

(Aus dem Zoologischen Institut und dem I. Chemischen Laboratorium der
Universität Wien.)

Die schädigende Wirkung verschiedener Chinone auf *Planaria gonocephala* Dug. und ihre Beziehung zur Child'schen Gradiententheorie.

Von

Otto Schreier.

Mit 9 Textabbildungen.

Inhaltsverzeichnis.

- I. Einleitung
- II. Experimenteller Teil
 1. Material und Methode
 2. Über Schädigungsmerkmale der Planarien in Chinonlösungen
 3. Zeitbestimmungen für Zerfallsbeginn und Tod
 4. Über den physiologischen Wirkmechanismus von Chinonen
- III. Besprechung der Ergebnisse und Theorie
 1. Beiträge zum Begriff der Toxizität
 2. Quantitative Beziehungen
 3. Über Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung von Chinonen
 4. Die Ergebnisse im Lichte der Child'schen Gradiententheorie
- IV. Zusammenfassung
- V. Abbildungen und Tabellen
- VI. Literaturverzeichnis

I. Einleitung.

Polarität und Symmetrie gehören schon rein morphologisch zu den Hauptmerkmalen der meisten Organismen. Es ist das unbestrittene Verdienst des amerikanischen Entwicklungsmechanikers *C. M. Child*, die physiologischen Grundlagen dieser Erscheinungen ausführlich untersucht und die Ergebnisse zu einer umfassenden Theorie ausgebaut zu haben, die als Theorie der axialen oder physiologischen, auch *Childs*chen Gradienten sehr bekannt geworden ist. Sie besagt etwa folgendes (*Child*¹³): 1. Viele Organismen (und zwar niedere während des ganzen Lebens, höhere in gewissen Entwicklungsstadien) zeigen regionale Unterschiede im Formbildungsvermögen entlang der Körperachse insofern, als dieses vom Vorderende nach rückwärts zu allmählich abnimmt. Dies äußert sich z. B. bei Planarien darin, daß gleich große, durch Querschnitte erhaltene vordere Teilstücke der Tiere häufiger, rascher und vollkommener zu Ganzbildungen regenerieren als ebensolche, aber rückwärtigeren Körperzonen entstammende. 2. Diesem Formbildungsgradienten im wesentlichen entsprechend ist eine regional unterschiedliche Empfindlichkeit für schädigende physikalische und chemische Agentien, die bei Tieren ohne Skelett oder sonstige Stützelemente meist als Gewebsauflösung („disintegration“) in Erscheinung tritt und einen Empfindlichkeitsgradienten ergibt. 3. Eine ähnliche axiale Intensitätsabstufung zeigt schließlich der Stoffwechsel, sich manifestierend im O₂-Verbrauch, der CO₂-Produktion und in Redox-Vorgängen. — *Child* hat den Empfindlichkeitsgradienten vor allem mittels KCN eingehend untersucht und gelangte, da dieses Agens bekanntlich physiologische Oxydationen, also Stoffwechselfvorgänge hemmt, zu dem Schluß, daß die eigentliche Ursache der axialen Gradienten in der axial abgestuften Intensität des Stoffwechsels („rate of reaction“) zu suchen sei. Das „high end“ eines Gradienten hat demnach die größte „rate of reaction“, das größte Formbildungsvermögen, die größte Empfindlichkeit und schließlich die beste Anpassungsfähigkeit auf bestimmte Änderungen der Umweltsbedingungen; es ist gegenüber den anderen Regionen dominant, das heißt, es beherrscht diese in physiologischer Beziehung. Diese Dominanz zeigt im allgemeinen ein antero-posteriores Gefälle (so daß jede beliebige Region auf den rückwärtigen Restkörper mit dominierend wirkt, während sie selbst

dem bestimmenden Einfluß der vorderen Regionen unterworfen ist), doch soll das Auftreten weiterer Dominanzregionen ("second zoid") eine weitverbreitete Erscheinung sein.

Nach *Child* ist also die Polarität physiologisch charakterisiert durch ein für die verschiedensten Lebenserscheinungen im wesentlichen identisches antero-posteriores Gefälle entlang der Körperhauptachse, einen quantitativen und seiner Wirkungsweise nach energetischen Gradienten.

Die Lehre von *Child* übte auf die modernen theoretischen Vorstellungen über die physiologischen Grundlagen der Entwicklung weitreichende Anregungen aus, da zweifellos quantitative Abstufungen in axialer Richtung eine bedeutungsvolle Rolle bei der Polarität, der Determination, der Induktion, der Individualität und Reintegration, der Heteromorphose und zahlreichen anderen Erscheinungen spielen. Andererseits wurde jedoch vielfach darauf hingewiesen, daß im Lichte der empirischen Ergebnisse die Theorie *Childs* als ein allzu vereinfachtes und schematisiertes Bild erscheint. Zuletzt hat *Bertalanffy*³⁾ in konsequenter Fortsetzung seiner Bestrebungen, Lebensvorgänge einer quantitativen Analyse zugänglich zu machen, auch die axialen Gradienten unter diesem Gesichtspunkt behandelt und deren quantitative Untersuchung auf breitester Basis angeregt. Auf Grund eigener Untersuchungen wie auch des Vergleichs solcher von anderen Autoren kam er zu der Auffassung, daß der Organismus „eher als ein Bündel von verschiedenen, experimentell trennbaren, wenn auch sicher irgendwie korrelierten Abstufungen“ zu betrachten sei, da „angesichts der Komplikation des physiologischen Geschehens“ die Annahme einer einzigen Leitreaktion nicht gerechtfertigt erscheine. Ich habe versucht, durch eine systematische und quantitative Untersuchung diese Auffassung zu prüfen, wobei die experimentellen Ergebnisse zu ihrer weiteren Präzisierung und Fortentwicklung führten. Da der Empfindlichkeitsgradient nach *Child* agensunspezifisch ist und daher der Auswahl der in Frage kommenden Agentien weite Grenzen gesetzt sind, wählte ich auf Vorschlag von Herrn Dr. *Hoffmann-Ostenhof* vom I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien eine Anzahl untereinander verwandter Chinone. Die physiologische Bedeutung dieser interessanten und wichtigen Gruppe Organischer Verbindungen ist noch aufklärungsbedürftig, weshalb ihre Wahl für Gradientenuntersuchungen sehr erwünscht war, da die Prüfung der Wirkung

von Chionen auf einen niederen tierischen Organismus einen wesentlichen Beitrag für eine, den antibiotischen Effekt dieser Stoffe betreffende Untersuchungsreihe²⁵⁾ zu liefern versprach. Die quantitative Festlegung der Empfindlichkeit der Versuchstiere gegen eine Anzahl chemisch wohl definierter und nahe verwandter Stoffe unter Auswertung der in ähnlichen Arbeiten erzielten Ergebnisse würde, wie ich hoffte, einen aufschlußreichen Einblick in die Wirkungsweise dieser Stoffe gewähren; gleichzeitig sollten diese Untersuchungen einen neuen Weg zur Festlegung axialer Empfindlichkeitsgradienten weisen. Da schließlich eine quantitative Prüfung der Wirkung schädigender Stoffe auf den Organismus und ihre Interpretation eine wesentliche Aufgabe der Pharmakologie ist, durfte erwartet werden, daß die beabsichtigten Untersuchungen ein vielleicht auch dieses Gebiet interessierendes Resultat zeitigen würden. Das zu behandelnde Problem war demnach komplexer Natur und die Ergebnisse in verschiedener Beziehung auswertbar, doch berücksichtigt die vorliegende Veröffentlichung vorwiegend biologische Gesichtspunkte, während die Auswertung der biochemischen Resultate an anderer Stelle erfolgt²⁶⁾.

Die Zielsetzung der Untersuchungen kann folgendermaßen präzisiert werden:

1. Untersuchungen der Wirkung verschiedener verwandter Chinone auf einen niederen tierischen Modellorganismus mit besonderer Berücksichtigung der *Childs*chen Gradienten.

2. Quantitative Formulierung dieser Wirkung und Versuch einer mathematischen Interpretation.

3. Kritischer Vergleich der eigenen, die Gradiententheorie betreffenden Ergebnisse mit denjenigen anderer Autoren.

Es sei mir gestattet, den Herren Prof. *L. Bertalanffy* und Dr. *O. Hoffmann-Ostenhof* für ihre sehr wesentliche Unterstützung nochmals meinen besonderen Dank auszusprechen.

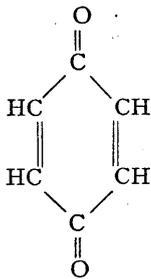
II. Experimenteller Teil.

1. Material und Methode:

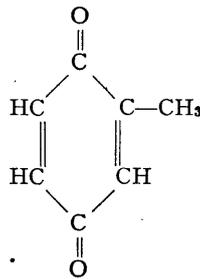
Das Tiermaterial stammte aus dem am Westrand Wiens in den Wienfluß mündenden Halterbach. Es fiel mir auf, daß *Planaria gonocephala* in diesem verschmutzten, abwasserreichen Wasserlauf gut gedeiht, obwohl sie von *Steinmann*³⁶⁾ geradezu als „Leittier für reines Wasser“ bezeichnet wird. Bekanntlich variiert *P. gonocephala* in der Färbung sehr stark; hin und wieder habe ich aus-

gesprochene Albinos gefangen (unter 150 bis 200 Individuen 1 bis 2 Stück), über deren Vorkommen ich in der Literatur keine Hinweise fand. *Voigt*³⁹⁾ hat von der verwandten *P. polychroa* und von *Polycelis nigra* experimentell durch ungünstige Existenzbedingungen Albinos erhalten; *Ijssima*²⁷⁾ stellt bezüglich *P. polycrona* fest: „Wenn die Tiere lange im Aquarium gehalten werden, scheint das Pigment zu schwinden.“ Schließlich meint *Steinmann*²⁰⁾, daß die Pigmentierung von Planarien mit zunehmendem Alter stärker zu werden scheint. Es ist also sehr wahrscheinlich, daß der Färbungsgrad mit dem physiologischen Zustand zusammenhängt, mag er auch außerdem ein Merkmal verschiedener Rassen sein. Jedenfalls mußte bei der Auswahl der Versuchstiere auf diesen Faktor Rücksicht genommen werden, wie ich überhaupt bestrebt war, möglichst gleichförmiges Material — 18 (± 1) mm große, vollkommen intakte, gleichgefärbte Tiere — zu verwenden. Die Würmer wurden in einer Fließwasseranlage gehalten, mit *Tubifex* gefüttert und erst nach 48stündigem Hungern (um eine erhöhte Aktivität des Verdauungstraktes zu vermeiden) experimentell verarbeitet.

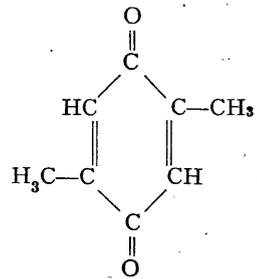
Folgende elf Chinone wurden bezüglich ihrer schädigenden Wirkung untersucht:



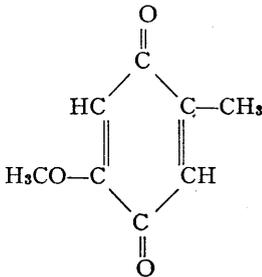
p-Benzoquinon



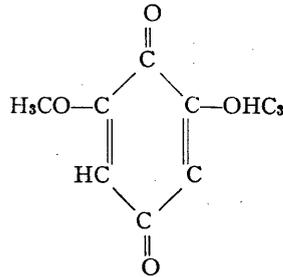
Toluquinon



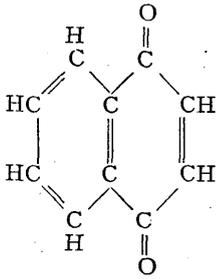
p-Xyloquinon



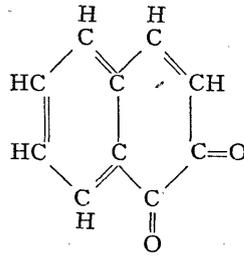
4-Methoxytoluquinon



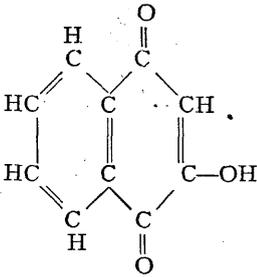
2,6-Dimethoxybenzoquinon



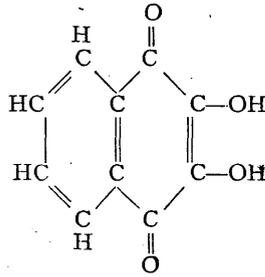
α -Naphthochinon



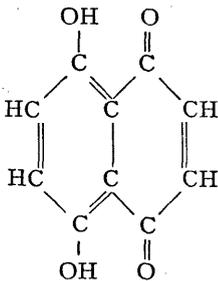
β -Naphthochinon



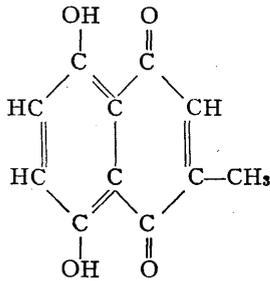
Lawson



Isnoaphthazarin



Naphthazarin



Methylnaphthazarin

Alle Chinone mit Ausnahme von p-Benzochinon wurden im Laboratorium *O. Hoffmann-Ostenhof* von *Frl. G. Reitmaier* synthetisiert. Die Substanzen sind bezüglich ihrer Reinheit durch ihre Schmelzpunkte definiert. Das p-Benzochinon war ein Präparat von *Merck*—Darmstadt.

Von diesen Verbindungen wurden wässrige Stammlösungen größtmöglicher Konzentration hergestellt und durch Verdünnung die erwünschten schwächeren Konzentrationen — in Mol berechnet — erhalten. Wegen der begrenzten Haltbarkeit mancher dieser Lösungen empfiehlt sich deren umgehende Verwendung. Die pH -

Schwankungen konnten als unerheblich vernachlässigt werden. Die Temperatur der Lösungen wurde möglichst konstant auf 20° C gehalten, die Versuchstiere wurden zur Vermeidung einer Schockwirkung langsam an diese Temperatur gewöhnt; *P. gonocephala* verträgt, wie ich auch im Freiland feststellen konnte, selbst stärkere Temperaturschwankungen anstandslos. Die Experimente wurden in Petrischalen ausgeführt und ihr Ablauf durch ein Mikroskop bei 45facher Vergrößerung ununterbrochen oder in entsprechenden Zeitabständen verfolgt. Für eine möglichst gleichbleibende Lichtstärke wurde gesorgt, weil von manchen Chinonen eine Verstärkung ihrer Wirkung durch das Licht (photodynamischer Effekt²⁵) bekannt ist. Diffuses Tageslicht dürfte nach meiner Erfahrung keine Schädigung der Tiere bewirken; nach *Merker* und *Gilbert*²⁹) ist *P. gonocephala* sogar gegen direktes Sonnenlicht sehr widerstandsfähig, während nach einer allerdings älteren Angabe von *Steinmann*³⁶) die Tiere bei direkter Sonnenbestrahlung autotoxieren.

