

Section de Biologie Médicale

Autor(en): **[s.n.]**

Objekttyp: **AssociationNews**

Zeitschrift: **Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden
Gesellschaft = Actes de la Société Helvétique des Sciences
Naturelles = Atti della Società Elvetica di Scienze Naturali**

Band (Jahr): **122 (1942)**

PDF erstellt am: **08.05.2024**

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

12. Section de Biologie Médicale

Séance de la Société Suisse de Biologie Médicale

Dimanche, 30 août 1942

Président : Prof. Dr E. LUDWIG (Bâle)

Secrétaire : Prof. Dr A. VANNOTTI (Lausanne)

Diskussionsthema :

Die Steuerung von Kreislauf und Atmung und ihr Versagen.

1. EUGEN LUDWIG (Basel). — *Kurze Mitteilung über neuere Forschungen auf dem Gebiete der Gefässanatomie.* — Erscheint in extenso in der Schweiz. Medizin. Wochenschrift.

2. ALFRED FLEISCH (Lausanne). — *Die Regulierung des Kreislaufes und sein Versagen.* — Erscheint in extenso in der Schweiz. Medizin. Wochenschrift.

3. OSCAR A. M. WYSS (Genève). — *Les défauts du contrôle respiratoire et leurs effets physiologiques.*

1. *Contrôle chimique direct et réflexe.* En diminuant la sensibilité du centre respiratoire pour le CO₂ (manque d'oxygène, morphine, pernocton) on n'arrive pas à supprimer l'hyperpnée hypercapnique parce que les mécanismes chémorécepteurs périphériques continuent à réagir au CO₂, même en cas d'anoxémie. La seule perte de la chémosensibilité périphérique (énervation des chémorécepteurs) ne supprime pas non plus l'hyperpnée hypercapnique sauf dans des conditions extrêmes d'anoxémie. L'atteinte simultanée du centre respiratoire et des chémorécepteurs périphériques est donc nécessaire pour abolir l'hyperpnée hypercapnique.

L'hyperpnée anoxémique ne se manifeste plus après l'énervation des chémorécepteurs périphériques. Pour expliquer l'hyperpnée qui survient à l'altitude chez l'animal non narcotisé après l'énervation complète des chémorécepteurs périphériques, il faut envisager un mécanisme plus complexe, à savoir une augmentation générale de l'excitabilité du système sympathique.

L'excitabilité du centre respiratoire vis-à-vis du CO₂ augmente sous l'action de l'éther et de la coramine (effet sympathique). D'autres subs-

tances telles que la nicotine, l'acétylcholine, la lobéline, les nitrites et les cyanures stimulent le centre respiratoire par la voie réflexe des chémorécepteurs périphériques. — Il va sans dire que les modifications de l'équilibre acide-base du sang interviennent aussi dans le contrôle chimique direct et réflexe.

Les divers mécanismes directs et réflexes sont associés pour assurer la régulation chimique de la respiration. Il faut des perturbations relativement importantes, le manque d'oxygène par exemple, pour dérégler ce système de contrôle. Le fonctionnement automatique du centre respiratoire est alors compromis et l'on voit apparaître les types de respiration périodique (Cheyne-Stokes, Biot) explicables par une interférence des divers mécanismes momentanément dissociés.

2. *Contrôle réflexe d'origine hémodynamique.* L'énervation complète des pressorécepteurs périphériques provoque une hyperpnée qui accompagne l'état d'hypertension artérielle et l'augmentation du métabolisme.

3. *Contrôle réflexe proprioceptif.* L'autorégulation proprioceptive de la respiration est presque entièrement d'origine pulmonaire et ses voies afférentes passent par les nerfs vagues. Suivant la fréquence des afférences vagales, l'effet sur le centre respiratoire est double : Il est inspirateur pour les basses fréquences provenant de l'affaissement des poumons et expirateur pour les hautes fréquences provenant de la distension pulmonaire. La vagotomie bilatérale supprime ces deux effets et produit la respiration lente et profonde. On modifierait d'une façon analogue l'innervation des mouvements respiratoires en abolissant la sensibilité pulmonaire ou en empêchant les excursions normales des poumons comme on le réalise par l'occlusion de la trachée ou par l'établissement d'un pneumothorax partiel bilatéral. Pour qu'une lésion du centre bulbo-protubérantiel produise l'effet d'une vagotomie totale, il faudrait qu'elle soit bilatérale et qu'elle porte sur une région très étendue, comme c'est probablement le cas dans certaines formes de la respiration de Kussmaul.

Les connaissances actuelles du mécanisme réflexe vagal permettent d'envisager la possibilité d'une vagotomie sélective. Une compression partielle d'un nerf vague, en interdisant le passage des hautes fréquences, supprime l'effet expirateur et transforme la respiration en lui imprimant le type inspiratoire. Puisqu'il y a différents points d'attaque pour les fréquences afférentes basses et hautes au niveau du centre respiratoire, on peut réaliser une vagotomie centrale qui supprime soit l'effet inspirateur soit l'effet expirateur suivant la localisation de la lésion centrale.

Ces diverses considérations justifieraient à elles seules une étude clinique plus approfondie du type respiratoire chez l'homme.

