificatoren. Als einer dieser Groß-Modificatoren, welche z. B. bei Ameisen und Termiten, aber auch bei Schaben typische Kopfvergrößerungen hervorrufen, wurden Stoffe erkannt, die sich zunächst aus Insekten (Termiten) gewinnen ließen. Sie wurden später auch im Futter dieser Insekten gefunden (Ascomyceten, insbesondere Hypomyces, Penicillium u. a., dann auch in bestimmten Hefen, wie Torula-Torulopsis).

Die entwicklungsfördernden Stoffe sind aber nicht einfach in den niederen Pilzen und Hefen enthalten, sondern müssen erst aus ihnen durch bestimmte Methoden hergestellt werden, etwa vergleichbar der Umwandlung von Ergosterin in Vitamin D. Vor allem ist wichtig die Abtrennung von hemmenden, die anregende Wirkung blockierenden Elementen, die ihrerseits dann ebenfalls Groß-Modifikationen hervorzurufen vermögen, z. B. bestimmte chondrodystrophische Beinverkürzungen an Jungfröschen (Abb. 1). Der experimentelle Nachweis, daß Extrakte aus niederen Organismen in fördernde und

download unter www.biologiezentrum.at

hemmende Wirkstoffe aufzuspalten sind, erscheint dabei als das wesentlich Neue.

Rein prinzipiell sind damit die neuen fördernden und hemmenden Wirkstoff-Komplexe, welche eben als Groß-Modificatoren zu fungieren vermögen, anders zu werten als einfache Entwicklungsfaktoren, die zu dem normalen Ablauf der Ontogenese nötig sind, so wie sie z. B. im Bx, BT, Bw u. a. für ganz bestimmte Tiere gefunden oder für bestimmte Bakterien postuliert wurden. Von

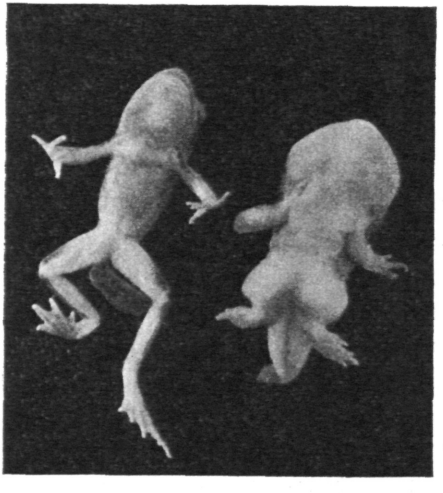

Abb. 1 a.

Abb. 1 a u. b. Gleichalte Geschwister von Jungfröschen. *a*) Links normale Entwicklung, rechts bei Einwirkung eines Hemmstoffs aus Torula-Hefe während der ersten und zweiten kritischen Periode. Die auf diese Weise entstehenden Tiere ähneln auffallend Bulldoggen sowie menschlichen Chondrodystrophikern (bei denen diese Erscheinungen erblich sind).

keinem der Entdecker solcher, für die normale Entwicklung nötigen Faktoren wurde angenommen, daß damit ein weit über den Rahmen der üblichen Vitamin-Wirkungen hinausgehender Stoff gefunden sei. Im Gegenteil, immer wieder wird betont, daß ohne diese Stoffe eine Normal-Entwicklung irgend eines bestimmten Objekts nicht möglich sei. Bei dem T-Komplex handelt es sich aber um einen übergeordneten Faktor, für den der Ausdruck „Vitamin" nur eine Verlegenheitslösung darstellt, wie schon in einer der ersten Veröffentlichungen zum Ausdruck gebracht worden war (Naturw. 1946). Im Gegensatz dazu zeigen bereits die Benennungen für das in der Literatur verschiedene Male auftauchende Bx, sowie BT, Bw u. a., daß man es hier stets nur mit einem neuen Faktor einer ganz bestimmten Vitamin-Reihe, nämlich des B-Komplexes, zu tun hat. Es handelt sich demnach in dem

download unter www.biologiezentrum.at

einen Fall um die Feststellung und Entdeckung eines neuen Prinzips, in den anderen um die Auffindung eines weiteren B-Faktors, von denen bereits eine große Zahl bekannt waren.

Nur wenn man sich diese allgemeinen Gesichtspunkte vor Augen hält, lassen sich die neuen Teilergebnisse in das Gesamtbild sinnvoll einordnen.

Abb. 1 b. Links Wirkung eines Entwicklungs-Stoßes (Foto Dr. Croy).

Die Versuche an Kaulquappen[1]), auf die in erster Linie Bezug genommen werden soll, konnten zunächst eine Bestätigung schon bekannter oder vermuteter Ergebnisse bringen.

Die mit T behandelten Froschlarven sind lebhafter und steigen öfter an die Oberfläche als die Kontrollen. Diese Erscheinung ist so typisch und erfolgt so regelmäßig, daß sich darauf eine

[1]) Aus Platzmangel werden meist nur Zusammenfassungen gegeben. Umfangreiche Tabellen und graphische Darstellungen können z. T. aus der Doktor-Dissertation *G. Lazarus* (Graz, Dekanat) entnommen werden, oder sind im Grazer Zoologischen Institut deponiert.

download unter www.biologiezentrum.at

Testung der T-Präparate aufbauen ließ, da, wie die verwendete absteigende Dosierung zeigte, sich sogar quantitative Ergebnisse erzielen ließen. Weiter ergaben die Versuche erneut die geringere Futter-Aufnahme der T-Tiere, welche trotz weniger Nahrung eine Entwicklungs-Steigerung und verstärkte Größen-Zunahme aufwiesen.

Die Verwendung möglichst vieler T-Präparate, auch solche verschiedenster Herkunft, gestattete dann tiefere Einblicke in die biologische Wirkungsweise des T-Faktors und seiner Antagonisten. Von Bedeutung war dabei, daß nebeneinander die bei der Herstellung und Reinigung von T-Präparaten anfallenden Neben- und Seiten-Produkte geprüft werden konnten. Es ergab sich daraus, daß quantitative Verschiedenheiten der einzelnen Faktoren eine große Rolle spielen: Die in den Ausgangsmaterialien vorhandenen Hemmstoffe vermögen der Förderung durch T entgegenzuwirken, ja sogar den T-Effekt aufzuheben. Je nach dem Mehr oder Weniger der einen oder anderen Komponenten ist dann die Wirkung fördernd oder hemmend. Da nun in den Ausgangsmaterialien beide Faktoren-Gruppen vorhanden sind, wird es klar, daß Hefen und Hefe-Präparate allein nie die gute Wirkung haben können wie die aus ihr hergestellten, von Hemmstoffen gereinigten Präparate. Fütterungsversuche ergaben dann, daß T besonders die Eiweißverdauung und Eiweißassimilation fördert, daß aber Eiweiß-Zugabe allein nicht zur optimalen Entwicklung und zum optimalen Wachstum ausreicht. Es müssen auch die übrigen Nährstoffe vorhanden sein. Erst dann kommt es zu Höchstleistungen, die, wie die Kot-Untersuchungen ergeben, auf besonders gute Ausnutzung des Futters beruhen. Es dürfen aber, wie sich weiter ergab, auch die lebensnotwendigen Vitamine nicht fehlen. T-Präparte sind demnach kein Ersatz für andere Wirkstoffe, wie dies gelegentlich angenommen wurde.

Dies zeigte sich in der Folgezeit immer mehr, nachdem die T-Präparate in stets größerer Reinheit verwendet werden konnten und gleichzeitig auch reine B-Präparate sowie reine Aminosäuren zu den Versuchen herangezogen wurden.

Als bisher reinste T-Präparate sind einige kristalline Penicine (Pe) sowie die Präparate Tch. 2 E und 3 E anzusprechen. Diese Präparate zeigten ebenso wie das Präparat T H 10 im Versuch am isolierten Meerschweinchen-Darm (*Kupka-Sedlnitzky 1950*) gute

download unter www.biologiezentrum.at

Wirksamkeit, schienen aber bei Kaulquappen zunächst zu versagen, und zwar gerade bei Versuchen, von denen wir uns besonders viel versprachen. Um möglichst alle etwa interkurrierenden Faktoren auszuschalten, verwandten wir Kaulquappen in reinem Wasser ohne Futterzugabe.

Sofern die Quappen vor dem Versuch gut gefüttert waren, kam es regelmäßig zu einem guten T-Effekt (vermehrtes Aufsteigen zur Wasseroberfläche und Luftschnappen); der Wirkungs-Koeffizient war aber geringer als man erwartete. Tiere, die längere Zeit gehungert hatten, versagten völlig, d. h. ihr Wirkungs-Koeffizient erhob sich nicht über den der Kontrollen. Dies wurde bei Nahrungs-Zugabe (gebrühte Blätter) sofort anders; jetzt stieg der Wirkungskoeffizient, und zwar bis zur üblichen Höhe, fiel aber wieder auf das Maß der Kontrollen, wenn die Nahrungszugabe aussetzte. Einige Zahlen-Angaben unserer Versuchsserien mögen dies erläutern. Bei Versuchen im Juni 1950 wurden fünf verschiedene Kontrollen verwandt. Bei ihnen schwankten in den Kontrollen bei der über drei Tage ausgedehnten Beobachtung die Zahlen für das Luftschnappen je Tier pro Minute zwischen 0,34 und 0,44mal. Es war dabei gleichgültig, ob die Tiere gefüttert wurden oder nicht. Eine Zugabe von B-Präparaten einschließlich B_{12} brachte keine Änderung (vgl. auch Tab. 1).

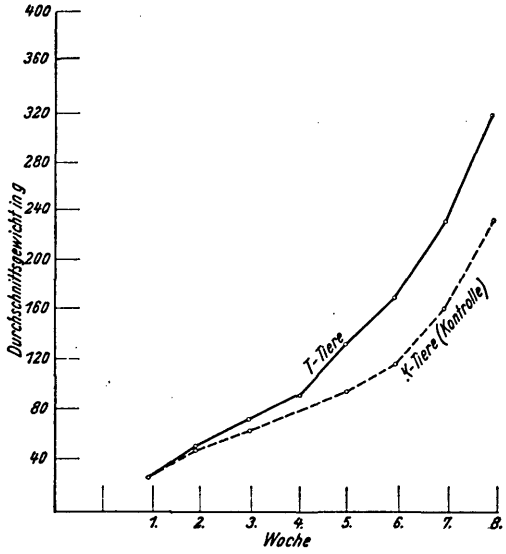

Abb. 2. Versuche mit Rhodeländer-Kücken (Götzens, Tirol, Prof. D. Helbok), ab 18. 4. 1950. Starke Unterschiede der T-Tiere in Vergleichung mit den Kontrollen. Ursprünglich je 100 Kücken. Gesamt-Verluste in 8 Wochen (einschließlich der ausgeschalteten Schwächlinge) bei der Kontrolle 20%, bei den T-Tieren 13%.

download unter www.biologiezentrum.at

Bei Zugabe des hochgereinigten Präparats TH_{10}, das weder Eiweiß-Reste noch Salze enthält, und weiterhin von den Vitaminen der B-Gruppe befreit war (s. Arbeit *Kupka-Sedlnitzky* 1950), waren die Zahlen ohne Futter nach 24 bis 26 Stunden 0,28, mit Futter 0,84, der Wirkungs-Koeffizient also gegenüber der Durchschnitts-

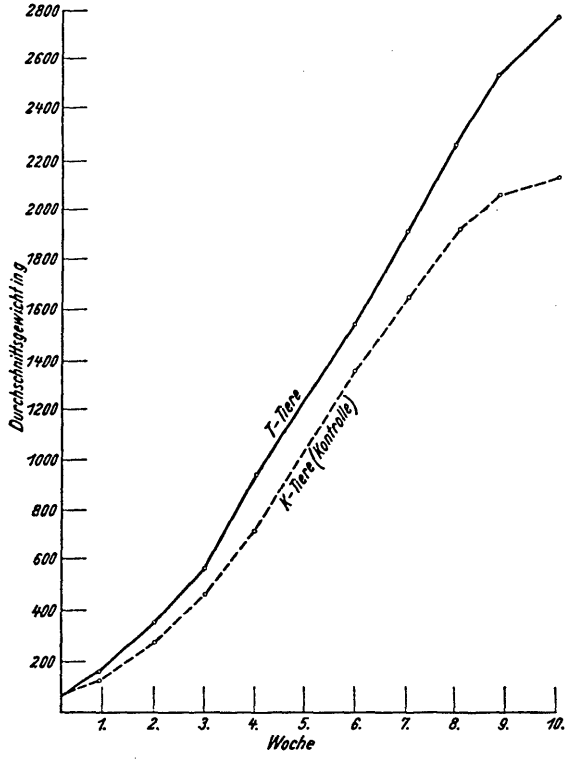

Abb. 3. Versuche mit Enten-Kücken (Graz, Zoolog. Inst., Dr. M. Sedlnitzky) Sommer 1950. Ursprünglich je 12 Tiere; bei den Kontrollen fällt ein Tier aus. Starke Unterschiede zwischen T-Tieren und Kontrollen. Bemerkenswert ist die Abflachung der Kontroll-Kurve ab 8.—9. Woche. Dieser für die Enten charakteristische Vorgang wird bei den T-Tieren kaum sichtbar.