Child und seine Mitarbeiter haben einen großen Teil ihrer Gradientenuntersuchungen an der fissiparen *P. dorotocephala* durchgeführt und gelangten, wie bereits erwähnt, zur Feststellung einer prinzipiellen Wirkungsgleichheit verschiedener Agentien, was eben zur Annahme eines auf jedes Agens im großen und ganzen gleich reagierenden Empfindlichkeitsgradienten führte. Über die Beziehungen zwischen Stoffwechselintensität und Empfindlichkeit berichtet *Child*¹¹), daß in relativ hohen Konzentrationen, in welchen die maximale Lebensdauer bloß einige Stunden beträgt, Tod und Zerfall umso früher eintreten, je größer die „rate of reaction“ ist, während in relativ niederen Konzentrationen eine große „rate of reaction“ eine ebensolche Akklimatisierung und dementsprechend eine Verlängerung der Lebensdauer zur Folge hat. Körperpartien mit hoher Stoffwechselintensität zeigen also in starken Konzentrationen eine geringere Widerstandsfähigkeit, in schwachen Konzentrationen eine größere Widerstands- und Anpassungsfähigkeit. *Child* nennt diese beiden Möglichkeiten der Empfindlichkeitsfeststellung die „direkte Methode“ und die „indirekte Methode“. Letztere halte ich nicht für einwandfrei, da während eines derartigen, oft Wochen dauernden Versuches das mögliche Überhandnehmen sekundärer, kaum kontrollier- und eliminierbarer Schädigungsfaktoren den Wert der Ergebnisse sehr beeinträchtigen dürfte. Sogar

unter optimalen Bedingungen zerfallen Planarien nach längerer Gefangenschaft manchmal spontan. Ich habe von jedem Chinon mindestens vier Konzentrationen angewendet, und zwar, entsprechend dem eben Gesagten meist nur solche, die innerhalb einer maximal zwölfstündigen Zeitspanne tödlich wirkten. — Auf weitere Einwände gegen die „indirekte Methode“ werde ich noch zu sprechen kommen.

Jeder Versuch wurde, wenn nicht ausdrücklich anders vermerkt, an zehn Tieren ausgeführt.

Vor der Bestimmung von Zeitwerten für verschiedene Stadien der Schädigung beziehungsweise für den Todeseintritt mußte festgestellt werden, was unter „Zerfall“ und „Tod“ zu verstehen ist und welche diesbezüglichen Merkmale am Versuchstier verwertbar sind. Es ergaben sich dabei zunächst beträchtliche, vor allem durch subjektive Beobachtungsfehler bedingte Schwierigkeiten, die ich durch klare Begriffsbestimmung und Übung zu verringern trachtete. Soll eine quantitative Formulierung von Empfindlichkeitsgradienten, wie sie etwa *Bertalanffy*³⁾ angeregt hat, Vergleichswert haben, so muß erstens der Schädigungsvorgang unter der Einwirkung verschiedener Medien, von Zeitunterschieden natürlich abgesehen, im wesentlichen gleich verlaufen, zweitens der Zeitpunkt des Todeseintrittes eindeutig fixierbar sein. Es ist schon hier darauf hinzuweisen, daß die verwendeten und andere schädigende Mittel zwei streng zu unterscheidende konzentrationsabhängige Wirkungen auf die Planarien ausüben: eine disintegrierende und eine fixierende. Der Tod kann ohne, nach teilweisem oder nach vollständigem Zerfall erfolgen; letzteres ist ganz besonders eindrucksvoll, da in solchen Fällen oft noch ein ganz kleiner, intakter Körperteil (etwa die Schwanzspitze) eindeutige Lebenszeichen gibt, während vom Restkörper nur mehr kleinste, voneinander vollkommen getrennte Gewebstückchen vorhanden sind. Da also Tod und Zerfall nicht ident sind, kann der Zerfall nicht als Merkmal des Todeseintritts gelten, weshalb andere Kennzeichen ermittelt werden mußten. Als solche wurden Bewegungsreaktionen nach vorsichtiger mechanischer Reizung insbesondere des sehr widerstandsfähigen Pharynx gewertet — sofern sich dieser während des Versuches nicht vorzeitig vom Körper löst, was öfter vorkommt. Um die Korrektheit dieser Methode zu prüfen, wurden manche Tiere im Augenblick des angenommenen Todeseintritts in reines Wasser

zurückgegeben, wo jedoch niemals eine auch nur vorübergehende Erholung stattfand. Die richtige Feststellung des Letaleffektes bedarf jedenfalls ziemlicher Übung und Irrtümer sind trotz aller Mühe nicht immer zu vermeiden. So ist z. B. nicht bestimmbar, wie lange einzelne Gewebspartien auch ohne sichtbare Reaktion weiterleben, ein nicht unwesentliches Moment, wenn man bedenkt, daß infolge der großen Regenerationsfähigkeit der Tricladen der Tod erst angenommen werden darf, sobald auch im letzten Körperrest das Leben vollkommen erloschen ist. Ferner stören manchmal sehr resistente Parasiten (Fadenwürmer, von welchen schon *Steinmann*³⁶⁾ berichtet) ein einwandfreies Beobachten, da nicht immer zu unterscheiden ist, ob im fortgeschrittenen Versuchsstadium die namentlich am Planarienpharynx bemerkbare Bewegung von ihnen oder vom Wirt ausgeht.

Bezüglich der Disintegration sei vorwegnehmend betont, daß ich die Feststellungen *Childs* nicht bekräftigen kann. Ich habe im Gegenteil immer wieder gefunden, daß die Art und Weise des Zerfalls von der chemischen Beschaffenheit und der Konzentration des Antibioticums abhängt, was eigentlich nicht anders zu erwarten war. Die Variabilität des Zerfallsvorganges ist groß, aber als Vergleichsgrundlage nur sehr beschränkt brauchbar, weshalb ich von einer ausführlichen Beschreibung absehen werde. Im nächsten Kapitel haben daher nur jene Beobachtungen Aufnahme gefunden, die mir mitteilenswert schienen und als Grundlage für die weitere Entwicklung der Arbeit dienten.

2. Über die Schädigungsmerkmale der Versuchstiere.

Auf das Verhalten von Planarien bei Disintegrationsbestimmungen kommen, soweit es nicht den Zerfallsvorgang betrifft, nur manche Autoren kurz zu sprechen. Eine ausführlichere Darstellung habe ich nur bei *Merker* und *Gilbert*²⁹⁾ gefunden, doch ist diese wenig befriedigend.

Schon vorhin habe ich auf die dem jeweiligen Medium entsprechende ausführliche Spezifität des Zerfallsverlaufes hingewiesen; diese Spezifität gilt auch für alle anderen Merkmale der Schädigung. Trotz der Verschiedenheit des Verhaltens, die — natürlich in weit geringerem Maße — auch an den einzelnen Würmern im selben Medium als individuelle Variabilität in Erscheinung tritt, bestehen grob gesehen gewisse Übereinstimmungen insofern, als

Stoffe von gleicher Gesamtwirkung (solche, die in ungefähr der gleichen Zeit den Tod herbeiführen) auch in der zeitlichen und örtlichen Abfolge ihrer schließlich den Tod herbeiführenden Einzelwirkungen einander ähneln können. Eingehende Untersuchung hat mich jedoch zu der Überzeugung gebracht, daß jede Versuchssubstanz und jede Konzentration der gleichen Substanz eine nur für sie charakteristische Wirkung auf den Planarienkörper ausübt; eine schematische Darstellung möge dies an drei Beispielen verdeutlichen (Tab. 1). Das Schema, das keineswegs alle Einzelheiten berücksichtigt, zeigt doch klar, wie vielfältig und variabel die Anzeichen der Schädigung sind. — Zur Vermeidung von umständlichen Umschreibungen und Wiederholungen werden am Wurmkörper vier leicht erkennbare Abschnitte unterschieden (Abb. 1).

Eine Quellung und Verschleimung der Würmer konnte ich allgemein feststellen, und zwar treten diese beiden Merkmale in stark wirkenden Lösungen früher und intensiver auf als in schwachen. *Merker* und *Gilbert*²⁹⁾ haben an Planarien in ultraviolettem Licht ebenfalls gesehen, daß „eine Schleimabsonderung in auffallendem Umfange durchwegs vor dem Aufbruch des Körpers stattfindet“. Die Verschleimung verzögert den Zerfall außerordentlich; sobald man diese gallertige, namentlich an den Körperenden mächtige Schutzhülle entfernt, zeigen Bewegungsreaktionen und vorzeitiger Zerfall an, daß das Gift nun viel unmittelbarer einwirken kann. Wo, wann und wieviel Schleim ausgeschieden wird, gehört mit zur speziellen Wirkung der Versuchsstoffe, weshalb vermieden werden mußte, diese Ausscheidung zu entfernen, um nicht falsche Resultate zu erhalten. Öfter bemerkte ich ein milchig-trübes Häutchen, das — wohl infolge der durch die Quellung bedingten Erhöhung des Innendruckes — früher oder später platzt, worauf der Zerfall voll einsetzt. Bei diesem Häutchen dürfte es sich um die Cuticula handeln, deren Vorhandensein und Beschaffenheit bei Süßwassertricladen nach den von *Graf*²⁰⁾ zitierten Angaben allerdings noch nicht restlos geklärt ist.

Der Pharynx tritt im giftigen Medium meist aus, und zwar entweder normal an der Bauchseite oder nach Durchstoßen der Gewebe an irgendeiner Stelle der Schlundregion, gewöhnlich dor-

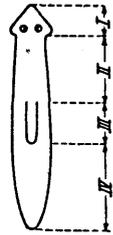


Abb. 1.
Planaria gonocephala,
die vier Regionen (I—IV)
des Körpers.

Tab. 1. *Planaria genocephala*, Reaktionen in Chinolösungen (wiedergegeben in der Reihenfolge — von links nach rechts — ihres zeitlichen Ablaufes).

Chinon, molare Konzentration	Ortsbewegungen	Körperbewegungen	Verhalten einzelner Teile	Zerfall	Zustand bei Todeseintritt
p-Benzochinon 1/100	Keine	Einmaliges dorsales oder ventrales Zusammenklappen (Beuge- stelle in der Pharynx- region) oder Einrollung	Dorsales oder ventrales Einklappen der Körper- enden, meist dorsale Einrollung der Seiten- ränder IV, III und II werden flach-breit. Pharynx ranggestreckt, dünn, im letzten Drittel trichterförmig erweitert, führt Pendelbewegungen aus	Keiner	Körperform und -zusammenhang erhalten, Pharynx und dorsales Epithel intakt
1/300	Keine	Einmaliges dorsales oder ventrales Zusammenklappen (Beuge- stelle in der Pharynx- region) oder Einrollung von I+II oder III+IV	Dorsales oder ventrales Einklappen der Körper- enden, meist dorsale Einrollung der Seiten- ränder IV, III und II werden flach-breit. Pharynx langgestreckt, dünn, im letzten Drittel trichterförmig erweitert, führt Pendelbewegungen aus	Manchmal diffus in IV einsetzende Gewebsauflockerung, maximal bis nach II reichend	Körperform und -zusammenhang erhalten, Pharynx und dorsales Epithel intakt
1/500	Keine	Einmaliges dorsales oder ventrales Zusammenklappen (Beuge- stelle in der Pharynx- region) oder Einrollung von I+II oder III+IV	Dorsales oder ventrales Einklappen der Körper- enden, meist dorsale Einrollung der Seiten- ränder IV, III und II werden flach-breit. Pharynx gestreckt, dünn, führt Pendel- bewegungen aus	Vehementes Aufplatzen verstreut lie- gender kleiner Gewebspartien in IV,	Körperform und -zusammenhang erhalten, Pharynx und dorsales Epithel intakt
1/1000	Keine	Dorsales oder ventrales Zusammenklappen (Beugestelle in der Pharynxregion) oder Einrollung Spannerartige Bewegungen am Ort	Dorsales oder ventrales Einklappen der Körper- enden, meist dorsale Einrollung der Seiten- ränder. IV wird flach- breit Pharynx gestreckt, dünn, führt Pendel- bewegungen aus	Vehementes Aufplatzen verstreut lie- gender kleiner Gewebspartien in IV, III und manchmal II	Körperform und -zusammenhang erhalten, Pharynx und dorsales Epithel intakt

Schädigende Wirkung verschiedener Chinone auf *Planaria gonocephala* Dug. 81

1/8000	Keine	Spannerartige Bewegungen am Ort	Dorsades oder ventrades Einklappen der Körperenden, IV wird flachbreit, Pharynx gestreckt, dünn, peristaltische Bewegungen ausführend	Zerfall zuerst terminal in IV (Aufplätzen größerer Gewebepartien), später zögernd in I einsetzend Die Zerfallswellen treffen sich in II nahe I	Körperzusammenhang erhalten, Pharynx geschrumpft, oft am distalen Ende beginnender Zerfall. Dorsales Epithel intakt
1/5000	Keine	Spannerartige Bewegungen am Ort, Winden und Schlängeln	Pharynx normal, peristaltische Bewegungen ausführend	Zerfall zuerst terminal in IV vehement (Aufbrechen größerer Gewebepartien), später in I einsetzend, wo Körper an den Kanten aufgerissenes Gewebe Bauch- und Rückenseite auseinanderklaffen. Der Zerfall ist stark randbetont (er schreitet an den Rändern rascher fort als in der Mitte), die Zerfallswellen treffen sich in II	Körperzusammenhang erhalten, Pharynx geschrumpft, am distalen Ende hat der Zerfall begonnen. Dorsales Epithel teilweise intakt
1/10.000	Keine	Spannerartige Bewegungen am Ort, Winden und Schlängeln	Pharynx normal, peristaltische Bewegungen ausführend	Zerfall terminal zuerst in I, dann in IV einsetzend; die Seitenränder wercken in I und IV aufgerissen, Gewebe quillt hervor, Bauch- und Rücken-seite klaffen auseinander. Der Zerfall ist vehement und stark randbetont. Die Zerfallswellen treffen sich in III.	Ein zusammenhängender Rest des Körperinneren („Skelett“) bleibt erhalten
1/30.000	Spannerartig, richtungslos	Spannerartige Bewegungen am Ort, Winden und Schlängeln	Pharynx normal, peristaltische Bewegungen ausführend	Zerfall terminal zuerst in I, dann in IV einsetzend; die Seitenränder wercken in I und IV aufgerissen, Gewebe quillt hervor, Bauch- und Rücken-seite klaffen auseinander. Der Zerfall ist vehement und stark randbetont. Die Zerfallswellen treffen sich in III.	Ein zusammenhängender Rest des Körperinneren („Skelett“) bleibt erhalten
1/50.000	Abwechselnd spannerartig und gestreckt liegend, richtungslos	Spannerartige Bewegungen am Ort, Winden und Schlängeln	Ohne Besonderheit	Der Zerfall beginnt zuerst in I, dann in IV durch Auflösung der Kanten. Er ist vehement und mäßig randbetont. Die Zerfallswellen treffen sich in IV.	Ein zusammenhängender Rest des Körperinneren („Skelett“) bleibt erhalten

Fortsetzung S. 82.

Fortsetzung der Tab. 1.