4. *Contrôle nerveux central.* Il existe un contrôle supérieur qui réalise la coordination des mouvements respiratoires au cours de la phonation. On peut admettre que ce contrôle est déficient dans certains cas pathologiques. — Les causes psychiques provoquant l'hyperpnée par l'intermédiaire du système sympathique peuvent intervenir comme

source d'erreur dans la détermination du métabolisme basal. L'hyperpnée émotive peut également rendre difficile ou même impossible l'adaptation de la respiration avec le masque à gaz.

4. PAUL-H. ROSSIER (Zürich). — *Les insuffisances pulmonaires.* — Erscheint in extenso in der Schweiz. Medizin. Wochenschrift.

5. F. VON TAVEL (Bern). — *Anpassungsvorgänge und Versagen des Kreislaufes in grösseren Höhen.* — Erscheint in extenso in der Schweiz. Medizin. Wochenschrift.

6. EBERS LANDAU (Lausanne) fait une démonstration de coupes microscopiques de la langue, imprégnées par la méthode Bielschowsky-Agduhr. Il attire l'attention sur deux constatations.

Primo, sur l'innervation de petites artérioles et veinules par le réseau sympathique, accompagné d'habitude de quelques fibres spinales; secundo, sur le fait que les vaisseaux capillaires terminaux qui forment un réseau, paraissent être secondés d'un réseau cellulaire syncytial. Ce réseau cellulaire syncytial est composé de cellules riches en neurofibrilles très fines. Elles rappellent donc les cellules « interstitielles » ou « de cable », déjà étudiées en liaison avec le système nerveux spinal; seulement leurs neurofibrilles sont beaucoup plus fines.

7. ROBERT FEISSLY (Lausanne). — *Sur l'activateur plasmatique de la prothrombine (facteur indépendant des protéases du plasma).*

Nous avons démontré, dans des expériences antérieures, qu'on peut séparer dans un plasma normal les deux générateurs de la thrombine (prothrombine et thrombokinase). — La fraction plasmatique qui renferme la thrombokinase possède également des propriétés protéolytiques.

Tenant compte des observations faites par Heard, Eagle, etc., à savoir que certaines protéases (trypsine), certains venins protéolytiques (*Notechis scutatus*), sont capables d'accélérer la thrombinoformation, on pouvait se demander si les protéases du plasma constituent « l'activateur plasmatique » de la prothrombine, ou si le plasma contient une thrombokinase autonome.

Rappelons à ce propos que Nolf considère l'activateur plasmatique (thrombozyme) comme une enzyme protéolytique.

Les expériences présentées aujourd'hui permettent de conclure à l'existence d'une thrombokinase plasmatique autonome, indépendante des protéases, car :

1° Si l'on traite un plasma oxalaté normal par certains précipités minéraux [$\text{Mg}(\text{OH})^2$, etc.], on obtient un « plasma adsorbé » libre de protéases, mais ayant conservé la fonction thrombokinase.

2° Il existe une différence de thermolabilité entre les protéases et la thrombokinase plasmatique; l'enzyme est détruite à 56° alors que l'inactivation de la thrombokinase exige 60°.

3° Partant d'un plasma oxalaté normal, on peut obtenir — par une dissection appropriée — une fraction contenant les protéases sans thrombokinasé, et une fraction possédant la fonction thrombokinasé, mais dépourvue de propriétés protéolytiques.

8. ERNST HANHART (Zürich). — *Beiträge zur Vererbung der sogenannten Blutdruckkrankheit.*

Zahlreiche fremde und eigene Beobachtungen an eineiigen Zwillingen (EZ) beweisen die Konkordanz und damit die Erblichkeit jener wahrscheinlich zentralen Regulation bzw. Regulationsstörungen, die den normalen sowie den zu tiefen und zu hohen Blutdruck bedingen. Eine relative Diskordanz bei hypotonischen EZ fand sich in der Weise, dass die sthenischer konstituierte Partnerin einen Tonus (T.) von 110/60 mm Hg, die ausgesprochen psychasthenische dagegen nur 85/55 zeigt, wobei die Psychasthenie als Parallelsymptom, nicht als Folge des niedrigen Blutdruckes aufzufassen sein dürfte. Diskordanzen von EZ mit *essentieller Hypertonie* (e. H.) bestehen weniger hinsichtlich des T. als seiner lokalen Auswirkungen, vor allem im Gehirn. Beispiel: von zwei weiblichen EZ mit T. 190/110 bekam die eine, von jeher weniger intelligente, mehr zu Kopfschmerzen neigende schon mit 52 Jahren ihre erste Apoplexie mit Hemiplegie rechts und starb mit 54 Jahren am zweiten derartigen Anfall, während die ihr sonst äusserst ähnliche, voll arbeitsfähige Schwester, abgesehen von dem gleich hohen T. klinisch gesund ist; zwei Geschwister dieser EZ haben im Alter von 58 bzw. 45 Jahren einen T. von 250/110 und 210/100, die Mutter starb 46jährig an der zweiten Hemiplegie. Im allgemeinen vererbt sich die e. H. dominant, doch können entsprechende Anlagen offenbar weitgehend durch Einheirat von diesbezüglich besonders kräftigen Personen ausgeglichen werden, wie aus einer zweiten Sippentafel hervorgeht: Expl., durch beide Eltern mehrfach mit e. H. belastet, hatte schon mit 23 Jahren einen T. von 170 mm, wurde trotzdem Preisrunderer, bekannter Meisterschütze und war neben seinem Berufe als Jurist und Industrieller bis in die Fünfzigerjahre ein ganz hervorragender Kopfrechner und Schachspieler, um dann erst allmählich Schwindelanfälle und im Anschluss an damit zusammenhängende mässige Schädeltraumen (leichte Autounfälle) zerebrale Ausfallserscheinungen aufzuweisen, die mit 58 Jahren zum Tode führten, ein Fall, der die bei der e. H. regelmässig nachzuweisende *Arteriiosklerose* mit *v. Albertini* (1942) als *Folge* und nicht als Ursache des Hochdrucks betrachten lässt.

