

men genügt, um sich einen erheblichen Teil dieser Disziplin anzueignen. Menschlich kann CARATHÉODORY auch deswegen als glücklich gepriesen werden, weil es ihm vom Schicksal gegönnt war, an dem Gebäude seiner unvergänglichen Schöpfungen selbst den Schlüßstein setzen zu können.

Ein letztes geistiges Denkmal dieses großen Mathematikers, für den das Leben ein ununterbrochenes Forschen nach der Wahrheit war.

A. DINGHAS

Urgeschichte der Schweiz

Von OTTO TSCHUMI

I. Band, 751 Seiten mit 282 Abbildungen, 11 Kunstdruckbildern, 2 Karten und 2 Tabellen
(Verlag Huber & Co., Frauenfeld 1949) (Fr. 64.—)

Die Urgeschichte ist durch ihr dem Boden entnommenes Dokumentenmaterial mit den Naturwissenschaften vielfältig verbunden. Eine methodologische Untersuchung würde den Umfang naturwissenschaftlicher Begegnungsbildung und Denkart in der Urgeschichte – zum Beispiel in der Benutzung der Tschulokschnen Kategorien des Systems der Biologie – erweisen, speziell in der Erforschung und Darstellung der älteren Perioden, denen die historische Persönlichkeit und ihre Tat (als ein Hauptanliegen «echter» Geschichtsschreibung) fehlt.

Es war von jeher das besondere Bestreben von O. TSCHUMI, die Zusammenarbeit von Urgeschichte und Naturwissenschaften zu organisieren und beidseitig fruchtbar zu gestalten. Der 1. Band des großangelegten Werks will daher «eine naturwissenschaftlich unterbaute Urgeschichte der Schweiz» sein, sind doch von 727 Seiten Text deren 406 den naturwissenschaftlichen «Hilfdisziplinen» zugewiesen; selbst petrographische Methoden (an Steinwerkzeugen, Th. HÜGI) und chemische Bodenuntersuchungen (W. RYTZ jun.) kommen zur Geltung.

Kurz, aber präzis und ausreichend erörtert H. BÄCHLER die geologischen Grundlagen urgeschichtlicher Zeitrechnung. Aus den Vegetationsverhältnissen der prähistorischen Perioden entwickelt W. RYTZ in ausführlicher Darstellung die drei Hauptthemen urgeschichtlicher Botanik: die Methodik und bisherigen Ergebnisse

der pollenanalytischen Forschung und Chronologie, die wirtschaftliche Benutzung der Pflanzenwelt und die immer noch so problemreiche Frage der Entstehung und Herkunft der Kulturpflanzen. Im Abschnitt «Tierwelt» bauen K. HESCHELER¹ und E. KUHN im Charakter einer besondern Monographie aus dem großen zoologischen Fundmaterial, entsprechend den vorherrschenden Knochenresten, im wesentlichen eine historische Säugetierzoologie der Schweiz seit dem jüngern Tertiär auf. Im paläontologischen Entwicklungsgang, sehr instruktiv illustriert und reich dokumentiert durch die vielen allseitig diskutierten Grabungsberichte, kommt die große urgeschichtliche Wandlung von der gejagten Wildfauna zur Dominanz der gezüchteten Haustierwelt eindrücklich zur Geltung. Als «Anthropologie der Steinzeit der Schweiz» schildert O. SCHLAGINHAUFEN mit aller Präzision moderner anthropologischer Meßkunst die aus dem nicht reichen, oft (Gesichtsteile!) fragmentären Schädel- und Skelettmaterial erkennbare Körperlichkeit des schweizerischen «Urmenschen», in vorsichtiger Zurückhaltung die heute möglichen Schlüsse über Typologie und Herkunft skizzierend.

Im großen Hauptabschnitt «Die steinzeitlichen Epochen» gibt O. TSCHUMI (mit Beiträgen von H. BÄCHLER und J. POKORNÝ) eine zusammenfassende, gut bebilderte Darstellung der vielgestaltigen Fundstellen und materiellen Kulturgüter der von ihm unterschiedenen vier Steinzeiten. Wichtige neue Forschungsergebnisse der letzten Jahrzehnte, verfeinerte stratigraphische Untersuchungsmethoden vermögen ein viel reicheres Bild der paläolithischen und besonders neolithischen Zeitalter zu geben, während die etwa 2000jährige Übergangszeit des Mesolithikums erst allmählich aus schweizerischem Material sich erhellt und zu weiterem sorgfältig-kritischem Suchen verpflichtet. Vorsichtig wird auch die psychologische Deutung, die Erlebnisweise des Frühmenschen, aus entsprechendem Kulturgut entwickelt, bis zur Diskussion der gerade im Paläolithikum bewunderten Höhlenkunst und der Uranfänge religiösen Lebens.