Chinin, molare Konzentration	Ortsbewegungen	Körperbewegungen	Verhalten einzelner Teile	Zerfall	Zustand bei Todeseintritt
1/100.000	Abwechselnd spannerartig, gestreckt fließend; und normal fließend; negative Phototaxis	Winden und Schlängeln	Ohne Besonderheit	Der Zerfall beginnt zuerst in I; kleinste Gewebsteilchen lösen sich unmerklich ab („Abschmelzen“), es bildet sich ein schwarzer Wundrand. Wundverschluffendenz (die Zerfallstelle wird, zumindest anfangs, durch Kontraktion stark eingeeengt), in IV setzt der Zerfall viel später ein (Auflösung der Kanten). Er ist zögernd und mäßig randbetont. Die Zerfallswellen treffen sich in IV.	Vollkommene Auflösung
1/300.000	Meist normal, hin und wieder gestreckt fließend; negative Phototaxis	Normale Ruhelage wechselt mit Winden, Schlängeln und „Wittern“ (I+II, leicht gestreckt und erhoben, führen Pendelbewegungen aus)	Ohne Besonderheit	Der Zerfall beginnt in I; meist nur antero-posteriore Zerfallswelle. Er verläuft sehr zögernd und konform (an den Rändern und in der Mitte gleich rasch). Abschmelzen, Wundrandbildung, starke Wundverschluffendenz.	Vollkommene Auflösung
Lawson 1/1000	Spannerartig, richtungslos	Spannerartig, Winden, Schlängeln	Dorsales oder ventrales Einklappen der Körperenden. Flach-Breitwerden von IV+III. Pharynx gestreckt, führt peristaltische Bewegungen aus	Der Zerfall beginnt flächig, zuerst in IV, dann in I durch Aufplatzen kleiner Gewebspartien. Er verläuft zögernd und in Etappen. Die Zerfallswellen treffen sich in II.	Körperform erhalten, Körperzusammenhang gewahrt, Pharynx geschrumpft, sein distales Ende etwas disintegriert. Dorsales Epithel intakt
1/1500	Abwechselnd spannerartig und gestreckt fließend, richtungslos	Spannerartig, Winden, Schlängeln	Einrollung der Seitenränder, Flach-Breitwerden von IV+III. Pharynx normal, führt peristaltische Bewegungen aus	Der Zerfall beginnt zuerst in IV (Aufplatzen kleiner Gewebspartien), dann in I (Auflösung der Kanten). Er verläuft zögernd und ist mäßig randbetont. Die Zerfallswellen treffen sich in II.	Körperzusammenhang gewahrt, Pharynx geschrumpft sein distales Ende etwas disintegriert. Dorsales Epithel teilweise intakt
1/2000	Gestreckt fließend, hin und wieder spannerartig; negative Phototaxis	Winden, Schlängeln, Wittern, manchmal noch spannerartig	Flach-Breitwerden von IV. Pharynx normal, führt peristaltische Bewegungen aus	Der Zerfall beginnt zuerst in IV (Aufplatzen kleiner Gewebspartien), dann in I (Auflösung der Kanten). Er verläuft sehr zögernd und konform. Die Zerfallswellen treffen sich in II.	Körperzusammenhang gewahrt, Pharynx zumindest oberflächlich disintegriert; Skelett.

Schädigende Wirkung verschiedener Chinone auf *Planaria gonocephala* Dug. 83

1/3000	Abwechselnd kriechend-fließend und gestreckt fließend; negative Phototaxis	Winden, Schlangeln, Wittern	Flach-Breitwerden von IV	Der Zerfall beginnt zuerst in IV, dann in I. Er verläuft sehr zögernd und konform. Abschmelzen, Wundrandbildung. Die Zerfallswellen treffen sich in II.	Vollkommene Auflösung
Methyl-naphthazarin 1/10.000	Keine	Spannerartig	Flach-Breitwerden von IV+III. Pharynx normal, peristaltische Bewegungen ausführend	Der Zerfall beginnt terminal, zuerst in I, dann in IV durch Aufbrechen größerer Gewebspartien. Er ist vehement und stark randbetont. Die Zerfallswellen treffen sich in III.	Pharynx geschrumpft, distal etwas zerfallen. Skelett
1/30.000	Keine	Spannerartig	Flach-Breitwerden von IV+III. Pharynx normal, peristaltische Bewegungen ausführend	Der Zerfall beginnt terminal, zuerst in I, dann in IV durch Aufbrechen größerer Gewebspartien. Er ist vehement und stark randbetont. Die Zerfallswellen treffen sich in III.	Pharynx geschrumpft, distal etwas zerfallen. Skelett
1/50.000	Spannerartig, richtungslos	Spannerartig	Flach-Breitwerden von IV+III. Pharynx normal, peristaltische Bewegungen ausführend	Der Zerfall beginnt terminal, zuerst in I, dann in IV durch Aufbrechen größerer Gewebspartien. Er ist vehement und stark randbetont. Die Zerfallswellen treffen sich in IV.	Pharynx zerfallen. Skelett
1/100.000	Spannerartig, richtungslos	Spannerartig	Pharynx normal, peristaltische Bewegungen ausführend	Der Zerfall beginnt terminal, zuerst in I, dann in IV durch Aufbruch der Kanten. Er ist vehement und mäßig randbetont. Die Zerfallswellen treffen sich in IV.	Pharynx zerfallen. Skelett
1/200.000	Abwechselnd spannerartig, gestreckt fließend und kriechend fließend; negative Phototaxis	Spannerartig, Winden, Schlangeln, Wittern	Ohne Besonderheit	Der Zerfall beginnt terminal, zuerst in I, dann in IV. Abschmelzen, Wundrandbildung. Er verläuft konform und zögernd Die Wellen treffen sich in IV.	Vollkommene Auflösung

sal. Die Voraussetzungen für ein dorsales Durchbrechen des Pharynx sind günstig, da die über ihm liegenden Gewebsschichten dünn sind und außerdem ihre Festigkeit durch dauernde mechanische Beanspruchung (Körperbewegungen, besonders ventrale Einrollung) rasch verringert wird. Ähnliches gilt für die ebenfalls oft dorsal durchbrechenden Genitalorgane. Dieser Durchbruch von Pharynx und Genitalorganen ist aber nicht als beginnende Disintegration zu werten; die beschädigten Stellen werden höchstens in den Zerfall, der von einem anderen Punkt ausgeht, mit einbezogen.

Eine seltene Ausnahme stellen die folgenden Erscheinungen dar, die ich in einer $1/2000$ molaren Lawson-Lösung an vier, in einer $1/3000$ molaren Lösung des gleichen Stoffes an einem Tier bemerkt habe. Vor Zerfallsbeginn wurden die Regionen III+IV flach-breit. Hierauf setzt in IV Zerfall ein, der rasch nach vorne fortschritt und an der Grenze des Flach-Breitwerdens (ungefähr in der Mitte der Region III) haltmachte. Bei zwei Tieren wurde nun unter stärkerer Körperbewegung die zerfallene Partie abgestoßen, die relativ ungeschädigte Hälfte einschließlich des Pharynx blieb noch längere Zeit intakt und bewegungsfähig. *P. gonocephala* ist eine querteilungsfähige Triclade, ihre Fissionsebene liegt in der Mitte der Schlundregion; genau dort war aber auch die Grenze des zunächst streng lokalisierten Zerfalls, der in zwei Fällen mit einer Abstoßung der zerfallenen Partie sein vorläufiges Ende fand. Es lag daher nahe, diese abnorme Disintegration als fissionsähnlichen Vorgang aufzufassen.

Für sehr bedeutsam halte ich die Konstatierung einer fixierenden Wirkung starker p-Benzochinon- ($1/100$ bis $1/500$ molar) und Toluchinonlösungen ($1/100$ bis $1/300$ molar); auch α -Naphthochinon $1/1000$ molar wirkt etwas fixierend. Mit zunehmender Konzentrationsverminderung dieser Stoffe tritt allmählich an Stelle der Fixierung die Disintegration, so daß der gleiche Stoff in hoher Konzentration ausschließlich Fixierung, in geringerer Konzentration teils Fixierung und teils Histolyse, in noch schwächerer Lösung endlich ausschließlich Histolyse hervorrufen kann.

3. Zeitbestimmung für Zerfallsbeginn und Tod.

Es steht folgendes Zwischenergebnis fest:

1. Je nach den Versuchsbedingungen zeigt der Planarienkörper bei Todeseintritt keinen, einen unvollständigen oder einen vollständigen Zerfall.

2. Tod und Zerfall sind also nicht identisch.

3. Der Verlauf des Zerfalls und das Auftreten anderer Schädigungsmerkmale ist in verschiedenen Lösungen nicht nur zeitlich, sondern auch qualitativ verschieden. Es gibt daher kein allgemeingültiges Zerfallsschema.

Die Schädigung ist somit ein äußerst komplexes, variables und einer quantitativen Analyse sehr schwer zugängliches Phänomen. Nur zwei Komponenten des Geschehens scheinen für quantitative Untersuchungen gut geeignet: der Zerfallsbeginn und der Tod. Der Zerfall setzt nämlich immer an den Körperenden ein, und zwar in der Regel in hochwirksamen Lösungen zuerst in IV, in schwachen Lösungen zuerst in I. Je größer die Zeitdifferenz zwischen dem Auftreten der beiden Zerfallswellen ist, desto größer ist auch der Vorsprung der ersten vor der zweiten Welle, zumal sich erstere nicht nur absolut, sondern auch relativ rascher fortpflanzt. Die vom Kopf ausgehende Welle breitet sich caudad, die von rückwärts entspringende breitet sich kranial aus; beide Wellen fließen auf jeweils verschiedener Höhe ineinander, sofern die Disintegration nicht vorher zum Stillstand kommt. In besonders minimal wirksamen Lösungen kann die postero-anteriore Disintegration auch vollkommen ausbleiben, so daß in diesen Fällen der Zerfall nur von vorne nach hinten vor sich geht. Für die meisten der geprüften Chinone gilt nun als Regel, daß in hochwirksamen Konzentrationen der Zerfall zuerst in IV und dann eventuell (in manchen Lösungen tritt das vordere Zerfallszentrum überhaupt nicht auf und die Disintegration bleibt unvollkommen) in I einsetzt, daß jedoch mit abnehmender Konzentration das vordere Zerfallszentrum und dementsprechend die antero-posteriore Welle zeitlich immer weniger im Hintertreffen bleiben und schließlich sogar in steigendem Maße einen Zeitvorsprung gewinnen, so daß man von einer durch das Konzentrationsgefälle bedingten „Gradientenumkehr“ sprechen kann; dadurch wird auch der Treffpunkt der beiden aufeinander zulaufenden Disintegrationswellen immer mehr nach rückwärts verlegt. Diese Verhältnisse kommen im Experiment in folgender Weise zum Ausdruck: während sich die Tiere in den extrem starken und schwachen Konzentrationen eines Stoffes sehr gleichförmig verhalten (bei allen zehn Würmern einer Serie beginnt der Zerfall rückwärts beziehungsweise vorne), zeigen sie im Bereich der Gradientenumkehr eine zunehmende und dann wieder

abklingende Variabilität insofern, als mit abnehmender Konzentration der Ort des Zerfallsbeginnes unter gleichzeitiger Verringerung des Zeitintervalles von IV nach I verlegt wird, bis schließlich in den schwachen Lösungen der Zerfall bei allen Tieren in I beginnt und das Zeitintervall zwischen dem Auftreten der beiden Zerfallszentren in steigendem Maße zunimmt. Das heißt also, daß

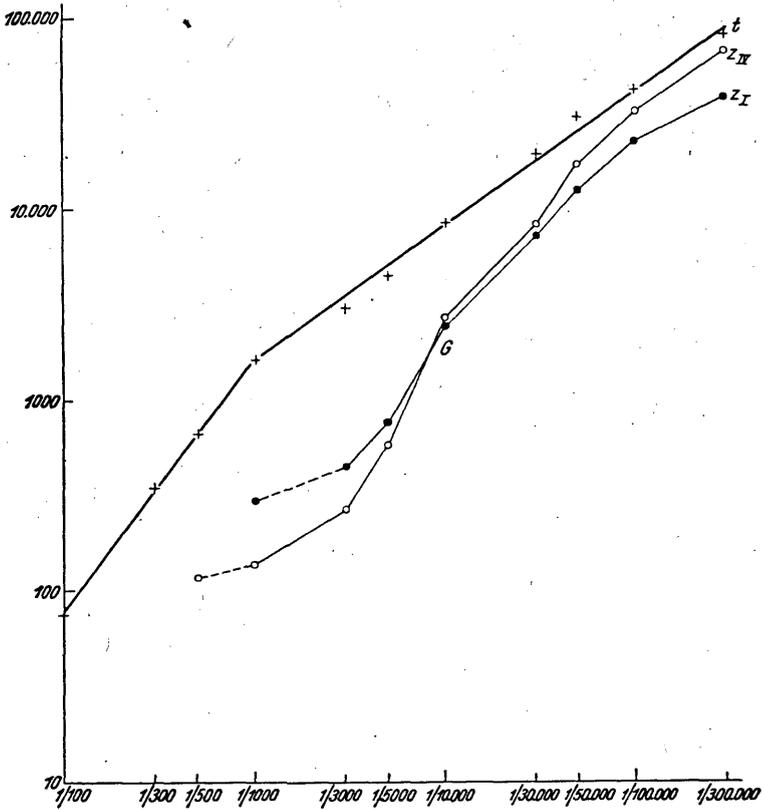


Abb. 2. p-Benzochinon, Dosis-Wirkungsbeziehungen.

die Gradientenumkehr nicht bei allen Tieren in der gleichen Konzentration des Giftstoffes vor sich geht, was wohl nicht überrascht. Lawson (Zerfall immer in IV beginnend) und Methylnaphthazarin (Zerfall immer in I beginnend) zeigen keine Gradientenumkehr. — Die Gradientenumkehr ist ein in diesem Sinne noch nicht beschrie-

benes Phänomen, ein überzeugender Beweis der Substanz- und Konzentrationsbedingtheit der Schädigung.

Es stellte sich heraus, daß die zeitlichen Beziehungen zwischen dem Einsetzen des Zerfalls in I und IV wie auch zwischen Zerfallsbeginn und Tod bei Anwendung verschiedener Stoffe und verschiedener Konzentrationen typischen Änderungen unterliegen; damit war ein meßbarer Zusammenhang zwischen der Art des

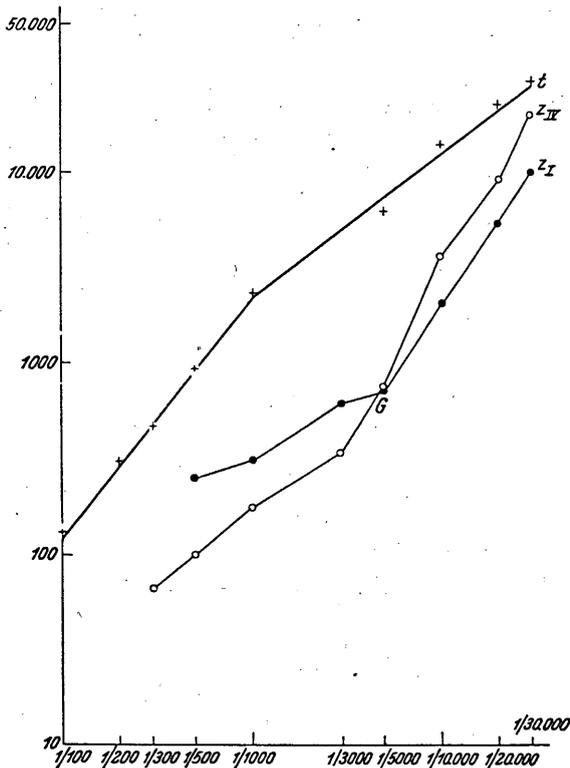


Abb. 3. Toluchinon, Dosis-Wirkungsbeziehungen.

