Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 12 (1956)

Heft: 2

Artikel: Unterschiedliche Mitosehemmung durch Colcemid (Desacetyl-methylcolchhicin) bei Injektionen zu verschiedenen Tageszeiten

Autor: Mühlemann, Hans R. / Marthaler, Thomas M. / Rateitschak, Klaus

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307252

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 09.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Arbeitsberichte

D.K. 611.018.15

Aus der histologischen Abteilung des Zahnärztlichen Institutes der Universität Zürich

Unterschiedliche Mitosehemmung durch Colcemid (Desacetylmethylcolchicin) bei Injektion zu verschiedenen Tageszeiten[1]

Von **Hans R. Mühlemann, Thomas M. Marthaler, Klaus Rateitschak** und **P. Loustalot**

Obwohl *Pernice* (1) bereits im Jahre 1889 die Colchicinwirkung beschrieb, *Dixon* (2), *Dixon* und *Malden* (3) dieselbe eingehender an Blutbildveränderungen studierten, nahm die Colchicinforschung erst im Jahre 1934 ihren eigentlichen Aufschwung, als auf den Vorschlag von *Lits* (4) das Colchicin in die breit angelegten Mitosehemmungsstudien seines Lehrers *A. P. Dustin* aufgenommen wurde. In der Folge entwickelte sich die experimentelle Colchicin-Mitoseblockade im Pflanzen- und Tierreich und in der Zellkultur zu einer der erfolgreichsten Untersuchungsmethoden (5–7) der Topographie von Wachstumszentren, von Regenerationsvorgängen, der Wundheilung, der Bestimmung gewebsspezifischer Zellteilungsraten, der quantitativen Beurteilung wachstumsfördernder oder -hemmender Reize (8). Die colchicinbedingte Anhäufung von Zellteilungsfiguren ermöglicht eine unter annehmbarem Zeitaufwand durchführbare Mitoseauszählung von Gewebsschnitten. Unter der Annahme, daß das Colchicin weder die Interphasen- noch die eigentliche Mitosedauer beeinflußt und die Mitose vollständig in der Metaphase blockiert, lassen sich quantitative Anhaltspunkte über die Zellproliferation gewinnen.

Alle Autoren sind sich einig, daß die spezifisch selektive, höchst wirksame und reversible *Hauptwirkung des Colchicins* und seiner Abkömmlinge (z. B. Desacetylmethylcolchicin) in einer Hemmung des Spindelapparates besteht, wodurch die Chromosomen unter Desorientierungserscheinungen in der Metaphase blockiert werden. Dabei spielen Colchicinkonzentration, Einwirkungszeit, Zellart, Mitosenstadium und die allgemeinen Wachstumsverhältnisse eine Rolle bei der Einleitung der Blockade und für das Schicksal der Colchicinmitose.

[1] Mit teilweiser Unterstützung durch den Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und durch die CIBA A.G., Basel.

Zu heftigen, noch nicht verstummten Meinungsverschiedenheiten gab die Frage Anlaß, ob das Colchicin nebst der Metaphasenblockade auch *weitere Wirkungen* auf das mitotische Geschehen besitzt. Währenddem die Schule *A. P. Dustin* (9, 10, 11) (s. auch *Lüscher* [15, 16]) auf Grund von Tierexperimenten die These einer echten, zu einer «Explosion» führenden Stimulation kurz vor der Teilung stehender Kerne und eine Abkürzung der Mitosedauer aufrechterhält, sind es die Amerikaner (12, 13 14) und hauptsächlich die mit In-vitro-Methoden arbeitenden Autoren (17–19), die dem Colchicin keine stimulierende oder sogar präprophasisch hemmende Eigenschaften zuschreiben. Obwohl die in Zellkulturen beobachteten Zellteilungsraten nicht ohne weiteres auf In-vivo-Verhältnisse übertragbar sind, entstehen aber ebenfalls erhebliche Schwierigkeiten, wenn tierexperimentell gewonnene mitotische Indices verschiedener Autoren miteinander verglichen werden (30). Auch die vergleichende Beurteilung der Gewebserneuerung mit histologischen und biochemischen Methoden führt zu Resultaten, die sich mit den Colchicinbefunden nicht immer decken (20, 21). Theoretische Erwartungswerte stimmen schlecht mit experimentellen Befunden überein (15). Es scheint uns, daß manche Diskrepanzen ausgeglichen würden, wenn der Zeitpunkt der Colchicininjektion und nicht nur die Colchicineinwirkungsdauer bei der Interpretation der Ergebnisse mitberücksichtigt würden. Vorliegende Mitteilung belegt diese Ansicht. Zudem kann gezeigt werden, daß die Colchicinwirkung von der Reaktionslage des Organismus abhängig ist.