Das in mancher Beziehung «Grundlegende» Handbuch enthält rund 300 fast durchwegs vorzügliche Illustrationen und umfangreiche Literaturverzeichnisse; es wird auch dem interessierten Naturwissenschaftler unentbehrlich sein.

W. KÜENZI

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

STUDIORUM PROGRESSUS

Die Ursachen der tierischen Regeneration

Von MARTIN LÜSCHER¹, Basel

Die Entdeckung der Regeneration des Süßwasserpolypen *Hydra* durch A. TREMBLEY im Jahre 1741² hat in der damaligen Zeit sehr großes Aufsehen erregt und in den kommenden Jahren zu einer intensiven Bear-

beitung des Regenerationsproblems bei den verschiedensten Tieren geführt. Schon nach kurzer Zeit hatte man festgestellt, daß die verschiedensten Tiere, wie Würmer, Schnecken, Krebse, Molche und Kaulquappen, Regenerationsfähigkeit besitzen, daß aber diese Fähigkeit keineswegs allen Tieren zukommt und daß oft nahe verwandte Formen sehr verschiedene Regenerationsfähigkeit haben. Schon aus dieser Feststellung ergibt sich die Frage, ob nicht prinzipiell alle Tiere Regenerationsfähigkeit besitzen und ob sie nicht in vielen Fällen durch andere Mechanismen verdeckt ist. Diese Frage steht in der neuesten Zeit wieder im Vordergrund des Interesses, nachdem es gelungen ist, adulte Frösche, die normalerweise nicht regenerationsfähig sind, zur Beinregeneration zu veranlassen. Dieses Ergebnis läßt die Hoffnung aufkommen, daß es uns auch gelingen wird,

¹ Zoologische Anstalt der Universität Basel.

² TREMBLEYS Entdeckung wurde 1741 an RÉAUMUR mitgeteilt, der sie bereits 1742 nachprüfte. Erst 1744 erfolgte die Publikation in *Mémoire pour servir à l'histoire d'une gendre de polypes* (Paris).

die Regenerationsfähigkeit bei andern Tieren zu erwecken, was allerdings nur dann Aussicht auf Erfolg hat, wenn wir einmal das Wesen der Regeneration erkannt haben, das heißt, wenn wir wissen, warum ein Tier regeneriert bzw. warum ein anderes Tier nicht regenerieren kann.

Jeder Regenerationsvorgang ist durch drei aufeinanderfolgende Phasen charakterisiert: die Blastembildungs-, die Wachstums- und die Differenzierungsphase. Die Blastembildung erfolgt nach vollzogener Wundheilung und besteht in einer Ansammlung von morphologisch undifferenzierten Zellen unter dem Wundepithel. Bei den Süßwasserpolypen und Planarien entsteht das Blastem durch Zuwanderung von undifferenzierten, gewissermaßen embryonal gebliebenen Ersatzzellen (Regenerationszellen oder Neoblasten). Bei den Amphibien werden die lokalen Gewebe in der Amputationszone entdifferenziert, wobei sich am Aufbau des Blastems auch wenig differenzierte Bindegewebzellen beteiligen. Auf die Blastembildung folgt die Wachstumsphase, in der sich die Zellen des Blastems lebhaft teilen, was ein rasches Auswachsen des Regenerates zur Folge hat. Die Wachstumsphase wird abgelöst durch die Differenzierungsphase, in der sich die undifferenzierten Zellelemente zu den verschiedenen Gewebezellen umbilden, wobei meist ihre Teilungsfähigkeit verlorengeht.

Wachstum und Differenzierung verlaufen bei jedem Entwicklungsvergängen prinzipiell gleich. Die Blastembildung aber ist charakteristisch für die Regeneration, und mit der Fähigkeit zur Blastembildung besitzt ein Tier auch Regenerationsfähigkeit.

Fragen wir nun nach den Ursachen der Blastembildung und Regeneration, so sind vor allem diejenigen Methoden interessant, durch die die Regeneration experimentell gehemmt oder gefördert werden kann. Dabei ist es besonders wichtig, zu erfahren, welche Prozesse im Regenerationsgeschehen durch die einzelnen Methoden beeinflußt werden.

Die experimentelle Hemmung oder Verhinderung der Regeneration

Durch verschiedenartige Eingriffe kann die Regeneration gehemmt oder völlig verhindert werden.

1. Durch Resektion der Nerven kann die Beinregeneration bei Molchen und Salamandern völlig verhindert werden¹. Beim adulten Molch *Triturus* kann die Beinregeneration nur dann zustande kommen, wenn pro Flächeneinheit des Amputationsquerschnitts eine bestimmte, konstante, minimale Anzahl von Nervenfasern vorhanden ist, gleichgültig, ob es sich um motorische, sensible oder sympathische Fasern handelt². Diese Feststellung scheint darauf hinzuweisen, daß der Einfluß des Nervensystems auf die Regeneration nicht ein spezifischer, sondern ein rein trophischer ist.

