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

Herausgeber: Schweizerische Naturforschende Gesellschaft

Band: 113 (1932)

Vereinsnachrichten: Sektion für medizinische Biologie

Autor: [s.n.]

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: 06.07.2025

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

11. Sektion für medizinische Biologie

Sitzung der Schweizerischen Medizinisch-Biologischen Gesellschaft

Freitag, Samstag und Sonntag, 5., 6. und 7. August 1932

Präsident: Prof. Dr L. MICHAUD (Lausanne)
Aktuar: Dr. A. FONIO (Langnau i. E.)

1. G. ROUSSY (Paris). — *Anatomie et physiologie des centres nerveux qui président aux échanges du métabolisme.*

Introduction

Depuis qu'en 1886 Pierre Marie, en donnant sa description magistrale de l'acromégalie, attirait pour la première fois l'attention des cliniciens sur l'importance du rôle joué par l'hypophyse dans le développement du squelette, l'étude de cette glande et de la région de la base du cerveau qui lui est voisine a suscité d'innombrables travaux.

On peut distinguer trois périodes dans l'histoire anatomo-physiologique de cette région.

Dans une première période *(étape hypophysaire),* l'importance physiologique retient toute l'attention des chercheurs (H. Cushing, Biedl, Maranon).

Dans une deuxième étape *(étape tubérienne),* qui commence en 1909, avec les travaux de Aschner, de Camus et Roussy, on tend à limiter le nombre des fonctions attribuées à l'hypophyse, pour rattacher en grande partie ces fonctions à la substance grise du plancher du 3e ventricule. C'est ainsi que la plupart des troubles du métabolisme (métabolisme des hydrates de carbone, de l'eau, des graisses) sont mis sur le compte des noyaux du tuber: ces notions sont confirmées par Leschke, Bailey et Bremer, Houssay et bien d'autres.

Dans une troisième phase, comprenant les 7 ou 8 dernières années, les notions anatomo-physiologiques se précisent, tandis que se dessine la tendance à admettre que le mécanisme régulateur des grandes fonctions métaboliques de l'organisme est un processus complexe résultant de l'association fonctionnelle entre les noyaux tubériens d'une part, la glande hypophysaire et peut-être aussi les autres glandes endocrines, d'autre part.

C'est à chercher à faire le point dans le dédale de ces travaux venus de tous les horizons et de toutes les disciplines de la science médicale qu'est consacrée cette conférence.

Parmi les grands échanges du métabolisme auxquels procèdent les centres nerveux, les métabolismes de l'eau, des glucides et des lipides, parce qu'ils sont aujourd'hui les mieux connus, seront plus particulièrement étudiés ici. Il ne sera parlé qu'incidemment des autres troubles du métabolisme particulier, ainsi que de la thermo-régulation et du sommeil.

I. Métabolisme de l'eau et tuber cinereum

Durant un temps, le rôle de l'hypophyse parut exclusif; aujourd'hui, l'intervention du tuber cinereum ne fait pas de doute.

Elle a été démontrée par des faits expérimentaux et par des observations anatomo-cliniques.

Faits expérimentaux: Camus et Roussy présentent, en 1910, à la Société de Biologie de Paris leurs premières expériences qui mettent en évidence le rôle du tuber dans la polyurie. L'ablation de l'hypophyse par voie palatine ou par voie pariétale, ou encore des lésions de la région infundibulo-tubérienne pratiquée chez le chien ou le chat, les conduisent aux conclusions suivantes:

1° La polyurie consécutive aux hypophysectomies ne survient que lorsqu'il existe en même temps une atteinte de la région tubérienne.

2° Une lésion tubérienne détermine tantôt une polyurie passagère, tantôt une polyurie permanente, réalisant parfois un véritable diabète insipide permanent.

3° Chez un animal hypophysectomisé ayant présenté une polyurie passagère, on peut voir survenir une nouvelle polyurie à la suite de lésion tubérienne secondaire.

La polyurie expérimentale permanente a duré dans un cas pendant cinq ans, en évoluant par poussées.

Ces résultats ont été contrôlés et confirmés par de nombreux auteurs (Leschke, Houssay, Carulla et Romanu, Bailey et Bremer, Mack Micken et Hanschett, Ramirez Corria, Richter, Godlewsky).

Un grand nombre d'observations anatomo-cliniques sont venues appuyer ces expériences, en montrant le rôle primordial du tuber cinereum dans la polyurie (traumatismes, tumeurs du 3e ventricule [Claude et Lhermitte]; syphilis, tuberculose, encéphalite).

Camus et Roussy ont incriminé, dans ce mécanisme régulateur de la teneur en eau de l'organisme, les noyaux propres du tuber. Pour H. Bourquin, ce serait les corps mamillaires; pour Greving, le noyau supra-optique. Quoi qu'il en soit, il est encore impossible de savoir s'il s'agit d'un centre unique ou d'un centre double (diurétique et antidiurétique (Godlewsky).

Le mécanisme d'action du centre comporte encore de nombreuses inconnues.

Il paraît admis que la polyurie tubérienne n'est pas consécutive à la polydipsie.

Il est très probable que la lésion tubérienne intervient dans les échanges hydriques entre le sang et les tissus qui dépendent normalement des équilibres ionique, acido-basique, protidique, lipidique et aussi de certaines hormones: hormones locales ou *cythormones* et hétéro-hormones, telles que celle de l'hypophyse (Krogh) et de la thyroïde (Asher).

Dans plusieurs syndromes tubériens, nous avons personnellement pu constater des troubles de ces échanges hydriques tissulaires en les étudiant par le test de Mc Clure et Aldrich et par celui de l'histamine.

Mais les centres du tuber agissent peut-être aussi par l'intermédiaire des centres bulbo-médullaires sur la secrétion rénale. Le fait que l'énervation rénale n'empêche pas l'effet polyurique ne plaide pas contre cette hypothèse.

Il agit peut-être aussi par l'intermédiaire de l'hypophyse (Poulsson).

En somme, le rôle du tuber cinereum apparaît comme complexe, et semble être à la fois rénal et tissulaire.

Quant aux excitants de ces centres, ils peuvent être d'ordre réflexe, humoral (variations de l'hydrémie) ou hormonal.

Ainsi l'hypophyse agirait sur le tuber par mécanisme neurocrine.

II. Métabolisme des glucides et tuber cinereum

Contrairement aux faits énoncés autrefois par Cushing, Goetsch et Jacobson, Aschner en 1909, Camus et Roussy en 1910 ont montré que la glycosurie provoquée chez l'animal par lésions de la base du cerveau, ne relevait pas d'une lésion du lobe postérieur de l'hypophyse, mais bien du tuber cireneum.

Cette glycosurie peut être transitoire et précoce. Elle a été aussi obtenue par Leschke, Bailey et Bremer, F.-H. Lewy et par d'autres.

Elle peut être tardive ou prolongée, véritable diabète tubérien, ainsi que l'ont noté chez le lapin J. Camus, Gournay et Legrand.

Les faits anatomo-cliniques viennent confirmer ces expériences. Il en était ainsi dans l'observation d'un diabétique glycosuré de Lhermitte et Roeder où l'autopsie a révélé l'existence d'un petit foyer de ramollissement tubérien.

Chez le lapin, Legrand a incriminé dans ces faits le noyau paraventriculaire.

L'interprétation de la glycémie et de la glycosurie tubériennes comporte encore de nombreuses obscurités et l'on en est réduit à des hypothèses.

Il est probable que le tuber cinereum agit sur les centres bulbo-médullaires sous-jacents intervenant dans la glyco-régulation.

Par l'intermédiaire de ces centres, le tuber cinereum peut agir directement sur le foie, en inhibant le vague, stimulant normalement la glycogenèse et en excitant les centres sympathiques médullaires qui stimulent la glycogénolyse *(effet neural pur)*.

Il peut agir aussi par l'intermédiaire de ces centres sur les glandes endocrines, en excitant les glandes hyperglycémiantes (surrénale, thyroïde, antehypophyse) ou en inhibant les glandes hypoglycémiantes (pancréas, parathyroïdes *(effet neuro-hormonal)*.

Quant aux excitants de ces centres glyco-régulateurs, ils sont nerveux (sensoriels ou sensitifs), hormonaux (neurocrinie hypophysaire) ou humoraux (hyper- ou hypoglycémie).

III. Troubles du métabolisme des lipides

L'interprétation de ces troubles est entourée de grandes difficultés, car l'obésité est un phénomène complexe qui est souvent secondaire à un trouble du métabolisme général et qui peut être associé à des troubles génitaux qui peuvent eux-mêmes engendrer l'obésité.

Contrairement à Cushing, Blair Bell, Ascoli et Legnani et conformément aux recherches d'Aschner, Camus et Roussy ont incriminé ici aussi le diencéphale. Ils ont insisté, dès 1912, sur le fait que les différents éléments du syndrome: obésité et troubles génitaux peuvent être provoqués expérimentalement isolément, c'est-à-dire que le syndrome adiposo-génital peut être primitivement ou secondairement dissocié.

Les éléments essentiels du syndrome semblent donc être indépendants et le tuber cinereum joue un rôle dans le métabolisme des lipides et dans le fonctionnement des organes génitaux.

Plus tard, Houssay, Bailey et Bremer ont obtenu par lésion tubérienne, un syndrome adiposo-génital caractéristique, tandis que Smith n'a réalisé que l'obésité chez le rat. De plus Houssay et Giusti ont constaté chez la grenouille des troubles génitaux isolés (ovulation ou réflexe d'embrassement après lésion tubérienne).

Chez l'homme, les lésions du tuber cinereum peuvent déterminer soit l'obésité simple, soit un syndrome adiposo-génital typique (hydrocéphalie, tumeurs, syphilis, tuberculose). — D'après Leschke, la lipodystrophie progressive (de Simons) serait également d'origine dien céphalique.

La localisation précise des centres tubériens en cause est encore impossible à faire, car les résultats expérimentaux ne sont pas concordants.

Il en est de même de leur mécanisme d'action.

Il paraît certain que des facteurs neuraux ou neuro-hormonaux jouent le rôle de fixateurs ou de libérateurs des lipides cellulaires, d'inhibiteurs ou d'accélérateurs du métabolisme du glycogène et du métabolisme en général. Les glandes endocrines sur lesquelles le tuber cinereum est susceptible d'agir sont: l'hypophyse et les glandes génitales Le rôle de l'hypophyse est admis par les uns, discuté par les autres. Le rôle des glandes génitales est démontré par de très nombreux faits cliniques.

Le tuber cinereum semble donc agir par voie neurale directe (ortho- ou para-sympathique) ou par voie hormono-neurale par l'intermédiaire des glandes endocrines (hypophyse, surrénale, thyroïde, glandes génitales).

Enfin dans le syndrome adiposo-génital, on a pu se demander si la lésion tubérienne n'intéresse qu'un seul centre, ou bien si elle intéresse deux centres, l'un intervenant dans le métabolisme des graisses, l'autre dans le fonctionnement génital.

Les autres troubles du métabolisme qui semblent être en rapports avec les centres nerveux tubériens ne seront signalés ici que pour mémoire.

Il s'agit du métabolisme des protides, du métabolisme des substances minérales (Cl. Ca et K.), du métabolisme de base, ainsi que des troubles de la régulation thermique et de ceux de la fonction hypnique. Pour ce dernier notamment, les travaux de Lhermitte et Tournay, de Leschke, de von Economo, de Demole, A. Hess et de bien d'autres, ont montré le rôle indiscutable joué par le tuber cinereum.

* * *

On ne peut plus aujourd'hui opposer l'une à l'autre les théories neurales ou hormonales, pas davantage que les conceptions de l'hémocrinie ou de l'hydrencéphalocrinie, chacune de ces théories semblant avoir, pour certains métabolismes du moins, leur part de vérité.

Les différents syndromes provoqués par les troubles du métabolisme ne reconnaissent en effet pas forcément les mêmes mécanismes.

Le tuber cinereum paraît tenir sous sa dépendance le fonctionnement de l'hypophyse, de même qu'il intervient vraisemblablement dans le jeu des autres glandes endocrines. Mais il paraît lui-même stimulé par les hormones hypophysaires, de même que les autres centres végétatifs sont influencés par certaines hormones.