Material und Methode

48 männliche Sherman-Albino-Ratten, 247±35 g[2] schwer zur Zeit der Dekapitation, wurden in Einzelkäfigen in einem verdunkelten Raume gehalten. Neonlicht beleuchtete die Käfige gleichmäßig von 06.00–18.00 Uhr. Die Raumtemperatur schwankte zwischen 23 und 25° C. Fütterung ad libitum und Reinigung fanden von 08.30–09.30 Uhr statt. 16 Ratten wurden nach dreiwöchigem Aufenthalt unter den beschriebenen Bedingungen nach Zufall ausgewählt und ab 21.30 Uhr innerhalb 28 Minuten dekapitiert («*Kontroll-Nachtratten*»). Weitere 16 Ratten wurden am darauffolgenden Morgen zwischen 07.00 und 07.26 Uhr getötet («Kontroll-Tagratten»). 8 Ratten erhielten am Mittag dieses Tages zwischen 13.30 und 13.45 Uhr 10 mg/kg Demecolcin[3] intraperitoneal und wurden

[2] Durchschnittsgewicht und mittlere Abweichung.

[3] Demecolcin=Desacetylmethylcolchicin=Colcemid (CIBA). Dieses Alkaloid ist von *Santavy* und *Reichstein* (22) als Substanz F aus der Herbstzeitlose isoliert worden. Bei ebenso starker antimitotischer und prinzipiell gleicher Wirkung ist die Toxizität von Demecolcin 20–40mal niedriger als diejenige von Colchicin (31).

zwischen 21.30 und 21.45 Uhr getötet («*Colcemid-Nachtratten*»). Den restlichen 8 Ratten wurde die gleiche Dosis Demecolcin zwischen 23.00 und 23.15 Uhr verabreicht. Diese Tiere wurden am nächsten Morgen zwischen 07.00 und 07.10 Uhr dekapitiert («Colcemid-Tagratten»). *Nebennieren*, *Schilddrüse*, *Kiefer* und *Duodenum* wurden bei jeder Ratte seziert und innerhalb einer Minute in Zenker-Formalin-Lösung fixiert. Die Kiefer wurden zusätzlich in 5%iger Salpetersäure entkalkt. Die Dicke der mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Paraffinschnitte betrug bei den Nebennieren, der Schilddrüse und dem Duodenum 4 μ, bei den Kiefern 6 μ.

Von der *Nebennierenrinde* wurden bei den Colcemidtieren in 4, bei den Kontrollratten in 6 histologischen Schnitten, die im Mittel eine Fläche von 15 mm^2 umfaßten, die Mitosen gezählt und auf 10 mm^2 umgerechnet (23). Zur Ermittlung der untersuchten Schnittoberfläche wurden die Nebennierenschnitte auf Papier projiziert, nachgezeichnet, *erhaltene Abbildungen der Nebennierenpräparate* ausgeschnitten, gewogen und auf eine bekannte Papieroberflächen-Gewichtseinheit bezogen.

Im *Schilddrüsenepithel* wurden bei jedem Tier 300 mikroskopische Gesichtsfelder unter Ölimmersion («Oberflächeneinheit») auf Zellteilungen untersucht. Die mittlere Zellzahl und deren mittlerer Fehler betrug in 150 Feldern $82{,}7 \pm 1{,}27$. Einzelheiten der Schnittdurchmusterung wurden andernorts (24) beschrieben.

In den *Kieferschnitten* wurde das mesial der Molaren gelegene Epithel der oralen Schleimhaut ausgezählt (25). Pro Tier wurde im Mittel eine Basalmembranlänge von 18,8 mm untersucht und auf 10 mm umgerechnet. Zur Längenmessung des stark verzapften und gewellten Stratum basale diente ein Meßgerät, über das anderweitig berichtet wurde (26).