In der amputierten nervenlosen Extremität junger Salamanderlarven tritt die Entdifferenzierung der Stumpfgewebe normal ein, doch wird sie nicht abgebremst und geht unaufhaltsam weiter. Dadurch kann keine Blastembildung zustande kommen. Wird dagegen im gleichen Fall erst nach der Blastembildung denerviert, so wird die Regeneration nicht aufgehalten. Hier liegt also die Rolle des Nervensystems darin, daß es die Entdifferenzierung abbremst und das Wachstum einleitet³.

¹ G. WOLFF, Festschr. RICHARD HERTWIG, Jena 3, 67 (1910). – O. SCHOTTÉ, Rev. suisse Zool. 33, 1 (1926).

² M. SINGER, J. exper. Zool. 101, 299 (1946); 104, 223, 251 (1947).

³ O. SCHOTTÉ und E. G. BUTLER, J. exper. Zool. 87, 279 (1941); 97, 95 (1944). – E. G. BUTLER und O. E. SCHOTTÉ, J. exper. Zool. 112, 361 (1949).

Beim adulten Molch liegen andere Verhältnisse vor, indem die Entdifferenzierung im nervenlosen Beinrest unterbleibt. Unter dem Einfluß von Kochsalzlösung kann sie jedoch auch im nervenlosen Bein hervorgerufen werden, doch erfolgt dann ohne vorheriges Wachstum sehr rasch wieder Differenzierung. Die Rolle des Nervensystems scheint in diesem Falle darin zu liegen, daß das Gleichgewicht zwischen Wachstum und Differenzierung zugunsten des Wachstums verschoben wird¹. Sehr merkwürdig ist die Tatsache, daß transplantierte Beine auch ohne Beteiligung des Nervensystems zu regenerieren vermögen², daß also die Transplantation den gleichen Effekt haben kann wie normalerweise das Nervensystem. Im transplantierten Bein erfolgt eine sehr weitgehende Entdifferenzierung³, und damit wird wohl das Eintreten des Wachstums vor Beginn der Neudifferenzierung begünstigt.

Da für das Zustandekommen der Regeneration nur die Quantität, nicht aber die Qualität der Nervenfasern maßgebend ist, da die Wirkung des Nervensystems durch andere Mechanismen ersetzt werden kann, und da schließlich das Nervensystem für die Schwanzregeneration bei Anuren und für viele andere Regenerationsvorgänge ohne Bedeutung ist, darf man eine rein trophische Wirkung auf die Einleitung der Wachstumsphase, nicht aber eine regenerationsspezifische Wirkung des Nervensystems annehmen.

2. Durch Hypophysektomie werden adulte Molche regenerationsunfähig⁴. Bei Molchlarven hat jedoch die gleiche Operation keinen Einfluß auf die Regeneration. Auch die Hypophyse scheint demnach eine trophische Wirkung zu besitzen, doch ist der Wirkungsmechanismus im einzelnen noch nicht geklärt. Thyreoidektomie hat keinen Einfluß auf die Regeneration von Molchlarven⁴. Die Bedeutung anderer innersekretorischer Organe wurde nicht untersucht.

3. Durch Röntgenstrahlung kann die Regeneration bei den verschiedensten Tieren unterdrückt werden⁵. Die Wirkung der Röntgenstrahlen ist bei Amphibien irreversibel; eine bestrahlte Extremität bleibt dauernd regenerationsunfähig. Dabei ist die Wirkung streng lokal. Wird beispielsweise eine Extremität nur am Ellbogen gelenk bestrahlt, so unterbleibt die Regeneration, wenn innerhalb der bestrahlten Zone amputiert wird, dagegen wird normal regeneriert, wenn die Amputation ober- oder unterhalb dieser Zone durchgeführt wird. Die Entdifferenzierung und Blastembildung scheint durch die Röntgenstrahlung nicht beeinflußt zu werden. Sobald aber das Wachstum einsetzen sollte, erfolgt eine Degeneration des Regenerationsstumpfes. Die Wirkung der Röntgenstrahlen beruht wohl auf einer Herabsetzung des Zellteilungsvermögens und betrifft somit nur die Wachstumsphase in der Regeneration.

4. Durch Behandlung mit Colchicin oder andern Zellteilungsgiften läßt sich die Regeneration bei Amphibien hemmen oder vollständig unterdrücken⁶. Wie bei Röntgenbestrahlung wird auch bei Colchicinbehandlung nur die Wachstumsphase beeinflußt. Die Blastembildung erfolgt normal. Während der Wachstumsphase aber

¹ M. P. OLIVER und S. M. ROSE, Anat. Rec. 96, 28 (1946). – S. M. ROSE, Ann. New York Acad. Sci. 49, 818 (1948).