Telles sont les conclusions auxquelles il semble permis de s'arrêter à l'heure actuelle, conclusions qui comportent une série de faits bien établis, mais encore beaucoup d'inconnues.

Conclusions

En résumé, il apparaît que la plupart des métabolismes particuliers de l'eau, des graisses, des sucres et d'autres encore, sont sous la dépendance de centres distincts du tuber cinereum.

Ainsi l'hypothalamus peut être considéré comme une formation nerveuse extrêmement complexe comprenant des centres multiples, dont l'étude anatomo-physiologique est loin d'être terminée.

Mais malgré la complexité des problèmes qui restent à résoudre, il semble d'ores et déjà possible d'admettre que l'hypothalamus en tant qu'archeopallium peut être considéré comme le véritable centre régulateur des métabolismes généraux et spéciaux. Les centres corticaux du néo-pallium dans l'ordre phylogénétique, jouant uniquement le rôle de centres associatifs.

Ainsi l'hypothalamus apparaît comme l'élément directeur de l'être instinctif. Ces fonctions associées à celles du thalamus (centre affectif) et aux glandes endocrines, doivent sans doute jouer un rôle prépondérant dans la constitution du caractère et du tempérament.

1a. W. Löffler (Zürich). — *Autonomes Nervensystem und Stoffwechselregulation.* (Erscheint in extenso in der Schweiz. Med. Wochenschrift.)

Durch regulatorische Mechanismen werden die Leistungen der verschiedenen Organsysteme aufeinander abgestimmt im Interesse der *Gesamtleistungen* des Organismus. Es handelt sich einerseits um energetische Leistungen mit dem entsprechenden Stoffverbrauch, Muskelaktion usw., anderseits um die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der für die Leistungen notwendigen Bedingungen (Aufrechterhaltung der inneren Milieubedingungen).

Manche Regulationsmechanismen werden erst an ihren *Störungen* erkannt. Von klinischen Krankheitsbildern geht also häufig die Frage an Physiologie und experimentelle Medizin, wie solche Störungen zustande kommen oder wie sie normalerweise verhindert werden.

Die Regulationsmechanismen sind *nervöser* und *hormonaler* oder neurohormonaler Art, indem oft eine strenge Trennung nicht möglich ist. Es stellt sich die Frage nach dem Bestehen *allgemeiner regulatorischer Prinzipien.* Von grundlegender Bedeutung scheinen mir die Ordnungsgesetze von *Hess.* Jede Betrachtung über Regulationen muss ausgehen von den beiden grossen Systemen, dem animalen und dem vegetativen, die in engster regulatorischer Beziehung stehen. Sie dürfen nicht als Antagonisten aufgefasst werden; denn im Gesamtorganismus gibt es nur *Synergismen.* Antagonismen bestehen nur für das *Simultan*geschehen, nicht aber für das *Sukzessiv*geschehen. Muskelaktion und Schlaf z B. sind nicht Antagonismen in bezug auf das Sukzessivgeschehen. Der vegetative Funktions*erfolg* schafft die Vorbedingung animaler Leistungsfähigkeit. Im vegetativen System selbst bestehen wieder zwei, im Simultangeschehen antagonistische Innervationseffekte, deren Ziel die Regulierung der Milieubedingungen *innerhalb der Gewebe* darstellt. Nach *Hess* unterscheiden wir im vegetativen System eine *ergotrope* und eine *histotrope* Gruppe, die ergotrope mit dem Ziel animaler Energieentfaltung, die histotrope mit dem Ziel der Erhaltung und Restituierung der Gewebselemente. Die ergotrope Gruppe entspricht dem sympathiko-adrenalen Abschnitt, die histotrope dem parasympathiko-insulinären Abschnitt des vegetativen Systems.

Diese beiden vegetativen Systeme greifen sowohl in die *physikalischen* Mechanismen des Blutkreislaufes regulierend ein, wie auch in die *chemischen* Mechanismen des Stoffwechsels und der Ernährung. Ernährung und Stoffwechsel bilden unter diesem Gesichtspunkt einen Abschnitt der Blutzirkulation; denn der gleiche neuroendokrine Funktionserfolg, der die stärkere Durchblutung eines Gewebes sichert, sichert auch die Beladung des Blutes mit den für die Funktion notwendigen Stoffen. Unter diesem Gesichtspunkt spricht *Hess* von einem Gegenspiel des *Nutritionsreflexes* und des *Entlastungsreflexes.* Der Nutritionsreflex erwirkt das für die Ernährung arbeitender Organe notwendige vermehrte *Stromvolumen.* Dem Nutritionsreflex wirkt im Simultangeschehen entgegen, ihn dämpfend, der Entlastungsreflex. Im Gesamtkreislauf kommt

daher stets die Resultante beider Mechanismen zur Auswirkung. Der Entlastungsreflex geht aus von Rezeptorenfeldern an der Aortenwurzel und am Sinus caroticus. Sein adäquater Reiz ist physikalischer Natur, nämlich Druck oder Wandspannung. Beim experimentell ausgelösten Entlastungsreflex zeigt das aus der Nebenniere abströmende Blut geringeren Adrenalingehalt als in der Norm *(Heymans)*. Es beherrscht also der Nervenapparat im Sinus caroticus reflektorisch über das Zentralnervensystem dauernd die Adrenalinabgabe der Nebenniere ins Blut. Er greift also dauernd in den Kohlehydratstoffwechsel ein, fördert oder dämpft die Glycogenmobilisierung der Leber, je nach dem Bedarf der arbeitenden Muskulatur. Ausschaltung des Reflexapparates bedingt dauernd hohen Blutdruck mit konsekutiver Herzhypertrophie. Die Aufhebung eines Regulationsmechanismus wirkt sich also *organisch* aus. Hoher Blutdruck und Herzhypertrophie sind aber keine Kompensationserscheinungen, sondern *Folgen einseitig ergotrop gerichteter Kräfte,* denen die Dämpfung durch histotrop gerichtete Kräfte fehlt.

Ein Gegenbeispiel stellt wohl der menschliche Diabetes dar, bei dem es sich um einen Ausfall parasympathisch-histotrop gerichteter Kräfte (Vagus, Insulin) handelt. Es kommt zu einem Überwiegen ergotroper Funktionsleistungen, Hyperglykämie, Glukosurie, schliesslich auch Blutdrucksteigerung.

Auch hier handelt es sich wohl nicht um Kompensationserscheinungen.

Im ergotropen System decken sich Sympathicus- und Adrenalinwirkung auf weite Strecken (sog. sympathiko-mimetische Wirkung des Adrenalins). *Schilddrüse* und Teile der *Hypophyse* sind ebenfalls dem ergotropen System angeschlossen. Die Wirkungen ihrer Inkrete (Thyroxin, Vorderlappenhormone wie Prolane *(Zondeck)*, „Thyreostimulin" *(Aron)*, sind aber nicht so prompt wie die Adrenalinwirkungen, so dass diese Stoffe nicht eigentlich als sympathiko-mimetisch angesprochen werden können; denn ihre Zufuhr wirkt wohl in der Richtung ergotroper Leistung, aber nicht so rasch wie Adrenalinausschüttung oder Sympathikusreizung. Das wichtigste Hormonorgan des histotropen parasympathischen Systems ist der Insulapparat des Pancreas, sein Produkt das Insulin, das wohl als ein Hormon des Parasympathikus, nicht aber als ein parasympathiko-mimetisches Hormon bezeichnet werden kann; denn die reinsten bisher untersuchten Insuline *(Viechowski, Hoet, Macleod* u. a.) zeigen keine Vaguswirkungen auf Herz, Darm usw., sondern nur die Stoffwechselwirkungen.

Adrenalin ist ein chemisches Individuum, Insulin ist ein Gemisch (Albumose), dem noch reichlich Ballast anhaftet. Die Wechselwirkung zwischen dem ergotropen und histotropen Funktionserfolg kommt zum Ausdruck in dem relativ einfachen Vorgang der unmittelbaren Verarbeitung von 20 g Traubenzucker: Werden 20 g Traubenzucker eingenommen *(Staub)*, so erfolgt ein rascher Anstieg des Blutzuckerspiegels, ein etwas langsameres Absinken, ein Absinken unter den Ausgangswert und ein Wiederanstieg zur Norm. In dieser Kurve, die mit einer gedämpften Schwingung verglichen werden kann, kommt ebenfalls die

Interferenz zweier Mechanismen, diesmal auf chemischem Gebiet, zum Ausdruck. Die Eingabe von Glucose erzeugt Hyperglykämie, diese bedingt Insulinabgabe ans Blut. Diese ist so stark, dass die Hyperglykämie aufgehoben, ja unter die Norm zurückgedrängt wird. Wird in diesem Augenblick dieselbe Menge Traubenzucker eingenommen, so erfolgt keine Hyperglykämie mehr, und schliesslich überwiegt die Insulinbildung derart, dass trotz fortgesetzter Zuckerzufuhr der Nüchternwert erreicht, ja unterschritten wird. Der Mechanismus der Hyperglykämie und ihrer Dämpfung durch Insulin tritt ein, ganz gleichgültig, auf welchem Wege der Zucker in Zirkulation gelangt, sei es vom Verdauungskanal aus, sei es durch intravenöse Injektion, durch Glycogenausschüttung aus der Leber, durch Muskelaktion, durch Kälteeinwirkung von der Peripherie her.

Bei der Zuckerkrankheit des Menschen bedingen alle die erwähnten Momente starke und langdauernde Hyperglykämie, weil die dämpfende Wirkung des histotropen Systems fehlt. Umgekehrt zeigt sich beim sympathektomierten Tier ein Überwiegen histotroper Wirkungen, also eine wesentlich erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Insulin. Ähnliches gilt für den Menschen mit *Addison'scher* Krankheit, der stark insulinempfindlich ist und bei dem Zuckerzufuhr (durch Insulinmobilisierung) zu hypoglykämischen Zuständen führen kann, dies infolge des Ausfalles kompensierender ergotroper Mechanismen.

Der Einfluss des Nervensystems zeigt sich deutlich in der Glucoseverwertung an der Peripherie (Muskulatur). Der arbeitende Muskel restituiert in der Ruhe sein Glycogen rasch, er restituiert es (im Versuch) nach einseitiger Vagusausschaltung, er restituiert es *nicht mehr* nach beidseitiger Vagusdurchtrennung, nicht beim pancreatektomierten Tier (*Hoet* und Mitarbeiter). Unter den beiden letzteren Bedingungen restituiert der Muskel aber Glycogen reichlich, wenn Insulin injiziert wird. Die Glycogenfixierung im Muskel hat zur Voraussetzung genügende Funktion des histotropen Apparates. Die Zuckerverwertung in der Muskulatur, um derentwillen ja der Kohlehydratstoffwechsel im wesentlichen besteht, wird von allen neueren Diabetestheorien eingehend gewürdigt. Es darf aber die Leber, der lange Zeit die ausschlaggebende Rolle in der Regulation des Kohlehydratstoffwechsels zugeschrieben worden war, auch nicht vernachlässigt werden. Der Ausfall des Insulins wird sich überall dort geltend machen, wo physiologischerweise sein histotroper Effekt zur Geltung kommt, also nicht ausschliesslich in der Leber, nicht ausschliesslich in der Muskulatur, sondern in jeder Zelle.

In der Regulation des Zuckerstoffwechsels kommt auch der Niere Bedeutung zu. Die Grenze zwischen Nieren-Diabetes und Pankreas-Diabetes ist unscharf. Übergänge sind selten, aber beobachtet und beschrieben (*Lichtwitz, Löffler* u. a.). Beim sogenannten insulinresistenten Diabetes (*Häusler, Höger* u. a.) findet sich endlich eine Herabsetzung des Vermögens jeder Körperzelle zur Zuckeraufnahme. Die neuroendokrinen Regulationen dürfen nicht nur vom Standpunkt des „zu wenig" und „zu viel" der Hormonproduktion aufgefasst werden. Es kann sich

auch um gestörte Hormon*abgabe* aus den Organen handeln. Die Störung kann auch im Nervensystem ihren Sitz haben. Viele krankhafte Zustände bedeuten nicht Regulationsstörungen, sondern Beseitigung von Regulationsmechanismen. Es muss eine Substitionstherapie Platz greifen wie in der Insulinbehandlung der menschlichen Zuckerkrankheit.