Schädigungsmittels und seiner physiologischen Wirkung erkannt, dessen Untersuchung wertvolle Rückschlüsse auf die Wirkungsweise schädigender Agentien im allgemeinen zu ermöglichen versprach. Zu diesem Zwecke wurde an je zehn Planarien pro Lösung die Zeit des Disintegrationsbeginnes in I beziehungsweise IV und die Todeszeit festgestellt; die in Sekunden ausgedrückten Mittelwerte (Tab. 2) bildeten die Grundlage einer graphischen Darstel-

Tab. 2. Zerfallsbeginn und Tod, Zeitmittelwerte in Sekunden. \times = Bereich der Gradientenumkehr.

Zerfall in I und IV	m o l a r e K o n z e n t r a t i o n															
	1/100	1/200	1/300	1/500	1/1000	1/1500	1/2000	1/3000	1/5000	1/10000	1/20000	1/50000	1/100000	1/200000	1/300000	
Chinon	/	/	/	/	(300)			456	708	2430		7110	12.870	22.680		39.600
p-Ben- zochinon	/	/	/	(115)	138			270	582	2700		8370	17.100	32.760		68.400
	+		348	672	1656			3096	4590	8640		19.710	30.780	43.200		83.160
	I	/	/	264	306			603	702	2070	5400	10.080				
Toluchinon	IV	/	66	99	174			336	758	3600	9000	19.800				
	+	129	303	474	930	2340		4200	6210	13.950	22.590	29.700				
	I			249	588		1056	\times	2070	8010						
p-Xylochi- non	IV			78	300		618	\times	2550	19.080						
	+			1050	2838		4440		13.770	30.780						
	I				1104		1830	2640	4950	7740		36.600				
4-Methoxy- toluchinon	IV				708		1608	2910	6210	18.000		73.800				
	+				5862		9180	11.970	17.460	30.060		80.640				
	I				828			1800	2070	3420	6840	8100				
2,6-Dimeth- oxy- benzochinon	IV				672			1770	2490	4140	9180	12.680				
	+				3048			7050	8640	14.310	21.420	27.360				

lung in einem doppeltlogarithmischen Koordinatensystem (Abszisse = molare Konzentration, Ordinate = Zeit). Auf diese Weise ergaben sich „Todeskurven“ (t) und „Zerfallskurven“ (z_I und z_{IV}); bei letzteren wurde von einer Schematisierung abgesehen, da eine solche namentlich bezüglich der Lage des Schnittpunktes von z_I und z_{IV} den Gegebenheiten nicht gerecht geworden wäre. Dieser Schnittpunkt gibt an, daß in dem von ihm gekennzeichneten Konzentrationsgebiet der erwähnte Wechsel in der Zerfallsrichtung stattfindet, weshalb er als „Gradientenumkehrpunkt“ (G) bezeichnet wurde. In sehr schwach wirkenden Lösungen (z. B. in Benzochinon $1/300.000$ molar oder in 4-Methoxytoluchinon $1/30.000$ molar) gibt es bei manchen Tieren nur eine antero-posteriore Zerfallswelle. In solchen Fällen wurde aus methodischen Gründen Zerfallsbeginn in IV und Tod als gleichzeitig angenommen. Eingeklammerte Werte in Tab. 2 bedeuten, daß das Auftreten eines Zerfallsherdes nicht bei allen Tieren festzustellen war; in der Zeichnung (Abb. 2) wurde dieser Bereich der beginnenden Disintegration durch Strichelung versinnbildlicht. Die

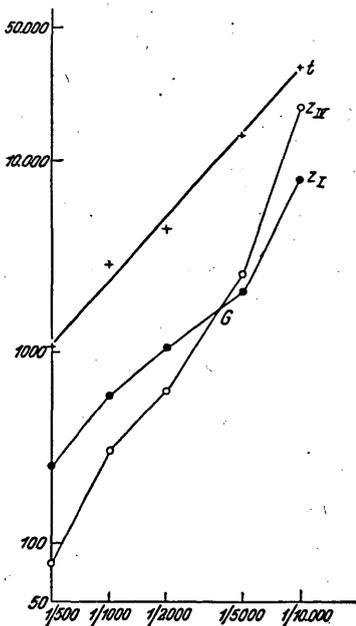


Abb. 4. p-Xylochinon,
Dosis-Wirkungsbeziehungen.

Abb. 2 bis 5 geben einige Beispiele für Todes- und Zerfallskurven, in Abb. 6 sind zu Vergleichszwecken die Todeskurven von allen Versuchsstoffen eingezeichnet.

Die für die Tiere einer Serie erhaltenen Zeitwerte stimmen genügend überein, so daß sie immer eine gute Grundlage für die Mittelwertsbestimmung boten. Erwartungsgemäß war die Streuung in schwächeren Konzentrationen größer als in stärkeren, da sich die physiologische Individualität umso erfolgreicher betätigen kann, je mehr die Versuchsbedingungen den normalen Umweltverhältnissen gleichen. Diese physiologische Individualität tritt mit

abnehmender Giftigkeit des Mediums nicht nur an verschiedenen Tieren, sondern auch an den einzelnen Teilen desselben Tieres immer mehr in Erscheinung. In höchstwirksamen Lösungen, in welchen meist auch keine Disintegration erfolgt, sind Empfindlichkeitsunterschiede der einzelnen Regionen nicht erkennbar, da die Giftigkeit solcher Lösungen den Schwellwert für alle Körperabschnitte beträchtlich übersteigt. Erst in schwächeren Medien kommen die

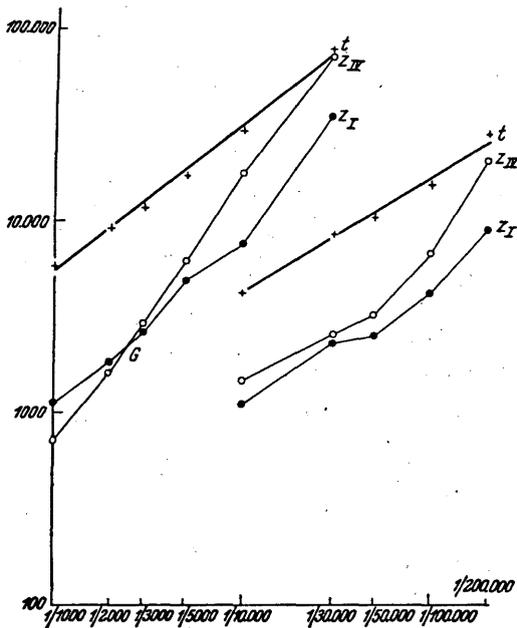


Abb. 5. 4-Methoxytoluchinon (links) und Methyl-naphthazarin (rechts), Dosis-Wirkungsbeziehungen.

unterschiedlichen Fähigkeiten einzelner Körperpartien zur Geltung (Gradient), aber auch hier verläuft der Zerfall noch mit ziemlich gleichbleibender Geschwindigkeit pausenlos. In ganz schwachen Lösungen jedoch geht der Zerfall mit wechselnder Geschwindigkeit gleichsam etappenweise vor sich: er erstreckt sich zunächst auf ein bestimmtes Gebiet und macht dann halt, um erst nach einiger Zeit weiterzuschreiten. Offenbar gibt es eine „toxische Grenzkonzentration“, der gegenüber die Abwehrkräfte des Körpers oder eines seiner Teile gerade noch stark genug sind, um sich, wenn

auch nach vorübergehender Schädigung, schließlich zu behaupten. Das folgende Beispiel spricht eindringlich für diese Annahme. α -Naphthochinon ist das zweitstärkste der untersuchten Chinone; es wirkt noch in einer Verdünnung von $1/100.000$ molar außerordentlich vehement. Umso überraschender ist seine Wirkung in $1/200.000$ und $1/300.000$ molarer Lösung (Tab. 3). In beiden Konzentrationen

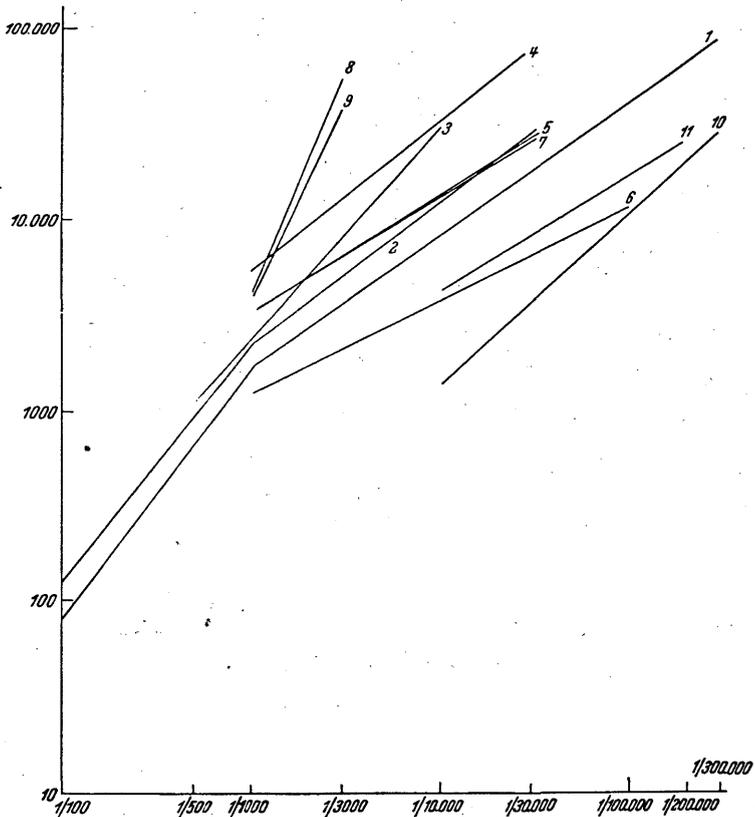


Abb. 6. Letaleffekt von p-Benzochinon (1), Toluchinon (2), p-Xylochinon (3), 4-Methoxytoluchinon (4), 2·6-Dimethoxybenzochinon (5), α -Naphthochinon (6), β -Naphthochinon (7), Lawson (8), Isonaphthazarin (9), Naphthazarin (10), Methylnaphthazarin (11).

zeigen die Tiere ein ähnliches Allgemeinverhalten, das in der schwächeren mehr dem normalen gleicht. Der Zerfall, der nur in antero-posteriorer Richtung verläuft, ist ein äußerst langsam vor sich gehendes und daher fast unmerkliches Abschmelzen disinte-

grierten Gewebes, wobei sich ein schwarzer Wundrand bildet und eine starke Wundverschluß tendenz sichtbar wird; die Ortsbewegungen der Tiere halten noch an, wenn nur mehr Region IV vorhanden ist.

Tab. 3. Die Wirkung niedriger Konzentrationen von α -Naphthochinon.

molare Konzentration	Tier Nr.:	Zerfallsbeginn in I (in Sek.)	Nach ... Stunden ist Disintegration der Regionen .. beziehungsweise Tod (+) des Tieres eingetreten:					Nach einer Woche in H ₂ O Tod (+) oder Regeneration (A)
			24	36	48	60	72	
1/200 000	1	8.100		I	+	/	/	/
	2	9.900		I	I und II	+	/	/
	3	9.000		I u. teils II	+	/	/	/
	4	7.200		I u. teils II	+	/	/	/
	5	9.900		I	I	I	-	→ ↑
	6	9.000		I	I	I	-	→ ↑
	7	9.900		I	I u. teils II	I u. teils II	-	→ +
	8	7.200		I und 1/2 II	+	/	/	/
	9	8.100		I	I	I u. teils II	-	→ +
	10	9.000		I	I u. teils II	I und 1/2 II	-	→ ↑
1/300 000	1	16.200	+	/	/	/	/	/
	2	21.600	I u. teils II	I, II u. III	+	/	/	/
	3	43.200	I	I	I	I	I	- → ↑
	4	27.000	I teilweise	I	I und 1/2 II	I und 1/2 II	I und II	- → +
	5	39.600	I u. teils II	I u. teils II	I u. teils II	I u. teils II	I u. teils II	- → +
	6	23.400	I teilweise	I	I	I	I	- → ↑
	7	16.200	I teilweise	I	I	I	I	- → ↑
	8	21.600	I teilweise	I	I	I	I	- → ↑
	9	27.000	I teilweise	I	I	I	I	- → ↑
	10	14.400	I teilweise	I	I	I	I	- → +

den ist. Besonders auffallend ist, daß die Disintegration in beiden Fällen in der erwarteten Zeit einsetzt, aber nur außerordentlich langsam oder überhaupt nicht weitergreift.

Die Versuchslösungen wurden, um eine mögliche Verringerung ihrer Wirkung infolge Alterung zu vermeiden, alle 12 Stunden

den erneuert. — Bei α -Naphthochinon wurde also völlig übergangslos und unerwartet ($1/100.000$ molar starke Giftwirkung, ab $1/200.000$ molar fast unmerkliche Wirkung und zunehmende Akklimatisierung der Würmer) das Gebiet der toxischen Grenzkonzentration erreicht. Dieses Ergebnis ist noch in anderer Hinsicht interessant, da ja die Versuchsanordnung *Childs* „indirekter Methode“ entspricht. Es müßte demnach hier das „high end“ infolge seiner größeren Anpassungsfähigkeit intakt bleiben und die Disintegration von rückwärts nach vorne verlaufen, doch ergab sich das gerade Gegenteil. Ein ähnliches Resultat hatte übrigens ein weiteres Experiment: 10 Versuchstiere wurden ohne Fütterung in einer Schale mit gewöhnlichem Leitungswasser, das nicht gewechselt wurde, wochenlang gehalten. Die Verschlechterung der Lebensbedingungen bewirkte Verminderung der Körpergröße, Pigmentschwund und schließlich Zerfall, der immer nur antero-posterior verlief, während in IV überhaupt kein gesonderter Zerfallsherd auftrat. Nach vier Wochen waren 6 Tiere gestorben, bei einem Tier war die halbe, bei weiteren 2 Tieren die ganze Region I abgeschmolzen, vom zehnten Exemplar war nur mehr die Region IV übrig, die nach Reizung aktive Bewegung zeigte.

4. Über den physiologischen Wirkmechanismus von Chionen.

Um in den Wirkmechanismus der Chinone im Planarienkörper einen Einblick zu gewinnen, wurden einige Versuche durchgeführt, die im folgenden kurz behandelt werden sollen.

a) Die Wirkung einer kombinierten Lösung Narkoticum-Chinon.

Die Wirkungsweise von Narkoticis (von Stoffen, die in Zellen leicht einzudringen vermögen und eine reversible Aufhebung der Erregbarkeit bewirken) ist nach *Overton* und *Meyer*²⁴) keine rein chemische, sondern eine physikalisch-chemische. Nach der derzeit weitgehend anerkannten Traubeschen Adsorptionstheorie beruht die Narkosewirkung auf einem Adsorptionsvorgang. Diese Theorie erklärt z. B. die Tatsache, daß Narkotica die Wirksamkeit verschiedener Reagentien auf den Organismus hemmen, damit, daß diese Reagentien durch die oberflächenaktiven Narkotica vom Reaktionsort, der Phasengrenze, abgedrängt werden. In der An-

nahme einer solchen „blockierenden Wirkung“ von Narkoticis habe ich untersucht, ob sich auch die Wirkung von Chinonen „wegnarkotisieren“ läßt.