² L. W. POLEJAIW, C. r. Dokl. Acad. Sci. U.R.S.S. 25, 543 (1939). – G. SCHNEIDER, Zool. Jb. Abt. allg. Zool. Physiol. 60, 73 (1940).

³ L. W. POLEJAIW und G. I. GINZBURG, C. r. Dokl. Acad. Sci. U.R.S.S. 23, 733 (1939).

⁴ O. SCHOTTÉ, C. r. Soc. Biol. Paris 94, 1177 (1926).

⁵ V. V. BRUNST, Quart. Rev. Biol. 25, 1 (1950). – F. DUBOIS, Bull. biol. France Belgique 83, 213 (1949). – W. O. PUCKETT, Biol. Bull. 70, 392 (1936).

⁶ M. LÜSCHER, Helv. physiol. acta 4, 465 (1946).

werden die meisten Mitosen blockiert, und die betroffenen Zellen gehen zugrunde. Die Wirkung des Colchicins ist nur von kurzer Dauer: 4 bis 5 Tage nach einer Kurzbehandlung von 20 min in einer Colchicinlösung 1:2000 ist eine *Xenopus*-larve wieder regenerationsfähig, doch erfolgt jetzt eine Regeneration nur dann, wenn erneut amputiert wird, das heißt, wenn dem Tier erneut eine Wunde beigebracht wird. Für die Auslösung der Regenerationsprozesse ist also nicht das Fehlen des Organs maßgebend, sondern das Vorhandensein einer Wunde.

5. Durch *Überdecken der frischen Amputationswunde mit Epidermis* kann die Regeneration ebenfalls verhindert werden¹. Wird die gleiche Operation einen Tag nach der Amputation durchgeführt, so kann die Regeneration nicht mehr aufgehalten werden. Auch dieser Versuch weist auf die Bedeutung der Wunde für die Auslösung der Regeneration hin. Wenn die Wundheilung verfrüht erfolgt, so unterbleibt die Regeneration. Wir haben dann die gleiche Situation vor uns wie nach Colchicinbehandlung nach dem Aufhören der Colchicinwirkung. Das Tier ist an sich regenerationsfähig, doch ist trotz dem Fehlen des Organs der Stimulus, der die Regenerationsprozesse einleitet, nicht vorhanden. Dieser Stimulus geht offenbar von der offenen Wunde aus.

6. Durch *atmungshemmende Stoffe*, wie KCN, wird die Regeneration bei Planarien gehemmt². Dies beruht wahrscheinlich auf einer Hemmung des Zellwachstums und der Zellteilung und betrifft somit die Wachstumsphase, während der die Gewebeatmung normalerweise stark erhöht ist.

Die experimentelle Förderung der Regeneration

Eine experimentelle Beschleunigung der Regeneration konnte bisher nur in wenigen Fällen erzielt werden.

1. Durch *Embryonalextrakt* wird die Regeneration beschleunigt³. Dies ist wohl auf eine Stimulierung des Zellwachstums und der Zellteilungen zurückzuführen, und seitdem wir wissen, daß der in Gewebekulturen wirksame Bestandteil des Embryonalextraktes Ribonukleinsäure⁴ und das Regenerationsblastem auch normalerweise sehr reich an Ribonukleinsäure ist⁵, dürfen wir wohl vermuten, daß dieser Stoff auch im normalen Regenerationsgeschehen die Mitosephase einleitet und unterhält, mindestens stimuliert, um so mehr als bei Hungertieren, die nur langsam regenerieren, der Gehalt an Ribonukleinsäure im Zytoplasma stark herabgesetzt ist.

2. Durch *Methylenblau und andere Oxydationsmittel*, die wohl atmungsfördernd sind, wird die Regeneration bei Planarien beschleunigt⁶. Auch diese Wirkung dürfte die Wachstumsphase betreffen, jedoch nicht regenerationspezifisch sein.

3. Durch *Reamputation* 2 bis 4 Tage nach der ersten Amputation kann die Schwanzregeneration bei *Xenopus*-larven erheblich beschleunigt werden⁷. Die Reamputation erfolgt hier in dem Zeitpunkt, in dem die Blastembildung beendet ist und die Wachstumsphase beginnt, also in einer Zeit, in der ein wachstumstimulierender Faktor wirksam sein muß. Nach der erneuten Amputation

bleibt dieser Faktor anscheinend latent im Gewebe erhalten, bis das neue Regenerat wachstumsbereit ist, denn die Beschleunigung der Regeneration macht sich erst am dritten Tag nach der Reamputation bemerkbar.