zahl der Kontrollen (= 0,39) verdoppelt. Daß die Zahlen bei Einwirkung dieses Präparats ohne Nahrungs-Zufuhr unter denen der Kontrollen liegen, wird später noch zu erörtern sein. Ähnliches ließ sich auch bei Anwendung des sehr reinen T-Präparates Pe beoachten, das von Vitaminen des B-Komplexes frei ist (festgestellt mittels chemischen Tests und Phycomyces-Test). Ohne

download unter www.biologiezentrum.at

Fütterung erfolgte kein T-Effekt, mit Fütterung stieg das Luftschnappen innerhalb der 8 bis 50 Stunden von 0,44 über 0,60 und 0,72 auf 0,80, um dann, bei Aussetzen der Fütterung, ab 50. Stunde auf 0,20 mal abzusinken. Dieser Abfall übertrifft bei weitem das Maß des normalen Absinkens der Wirkung ab 3. Tag, auch wenn sich, wie hier, die Tiere bereits seit 44 bis 50 Stunden außerhalb eines unmittelbaren Wirkungsbereiches des T-Präparates befanden, d. h. schon beinahe drei Tage in frischem Wasser waren.

Dieselbe geringe Zahl von nur 0,20 zeigt auch der Versuch, bei dem Pe 8 bis 12 Stunden ohne Nahrung auf die Kaulquappen einwirkte. Bei Zugabe von Futter in der 24. Stunde stiegen die Zahlen über 0,54 und 0,60 auf 1,10, obwohl gleichzeitig die Umsetzung in frisches Wasser erfolgte, d. h. die unmittelbare Wirkung aufhörte.

Das hochwertige T-Präparat Tch. 3 E, welches im Meerschweinchen-Darm-Test beste Wirkung aufwies, verhielt sich beinahe identisch.

Das Präparat 3 E mit Nahrung erreichte z. B. in zweitägigem Versuch 0,80 und 0,88 mal Luftschnappen je Tier pro Minute; bei Aussetzen der Fütterung ab 48 Stunden ließ sich ein Abfall auf 0,22 mal feststellen, während in einem Versuch ohne Nahrung mit 0,12mal in der 8. bis 12. Stunde bei Zugabe von Futter ab 24. Stunde die Zahlen über 0,70 und 0,50 auf 0,88 hinaufschnellten.

In Tab. 1 sind die Versuche ausführlich zusammengestellt, zum Teil ergänzt durch Zugabe von nur der Hälfte oder eines Viertels der Dosis (mit ½ und ¼ bezeichnet). Diese Dosierung ¼ erwies sich überall als zu schwach; ½ hatte z. T. noch eine T-Wirkung, die aber nur wenig über der von der Kontrolle lag.

Den gereinigten oder reinen Präparaten (TH, Pe, Tch.) stand das Standard-Präparat T_2 nicht nach. Auch bei ihm gab es beim Aussetzen der Fütterung einen Abfall, der gelegentlich die Zahlen der Kontrolle unterbot. Dies geht auch aus Tab. 2 hervor, wo zur besseren Übersicht die Ergebnisse nur mit Symbolen angegeben sind.

Ist es nun wirklich nur die Ernährung, oder besser gesagt irgend ein beliebiges Futter, das zu den T-Präparaten hinzukommen muß, um das Luftschnappen zu steigern? Einige 100 Einzel-

download unter www.biologiezentrum.at

experimente, die auf der Tabelle 3 zusammengefaßt wurden, zeigen, daß dies nicht so ist.

Auch bei diesen Versuchsserien wurden Penicillium-Präparate verwendet, die durch bestimmte Methoden ihres antibiotischen Charakters entkleidet worden waren und so zu einem „Metabioticum" wurden, d. h. zu einem umgewandelten Stoff, der unter gewissen Voraussetzungen fördernd wirkt. Diese Voraussetzungen sind nun eben Nahrung, aber eine Nahrung, welche bestimmte Bedingungen erfüllt. Es braucht sich dabei nicht um vollwertiges normales tierisches Eiweiß zu handeln, sondern es genügen bestimmte Stoff-Gruppen, die sich in der Nahrung finden. Verfüttert man Nahrung, welche diese Zusatzfaktoren enthält, so kommt es eben zu T-Wirkung (Tab. 3, Gruppe II, Nr. 4 nach der 17. Stunde mit Wirkungs-Koeffizient 3,6 und 2,6, während vorher der W.K. = 1,0 war). Noch größer war aber der Wirkungs-Koeffizient bei Zugabe des Zusatz-Faktors A nach der 17. Stunde; hier betrug er 4,3 und 5,0 (Gruppe II, Nr. 5). Da, wo stets normal gefüttert worden war (Gruppe II, Nr. 6), bewegt sich der Wirkungskoeffizient zwischen 1,5 bis 3,4.

Die T-Präparate, die infolge geringerer Reinigung schon Zusatz-Faktoren haben (Gruppe III), zeigen auch ohne Futterzugabe eine Steigerung des Luftschnappens (W.K. = 1,3 und 1,6 bei Nr. 7 und 8). Fütterung steigert die Wirkungs-Koeffizienten bis 3,6 (Nr. 7 ab 17. Stunde, ständige Fütterung bei Nr. 9). Auch hier aber schnellt durch Beigabe des Zusatz-Faktors die Kurve des Wirkungskoeffizienten hinauf, und zwar sogar zur sonst nie erreichten Höhe von 8,5 (Gruppe III, Nr. 8).

Bei diesen Versuchen ist zu beachten, daß die Zusatzfaktoren keineswegs allein irgendwelchen Einfluß auf die Kaulquappen ausüben; dies geht z. B. auch aus der Kurve der Abb. 4 hervor. Der Zusatz-Faktor A, der bereits kristallin vorliegt, ergab auch bei Torula-Testen, bei Hefen und bei Drosophila sowie bei Seeigel-Sperma nie eine besondere Wirkung, auch nicht bei Zugabe der bekannten Vitamine des B-Komplexes. Es handelt sich demnach allem Anschein nach wirklich nur um einen Zusatz-Faktor für Wirkstoff T, ohne den dieser Biokatalysator eben nicht seine volle Wirkung entfalten kann.

Wir werden darauf noch einmal zurückkommen, müssen aber vorher noch Fragen erörtern, die in die Biochemie der T-Präparate

download unter www.biologiezentrum.at

Tabelle 1. *Rana temporaria.* Prüfung reiner T-Präparate mittels Kaulquappen-Test. (Aufsteigen und Luftschnappen der Tiere wie üblich.) Graz, Juni 1950.

mN = mit Nahrung (gebrühte Blätter, die Zusatz-Faktor F.A. enthalten). kN = keine Nahrung. Bei den Ergebnis-Angaben ist N weggelassen; also m = mit, k = ohne Nahrung. — B_{12} = Vitamin B_{12}.

Kontr. = Kontrolle ohne Zugabe; mit und ohne Nahrung.
1 E — 3 E = Präp. Dr. Tschoubar, Paris. TH_{10} = Präp. Dr. Sedlnitzky, Graz.
Pe = Präp. aus kristallinem Penicillin; T 2 = Standard-Präp.
½ und ¼ bedeutet die ½ oder ¼ Dosis der betr. Präparate.

Lfd. Nr.	Kultur, Zugabe	Luftschnappen je Tier pro Minute n. 8—12 St.	24—26 St.	36—38 St.	48—50 St.	60—70 St.
			8—10 St.	20—22 St.	32—34 St.	44—50 St.
		nach Umsetzen in frisches Wasser ohne Zugabe				
1. Kontr.	15. VI. mN	0,34 m	0,40 m	0,36 m	0,36 m	0,38 m
2. Kontr.	15. VI. mN	0,34 m	0,40 m	0,40 m	0,42 m	
3. Kontr.	17. VI. mN	0,40 m	0,38 m	0,42 m		
4. Kontr.	17. VI. mN	0,40 m	0,41 k	0,42 k		
	ab 24 St. kN					
5. Kontr.	17. VI. kN	0,34 m	0,40 k	0,44 k		
6. B_{12}	15. VI. mN	0,34 m	0,20 m			
7. (4) 1 E	15. VI. mN	0,36 m	0,38 m	0,44 m	0,20 k	0,20 k
8. (2) 2 E	15. VI. mN	1,10 m	0,80 m	0,52 m	0,52 m	0,20 k
	ab 48 St. kN					
9. (2 a) 2 E	15. VI. mN	0,72 m	0,32 m	0,38 m		
10. (2 c) 2 E	15. VI. mN	0,20 m	0,38 m			
11. (5) 2 E	17. VI. mN	0,64 m	0,36 m	0,70 m	1,10 m	
12. (5 a) 2 E	18. VI. kN	0,20 k	0,40 k	0,20 k	0,20 k	
13. (3) 3 E	15. VI. mN	0,80 m	0,70 m	0,46 m	0,52 m	0,22 k
	ab 48 St. kN					
14. (3 a) 3 E	15. VI. mN	0,50 m	0,46 m	0,48 m		
15. (3 b) 3 E	15. VI. mN	0,24 m	0,30 m			
16. (6) 3 E	17. VI. mN	0,52 m	0,64 m	0,64 m	0,88 m	
17. (6 a) 3 E	18. VI. kN	0,40 k	0,40 k	0,20 k		
18. (7) 3 E	17. VI. kN	0,12 k	0,70 m	0,51 m	0,88 m	
	ab 24 St. mN					
19 (7 a) 3 E	18. VI. kN	0,32 k	0,36 k	0,44 k	0,40 k	
20. (13) Pe	15. VI. mN	0,44 m	0,60 m	0,72 m	0,80 m	0,20 k
	ab 48 St. kN					
21. (12) Pe	17. VI. kN	0,20 k	0,54 k	0,60 m	1,10 m	
	ab 24 St. mN					
22. (12 a) Pe	17. VI. kN	0,40 k	0,34 k	0,40 k		
23. (10) TH_{10}	17. VI. mN	0,50 k	0,84 m			
24. (10 a) TH_{10}	17. VI. kN	0,10 k	0,28 k	0,30 k		

download unter www.biologiezentrum.at

25. (11) T_2	15. VI. mN ab 48 St. kN	1,10 m	0,60 m	0,68 m	0,66 m	0,22 k
26. (11 a) T_2	17. VI. mN ab 24 St. kN	0,96 m	0,56 k	0,42 k		

Besprechung und Erläuterung der Ergebnisse im Text.

hineinführen. Da sich die Kombination des T-Faktors mit anderen Wirkstoffen stets als gut erwies, wurde bei den für die Human-Medizin angewandten Präparaten davon abgesehen, andere für den Organismus nötige Vitamine auszuschalten, wie B_1, B_2, B_6, u. a. Diese Vitamine sind demnach in den Handelspräparaten mit enthalten. B_1 beispielsweise mit 15 gamma pro 1000 biologischen I-Einheiten. Da diese Präparate für die Human-Medizin nur den Gehalt an T, nicht aber den an anderen Wirkstoffen berücksichtigen, tragen sie die Bezeichnung „T-Vitamin Goetsch". Sie enthalten aber neben B_1, B_2 und B_6 außerdem noch die bisher wenig geklärten Stoffe, die dem sogenannten „animal protein factor" (APF) der amerikanischen Literatur angehören. Die zunächst postulierte Einführung eines APF-Faktors ist darauf zurückzuführen, daß ein sonst vollwertiges Kücken-Futter trotz Anwesenheit von Eiweiß und aller bekannten Vitamine kein optimales Wachstum auslöst. Man glaubte dann in dem aus der Leber gewonnenen Vitamin B_{12} den oder wenigstens einen der animal protein factors vor sich zu haben. Weitere Forschungen (*Stockstad, E. L. R.* u. a. 1949) ergaben aber bald die komplexe Natur des A.P.F., und es sind dann noch eine ganze Anzahl von meist noch nicht genügend identifizierten Faktoren gefunden worden. Da sowohl das Vitamin B_{12} wie auch einige der anderen Faktoren (z. B. Folsäure-Gruppe) jetzt von *Weygand* (1950) auch in den handelsüblichen T-Präparaten gefunden wurden, sei etwas näher darauf eingegangen.