Eine dritte Sippentafel spricht für einfach-rezessiven Erbgang einer Anlage zu e. H., obwohl sich diese nicht wie bei den 23jährigen EZ von *E. Klemola* (1938) bereits im Jugendalter äussert: wie dort waren die beiden blutsverwandten Eltern selbst frei vom Merkmal, und fast entsprechend dem *Mendelschen* Viertel sind hier von deren fünfzehn zwischen 51 und 77 Jahre alt gewordenen Kindern nur vier an e. H. erkrankt, während die übrigen eher niedrigen T. haben.

Die in Anlehnung an den sogenannten Habitus apoplecticus behauptete *Korrelation* der e. H. zum pyknischen *Körperbau* trifft nicht zu, letzterer kann sich sogar wie bei unseren erstgenannten EZ mit Hypotonie vergesellschaften. Ebenso ist mit *Bruck* (1940), einem Schüler *v. Neergaards*, die « physiologische Altershypertonie » abzulehnen, da meine Untersuchungen ein deutliches Absinken des T. mit dem Alter zeigen.

Als Beispiel für die dominante Vererbung des sogenannten *blassen Hochdrucks* (*Volhard*) diene unsere Sippentafel 4 mit Ärzten in drei Generationen : von den fünf Kindern zweier an *Urämie bei Nephrosklerose* verstorbenen Eltern endigten drei gleicherweise in ungefähr demselben Alter (zwischen 48 und 60 Jahren), die beiden andern an Magenkrebs mit 58 bzw. 59 Jahren. Weder die allerdings im Maximum erst 47jährigen achtzehn Kinder der Behafteten, als die maximal auch nur 51jährigen dreizehn Nachkommen der Freigebliebenen aus der zweiten Generation lassen bisher einen erhöhten T., noch ein anderes Zeichen dieser malignen Form der Hypertonie erkennen.

So deutlich Erbeeinflüsse eine erste Rolle in der Aetiologie der benignen und malignen Blutdruckkrankheit spielen, so sicher müssen diese nicht als unbedingt fatal gewertet werden.

9. WILHELM VON MÖLLENDORFF (Zürich). — *Der Einfluss einiger wasserlöslicher Vitamine auf die durch Geschlechtshormone hervorgerufene Mitosenschädigung.*

Mit Vitamin B₁ gezüchtete Kulturen sind gegen Methyltestosteron und Oestradiol, nicht aber gegen Methylcholanthren und Benzpyren, sowie gegen Stilboestrol besser widerstandsfähig. Vitamin C schützt gegen die Schädigung durch Methyltestosteron, Oestradiol und Stilboestrol fast vollständig, aber nicht gegen Benzpyren. Als Test dient der Prozentsatz von Mitosen mit abgesprengten Chromosomen. Wahrscheinlich sind normale Tiere gegen die Schädigung durch Steroide resistent, weil sie über durch Vitamine aktivierte Fermentsysteme verfügen, welche die Steroide hydrieren. Es wird die mögliche Bedeutung der Befunde für das Problem des Spontantumors erörtert.

10. ALBERT JUNG (Bern), MAX RITTER (Bern) und L. LASZT (Freiburg). — *Zur Pharmakologie der D-Vitamine.*

L. Laszt hat gezeigt, dass bei der rachitischen Ratte die Glukoseresorption aus dem Darm gehemmt ist und dass eine verlangsamte Rückresorption des auf den Glukosereiz sezernierten Phosphats besteht. Nach den Versuchen von Freudenberg und Walcker und Hentschel und Zöller besteht auch bei der floriden menschlichen Rachitis eine Hemmung der Veresterung der Kohlehydrate mit der Phosphorsäure. Gemeinsam durchgeführte Versuche zeigten, dass auch die Chloride an diesen Reaktionen beteiligt sind und in den meisten Fällen bei rachitischen Ratten weniger Chlorid auf den Glukosereiz sezerniert wird in