Die Auslösung der Regeneration bei normalerweise nicht regenerierenden Tieren

Wohl das wichtigste Ergebnis der modernen Regenerationsforschung liegt darin, daß es verschiedenen Autoren in Rußland und in den USA. gelungen ist, Tiere, die normalerweise nicht mehr regenerationsfähig sind, nämlich adulte Froschlurche (Anuren), zur Beinregeneration zu veranlassen. Bei den Anuren geht die Fähigkeit zur Beinregeneration während der Metamorphose verloren. Dieser Verlust der Regenerationsfähigkeit beruht nicht auf einer Veränderung des inneren Milieus, sondern auf Veränderungen, die das Organ selbst betreffen¹. Eine Krötenextremität, in die Bein gegeng einer Salamanderlarve transplantiert, verliert ihre Regenerationsfähigkeit während der Metamorphose derselben, doch behält eine Salamanderextremität auch an der adulten Kröte ihre Regenerationsfähigkeit bei.

Nun ist es gelungen, experimentell adulte Frösche zur Beinregeneration zu veranlassen. Die Methoden sind mechanische, die vor allem eine Traumatisierung des Wundgewebes zur Folge haben², sowie die Behandlung mit chemischen Agenzien³. Die Beinregeneration kann veranlaßt werden durch Entfernung der Haut des Regenerationsstumpfes⁴, durch starke Verletzung des Gewebes des Regenerationsstumpfes (Traumatisierung)⁵, durch Transplantation und darauffolgende Amputation⁶, durch fortgesetzt periodisch seit der Larvenperiode immer wieder durchgeführte Amputation der gleichen Extremität⁵ und schließlich mit bestem Erfolg durch Anlegen einer Ligatur am Oberarm und Amputation distal derselben nach Eintreten der ersten nekrotischen Veränderungen⁶. Diese Methoden bewirken alle eine starke Traumatisierung und eine starke Entdifferenzierung der Gewebe der Wundzone. Sie bewirken dadurch alle auch ein längeres Offenbleiben der Wunde, wodurch wiederum die Entdifferenzierung gefördert werden dürfte. Interessant sind auch die chemischen Methoden der Auslösung der Regeneration bei Fröschen. Besonders Glukose⁵ und Kochsalzlösung³ haben einen stimulierenden Effekt, aber auch Jodlösung und Salpetersäure vermögen die Regeneration auszulösen⁵. Alle diese Behandlungen haben dieselben histologischen Veränderungen der Stumpfgewebe zur Folge: Entzündung und teilweise Nekrose und starke Entdifferenzierung. Auch hier bleibt die Wunde länger offen, während sie normalerweise bei adulten Fröschen besonders rasch verheilt. Im Grunde haben alle hier erwähnten regenerationsstimulierenden Methoden dieselben Folgen: Entdifferenzierung und Verhinderung einer raschen Wundheilung, wobei diese beiden Folgen wohl voneinander abhängen. Durch langes Offenbleiben der Wunde wird die Entdifferenzierung ermöglicht, und durch eine provozierte Entdifferenzierung wird die Wundheilung verzögert. Da aber die Entfernung der Haut des Regenerationsstumpfes

¹ E. GUYÉNOT, Rev. suisse Zool. 34, 1 (1927).

² L. W. POLEZHAYEV, C. r. Dokl. Acad. Sci. U.R.S.S. 1, 673 (1935); 48, 216 (1945); 54, 281 (1946); Biol. Rev. 21, 141 (1946).

³ L. W. POLEZHAYEV, C. r. Dokl. Acad. Sci. U.R.S.S. 1, 673 (1935); 48, 216 (1945); 54, 281 (1946); Biol. Rev. 21, 141 (1946).

⁴ S. M. ROSE, J. exper. Zool. 95, 149 (1944); J. Morph. 77, 119 (1945).

⁵ S. M. ROSE, J. exper. Zool. 95, 149 (1944); J. Morph. 77, 119 (1945).

⁶ L. W. POLEZHAYEV, C. r. Dokl. Acad. Sci. U.R.S.S. 1, 673 (1935); 48, 216 (1945); 54, 281 (1946); Biol. Rev. 21, 141 (1946).

¹ E. GODLEWSKI, Roux' Arch. 114, 108 (1928).

² O. RULON, Physiol. Zool. 11, 202 (1938). — S. WOLSKY, Allat. Kölem. 38, 9 (1941).

³ B. D. MOROSOW, Roux' Arch. 133, 310 (1935).

⁴ A. FISCHER, *The Biology of Tissue Cells* (Cambridge, New York und Copenhagen 1946).

⁵ H. CLÉMENT-NOËL, Ann. Soc. Roy. Zool. Belg. 75, 25 (1944).

⁶ O. RULON, Physiol. Zool. 11, 202 (1938).