Im *Duodenum* wurde die Mitosenzahl an drei verschiedenen Stellen der Krypten des Darmepithels bestimmt (27), indem bei den Colcemidtieren 3mal 500, bei den Kontrolltieren 3mal 1000 Kerne ausgezählt und auf 1000 Kerne umgerechnet wurden (27).

Die Auszählung sämtlicher Präparate erfolgte ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Tiere. Jedes Organ wurde von einem anderen Untersucher bearbeitet. Unter dem Begriff «*mitotischer Index*» wird die Zahl der sichtbaren Mitosen pro definierte Flächen-, Längen- oder Zellzahleinheit verstanden.

Von der *Schilddrüsen-Kontroll-Taggruppe* wurden 2 Tiere als Ausreißer ausgeschieden; bei diesen wurden 20 bzw. 43 Mitosen gefunden. Da diese Werte mehr als 5 bzw. 13 mittlere Abweichungen vom Durchschnitt der übrigen, normal verteilten Serie entfernt waren, rechtfertigte

Tabelle 1
Mitotische Indices zu verschiedenen Tageszeiten bei Kontroll- und Colcemidratten

	Zahl der Tiere	Tagtiere		
		Prophasen	Metaphasen	Total Mitosen
Nebennierenrinde				
Kontrolle	16	1,9±0,3	1,1± 0,2	3,9± 0,5
Colcemid	7	1,0±0,5	45,4± 9,3	56,2± 8,4
Schilddrüse				
Kontrolle	14	3,9±0,9	6,2± 1,5	13,8± 2,8
Colcemid	8	1,9±0,5	11,8± 3,1	14,4± 3,6
Orales Epithel				
Kontrolle	15	21,2±2,5	10,2± 1,2	45,7± 5,6
Colcemid	8	11,4±3,0	64,9±12,6	85,6±11,4
Duodenale Krypten . . .				
	16	5,8±0,3	22,3± 1,3	39,5± 1,7
Colcemid	8	2,7±0,8	147,3±31,3	156,0±29,4

	Zahl der Tiere	Nachttiere		
		Prophasen	Metaphasen	Total Mitosen
Nebennierenrinde				
Kontrolle	16	2,2±0,6	3,8± 0,8	8,2± 1,4
Colcemid	8	1,1±0,3	42,4± 5,6	44,5± 5,4
Schilddrüse				
Kontrolle	12	1,2±0,4	1,4± 0,4	3,8± 0,8
Colcemid	8	1,0±0,4	23,4± 3,9	25,0± 3,8
Orales Epithel				
Kontrolle	12	5,3±0,9	1,5± 0,2	8,9± 1,3
Colcemid	7	6,4±1,5	98,1±13,3	107,5±13,3
Duodenale Krypten				
Kontrolle	16	4,0±0,4	20,2± 1,2	35,8± 1,7
Colcemid	8	1,9±0,5	176,9±34,5	182,6±34,1

* Mittelwert und sein mittlerer Fehler.

sich ein solches Vorgehen. Ein weiterer Ausreißer wurde in der *Nebennieren-Colcemid-Taggruppe* ausgeschieden. Mit 14 Prophasen liegt er 10 mittlere Abweichungen vom Durchschnitt der restlichen Gruppe entfernt.

Resultate

Tab. 1 faßt die Ergebnisse zusammen. An besonderen Befunden ist festzuhalten:

A. Gesamtmitosen

1. Kontrollratten

a) Signifikante Tag-Nacht-Periodik der Mitosenzahl des *Mund-* und *Schilddrüsenepithels.* Die Tagwerte sind höher als die Nachtwerte.

b) Signifikante *Tag-Nacht-Periodik* der Mitosen in der *Nebennierenrinde.* Die Nachtwerte sind höher.

c) *Fehlende Periodik im Duodenalepithel.*

2. Colcemidratten

a) *Höhere Mitosen-Nachtwerte im Mund-, Schilddrüsen- und Duodenalepithel.* Die Unterschiede sind jedoch mit Ausnahme des Schilddrüsenepithels nicht signifikant.