Als Narkoticum wurde Chloreton gewählt, das übrigens im Bereich zwischen $1/100$ und $1/500$ molar ebenfalls Gradientenumkehr bewirkt. 10 Planarien wurden zunächst 10 Minuten in einer $1/500$ molaren Chloretonlösung belassen (diese Konzentration ruft deutliche Narkose hervor, ohne im maßgebenden Zeitraum zu schädigen) und hierauf in eine kombinierte Lösung p-Benzochinon $1/5000$ molar-Chloreton $1/500$ molar übertragen. Zerfallsbeginn und Tod erfolgten durchwegs wesentlich früher als in einer reinen p-Benzochinonlösung $1/5000$ molar, während ansonsten der Versuchsablauf in beiden Fällen der gleiche war. Es hat sich somit nicht die erwartete Hemmwirkung des Narkoticums ergeben. Dies kann so verstanden werden, daß die beiden Stoffe nicht an den gleichen Stellen im Organismus angreifen, ohne daß damit eine adsorptive Bindung des Chinons ausgeschlossen wäre.

b) Leukomethylenblau-Reaktion und Chinonwirkung.

Häufig werden verschiedene Vitalfarbstoffe und ihre Leukoformen zum Nachweis von im Organismus vorhandenen Oxydo-Redoxasen verwendet, so z. B. von *Unna*³⁴⁾, der mittels Rongalitweiß (reduziertes Leukomethylenblau) „Sauerstofforte“ nachweisen möchte. Die Umwandlung der Leukoform in die oxydierte Form des Farbstoffes im Organismus wird als fermentativer Vorgang aufgefaßt und auf eine Oxydase zurückgeführt.

Obwohl diese Methoden, besonders die von *Unna*, ziemlich umstritten sind, wurde doch versucht, auf ähnliche Weise Aufklärung darüber zu erhalten, ob die Chinone vielleicht durch ihre Einschaltung in ein Redoxsystem des Organismus schädigend wirken; diese Vermutung lag auf Grund anderer Ergebnisse nahe²⁵⁾.

Nach einem von *Child*¹⁶⁾ zitierten Rezept von *Roskin* und *Semenoff* wurde eine Leukomethylenblau-Lösung hergestellt, auf $1/10.000$ molar verdünnt und aus dieser Verdünnung eine 40%ige Gebrauchslösung hergestellt, die von den Planarien gut vertragen wurde. Je 5 Versuchstiere wurden in $1/1000$ molarem (postero-anteriorer Zerfall) beziehungsweise in $1/10.000$ molarem (antero-posteriorer Zerfall) p-Xylochinon bis zum deutlichen Einsetzen der

Disintegration in IV beziehungsweise in I belassen, hierauf nach raschem Abspülen in Leitungswasser in die erwähnte Leukomethylenblau-Lösung übertagen. In beiden Fällen erfolgte nach etwa 5 Minuten Blaufärbung der zerfallenden Regionen, während sich intakte Körperteile zunächst fast nicht färbten; nach ungefähr 15 bis 20 Minuten glichen sich die Färbungsunterschiede aus. Ein Blindversuch (5 Tiere in Leukomethylenblau ohne vorhergehende Chinoneinwirkung) ergab zunächst eine nach rückwärts rasch abnehmende stärkere Blaufärbung in I (Gradient), die nach ca. 20 bis 30 Minuten einer gleichmäßigen Anfärbung wich; dies steht nicht ganz im Einklang mit *Brønstedts* ⁵⁾ Resultaten. — Es muß bemerkt werden, daß sich die Leukolösung im Licht durch Autoxydation rasch zur Farbe umbildet; ferner eignet sich gerade *P. gonocephala* wegen ihrer Pigmentierung schlecht für Vitalfärbungsversuche. Trotzdem scheinen die Versuche die Vermutung, daß sich das Chinon irgendwie in einen physiologischen Katalyseprozeß einschaltet, zu bestätigen, da nach Chinoneinwirkung keine Oxydation der Leukoform stattfindet (intakte Regionen färben sich zunächst kaum). Die Bläuung der bereits zerfallenden Partien möchte ich auf eine Anreicherung von in der freien Lösung gebildeten Farbstoffmolekülen in der großen Oberfläche der disintegrierten Gewebe zurückführen und nicht auf einen Lebensvorgang.

c) Glutathionnachweis und Chinonwirkung.

Das Glutathion, nach *Ries* ³⁴⁾ allgemein im Protoplasma diffus verteilt, bildet mit seiner oxydierten Form ein sehr wichtiges physiologisches Redox-System. Ähnlich wie bei den Leukomethylenblauversuchen wurde nach entsprechender Einwirkung von Toluchinon ($1/1000$ beziehungsweise $1/10000$ molar) auf je 5 Planarien mit Hilfe der Nitroprussidnatrium-Reaktion die Glutathionprobe gemacht und auch ein Blindversuch angesetzt. Immer war an den Wundstellen am meisten Glutathion nachweisbar, was schwer zu erklären ist. Im Blindversuch konnte ich im Gegensatz zu *Childs* ¹³⁾ Versuchsergebnissen an *Corymorpha palma* keinen Glutathiongradienten nachweisen.

d) Die Temperaturabhängigkeit der Chinonwirkung.

Der Temperaturkoeffizient von in lebenden Systemen ablaufenden Reaktionen wird oft als Kriterium dafür angesehen, ob die

betreffende Reaktion vermutlich chemischer oder physikalischer Natur ist. An Planarien wurden wiederholt Temperaturversuche unternommen. *Child*¹¹⁾ hat für Alkohol und KCN als cytolytische Agentien für eine Temperaturerhöhung von 10° C auf 20° C einen Temperaturkoeffizienten von 3 gefunden. Eine gleiche Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit stellte er für Benzamid fest, das zum Unterschied von den beiden erstgenannten Stoffen einen mit steigender Temperatur kleiner werdenden Verteilungskoeffizienten Lipoid/Wasser besitzt. *Child* schließt, daß die „rate of reaction“ der die schädigende Wirkung bestimmende Faktor sein müsse. Die *Child*-Schülerin *Behre*¹⁾ bestätigte die Beobachtung, daß die Empfindlichkeit für KCN mit steigender Temperatur zunimmt. Ähnliche Resultate erhielt sie bezüglich der CO₂-Produktion und der Kopfbildungsfrequenz; sie bemerkte ferner, daß sich die Planarien Temperaturänderungen anpassen. *Buchanan*⁶⁾ fand, daß die Disintegration durch Temperaturerhöhung in destilliertem Wasser mehr beschleunigt wird als in Leitungswasser.

Eigene Versuche mit einer $\frac{1}{3000}$ molaren Lösung von 4-Methoxytoluchinon bei einer Temperatur von 10° C, 20° C und 30° C ergaben eine allerdings nicht proportionale Verkürzung der Reaktionszeit in den wärmeren Lösungen. An je 10 Tieren wurde die Zeit des Todeseintrittes festgestellt und für eine Erhöhung der Temperatur von 10° C auf 20° C ein Geschwindigkeitskoeffizient von 1.6, für eine Erhöhung der Temperatur von 20° C auf 30° C der Koeffizient 2.2 ermittelt. Ich halte das Ergebnis nicht für beweiskräftig genug, um in Anwendung der RGT-Regel die Annahme einer bloß chemischen Wirkungsweise der Chinone zu rechtfertigen.

III. Besprechung der Ergebnisse und Theorie.

1. Beiträge zum Begriff der Toxizität.

Es wurde festgestellt, daß die Wirkung eines Chinons nicht nur von der Konzentration, sondern sehr deutlich von dem Charakter der Substanz bestimmt wird. Wäre dies nicht der Fall, so müßten Chinone von gleichem Wirkungsgrad die gleiche Reaktionsweise besitzen, was jedoch, wie Beispiele zeigten, nicht zutrifft. In bezüglich der tödlichen Wirkung einander entsprechenden

Lösungen (Benzochinon $1/50000$ molar, Toluchinon $1/30000$ molar, p-Xylochinon und 4-Methoxytoluchinon $1/10000$ molar; Benzochinon $1/3000$ molar und Lawson $1/1000$ molar; Tab. 2) verhalten sich die Tiere nicht gleich, sondern zeigen eine jeweils charakteristische Kombination von Schädigungsmerkmalen. Dies ist ein schöner Beweis dafür, daß sogar chemisch sehr nahe verwandte Stoffe gleicher Giftigkeit auf verschiedenem Wege auf den Organismus einwirken können.

Vorhin wurde der Ausdruck „toxische Grenzkonzentration“ gebraucht und darunter jene Konzentration eines Giftstoffes verstanden, der gegenüber die Abwehrkräfte des Körpers gerade noch stark genug sind, um sich, wenn auch nach vorübergehender Schädigung, zu behaupten. Die Auffassung, daß der Körper gegen jede schädigende Einwirkung unter Umständen erfolgreich aktiv Gegenkräfte entwickelt, ist nicht neu. Ein, soweit mir bekannt, neuer Gesichtspunkt ergibt sich jedoch beim Vergleich toxischer Grenzkonzentrationen verschiedener Substanzen. α -Naphthochinon erreicht seine Wirkungsgrenze in einem unter $1/100000$ molar liegenden Bereich, während z. B. Benzochinon und Methyl-naphthazarin weniger giftig sind, aber trotzdem noch in schwächerer Lösung ($1/200000$ beziehungsweise $1/300000$ molar) eindeutig tödlich wirken. Der Wirkungsgrad irgendeiner Konzentration eines Giftes sagt also über seine Wirkungsgrenze, die, wie am α -Naphthochinon gezeigt wurde, ganz unvermittelt erreicht werden kann, nichts aus.

Es können ferner zwei Stoffe bei einer bestimmten gleichen molaren Konzentration den gleichen Letaleffekt hervorrufen (z. B. $1/1000$ molare Lösungen von β -Naphthochinon und Isonaphthazarin) oder, wie ich sagen möchte, die gleiche „absolute Giftigkeit“ besitzen, ohne daß mit einer gleichsinnigen Änderung der Konzentration eine entsprechende Änderung des Wirkungsgrades verbunden wäre. Das Ausmaß der Toxizitätsverminderung bei abnehmender Konzentration ist für jede Substanz durchaus charakteristisch; es wurde von mir als „relative Giftigkeit“ bezeichnet und findet seinen graphischen Ausdruck in der Größe des Neigungswinkels der Todeskurven.

Zur vergleichenden Kennzeichnung der Giftwirkung einer Substanz sind also Angaben über absolute und relative Giftigkeit

sowie über die toxische Grenzkonzentration erforderlich; diese Angaben werden in qualitativer Beziehung durch den Vergleich des Verhaltens der Versuchsorganismen ergänzt.

2. Quantitative Beziehungen.

Die für gewisse Stadien der Giftwirkung von Chinonen auf *P. gonocephala* durchgeführten Zeitbestimmungen legen eine mathematische Interpretation nahe, wenn auch nicht vergessen werden darf, daß eine derartige Auswertung biologischer Daten wegen der Kompliziertheit aller Lebenserscheinungen niemals die gleiche Beweiskraft haben und von gleicher Exaktheit sein kann wie etwa eine physikalische Ableitung.

Clark¹⁹⁾ betont, daß es weitaus leichter sei, für einen Lebensvorgang eine passende Formel zu finden als aus der Zahl der auf diesen Vorgang gleich gut passenden Formeln die richtige auszuwählen, und ich habe keine Veranlassung, etwa mit Rücksicht auf die folgenden Ausführungen dieser Meinung nicht voll und ganz beizupflichten.

Die für verschiedene Konzentrationen eines Chinons erhaltenen Mittelwerte wurden in ein doppeltlogarithmisches Koordinatensystem eingetragen, wobei die Werte für den Letaleffekt in guter Annäherung Gerade ergaben (Abb. 6). Die „Todeskurven“ sind ganz allgemein ein Sinnbild folgender Beziehung (Abb. 7):

$$\begin{aligned} \log t &= \log b + n \cdot \log 1/c \\ t &= b \cdot (1/c)^n \\ t \cdot c^n &= b \end{aligned}$$

Die tödliche Wirkung tritt ein, sobald im Körper des Versuchstieres eine bestimmte Konzentration c' des Giftes erreicht ist. Man kann daher weiter sagen:

$$\begin{aligned} 1/b \cdot t \cdot c^n &= c' \\ 1/b \cdot c^n &= c'/t \end{aligned}$$

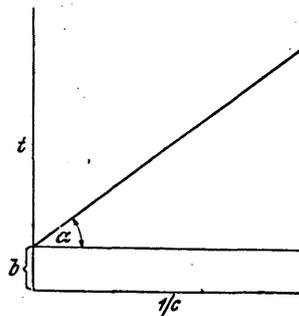


Abb. 7. Konzentrationsabhängigkeit des Letaleffektes (schematisch).

Dies gilt, sobald der Gleichgewichtszustand erreicht ist. Bezieht man die Anreicherung des Stoffes auf die Zeiteinheit ($t=1$), so erhält man für die in dieser im Körper erreichten Konzentration (C):

$$C = 1/b \cdot c^n$$

Dies aber ist, falls n ($= \tan \alpha$) kleiner als 1 ist, bloß eine andere Fassung der *Freundlich'schen* Adsorptionsisotherme und besagt, daß die adsorbierte Menge eines Stoffes (C) von der in der Lösung vorhandenen Konzentration (c) mit einem Exponenten (n), dem Adsorptionsexponenten, variiert. — Der Wert von n kann aber auch gleich oder größer als 1 sein. In der Physikalischen Chemie unterscheidet man je nach der Größe des Exponenten n drei Typen von Vorgängen:

1. $n > 1$ ($\alpha > 45^\circ$); Adsorption;
2. $n = 1$ ($\alpha = 45^\circ$); Lösung oder Verteilung;
3. $n < 1$ ($\alpha < 45^\circ$); Molekelaggregation, Polymerisierung, Fixierung, Gerbung etc.

Das bedeutet sinngemäß *(Clark)*¹⁸⁾:

1. Variiert die von den Zellen aufgenommene Giftmenge mit einem Exponenten der Konzentration kleiner als 1, so wurde das Gift von den Zellen adsorbiert;
2. Variiert die von den Zellen aufgenommene Giftmenge mit einem Exponenten der Konzentration gleich 1, so verteilte sich das Gift zwischen der Außenlösung und den Zellen entsprechend seiner unterschiedlichen Löslichkeit;
3. Variiert die von den Zellen aufgenommene Giftmenge mit einem Exponenten der Konzentration größer als 1, so liegt Gerbung, Fixierung, oder ähnliches vor.