⁷ M. LÜSCHER, Helv. physiol. acta 4, 465 (1946).

fes und damit primär eine Verzögerung der Wundheilung genügt, um die Regeneration auszulösen, ist es nahe liegend, anzunehmen, daß die Regeneration des adulten Anurenbeins normalerweise durch eine zu rasch erfolgende Wundheilung verunmöglicht wird, gerade so, wie die Regeneration des Axolotlenschwanzes experimentell dadurch unterdrückt werden kann, daß die frische Wunde mit Epidermis überdeckt und damit eine verfrühte Wundheilung herbeigeführt wird. Die Versuche zeigen einerseits, daß ein regenerationsunfähiges Tier auch Regenerationsfähigkeit besitzen kann, und andererseits, weshalb diese Regenerationsfähigkeit normalerweise verdeckt ist, und damit weisen sie wiederum auf die Bedeutung der offenen Wunde für die Auslösung der Blastembildung bzw. der ersten Regenerationsprozesse hin.

Die Ursachen der Blastembildung

Aus den geschilderten Versuchen ergibt sich, daß die ersten Regenerationsprozesse, die Entdifferenzierung und die Ansammlung undifferenzierter Zellen in Form eines Blastems, durch Einflüsse, die von der offenen Wunde ausgehen, eingeleitet werden. Dies gilt nicht nur für Amphibien, sondern auch für Planarien und Insekten, bei denen das Blastem durch Zuwanderung undifferenzierter bzw. wenig differenzierter Zellen gebildet wird. Bei Planarien kann die Wanderung der Regenerationszellen oder Neoblasten nur durch eine offene Wunde ausgelöst werden¹. Bei den Insekten wird das Blastem aus den umliegenden Hypodermiszellen aufgebaut. Bei ihnen wird die Zuwanderung oder Zusammenscharung der Hypodermiszellen ebenfalls durch die offene Wunde bewirkt². Wird ein Teil der Hypodermis durch Brennung abgetötet, so hat dies keine Zuwanderung von Hypodermiszellen zur Folge. Nur die mechanische Verletzung hat diesen Effekt.

Die Frage, in welcher Weise die offene Wunde die Blastembildung einleiten kann, kann heute noch nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Es kann sich nicht um eine Wirkung über das Nervensystem handeln, da sehr viele Tiere ohne das Vorhandensein von Nerven in der Amputationszone zu regenerieren vermögen. Da es sich meist um Wassertiere handelt, hat man an eine Konzentrationsänderung des inneren Milieus, das heißt an eine osmotische Wirkungsweise, gedacht. Die Körperfüssigkeit wird durch die direkte Verbindung mit dem Umgebungswasser verdünnt, und in Zusammenhang damit quellen die Zellen der Wundgegend. Diese Wirkungen der offenen Wunde können aber kaum für die Auslösung der Blastembildung verantwortlich sein, denn das Baden der Wunde in Kochsalzlösung, womit ein gegenteiliger Effekt, nämlich eine Erhöhung des osmotischen Druckes und eine Entquellung der Zellen erzielt wird, vermag ja gerade bei adulten Anuren, die nicht mehr regenerationsfähig sind, die Regeneration auszulösen. Bei Planarien konnte durch Injektion von Wasser, wodurch die gleichen osmotischen Wirkungen wie durch die Wunde erzielt werden, keine Auslösung der Wanderung der Neoblasten erreicht werden³. Diese Ergebnisse sprechen deutlich gegen eine osmotische Wirkungsweise des Auslösefaktors, ungeachtet dessen, daß eine solche Wirkungsweise bei Landtieren, wie Insekten, gar nicht in Frage kommt.

Es ist deshalb naheliegend, an stoffliche Wirkungen zu denken, die von der Wunde ausgehen, an Stoffe, die beim Zerfall, bei der Autolyse der Zellen in der offenen

Wunde entstehen. Diese Stoffe wären dann als Wund- oder Nekrohormone zu betrachten, die die Entdifferenzierung der Zellen der Wundgegend bzw. die Zuwanderung von Zellen anregen könnten. Wir werden uns nun fragen, welche bei der Autolyse von Gewebezellen entstehenden Stoffe für die Auslösung der Regenerationsprozesse verantwortlich sein können. Die Versuche, solche Stoffe auf die an der Regeneration beteiligten Gewebe einwirken zu lassen, ohne in diesen selbst eine Autolyse hervorzurufen, scheitern meist an technischen Schwierigkeiten. Es ist jedoch bei der Wanze *Rhodnius* gelungen, Stoffe durch eine feine Öffnung in der Kutikula auf die Hypodermis einwirken zu lassen. Dabei war diese Öffnung so klein, daß sie an sich keine Aktivierung der Hypodermis verursachte¹. Eine Aktivierung zeigte sich in der Zuwanderung von Hypodermiszellen. Quetschsaft verschiedener Gewebe ergab eine Aktivierung, jedoch nur sehr schwache Wirkung, wenn er vorher gekocht wurde. Proteine zeigten eine relativ schwache Wirkung, dagegen waren verdaute Proteine, wie Witteres Pepton und BDH.-Pepton, sehr aktiv. Unter den Aminosäuren war nur Zystein wirksam. In diesem Falle kann die Wirksamkeit vielleicht den autolysefördernden Sulfhydrylgruppen zugeschrieben werden. Autolysefördernd dürfte auch Trypsin gewirkt haben, das sich in ungekochtem Zustand ebenfalls als aktiv erwies. Für die Aktivierung der Hypodermis, das heißt für die Auslösung der Zuwanderung von Hypodermiszellen, sind also bei *Rhodnius* gewisse Autolyseprodukte, vor allem peptontartige Stoffe, verantwortlich.