den Darm, als bei normalen. Ganz ähnliche Störungen zeigen nebennierenlose Ratten. Laszt konnte nun zeigen, dass kleine Dosen von Vitamin D₂ sowohl in öliger Lösung, wie in trockener Form, nebennierenlose junge Ratten, die im Gewicht von 30 bis 35 g operiert wurden, am Leben erhalten können bei einem Zuchtfutter, wie es in den Laboratorien der Dr. A. Wander AG. üblich ist. Gibt man ein fettfreies, sonst aber ähnlich zusammengesetztes Grundfutter, dann gehen die Tiere sehr rasch ein, sowohl frisch operierte Tiere, wie solche, die mit dem anderen Grundfutter überlebt hatten. Die Dosis von D₂ war 5 IED pro Tag und Tier. Gibt man höhere Dosen, 1500 bis 5000 IED, die von normalen Tieren ohne weiteres ertragen werden, dann gehen die Tiere rascher ein als die Kontrollen. Man gewinnt den Eindruck, dass das D-Vitamin in höheren Dosen die Phosphorylierungen und damit den Kohlehydratstoffwechsel so forciert, dass die Regulationen bei den nebennierenlosen Tieren versagen. Die in der Literatur angegebene Schilddrüsenaktivierung konnten wir bei unseren « Normaltieren », die über längere Zeit hohe und toxische Dosen von D erhielten, nicht finden. Wir gaben ihnen aber jodiertes Kochsalz, wodurch es wahrscheinlich der Schilddrüse möglich wurde, die erhöhten Anforderungen zu erfüllen. Gaben wir vitamin-A-frei aufgezogenen jungen Ratten Dosen von 200,000 IED/kg, dann gingen sie in zirka 10 Tagen ein. Zusatz von 50 IEA hatte keinen Einfluss darauf, die Tiere zeigten aber auch kein Wachstum, während die Kontrollen ohne D rasch an Gewicht zunahmen. Es muss also auch hier der quantitative Faktor berücksichtigt und das Verhältnis von A zu D noch besser studiert werden. Aus den Versuchen geht hervor, dass D über die Phosphorylierungen einen starken Einfluss auf den Kohlehydratstoffwechsel ausübt und dadurch imstande ist, nebennierenlose Ratten in kleinen Dosen am Leben zu erhalten, während hohe Dosen toxischer sind als bei normalen Tieren.

11. CHARLES JOEL (Basel). — *Über degenerative und regenerative Wirkung von Sexualhormonen auf Hypophysen.* — Kein Manuskript eingegangen.

12. HUBERT VON WATTENWYL (Basel). — *Über einige Wirkungen langdauernder Follikelhormon-Behandlung auf die kleinen Laboratoriumstiere.*

An einer grossen Zahl von Meerschweinchen, Ratten, Mäusen und Kaninchen wurden die Wirkungen einer langdauernden massiven Behandlung mit östrogenen Stoffen geprüft. Verwendet wurden reines Östradiol und Dioxy-diäthylstilben in Form subkutan implantierter Tabletten, welche im Durchschnitt 150—250 Tage, in Einzelfällen aber bis zu 315 Tagen im Körper der Versuchstiere belassen wurden. Bei kastrierten und nicht kastrierten männlichen und weiblichen Meerschweinchen führte diese Behandlung mit grosser Regelmässigkeit zur

Entstehung myomähnlicher, umschriebener Muskelbindegewebshyperplasien in der Bauchhöhle. Die Tumorbildungen fanden sich an Uterus, Blase, Magen, Prostata und Ductus deferens sowie im ganzen Bereich des Mesenteriums und unter dem Peritoneum parietale. Besonders eindrücklich war die Tumorbildung im Bereich abdomineller Narben, während Narben an anderen Körperstellen keine Wucherungen aufwiesen. Zeichen der Bösartigkeit liessen sich nicht feststellen, und nach Unterbrechung der Hormonzufuhr bildeten sich die Geschwülste rasch zurück. Am Genitale aller Tierarten, besonders aber bei Mäusen und Ratten, traten ebenfalls hochgradige Hyperplasien in Form glandulärer Hyperplasie und Schleimhautpolypenbildung auf; ausserdem stellten sich charakteristische Metaplasien des Epithels in den verschiedenen Abschnitten des Genitalschlauches ein. Der Daueröstrus bewirkte in manchen Fällen eine aufsteigende Infektion des Genitales mit Ausbildung einer Pyometra und einer tödlichen Durchwanderungsperitonitis. Die Epithelproliferationen betrafen aber nicht nur das Genitale, sondern auch die Mammae. Eine Carcinomentstehung konnte jedoch nie beobachtet werden, und auch die Epithelveränderungen erwiesen sich, abgesehen von der Zerstörung durch die aufsteigende Infektion, als reversibel. Besonders auffallend waren Allgemeinwirkungen in Form von Haarausfall und von Wachstumsstillstand bei den juvenilen Tieren. Diese Erscheinungen wurden auf die tiefgreifenden hormonalen Störungen zurückgeführt, so namentlich auf die Hemmung des Hypophysenvorderlappens. Als weitere Zeichen einer solchen Hemmung traten nämlich Atrophien der weiblichen und männlichen Gonaden sowie Lipoidschwund in der Nebennierenrinde auf, und die Schilddrüse bot oft das histologische Bild funktioneller Ruhe. Zeichen einer toxischen Schädigung liessen sich weder im Blutbild noch in der Leber, Niere oder Milz der Tiere ohne Genitalinfektion nachweisen. Auf Grund der Ergebnisse wird die carcinogene Wirkung des F.H. abgelehnt, aber wegen der Möglichkeit pathologischer Epithelproliferationen am Genitale und unerwünschter Rückwirkungen auf die endokrinen Organe auf die Wichtigkeit einer zyklusgerechten richtigen Dosierung in Nachahmung der natürlichen Hormonproduktion im Körper hingewiesen.