In Anwendung dieser Feststellung liegt es nahe, für die überwiegende Anzahl unserer Fälle eine Adsorption der Chinone in den Versuchstieren anzunehmen. Ausnahmen bilden die Dosiswirkungskurven von Lawson und Isonaphthazarin, die einen wesentlich größeren Exponenten als 1 haben. Die oben unter 3. angegebene Möglichkeit scheidet aus, da beide Stoffe ausgeprägte Disintegration hervorrufen. Es könnte entweder eine abnorme Adsorption vorliegen, ähnlich der von *Freundlich* und *Losev* (zitiert bei *Hertzog* und *Betzl*)²¹⁾ mitgeteilten Adsorption von in Wasser gelöstem Kristallviolett an Kohle, Wolle usw. Nach einer mündlichen Mitteilung von *O. Hoffmann-Ostenhof* könnte man aber auch anneh-

men, daß sowohl Isonaphthazarin als auch Lawson in den Lösungen in zwei tautomeren Formen vorliegen (als Gemisch der Ortho- und der Paraform) und ein konzentrationsabhängiger Wechsel im Adsorptionsgleichgewicht für die von der Norm abweichenden Kurven verantwortlich ist. Für p-Xylochinon ist n ebenfalls etwas größer als 1, obwohl alle Konzentrationen klare Zerfallswirkung haben, doch ist hier die Abweichung vom Normalen gering.

Die Todeskurven von Benzochinon und Toluchinon zeigen einen sehr charakteristischen und im großen und ganzen übereinstimmenden Verlauf (Abb. 6). Im Bereich von $1/100$ bis $1/1000$ molar zeigen beide Kurven einen weit über 45° betragenden Neigungswinkel, bei etwa $1/1000$ molar einen sehr klaren Knick und dadurch eine Verkleinerung des Winkels. Dieser Kurvenbruch deutet auf einen konzentrationsbedingten Wechsel in der Wirkungsweise der Chinone hin und die Berücksichtigung der Disintegrationserscheinungen gestattet es, dafür eine sehr wahrscheinliche Erklärung zu geben. Im Bereich des steileren Kurvenastes wirken nämlich beide Stoffe ähnlich einem Fixierungsmittel, so daß man eine dem Typus I (siehe oben) entsprechende Wirkungsweise annehmen darf, während im Bereich des flachen Astes immer vollkommener Zerfall zu beobachten und daher eine Wirkungsweise nach Typus 3 anzunehmen ist. Ob sich die anderen Chinone ebenso verhalten, kann wegen ihrer beschränkten Wasserlöslichkeit nicht nachgeprüft werden; von p-Xylochinon ist zwar eine $1/500$ molare Lösung gerade noch herstellbar, doch genügt die kleine Spanne $1/500$ bis $1/1000$ molar nicht, um die Existenz eines Kurvenknickes nachzuweisen. Der Umstand, daß sowohl bei Benzochinon als auch bei Toluchinon die Kurvenknickbe bei der gleichen molaren Konzentration auftreten, stärkt die Annahme eines nicht nur von der chemischen Konstitution abhängigen, sondern physikalisch-chemischen Wirkmechanismus. Die Fixierwirkung geht mit abnehmender Konzentration allmählich in die histolytische Wirkung über; unvollkommene Zerfallerscheinungen treten schon im steilen Kurvengebiet auf und es ist darauf hinzuweisen, daß sie bei Toluchinon bereits in stärkeren Konzentrationen einsetzen. Der eigenartige Verlauf der beiden Kurven ist deshalb von Bedeutung, weil hier eine am Versuchsobjekt sehr gut sichtbare Änderung der Substanzwirkung mit einer Änderung im Kurvenverlauf konform geht, was meines Wissens bisher in dieser Art noch nicht gezeigt wurde.

Wohl berichten *Hertzog* und *Betzel*²¹⁾, daß bei der Einwirkung von Phenol auf Hefe ein plötzliches Ansteigen der logarithmischen Kurve für stärkere als 1%ige Lösungen zu verzeichnen war, doch wurde dieses Ergebnis, wie das folgende Zitat beweist, nicht in unserem Sinne kommentiert: „Zur Erklärung muß man annehmen, daß die konzentrierten Phenollösungen so weitgehende Veränderungen der Zelle bewirken, daß eine Zerstörung der Zellmembran eintritt und Teile des Zellinhaltes in die Lösung austreten.“ Im übrigen nehmen auch diese Autoren eine Adsorption der Versuchsstoffe durch Hefe an. Seit-

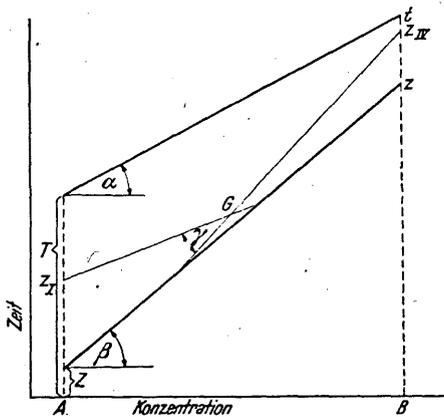


Abb. 8. Schema der Dosis-Wirkungsbeziehungen einer Substanz mit Gradientenumkehr.

her wurden viele andere Dosis - Wirkungsbeziehungen von Physiologen und Pharmakologen untersucht und auf Adsorptionsvorgänge geschlossen (*Ostwald*³¹⁾, *Höber*²⁴⁾, *Clark*^{18, 19)}).

Durch die Vorstellung einer in den meisten Fällen adsorptiven Bindung der verwendeten Chinone ist eine chemische Einwirkung noch nicht ausgeschlossen, sie wird im Gegenteil durch die spezifischen Effekte der einzelnen Sub-

stanzen wahrscheinlich gemacht und durch das Ergebnis der Temperaturversuche zumindest nicht verneint, wenn auch bekannt ist, daß Temperaturänderungen auch eine Adsorption beeinflussen können (*Höber*²⁴⁾). Es wäre möglich, daß die Adsorption die erste Phase des Gesamtgeschehens ist, der ein chemischer Prozeß folgt.

Wenn wir die Disintegrationskurven in unsere Betrachtung miteinbeziehen, so ergeben sich prinzipiell weitere Möglichkeiten einer quantitativen Auswertung, auf die hier nur kurz hingewiesen werden soll, da eine sinnvolle Anwendung der im folgenden entwickelten Gedanken ein noch umfangreicheres experimentelles Material voraussetzen würde.

Zeichnet man die ohne Berücksichtigung des Zerfallsortes für den Zerfallsbeginn ermittelten Zeitwerte ein, so erhält man die Zer-

fallskurve z , die sich bei Lawson mit z_I , bei Methylnaphthazarin mit z_{IV} deckt; bei Stoffen mit Gradientenumkehr ergibt sich eine Abweichung, da ja dort der Zerfall nicht bei allen Tieren einer Serie an der gleichen Körperstelle einsetzt (Abb. 8). Bei den Substanzen mit Doppeleffekt (Benzochinon und Toluchinon) ist nicht nur t , sondern auch z geknickt (Abb. 9). Aus den Abb. 2 bis 5, und noch deutlicher aus der schematischen Darstellung ergibt sich, daß das

Verhältnis T/Z $\frac{\text{Todeszeit}}{\text{(Zeit des Zerfallsbeginnes)}}$ einem substanz- und konzentrationsabhängigen Wechsel unterworfen ist;

damit ist ein weiteres Mittel zur vergleichenden Charakterisierung der Giftwirkung gegeben. — Bei gut wasserlöslichen Stoffen ist Gelegenheit zu sehen, daß die Konzentration, in der erstmalig eindeutiger Zerfall auftritt („erste Zerfallskonzentration“, A in Abb. 8 und 9), für die betreffende Substanz ebenso bezeichnend ist wie jene Konzentration, in der die Disintegration noch in jedem Fall

den Tod zur Folge hat („letzte Zerfallskonzentration“, B in Abb. 8 und 9). Auch diese beiden Marken können also zur Kennzeichnung der Wirkung verwendet werden, wie folgendes Beispiel zeigt: p-Benzochinon, Toluchinon und p-Xylochinon (Glieder einer homologen Reihe) verursachen in jeweils höheren Konzentrationen Zerfallerscheinungen; eine $1/1000$ molare α -Naphthochinonlösung bewirkt hingegen nur unvollkommene Disintegration und kann als noch schwach fixierend aufgefaßt werden. Ordnet man die genannten Substanzen nach ihrem Wirkungsgrad, so erhält man die Reihe α -Naphthochinon (größte absolute und relative Giftigkeit), Benzochinon, Toluchinon, p-Xylochinon (geringste absolute und relative Giftigkeit). Da die erste Zerfallskonzentration bei schwächeren Substanzen im Bereich konzentrierterer Lösungen liegt, so ist offen-

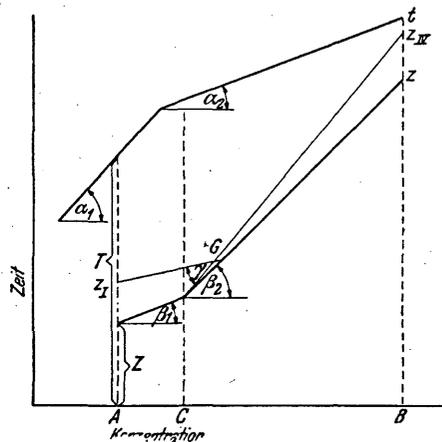


Abb. 9. Schema der Dosis-Wirkungsbeziehungen einer Substanz mit Gradientenumkehr und Doppeleffekt.

bar die Wirksamkeit einer Substanz ein die Lage der ersten Zerfallskonzentration bestimmender Faktor. Der zweite maßgebende Faktor ist die molare Konzentration, da z. B. das Naphthazarin niemals Anzeichen einer Fixierwirkung erkennen läßt, obwohl seine tödliche Wirkung in $\frac{1}{10000}$ molarer Lösung größer ist als die einer $\frac{1}{1000}$ molaren Benzochinonlösung und fast so groß wie die einer $\frac{1}{1000}$ molaren α -Naphthochinonlösung. Es scheint demnach, daß, eine genügend starke Giftwirkung vorausgesetzt, für verschiedene Substanzen der Übergang von einer fixierenden zu einer histolytischen Wirkung in einem gleichen, ziemlich begrenzten Konzentrationsbereich stattfindet, wobei im einzelnen konstitutionsbedingte Unterschiede auftreten.

Die Ermittlung der zweiten Zerfallskonzentration der untersuchten Chinone ist immer, die der ersten aber nur im Falle einer genügenden Wasserlöslichkeit möglich. Die Verwendung dieser beiden Werte und der für die Beziehung T/Z zu ermittelnden Zahlen würde auch den Zerfall in die quantitative Festlegung von Giftwirkungen einbeziehen; damit wäre die Möglichkeit eines Vergleiches der tödlichen und histolytischen Wirkung verschiedener Substanzen gegeben. Ich möchte schließlich noch erwähnen, daß auch die Lage des Gradientenumkehrpunktes und die Größe des von z_I und z_{IV} gebildeten Winkels bestimmten Regeln unterliegen dürfte; eine kritische Prüfung dieser und weiterer, aus den Abb. 8 und 9 zu entnehmenden Gesichtspunkte kann aber erst nach Vorliegen eines entsprechend umfangreichen Versuchsmaterials vorgenommen werden.

3. Über Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung von Chionen.

Da die ausführliche Erörterung dieses Kapitels einer anderen Veröffentlichung vorbehalten wurde²⁶⁾, sei hier lediglich der Vollständigkeit halber ein ganz kurzer Überblick gegeben.

Wenden wir uns zunächst der Frage zu, wie weit sich in unserem Falle Unterschiede im chemischen Aufbau nahverwandter Substanzen auswirken:

a) Benzochinon, Toluchinon und p-Xylochinon, Glieder einer homologen Reihe, unterscheiden sich chemisch durch den Besitz keiner, einer beziehungsweise zweier Methylgruppen. Konform verlaufende Wirkungsunterschiede kommen gut zur Geltung und zei-

gen sich in der Richtung der Reihe als abnehmende absolute und relative Giftigkeit (Abb. 6), eine in jeweils stärkeren Konzentrationen eintretende Disintegration, eine Vorverlegung des Gradientenumkehrpunktes in stärkere Konzentrationen, vermutlich eine charakteristische Veränderung des T/Z (Abb. 2, 3 und 4). — Einführung von Methylgruppen setzt also die Giftigkeit herab.

b) 4-Methoxytoluchinon unterscheidet sich von 2,6-Dimethoxybenzochinon durch den Besitz einer zweiten Methyl- statt einer Methoxygruppe, was anscheinend die Giftigkeit erhöht (2,6-Dimethoxybenzochinon hat die größere absolute und relative Giftigkeit sowie eine in schwächerer Konzentration erfolgende Gradientenumkehr).

c) α -Naphthochinon und β -Naphthochinon sind isomere Verbindungen. Auch hier zeichnet sich der wirksamere Stoff (α -Naphthochinon) durch eine größer absolute und relative Giftigkeit sowie eine Gradientenumkehr in schwächerer Konzentration aus. — Es kann also auch die verschiedene räumliche Anordnung im Molekül eine Änderung der Wirksamkeit bedingen.

d) Lawson und Isonaphthazarin fallen durch ihr abnormes Verhalten (sehr großer Neigungswinkel der Todeskurven; bei Lawson Zerfall immer zuerst in IV), das sich nach Mitteilung von *O. Hoffmann-Ostenhof* auch in vielen anderen Versuchen zeigte, ganz aus der Reihe. Lawson hat die geringere relative Giftigkeit; weitere sichere Aussagen sind nicht möglich.

e) Das hier schwächer wirksame Methylnaphthazarin unterscheidet sich vom Naphthazarin durch den Besitz einer Methylgruppe, wodurch entsprechend den unter a) gemachten Feststellungen eine Verringerung der Giftigkeit gegeben ist. Die Todeskurve von Methylnaphthazarin ist eine ziemlich grobe Schematisierung, da die Mittelwerte auch nicht annähernd auf einer Geraden liegen; auch die Kurven z_I und z_{IV} verlaufen ungewöhnlich. Da die Versuchsergebnisse gut reproduzierbar sind, müssen unbekannte Faktoren eine Rolle gespielt haben.

In Zusammenfassung der in a) bis e) gemachten Feststellungen kann ausgesagt werden, daß nahe verwandte Chinone meist gut erkennbare Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und Wirkungsweise zeigen. Von zwei oder mehreren nächstverwandten ist dasjenige Chinon, das die geringere absolute Giftigkeit besitzt, in der Regel auch von geringerer relativer Giftigkeit; bei

Vorliegen einer Gradientenumkehr liegt der Gradientenumkehrpunkt in einer höheren Konzentration.

Fragen wir weiter, welche Vorstellungen über den physiologischen Wirkmechanismus von Chinonen entwickelt wurden, so finden wir in der Literatur ²⁵⁾ vielfach Anschauungen vertreten, die eine Stütze der aus den eigenen Ergebnissen abgeleiteten Schlüsse bilden. Allgemein wird den Chinonen eine große Rolle bei Redox-Prozessen zugeschrieben. Die antibiotischen Eigenschaften der Chinone sind seit langem bekannt. Von der Gerbwirkung hoher Chinonkonzentrationen auf Eiweißstoffe macht man bei der Herstellung besonderer Ledersorten Gebrauch. — Die Wirkung der Chinone auf *P. gonocephala* ist jedenfalls komplexer Natur. Auf Grund der eigenen und der Ergebnisse anderer Autoren kann mit einiger Berechtigung behauptet werden, daß diese Wirkung im Falle hochkonzentrierter Lösungen mancher Stoffe (Benzochinon, Toluchinon) eine fixierähnliche ist, die in Analogie zu, an anderen Objekten beobachteten Wirkungen als Eiweißreaktion aufgefaßt werden kann. Dieser Effekt wird in schwachen Konzentrationen von einer histolytischen Wirkung abgelöst, deren erste Phase wohl eine Adsorption sein dürfte. Dabei scheinen sich die Substanzen in den Mechanismus der Zellatmung einzuschalten. Das Ergebnis der Narkose- und der Temperaturversuche steht dieser Deutung zumindest nicht entgegen. Eine physiko-chemische Erklärung der Gradientenumkehr steht noch aus.