3. Vergleich der Colcemid- und Kontrollratten.

a) Allgemein höhere Mitosenzahlen bei den Colcemidtieren.

b) Regelmäßige Umkehrung der Kontrollgruppenperiodik im Colcemidversuch bei Colcemidverabreichung 8 Stunden vor Tötung der Tiere.

c) *Geringere colcemidbedingte Erhöhung der Mitosenzahl bei den Tagratten:* mittlerer Colcemid-Kontrollratten-Quotient für die Tagratten: 2,3, für die Nachtratten 7,9 (Berechnung ohne Nebennierenrindenzahlen).

B. Einzelne Mitosephasen

I. Prophasen

1. Kontrollratten

a) Signifikante Tag-Nacht-Periodik im *Mund-* und *Schilddrüsenepithel,* entsprechend den Gesamtmitosen.

b) Fehlende *Nebennierenrinden*-Periodik im Gegensatz zur Gesamtmitosenperiodik.

c) Fehlende Periodik im *Duodenalepithel,* entsprechend dem Befund der Gesamtmitosen.

2. Colcemidratten

a) Senkung der Prophasenindices im *Schilddrüsen-* und *Mundhöhlenepithel* durch Colcemid nur bei Tagratten (teilweise Signifikanz: $P < 0{,}15$, $P < 0{,}03$, kombiniert $P < 0{,}02$).

b) Signifikante Senkung ($P < 0{,}03$) der Prophasenindices *in der Nebennierenrinde* durch Colcemid bei Tag- und Nachtratten. (Tag- und Nachtwerte wurden infolge Fehlens von Tag-Nacht-Unterschieden gesamthaft betrachtet.)

c) Signifikante Senkung der Prophasenindices im *Duodenalepithel* durch Colcemid bei Tagratten ($P < 0{,}001$) und Nachtratten ($P < 0{,}005$).

II. Metaphasen

1. Kontrollratten

Entsprechend den Gesamtmitosenzahlen signifikante Tag-Nacht-Periodik in Nebenniere, Schilddrüse, Mundhöhlenepithel; fehlende Periodik im Duodenalepithel.

2. Colcemidratten

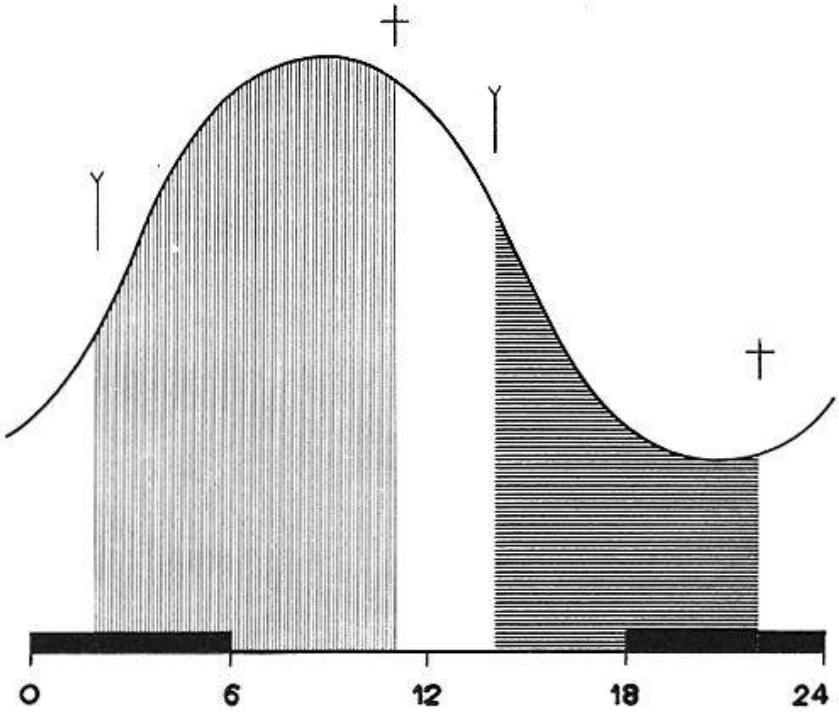
Hohe Metaphasenzahlen bei den Colcemidtieren. Durchschnittlicher Prozentsatz des Metaphasenanteils an der Gesamtmitosenzahl für Kontrolltiere 39%, für Colcemidtiere 91%.