Vitamin B_{12}, getestet mit dem Lactobazillus leichmannii 313, — z. T. mittels zusätzlicher Anwendung bestimmter Pyrimidin- und Imidazolverbindungen als Hemmstoff, sowie papierchromatographischer Methoden, — erscheint in den handelsüblichen T-Präparaten nur in Spuren. Vitamin B_{12} kann mit dem T-Faktor nicht identisch sein. Dies zeigten nicht allein die Teste mit Kaulquappen, mit Hydren, mit Anopheles, mit Hefen und mit dem Meerschweinchen-Darm, sondern auch die Versuche an Ratten. *Mendheim* untersuchte nämlich, ob sich der Stickstoff- und der

download unter www.biologiezentrum.at

Schwefel-Stoffwechsel durch den Vitamin T-Komplex beeinflussen lasse, und verglich seine Versuchstiere mit solchen Ratten, die eine der mikrobiologischen Aktivität der T-Präparate entsprechende Menge von kristallinem Vitamin B_{12} bekamen. Dabei ergaben sich z. T. außerordentliche Unterschiede im Verhalten der beiden Tiergruppen (Veröffentl. Wis. Abt. Pharmazell 1950).

Weygand fand weiter in den T-Präparaten einen Faktor von chemisch unbekannter Natur, der einen bestimmten, auf keine anderen Wirkstoffe ansprechenden Bazillus wachsen läßt (vgl. *Lactobac. helveticus* weiter unten) und weiterhin beachtliche Mengen von Desoxyribosiden, d. h. Verbindungen von Purin- oder Pyrimidinbasen mit dem Zukker Desoxyribose. Diese Desoxyriboside stehen den Desoxyribose-Nucleinsäuren oder Thymonucleinsäuren

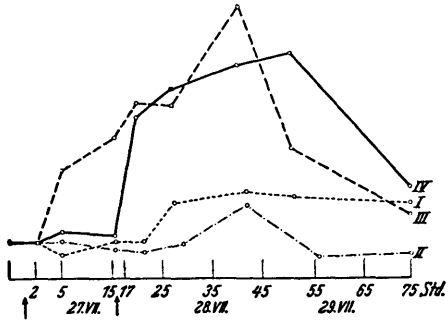

Abb. 4.

Abb. 4. Wirkung eines „Metabioticums" (antibiotisch inaktiviertes Penicillium-Präparat) auf das Luftschnappen von Kaulquappen *(Bufo vulgaris)*. Vgl. auch Tabellen 1—5. Die Zugaben erfolgten nur in den ersten 20 Stunden; die Wirkungen blieben aber trotz Wasserwechsel bestehen, um nach 48 Stunden abzuebben. I. (kurz gestrichelte Linie): Kontrollen ohne Zugabe. II. Strich-Punkt): Zugabe des Zusatzfaktors A. Keine Erhöhung, sondern eher Verminderung des Luftschnappens. III. (lang gestrichelte Linie): Zugabe des Zusatzfaktors A zugleich mit dem „Metabioticum" in der 2. Stunde (Pfeil 2). Sofort starke Erhöhung des Luftschnappens. IV. (ausgezogene Linie): Zunächst nur Zugabe des „Metabioticums" in der 2. Stunde (Pfeil 2). Keine Wirkung. Erhöhtes Luftschnappen tritt erst ein nach der 17. Stunde (Pfeil 17), zu welcher auch der Zusatzfaktor (in kristalliner Form) hinzugegeben worden war.

nahe, die bekanntlich ein wesentlichster Bestandteil jedes Zellkerns sind (besonders der Chromosomen, (*Lang*, Experientia 449, 1949 u. a.), und daraus ergibt sich schon die große Bedeutung dieser Stoffe für den Organismus. Ist doch durch *Casperson* und seine Schule (Naturw. 29, 33, 1941, *Schulz*, Naturw. 37, 196, 1950) immer wieder betont worden, daß der Zellkern als Zentrum der Eiweißbildung zu gelten hat, wobei das Euchromatin für die höheren Eiweißkörper (Albumine, Globuline) wichtig ist, das Heterochromatin für die

download unter www.biologiezentrum.at

Eiweiß-Körper von einfacherem Typ. Wenn daher dem Organismus Stoffe, welche zum Vorgang der Mitose nötig sind, gleichzeitig mit dem diese Vorgänge fördernden T-Faktor zur Verfügung gestellt werden, ist es verständlich, daß Wachstum gefördert wird, das ja letzten Endes immer eine Zellteilung ist. Ein relativer Mangel an diesen Stoffen, die natürlich in jedem Organismus vorhanden sind, könnte sich wahrscheinlich ebenso ungünstig auswirken wie Mangel an geeigneten Nahrungsstoffen.

Die T-Vitamin-Präparate sind außerordentlich reich an Desoxyribosiden; dies stellte *Weygand* mit Hilfe des Testes an Thermobakterium acidophilum R_{26} fest, einem Stamm, der selektiv auf Desoxyriboside anspricht. Die Analyse wurde mit der Papierchromatographie und einer modifizierten Ultraviolett-Absorptions-Methode nach *Marktham* und *Smith* (1949) verfeinert; vor allem wurde Adenindesoxyribose gefunden. Als nächster Faktor konnte ein Wirkstoff nachgewiesen werden, der für das Wachstum von Leuconostoc citrovorum nötig ist (*Säuberlich* u. *Baumann* 1948). Man stellt ihn in die Nähe der Fol-Säure, nimmt aber jetzt an, daß er aus mehreren Komponenten besteht (*Winsten* 1950) [1]).

Die Fol-Säure (*Abderhalben*) selbst wurde in den T-Präparaten ebenfalls festgestellt. Die Bedeutung dieser bereits synthetisch herstellbaren Verbindung von Pteridin, Paraaminobenzoesäure und Glutaminsäure für den Stoffwechsel ist ja bekannt; es sei nur noch erwähnt, daß die Fol-Säure bei der Entstehung der beiden Nulceinsäure-Bestandteile Purin und Thymin eine Rolle spielt (*Stokes,* J. L. 1944, *Rogers,* L. L. u. *Shive,* W. 1948) [2]).

Ein noch wenig geklärter Wuchsstoff wurde mit einem bestimmten Stamm von Lactobacillus helveticus getestet. Er ist nicht identisch mit einem der bekannten Wuchsstoffe, und über seine chemische Natur ist nichts bekannt. Da er sich durch Papierchromatographie in mehrere Komponenten aufspalten läßt, muß er komplexer Natur sein. In den T-Präparaten aus Torula-Hefen ist

[1]) Inzwischen soll amerikanischen Forschern die Synthese des Faktors gelungen sein.

[2]) Bei dieser Nucleïnsäure-Synthese spielt zugleich mit der Folsäure-Gruppe das Vitamin B_{12} eine Rolle. Es handelt sich hier also um wichtige Funktionen dieser Faktoren für den Aufbaustoffwechsel. Auch hier besteht eine übergeordnete Rolle von T, wie wir sie später gegenüber dem Vitamin D kennenlernen (Vgl. *Goetsch-Nuhsbaumer* 1950.) Nach *Weygand* besteht vielleicht eine Beziehung zu dem in Amerika bearbeiteten Lactobac. bulgaricus Faktor.

download unter www.biologiezentrum.at

dieser Faktor in ebenfalls beachtlichen Mengen enthalten (*Weygand* 1950). Nach *Weygand* besteht vielleicht eine Beziehung zu dem in Amerika bearbeiteten Lactobac. bulgaricus Faktor.

Die Bedeutung dieses Stoffes wird in der Steigerung der Wirkung von B^{12} sowie an deren animal protein factors gesehen (*Rasmussen, R. A.* u. a. 1950). Eine solche Steigerung der wachstumsfördernden Wirkung von B_{12} bei Schweinen und Kücken soll nach neuesten amerikanischen Beobachtungen auch durch Zufütterung von verschiedenen Antibioticis, wie Penicillin und Aureomycin, erreicht werden (*Withehill A. R.* 1950). Man führt in Amerika diesen zusätzlichen Wachstums-Effekt allerdings auf eine Beeinflussung der Darmflora zurück, da diese Antibiotica bei Injektion keine zusätzliche Wirkung ausüben.

Pilzstoffe aus Hypomyces u. a. Ascomyceten, vor allen aber auch aus Penicillien, sowie reines Penicillin, das durch Zerstörung der antibiotischen Komponente zu einem „Metabioticum" und bei Anwesenheit von Zusatzfaktoren zu einem „Bioticum" werden kann, hatten ja auch bei unseren Versuchen seit 1944 den besten Wachstums-Effekt.

Damit haben amerikanische Forscher meine jahrelang zurückliegenden Ergebnisse über die fördernde Wirkung von Pilz-Stoffen bestätigt, und man hielt diese Nachentdeckung für so bedeutungsvoll, daß schon tags darauf die internationale Tagespresse Berichte darüber brachte. — Es scheint sich jetzt übrigens auch eine Bestätigung unserer Ergebnisse mit Insekten-Stoffen anzubahnen. *R. W. Bishop* teilte mir nämlich brieflich mit, daß ein gewisses Microbacterium (Bergey's Manual of Determinative Bacteriology) beschleunigt wuchs, als es in einer Tube gezüchtet wurde, die durch eine Küchenschabe verunreinigt war. Man darf gespannt sein, wie die Versuche weiterverlaufen.

Daß gewisse Bakterien, keineswegs jedoch alle, durch T-Präparate zur Wachstumsbeschleunigung angeregt werden, zeigten schon die ersten Versuche (*Goetsch* 1944—1946). Auch *Nuhsbaumer* fand ein Bacterium, das auf T-Präparate besonders anspricht.

Diese Wachstumsbeschleunigung wurde jetzt mittels pflanzenphysiologischer Methoden von *Härtel,* Graz (Phyton 2, H. 2—3, 1950) in weitem Maße bestätigt. T-Konzentrationen, die auch sonst besonders wirksam waren (0,01 bis 1,0%), wirkten sich günstig aus bei Gartenerde-Aufschwemmungen, und weiterhin auf Bacterium

download unter www.biologiezentrum.at

proteus. Dort betrug der Unterschied des Wachstums gegenüber der Kontrolle bei 0,01%iger Lösung des T-Präparates To zirka 30%, bei 1%iger Lösung 100%. Gleiche Konzentrationen von B_1 (Betaxin) hatten keinerlei Ergebnis; die Werte der 0,5% und 1,0% Betaxin-Lösung lagen sogar unter der Kontrolle. „Eine ähnliche Förderung läßt sich auch aus Boden-Atmungs-Versuchen entnehmen. 100 g Garten-Erde wurde mit Wasser bis zum Betrage der halben Wasserkapazität versetzt (dies entspricht ungefähr den optimalen Entwicklungsbedingungen der Bodenbakterien), ferner wurden einer Probe 0,5% Vitamin T, einer zweiten die gleiche Menge B_1-Lösung zugesetzt. Die Kontrolle erhielt die gleiche Menge Wasser. Die Atmungsbestimmungen erfolgten „manometrisch" (*Härtel* 1950). Bei einer Gleichsetzung der Atmung der Kontrolle = 100 waren die Werte

bei T nach 12 Stunden = 149, nach 24 Stunden = 330,
bei B_1 nach 12 Stunden = 130, bei 24 Stunden = 135.