13. PAUL GASCHE (Basel). — *Die Beeinflussung der Thyroxinmetamorphose durch Steroidhormone.*

Die Metamorphose der Amphibien, d. h. die Umwandlung der im Wasser lebenden Larve in den an Land lebenden Frosch oder Molch, ist charakterisiert durch die Resorption einzelner Larvalorgane und den Auf- oder Umbau der meisten übrigen Organe. Seit Gudernatsch 1912 wissen wir, dass das Schilddrüsenhormon diese Metamorphose bewirkt.

Da die Ansprechbarkeit der Larven auf Schilddrüsenextrakt oder Thyroxin je nach ihrem Entwicklungszustande verschieden ist und es Vertreter unter den Urodelen gibt, die auf Schilddrüsenhormon überhaupt nicht ansprechen — also zeitlebens im Larvenzustande verbleiben

(Grottenolm usw.) —, vermutete man schon frühzeitig, dass beim Zustandekommen der Metamorphose ausser Schilddrüsenhormon noch andere Faktoren beteiligt sein müssen.

Bei eingehender Untersuchung dieser überaus bedeutungsvollen morphogenetischen Prozesse fanden wir, dass Larven des Feuersalamanders, deren Umwandlung durch Thyroxin (dem Wasser beigegeben) hervorgerufen wird, bei gleichzeitiger Zugabe von Nebennierenrindenhormon Percorten (Desoxycorticosteronacetat) und in etwas abgeschwächtem Masse bei Progesteron (Gelbkörperhormon) wesentlich früher an Land gehen. In Anbetracht der nahen chemischen Verwandtschaft dieser beiden Hormone ist diese gleichsinnige Wirkung nicht erstaunlich. Bei einer gegebenen Thyroxindosis steht der Beschleunigungsgrad mit der Percorten- bzw. Progesterondosis in eindeutigem Zusammenhang. Mit der Kombination von Thyroxin und Percorten können Umwandlungsgeschwindigkeiten erreicht werden, wie sie mit Thyroxin allein nur mit zehnfacher Dosis erreicht würden.

Der Beschleunigungseffekt ist unabhängig von der Applikationsart. Es gelingt z. B. durch Zugabe von Percorten zum Wasser Larven mit Injektion unterschwelliger Thyroxindosen trotzdem zur vollständigen Umwandlung zu bringen. Die verstärkende Wirkung des Nebennierenrindenhormons ist in solchen Fällen besonders eindrucklich, denn es allein ermöglicht solchen Larven das Landleben.

Dass der Beschleunigungseffekt nicht via Hypophyse—Schilddrüse zustande kommt, ergaben Versuche mit hypophysenlosen und schilddrüsenlosen Larven.

Implantationsversuche von mit Percorten getränkten Agarstückchen unter die Kopfhaut und in den Flossensaum zum Nachweis der direkten Wirkung von Percorten am Reaktionsort des Thyroxins (örtliche Beschleunigung) verliefen bis jetzt nicht überzeugend. Es ist somit nicht ausgeschlossen, dass ein intermediärer Mechanismus zwischengeschaltet ist. Auffallend ist die Narkosewirkung sowohl von Percorten als auch von Progesteron bei relativ geringer Überdosierung.

Die verstärkende Wirkung des Nebennierenrindenhormons auf die durch Thyroxin ausgelösten morphogenetischen Prozesse der Amphibienmetamorphose steht in einem gewissen Gegensatz zu den Befunden mehrerer Forscher, die bei Säugetieren in bezug auf Leberglykogen und Stoffwechselsteigerung eine antagonistische Wirkung von Thyroxin und Percorten feststellten.

14. ALFRED F. KUNZ, ANTON KRUPSKI und FELIX ALMASY (Zürich). — *Über den Koffeinabbau im Kaninchenorganismus.*

In einer grössern Versuchsreihe an Kaninchen wurde der zeitliche Abbau des Koffeins im Gesamtorganismus bestimmt.

30 Minuten nach der intracardialen Zufuhr von 20 mg Koffein waren 14,5 %, im Verlauf von 150 Minuten zirka 50 % abgebaut, wobei

es sich zeigte, dass in diesem Intervalle die abgebaute Koffeinemenge linear ansteigt. Von dann an verläuft die Zerstörung des Koffeins immer langsamer, und erst in zirka 12 Stunden sind 75 % der Koffeindosis im Körper verschwunden.

Aus früheren Versuchen an mit koffeinhaltigem Blute durchströmten überlebenden Lebern war auf das Bestehen eines Gleichgewichtszustandes von Koffein mit seinem ersten Abbauprodukt zu schliessen. Wir nahmen nun auf Grund der geringen Änderung der Gleichgewichtskonstante bei Temperaturänderungen zwischen 30—37° C an, dass der erste Abbauprozess mit einer geringen Wärmetönung (unter 30 Kal. pro Mol) vor sich gehen müsse. Da nun Koffein in alkalischer Lösung leicht in Kaffeidinkarbonsäure übergeführt wird, prüften wir in einigen Versuchen, ob bei der Durchströmung einer überlebenden Leber mit Blut, das Kaffeidinkarbonsäure, aber kein Koffein enthält, letzteres aus der Karbonsäure gebildet wird. Da hierbei kein Koffein in den Versuchsansätzen nachgewiesen werden konnte, scheidet die Kaffeidinkarbonsäure als primäres Abbauprodukt aus.