Über die Wirkung derartiger Substanzen auf die Regeneration der Amphibien liegen nur sehr wenige Untersuchungen vor. Aminosäuren haben keine beachtenswerte Wirkung, dagegen haben Witteres Pepton und Fibrin einen günstigen Einfluß auf die Blastembildung². Stoffe der gleichen Art könnten also auch bei Wirbeltieren für die Blastembildung verantwortlich sein, doch ist anscheinend der entscheidende Versuch, die Regeneration des adulten Anurenbeins durch derartige Stoffe anzuregen, nicht durchgeführt worden.

Die Einleitung des Regenerationswachstums und ihre Ursachen

Der zweite wichtige Regenerationsprozeß, der auf die Blastembildung folgt, ist die Auslösung des Wachstums durch die Auslösung von Mitosen. Mit Hilfe des Colchicins läßt sich die Mitosebereitschaft der Zellen ermitteln³. Im Schwanz der *Xenopuslarve* sind normalerweise sehr viele Zellen mitosebereit. Diese Zellen treten aber bei der Regeneration erst 3 bis 5 Tage nach der Amputation in Mitose ein⁴. Um diese Zeit ist also im Gewebe ein Faktor vorhanden, der die Mitosen auszulösen vermag. Dieser Faktor ist vermutlich chemischer Natur. Dafür sprechen die Reamputationsversuche, bei denen infolge stärkerer Mitosetätigkeit die Regeneration rascher verläuft, was kaum anders erklärt werden kann als durch die Annahme einer Ansammlung eines mitosewirksamen Stoffes. Für die chemische Natur dieses Faktors spricht ferner der Umstand, daß seine Wirkungsweise durch einen chemischen Stoff, das Kolchizin, das mitosebereite Zellen zur Mitose anregt³, nachgeahmt werden kann. Da das Zytoplasma im Regenerationsblastem sehr reich an Ribo-

¹ V. B. WIGGLESWORTH, J. exper. Biol. 14, 364 (1937).

² M. LECAMP, C. r. Acad. Sci. Paris 214, 330 (1942); 224, 363 (1947).

³ A. P. DUSTIN, C. r. Ass. anat. Bâle 33, 205 (1938). – M. LÜSCHER, Rev. suisse Zool. 53, 481 (1946).

⁴ M. LÜSCHER, Rev. suisse Zool. 53, 683 (1946).

nukleinsäure ist¹, die ja bekanntlich beim Eiweißaufbau eine wichtige Rolle spielt², ist es naheliegend, anzunehmen, daß dieser Stoff der verantwortliche Faktor ist, der entweder in den Regenerationszellen selbst gebildet wird oder als Autolyseprodukt von degenerierenden Zellen entsteht. Die Ribonukleinsäure ist ja auch der zellteilungswirksame Faktor des Embryonalextraktes³, durch den auch die Regeneration beschleunigt werden kann. Die wachstums- und regenerationshemmende Wirkung der Röntgenstrahlen scheint auf einer Hemmung des Nukleinsäurestoffwechsels zu beruhen⁴, und die antimitotische Wirkung des Östradiols kann durch Zusatz von Ribonukleinsäure weitgehend aufgehoben werden⁵. Alle diese Ergebnisse sprechen für die große Bedeutung, die der Ribonukleinsäure im Zellteilungsge- schehen zukommt. Sicher spielt sie deshalb eine wichtige Rolle beim Regenerationswachstum. Ob nun die Ribonukleinsäure selbst die vermutete Wirkung der Auslösung der Wachstumsphase besitzt, ist noch nicht sichergestellt. Als Auslösefaktoren könnten auch andere Stoffe in Frage kommen, vielleicht solche, die die Synthese von Ribonukleinsäure begünstigen.