Nach unserer Methode des Wirkungs-Koeffizienten (W.K. vgl. Tabelle 3) mit Gleichsetzung der Kontrolle = 1 ergab sich damit nach 24 Stunden für B_1 W.K. = 1,35, für T dagegen W.K. = 3,30, d. h. etwa dieselben Werte wie bei unseren Versuchen mit Kaulquappen, Hydren, Hefen u. a. — *Härtel* führt deshalb die günstigen Wirkungen, die gelegentlich bei wachsenden Pflanzen zu verzeichnen waren, auf die gesteigerte Tätigkeit und auf die Vermehrung der Bodenbakterien zurück, eine Meinung, die ja auch ich von Anfang an für möglich erachtete. *Härtel* kam deswegen zu diesem Schluß, weil seine Versuche an steril gezüchteten Keimlingen bei Austreiben von Wurzeln und Knospen keine T-Wirkung feststellen konnten. Gelegentlich kam es sogar zu einer Hemmung. Da *Härtel* noch nicht unsere weitgehend gereinigten Präparate zur Verfügung standen, ist es nicht ausgeschlossen, daß der Hemmstoff der Hefe diese Ergebnisse verursachte.

Härtel wirft dann noch die Frage auf, ob bei dem T-Faktor vielleicht die Möglichkeit einer phyletischen Wirksamkeit vorliege, d. h. daß angenommen werden müßte, „T" könne nur bei bestimmten Organismen-Gruppen eine Förderung ausüben, nämlich bei Tieren und gewissen niederen Lebewesen, nicht aber bei höheren Pflanzen. Der T-Komplex wäre damit dem „phyletischen Anionenphänomen" von *Fr. Boas* (1947) vergleichbar. Damit münden auch pflanzenphysiologische Untersuchungen

download unter www.biologiezentrum.at

sofort in Probleme allgemeiner Art ein, wie es bei Untersuchungen zoologischer und medizinischer Art bereits der Fall war.

Solchen Problemen allgemeiner Art haben wir uns jetzt noch zuzuwenden.

Erörterung einiger allgemeiner Gesichtspunkte.

An erster Stelle steht dabei die Frage, wie es kommt, daß Kaulquappen ohne Futter, mit hochgereinigten T-Präparaten in ihrem Wirkungs-Koeffizienten unterhalb dem der Kontrolle stehen. Es liegt dies daran, daß der an sich eine Beschleunigung der Lebensvorgänge auslösende Faktor gewissermaßen nicht genügend Angriffsstellen findet. Eine Zellassimilation kann nicht gesteigert werden, wenn es nichts zu assimilieren gibt, und somit kommt es zu einer schädigenden Überreizung. Ähnliche Erscheinungen sind auch bei anderen Objekten beobachtet worden. Drosophila-Larven, die auf gereinigten Apfelstücken gezüchtet werden, entwickeln sich bei Zugabe reiner T-Präparate zwar viel rascher als sonst, bleiben aber klein, obwohl im Apfel die Vitamine der B-Gruppe enthalten sind, die sie zu ihrer Entwicklung brauchen. Gibt man ungereinigte T-Präparate zu, d. h. solche, die noch kleinmolekulare Eiweiß-Bruchstücke und damit auch die Ergänzungs-Faktoren enthalten, so geht die Entwicklung auch rascher als sonst vor sich; es gibt aber große oder sogar sehr große Tiere (*Goetsch* 1947, 1950). Bei den Hydra-Versuchen (*Goetsch-Meyer* 1950) erhalten die Versuchstiere stets die Zusatz-Faktoren im Futter mit; ihre Ausschaltung ist daher nicht möglich. Bei den Blattschneider-Ameisen (Acromyrmex-Arten) führte eine ausschließliche Fütterung mit dem von ihnen gezüchteten Hypomyces-Pilz, der an sich einen hohen Prozentsatz an T enthält, zu kleinen Tieren (*Goetsch-Grüger* 1942), und da diese Ameisen in ihren natürlichen Nestern die Brut fast ausschließlich mit diesen Zuchtpilzen ernähren, wimmelt es im Nest von Zwergformen. Daß bei manchen menschlichen Pygmäen-Völkern vielleicht etwas ähnliches vorliegt, wurde bereits einmal als Vermutung ausgesprochen (*Goetsch* 1948). Sonst aber liegen allem Anschein nach bei den menschlichen Völkern, und zwar besonders bei denen mit hoher Zivilisation, die Verhältnisse gerade umgekehrt wie bei den höchstentwickelten „Staaten" der Blattschneider-Ameisen. Bei diesen sind durch die Zucht der

download unter www.biologiezentrum.at

Ascomyceten-Pilze (Hypomyces) die Wirkstoffe im Übermaß vorhanden, während es an sonstigem Futter fehlt. Zum Unterschied hierzu stehen bei der Ernährungsweise der zivilisierten Völker oft nicht genügend Vitamine zur Verfügung, oder aber die Wirkung der Vitamine kann, nach der These von *Kollath* (1944), nicht in Erscheinung treten, da zu ihrer Entfaltung noch die sogenannten „Auxone" treten müssen. Jedenfalls ist, nach *Kollath,* in der zivilisierten Menschheit der Zustand der „Mesotrophie" weit verbreitet. d. h. ein „Zwischenzustand zwischen Gesundheit und Krankheit", in welchem das physiologische Optimum nicht zur Entfaltung kommt und das Leben auf einer „niederen Stufe der Funktionen" verläuft [1]).

Es hat sich nun an den Versuchen im Laboratorium wie in der Klinik immer wieder gezeigt, daß der Faktor T in der Lage ist, Reserven zu mobilisieren und Möglichkeiten zu realisieren, die ohne ihn gleichsam brach liegen. Es sei dabei nur an die Möglichkeit erinnert, bei Ameisen und Termiten Soldaten herzustellen, insbesondere bei Anoplotermes, wo die genetische Anlage dazu vorhanden sein mußte, obwohl sie sich unter natürlichen Bedingungen auch im Freien nicht realisiert.

Es kann sich aber auch um Möglichkeiten substanzieller Art handeln. Das für die Knochenbildung nötige Vitamin D_2 vermag z. B. in gewissen klinischen Fällen (Osteoporose) trotz reichlicher Gabe seine Wirksamkeit nicht zu entfalten. Bei gleichzeitiger Verabreichung von T-Präparaten trat die Wirkung dagegen prompt ein (*Nuhsbaumer*). Solche Beobachtungen führten dann dazu, den T-Faktor, dessen Natur als Vitamin ja von Anfang an problematisch war (*Goetsch,* Naturw. 1946), mit dem *Kollath*schen Begriff „Auxon" in Zusammenhang zu bringen, und eine Vergleichende Studie von *Boettcher* (1950) stellte ganz überraschende Ähnlichkeiten fest. Daß es sich hier wie dort um ein übergeordnetes Prinzip handelt, steht außer Zweifel; für

[1]) Bei Süßwasser-Polypen entstehen durch bestimmte herabgesetzte Ernährung auf modifikatorische Weise gleichsam „mesotrophe Rassen". Solche auch künstlich herstellbaren Polypen sind so klein, daß auch erwachsene Individuen weit unter der Größe einer frisch abgelösten Knospe eines Normal-Tiers stehen (*Goetsch* 1924, 1928). Sie sind aber befähigt, sich ungeschlechtlich zu vermehren, und so bleibt auch in der Natur die gesamte Population auf diesem Stadium, wie neue Beobachtungen und Versuche an *Pelmatohydra* zeigen (unveröffentlicht).

download unter www.biologiezentrum.at

den T-Faktor wurde dies schon einmal so formuliert, daß diesem Wirkstoff im Reiche der Vitamine die Rolle zukommt, die bei den Hormonen die Hypophyse ausübt (*Goetsch-Nuhsbaumer* 1950). Dabei ist bemerkenswert, daß Präparate aus der Hypophyse (Vorderlappen) an Insekten tatsächlich auch Wirkungen hervorbringen können, die in gleicher Weise von T-Präparaten erreicht werden. *Jettmar, Lieb* und *Exner* (1950) berichten über Versuche mit Larven von Anopheles bifurcatus, die im Winter eine Ruhe-Zeit durchmachen, d. h. sie entwickeln sich nicht weiter. Dieser Entwicklungs-Stillstand kann durch Wärme, Sauerstoff-Zufuhr, Kohlensäure, Fütterung mit Hefen (Torula, Bierhefen) u. a. m. nicht aufgehoben werden, und ebensowenig durch die bisherigen Vitamine oder die meisten Hormone. Eine Durchbrechung des Stillstands, d. h. eine Anregung zu weiterer Entwicklung bis zur Verpuppung, gelingt aber durch T-Präparate aus Torula, durch Leber-Präparate (die ja auch T enthalten können) und ebenso durch Thyroxin und Präparate des Hypophysen-Vorderlappens. Es würde das Verständnis der Wirkungsweise von T wie auch von der Hypophyse sehr fördern, wenn sich die Vermutung als richtig erwiese, daß in der Hypophyse, so wie es für die Plazenta und die Leber gesunder Menschen schon angenommen wird, der T-Faktor tatsächlich enthalten ist. Bei den bisher vorliegenden Versuchsergebnissen ließ sich jedenfalls schon zeigen, daß Hypophysen-Extrakte, die mit genau den gleichen Methoden gewonnen wurden wie die hochwertigen T-Präparate, die gleiche Wirkung haben. Dies gilt für Salamander-Larven ebenso wie für Kaulquappen. Bei Experimenten mit *Rana temporaria* lagen z. B. bei dem Test mittels Luftschnappens die Wirkungskoeffizienten bei Hypophysen-Präparaten 2,9 bis 4,1, gegenüber gleichzeitigen Wirkungskoeffizienten bei kristallinen T-Präparaten mit 3,6 bis 4,4 und Standard-Präparaten von T mit 3,3 bis 4,4. Auch die geringere Futteraufnahme war feststellbar, nämlich 20 bis 30% gegenüber 90 und 95% der Kontrollen. Daß es sich dabei ebenso wie bei T-Zugabe um bessere Nahrungs-Ausnützung handelt, zeigte die Kotbeschaffenheit, und diese bessere Ausnützung war dann hier wie dort die gleiche schnelle Entwicklung (vgl. auch Tab. 5, Nr. 13—20, sowie Tab. 3, in der genauere Daten aufgezeigt sind).

Daß der T-Faktor, d. h. die aus Termiten, aus Torula und aus Ascomyceten gewonnenen Präparate in sehr ähnlicher Weise wie

download unter www.biologiezentrum.at

Hypophysen-Stoffe auf Hormone zu wirken vermag, steht seit den ersten Veröffentlichungen (*Goetsch* 1946) außer Zweifel. Anders ist jedenfalls die gesteigerte Tätigkeit der Keimdrüsen nicht zu erklären, die sich in schnellerer Entwicklung der Ovarien bei Hühnern (*Heyn* 1950, *Goetsch* 1950, *Sedlnitzky* 1950) sowie der größeren und schwereren Eier kundtut. Bei Mäusen zeigten ebenfalls die ersten Würfe der T-Tiere zahlreichere Nachkommenschaft, und ähnlich scheint es bei noch laufenden Versuchen mit Schweinen zu sein. Die Anregung der männlichen Geschlechts-Sphäre ist bei jungen Hähnchen erwiesen, die schon zu einer Zeit mit ihren erwachsenen Geschlechtsgenossen zu konkurrieren begannen, zu welcher die nicht behandelten Kontrollen noch gar nicht von den Hennen-Kücken zu unterscheiden waren [1]). — Bei Säugetieren sind ähnliche Ergebnisse nach neuesten medizinischen Beobachtungen auch zu erwarten, hier vermutlich in Verbindung mit dem Vitamin E, das allein bei männlichen und weiblichen Keimdrüsen oft nicht anspricht. Im Vitamin E liegt demnach vielleicht ein weiterer substanziell erfaßbarer Faktor vor, der durch T angeregt wird.

Graz, 20. Juni 1950.

Tabelle 2. *Rana temporaria.* Prüfung hochgereinigter T-Präparate mittels Kaulquappen-Test (Aufsteigen und Luftschnappen der Tiere).

Je 5 Tiere in 50 ccm Wasser. Gezählt wurde in der Stunde 2—3mal je 5 Minuten lang, und darauf die Durchschnitts-Zahlen je Tier pro Minute errechnet. In der vorliegenden Tabelle sind die Ergebnisse zwecks besserer Übersicht zusammengefaßt, und zwar bedeutet:

— —	0,10 — 0,20 je Tier pro Minute	(= Zahlen stark unter der Kontrolle)
—	0,22 — 0,32 je Tier pro Minute	(= Zahlen unter der Kontrolle)
0	0,34 — 0,44 je Tier pro Minute	(= Zahlen der Kontrollen)
+	0,46 — 0,56 je Tier pro Minute	(= T-Effekt)
+ +	0,60 — 0,70 je Tier pro Minute	(= guter T-Effekt)
+ + +	0,80 — 1,10 je Tier pro Minute	(= sehr guter T-Effekt)

Versuche 13.—20. VI. 1950, Graz
mN = mit Nahrung (gebrühte Blätter, die Zusatz-Faktor F.A. enthalten)
kN = keine Nahrung. Bei den Ergebnis-Angaben ist N weggelassen; also m = mit, k = ohne Nahrung.