15. ANTON KRUPSKI, FELIX ALMASY und HEDWIG ULRICH (Zürich). — *Die Kuhmilchanämie des Kalbes*¹.

Bei Anlass der Durchführung von Bilanzversuchen mit reiner Milchnahrung zum Zwecke des Studiums des Kalzium-, Phosphor- und Magnesiumansatzes beim Kalb konnten wir betreffend das rote Blutbild folgende Beobachtungen machen.

Das erste Versuchstier « Hera » kam als achttägiges Kalb in die Beobachtungsstation und erhielt bis zum Alter von zirka vier Monaten in steigenden Quantitäten ausschliesslich normale, rohe Kuhmilch als Nahrung. Während des Versuches trank das Tier total 784½ Liter Milch, wobei zu bemerken ist, dass in den 39 Tagen gegen den Schluss zu die tägliche Milchmenge 10 Liter betrug, somit die Hälfte des Totalquantums in dieser kurzen Zeit aufgenommen wurde. Eine Möglichkeit, andere Nahrung — etwa Heu oder Stroh — zu fressen, bestand für das Tier nicht, da ein Maulkorb es daran hinderte.

Das zweite Versuchstier « Venus » war eine Frühgeburt anfangs des achten Trächtigkeitsmonats und kam im Alter von zirka zwei Monaten in die Beobachtungsstation, wo, wie in der Vorperiode, ausschliesslich Milch gefüttert wurde. In 48 Tagen unserer Beobachtungszeit, somit bis zum Alter von zirka 3½ Monaten, erhielt das Versuchstier total 328 Liter Milch, wiederum in steigenden Quantitäten bis maximal 9 Liter pro Tag. — Der Versuch musste abgebrochen werden bei « Hera » im Alter von zirka 118 Tagen, bei « Venus » im Alter von zirka 109 Tagen. Beide Tiere zeigten neben stark stinkendem Durchfall, der nach Entzug der Milch rasch verschwand, eine extreme Anämie

¹ Arbeit mit Unterstützung der Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich.

mit einem Sahli-Wert bei « Hera » 30, bei « Venus » 28. Die respektiven O_2 -Kapazitäten pro 1 ccm Vollblut betrugen 0,0908 bzw. 0,0675 ccm O_2 . Es handelte sich um eine typische hypochrome Anämie, die in den Werten der O_2 -Kapazität pro 1 Erythrozyt (S. K. E.) schön zum Ausdruck kommt, indem diese bei « Hera » z. B. bis auf $1,075 \cdot 10^{-11}$ ccm O_2 pro 1 Erythrozyt sank, während die Norm im betreffenden Alter beim Kalb etwa $1,45 \cdot 10^{-11}$ beträgt.

Die sofort einsetzende gemischte Nahrung (Milch + Heu) besserte den Zustand in kurzer Zeit, so dass bei « Hera » nach 63 Tagen bereits wieder ein Sahli-Wert von 62 und eine O_2 -Kapazität pro 1 ccm Vollblut von 0,142 ccm O_2 ermittelt werden konnte. Die entsprechenden Zahlen sind bei « Venus » nach 19 Tagen 60 Sahli und 0,155 ccm O_2 .

Es kann kein Zweifel bestehen, dass diese Anämie durch die ausschliessliche Milch-, also eisenarme Nahrung hervorgerufen wurde. Die Tiere zeigten ferner eine ausgesprochene Lecksucht als Zeichen der eben gedeuteten Mangelstörung.

16. WALTER BURCKHARDT (Zürich). — *Untersuchungen über die Photoaktivität einiger Sulfanilamide.*

Lichtexantheme durch Sulfanilamide sind nach Sulfanilsäure Uliron und Albucid beobachtet worden. Ich selbst beschrieb einen Patienten, der nach 20 g Sulfanilsäure, die er zur Behandlung einer unspezifischen Urethritis erhalten hatte, an einer heftigen Rötung und Schwellung des Gesichtes und der Hände erkrankte, nachdem er sich einige Stunden der Sonne ausgesetzt hatte. (Dermatologica B. 83, 1941, Nr. 1.)

Die in ihrer Aetiologie und Pathogenese geklärten Lichtdermatosen entstehen durch das Phänomen der Photodynamik. Absorbiert ein Körper Licht, so kann er elektronisch aktiviert werden, indem ein Elektron auf eine höhere Schale gehoben wird, was nachträglich zu einer Sekundärstrahlung der Fluoreszenz Anlass geben kann. Spielt sich dieser Vorgang der Elektronenanregung in der Haut ab, so entsteht dort eine Entzündung. Aus einem inaktiven Stoff und einer harmlosen Strahlung kann dadurch ein entzündungserregendes Prinzip entstehen. Die photodynamischen Substanzen können sowohl von aussen (Beispiel: Teer, gewisse Wiesengräser) als auch von innen (Acridinfarbstoffe, Haemthoporphyrin) in die Haut gelangen.