Schilddrüse: Sie hebt den Kohlehydratstoffwechsel *dauernd* auf ein höheres Niveau. Ihre vermehrte Tätigkeit (Morbus Basedowii) bedingt in der Regel leichten Anstieg des Blutzuckers, ihr dauernder Funktionsausfall (Myxoedem, Kretinismus, Hypothyreose) bedingt dauernde leichte Erniedrigung des Blutzucker-Nüchternwertes mit entsprechenden Verlaufsformen der Blutzuckerkurven.

Fettstoffwechsel: Die dynamische Fettverwertung ist an die Fähigkeit der Leber gebunden, Glycogen zu bilden und zu speichern.

In diesem Punkt treffen sich Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel. Störungen im dynamischen Fettstoffwechsel äussern sich als Ketonämie. Insulin bringt jede Form von Ketonämie rasch zurück, indem es die Verarbeitung der Fettsäure in normale Bahnen lenkt.

Diese Funktion des Insulins im Fettstoffwechsel entspricht seiner histotropen Zielrichtung. Es fördert den Fettansatz (Falta), bewirkt Appetitsteigerung, d. h. lässt aus dem Vegetativen das Gefühl des Appetites ins Animale aufsteigen. Es wird deshalb auch als „eutrophisches" Hormon bezeichnet *(Aubertin)*. Der Fettstoffwechsel wird durch die Thyreoidea in analoger Weise reguliert wie der Kohlehydratstoffwechsel. Ein Teil der Fälle von Fettsucht, aber lange nicht alle, sind bedingt durch Regulationsstörung zwischen animalem und vegetativem System, in dem Sinne, dass das Sättigungsgefühl nicht genügend zum Ausdruck kommt und dass anderseits das animale System nicht für genügende Muskelaktion sorgt (Mastfettsucht und Faulheitsfettsucht). Nur ein beschränkter Teil der Fälle von Fettsucht lässt sich auf diese einfache Formel bringen. Thyreogene, hypophysäre, ovarielle und testikuläre Einflüsse sind in der Genese der Fettsucht häufig ausschlaggebend im Spiele. Dabei darf die Rückwirkung des einen Hormonorgans auf das andere nicht ausser Acht gelassen werden. Solche Einflüsse kommen am augenfälligsten zur Geltung in den bekannten aktivierenden Wirkungen des Hypophysenvorderlappens auf die Keimdrüsen und in den Wirkungen dieses selben Vorderlappens auf die Schilddrüsentätigkeit *(Aron)*. Die Wirkung des „Thyreostimulins" ist ebenso eindrücklich wie die Wirkung des Vorderlappenhormons auf das Ovar. Sie kommt auch am Menschen zur Geltung *(Schittenhelm, Grab)*. Die Wirkung des Vorderlappenhormons auf die Schilddrüse scheint nach Sympathektomie nicht einzutreten *(Aron)*.

Die Tatsachen, dass krankhafte Veränderungen im Bereich des Zwischenhirns bei histologisch intakter Hypophyse Veränderungen und Krankheitsbilder erzeugen, die auch hypophysär bedingt erscheinen, z. B. Syndrome von *Roussy,* Status adiposo-genitalis, weist von der Klinik her auf die Bedeutung *zentral* bedingter Störungen des Stoffwechsels. *Claude Bernard* hatte einst im Bereich des Vaguskernes einen nervösen Apparat gefunden, dessen Reizung Mobilisation des Leber-

glycogens, Hyperglycämie und Glucosurie zur Folge hatte. Dies war der erste Nachweis der Beeinflussung des Stoffwechsels vom Zentralnervensystem aus. Die zentrale Regulation des Stoffwechsels ist wie die des Kreislaufs und Atmung in verschiedenen Höhen des Nervensystems vertreten (Hypothalamus, Rhombencephalon, Formatio reticularis, vegetative Anteile der Hirnnervenkerne und endlich auch Vorderhirn usw.). Diese Zentren sind gewissermassen als *koordinierende* bzw. *assoziative* Apparate aufzufassen. Es ist unwahrscheinlich, dass solche Zentren auf einen eng umschriebenen Abschnitt des Nervensystems beschränkt sind. In der Frage nach dem *adäquaten Reiz* auf die Zentren denkt man an einen Mechanismus, wie er der Steuerung des Atemzentrums durch den Kohlensäuregehalt des Blutes zugrunde liegt. Als zentral erregende Substanzen kommen in Frage Hormone und Stoffwechselzwischenprodukte. Von Adrenalin konnten keinerlei zentrale Wirkungen festgestellt werden. Möglich, ja wahrscheinlich sind Einwirkungen der Hypophysenhinterlappen-Produkte auf die Zentren. Möglicherweise ist auch das Blutzuckerniveau zentral regulatorisch wirksam. Da es das Ziel des vegetativen Systems ist, die Milieubedingungen innerhalb der Zellen konstant zu erhalten, so mündet die zentrale Regulierung des Stoffwechsels ein in die zentrale Regulierung von Zirkulation und Respiration, mit denen sie eine Einheit bildet.

2. L. Asher (Bern). — *Neue Beiträge zur Einwirkung der autonomen Nerven auf das chemische Geschehen in der Peripherie.* (Als Diskussion zu den beiden Referaten.)

Es ist gelungen, eine praktisch wichtige Einwirkung eines gereinigten Nebennierenrindenhormons aufzufinden. Es werden optisch registrierte Arbeitsdiagramme des Frosches demonstriert, aus denen hervorgeht, dass die Arbeit des Herzens durch Rindenhormon verstärkt wird. Dieses Hormon wirkt selbst unter Bedingungen, wo Adrenalin keinen Einfluss hat.

Zweitens wird gezeigt, dass die Menge von in der Muskulatur vorkommendem Acetylcholin von der Innervation abhängig ist. In Muskeln, die vorher ihrer Innervation beraubt wurden, ist die gebildete Acetylcholinmenge viel geringer.

Der im Berner physiologischen Institut gelieferte Nachweis, dass die Reizung sympathischer Nerven in den Muskeln zur Bildung von Adrenalin oder Sympathin führt, liess erwarten, dass infolge hiervon Wärmebildung eintreten könne. Diese Erwartung wurde bestätigt. Thermoelektrische Messungen zweier symmetrischer Muskeln, von denen der eine nicht mehr sympathisch innerviert war, ergab, dass, wenn die Thermoregulation auf Abkühlung beansprucht wurde, die normale Seite mehr Wärme bildete. Dies erklärt sich daraus, dass die sympathischen Impulse, welche den Muskel erreichen, durch die Produktion von Adrenalin die gesteigerte Wärmebildung veranlassen.

3. W. R. Hess (Zürich). — *Diskussionsvotum zu Vorträgen der Herren Roussy und Löffler.*

Die beiden wertvollen Vorträge ergänzen sich in vorzüglicher Weise, speziell auch hinsichtlich der in ihnen zum Ausdruck kommenden Betrachtungsweise. Herr Kollege Roussy geht von Vorstellungen aus, welche sich etwas enger an das morphologische Bild anknüpfen, während Kollege Löffler die Behandlung des Themas entsprechend dem Funktionsaufbau des Organismus gliedert. Die letztere Betrachtungsweise darf ich vielleicht noch etwas erläutern, um allfälligen Missverständnissen vorzubeugen. Die Leistungen des Organismus bilden ein dynamisches System, in welches die Einzelfunktionen in eine Gesamtordnung eingefügt sind. Eine neuere physiologische Forschungsrichtung hat sich die Aufgabe gestellt, diese Ordnung so festzulegen, dass man zu einem möglichst klar gezeichneten *Funktionsbild* kommt, welches dem morphologischen Bild zur Seite zu stellen ist. Diese Gegenüberstellung bedeutet aber nicht ein Gegensatz, sondern — wie erwähnt — eine Ergänzung. In dem Masse, als es gelingt, Funktionsbild und morphologisches Bild miteinander in Verbindung zu bringen, nähern wir uns dem gemeinschaftlichen Ziel der physiologischen und der anatomischen Forschung.

4. Alexander von Muralt (Heidelberg). — *Feinstruktur und Kontraktion des quergestreiften Muskels.*

Die Querstreifung des Muskels kommt durch abwechselnde Folge von isotropen und anisotropen Schichten zustande. Der Länge nach zerfällt die Muskelfaser in mikroskopisch gerade noch sichtbare Fibrillen. Eine einzelne Fibrille setzt sich aus Elementarfibrillen zusammen, deren Struktur sehr viel feiner ist als das Auflösungsvermögen des Mikroskops. Sie sind in der anisotropen Schicht streng parallel geordnet. Die aus allen Röntgendiagrammen lebender Muskeln sich immer wieder ergebende Identitätsperiode von 10 Å darf mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit als der Abstand zwischen je zwei Elementarfibrillen angesehen werden (G. Boehm). Das Vorhandensein der Elementarfibrillen geht aus Untersuchungen über die Doppelbrechung der Muskelfaser hervor (Hürthle, Stübel). Die Elementarfibrille ist vermutlich eine einfache Kette von Myosin-Hauptvalenzketten, die durch Molkohäsion zwischen den einzelnen Gliedern zusammengehalten wird (v. Muralt und Edsall, K. H. Meyer, v. Muralt). Da die Struktur der isotropen Schicht noch wenig geklärt ist, ist es zur Zeit bequem, anzunehmen, dass die Elementarfibrillen sich auch durch die isotrope Schicht hindurch fortsetzen, in dieser Schicht jedoch ihre Parallelordnung mit einer anderen Strukturform vertauschen, die optisch isotrop erscheint. Der Verkürzungsvorgang spielt sich zum grössten Teil in der anisotropen Schicht an den parallel geordneten Elementarfibrillen ab. Er kann durch die Kontraktionstheorie von K. H. Meyer, welche eine Weiterbildung der Theorie der inneren Salzbildung von Hill und

Meyerhof ist, d. h. durch Zwitterionenbildung an den freistehenden Karboxyl- und Aminogruppen vorläufig am besten wiedergegeben werden. Die chemischen Vorgänge, die zur Kontraktion die Energie liefern, werden sich zum grösseren Teil wahrscheinlich im myogenhaltigen Sarkoplasma, das die Fibrille umgibt, abspielen.

5. T. Gordonoff (Bern). — *Physiologie und Pharmakologie der Expektoration.*

Unter Expektorantien verstehen wir Pharmaka, die die Fähigkeit haben, die Sekretion im Respirationstraktus zu beeinflussen und deren Hinausbeförderung zu beschleunigen. Man kann sie auch definieren als Stoffe, die die physiologische Expektoration verstärken und beschleunigen. Der Expektoration stehen vier Mechanismen zur Verfügung: 1. Die Flimmerbewegung, 2. der Husten, 3. die Tätigkeit der Bronchialmuskulatur und 4. die sekretorische Wirkung der Bronchialdrüsen. Der physiologische Expektorationsvorgang besteht aus der Summe aller vier Mechanismen, doch haben die Hustentätigkeit und die Zilienbewegung nur eine auxiliäre Bedeutung. Die Flimmerbewegung deswegen schon, weil in den Alveolen überhaupt kein Flimmerepithel vorhanden ist und bei Krankheitszuständen die Zilien in ihrer Tätigkeit reduziert sind. Auch der Husten hat nur eine begrenzte Wirkung, denn in den kleinen Bronchien und in den Alveolen kommt er gar nicht zur Geltung (Rohrer). Die bedeutendsten Wirkungen werden der glatten Muskulatur und den Bronchialdrüsen zugeschrieben. Die Frage, ob die Muskelkontraktionen in Form von peristaltischen Wellen, wie im Darme, ablaufen, bleibe vorläufig dahingestellt.