Kontr. = Kontrolle ohne Zugabe
1 E — 3 E = Präp. Dr. Tchoubar, Paris. TH_{10} = Präp. Dr. Sedulnitzky, Graz.
Pe = Präp. aus Penicillin
T_2 = Standard-Präp. aus Torula utilis.

[1]) Es zeigte sich hier wie auch bei späteren Beobachtungen dieser Art, daß die Hoden solcher Hähnchen stark vergrößert waren und im Vergleich zu den Kontrollen 2—3-mal mehr wogen.

download unter www.biologiezentrum.at

Lfd. Nr.	Kultur, Zugabe	Luftschnappen der Kaulquappen. Symbole s. oben. 8—12 St. nach Versuchsbeg.	24—26 St. 8—10 St.	36—38 St. 20—22 St.	48—50 St. 32—34 St.	60—72 St. 44—56 St.	Bermerkungen
		nach Umsetzen in frisches Wasser ohne Zugabe					
	Kontr. mN	0 m	0 m	0 m	0 m	0 m	Kontrollen
	Kontr. mN ab 48 St. kN	0 m	0 k	0 k	0 m	0 m	Schwankungen zwischen
	Kontr. kN	0 k	0 k	0 k	0 m	0 m	0,34—0,44 pro Tier je Minute
	2 E mN	+ + + m	+ + + m	+ + + m	— m	— — k	
	ab 48 St. kN						
	2 E mN	+ + m	0 m	+ + m	+ + + m		
	2 E kN	— — k	0 k	— — k	— — k		
	3 E mN	+ + + m	+ + m	+ m	+ k	— — k	
	ab 48 St. kN						
	3 E mN	+ m	+ + m	+ + m	+ + + k		
	3 E kN	0 k	0 k	— — k	— — k		
	3 E kN	— — k	+ + m	+ m	+ + + m		
	ab 24 St. mN						
	3 E kN	0 k	0 k	k	0 k		
	Pe mN	0 m	+ + m	+ + m	+ + + k	0 k	
	ab 48 St. kN						
	Pe kN	— — k	+ m	+ + m	+ + + m		
	ab 24 St. mN						
	Pe kN	0 k	— — k	0 k	0 k		
	TH_{10} mN	+ m	+ + + m				
	TH_{10} kN	— k	— m	— k			
	T_2 mN	+ + + m	+ + m	+ + m	+ + k	— k	
	ab 24 St. kN						
	T_2 mN	+ + + m	+ + m	— k			
	ab 24 St. kN						

Die übergeordnete Stellung des T-Komplexes steht jedenfalls außer Zweifel.

Sehr interessant sind in diesem Zusammenhang Fütterungsversuche mit Vitamin T, die *Klatt* (1950) bei normalen und hypophysectomierten Larven von Teichmolchen ausführte. *Klatt*, der beste Kenner dieser Materie, bestätigte zunächst in weitem Maße meine Ergebnisse an Urodelen-Larven (*Goetsch* 1948). Schon geringe, eventuell einmalige Gaben eines T-Präparates lösen einen Entwicklungsschub aus, und beschleunigen weiterhin die Entwicklung in der Hinsicht, daß die Metamorphose schneller einsetzt. Diese Feststellung gilt mit Sicherheit für die Durchschnittswerte der sehr großen Versuchs-

download unter www.biologiezentrum.at

Tabelle 3. Wirkung verschiedener T-Präparate mit und ohne Ergänzungsstoff (Zusatz-Faktor) auf Luftbedarf und Entwicklung von Kaulquappen. *(Bufo vulgaris.)*

(Auszug aus Versuchsergebnissen Graz, Sommer 1949.
(Einige hundert Einzelversuche.)

Kontr.: Kontrolle ohne Zugabe zum Kulturwasser
— : ohne Zugabe von Nahrung
norm.: Normal-Ernährung mit gebrühten Blättern, welche die nötigen Ergänzungsstoffe enthalten (insbesondere den Zusatzfaktor A)
FA: Zugabe des Ergänzungsfaktors A
PenM: Metabiotisches Präp. aus kristallinem Penicillin
ToAD: T-Präparat normal
TG: T-Präparat für Humanmedizin (Injektions-Ampulle)
W.K.: Wirkungskoeffizient.

Die Zugaben erfolgten jeweils nur 20—40 Stunden lang; dann Wasserwechsel. Infolge der hohen Sommer-Temperatur lagen besonders bei der dritten Versuchsserie (III) die Zahlen für das Luftschnappen auch bei den Kontrollen schon sehr hoch.

Gruppe,		Fütterung vor Vers.-Beginn	Fütterung nach Vers.-Beginn	Zugabe bei Beginn d. Vers.	Reaktion nach 3—5 St. W.K.	Fütterung ab 17. Stunde	Zugabe v. FA	Reaktion nach 19—23 St. (2—6 St. nach neuer Zugabe) W.K.	Reaktion nach 24—48 St. bei mehrmaligem Wasserwechsel W.K.
	1. Kontr. I	—	—	—	1,0	norm.	—	1,0	1,0
I	2. Kontr. II	norm.	norm.	A	1,0	norm.	FA	1,0	1,0
	3. Kontr. III	norm.	norm.	—	1,0	norm.	—	1,0	1,0
	4. PenM I	—	—	PenM	1,0	norm.	—	3,6	2,6
II	5. PenM II	—	—	PenM	1,0	—	FA	4,3	5,0
	6. PenM III	norm.	norm.	PenM	1,5	norm.	—	2,0	3,4
	7. ToAD I	—	—	ToAD	1,3	norm.	—	3,6	1,6
III	8. TG	—	—	TG	1,6	—	FA	4,0	8,5
	9. ToAD III	norm.	norm.	ToAD	2,7	norm.	—	2,5	2,3

download unter www.biologiezentrum.at

Entwicklung der Kaulquappen der verschiedenen Gruppen. (Durchschnitt.)

Gruppe	Entwicklungs-Ergebnisse nach 2 Wochen	nach 3 Wochen	Todesrate
I Kontr.	Hinterbeine voll entwickelt 33%	Vorderbeine 20%	17%
II PenM	Hinterbeine voll entwickelt 50%	Vorderbeine 75%	0%
III ToAD	Hinterbeine voll entwickelt 75%	Vorderbeine 75%	0%

Ergebnisse: Gesteigertes Luftschnappen tritt bei Vorhandensein des T-Faktors erst dann ein, wenn ein Zusatzfaktor mit der Nahrung (Nr. 4, 6, 7, 9) oder als Lösung (5, 8) zugegeben wird. Die Zugabe von T-Präparaten beschleunigte auch hier die Entwicklung (Gruppe II, III) und ließ die Todesrate sinken (Gruppe II, III).

serien. Gelegentlich findet man allerdings immer wieder „das eine oder andere Tier, das zunächst nur ebenso zunimmt wie etwa das bestwachsende Kontroll-Tier. Im weiteren Verlauf der Fütterung gewinnt es dann aber rasch mehr oder weniger einen Vorsprung. Nur für zwei Vitamin T-Tiere (1949) konnte mit Sicherheit gesagt werden, daß sie bis zum Schluß der Larven-Entwicklung ihre Kontroll-Tiere niemals übertrafen" (*Klatt*). Es waren dies Tiere mit den kleinsten „Ausgangsgrößen", die nach früheren Versuchen von *Klatt* von Bedeutung sind für die Unterschiede der Folgen. „Bei der hohen Bedeutung des Faktors der Zeit für das biologische Geschehen ganz allgemein ist dies eigentlich zu erwarten, zumal für die Periode der Frühentwicklung, in der die physiologisch-anatomische Situation in rasch wechselndem Fluß ist". *Klatt* erwähnt in diesem Zusammenhang die nichts anderes besagende Bezeichnung „sensible Periode", auf deren Bedeutung ja schon in unseren ersten Veröffentlichungen mit Nachdruck hingewiesen worden war (*Goetsch* 1944—1946). Auch der Zeitpunkt des Jahres, zu dem die Versuche beginnen, ist von Wichtigkeit.

Ein Wachstum der T-Tiere über die Endgröße der Kontrollen ließ sich nicht feststellen. Da ja die Metamorphose früher einsetzt, können T-Tiere sogar etwas kleiner sein. Derartiges ließ sich jetzt auch gelegentlich bei Grazer Kaulquappen feststellen.

Besonderes Interesse beanspruchen die *Klatt*schen Versuche mit hypophysectomierten Molchlarven. Bei ihnen sind die Lebensprozesse so verlangsamt, daß sie gleichsam in „Zeitlupentempo" ablaufen, und die Tiere befinden sich „an den Grenzen der Lebensfähigkeit", obwohl sie im allgemeinen als „gesund" zu bezeichnen sind. Die hypophysenlosen Kontrollen

download unter www.biologiezentrum.at

bleiben Larven, bei den hypophysenlosen Versuchstieren wird dagegen durch T-Zugabe die Metamorphose eingeleitet.

Wichtig ist auch die *Klatt*sche Feststellung, daß die bei hypophysectomierten Molchlarven schwindende Expansionsfähigkeit der Melanophoren durch Zugabe von T wiederhergestellt wird. *Klatt* betont deshalb hier wie auch sonst mit Nachdruck die Ähnlichkeit der Wirkungen: Auch Reïmplantation der Hypophyse in hypophysectomierte Tiere verursacht gewissen Wachstumsantrieb sowie Einleitung der Metamorphose und Dunklerwerden, sehr ähnlich wie eine Verfütterung von T [1]). Bei der Verdunkelung darf man allerdings nicht übersehen, daß die Ausbreitung der Melanophoren durch ganz verschiedene Mittel ausgelöst werden kann, worauf auch *Klatt* hinweist. Es ließ sich schon bei Grazer Versuchen mit hypophysenlosen Laubfröschen (1948/49) die Ausbreitung der Melanophoren durch Spritzen mit T-Präparaten in die Lymphbahnen ohneweiteres auslösen. Da aber der Verdacht bestand, daß es sich lediglich um eine Salzwirkung handeln könne, wurde damals von einer Bekanntgabe Abstand genommen. Durch die Angaben von *Klatt* bekommen jedoch diese Ergebnisse vielleicht ein etwas anderes Gesicht. Zeigte sich doch nicht nur in unseren Versuchen, sondern auch in denen von *Jettmar, Lieb* und *Exner* (1950) immer wieder, daß ähnliche Wirkungen wie mit „T" auch mit bestimmten Hypophysen-Präparaten zu erzielen sind (vgl. Tab. 4, 5). Klinische Erfahrungen liegen in derselben Richtung; dies sei wenigstens erwähnt. Es konnten nämlich Störungen durch Unterfunktion der Hypophyse mittels T-Zugaben (Injektionen) behoben werden, und zwar bei einer Frau, die während der Schwangerschaften stets gesund war, d. h. in der Zeit, in welcher die Hypophyse stärker funktioniert.

Zusammenfassend ist daher zu sagen, daß T-Zugaben an normale, aber auch besonders an hypophysenlose Versuchstiere größte Aussicht haben, das Wesen des T-Komplexes, aber auch das Wesen der Hypophysenwirkungen besser zu verstehen, und so die beiden Probleme, vielleicht sogar im Zusammenhang mit der These von *Kollath* (Mesotrophie), auf gemeinsame Nenner zu bringen.

---

[1]) Interessanterweise ist die Verfärbung der Tiere bei peroraler T-Zufuhr nach Hypophysectomie im Licht dunkler, in der Dunkelheit heller, also umgekehrt wie bei Normaltieren. *Klatt* sieht eine vielleicht mögliche Erklärung in einer „Umstimmung" von Zwischenhirnzentren.

download unter www.biologiezentrum.at

Tabelle 4. *Rana temporaria.* Ergebnisse bei Kaulquappen-Versuchen (15. April bis 10. Mai 1948).