4. Die Ergebnisse im Lichte der Child'schen Gradiententheorie.

Die Konstatierung einer starken Variabilität der Disintegration und der Gradientenumkehr steht in starkem Widerspruch mit *Child's* Theorie der physiologischen Gradienten. Schon früher hat eine Reihe von Autoren gefunden, daß der Zerfall in schädigenden Agentien nicht unter allen Umständen gleichartig verläuft, doch wurden diesbezüglich noch keine systematischen Untersuchungen durchgeführt oder Regeln aufgestellt.

Buchanan ⁷⁾ fand, daß Planarien in hypertonischen Lösungen getötet werden, ohne zu zerfallen; er meint, daß der Zerfall durch die Quellung der Gewebe infolge Wasseraufnahme in hypotonischen Lösungen hervorgerufen wird und der Zerfallsgradient der Ausdruck von unterschiedlichen osmotischen Fähigkeiten entlang der Achse sei. Dem ist entgegenzuhalten, daß die Chinonlösungen

mit Fixierwirkung nicht hypertonisch sind. — Nach *Buchanan*^{7, 8)} stimmt übrigens der Zerfallsgradient mit dem Oxydationsgradienten nicht überein. Eine Verschiedenheit einzelner Gradienten wurde auch von *Bertalanffy*³⁾ festgestellt, der für *P. maculata* einen, anderen Gradienten geradezu entgegengesetzt verlaufenden Wachstumsgradienten erhielt; damit ist auch die Frage gelöst, die *Huxley* aufgeworfen hat, indem er darauf hinwies, daß der Zusammenhang zwischen Wachstums- und *Child*-Gradienten eines der wichtigsten, die quantitative Theorie der Formbildung betreffenden Probleme ist.

Die *Childs*-Schülerin *Hinrichs*²²⁾ macht interessante Mitteilungen über die Konzentrationsabhängigkeit der Disintegration in Coffeinelösungen, ohne jedoch ihre Beobachtungen genügend auszuwerten. Sie berichtet, daß der Zerfall von *P. dorotocephala* in einer $1/20$ molaren Coffeinelösung ungefähr gleichzeitig am Kopf und am Hinterende beginnt, daß jedoch individuelle Unterschiede auftreten, indem die eine oder die andere Region voranschreitet; an den Körperrändern geht der Zerfall rascher weiter. In einer $1/50$ molaren Lösung des gleichen Stoffes beginnt die Disintegration immer am Kopf, der Geschwindigkeitsunterschied in ihrem Weitergreifen zwischen Rändern und Mitte des Körpers ist viel geringer; am Hinterende beginnt sie erst sehr spät. In einer $1/30$ molaren Lösung nimmt der Zerfall eine Mittelstellung zwischen den beiden geschilderten Fällen ein. — Diese Beschreibung stimmt mit meinen Beobachtungen gut überein; sie läßt vermuten, daß auch Coffein Gradientenumkehr bewirkt, womit letztere als Erscheinung von allgemeinerer Gültigkeit anzusprechen wäre, zumal auch die folgenden Schilderungen zwanglos in diesem Sinne verstanden werden können. *Merker* und *Gilbert*²⁹⁾ stellten an *P. gonocephala* in ultraviolettem Licht fest: „Der Aufbruch begann bei einigen Tieren vorne am Körper und lief an den Rändern entlang nach hinten, bei anderen Tieren in umgekehrter Richtung.“ *Child*¹⁵⁾ fand an *P. dorotocephala*, daß die Empfindlichkeitsabstufungen im Körperquerschnitt (nicht aber diejenigen entlang der Hauptachse) eine p_H -abhängige Reversibilität zeigen. *Buchanan*⁸⁾ zitiert *Belehradek* und *Melichar*, die an *Helodea* sp. beobachteten, daß in überoptimaler Temperatur die Zellen der Basis zuerst und die der Spitze zuletzt sterben, während in tiefer Temperatur der Vorgang umgekehrt verläuft. Schließlich sei auf *Voigt*³⁹⁾ hingewiesen, dessen

Schilderung des an *P. polychroa* durch unzureichende Fütterung erzielten Pigmentschwundes ich auszugsweise wiedergeben möchte: „Der Farbstoff verschwindet nicht bei allen Tieren derselben Zucht zur gleichen Zeit Der Pigmentschwund beginnt in der Regel am Vorderende des Tieres und schreitet allmählich und ganz stetig nach hinten fort, bei warmer Temperatur schneller, bei kühler langsamer. Selten fand eine gleichmäßige Aufhellung des ganzen Tieres vom Kopf- bis zum Schwanzende statt, in ein paar vereinzelt Ausnahmefällen hellt sich zuerst die hintere Hälfte des Tieres auf. Mitunter blieb der Kopf bis in die Gegend der Augen noch eine zeitlang etwas dunkler, während der übrige Körper bereits fast weiß geworden war.“

Buchanans ⁶⁾ Beobachtungen über den Zerfall von Planarien in H_2O dest. stützen die Auslegung eigener Versuchsergebnisse. Der genannte Autor stellte einen extrem antero-posterioren Disintegrationsverlauf fest und konnte ein unterschiedliches Verhalten zwischen Rändern und Mitte des Körpers ebensowenig bemerken wie die Existenz eines zweiten Zooides. Der Zerfall in destilliertem Wasser als sehr schwachem Disintegrationsmittel dauerte ungefähr drei Tage; die Versuche entsprachen also im Ansatz, aber nicht im Verlauf *Childs* indirekter Methode.

Etlche Autoren konnten keine *Childs*chen Gradienten feststellen oder sprechen sich eindeutig gegen die Gradiententheorie aus. Nach *Portmann* ³³⁾ verläuft die Dedifferenzierung von Seeanemonen in KCN nicht schematisch von oben nach unten, sondern es bestehen Empfindlichkeitsunterschiede zwischen Ekto- und Entoderm sowie zwischen benachbarten Organen verschiedenen Differenzierungsgrades. *Parker* ³²⁾ konnte an Planarien keine regionalen Unterschiede in der CO_2 -Produktion finden. *Wilson* ⁴¹⁾ bestätigte für *P. maculata* *Buchanans* ⁷⁾ Mitteilung, wonach die Disintegration in hypertonischen Lösungen unterdrückt sein kann. Den in KCN beobachteten Zerfall möchte er eher als marginozentral denn als antero-posterior bezeichnen; Anzeichen für das Vorhandensein eines zweiten Zooides findet er nicht. Die scheinbar axiale Richtung des Zerfalls ist nach ihm auf eine Quellung der schleimproduzierenden Zellen zurückzuführen, die an den Kanten und besonders an den Spitzen des Körpers einen stärkeren mechanischen Effekt erzielen soll als in der Körperfläche, was den an den Enden und Rändern des Körpers zuerst einsetzenden Zerfall hin-

reichend motiviere und die Annahme eines Gradienten überflüssig mache. *Brønstedt*⁵⁾ schließt aus seinen Untersuchungen an *Dendrocoelum lacteum* auf eine vom Kopf zum Darm ansteigende und von dort gegen den Schwanz wieder fallende Oxydationskapazität. *Tolmatschewa-Melnitschenko*³⁸⁾ stellte in Übereinstimmung mit *Merker* und *Gilbert*²⁹⁾ fest, daß Planarien bei Ultraviolettbestrahlung zuerst in der Schlundregion geschädigt werden, während *Strandskov*³⁷⁾ wie auch *Hinrichs*²³⁾ mit dem gleichen Mittel an *P. dorotocephala* einen antero-posterioren Gradienten erzielten. *Watanabe*⁴⁰⁾ konnte an der japanischen *P. gonocephala* keine axialen Unterschiede in der Kopfbildungsfähigkeit finden.

Wie ich schon mehrmals erwähnte, berichtet *Child*¹²⁾, daß es ihm gelungen sei, mit seiner „indirekten Methode“ bei Planarien einen umgekehrten Verlauf der Disintegration zu erzielen. Er erklärt diese Umkehrung damit, daß das „high end“ als Stelle der höchsten „rate of reaction“ auch die größte Akklimationsfähigkeit besitze. Da er jedoch selbst feststellen mußte, daß bei älteren Tieren auch unter den Bedingungen der „indirekten Methode“ der Zerfall am Kopf beginnen, beziehungsweise sich sogar nur auf diesen beschränken kann, kommt er, um nicht seiner eigenen Theorie widersprechen zu müssen, zu einer allerdings sehr wenig überzeugenden Auslegung; es soll nämlich die „rate of reaction“ alter Tiere in der Versuchslösung unter das lebensnotwendige Minimum sinken, weshalb auch in diesem Falle der Kopf zuerst geschädigt wird. — Im Hinblick auf die von mir und anderen Beobachtern erzielten experimentellen Resultate, die ich bereits an anderer Stelle behandelt habe, erübrigt sich eine ausführliche Kommentierung dieser Ansichten; auch ist es klar, daß die Umkehrung des Disintegrationsverlaufs, von der *Child* berichtet, nichts mit der von mir beobachteten Gradientenumkehr zu tun hat, da es sich bei dieser ja stets um Konzentrationen und Einwirkungszeiten handelt, bei denen keine Gewöhnung stattfindet.

Ich möchte nun noch zu einer umstrittenen Frage Stellung nehmen, in der ich *Childs* Meinung ebenfalls nicht teilen kann. Diesem Autor zufolge soll nämlich der axiale Gradient bei selbstteilungs-fähigen Planarien (z. B. *P. dorotocephala*, nicht aber *P. maculata*) eine zweite Dominanzregion, ein zweites „high end“ im postpharyngalen Abschnitt aufweisen. In dieser Region sollen Stoffwechsel, Empfindlichkeit und Kopfbildungsvermögen wieder ansteigen, was

der Autor mit der Fission folgendermaßen in Zusammenhang bringt: *P. dorotocephala* und andere Arten können sich durch Querteilung und Regeneration der Teilstücke vermehren. Die Teilungsebene ist zwar örtlich fixiert, aber nicht sichtbar gekennzeichnet; die Erhöhung der Aktivität (des Stoffwechsels, der Empfindlichkeit und Regenerationsfähigkeit) am zukünftigen Vorderende des später abtrennbaren Hinterleibes ist eine physiologische Vorbereitung der Selbstteilung. Junge, 5 bis 6 mm große Planarien haben noch keine zweite Dominanzregion, zeigen aber auch noch keine Fission. Mit dem nun einsetzenden starken Längenwachstum kann die Zunahme der Dominanz des Kopfes über den Körper nicht Schritt halten, daher entzieht sich der Hinterkörper dem bestimmenden Einfluß des Kopfes immer mehr und bildet ein zweites "high end" aus, womit das zweite Zooid, das sich wie ein junges Tier verhält, Wirklichkeit geworden ist. Es wartet nun auf eine Gelegenheit, die die Erlangung auch seiner räumlichen Selbständigkeit begünstigt. Diese Gelegenheit kann experimentell sowohl durch gute (reichliche Fütterung) wie auch durch schlechte Lebensbedingungen (Hunger, Temperaturänderungen, Anästhetica) geschaffen werden. Die geringere Anpassungsfähigkeit des zweiten Zooides (jüngeres Tier) fördert die physiologische Isolierung, als deren Folge schließlich auch die Bewegungsreaktionen des Gesamtkörpers ihren einheitlichen Charakter verlieren, wodurch in der Zone der größten Gewebsspannung die Querteilung vollzogen wird.

Betrachten wir diese Anschauung zunächst vom theoretischen Standpunkt. Es ist ganz unwahrscheinlich, daß eine mit der Körpergröße zunehmende physiologische Isolation eines Körperteiles eintreten soll, ohne daß diese Isolation morphologisch oder funktionell in Erscheinung tritt. Welche Faktoren sollten bei Vorhandensein einer derartigen Isolation die morphologische und funktionelle Einheit gewährleisten? Ist das Bestehen eines zweiten Zooides überhaupt beweisbar, wenn man bedenkt, daß jedes Experiment die Lebensbedingungen ändert und vielleicht erst durch diese Änderung Vorgänge ausgelöst werden, die mit der Fission in Verbindung zu bringen sind?

Gewichtiger sind die aus Experimenten resultierenden Einwände. Nach *Childs* Mitteilung ist die Fission nicht an allen erwachsenen Tieren auslösbar. Dies ist nicht verständlich, wenn ein

zweites Zooid tatsächlich vorgebildet ist. Warum tritt andererseits Selbstteilung auch unter optimalen Lebensbedingungen auf, wo von einer Förderung der physiologischen Isolierung keine Rede sein kann? Wie schon berichtet, habe ich an *P. gonocephala* in Lawsonlösungen in ganz vereinzelt Ausnahmefällen fissionsartige Vorgänge beobachtet; auch das manchmal auf die Regionen III + IV beschränkt bleibende Flach-Breitwerden mag mit der Fissiparität zusammenhängen. *P. gonocephala* und *P. dorotocephala* werden von *Steinmann*²⁰⁾ bezüglich der Selbstteilung jener Tricladengruppe zugerechnet, die durch die fixierte Lage der Selbstteilungsebene, einen spontanen Eintritt der Fission und eine normale Regeneration ausgezeichnet ist; beide Arten sind daher gut vergleichbar. Sofern man überhaupt die von mir gemachten Beobachtungen als selbstteilungsähnlichen Vorgang verstehen will, geht aus ihnen hervor, daß die Selbstteilung nur ausnahmsweise experimentell erzwingbar ist. — Nach *Bertalanffy*³⁾ besteht kein Unterschied zwischen der Empfindlichkeit kleiner und großer Planarien, was wohl ebenso gegen die Existenz eines zweiten Zooides spricht wie der von ihm gefundene Wachstumsgradient von *P. maculata*. Bekanntlich ist die Postpharynx-Region diejenige des stärksten Längenwachstums. Diese Tatsache kann aber schon allein deshalb nicht etwa auf eine Unterdrückung der Fission (*Hyman*) zurückgeführt werden, weil es eine Reihe von Planarien gibt, bei welchen eine solche überhaupt nicht vorkommt. Die Annahme, daß vom Kopf als Dominanzregion eine nach rückwärts allmählich abnehmende Wachstumshemmung ausgeht, wirft sofort die Frage auf, warum die zweite Dominanzregion, das zweite Zooid, eine offenbar konträre Wirkung hat.

Wir sehen also, daß *Childs* "second zooid" eine unbegründete Hypothese ist. Die Autotomie wird ja sicher durch irgendwelche physiologische Reaktionen vorbereitet, doch glaube ich, daß diese Prozesse erst kurz vor der Teilung einsetzen und die Tiere zunächst in ein teilungsreifes Stadium kommen müssen, was, wie Versuche bewiesen, nicht allein von der Erreichung einer bestimmten Körpergröße abhängen kann. Sehr naheliegend erscheint mir der Gedanke, daß der Eintritt der Teilungsbereitschaft eine Alterserscheinung, die Teilung selbst — da die Regeneration mit einem

tiefgreifenden Umbau der gesamten Organisation verknüpft ist — eine Verjüngung und damit zugleich eine zusätzliche Möglichkeit der Vermehrung darstellt. Bei agamen Rassen wurde die Fission die einzige Form der Fortpflanzung.