Diskussion

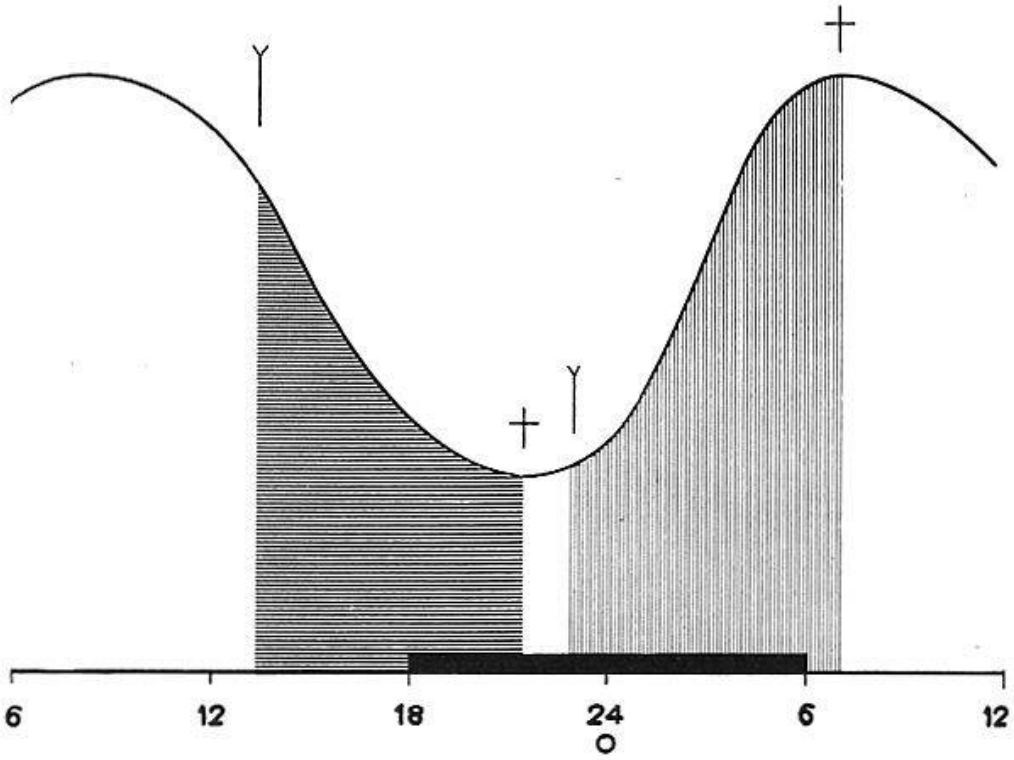
Die Resultate können nach den verschiedensten Gesichtspunkten betrachtet werden. An anderer Stelle wurden die Tag-Nacht-Mitose-Periodizitäten der einzelnen Gewebe, im besonderen ihre gegenseitigen Beziehungen, diskutiert (28). Eine grundsätzliche und umstrittene Frage sei hier lediglich gestreift. *Bucher* (18, 19) hat wiederholt auf den wesentlichen Unterschied zwischen der «in einem bestimmten Zeitpunkt ermittelten sichtbaren Mitosezahl» und dem «mitotischen Koeffizienten» («Zahl der pro 100 Arbeitszellen im Verlauf einer Stunde neu beginnenden Mitosen») hingewiesen. Der *Tag-Nacht-Mitoserhythmus der colcemidfreien Tiere* kann theoretisch bedingt sein: a) durch eine *periodisch variable Mitosendauer* bei konstanten mitotischen Koeffizienten, b) durch einen *periodisch variablen mitotischen Koeffizienten* (*periodische Teilungsintensität*) und eine konstante Mitosedauer. Interessanterweise wird in der Literatur allgemein stillschweigend angenommen, daß der Tag-Nacht-Mitoserhythmus auf einer Periodik der Teilungsintensität beruhe, obwohl schlüssige Beweise für diese Behauptung fehlen. Auf Grund von noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen glauben wir jedoch berechtigt zu sein, die folgende Diskussion unter Annahme einer Periodizität in der Teilungsintensität vorzunehmen.