112 Versuche mit je viermaliger Auszählung an durchschnittlich je 5 Tieren (2240 Beobachtungen). Die Zahlen der Tabellen bezeichnen den Durchschnitt von je 4 Versuchen, berechnet auf je 1 Tier pro Minute.

Luftschnappen je Tier pro Min.	vor Versuch	Durchschnitt	Ergebnisse nach 3 St.	24 St.	Durchschnitt 3—24 St.
Kontrollen ohne Zugaben					
15. IV.	0,20		0,00	0,16	
17. IV.	0,00		0,00	0,04	
2. V.	0,40			0,62	
5. V.	0,13	0,22	0,19	0,16	0,24
6. V.	0,20		0,27		Wirkungs-Koeffizient
7. V.	0,20		0,27		1,0
8. V.	0,20		0,30		
9. V.	0,20		0,30	0,55	
10. V.	0,22		0,26	0,22	
Präparat nach Vitamin T-Entzug					
15. IV.	0,04		0,28	0,48	0,38
17. IV.	0,00	0,16	0,00	0,16	Wirkungs-Koeffizient
6. V.	0,41		0,28	0,48	1,1
7. V.	0,20		0,27		
Hypophysenvorderlappen, Extrakt					
5. V.	0,13		0,73	0,99	0,82
6. V.	0,20	0,14	0,96		Wirkungs-Koeffizient
10. V.	0,10		0,80	0,70	3,4
Kristallines Vitamin T-Präparat					
15. IV.	0,40			0,96	
2. V.	0,40			0,86	
5. V.	0,00	0,24	0,40	1,05	0,87
6. V.	0,20		0,40		Wirkungs-Koeffizient
7. V.	0,20		0,76		3,5
Vitamin T-Präparate					
15. IV.	0,04		0,90		
17. V.	0,01			1,04	
2. V.	0,40			1,00	
5. V.	0,06	0,16		0,93	0,91
6. V.	0,10		0,93	1,30	Wirkungs-Koeffizient
8. V.	0,20		0,90		3,8
9. V.	0,20		0,65	0,90	
10. V.	0,30		0,65	0,80	
T-Präparat aus Medizinal-Lebertran					
2. V.	0,37	0,24	1,00	0,85	0,85
6. V.	0,10			0,91	Wirkungs-Koeffizient
					2,4
Präparat aus Rückstand bei Lebertran-Gewinnung mit T					
9. V.	0,30	0,25	0,80		1,02
10. V	0,20		0,80	1,40	Wirkungs-Koeffizient
					4,3

download unter www.biologiezentrum.at

Bei *Klatt* und seiner Schule (*Herre* u. a.) standen zunächst im Vordergrund des Interesses Fragen der Domestikation, d. h. die durch Ernährung oder aber auch durch genetische Einflüsse umgestaltete Form der Organismen oder ihrer Organe (Literatur *Herre* 1949). Auch *Kollath* nimmt an, daß viele Zivilisationsschäden durch unzweckmäßige, unnatürliche Ernährung, d. h. vor allem durch Mangel an Auxonen bedingt sind, z. B. Karies der Zähne. Daß mangelhafte Ernährung durch T behoben zu werden vermag, zeigten schon die allerersten Hühnerversuche 1945: Ältere Rhodeländer Kücken, die in der Nachkriegszeit infolge des Fehlens an richtigem Körnerfutter in sehr schlechtem Zustand waren und dahinsiechten, erhielten zu diesem schlechten Futter zusätzlich T-Präparate. Sie erholten sich zusehends, und die schwere Depression, welcher die nicht behandelten Tiere innerhalb von zwei Wochen erlagen, wurde bei ihnen ebenso überwunden wie bei der Gruppe, die von Versuchsbeginn hochwertige Nahrung erhalten hatte.

Mesotrophisch im Sinne *Kollaths* sind auch die Zwergformen von *Drosophila* (*Goetsch* 1947): sie erhalten bei einer Zucht auf gereinigten Apfelstücken die für ihre Existenz notwendigen Vitamine, insbesondere B_1, bleiben aber klein ohne die den T-Faktor enthaltenden Hefen oder Ascomyceten.

Weiter wurde von einer Pelztierfarm berichtet, daß von 90 Jung-Muras (Nager), die infolge strenger Inzucht an Größe und Gewicht zurückblieben, 30 T-Zugaben erhielten und daraufhin nach zehn Tagen die Nichtbehandelten um das Doppelte an Größe übertrafen, obwohl beide Gruppen das gleiche Futter mit Lebertran, mit Hefe-Zusatz u. a. erhielten. Hier war demnach auch eine Domestikations-Schädigung durch T-Zugabe behoben worden.

Daß durch veränderte Lebensform, die hier allerdings auch das Klima betrifft, morphologische Merkmale verändert werden können, zeigt schließlich ein anthropologisches Problem. Nach einem Bericht von Prof. Dr. *Eugen Fischer* war bis zum 9. Jahrhundert die süddeutsche Bevölkerung lang- und schmalschädelig. Von da an wurde sie, und zwar im 14. Jahrhundert, kurz- und breitschädelig, wie sie es heute ist. *Eugen Fischer* kommt zu dem bindenden Schluß, daß es nicht Auslese oder dergleichen sein kann, sondern eine Dauermodifikation. Es gelang *Eugen Fischer* und seinen Mitarbeitern, auch in Modellversuchen Rattenschädel kürzer

download unter www.biologiezentrum.at

oder länger zu machen, und zwar wieder interessanterweise durch Fütterung mit Hypophysenvorderlappen oder durch Vitaminmangel. Eine Schülerin von *Eugen Fischer, Dr. Hauschild,* zeigt nun in einer Arbeit der Ztschr. f. Morph. u. Anthrop. folgendes: Vor gerade 100 Jahren wanderten Südbadener nach Tovar in das Hochland von Venezuela aus. Die dort entstandene rein gezüchtete Gruppe ist heute erheblich größer und langschädeliger gegenüber den erneut untersuchten gleichen Namensträgern der badischen Heimatdörfer. Es wird zur Zeit untersucht, ob in den Nahrungsmitteln der Tovarer vielleicht Stoffe sind, die, wie Prof. *Eugen Fischer* schreibt, „T-verdächtig" sind, so daß man auf diese Weise vielleicht auch konkretes Material für die Frage nach den Auxonen erhält.

Prof. *Eugen Fischer* schneidet dabei auch die Frage an, ob nicht bei der allgemeinen Größenzunahme fast aller europäischer Völker und der Japaner in den letzten 100 Jahren ein besonderer „Stoff" beteiligt sein könnte, und nicht, wie man allgemein sagt, die Besserung der Ernährung — denn es ist ja sehr die Frage, ob diese wirklich „besser" ist. Beweist doch *Kollath* gerade das Gegenteil.

Vermutlich wird es sich hier, wie so oft, um das Zusammenspiel von fördernden und hemmenden Faktoren handeln, und damit kommen wir zu der in den ersten Versuchen schon angeschnittenen Frage der Hemmstoffe. Es besteht kein Zweifel mehr, daß in den Hefen, die zur Herstellung der T-Präparate herangezogen wurden, stets solche Hemmstoffe vorhanden sind. Sie verzögern die Entwicklung und vermindern die Grössenzunahme im Verhältnis zur Kontrolle, und können der Förderung durch den T-Faktor mehr oder weniger entgegenwirken, je nach dem Prozentsatz, in welchem sie in den Präparaten enthalten sind. Bei reiner Hefe-Zugabe oder unbehandelten Extrakten tritt dies in Entwicklungs- oder Wachstumskurven durch Treppenbildung der Kurven in Erscheinung. Die Hemmung kann ganz allgemein sein, d. h. weniger entwickelte kleinere Tiere hervorrufen, oder sie kann sich hauptsächlich an den Gliedmaßen auswirken. Dies geschieht dann, wenn der betreffende Faktor in der sensiblen kritischen Periode eingreift, d. h bei Anlage der Extremitäten. Es liegt dann gleichsam der umgekehrte Fall vor wie bei der Entstehung der großen Köpfe der „Soldaten"-Typen bei Insekten, wo der fördernde Faktor in

download unter www.biologiezentrum.at

die besonders sensible Phase der Kopfbildung eingreift. Vermutlich muß bei den „Dackel- oder Bulldogg-Fröschen", so wie es auch bei den menschlichen Chondrodystrophikern anzunehmen ist, noch ein Faktor hinzukommen, der die embryonal oder larval bedingte Extremitäten-Dystrophie endgültig fixiert, d. h. einen späteren Ausgleich verhindert.

Tabelle 5. *Rana temporaria*. Wirkung verschiedener Präparate auf Kaulquappen. Versuche Ende Mai 1948. 192 Tiere, alle 1 Monat alt (Geschwister).

Bei den Versuchen wurden die Präparate in Konzentrationen zugegeben, die sich nach früheren Untersuchungen einander entsprechen und nicht schädigen.

B-Komplex „Roche" = B_1, B_2, B_6, Nicotinsäure Amid, pantothensaur. Natrium NEP- = Torula-Präp. nach Entzug von Vitamin T. ToAD = Präp. aus Torula, SaAD = Präp. aus Saccharomyces, Cr = Kristalle. Bei den Lebertran-Präp. handelt es sich stets um Wasserausschüttelungen. Eiweiß-Zugabe = Froschfleisch.

	Luftschnappen p. Tier pro Std. (n. 24 St.)		Gefressenes Futter	Kot-Beschaffenheit	Hinterbein-Anlegen
1. Kontrolle 1	0,00	0,00	90%	viel, grün	klein
2. Kontrolle 9	0,00				
3. Kontrolle 15 mit Eiweiß	0,40	0,25	95%	viel, grün	klein
4. Kontrolle 26 mit Eiweiß	0,10				
5. B-Komplex 6 „Roche"	0,00	0,05	90%	viel, grün	sehr klein
6. B-Komplexe 7 a „Roche"	0,10				
7. NEP- 10	0,40	0,30	70%	viel, grün	sehr klein
8. NEP- 27	0,20				
9. Präp. aus Feeding Oil 16 mit Vat.A u. D	0,20	0,15	80%	viel, grün	mittel
10. Feeding Oil 22 mit Vit. A u. D	0,10				
11. Thyreotrop. Horm. 24 „Pretiron"	0,00				Versuche noch zu kurz
12. Thyreotrop. Horm. 24 a „Pretiron"	0,20	0,10	50%	mittel, braun	
13. Hypoph. Vorderl. 13 a Extrakt, AD	0,70	0,85	30%	mittel, braun	groß
14. Hypoph. Vorderl. 13 Extr. AD, mit Eiweiß	1,00				
15. Cr AD 12 mit Eiweiß	0,70	0,75	20%	wenig, braun	mittel
16. ToAD 25	0,80				

download unter www.biologiezentrum.at

17. SaAD 11	0,70				
18. SaAD 11 a mit Eiweiß	0,70	0,70	20%	wenig, braun	groß
19. ToH_2O 20	0,65				
20. ToH_2O 24 mit Eiweiß	0,92	0,79	30%	wenig, braun	sehr groß
21. Med. Lebertran 8	0,70				
22. Med. Lebertran 16	0,80	0,75	40%	mittel, braun	mittel
23. Rückstand 15 a Lebertr. Extraktion	0,90				
24. Rückstand 18 Lebertr. Extraktion	0,80	0,85	30%	wenig, braun	sehr groß

Ergebnisse: Präparate aus Hypophysen-Vorderlappen, auf dieselbe Weise gewonnen wie die Hefe-Präparate, haben das gleiche Ergebnis (13/14). Reines thyreotropes Hormon der Fa. Schering (Pretiron) hat keine Wirkung (11/12) und ebensowenig der B-Komplex „Roche" (5/6). Medizinal-Lebertran enthält ebenfalls die wirksame Substanz (21/22), desgleichen der beim Medizinal-Lebertran zurückbleibende Rest (23/24), Feeding-Oil, d. h. Öl aus gepreßten Fischen mit Zusatz von Vitamin A (1500 Einheiten) und D (200 Einheiten, doppelt soviel wie natürlicher Lebertran) hat keine T-Wirkung. Die Kristalle aus Torula-Präparaten (15) verhalten sich so wie die normalen Präparate von Torula und Saccharomyces-Präparaten (16, 17, 18).

(Die Eiweiß-Zugabe konnte bei Zusammenstellung der Versuche 21. V. noch nicht wirksam sein, da sie erst ab 17. V. erfolgte. Ebenso waren die Versuche mit Pretiron (11/12) noch zu kurz, um die Wirkung auf das Beinwachstum feststellen zu können.