Die die Expektoration beeinflussenden Pharmaka teilt der Vortragende in die Gruppe der *sekretomotorischen* und die der *sekretolytischen* Arzneien ein. Die Wirksamkeit dieser Stoffe lässt sich gut mit der vom Vortragenden erfundenen Röntgenmethode demonstrieren. Sekretomotorisch wirkt das Ammoniumchlorid, wobei hier offenbar die Acidose massgebend ist; denn nach Neutralisierung mit Ammoniumkarbonat schlägt die Wirkung in eine sekretolytische um. Auch Thymol- bezw. die Thymianpflanzen, wie auch das Guajacol wirken sekretomotorisch. Da alle diese Stoffe sich an der Lungenoberfläche ausscheiden, reizen sie die Bronchialdrüsen, so dass auch eine leichte Sekretolyse auftreten kann. Im Lungendestillat konnten nach der Thymol- wie auch Guajacoldarreichung per os eine recht grosse Konzentration dieser Stoffe nachgewiesen werden; es ist somit nicht ausgeschlossen, dass diesen Stoffen auch desinfizierende Eigenschaften zukommen.

Das Jodkalium ist ein ausgesprochen sekretolytisches Arzneimittel. Diese Wirkung ist keine Salz-, sondern eine den Jodiden spezifische Wirkung. Die Saponine wirken ebenfalls sekretolytisch, doch konnte bis jetzt nur die Wirkung des Quillajasaponins untersucht werden. Ob auch die anderen Saponine gleich wirken, ist noch unentschieden. Sekretolytisch wirkt auch der Schwefel. Der Äther, den Bier, ausgehend von

der homöopathischen Lehre Hahnemanns, zur Behandlung der postoperativen Bronchitis und Pneumonie empfohlen hat, wirkt vor allem stark sekretolytisch; da es sich in grosser Konzentration in der Alveole ausscheidet, und auch die Druckverhältnisse ändern kann, sieht man auch eine Beeinflussung der Sekretomotorik.

Der Vortragende vertritt die Ansicht, dass es weniger wichtig war, bis jetzt das Quantitative bei der Expektoration zu erfassen, als vielmehr dem Praktiker die Indikationen für das eine oder andere Expektorans genauer zu präzisieren. Die Gruppe der Sekretolytica braucht nicht bei Katarrhen verschrieben zu werden, bei welchen die Sekretion schon an sich abundant ist. Die Gruppe der sekretomotorischen Arzneien ist kontraindiziert in den Fällen, wenn die Sekrete spärlich und zähe sind.

Im Anschluss an die Ausführungen werden die entsprechenden Abbildungen demonstriert, die die Wirksamkeit der besprochenen Pharmaka illustrieren.

6. A. Fonio (Langnau i. E.). — *Bericht über einen neuen hämophilen Stammbaum im Kanton Graubünden.* (Soglio, Bergell.)

Die hämophile Erbanlage besteht erst seit zwei Generationen. Es konnten keine hämophilen Symptome in der Aszendenz nachgewiesen werden, die bis zum Jahre 1690 verfolgt wurde. Das Stammelternpaar hatte 10 Kinder, 5 Söhne und 5 Töchter; 3 Söhne litten an Hämophilie und starben schon früh an hämophilen Blutungen (Zungenblutung, Gingivablutung und Blutung aus dem Rachen nach Verletzung). Die 5 Töchter sind alle verheiratet, 3 davon haben gesunde Nachkommen, 2 sind Konduktorfrauen und haben hämophile Söhne. Von den Kindern der hämophilen Mutter M. G. sind 2 Söhne hämophil, 1 Sohn weist keine hämophile Anlage auf, 2 Töchter sind gesund, von den Kindern der zweiten hämophilen Mutter sind 2 Söhne hämophil, 1 davon ist an einer Blutung nach Gingivaverletzung im Alter von $1^1/_2$ Jahren gestorben, 3 Töchter sind gesund. Die Vererbung der hämophilen Erbanlage durch die Tochter besteht demnach auch hier zu Recht, ob nach der Lossenschen oder nach der Nasseschen Regel, kann noch nicht entschieden werden, bei der dritten Generation erst wird dies möglich sein.

Eine Erklärung des erstmaligen Auftretens der hämophilen Erbanlage in dieser bis dahin gesunden Familie kann nicht mehr mit Sicherheit gegeben werden. Immerhin dürften zwei Möglichkeiten in Betracht gezogen werden: Das Eindringen der hämophilen Erbanlage aus dem dem Bergell benachbarten Landesteil vom bekannten Tennaerschen hämophilen Stammbaum her und vielleicht die Neuentstehung der krankhaften Erbanlage durch eine sogenannte Mutation, einer idiokinetischen Erbanlageänderung. Wenn bei der gesamten Aszendenz des hämophilen Stammbaumes auch kein Familienname aus dem Tennaerschen Stammbaum gefunden werden konnte, so ist die Möglichkeit einer Einschleppung dennoch vorhanden, indem die Aszendenz eine Lücke aufweist:

Die Mutter des Stammvaters, des Grossvaters der jetzt lebenden Generation, war unehelicher Abkunft, die Tochter eines unbekannten Vaters. Auf die damit in Zusammenhang stehende, sagenhaft anmutende Geschichte, die reichhaltigen Stoff zu einem Roman abgeben würde, wird hier nicht näher eingetreten. Gegen die Annahme einer Vererbung von der Grossmutter her durch den gesunden Sohn auf die hämophilen Enkel scheint indessen der bei der Hämophilie typische Nassesche oder Lossensche Erbgang zu sprechen. Doch scheint auch im berühmten Teunaerschen Stammbaum ein atypischer Vererbungsmodus vorzukommen, wie Thabita Hössly erwähnt (siehe „Die Bluter von Tenna", Tafel V, 4, Fall von Vererbung von der Konduktormutter auf „rudimentär hämophile Enkel" durch den scheinbar gesunden Sohn), so dass die Hypothese einer Einschleppung durch eine uneheliche Tochter, wenn auch in atypischem Erbgang, doch im Bereich der Möglichkeit liegen dürfte. Diese Verhältnisse beim vorliegenden Stammbaum werden indessen wohl nie restlos aufgeklärt werden können.

Eine andere Erklärung, die etwas weniger wahrscheinlich scheint, ist die Annahme einer idiokinetischen Erbanlageänderung, einer sogenannten Mutation, die auf die in Soglio vorherrschende Inzucht zurückgeführt werden dürfte. Herr cand. med. Hauser-Winterthur hat auf Veranlassung seines Lehrers, Herrn P. D. Dr. Hanhard-Zürich, diese Inzuchtverhältnisse eingehend bearbeitet. Mit seiner Erlaubnis sei hier erwähnt, dass der Ahnenverlust, auf 51 Familien berechnet, bei 6 Generationen 91,9 % beträgt, nur 8,1 % der Ahnen waren miteinander nicht verwandt. Die eigentümliche Tatsache, dass vier Geschwisterkinder der ersten hämophilen Generation geistig und körperlich abnorm waren, könnte mit einer Tendenz zur Mutation der Erbanlage in Zusammenhang gebracht werden.

Gerinnungsbiologische Untersuchungen der Konduktormutter M. G. und ihrer zwei hämophilen Söhne ergaben für die Hämophilie typische Befunde und bestätigten die vor einem Jahr in La Chaux-de-Fonds vom Autor bei 3 Hämophilen, 2 erblichen und 1 sporadischen, demonstrierten Befunde, nämlich die ausgesprochene Inferiorität der hämophilen Plättchen gegenüber den normalen und das beinahe normale Verhalten des hämophilen Thrombins (über die Technik dieser vergleichenden Plättchen- und Thrombinuntersuchungen mit hämophilem Plasma als Indikator nach der zusatzlosen Methode gewonnen, verweise ich auf den Beitrag in den letztjährigen „Verhandlungen". Diese Arbeit wird übrigens in extenso an anderer Stelle erscheinen). Es hat sich ferner gezeigt, dass das Verhalten der hämophilen Plättchen graduelle Unterschiede aufweisen kann, die mit dem klinischen Verhalten des betreffenden Hämophilen gut in Übereinstimmung gebracht werden können. Diese Erhebungen sprechen dafür, dass die Bezeichnungen „rudimentäre" Hämophilie nnd „hämophile Teilblutungen" nicht berechtigt sind, es dürfte sich hier lediglich um graduelle Unterschiede handeln.

Die Plättchen der Konduktormutter M. G. erwiesen sich als völlig normal, ebenso das Thrombin, entsprechend der latenten hämophilen

Erbanlage der Konduktorfrau. Ob die leicht verlängerte Gerinnungszeit, die hohe Blutplättchenzahl, die herabgesetzte Zugfestigkeit des Fibrins die relative Lymphocytose und das Auftreten einiger Metamyelocyten der Mutter als Ausdrücke einer nicht völlig verdeckten, latenten, hämophilen Erbanlage gedeutet werden dürften, bleibe vorderhand dahingestellt, weil die Gerinnungsverhältnisse von Frauen lateinischer Rasse noch zu wenig erforscht sind. Klinisch verhielt sich die Konduktorfrau, entsprechend dem normalen Verhalten ihrer Plättchen, in bezug auf die Blutstillung völlig normal: Alle Geburten verliefen normal, auch nach Zahnziehen, einmal sogar von 6—7 Zähnen, war die Blutstillung durchaus normal, ebenso bei Schnittwunden usw.

Die Ursache der gestörten Blutstillung beim Hämophilen liegt im Verhalten der Blutplättchen, die eine ausgesprochene Inferiorität gegenüber normalen aufweisen. Die Unterschiede sind so enorm gross und so leicht und einwandfrei wahrnehmbar, dass dieser Nachweis als absolut feststehend zu erachten ist. Die hämophilen Plättchen geben offenbar eine Vorstufe des Thrombins, die Thrombokinase, zu langsam ab, die jeweils gebildete und vorliegende Thrombinmenge ist zu klein, zu unscheinbar, um genügend grosse Mengen Fibrinogen in Fibrin umzuwandeln, zu einer kräftigen, gefässverschliessenden Wirkung. Dadurch wird eine Blutstillung innert nützlicher Frist verunmöglicht. Wartet man jedoch lange genug ab, dann ist auch beim hämophilen Blut in vitro die Gerinnung vollkommen: Das Schlussgerinsel ist fest und retrahiert sich gut, viel zu spät jedoch zu einer wirksamen Blutstillung.

7. P.-H. Rossier et P. Mercier (Lausanne). — *L'équilibre acide-base dans la tétanie parathyroiprive.*

L'alcalose semble être un des facteurs qui peut conduire à l'état tétanique. Le prototype de la tétanie alcalosique est la tétanie par hyperpnée. Certains auteurs ont fait jouer à l'alcalose un rôle important dans la tétanie infantile et parathyroiprive. Nous ne l'avons pas rencontrée dans la tétanie infantile, mais existe-t-elle dans la tétanie parathyroiprive? Nous avons des raisons d'en douter. En effet nous avons eu l'occasion de suivre pendant plusieurs mois un malade atteint de tétanie parathyroiprive consécutive à une thyroidectomie pour strumite. Les premiers symptômes de l'affection ont apparu deux ans après l'opération. Au début de l'observation clinique il présentait tous les signes classiques de la tétanie manifeste. Alors qu'il était en crise, les analyses ont montré l'absence de toute alcalose. Le pH du plasma veineux est normal, le contenu CO_2 faible et la courbe de dissociation du CO_2 légèrement abaissée. Par contre, il existe une baisse considérable de la calcémie (60 mgr. $^0/_{00}$), les phosphates inorganiques sont très augmentés. Le gluconate de calcium en injections intra-veineuses n'a amené qu'une amélioration passagère. Ce n'est que lorsque nous avons donné de la parathormone Collip en injections sous-cutanées que l'état du patient s'est amélioré, la calcémie s'est élevée progressivement à la normale alors que la phosphatémie s'abaissait. Pendant tout ce traitement l'équi-

libre acide-base est resté dans les limites de la normale, bien que subissant parfois des fluctuations marquées. Les extraits de parathyroide pris per os, l'ergostérine irradiée n'ont pas eu de résultats thérapeutiques et nous avons toujours été obligés de revenir à l'extrait de Collip.