1. Umkehrung der physiologischen Mitoseperiodik durch das Colcemid

Durch die Verabreichung des Colcemids ist die für die Kontrollratten charakteristische signifikante Tag-Nacht-Mitoseperiodik dem Nachweis entzogen worden. Es besteht sogar die Tendenz zu einer Umkehrung der Periodik, indem die Colcemid-Nachtratten höhere Werte als die Tagratten aufweisen. Eindeutig trifft dies für die Schilddrüse zu. Die Resultate machen klar, daß es nicht möglich ist, bei ausschließlicher Verwendung der Colchicinblockade die periodisch ablaufende mitotische Aktivität in ihrem Wesen richtig zu erfassen. *Hunt* (29) z. B., der mit Colchicin arbeitete, berichtet: "There is some evidence of diurnal rhythm



a) Frei gewählte Injektions- und Tötungszeiten, welche die Periodik auch im Colcemid-experiment erscheinen lassen würden.



b) Injektions- und Tötungszeiten entsprechend den Anordnungen in vorliegender Arbeit.

Schema 1 a und b. Hypothetische Schwankungskurve der Mitosenzahl innerhalb einer 24-Stunden-Periode. Y Injektion (Colcemid); + Dekapitation; ▬ Dunkelheit.

(in the thyroid gland), since more mitoses were found in colchicine injected animals killed at 11 p.m. than in such animals killed at 8 a.m." Seine Beobachtungen stimmen mit unseren Colcemidergebnissen an der Schilddrüse völlig überein, indem die Nachtcolcemidratten 25,0±3,8, die Tagratten 14,4±3,6 Mitosen aufweisen. Dieses Resultat darf nur nicht verallgemeinert werden, da in Wirklichkeit die mitotische Aktivität zur Nachtzeit kleiner (3,8±0,8) als während des Tages (13,8±2,8) ist, wie die colcemidfreien Kontrollratten zeigen. Im Colcemidexperiment kann eine Mitoseperiodik übersehen oder sogar im umgekehrten Verhältnis gefunden werden.

Die Umkehrung oder Verwischung der Kontrollgruppenperiodik entsteht dadurch, daß das Colcemid nicht ein mit unveränderter Intensität ablaufendes, sondern ein periodisch schwankendes «sinusoides» Zellteilungsgeschehen blockiert. Dabei wird a) die *Dauer der Colcemidwirkung* und b) der *Tageszeitpunkt der Colcemidinjektion* von ausschlaggebender Bedeutung. Die durch das Colcemid bedingte Mitosenanhäufung ist ausgiebiger, wenn sie das mitotische Hoch des Tag-Nacht-Zyklus erfaßt. Dies geht ohne viele Worte aus dem Schema 1 a hervor. Im Schema 1 b wurde der Versuch gemacht, die Verhältnisse so darzustellen, wie sie den Bedingungen unserer Untersuchungen am oralen Epithel entsprechen: Bei den nicht colcemidierten Tieren war der mitotische Index der Tagtiere ungefähr 5mal höher als derjenige der Nachttiere. Ein Vergleich der in Schema 1 b veranschaulichten Mitosenanhäufung bei Colcemidratten zeigt, daß sich die Colcemidmitosen der Tag- und Nachtratten ungefähr die Waage halten, so wie es auch im experimentellen Material gefunden wurde (Tab. 1). Je nach dem Zeitpunkt der Injektion (und der Einwirkungsdauer) des Colcemids können somit verschiedene Mitosenzahlen gefunden werden, was bei der Interpretation von Colcemid- und wohl auch Colchicinbefunden zu berücksichtigen ist.