Über die Wirkungsweise der Hemmfaktoren im Einzelnen wissen wir noch wenig. Es wurde versucht, durch entwicklungshemmende, dem T-Effekt entgegenwirkende Stoffe gleichsam Modell-Versuche auszuführen, auf die hier mit ein paar Worten eingegangen werden muß.

Das die Schilddrüsen-Funktion hemmend beeinflussende Thiouracil (Methylthiouracil-Pharmazell) wurde dem Kulturwasser von Kaulquappen zugegeben. Eine unmittelbare Schädigung trat nicht ein; es wurde auch das Luftschnappen nicht vermindert. Eine längere Einwirkung konnte aber wachstumshemmend wirken. Gab man gleichzeitig Thiouracil mit dem Standard-Präparat T_2 (1 T-Einheit pro 1 ccm H_2O), so wurde der Wirkungskoeffizient, der bei Versuchen ohne Thiouracil bei 2,0 bis 2,3 lag, auf 1,8 bis 0,8 herabgedrückt. Bei Hydren waren die entsprechenden Wirkstoff-Koeffizienten bei gleicher Versuchsanordnung mit 1 Einheit T pro 1 ccm H_2O 4,0 bis 5,0 ohne und 1,7 mit Thiouracil, das demnach

download unter www.biologiezentrum.at

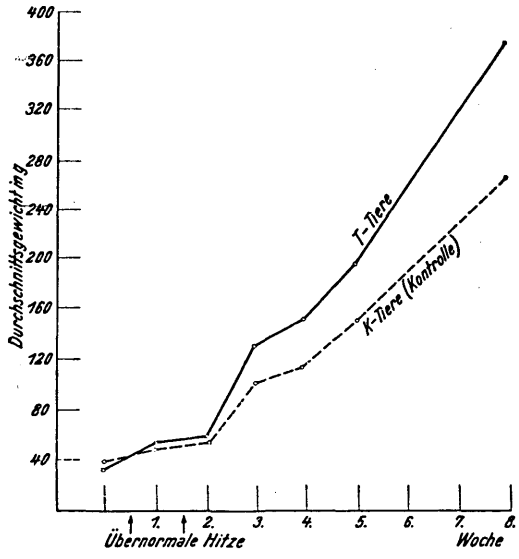

Abb. 5 *a*.

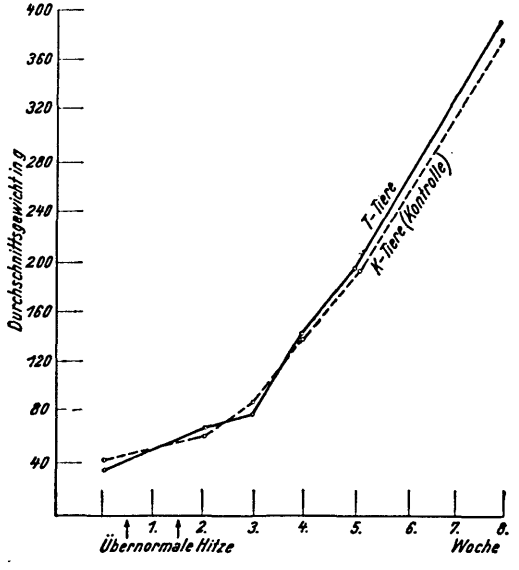

Abb. 5 *b*.

Abb. 5 *a* u. *b*. Versuche mit Hühner-Kücken verschiedener Rassen (Salzburg, Forschungs-Stelle und Kapitelhof, A. u. O. Hofer). Sommer 1950. Beschreibung der Versuche siehe Tabelle 6.

auch hier die T-Wirkung herabsetzte.

Ähnlich verliefen die Versuche mit Diazil. Bei den Kaulquappen-Testen sank hier bei Zusatz dieses Sulfonamids der Wirkungs-Koeffizient, der bei den Kontrollen, wie üblich, gleich 1,0 gesetzt war, auf 0,9 bis 0,6. Der T-Effekt (Wirkungskoeffizient) lag bei 2,2 bis 3,2 ohne, und bei 1,2 bis 0,8 mit Diazil. Die Abschwächung war hier demnach recht beträchtlich.

Bei Hydren wirkte Diazil nicht hemmend, weder in der Kontrolle noch bei T-Zugabe. Der Wirkungskoeffizient blieb auf gleicher Höhe wie ohne das Sulfonamid (3,5 bis 4,0 mit T). Bei Versuchen dagegen, die Dr. *Boettcher* in Salzburg mit Hefen durchführte (unveröffentlicht), hemmte Diazil das Wachstum und drückte den W.K. der Kontrollen von 1,0 auf 0,3 bis 0,2. Bei T-Zu-

download unter www.biologiezentrum.at

Tabelle 6. Ergebnisse der Hühner-Versuche, Salzburg, Kapitelhof. Sommer 1950.

(Vgl. hierzu die Kurven der Abb. 5 a u. b.)

Von zwei Glucken (K und T) bekam jede gleichzeitig Eier der Hampshire sowie solche einer Misch-Rasse untergelegt (Italiener-Altsteirer). Jede der Glucken K und T erbrütete demnach Hampshire-Kücken gleichzeitig mit solchen der Mischrasse, und führte auch später die Jungen. Die Kücken befanden sich demnach unter ganz gleichen Bedingungen. Nur bekamen die Jungen der einen Gruppe (Glucke T mit Hampshire plus Mischrasse-Kücken) T-Präparate bis zur 5. Woche, die andere Gruppe (Glucke K, Kontrolle, ebenfalls mit Hampshire- und Mischrasse-Kücken) blieb unbehandelt. Alle Tiere hatten ferner Auslauf in Hof und Garten und nahmen Würmer und Insekten auf. Sonstige Fütterung normal.

a) Entwicklung der Kücken der Mischrasse.

Die Unterschiede der T-Tiere zu den Kontrollen betrugen:

4. Woche 33% (54%, bezogen auf Anfangsgewicht)
8. Woche 42% (51%, bezogen auf Anfangsgewicht)

Diese Versuche entsprechen denen von Prof. Helbok, Götzens, Tirol (200 Rhodeländer-Kücken), die folgende Unterschiede zeigten (vgl. Abb. 2):

4. Woche 25% (46%, bezogen auf Anfangsgewicht)
8. Woche 35% (45%, bezogen auf Anfangsgewicht)

Versuche anderer Züchter in Österreich, Deutschland und Dänemark mit Altsteirern, Italienern, Sulmtalern, Leghorn sowie Mischrassen (ca. 2000 Kükken insgesamt) hatten ebenfalls (je nach Fütterung u. a. Bedingungen) Unterschiede von 20 bis 51%. Die Unterschiede sind geringer als 20%, wenn die T-Präparate erst in der 2.—3. Woche gegeben werden. Die sensible Phase beginnt in der 1. Woche.

b) Entwicklung der Hampshire-Kücken.

Die Unterschiede der T-Tiere zu den Kontrollen betragen:

4. Woche 1% (6%, bezogen auf Ausgangsgewicht)
8. Woche 6% (8%, bezogen auf Ausgangsgewicht)

Diese Versuche entsprechen denen von Prof. Liebscher, Wien (insgesamt 1600 Hampshire-Kücken). Auch dort laufen die Kurven annähernd parallel. Versuche mit Mastrassen an anderen Stellen (z. B. Holland) hatten ähnliche Ergebnisse.

Die Hampshire erreichen damit auch ohne T-Zugabe das für den betreffenden Versuch mögliche Höchstgewicht, daher ergibt sich kaum ein Unterschied zu den Kontrollen. Bei ihnen ist der Faktor für Schnellwüchsigkeit erblich.

Bei Rassen, die nicht von sich aus den erlichen Faktor für Schnellwüchsigkeit besitzen, holt eine T-Zugabe diese Möglichkeit heraus.

Zu bemerken ist noch, daß die übrigen T-Wirkungen, wie besseres Federkleid, größere Lebhaftigkeit u. a. auch bei den Hampshiren feststellbar sind. Das Gleiche scheint für die frühere Eiablage zuzutreffen: die ersten Eier wurden bereits nach $4^2/_3$ Monaten abgelegt, so, wie das auch bei anderen Rassen zu beobachten war, z. B. bei Leghorns. Der Züchter, Herr H. Schirmer, meldete Anfangs August den Legebeginn der $4^2/_3$ Monate alten T-Hühner.

download unter www.biologiezentrum.at

gabe waren die Zahlen W.K. = 3,1 ohne, 0,5 mit Diazil, so daß hier der T-Effekt völlig aufgehoben wurde.

Für unsere allgemeinen Betrachtungen ergaben sich aus den Kaulquappen-Versuchen demnach folgende Ergebnisse:

Es ist möglich, durch T-Präparate größere Tiere zu erzielen, hier wie stets immer in Vergleichung mit den zu gleicher Zeit laufenden Kontrollen derselben Herkunft (gleiche Laichballen). Ohne eine T-Zugabe, welche die Reserven mobilisiert, bleiben die Tiere kleiner und entwickeln sich langsamer; sie befinden sich demnach in einem „mesotrophischen" Zustand, wenn wir die Terminologie *Kollaths* benützen. Kleine Exemplare entstehen durch Hemmstoffe, die im Futter oder im Kulturwasser vorhanden sind; sie können aber auch bei T-Zugabe auftreten, wenn gleichzeitige Hemmstoffe die T-Wirkung überlagern. Daß noch weitere Faktoren dabei eine Rolle spielen, braucht nicht besonders betont zu werden. So spielen z. B. gewisse Umwelt-Einflüsse allgemeiner Art wie die Form der Zuchtgefäße bereits eine Rolle (*Goetsch* 1928).

Warum ein Tier, das der Beobachtung ohne Kenntnis seiner „Vorgeschichte" vorliegt, besonders groß oder besonders klein ist, kann demnach nie mit Gewißheit entschieden werden, zumal da ja auch noch genetische Faktoren dazukommen. Ließ sich doch gerade in jüngster Zeit bei Hühner-Versuchen beobachten, daß manche der schweren raschwachsenden Mastrassen auf T-Präparate gewichtsmäßig kaum ansprechen, da sie allem Anschein nach den antreibenden Faktor rein erbmäßig schon besitzen. So waren bei einem Großversuch in Wien mit je 800 Kücken der Hampshire-Rasse nach vier Wochen die Versuchsgruppen den Vergleichsgruppen annähernd gleich. Es wurde dann in Salzburg ab 1. VII. folgender Versuch angesetzt: zwei Glucken bekamen gleichzeitig Hampshire-Eier sowie solche einer Mischrasse (Italiener) unterlegt. Die schlüpfenden Kücken befanden sich demnach stets unter ganz gleichen Bedingungen. Am Ende der vierten Lebenswoche waren die Zahlen für die einzelnen Gruppen folgende:

Hampshire T-Kücken 143 g, Kontrollen 142 g, (Unterschied 0,7%)
Mischrasse T-Kücken 152 g, Kontrollen 114 g (Unterschied 33,3%)

Ende der fünften Woche waren die Hampshire ohne T völlig gleich den Kücken der Mischrasse mit T (192, resp. 190 g); die Hampshire T-Kücken unterschieden sich von den Hampshire-

download unter www.biologiezentrum.at

Kontrollen nur um 1% (gegenüber 27% Unterschied der Mischrasse).

Bemerkenswert ist übrigens, daß überall die T-Tiere lebhafter waren und bessere Befiederung zeigten. Nur das Gewicht, d. h. das Wachstum sprach bei den Hampshires nicht auf T an, d. h. verhielt sich so, als ob auch den Kontrollen T gegeben worden wäre [1]).

Obwohl ab fünfter Woche die T-Fütterung aufhörte, nahm bei der Mischrasse der Unterschied in der Gewichts-Zunahme nicht ab. Die divergierenden Linien der Wachstums-Kurven zeigen vielmehr als Gegenteil an (vgl. Tab. 5). Bei den Hampshires verliefen dagegen die Linien der Kurve auch weiterhin annähernd parallel. Der T-Faktor ändert demnach „den Stoffwechsel spätreifer, wenig mastfähiger Tiere in Richtung erhöhter Wachstumsgeschwindigkeit, Beschleunigung der Entwicklung und erhöhter Mastfähigkeit" um (Prof. *W. Liebscher,* Wien, brieflich). Daß dabei die Beeinflussung der Hypophyse eine Rolle spielt, ist anzunehmen. Sollte es sein, so würde es sich um eine mutativ entstandene Funktionsänderung handeln, worauf es eben zurückzuführen ist, daß das gesteigerte Wachstum der Hampshire u. a. Masthühner erblich ist. Das Interessante dabei ist für uns natürlich wieder, daß ein Außenfaktor in der Nahrung, d. h. eben das „T", hier dieselbe Rolle spielt wie in anderen Fällen eine Erbanlage.