Injiziert man einprozentiges Sulfanilamid intracutan und bestrahlt die Stelle z. B. eine Stunde mit Sonne, so entsteht bei jedem Menschen eine rote Papel. Bei 1 von 10 auf diese Weise behandelten Personen trat am zehnten Tag ein Aufflammphänomen in Form einer fünffrankenstückgrossen Entzündung auf. Bei der Reinjektion und Bestrahlung entstand diese heftige Entzündung schon nach wenigen Stunden, während Sulfanilamid ohne Licht reaktionslos ertragen wurde. Dabei Steigerung der Empfindlichkeit gegenüber der Norm um das Tausendfache. Bei diesem einen Patienten ist somit eine Allergisierung auf das durch Licht angeregte Sulfanilamid eingetreten. Epstein, U. S. A., hat ähn-

liche Beobachtungen gemacht und dieses Phänomen Photoallergie genannt. Der eingangs erwähnte Patient mit Lichtexanthem nach Sulfanilamid zeigte ebenfalls eine Überempfindlichkeit auf Sulfanilamid + Licht. Die für die obligate photodynamische Reaktion nötige einprozentige Konzentration wird bei der peroralen Behandlung nicht erreicht. Beim Bestehen einer Photoallergie genügt jedoch die vorhandene geringere Konzentration zum Auslösen eines Exanthems bei Belichtung. Lichtexantheme nach Sulfanilamid entstehen somit beim Vorhandensein einer Photoallergie.

Durch intracutane Injektion und nachherige Bestrahlung mit Sonnenlicht und künstlichen Lichtquellen stellte ich fest, dass Cibazol, Dagénan, Haptocil, Soluceptazin und Acetylaminosulfanilamid keine obligate photodynamische Wirkung in der Haut entfalten. Dies rührt wohl zum Teil daher, dass diese Substanzen in vitro im Gebiete des langwelligen Ultravioletts und sichtbaren Lichtes weniger absorbieren als Sulfanilamid; die längerwelligen Lichtstrahlen, welche die Haut besser durchdringen und im Sonnenlichte stärker vorhanden sind, kommen dadurch nicht zur Wirkung. (Dr. Wieland vom physikalisch-chemischen Institut Zürich bestimmte mir die Absorption von Natriumcibazol, Soluceptazin und Sulfanilamid.) Diese Unterschiede in der Absorption waren bei der in meiner früheren Publikation erwähnten Absorptionaufnahme nicht evident geworden. Die damals darauf gestützte Diskussion wird durch diesen neuen Befund hinfällig.

Photoallergische Reaktionen nach Dagénan, Soluceptazin und Cibazol konnte ich zum Beispiel in Form eines Cibazolexanthems beobachten. Die Photoallergie kann somit auch ohne obligate Photodynamik entstehen.

Das Studium der Lichtexantheme nach Sulfanilamid hat ein doppeltes Interesse, einmal dient es zur Aufklärung gewisser Nebenerscheinungen der heute weitverbreiteten Sulfanilamidtherapie, zum andern kann dieses Beispiel zur Aufklärung der Aetiologie der Lichtdermatosen beitragen. Das hier neuentdeckte Phänomen der Photoallergie spielt möglicherweise bei diesen Krankheitsbildern (polymorphe Lichtdermatose, Hydroa vacciniforme, Frühlingslichtdermatose) eine pathogenetische Rolle.

17. CHARLES DE MONTET (Vevey-Corseaux). — *Les régulations biologiques et la notion de temps.* (Résumé.)

Les régulations biologiques représentent des systèmes fonctionnels variables qui se compénètrent et se commandent mutuellement et qui sont irréductibles au mécanisme, lequel présuppose des relations constantes, simples, décomposables et réversibles.

Le temps sidéral étant solidaire de l'hypothèse mécanistique, ces régulations n'obéissent pas à ce temps. A titre d'exemple : les variations du taux du glucose et des signes corrélatifs après des injections d'insuline. Les prises de sang répétées, dans lesquelles on peut déter-

miner toute espèce de taux, révèlent un dynamisme caractérisé par le perpétuel décalage des valeurs. Après l'injection, ces taux se modifient les uns par rapport aux autres de moment en moment. Chaque prise de sang représente en quelque sorte une coupe transversale au travers d'un moment du temps et tous ces moments se distinguent les uns des autres par des rapports de simultanéité différents entre les valeurs quantitatives des éléments examinés. Le passé survit dans le présent de façon multiple et changeante.

L'étude des réglages biologiques conduit fatalement à la conception que le processus vital, ainsi que toutes ses manifestations, est corrélation dans son essence même. Dans ce processus, les vitesses, les « intensités » sont fonctions les unes des autres; les rythmes ne peuvent être séparés. La notion de corrélation déborde non seulement le temps linéaire, homogène, mais aussi la notion de « durée vécue », de « temps de la vie ».

Cette marche de la recherche est conforme à la nature de l'activité mentale; aussi bien la biologie contribue-t-elle au dépassement de la notion de temps, de « temps psychologique » y compris. Inversement, la nature de l'activité mentale confirme l'irréductibilité de la vie à l'uniformité et la nécessité de trouver des méthodes capables de caractériser le mouvement de la vie.

18. WALTER FREI und ALEKSANDER JEZIERSKI (Zürich). — *Über die Beeinflussung der bakteriellen Dehydrierung durch Sulfanilamide.*

Es war festgestellt worden, dass die Geflügelcholerainfektion der weissen Maus durch Cibazol geheilt werden kann, nicht aber die Rotlaufinfektion. Nachdem ausserdem gefunden worden war (W. Frei), dass Cibazol die Dehydrierung einiger Wasserstoffdonatoren durch ruhende Geflügelcholeraabazillen hemmt, war die Frage nach dem Verhalten gegenüber der Dehydrierung durch Rotlaufbakterien interessant. Es wurde gefunden, dass die Dehydrierung von Glukose durch Rotlaufbakterien durch Cibazol, Dagénan und Irgamid in ziemlich hohen Konzentrationen gefördert und erst durch sehr hohe Konzentrationen des Sulfonamids gehemmt wird. Auf der andern Seite haben sehr niedrige Cibazolkonzentrationen auch einen fördernden Einfluss auf die Dehydrierung bei Geflügelcholeraabakterien. Die Dehydrasen dieser beiden Bakterienarten verhalten sich also grundsätzlich gleich, ihre Empfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden ist aber sehr verschieden.