On a beaucoup discuté pour savoir si les sels calciques agissaient dans la tétanie en tant que sels de calcium ou par l'intermédiaire de l'acidose qu'ils sont sensés produire, acidose tendant à augmenter l'ionisation calcique. Chez les individus normaux nous avons montré que l'injection intra-veineuse de gluconate de calcium augmentait la calcémie d'une manière passagère sans influencer notablement l'équilibre acide-base. Il en est de même chez le tétanique. En effet chez notre malade, en tétanie latente, la calcémie était de 54 mgr. $^0/_{00}$, le pH de 7,37, l'excitabilité électrique au niveau du nerf cubital de 0,5 milliampère. Nous injectons 10 cc. de gluconate de calcium Sandoz, les symptômes cliniques s'effacent progressivement et 15 minutes après l'injection la calcémie est de 63 mgr. $^0/_{00}$, le pH de 7,36 et l'excitabilité du cubital s'est élevée à 1 milliampère. Durant ce temps, la capacité oxygène du sang n'a pas varié notablement et la saturation oxygène du sang veineux est restée pratiquement inchangée. Le gluconate de calcium agit bien par l'intermédiaire du calcium et non en provoquant une acidose, du moins au début de son action. En effet il est curieux de constater la rapidité du retour de la calcémie au taux du début, alors que les symptômes tétaniques ne montrent pas temporairement de tendance à récidiver.

De ces expériences nous concluons qu'il n'existe pas d'alcalose compensée ou décompensée dans la tétanie parathyroiprive, du moins dans le cas que nous avons observé. L'alcalose, facteur important dans le mécanisme de la tétanie par hyperpnée, peut faire défaut dans d'autres formes de tétanie. En outre si le gluconate de calcium coupe les crises, c'est grâce à son groupe calcium et non pas par l'intermédiaire d'une acidose. Ce sont là des arguments importants que l'on peut opposer à la théorie anoxémique et invoquer en faveur de l'origine calciprive de la tétanie en général.

8. P.-H. Rossier, P. Mercier et G. Glatz (Lausanne). — *La précision des déterminations indirectes de la tension du CO_2 libre du plasma.*

Il est toute une série d'affections pulmonaires où la détermination du pH du plasma artériel par la méthode gazométrique devient illusoire et nous voulons parler en premier lieu de la pneumonie, de la bronchopneumonie, et de certaines formes de tuberculose pulmonaire. En effet, dans la pneumonie, par exemple, toute une partie du poumon est hors d'action du fait de l'hépatisation. Cependant la circulation continue à se faire dans cette zone, du moins à une période donnée de l'affection. Il s'en suivra que le sang du cœur gauche sera un mélange de sang provenant de la zone ventilée du poumon et de sang non artérialisé issu des parties hépatisées. Dans ce cas, déterminer la tension de l'acide carbonique du plasma artériel en partant des valeurs de la tension du

CO_2 de l'air alvéolaire n'a plus de signification et le calcul du pH gazométrique sera entaché d'erreurs.

Cependant nous pouvons tourner cette difficulté et déterminer la tension du CO_2 libre du plasma artériel en partant des valeurs du pH électrométrique et du contenu CO_2. Mais quelle sera la précision que l'on est en droit d'attendre d'un pCO_2 déterminé indirectement? C'est cette question que nous avons cherché à résoudre. Afin d'enlever tout élément subjectif à nos résultats, nous avons travaillé indépendamment les uns des autres dans trois laboratoires différents. Nous avons utilisé soit du sang artériel, soit du sang veineux rendu incoagulable au moyen d'oxalate de potasse et de fluorure de sodium. Sitôt pris, le sang a été placé dans un tonomètre, immergé dans un thermostat à eau à 38 degrés, contenant une atmosphère à tension connue de CO_2. Après équilibration le sang a été centrifugé sous paraffine et la tension de CO_2 régnant dans le tonomètre mesurée au moyen de l'appareil de Haldane. En effet, il est nécessaire de déterminer à la fin de l'expérience cette tension de CO_2 car elle peut varier légèrement du début à la fin de l'équilibration.

Le contenu CO_2 du plasma a été mesuré au moyen de l'appareil manométrique de van Slyke. Quant au pH nous l'avons toujours déterminé à double en utilisant la méthode électrométrique et l'électrode en U à hydrogène de Michaelis légèrement modifiée. Les mesures ont été faites à la température de la chambre, puis réajustées pour 38 degrés au moyen d'une formule déterminée expérimentalement. Nous avons équilibré les sangs sous des tensions de CO_2 variant de 30 à 60 mm. de mercure.

En nous basant sur 31 expériences, nous pouvons dire que les valeurs du pCO_2 calculé et du pCO_2 mesuré dans le tonomètre sont très proches l'une de l'autre. Les écarts sont de l'ordre de plus ou moins 2 mm. Hg, ce n'est qu'à une seule reprise que nous avons trouvé une divergence de 3 mm. Le plus souvent les deux valeurs ne diffèrent pas plus d'un millimètre.

Afin de donner à ces expériences une portée générale, nous avons utilisé des sangs provenant de malades atteints d'affections très dissemblables telles que: pneumonie, bronchopneumonie, tuberculose pulmonaire, cancer, épilepsie, tétanie parathyroiprive, etc.

De ces expériences nous nous sentons donc en droit de dire que la méthode indirecte de détermination de la tension de l'acide carbonique libre du plasma artériel est légitime et cela quelle que soit l'affection dont souffre le patient. Il est certain néanmoins que l'on est loin de la précision de la méthode directe, mais vu l'impossibilité dans laquelle on se trouve de l'utiliser dans certaines affections pulmonaires, l'on doit se contenter de cette méthode indirecte dont l'approximation est suffisante pour éclairer certains aspects de la physio-pathologie de la pneumonie, de la tuberculose pulmonaire, ainsi que nous le montrerons prochainement.

9. A. Fleisch (Dorpat). — *Über nutritive Kreislaufregulierung.*

Das Problem der Blutgefässerweiterung in arbeitenden Organen wird mit neuer Methodik untersucht. Ein neu konstruierter Durchblutungsapparat mit nur 20 ccm schädlichem Raum gestattet die Verwendung von unverdünntem, arteigenem Blut, das mit Liquoid ungerinnbar gemacht ist. Der Durchströmungsdruck wird automatisch konstant erhalten; das venöse Blut wird durch eine Arterialisatorlunge arterialisiert; die Stromgeschwindigkeit durch die hintere Extremität oder den Darm einer Katze wird fortlaufend optisch registriert.

CO_2-Zusatz zum arteriellen Blut erzeugt regelmässig, sowohl an hinteren Extremitäten wie auch am Darm, Gefässdilatation. Die Reizschwelle beträgt 0,5 bis 1 % CO_2 in der Beatmungsluft der Arterialisatorlunge. Als wirksame p_H-Änderungen, gemessen am aus der Extremität herausströmenden venösen Blute, genügen 0,05. Diese CO_2-Dilatationen entstehen somit bei physiologischen Reizstärken. Die Durchblutung gibt prinzipiell die gleichen Resultate wie die künstliche Durchströmung mit Ringerlösung. Die Kohlensäure wirkt auch dilatatorisch, wenn sie nicht auf die Arterien, sondern nur auf die Kapillaren einwirkt.

Die CO_2-Dilatation vergrössert die Stromgeschwindigkeit im Mittel um 30 %, im Maximum bei physiologischer Dosierung um ca. 100 %. Das ist zu wenig, als dass die Kohlensäure der einzige Regulator des peripheren Kreislaufes sein könnte. Deshalb wird noch nach anderen Reizqualitäten gesucht. Anoxämie wirkt dilatatorisch, aber nur bei so hohem Sauerstoffmangel, wie er physiologisch kaum vorkommen dürfte. Venöses Blut, das ohne Lungenpassage direkt auf der arteriellen Seite wieder hineingepumpt wird, erzeugt Dilatation, die aber durch die CO_2-Anreicherung und die Anoxämie erklärt werden kann, so dass keine Anhaltspunkte bestehen für die Abgabe dilatatorisch wirkender Körper an das Blut.

Weiter wurde an Hand von siebenzig chemischen Körpern untersucht, ob intermediäre oder Stoffwechsel-Endprodukte als adäquater Reiz der peripheren Kreislaufregulierung in Frage kommen. Es ergab sich, dass Lactat praktisch unwirksam ist. Gut vasodilatatorisch wirken hingegen die intermediären Stoffwechselprodukte: Azetat, Azetaldehyd, Methylglyoxal, Brenztraubensäure u. a. m. Die notwendige Konzentration im Blute beträgt molar/60 bis 1/120. Das ist wahrscheinlich mehr als in vivo vorkommen dürfte. Aber diese intermediären Produkte verhalten sich additiv, so dass ihre Gesamtkonzentration molar/60 bis molar/120 betragen muss. Auch die H-Ionenkonzentration und die Intermediärprodukte verhalten sich additiv.

Als adäquater Reiz der peripheren Kreislaufregulierung ist deshalb anzunehmen: die Summe der intermediären Stoffwechselprodukte plus der H-Ionenkonzentration.

Antwort an die Herren Stähelin, Wegelin, Rothlin: Die lange Latenzzeit bis zum Beginn der Gefässerweiterung ist durch den schädlichen Raum der Apparatur bedingt; die Latenz des biologischen Ob-

jektes ist unter 0,5 Sek. — Stark saure Reaktionen ($p_H = 4—5$) erzeugen keine Dilatation, sondern Gefässkontraktion; es ist aber fraglich, ob bei der Entzündung solche Säuregrade erreicht werden. — Adenosinphosphat wurde auch untersucht und ebenfalls dilatatorisch wirksam befunden.

10. P. Vonwiller und R. Wigodskaya (Moskau). — *Die Thyreoskopie.*

Wie man aus der neuesten Zusammenstellung über die morphologischen Methoden zur Untersuchung der Schilddrüse von Wegelin (Abderhaldens Handbuch, Abt. VIII, Seiten 289 1308, 1932) ersehen kann, spielt bis heute die Untersuchung lebender Schilddrüsenelemente nur eine geringe Rolle neben den mit „klassischen" Methoden der Fixierung und nachherigen Färbung durchgeführten Untersuchungen. Es wird dort nur eine Vitalfärbung mit Neutralrot an überlebenden Salamanderschilddrüsenepithelzellen nach Uhlenhuth (1925/26) erwähnt. Dieser Stand der Dinge erklärt sich wohl teilweise auch dadurch, dass die postmortalen Veränderungen des Epithels rasch eintreten und damit also die Untersuchungszeit frischer Elemente beschränkt ist.

Mit der vor einem Jahr hier beschriebenen Methodik der Ultropakmikroskopie ist es nun relativ leicht möglich, die lebende Schilddrüse und ihre einzelnen Elemente in vivo et in situ mikroskopisch mit allen beliebigen Vergrösserungen zu untersuchen und damit die Beobachtung auf sehr lange Zeit auszudehnen. Da die Blutzirkulation der Drüse dabei weitergeht, und auch sonst nicht Wesentliches an ihren Lebensbedingungen geändert wird, ist es auf diese Weise möglich, die Histologie der normalen lebenden Schilddrüse genauer zu erforschen. Natürlich lässt sich das Verfahren auch auf die pathologisch veränderte Schilddrüse übertragen, z. B. auf die kropfig veränderte.

Wir haben unsere Untersuchung hauptsächlich an Fröschen durchgeführt, aber auch einige Vorversuche an Säugetieren angestellt. Beim Frosch ist eine eingreifende Operation zur Freilegung der Schilddrüse nötig. Nach Spaltung der Haut wird die obere Hälfte des Sternums, der grösste Teil von Clavicula und Coracoid, sowie die regionäre Muskulatur abgetragen. Nach Entfernung einiger kleinerer Muskeln findet man die Drüse auf dem Hyoid in der Bucht zwischen dessen Processus postero-lateralis und thyreoideus, zwei vollständig getrennte, sehr durchsichtige Follikelpakete mit auffallend reichlicher Blutgefässversorgung. Bei Anwendung starker Vergrösserungen sieht man ausser der Form und Anordnung der Follikel und der Blutgefässe auch die Epithelzellen, ihre Kerne und Granulationen in ihrem Plasma. Bei Injektion von Methylenblau in die Blutzirkulation fällt auf, dass einer der ersten Orte im Organismus, wo sich die Farbe ansammelt, das Kolloid der Schilddrüse ist. Dabei ist noch besonders auffallend, dass es sich nicht blau, sondern deutlich blau-grün färbt. Von Roffo ist schon früher an anderen Objekten auf solche Farbumschläge bei Methylenblauvitalfärbung hingewiesen worden.