Die Annahme, daß bei diesen Erscheinungen die Hypophyse, vielleicht durch ihren T-Gehalt, eine Rolle spielt, findet eine Unterstützung durch Untersuchungen der Entwicklungsgeschichte von Zwerghühnern. Hierauf machte mich Prof. *Eugen Fischer* aufmerksam. Nach ihm haben die Keimscheiben der Zwerghühner zunächst die gleiche Größe wie die von normalen Rassen (Cochinchina). Die Embryonen bleiben aber an Größe zurück, wenn sich die Hypophyse zu entwickeln beginnt. Versuche dieser Art sind bereits im Anlaufen, und es ist zu erwarten, daß sie weitere Einblicke in die Beeinflussung des Erbgeschehens durch Zufuhr äußerer Faktoren bringen.

---

[1]) Um Mißverständnissen vorzubeugen sei nochmals betont, daß es sich hier nur um ein Ausbleiben des Gewichtsvorsprungs handelt. Die Keimdrüsen z. B. wurden auch hier bei den T-Tieren zur stärkeren Entwicklung angeregt, was sich bei den T- Hampshires in besserer Legeleistung resp. stärkerer Hoden-Entwicklung zeigte.

download unter www.biologiezentrum.at

Auch die Versuche mit Hemmstoffen, diesen Antagonisten der fördernden Faktoren der Hefe, lassen ähnliches erhoffen. Bei manchen Hefe-Versuchen sowie beim Seeigel-Sperma (*Goetsch* 1950) ließ sich ihre Wirkung ebenso feststellen wie neuerdings bei bestimmten Algen, die allem Anschein nach sehr intensiv darauf reagieren. Bei Mäusen liegt ähnliches vor (*Goetsch* 1948), und ebenso bei Kaulquappen. Die in Abb. 1 fotografierten Jungfrösche zeigen aufs deutlichste, wie stark die Hefe-Hemmstoffe wirken können, wenn sie allein, d. h. ohne die fördernden Faktoren, zur richtigen kritischen sensiblen Periode in das Entwicklungs-Geschehen eingreifen. Solche chondrodystrophischen Erscheinungen (Dackel, Bulldogg-Typ) sind bekanntermaßen erblich, wie dies die schönen Versuche von *Klatt* (Haustier und Mensch 1948) zeigen. Das Interessante ist auch hier, daß die normalerweise durch Gene veranlaßten chemisch-physiologischen Abläufe hier durch Außenfaktoren ausgelöst werden.

Manche der hier in diesen allgemeinen Erörterungen angeschnittenen Fragen sind vorerst wirklich nur als Fragen anzusehen, die vielleicht nach Ansicht mancher Forscher sogar besser unterblieben wären. Fragestellungen allgemeiner Art sind aber nötig, da sie die Diskussion anregen, und so vielleicht, um bei dem Eingangs-Vergleich zwischen Biologie und Archäologie zu bleiben, von ganz anderer Seite her neue Stücke zur Zusammensetzung eines Ganzen zu liefern. Biologische Wissenschaft ist ja jetzt nicht nur, wie etwa zur Zeit Leuwenhoeks vor 250 Jahren, eine Art „spielerischer Zeitvertreib" *(de Kruif)* oder eine „Insekten-Belustigung" im Sinne *Rösel von Rosenhofs*. Sie greift vielmehr immer tiefer in die verschiedensten Gebiete ein, und darf nicht mehr nach dem Prinzip „l'art pour l'art" abseits stehen und ihre Ergebnisse oder auch nur ihre Gedanken für sich behalten. Dies ist jedenfalls nicht am Platze, wenn es sich um Fragen und um Probleme handelt, die über der Wissenschaft stehen: nämlich um Fragen der Ernährung und der Gesundheit des Menschen.

Literatur.

(Weitere Literatur insbesonders biochemischer Art s. „Über den bisherigen Stand der biologischen u. chem. Analyse von Vitamin T-Präparaten" Pharmazelt, Raubling, Obb. 1950.)

Abderhalen, E. u. *Mouriquand, G.:* Vitamine und Vitamintherapie. Medizin. Verlag H. Huber, Bern 1948 (Vitamin T, S. 103). — *Boettcher, W.:*

download unter www.biologiezentrum.at

Ist der Wirkstoff T („T-Vitamin Goetsch") ein Auxon (Kollath)? Eine vergleichende Studie. Manuskript vor Veröffentlichung. — *Boettcher, W.* und *Heidler, H.:* Allgemeine Gesichtspunkte und praktische Erfahrungen in der Behandlung mit „T-Vitamin Goetsch". Manuskript vor Veröffentlichung. — *Dirr, K.:* Über die biologische Brauchbarkeit der Bergin-Holzzucker-Trockenhefe. Gutachten der 2. Mediz. Univ.-Klinik München 1942. — *Glanzmann, E.:* Fortschritte der Diättherapie Helvetica Medica Acta Ser. D. Vol. 5 Fasc. 5 1950. — *Goetsch, W.:* Lebensraum und Körpergröße. Biol. Zentralbl. 44, 1924; Vitamin T, ein neuartiger Wirkstoff. Österr. Zool. Ztschr. I, Wien 1946; Darmsymbionten als Eiweißquelle und Vitaminspender. Ebenda 1946; Der Einfluß von Vitamin T auf Körperform und Entwicklung. Naturwissenschaften, 25, Heft 5, Göttingen 1946; Ein neuentdeckter Wirkstoff (Vitamin T-Komplex). Experientia III/7. Basel 1947; Beiträge zur biologischen Analyse des Vitamin T-Komplexes. Ztschr. f. Vitamin-, Hormon- und Fermentforschung I. Wien u. Zürich 1947; Der Einfluß von Vitamin T auf Gestalt und Gewohnheiten von Insekten. Österr. Zool. Ztschr. I, Heft 3/4, Wien 1947; Entdeckung eines neuen Wirkstoffes (Vitamin T). Vortrag 1947, Mitteilung des Naturwissenschaftlichen Vereins für Steiermark 77/78. Graz; Die Wirkung von Vitamin T bei Vertebraten. Österr. Zool. Ztschr. I, Heft 6, Wien 1948; Die Bedeutung von Vitamin T für die Praxis. Wissenschaft und Weltbild I, 1, Wien 1948; Entdeckung und Anwendung von Vitamin T. Naturwissenschaftliche Rundschau I, Stuttgart 1948; Von südamerikanischen Termiten zu Vitamin T. Südamerikan. Offizielles Organ der Österr.-Südamerik. Gesellsch. Wien 1948; Entdeckung und Bedeutung des Wirkstoffes T. Revue Suisse de Zoologie. Genf 1949; Untersuchungen über den Einfluß von Wirkstoffen und Aminosäuren auf das Sperma von Seeigeln. Pubbl. Staz. Zoologica Napoli. Neapel 1950; Probleme der Formbildung („Klatt-Festschrift 1944"). Neue Ergebnisse u. Probleme der Zoologie. Ergänz.Bd. Zoolog. Anzeiger 1950; „Wirkstoff T", Verhandlungen Deutsch.-Zool. Ges. 1949; Die Bedeutung von „Wirkstoff T" für die Hühnerzucht. „Der Pflug", Wien, 3. Jahrg., Heft 4, 1950. — *Goetsch, W.* u. *Boettcher, W.:* Wirkstoff T. Österr. Apotheker-Zeitung 18, 1950. — *Goetsch, W.* u. *Heyn, G.:* Wirkstoff T (T-Vitamin Goetsch). Subsidia Medica Wien 1950 (im Druck). — *Goetsch, W.* u. *Lang, W.:* Der Einfluß von Vitamin T auf die Entwicklung von Tribolium confusum und von anderen Insekten. Manuskript vor Veröffentlichung. — *Goetsch, W.* u. *Lazarus, G.:* Der Einfluß von Vitamin T auf die Assimilation und Entwicklung von Amphibien-Larven. Manuskript vor Veröffentlichung. — *Goetsch, W.* u. *Meyer, P.:* Der Einfluß von Vitamin T auf die Regeneration und Knospenbildung von Hydra. Österr. Zool. Ztschr. 1950. — *Goetsch, W.* u. *Nuhsbaumer, G.:* Die Bedeutung des Wirkstoffes T für die Medizin (T-Vitamin Goetsch). Ärztl. Praxis, 2, Bad Wörishofen, 1950. — *Herre, W.:* Neue Ergebnisse zool. Domestikationsforschung. Deutsch. Zool. Ges. Mainz 1949. — *Heyn, G.:* Einfluß von T-Präparaten bei der Aufzucht von Hühnern. Ztschr. für Vitamin-, Hormon- u. Fermentforschung, Wien und Zürich (im Druck). — *Kaiser, R.:* T-Vitamin. Wiener Tierärztliche Monatsschrift 6, Wien, 1949. — *Klatt, B.:* Fütterungsversuche mit ähnlichen Substanzen bei normalen und hypophysectomierten Teichmolch-Larven. Zoolog. Anzeiger, Leipzig, 1950 (im Druck). — *Kupka, E.:* Über die Wirkung von Torutilin (Vitamin T) auf Strychninintoxikationen. Ztschr. f. Vitamin-, Hormon- und Fermentforschung, II, H. 3—4, Wien und Zürich 1948/49. — *Kupka, E.* u. *Gubler, H. U.:* Über die Wirkung von Torutilin (T-Vitamin Goetsch) auf die durch Histaminnebel ausgelöste Bronchialkonstriktion des Meerschweinchens. Ebenda, II, H. 5—6, Wien u. Zürich 1948/49.

download unter www.biologiezentrum.at

— *Kupka, E.* u. *Sedlnitzky, M.:* Über die Wirkung von Vitamin T-Präp. auf den überlebenden Darm des Meerschweinchens. Revue Suisse de Zoologie. Genf 57, 1950. — *Leclercq, J.:* La vitamine T, facteur de croissance pour les larves de Tenebrio molitor. Arch. Internationales de Physiol. 57, 1950. — *Muralt, A. v.:* Praktische Physiologie, Springer-Verlag, Berlin 1944. — *Nuhsbaumer, G.:* Vorläuf. Mitteilung über die Wirkung des „Vitamin T-Komplexes" in der Behandlung von Anwuchsstörungen im Säuglingsalter. Mediz. Klinik 44, H. 20, München 1949; Über die assimilatorische Komponente der Antibiotica, eine vergleichende Betrachtung zur Wirkung des „Vitamin T"-Komplexes. Manuskript vor Veröffentlichung; Eine Studie der Wirkung des „T"-Komplexes auf die Knochenveränderungen im Rahmen des Krankheitsgeschehens der Coeliakie. Manuskript vor Veröffentlichung. — *Sallaz, E. J.:* The new vitamin „T". Intern. Health Bull. II 1950. — *Sedlnitzky, M.:* Untersuchungen über den Einfluß des Wirkstoffes „T" auf Futterverwertung und Wachstum von Kücken. Wiener Tierärztliche Monatsschrift, 37, H. 9, 1950. — *Torres Marty, L.:* La vitamina T. Acta Pediatrica Española XI, 95, 1950. — *Tria, E.:* Un nuovo fattore di accrescimento. La vitamina T. Rec. Progressi in Medicina. Rom 8, H. 2 1950. — *Waagström, A.:* T-Vitamin Goetsch und seine Bedeutung für die Tierzucht. Der Praktische Landwirt (Landw. Fachzeitschr. f. Österreich) 5. H. 1/2 1951. — *Weygand, F.:* Vortrag Gesellsch. Dtsch. Chemiker, Frankfurt 1950. — *Zekert, O.:* Die Erforschung der Vitamine. Österr. Apotheker-Zeitung 4, 51. 1950.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Österreichische Zoologische Zeitschrift

Jahr/Year: 1952

Band/Volume: 03

Autor(en)/Author(s): Goetsch Wilhelm

Artikel/Article: Ergebnisse und Probleme aus dem Gebiet neuer Wirkstoffe. 140-174