19. PAUL STEINMANN (Aarau) und GERHARD WILHELMI (Lindow). — *Über die Möglichkeit, hochaktive Zellen durch Vitalfarben zu differenzieren und dadurch zu blockieren.*

a) *Grundsätzliches zur Methode:* Die Regenerationszellen oder Neoblasten, die beim Auswachsen regenerativer Gewebspfröpfe oft den Hauptanteil am Wachstum des Regenerates haben, zeigen bei Turbellarien, Tunikaten und Vertebraten, insbesondere auch bei der Regenera-

tion des Fischeschwanzes und des Schwanzsaumes der Axolotl eine besondere Affinität zu gewissen Farbstoffen und beladen sich mit zahlreichen, oft recht grossen Farbgranula. Dieses Speichervermögen ist als Ausdruck ihrer besonders hohen Vitalität anzusehen. So färben sich auch in embryonal auswachsenden Organen, zum Beispiel an den Spitzen der Extremitäten und der auswachsenden Kiemenschläuche der Amblystomalarven die Zellen der Wachstumszone streng elektiv mit den gleichen Farben und Farbstoffgemischen, mit denen wir an Regeneraten Elektivfärbung erzielten. Wichtig ist dabei die Wahl der Verdünnung und die Art der Applikation, eventuell die Beigabe von Salzen zur Erreichung isotonischen Verhaltens der applizierten Mischungen. Durch Injektion solcher Farbstoffgemische ist es möglich, auch in menschlichen Wuchergeweben elektive Färbung hochaktiver Zellen zu erreichen. Dies wurde an Strumakranken und an einem Mammarcarcinom der Aarauer Krankenanstalt festgestellt. Durch Tierversuche, insbesondere an Axolotl und neuerdings auch an Mäusen wurden neue Gesichtspunkte gewonnen: die mit Farbgranula beladenen, aber im übrigen durch die Giftwirkung nicht abgetöteten Zellen verlieren nach der Bildung der Farbgranula ihre Aktivität, die Mitosen unterbleiben oder reduzieren sich sichtlich.

Dadurch entstehen Stummelregenerate, ja man kann sogar die Regeneration völlig zum Stillstand bringen. Bei hyperregenerativen Prozessen, wie sie sich gelegentlich bei unsern Versuchen einstellten, konnte durch Farbbehandlung eine Stilllegung der Wucherungen erreicht werden. Über die Technik kann hier nicht im einzelnen Aufschluss gegeben werden. Es mag nur betont werden, dass Farben wie das Brillanteresylblau, die rasch eindringen, sich aber schnell wieder verflüchtigen, durch schwerer eindringende aber haltbare granulabildende, wie Cresylechtviolett in ihren Wirkungen unterstützt werden können. An Wirbellosen ist dies weitgehend geklärt. Die Versuche an Wirbeltieren sind noch im Gang. Heute kann, obgleich noch manche technische Einzelheit überprüft werden muss, die Möglichkeit, hochvitale Zellen durch Vitalfärbung zu blockieren, bejaht werden.

b) Vorläufige Mitteilung über eine versuchsweise Tumorthherapie mit Vitalfarbstoffen: Nachdem sich in neuen Untersuchungen die regenerationshemmende Wirkung der schon früher verwendeten Farbstoffgemische mit Dauereffekt von über einem Jahr bestätigt hatte, und ein Kaninchenversuch das Ausbleiben akuter schädigender Nebenwirkungen bewiesen hatte, gingen wir dazu über, auch moribunde Tumorkranke zu behandeln. Leider konnten die seit langem geplanten Versuche an Mäusecarcinomen erst jetzt in Angriff genommen werden. Seit dem Frühling 1942 standen zwei Fälle von Uteruscarcinom, ein Rektumneoplasma, ein Ohrmuschelcarcinom sowie ein Fall eines riesigen primären Lebercarcinoms im Finalstadium in Behandlung. Die Kranken wurden lokal durch Aufpinselungen, Suppositorien und Vaginalkugeln, sowie auch durch intratumorale Injektionen von geeigneten Vitalfarbstoffkombinationen behandelt. Der Lebertumorkranke erhielt die Far-

ben durch Suppositorien auf dem Blutweg mit kontrollierter guter Resorptionswirkung. Als wesentliche Resultate bei der versuchsweisen Behandlung dieser fünf Tumorkranken zeigten sich :

1. die Verkleinerung der Tumoren;
2. die Schmerzverringering;
3. das fast völlige Sistieren der Blutungsbereitschaft;
4. eine wesentliche Verringerung der toxischen Symptome mit :
 - a) Normalisierung der Blutsenkungsreaktion,
 - b) Verschwinden erhöhter Temperaturen,
 - c) deutlicher Besserung des allgemein-somatischen und psychischen Zustandes.