2. *Unterschiedliche Wirkung des Colcemids während der 24-Stunden-Periodik*

Ein weiteres bemerkenswertes Resultat ist folgendes: Es fällt auf, daß die Tagcolcemidtiere (Injektion während der Nacht) in der Schilddrüse fast den gleichen mitotischen Index wie die Kontrolltiere haben (14,4 bzw. 13,8). Hingegen ist er 6mal höher bei den tags injizierten Nachtcolcemidtieren (25,0 bzw. 3,8). Auch im Fall des Epithels der Mundhöhle sind die Verhältnisse ähnlich. Dieser Befund ist Ausdruck einer *präprophasischen Hemmung* (Hemmung des Eintritts in die Mitose) *durch das Colcemid*, die jedoch nur bei den nachts gespritzten Ratten (Tagratten) zustande kommt. Falls das Colcemid nur metaphasenblockierende

Wirkung hätte, wäre anzunehmen, daß die Prophasenindices sowohl bei Tag- als auch Nachtcolcemidtieren ungefähr gleich groß wie diejenige bei den Kontrolltieren sind. Im Falle des Duodenums trifft dies mit Sicherheit nicht zu. Der Prophasenindex der Colcemidtiere ist bei Tag- und Nachttieren signifikant kleiner als bei den entsprechenden Kontrolltieren ($< 0{,}01$). Obwohl die duodenalen und adrenalen Mitosenzahlen im Sinne *A. P. Dustins* als eine Stimulation der Prophase (rascherer Ablauf der Prophase) aufgefaßt werden könnten, zeigt sich an der Schilddrüse und am oralen Epithel, daß dies nicht zutreffen kann. Eine Prophasenstimulation müßte bei den Colcemidtieren in einer erhöhten Gesamtmitosenzahl zum Ausdruck kommen. Ganz eindeutig ist dies in der Schilddrüse nicht der Fall. Die Senkung des Prophasenindex durch Colcemidverabreichung bei den Tagtieren (Schilddrüse, orales Epithel), aber nicht bei den Nachttieren ist nur mit der Annahme eines präprophasischen Colcemidhemmeffektes zu erklären. Die Mitosenhemmung tritt jedoch nur auf, wenn das Mitosegift während der Nacht (physiologische Aktivitäts- oder Stressphase der Ratte) verabreicht wird. Ob es sich hier um eine synergistische Wirkung einer Colcemid-«Cortison»-Kombination handelt und ob diese Beobachtung bei der klinischen cytostatischen Therapie Bedeutung haben könnte, muß in weiteren Untersuchungen abgeklärt werden.

Zusammenfassung

Zusammenfassend geht aus den Untersuchungen hervor:

1. Durch die Colcemidblockade kann die 24-Stunden-Mitoseperiodik dem Nachweis entgehen.
2. Bei der Bestimmung der mitotischen Aktivität allein mit der Colcemidblockade können infolge Unkenntnis der 24-Stunden-Mitoseperiodik falsche Schlußfolgerungen gezogen werden.
3. Das Colcemid zeigt unter In-vitro-Bedingungen präprophasische Hemmeigenschaften. Diese sind während des physiologischen Wachzustandes ausgeprägter als während des Schlafes.
4. Die untersuchten epithelialen Gewebe reagieren spezifisch auf das Colcemid.

Résumé

On détermina l'activité mitotique de l'épithélium buccal, des cryptes duodénales, de la glande thyroïde et du cortex surrénal chez 48 rats tués, le matin à 9.30 et le soir à 7.00 heures. 16 rats reçurent de la des-acetyl-méthyl-colchicine (Colcémide), 8 heures avant d'être sacrifiés. Les résultats sont résumés dans le tableau 1:

1. Les periodicités mitotiques de 24 heures peuvent être masquées par l'administration de colcémide. Cela peut mener à des interprétations erronées, si la colcémide est employée sans contrôles.

2. Outre le blocage des mitoses à la métaphase, la colcémide provoqua aussi une inhibition préprophasique. L'inhibition semble être plus accentuée, lorsque la colcémide est administrée pendant la période d'activité corporelle (nuit).

3. Une réaction mitotique spécifique à la colcémide a été trouvée dans les différents tissus épithéliaux.

Riassunto

I risultati delle esperienze sono i seguenti:

1. Il ciclo mitotico delle 24 ore può, mediante il blocco colcemidico, non essere più dimostrabile.

2. Qualora non si conosca il ciclo mitotico delle 24 ore è possibile trarre erronee conclusioni dalla determinazione dell'attività mitotica solo mediante blocco colcemidico.

3. Il Colcemid dimostra di possedere sotto certe condizioni, in vitro, proprietà inibitrici della preprofasi. Tali proprietà sono più evidenti durante lo stato fisiologico di veglia che nel sonno.