Die Mikroskopie im auffallenden Licht, speziell die Ultropakmikroskopie, ermöglicht also die Beobachtung der lebenden Schilddrüse und ihrer histologischen Elemente, in vivo et in situ, mit Einschluss der stärksten Vergrösserungen und gestattet die Feststellung der Speicherung und des Farbumschlags des Methylenblaus im Kolloid der lebenden Drüse.

11. P. Vonwiller und M. Kotlariewskaya (Moskau). — *Die Beobachtung der Blutgefässe und der Blutzirkulation in der Membrana hyaloidea des lebenden Frosches.*

Die Untersuchung der Blutgefässe und der Blutzirkulation der Membrana hyaloidea des Frosches mit anderen als mit den ophthalmoskopischen Methoden, welche sich auf schwache Vergrösserungen beschränken, erscheint zunächst als unmöglich. Die Mikroskopie im auffallenden Licht, verbunden mit einem chirurgischen Eingriff schafft hier einen neuen Weg.

Die Operation besteht aus folgenden Schritten: Zurückschlagen des oberen Lides, dadurch Freilegung der Sklera des oberen Augenpols, schrittweise Eröffnung der drei Augenhäute, Sklera, Chorioidea und Retina, wodurch die den Glaskörper einhüllende Membrana hyaloidea freigelegt wird. Mittelst des Ultropaksystems lassen sich nun durch diese künstliche Pupille die Blutgefässe und Blutzellen auf dem schwarz erscheinenden Glaskörper, im Dunkelfeld, besonders deutlich untersuchen. Denn die Membrana hyaloidea enthält ausser den Blutgefässen und ihrem Inhalt, dem Blut, fast keine anderen geformten Elemente. Wir haben gewissermassen eine Reinkultur von Blutgefässen, vor allem von Kapillaren vor uns.

Das Wesentliche bei dieser Beobachtung ist nun die Tatsache, dass die Blutkapillarwand mit ganz besonderer Deutlichkeit sichtbar wird. Bei der Untersuchung lebender Kapillaren im auffallenden Licht hat es sich oft als schwierig erwiesen, die Kapillarwand mit grosser Deutlichkeit zu sehen, und dies wegen ihrer grossen Durchsichtigkeit. Im vorliegenden Falle dagegen leuchtet nun die Kapillarwand als deutlich doppeltkonturierter Streifen hellweiss auf schwarzem Grund auf. Diese Dunkelfeldbeobachtung mittelst des Ultropaksystems ist also ein Mittel, um die lebende Blutkapillarwand mit besonderer Deutlichkeit sichtbar zu machen. Die Stellen, wo die Kerne der Endothelzellen liegen, sind als Verdickungen der Kapillarwand sehr deutlich wahrzunehmen. Auch die Blutzellen selbst heben sich mit besonderer Deutlichkeit vom schwarzen Untergrund ab, die Erythrozyten leuchtend rot, die Leukozyten weiss bis grau, mit deutlich erkennbaren Kernen, die so scharf konturiert sind, dass sie wie von einer Membran eingehüllt erscheinen. Besonders deutlich tritt auch noch eine Zellart ausserhalb der Blutgefässe in die Erscheinung: In grossen Abständen den Blutgefässen aussen anliegende, auffallend grob und leuchtend weiss granulierte, leukozytenähnliche Zellen, die wir als Histiozyten ansprechen.

Es gelingt also, auf dem angegebenen Wege lebende Blutzellen, Histiozyten, Blutgefässendothelzellen, und bei den Histiozyten und Leuko-

zyten auch Kerne und Plasmaeinschlüsse, z. B. die groben Plasmagranulationen der Histiozyten, vor allem aber eben auch die lebende Kapillarwand in vivo et in situ, mit grösster Deutlichkeit sichtbar zu machen.

12. Erwin Rutishauser (Assistent am Pathologischen Institut Genf). — *Über experimentelle Erzeugung von Osteodystrophia fibrosa.* (Zusammenfassung.)

Osteodystrophia fibrosa ist eine Krankheit, bei der man 1. Veränderungen kennzeichnender Art am Knochensystem, 2. Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung des Blutes, 3. Veränderungen in der Leistung der Epithelkörperchen (EK.) im Sinne der Überfunktion findet. Die Mehrleistung der EK. ist manchmal anscheinend primär der ätiologische Hauptfaktor oder aber sekundär durch einen meist äussern Faktor bedingt. — So kann man die Gruppe der Osteodystrophia fibrosa einteilen in (I.) endogene Osteodystrophia fibrosa hyperparathyreotica und (II.) exogene Osteodystrophia fibrosa. Die I. Gruppe zerfällt in die progressive Knochenatrophie Askanazy und die Ostitis fibrosa von Recklinghausen. Es werden Gründe angegeben, die zeigen, dass es praktisch nützlich und biologisch notwendig ist, diese beiden Krankheitsbilder derselben Erkrankung zu trennen. Was die sogenannte *Paget*sche Krankheit anbetrifft, so schaut sie der Vortragende als nicht zur Gruppe der Osteodystrophia fibrosa gehörig an, hauptsächlich da sich bei ihr die für die Recklinghausensche Knochenkrankheit typischen Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung des Blutes (2) und die Veränderungen in der Leistung der EK. im Sinne der Überfunktion (3) nicht finden.

Die II. Gruppe umfasst die Krankheiten, die Christeller hauptsächlich unter dem Namen der *experimentellen,* Askanazy der *exogenen* fibrösen Osteodystrophien zusammenfasst. Man verzichtet vielleicht besser auf das Beiwort *experimentell,* da Krankheiten aus dieser Gruppe auch beim Menschen, z. B. als Berufskrankheit, wie der von Askanazy veröffentlichte Fall eines chronisch Bleivergifteten mit latenter Ostitis fibrosa zeigt, vorkommen. Es werden in der ersten Gruppe die Versuche von Jaffe, Bodansky und Blair, Rutishauser erwähnt. Diese Autoren erzeugten Ostitis fibrosa und progressive Knochenatrophie durch Einspritzungen von Parathormon Collip (Jaffe, Bodansky und Blair beim Hunde und Meerschweinchen) und durch Einspritzungen von EK.-Brei (Rutishauser beim Kaninchen). Die II. Gruppe wird zuerst zusammengefasst und die Versuche von Pawlow, Looser, Dietrich, Loewy, Dittmann, Katase und seiner Schule, Moritz Weber und Hermann Becks, M. Schmidtmann, Christeller und Loewenstein, Rutishauser erwähnt.

Aus diesen Experimenten kann man ersehen, dass ostitische Knochenveränderungen dann entstehen können, wenn dem Körper Stoffe einverleibt werden, die die alkalische Reserve herabsetzen. Es entwickelt sich eine Hyperkalzämie. Sehr oft wird eine Vergrösserung der EK. festgestellt, die man als Überfunktion auffassen kann. Als Beispiel dieser ganzen Gruppe der exogenen Osteodystrophia fibrosa wird die chronische

Bleivergiftung beim Kaninchen ein wenig ausführlicher dargestellt. Dieses Beispiel enthält die gleichen Hauptresultate, wie die der obengenannten Forscher und einige neue Resultate. Der Stoffwechsel bei Bleivergiftung ist besonders genau untersucht worden (Minot, Fairhall und Shaw, Hunter, Tscharny und viele andere). Experimentelle Studien über Knochenveränderungen sind gemacht worden von Katase und seiner Schule und Rutishauser.

Es entwickeln sich zumeist Bilder, wie man sie bei der progressiven Knochenatrophie sieht. In andern Fällen kann man jedoch von Ostitis fibrosa reden. Die Knochenerkrankung beginnt am Kiefer, wo sie in wenig ausgesprochenen Fällen allein zu sehen ist. Die Veränderungen bestehen im Abtragen der freien Alveolarränder durch Osteoklasie. Die Interalveolarsepten werden beidseits von Osteoklasten angenagt und verschwinden oft ganz. Wir kennen diese Erscheinungen hauptsächlich bei den Paradentosen. Da die ostitischen Knochenprozesse, die durch Azidose bedingt sind, an den Kieferknochen beginnen, da sie zuerst die Hauptveränderungen der Paradentosen wiedergeben, so kann man sich vorstellen, dass letztere durch kleinste Schwankungen im Säure-Basen-Gleichgewicht nach der sauren Seite hin entstehen. — Weiterhin wird eine Theorie zur Erklärung des Bleistroms in seinen Schwankungen gegeben. — Es wird mitgeteilt, dass Askanazy und Rutishauser experimentell durch Gaben von Thyroidea in Substanz und Thyroxin auf peroralem und subkutanem Weg bei Katzen und Kaninchen Knochenveränderungen erzeugt haben, die in die Gruppe der Osteodystrophia fibrosa gehören. Die Veränderungen sind leichteren Grades.

Rutishauser und H. Moszkowska erzeugten beim Kaninchen durch gleichzeitige, subkutane Einverleibung von EK.-Brei des Menschen und von Hypophysenvorderlappenbrei des Stieres Veränderungen an den Knochen, die im ganzen verdickt erscheinen; eine Art generalisierter Hyperostose. Dabei ist der Kalkspiegel des Blutes in unbedeutenden Schwankungen auf normaler Höhe.

Diskussion. Herr Prof. Wegelin.

Dr. Rutishauser: Braune Tumoren haben wir bei unsern Versuchen mit Kaninchen nicht hervorgerufen. Dass sie aber experimentell erzeugt werden können, zeigen die Ergebnisse von Jaffe, Moritz Weber und Hermann Becks am Hunde, wo sie verhältnismässig leicht erzeugt werden.

Was die Art der sekundären Hypertrophie der EK. anbetrifft, so betrachten wir sie als funktionelle Hyperplasie. Diese Organe sind als Ganzes vergrössert und es fielen uns keine besondern Zellelemente, noch eine besondere Anordnung der Zellen auf.

13. R. Junet et S. Kadrnka (Genève). — *La fonction du stroma dans la filtration du sang.* (Expériences avec le « thorotrast ».)

Après une brève définition des filtres du sang, les auteurs montrent qu'il faut faire une distinction très nette entre la fonction du *parenchyme* et celle du *stroma.*

Les filtres du sang par *fonction du stroma* tels qu'ils ont été définis par Askanazy à la suite de nombreuses observations d'anthracose métastatique et d'hémomélanose des paludéens, sont au nombre de trois: *rate, foie* et *moëlle osseuse.* Grâce aux propriétés physiques du « thorotrast » qui permet de combiner les examens radiologiques et histologiques, les auteurs ont pu suivre pas à pas les différents temps ou phases de ce processus dont ils démontrent de nombreux clichés radiographiques et microscopiques:

1re phase: On observe la substance introduite dans la circulation, dans le protoplasme des cellules endothéliales des capillaires (durée 3 à 4 heures au maximum).

2e phase: Passage du « thorotrast » de l'endothélium dans la cellule du réticulum. (Durée: semaines, mois et même années.)

3e phase: Balayage de la substance par la lymphe qui l'entraîne vers les espaces et les vaisseaux lymphatiques, puis dans les ganglions correspondants (durée indéfinie). — Au niveau du foie, les phases 1 et 2 se confondent dans les cellules de Kupffer.

Les cellules réticulaires ont tendance à prendre une forme sphérique au fur et à mesure qu'elles se chargent de granulations noires et grisâtres réfringentes de « thorotrast »; on observe avec les doses un peu plus fortes la formation de nombreuses cellules géantes multinuclées dites « cellules à corps étrangers », qui se trouvent aussi bien dans les organes filtres pendant les phases 2 et 3 que dans les ganglions lymphatiques, depuis la phase 3, car avant cette troisième phase, les auteurs n'ont jamais vu de thorotrast dans les ganglions. Ce dernier fait confirme une fois de plus l'opinion émise par Askanazy et vérifiée par cet auteur chez les animaux et chez l'homme, après des injections de « collargol », suivant laquelle les ganglions lymphatiques ne sont pas des filtres primaires du sang, car ils n'agissent que sur la lymphe, à laquelle les filtres primaires ont transmis les corps qu'ils avaient retiré du sang. Ceci nous éloigne de la conception classique du système Reticulo-Endothélial d'Aschoff, dans lequel les ganglions lymphatiques occupent une situation exactement pareille à celle de la rate, du foie et de la moëlle osseuse.