Es verdient hervorgehoben zu werden, daß sich die *Childs*che Gradiententheorie schon dadurch als wertvoll erwiesen hat, daß sie eine große Zahl weiterer Untersuchungen veranlaßte. Die Ergebnisse gerade dieser Untersuchungen haben aber die Theorie der axialen Gradienten derart weitgehend korrigiert, daß sie in ihrer ursprünglichen orthodoxen Fassung kaum mehr vertretbar ist. Heute erscheint als gesichert, daß es keinen für verschiedene physiologische Erscheinungen (Stoffwechsel, Empfindlichkeit, Regenerationsfähigkeit, Wachstum) gleichen Gradienten gibt. Was im besonderen die Empfindlichkeit betrifft, so ist der Schluß berechtigt, daß für jede Art schädigender Einwirkung ein eigener Gradient existiert, der hauptsächlich entlang der Körperhauptachse verläuft. Daneben gibt es senkrecht zur Hauptachse verlaufende Empfindlichkeitsabstufungen, und zwar sowohl in der Körperoberfläche als auch von dieser in das Innere des Körpers.

Das Gradientenproblem wird weder von *Child*, noch durch *Buchanans* Annahme einer axialen Unterschiedlichkeit der osmotischen Fähigkeiten, noch auch etwa durch *Wilson's* Schleimzellentheorie auch nur zu einem Teil befriedigend gelöst. Ich halte es überhaupt für verfrüht, Erklärungen zu geben, solange nicht ein viel reicheres, nach einheitlichen Gesichtspunkten erarbeitetes empirisches Material vorhanden ist. Vielleicht ist der Gedanke brauchbar, den seinerzeit *Morgan*³⁰⁾ aussprach, indem er sich vorstellte, daß die axial unterschiedliche Fähigkeit von *Tubularia*, einen Hydranthen zu bilden, der Ausdruck einer "gradation of hydranth-forming substances" sei. Eine, freilich nicht statisch-mechanistisch gemeinte "gradation of materials" im Organismus wäre wohl imstande, die Existenz von Gradienten verständlich zu machen. Ihr Nachweis mittels histochemischer Methoden wurde von mir an *Dendrocoelum lacteum* und *P. maculata* zu erbringen versucht, leider fast ohne Erfolg, weil sich Tricladen für derartige Untersuchungen sehr schlecht eignen.

Zusammenfassung.

1. In der Absicht a) die Gesetzmäßigkeiten von Giftwirkungen quantitativ zu formulieren,
b) die *Childs*sche Theorie der axialen Gradienten zu überprüfen,
wurde die toxische Wirkung von 11 untereinander verwandten Chinonen in über 70 Konzentrationen an *P. gonocephala* untersucht.
2. Als hauptsächliche Giftwirkungen wurden festgestellt: verschiedene Arten von Orts-, Körper- und Organbewegungen, verschiedene Formen der Auflösung des Körpers, Tötung. Diese Wirkungen sind
 - a) als Einzelreaktionen meist weniger substanz- als konzentrationspezifisch,
 - b) in ihrer Kombination sowohl substanz- als auch konzentrationspezifisch. Dies gilt besonders für die Disintegration.
3. Als für eine quantitative Analyse der Giftwirkung geeignet wurden der Zeitpunkt des Todeseintritts sowie der Zeitpunkt des am Vorder- beziehungsweise am Hinterende einsetzenden Zerfalls bestimmt und die erhaltenen Mittelwerte für eine graphische Darstellung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen verwendet.
4. Es wurden ergänzende Versuche durchgeführt, um den Einfluß von Chinonen auf Redox-Vorgänge im Organismus (Leukomethylenblau-Reaktion, Glutathionnachweis), die Temperaturabhängigkeit der Wirkung eines Chinons und die Wirkung der Kombination eines Chinons mit einem Narkoticum festzustellen.
5. Als quantitatives Prinzip der Dosis-Wirkungsbeziehungen gilt bezüglich des Letaleffektes allgemein der Ausdruck $C = 1/b \cdot c^n$, der besagt, daß die vom Körper aufgenommene Giftmenge (C) mit einem Exponenten (n) der in der Lösung vorhandenen Konzentration des Giftstoffes (c) variiert.
6. In günstig gelegenen Fällen (p-Benzochinon, Toluchinon) sind zwei verschiedene Effekte unterscheidbar, ein Fixierungs- und ein histolytischer Effekt (Disintegration), die sich quantitativ

im Hinblick auf ihre Reaktionskonstante ($n = \tan \alpha$) unterscheiden.

Für den der Fixierung entsprechenden Teil der Todeskurve ist $n > 1$, für den der Disintegration entsprechenden Teil ist im allgemeinen $n < 1$, die Todeskurve ist daher geknickt, und zwar bei beiden Substanzen im Bereich der gleichen molaren Konzentration. Die durch den steilen Kurvenast ausgedrückte Reaktion kann als ein einer Fixierung, Fällung, Gerbung oder ähnlichem entsprechender chemischer Prozeß, die zweite, durch den flacheren Kurvenast gekennzeichnete Reaktion als adsorptionsartiger Vorgang aufgefaßt werden.

7. Um auch die Disintegration quantitativ festlegen zu können, wurde die Untersuchung der Beziehung T/Z Todeszeit (Zeit des Zerfallsbeginnes), die Bestimmung der „ersten Zerfallskonzentration“ (= jene Konzentration, in der erstmalig eindeutiger Zerfall auftritt), die Bestimmung der „zweiten Zerfallskonzentration“ (= jene Konzentration, in der die Disintegration letztmalig den Tod zur Folge hat) sowie bei Vorliegen einer Gradientenumkehr — das heißt eines konzentrationsabhängigen Wechsels in der Hauptrichtung des Zerfalls — die Bestimmung des Gradientenumkehrpunktes angeregt.
8. Zur allgemeinen Definition der Letalwirkung verschiedener Substanzen wurden die Begriffe „absolute Giftigkeit“ (= Wirkung der gleichen molaren Konzentration verschiedener Stoffe), „relative Giftigkeit“ (= Grad der Wirksamkeitsabnahme bei fallender Konzentration) und „toxische Grenzkonzentration“ (= schwächste eindeutig tödlich wirkende Konzentration) eingeführt.
9. Es wurde die Wirkung der einzelnen Chinone unter Berücksichtigung ihrer chemischen Konstitution untersucht und festgestellt, daß die Giftigkeit von nächstverwandten Chinonen durch die Einführung von Methylgruppen verringert, durch die Einführung von Methoxy- beziehungsweise Hydroxylgruppen erhöht wird.

In der Regel zeigt die Substanz, die sich durch eine geringere absolute Giftigkeit auszeichnet, auch eine geringere relative Giftigkeit; im Falle einer Gradientenumkehr findet diese in einem höheren Konzentrationsbereich statt.

10. Hinsichtlich der *Childs*chen Gradiententheorie ergab die genaue Untersuchung ein von dieser sehr abweichendes Resultat. Danach erscheint auch ein einfacher Organismus nicht im Sinne *Childs* durch einen einheitlichen physiologischen Gradienten, sondern durch eine Vielzahl quantitativ abgestufter physiologischer Unterschiede gekennzeichnet. Als neue Erscheinung wurde eine Gradientenumkehr festgestellt. Der *Childs*che Begriff des zweiten Zooides wurde einer Kritik unterzogen.

Literatur.

- 1) *Behre, E. H.*: An experimental study of acclimation to temperature in *Planaria dorotocephala*. Biol. bull. 35, 277, 1918. — 2) *Bertalanffy, L. v.*: Theoretische Biologie, Bd. I, Berlin 1932. — 3) *Ders.*: Wachstumsgradienten und metabolische Gradienten bei Planarien. Biol. gen. 15, 295, 1942. — 4) *Bertalanffy, L. v., O. Hoffmann-Ostenhof* und *O. Schreier*: A Quantitative Study of the Toxic Action of some Quinones on *Planaria gonocephala*. Nature, 158, 498, 1946. — 5) *Bronstedt, H. V.*: Experiments with methylene blue on the reducing capacity of *Dendrocoelum lacteum*. Protoplasma 27, 556, 1937. — 6) *Buchanan, J. W.*: The nature of disintegration gradients. I. The significance of a gradient in susceptibility to distilled water in *Planaria*. J. exper. Zool. 57, 307, 1930. — 7) *Ders.*: The nature of disintegration gradients. II. The effect of hypertonic solutions on the disintegration of *Planaria* by high temperatures. J. exper. Zool. 57, 455, 1930. — 8) *Ders.*: An analysis of physiological states responsible for antero-posterior disintegration in *Planaria dorotocephala*. Protoplasma 22, 497, 1935. — 9) *Child, C. M.*: Physiological isolation of parts and fission in *Planaria*. Arch. f. Entwicklungsmech. 30, 159, 1910. — 10) *Ders.*: Die physiologische Isolation von Teilen des Organismus. Vortr. u. Aufs. ü. Entwicklungsmech. d. Organismen 11, 1, 1911. — 11) *Ders.*: Studies on the dynamics of morphogenesis and inheritance in experimental reproduction. V. The relation between resistance to depressing agents and rate of metabolism in *Planaria dorotocephala* and its value as a method of investigation. J. exper. Zool. 14, 153, 1913. — 12) *Ders.*: Studies etc. VI. The nature of the axial gradients in *Planaria* and their relation to antero-posterior dominance, polarity and symmetry. Arch. f. Entwicklungsmech. 37, 1908, 1913. — 13) *Ders.*: The physiological gradients. Protoplasma 5, 477, 1929. — 14) *Ders.*: Physiological dominance and physiological isolation in development and reconstitution. Arch. f. Entwicklungsmech. 117, 21, 1929. — 15) *Ders.*: The susceptibility of *Planaria* to potassium cyanide in relation to hydrion concentration and to certain changes in salt content of the medium. Physiologic. Zool. 3, 90, 1930. — 16) *Ders.*: The differential reduction of methylene blue by *Paramecium* and some other ciliates. Protoplasma 22, 377, 1935. — 17) *Child, C. M.* and *L. H. Hyman*: Studies on the axial gradients in *Corymorpha palma*. I. Respiratory, electric and reconstititional gradients. Biol. gen. 2, 355, 1926. — 18) *Clark, A. C.*: The mode action of drugs on cells. London 1933. — 19) *Ders.*: General Pharmacology, Handb. d. exper. Pharmak., Berlin 1937. — 20) *Graff, L.*: Tricladida, Bronns Klassen u. Ordnungen d. Tierr., vierter Bd., Abt. I c: Turbellaria.

- Leipzig 1912—1917. — ²¹⁾ *Herzog, R. O.* und *R. Betzel*: Zur Theorie der Desinfektion. Hoppe-Seylers Ztschr. f. physiol. Chem. 74, 221, 1911. — ²²⁾ *Hinrichs, N. A.*: A study of the physiological effects of coffein upon *Planaria dorotocephala*. J. exper. Zool. 40, 271, 1924. — ²³⁾ *Ders.*: A demonstration of the axial gradient by means of photolysis. J. exper. Zool. 41, 21, 1924. — ²⁴⁾ *Höber, R.*: Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. Leipzig 1926. — ²⁵⁾ *Hoffmann-Ostenhof, O.*: Die Biochemie der Chinone. *Experientia* III/4, 137, 1947. — ²⁶⁾ *Hoffmann-Ostenhof, O., L. v. Bertalanffy* und *O. Schreier*: Untersuchungen über bakteriostatische Chinone und andere Antibiotica. VII. Mitteilung: Quantitative Versuche über die Giftwirkung von Chinonen auf *Planaria gonocephala*, einen Strudelwurm aus der Ordnung der Tricladen. Mh. Chem. (im Druck). — ²⁷⁾ *Ijisima, I.*: Untersuchungen über den Bau und die Entwicklungsgeschichte der Süßwasserendocoen. Zeitschr. f. wissensch. Zool. 40, 359, 1884. — ²⁸⁾ *Järvi, O.*: Die Beziehungen zwischen dem Vitamin C und der Golgi-Substanz im exokrinen Gewebe des Pankreas und in der Speicheldrüse der Katze. *Protoplasma* 34, 362, 1940. — ²⁹⁾ *Merker, E.* und *H. Gilbert*: Die Widerstandsfähigkeit von Süßwasserplanarien in ultraviolettreichem Licht. *Zool. Jb., Abt. f. allg. Zool. u. Physiol. d. Tiere.* 50, 479, 1932. — ³⁰⁾ *Morgan, T. H.*: "Polarity" considered as a phenomenon of gradation of materials. *J. exper. Zool.* 2, 495, 1905. — ³¹⁾ *Ostwald, W.*: Über die Beziehungen zwischen Adsorption und Giftigkeit von Salzlösungen für Süßwassertiere (*Gammarus*). *Pflügers Arch.* 120, 19, 1907. — ³²⁾ *Parker, G. H.*: The metabolic gradient and its application. *Brit. J. exper. Biol.* 6, 412, 1929. — ³³⁾ *Portmann, A.*: Dedifferenzierung bei Seeanemonen und ihre Bedeutung für das Problem der Axialgradienten. *Rev. suisse de zool.* 34, 161, 1927. — ³⁴⁾ *Ries, E.*: Grundriß der Histophysiologie. Leipzig 1938. — ³⁵⁾ *Romeis, B.*: Taschenbuch der mikroskopischen Technik. München—Berlin 1932. — ³⁶⁾ *Steinmann, B.* und *E. Bresslau*: Die Strudelwürmer (*Turbellaria*). Leipzig 1913. — ³⁷⁾ *Strandskov, H. H.*: Certain physiological effects of x-rays on *Euplanaria dorotocephala*. I. Differences in susceptibility. *Physiologic. Zool.* 7, 572, 1934. — ³⁸⁾ *Tolmatschewa-Melnitschenko, E. P.*: Der Einfluß ultravioletter Strahlen auf den Regenerationsprozeß. Mitt. I. Der Einfluß ultravioletter Strahlen auf die Regeneration von Planarien. *Bull. Biol. et Méd. expér. URSS* 7, 361, 1939. — ³⁹⁾ *Voigt, W.*: Verschwinden des Pigmentes bei *Planaria polychroa* und *Polycelis nigra* unter dem Einfluß ungünstiger Existenzbedingungen. *Zool. Jb., Abt. f. allg. Zool. u. Physiol. d. Tiere.* 45 293, 1928. — ⁴⁰⁾ *Watanabe, Y.*: Experimental studies on a Japanese planarian. 2. Axial differential in rate of eye formation in reconstitution. *Physiologic. Zool.* 14, 437, 1941. — ⁴¹⁾ *Wilson, J. W.*: The disintegration of *Planaria maculata* in potassium cyanide, in pond water and in diluted Ringer's fluid. *J. exper. Zool.* 60, 269, 1931.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Österreichische Zoologische Zeitschrift](#)

Jahr/Year: 1950

Band/Volume: [02](#)

Autor(en)/Author(s): Schreier Otto

Artikel/Article: [Die schädigende Wirkung verschiedener Chinone auf Planaria gonocephala Dug. Und ihre Beziehung zur Child'schen Gradiententheorie. 70-116](#)