4. I tessuti epiteliali esaminati possiedono una reazione specifica al Colcemid.

Summary

The mitotic activity of the oral epithelium, duodenal crypts, thyroid gland and adrenal cortex were determined in 48 rats killed at 9.30 p.m. and at 7.00 a.m. 16 animals received desacetylmethylcolchicine (Colcemid) 8 hours before sacrifice. The results are summarized in Table 1:

1. 24-hour mitotic-periodicities may be masked by the administration of colcemid. This may lead to erroneous interpretations if colcemid is used without controls.

2. Besides metaphase arrest, colcemid showed preprophasic inhibition of mitosis. The inhibition seemed to be more pronounced when colcemid was injected at the period of bodily activity (11 p.m.).

3. There was a specific reaction of mitosis towards colcemid in the different epithelial structures studied.

1. *Pernice, B.:* Sicilia med. **1,** 265 (1889). – 2. *Dixon, W.:* Arnold Edit., London 1906. – 3. *Dixon, W.*, und *Malden, W.:* J. Physiol. (Lond.) **37,** 50 (1909). – 4. *Lits, F.:* C. R. Soc. Biol. (Paris) **115,** 1421 (1933). – 5. *Dustin, A. P., Havas, L.*, und *Lits, F.:* C. R. Assoc. des Anat. **32,** 170 (1937). – 6. *Eigsti, O.*, und *Dustin, P.:* Lloydia **10,** 65 (1947). – 7. *Eigsti, O.*, und *Dustin, P.:* Lloydia **12,** 185 (1949). – 8. *Eigsti, O. J.*, und *Dustin, P.* jr.:

The Iowa State College Press, Amis, Iowa (USA) 1955. – 9. *Dustin, A. P.:* Arch. Biol. (Paris) **54,** 111 (1943). – 10. *Dustin, A. P.,* und *Chodkowski, K.:* Arch. int. Méd. exp. **13,** 641 (1938). – 11. *Dustin, A. P.:* Arch. port. Sci. biol. **5,** 38 (1936). – 12. *Brunes, A.:* J. Physiol. (Lond.) **86,** 803 (1936). – 13. *Allen, E., Smith, M.,* und *Gardner, W. U.:* Amer. J. Anat. **61,** 321 (1937). – 14. *Leblond, C. P.,* und *Allen, E.:* Endocrinology **21,** 455 (1937). – 15. *Lüscher, M.:* Rev. suisse Zool. **53,** 481 (1946). – 16. *Lüscher, M.:* Helv. physiol. pharmacol. Acta **4,** 465 (1946). – 17. *Ludford, R. J.:* Arch. exp. Zellfrosch mikr. Anat. **18,** 411 (1936). – 18. *Bucher, O.:* Rev. suisse Zool. **52,** 535 (1945). – 19. *Bucher, O.:* Sang **21,** 382 (1950). – 20. *Leblond, C. P.,* und *Stevens, C. E.:* Anat. Rec. **100,** 357 (1948). – 21. *Stevens, C. E., Daoust, R.,* und *Leblond, C. P.:* J. biol. Chem. **202,** 177 (1953). – 22. *Santavy, F.,* und *Reichstein, T.:* Helv. chim. Acta **33,** 1606 (1950). – 23. *Marthaler, Th. M.:* Diss. Zürich 1956. – 24. *Schneider, R.:* Diss. Zürich 1956. – 25. *Rateitschak, K. H.:* Im Druck. – 26. *Marthaler, Th. M.:* Oral Surg., Oral Med., Oral Path. (im Druck). – 27. *Rüedi, K.:* Diss. Zürich (in Vorbereitung). – 28. *Mühlemann, H. R., Marthaler, Th. M.,* und *Rateitschak, K. H.:* Acta anat. (Basel) (im Druck). – 29. *Hunt, Th. E.:* Anat. Rec. **90,** 133 (1944). – 30. *Fleischmann, W.,* und *Breckler, I. A.:* Endocrinology **41,** 266 (1947). – 31. *Schär, B., Loustalot, P., Gross, F.:* Klin. Wschr. **32,** 49 (1954).