Les auteurs n'ont pas encore de faits précis à apporter sur l'élimination du dioxyde de thorium colloïdal hors de l'organisme après son passage dans les ganglions lymphatiques, mais ils soulèvent l'hypothèse d'une solubilisation éventuelle par les cellules géantes si fréquemment observées sur leurs coupes et dont on connaît la grande puissance lytique.

14. August Meyer (Basel). — *Über das Vorkommen von B-Avitaminosen unter hiesigen Lebensbedingungen.*

Erfahrungen über das Auftreten von Pellagra in der Schweiz legen nahe, auch die „alkoholische“ Polyneuritis und funikuläre Myelitis unter dem Gesichtspunkt der *B*-Avitaminose zu betrachten. Einseitige Ernährung kommt häufig vor und bildet vermutlich die Ursache.

Die häufigen genetisch unbekannten funikulären Myelitiden dürften ebenfalls in nächste Nähe der Beriberi und Pellagra zu stellen sein.

Zwischen beriberiartigen polyneuritischen und rein funikulären Formen bestehen allmähliche Übergänge.

15. A. Stoll und W. Kreis (Basel). — *Zur Kenntnis genuiner Herzglucoside.*

Die chemischen Untersuchungen der auf das Herz wirksamen Digitalisstoffe sind vor fast einem Jahrhundert begonnen worden und sind erst vor wenigen Jahren durch die erfolgreichen Untersuchungen von Cloetta und von Windaus zu einem gewissen Abschluss gelangt. Die drei wohl definierten Hauptrepräsentanten unter den Glucosiden der Digitalis purpurea sind: Digitoxin = Digitaline cristallisée, Gitoxin und Gitalin, deren Spaltungsgleichung, Zuckerkomponenten und Aglucone bekannt sind. An der Erforschung der Konstitution der Aglucone wird verschiedenenorts erfolgreich gearbeitet.

Das medizinisch-biologische Interesse wendet sich in erster Linie den Glucosiden zu, die, obschon die Aglucone die eigentlichen Träger der Herzwirkung sind, wegen der Wasserlöslichkeit der Glucoside allein für die therapeutische Verwendung in Betracht kommen. Von jeher, in letzter Zeit ganz besonders, herrscht unter den Ärzten und Pharmazeuten eine starke Strömung für die Verwendung der natürlichen Droge, weil diese selbst oder ein daraus bereitetes Infus in manchen Fällen von Herzinsuffizienz besser wirken als die seit längerer Zeit zur Verfügung stehenden und eingestellten Reinpräparate. Die Ursache für diesen Unterschied kann in der Beimischung an und für sich therapeutisch unwirksamer Begleitstoffe liegen, vielleicht aber auch zum wesentlichen Teil an den Glucosiden selbst, wenn die primär in der Digitalis purpurea vorhandenen *genuinen* Digitalisglucoside, von den bisher bekannten Reinstoffen Digitoxin, Gitoxin und Gitalin chemisch verschieden sind. Diese Frage wird im folgenden beantwortet durch Untersuchungen mit modernen biochemischen Arbeitsmethoden, ausgehend von der Meerzwiebel zum Fingerhut. Die früheren Untersuchungen haben der Möglichkeit enzymatischer Veränderungen (Hydrolyse, Oxydation) während der Aufbewahrung und bei der Extraktion der Drogen nicht genügend Rechnung getragen. Es zeigte sich nämlich, dass in der Meerzwiebel ein Enzym, die *Scillarenase,* vorkommt, das aus dem Scillaren A mit Leichtigkeit 1 Mol. Glucose abzuspalten vermag und in ein neues, weniger leicht lösliches, aber leichter kristallisierbares Glucosid, *Proscillaridin* A umzuwandeln vermag, das an dem Aglucon Scillaridin nur noch einen Zuckerrest, nämlich Rhamnose trägt. Die chemische Hydrolyse von Scillaren A mit Säure spaltet beide Zuckerreste auf einmal ab in Form einer nur schwer weiter spaltbaren Biose, der *Scillabiose.* Die Scillarenase ist streng spezifisch für Scillaren A. Gleichzeitig (1926) mit unserer bisher nicht veröffentlichten Untersuchung über Scillarenase hat Jacobs in New York mit einem in Strophantussamen vorkommenden Enzym, der Strophantobiase, das *K*-Strophantin-β

in Cymarin und Glucose spalten können. Trotz seiner angedeuteten Absicht, die enzymatischen Verhältnisse bei der Digitalis zu studieren und dahinzielender Äusserungen französischer Autoren ist bisher über die Existenz von glucosidspaltenden Enzymen bei den Digitalisarten nichts bekannt geworden.

In der Scillarenase lernten wir ein Enzym kennen, das wir einerseits für einen partiellen Abbau eines Glucosides verwenden konnten. Praktisch jedoch viel wichtiger ist die Erkenntnis, wie wir seine glucosidspaltende Tätigkeit verhindern können, um das genuine Glucosid zu erhalten. Unsere enzymhindernde, von Dr. W. Kreis ausgearbeitete, Extraktionsmethode wandten wir auf die Digitalisarten an, zunächst auf die Digitalis purpurea, dann aber bald auf die vom Handel, aber auch von wissenschaftlicher Seite als sehr wirksam empfohlene Digitalis lanata, aus der von verschiedenen Seiten (Smith, Mannich, Perrot u. a.) bereits Reinglucosidpräparate isoliert worden waren, die aber von unseren Glucosidpräparaten verschieden sind. Wir erhielten aus Digitalislanata-Blättern einen wesentlichen Teil des Gesamtglucosidgehaltes der Droge in schön kristallisierter Form. Das Präparat schien einheitlich, konnte aber in drei genau gleich kristallisierende Glucoside, die wir zunächst als *Lanataglucoside A, B* und *C* bezeichnen wollen, zerlegt werden. Diese drei Glucoside liegen im Gesamtpräparat als isomorphe Kristallisation vor. Die Aglucone, Digitoxigenin bei *A*, Gitoxigenin bei *B* und Digoxigenin (Smith) bei *C* sind bei allen drei Glucosiden an die nämlichen vier Zuckermoleküle, 3 Digitoxose und 1 Glucose, gebunden. Als weiteres gemeinsames, bei den Digitalisstoffen neuartiges Merkmal, enthalten alle drei Lanataglucoside eine Acylgruppe (Acetyl). — Hinsichtlich der pharmakologischen und toxikologischen Wirkung der drei neuen Glucoside sei auf die Mitteilung von E. Rothlin in diesen „Verhandlungen“ verwiesen. Über die chemischen und physikalischen Eigenschaften berichten wir in der Sektion Chemie ausführlicher. — Wir wollen hier noch auf den genetischen Zusammenhang der neuen Glucoside mit den bereits bekannten Digitalisstoffen eingehen. Die Digitalis lanata wie purpurea enthalten glukosidspaltende Enzyme, die wir bei Digitalis lanata *„Digilanidase“*, bei der Digitalis purpurea *„Digipurpidase“* nennen wollen: Die Digilanidase der Lanatablätter vermag aus allen drei Glucosiden ein Molekül Glucose abzuspalten und zu zuckerärmeren, ebenfalls kristallisierenden neuen Glucosiden überzuleiten. Das Purpurea-Enzym hingegen vermag die Lanataglucoside erst anzugreifen, wenn wir vorher auf chemischem Wege die Acylgruppe entfernt haben. Dann vermag man mit Purpurea-Enzym beispielsweise das entacetylierte Lanataglucosid *A* in ein Präparat zu verwandeln, das chemisch und physikalisch mit dem bekannten Digitoxin aus Digitalis purpurea identisch ist und nur eine etwas grössere Wirksamkeit aufweist als die vielleicht nicht ganz reinen Vergleichspräparate von Purpurea-Digitoxin. An diesem Beispiel ist gezeigt, dass man von einem Lanataglucosid zu einem Purpureaglucosid durch kombinierten chemischen und enzymatischen Abbau gelangen kann. Auch die Digitalis purpurea enthält ur-

sprünglich kein Digitoxin. Wir haben indessen dieses Glucosid durch enzymatische Spaltung aus einem zuckerreicheren, genuinen *Purpureaglucosid A* präparativ einwandfrei hergestellt, und zwar ohne chemische Vorbehandlung zur Abspaltung der Acylgruppe, da die Purpureaglucoside dieses Merkmal anscheinend nicht aufweisen.

Unsere vorläufigen Versuche über die Natur der Glucoside eines nach der Pharm. Helv. hergestellten Infuses haben ergeben, dass beim Infus ein grosser Teil der Glucoside ungelöst bleibt. Der in das Wasser übergegangene Glucosidanteil besteht beispielsweise bei Digitalis lanata zum überwiegenden Teil aus den genuinen Lanataglucosiden *A*, *B* und *C*. Die Hitze bei der Infusbereitung hat das Enzym an der Glucosidspaltung verhindert, doch bleibt ungewiss und von den Versuchsbedingungen abhängig, wie stark die Hydrolyse durch Pflanzensäuren, die direkt zu den Agluconen führt, bei mehr oder weniger langem Erhitzen in Erscheinung tritt. Dass das Digitalis Infus beim Stehen rasch an Wirksamkeit verliert, ist bekannt. Alle diese Unsicherheiten lassen diese Verabreichungsform als mangelhaft und unzuverlässig erscheinen.

Auf der andern Seite ist es uns gelungen, mit unserem schonenden und raschen Isolierungsverfahren einen grossen Teil des Gesamtglucosidgehaltes der Digitalis-lanata-Blätter in Form der isomorphen Kristallisation der drei Glucoside *A, B* und *C* zu gewinnen. Wir haben das Glück gehabt, darin eine Art Gesamtpräparat vorzufinden, in dem alle drei Aglucone, die bisher aus Digitalisarten bekannt wurden, enthalten sind; durch die Bindung an die vier gleichen Zuckermoleküle und die Acylgruppe wird unter den Glucosiden eine grosse Einheitlichkeit geschaffen, die am schönsten in der isomorphen Kristallisation zum Ausdruck kommt und eine Synergie in der Wirkung voraussehen lässt.

16. E. Rothlin (Basel). — *Über die Resorption und die Verteilung der herzwirksamen Glykoside.*

Die tierexperimentelle Analyse eines neuen Herzmittels hat zur Aufgabe, durch einen Vergleich mit den wichtigsten Vertretern dieser Körperklasse die besonderen Merkmale in quantitativer und qualitativer Hinsicht zu erfassen. Die Literatur über bekannte und neue Glykoside ist zwar in den letzten 30 Jahren äusserst umfangreich geworden, aber ein einheitliches quantitatives Zahlenmaterial fehlt, weil sowohl die Versuchsbedingungen als die verwendeten Glykoside bei den einzelnen Autoren variieren. Ich habe versucht, im Laufe von Jahren dieses Vergleichszahlenmaterial wenigstens teilweise zu schaffen. Im folgenden sind das Verhalten der Resorption nach verschiedener Darreichung, die Verteilung der Glykoside im Organismus, die Toxizität und die Haftfestigkeit berücksichtigt. Das demonstrierte Versuchsmaterial lässt charakteristische Unterschiede der berücksichtigten Glykoside: Ouabain (= *g*-Strophantin), Scillaren *A* und *B*, Digitaline Nativelle bzw. Digitoxin Cloetta, und die neuen Körper der Digitalis lanata Lanataglykosid-Komplex, Lanataglykosid *A*, -*B* und -*C* von Stoll und Kreis erkennen. Die Versuche sind bei der Katze und beim Frosch durchgeführt. Das biologische

Kriterium ist überall der Herzstillstand. Für die Versuche bei der Katze dienen die Werte bei intravenöser Infusion als Vergleichsstandard.