Wir haben gesehen, daß beim adulten Molch das Nervensystem eine trophische Wirkung auf die Auslösung des Regenerationswachstums hat, das ohne Vorhandensein von Nerven nicht eintritt, daß aber transplantierte, nervenlose Extremitäten regenerieren können. In der transplantierten Extremität geht eine sehr weitgehende Entdifferenzierung vor sich. Dies läßt vermuten, daß bei der Entdifferenzierung ein wachstumsanregender Stoff produziert wird, vielleicht Ribonukleinsäure. Die Versuche scheinen aber auch darauf hinzuweisen, daß die Wirkung des Nervensystems stofflich ist, das heißt, daß die Aktionssubstanzen der Nervenfasern (von denen ja ein quantitatives Minimum benötigt wird) entweder selbst als wachstumsauslösende Faktoren wirken oder daß sie die Synthese eines solchen begünstigen.

Schlußbemerkungen

Wenn auch die Ursachen der tierischen Regeneration noch keineswegs vollständig erkannt sind, so besitzen wir heute doch Anhaltspunkte, die uns eine Vorstellung der kausalen Zusammenhänge geben können. Wir sind zum Schluß gekommen, daß es vor allem chemische Faktoren sind, die für die Auslösung und Weiterführung der Regeneration verantwortlich sein müssen, und zwar sind mindestens zwei verschiedene Faktoren maßgebend, von denen der eine die Auslösung der Blastembildung, der andere das Einsetzen des Wachstums bewirkt. Über die Natur dieser chemischen Auslösefaktoren können wir trotz manchen Anhaltspunkten erst Vermutungen aussprechen.

Nachdem wir die Bedeutung der offenen Wunde und der Autolyseprodukte kennen und Methoden gefunden haben, die es gestatten, bei regenerationsunfähigen Anurenbeinen eine Regeneration hervorzurufen, können wir auch verstehen, weshalb nicht alle Tiere regenerationsfähig sind. Es ist möglich, daß die Regenerationsfähigkeit prinzipiell allen Tieren zukommt, daß die Regeneration aber vielfach durch andere Mechanismen

verunmöglich wird, wie bei adulten Anuren durch die Eigenschaften der Epidermis, die für einen allzu raschen Wundverschluß verantwortlich ist.

Man darf deshalb mit einem gewissen Recht der Hoffnung Ausdruck geben, daß es einmal gelingen möge, auch bei höheren Wirbeltieren Regenerationserscheinungen zu provozieren. Dies wird aber erst dann möglich sein, wenn die biologisch-chemische Forschung einmal die verantwortlichen Faktoren der Regeneration, über die wir hier nur Vermutungen ausgesprochen haben, genau erkannt und ihren Wirkungsmechanismus analysiert haben wird. Ist dies einmal erreicht, so wird die Regenerationsforschung nicht mehr wie heute vorwiegend Mittel zum Zweck der Erforschung der Wachstums- und Differenzierungsprobleme sein, sondern als Selbstzweck praktische Bedeutung erlangen.

Summary

The specific regeneration processes, the formation of a blastema and the regenerative growth may be influenced experimentally by different methods. After a review of the experimental data the conclusion is drawn that both processes depend on chemical substances which are produced in autolysed cells of the wound. It seems that the formation of the regeneration blastema is brought about by protein derivatives such as polypeptides, while growth is initiated by ribonucleic acid or by substances which stimulate the synthesis of ribonucleic acid.

Congressus

International Conference on Beta and Gamma Radioactivity

Amsterdam 1st—6th September 1952

The Netherlands Physical Society, under the auspices of the International Union of Pure and Applied Physics and supported by the UNESCO, organizes this International Conference.

Introductory lectures will be held on the following subjects: beta disintegration, allowed and forbidden transitions, k -capture; gamma transitions and internal conversion; systematics of beta and gamma decay and shell-model; angular and polarization-correlations; critical discussion of instruments for beta and gamma spectroscopy; energy calibration; measurements on nuclear recoil and detection of the neutrino.

Speakers amongst others will be: Prof. S. R. DE GROOT (Utrecht); Prof. M. DEUTSCH (M.I.T.); Prof. O. KOFOED-HANSEN (Copenhagen); Prof. K. SIEGBAHN (Stockholm); Prof. V. F. WEISSKOPF (M.I.T.); R. BOUCHEZ (Paris); J. H. D. JENSEN (Heidelberg).

Short communications of about 15 minutes may be made at the main sessions and at the sectional meetings.

Secretary: Prof. J. DE BOER, Bunsenstraat 98, Amsterdam-O (The Netherlands).

¹ H. CLÉMENT-NOËL, Ann. Soc. Roy. Zool. Belgique 75, 25 (1944).

² T. CASPERSSON, Sympos. Soc. exper. Biol. I, 127 (1947).

³ A. FISCHER, *The Biology of Tissue Cells* (Cambridge, New York and Copenhagen 1946).

⁴ V. V. BRUNST, Quart. Rev. Biol. 25, 1 (1950).

⁵ G. TÖNDURY, mitgeteilt in einem Vortrag vor der Naturforschenden Gesellschaft Basel, 1950.