Die Versuche über die Resorption bei verschiedener Darreichung ergeben wesentliche Unterschiede für die verschiedenen Glykoside. Sowohl nach subcutaner als nach oraler und duodenaler Darreichung stehen die Lanata-Glykoside dem Digitaline bzw. Digitoxin am nächsten, während Scillaren *A* und *B* und Strophantin unter sich ähnlicher wirken. Die intraarterielle Infusion erfordert fast gleichviel Glykosid wie die intravenöse; ebenso verhält sich die Darreichung in die Vena portae mit Ausnahme des Scillaren *B*, das etwas mehr Glykosid erfordert. Die primäre Leberpassage verändert somit das Resultat nicht.

Bei den Versuchen über die Verteilung der Glykoside im Organismus ist der Glykosidverbrauch des Herzens von spezieller Bedeutung; derselbe wird durch den quantitativen Vergleich der Gesamtaufbrauchdosis nach intravenöser Infusion mit der Aufbrauchdosis des Herz-Lungen-Präparates nach Starling gewonnen. Dabei ist zu erwähnen, dass das Blut kein Glykosid verbraucht und die Lunge höchstens in irrelevanten Mengen. Der Versuch ergibt das wichtige und interessante Resultat, dass die Aufbrauchdosis des Herzens, bezogen auf die intravenöse Gesamttier-Dosis für die verschiedenen Glykoside, mit Ausnahme des Ouabain, sozusagen dieselbe ist und 10—11 % beträgt. Für Ouabain ist dieselbe mit zirka 9 % etwas kleiner.

Die Verteilung der Glykoside im Organismus wurde durch den Versuch am *eviscerierten* Tier bei intravenöser Infusion erweitert. Das eviscerierte Tier erfordert nur noch 52—70 % der intravenösen Gesamtaufbrauchdosis; der Rest, d. h. 30—48 %, entfällt somit auf die entfernten Bauchorgane. Auch hier ergeben die Lanata-Glykoside die gleichen Werte wie Digitaline; sie sind für Scillaren *A* und Ouabain etwas geringer, für Scillaren *B* etwas grösser. Die Versuche ergeben, dass die Bauchorgane per kg die 3—4fache Menge, das Herz per kg aber die 20—27fache Menge Glykosid verbrauchen, als der intravenösen Aufbrauchdosis des Gesamttieres entspricht. Dies beleuchtet quantitativ die Herzspezifität der Glykoside.

Die Toxizitätswerte beim Frosch (subcutan) und bei der Katze (intravenös) verlaufen in folgender Reihenfolge mit abnehmender Wirksamkeit zwar parallel: Ouabain und Scillaren *B*, Scillaren *A*, Lanata-Glykosidkomplex, Digitaline; aber das quantitative Verhältnis für die einzelnen Glykoside bleibt sich nicht gleich, denn die Toxizität nimmt in derselben Reihenfolge von Ouabain über die Lanata-Glykoside bis zum Digitaline bzw. Digitoxin bei der Katze zu. Auch hier erkennt man wieder die grössere Verwandtschaft der Lanata-Glykoside zum Digitoxin, dies gilt besonders für das Lanata-Glykosid *C*.

Als weiteres charakteristisches, experimentelles Merkmal für die Glykoside gilt die Reversibilität der Herzwirkung. Die demonstrierten Kurven zeigen das Verhalten der Lanata-Glykoside: Komplex, Glykosid *B* und *C*, im Vergleich zu Digitaline bzw. Digitoxin, beim vergifteten isolierten Froschherzen. Während der Lanata-Glykosidkomplex und das

Lanata-Glykosid *B* (*A* verhält sich ungefähr wie *B*) durch Auswaschen deutlich rascher reversibel sind, verhält sich das Lanata-Glykosid *C* gleich wie Digitoxin, ist also wesentlich schwerer reversibel als die Lanata-Glykoside *A* und *B*.

Alle besprochenen Glykoside wurden ferner auch auf ihre kumulierende Eigenschaft bei der Katze untersucht. Die erzielten Resultate sind weniger einheitlich und schwieriger zu analysieren. Sicher ist aber, dass diese neuen Glykoside aus der Digitalis lanata eine ganz ausgesprochene Kumulation aufweisen; sie steht jener des Digitoxin nicht viel nach.

Zusammenfassung: Um einen qualitativen und quantitativen Einblick in die neuen Glykoside der Digitalis lanata von Stoll und Kreis zu erhalten, wurde ein einheitliches, ausführliches Vergleichszahlenmaterial der wichtigsten Herzglykoside über die Toxizität, über das Verhalten der Resorption bei verschiedenen Verabreichungswegen und über die Verteilung im Organismus geschaffen. An Hand der tabellarisch zusammengefassten Resultate wird gezeigt, dass die Lanata-Glykoside tierexperimentell denjenigen der Digitalis purpurea, d. h. dem Digitaline bzw. Digitoxin am nächsten stehen. Die Versuche über die Haftfestigkeit und Kumulation sprechen in demselben Sinne. Auch der klinische Versuch scheint, soweit bisher durchgeführt, den experimentellen Resultaten zu entsprechen.

17. Oscar A. M. Wyss (Zürich). — *Experimentelle Beiträge zum Schlafproblem.*

Schlaf ist nicht einfach ein Zustand des Versagens derjenigen sogenannten animalen Funktionen, die die Beziehungen des Individuums zur Umwelt aufrechterhalten, infolge Ermüdung, sondern eine aktive Leistung des Organismus zum Zwecke der Restitution. Der Mechanismus des Schlafes geht über das vegetative Nervensystem, und zwar über dessen parasympathische Komponente, durch welche die Leistungsbereitschaft der Organe des animalen Systems (Sinnesorgane, nervöse Zentren, willkürliche Muskulatur) auf ein Minimum herabgesetzt und eine wirksame Restitution ermöglicht wird.

Der Winterschlaf scheint sich im Prinzip nicht vom gewöhnlichen Schlaf zu unterscheiden. Der einheitliche Charakter dieser beiden Schlafzustände macht sich ganz besonders in ihrer biologischen Bedeutung geltend. In beiden Fällen muss das Fortbestehen des lebenden Substrates gewährleistet werden: Im gewöhnlichen Schlaf durch periodische Restitution von Tag zu Tag, im Winterschlaf durch monatelange „passive Resistenz“ gegen ungünstige Lebensbedingungen.

Beobachtungen an Siebenschläfern weisen darauf hin, dass beim Eintritt in den Winterschlaf, wo eine fast vollkommene Einschränkung des Stoffwechsels mit Absinken der Körpertemperatur auf die Temperatur der Umgebung erfolgt, ein besonderer regulatorischer Apparat in Funktion tritt.

Die Untersuchung des zeitlichen Verlaufs der Abnahme der Körpertemperatur beim Eintritt in den Winterschlaf hat ergeben, dass es sich

nicht um ein einfaches Versagen der regulatorischen Wärmebildung handelt, denn die Körpertemperatur fällt auch dann immer weiter ab, wenn gleichzeitig die Aussentemperatur ansteigt, sondern dass durch einen besonderen Mechanismus die Wärmebildung nach und nach ausgeschaltet wird. — Im tiefen Winterschlaf, wo bei Temperaturen über Null der Siebenschläfer sich wie ein wechselwarmes Tier verhält, tritt, sobald die Temperatur unter Null sinkt, eine besondere Temperaturregulierung ein, die es dem Tier ermöglicht, unter Zunahme der Atemfrequenz gerade soviel Wärme zu bilden, dass seine Körpertemperatur knapp über Null bleibt. In diesem neuen homoiothermen Zustand kann der Siebenschläfer bei anhaltender Kälte tagelang verharren und geht bei Temperaturanstieg über Null wieder in den „wechselwarmen" Zustand über.

Es handelt sich im Winterschlaf nicht um ein Versagen der Temperaturregulierung, sondern um eine neue Regulierung auf eine Minimaltemperatur. Im Dienste dieses Regulationsmechanismus steht offenbar das parasympathische Nervensystem, denn sowohl mit Atropin (Hemmung des Parasympathikus) als auch mit Adrenalin (Förderung des Sympathikus) lässt sich ein Erwachen aus dem Winterschlaf herbeiführen.

Angesichts der einheitlichen biologischen Bedeutung von Schlaf und Winterschlaf ist zu erwarten, dass auch dem gewöhnlichen Schlaf ein ähnlicher Regulationsmechanismus zugrunde liegt, dass Schlaf im allgemeinen nicht ein Versagen bestimmter Funktionen, sondern eine positive Leistung des Organismus darstellt.

18. H. Wissler (Zürich). — *Die Rolle des Adrenalins in der Regulierung des Blutkreislaufes.*

Die Wirkungen des Adrenalins, also eines vom Körper speziell zu Regulationszwecken gebildeten Stoffes, sind nicht regellos, sondern einer bestimmten Ordnung unterstellt. Das Ineinandergreifen der Einzelwirkungen lässt sich besonders deutlich am Kreislauf erkennen, wenn auch hier viele Fragen noch weiterer Klärung bedürfen.

Die Gesamtwirkung auf das *Herz* besteht in einer Erhöhung der Förderleistung. Sie kommt zustande durch Verkürzung und Verstärkung der Systole und durch Erhöhung der Schlagzahl. In der Diastole scheint eine vermehrte Erschlaffung den Eintritt des Blutes in die Kammer zu erleichtern (Ducret, Pflügers Arch. 227).

Die Regulation des Zustromes zum Herzen ist eine Angelegenheit der *Venen.* Sie kontrahieren sich auf Adrenalin und führen dadurch dem Herzen eine vermehrte Blutmenge zu (Fleisch, Pflügers Arch. 228, und andere).

Weniger übersichtlich liegen die Verhältnisse im *Arteriensystem.* Die Arterien bilden eine funktionelle Einheit mit den Organen, welche sie mit Blut versorgen. Es muss deshalb jedes Gefässgebiet gesondert betrachtet werden. Es hat dies denn auch zu einer grossen Zahl von Einzelbeobachtungen geführt. Wenn wir trotzdem noch keine genaue Kenntnis von den Vorgängen besitzen, so liegt das daran, dass die Reaktionen verschiedener Gebiete sich weitgehend beeinflussen. Eine Über-

sicht ist nur dann möglich, wenn die Einzelbeobachtungen in qualitativer wie in quantitativer Hinsicht miteinander verglichen werden können. Dies ist bei den bisherigen Befunden nicht der Fall, weil sie mit ganz verschiedener Methodik gewonnen worden sind und nur ungenügend über die quantitativen Verhältnisse Aufschluss geben. Am Zürcher Physiologischen Institut wird deswegen in einer Serie von Untersuchungen das ganze Arteriensystem mit einheitlicher Methode durchgeprüft. Hierbei wird besonderes Gewicht auf das quantitative Moment gelegt, sowohl hinsichtlich des Ausmasses der Reaktion, als auch hinsichtlich der zu ihrem Zustandekommen notwendigen Bedingungen. Ferner werden innerhalb eines Organes die zentralen, nur der Zuleitung dienenden Stämme geschieden von den peripheren, der Stromdosierung dienenden Ästen. Um die Auswirkungen der durch Adrenalin bewirkten Blutdruckerhöhung abzuschätzen, wird die Dehnbarkeit der Arterien geprüft und mittels isometrischer Registrierung die Veränderung der Wandspannung gemessen. — Bisher wurden folgende Gefässgebiete untersucht: Coronar- und Mesenterialarterien von Ducret (Pflügers Arch. 225), die Lungenarterien von Wissler (Pflügers Arch. 227) und die Gehirnarterien von Chang (Pflügers Arch., im Druck). In Bearbeitung sind zur Zeit Muskel- und Nierenarterien. Eine sinngemässe Interpretation wird sich erst ergeben, wenn nach Abschluss der Untersuchungen eine Übersicht möglich ist.

Über die Adrenalinwirkung auf den wichtigsten Teil des Kreislaufes, die *Kapillaren,* sind wir noch sehr im Unklaren. Hier bedarf ein grosses Feld der weitern Untersuchung.

19. H. Steck (Lausanne). — *Insulinwirkung bei psychotischen Erregungszuständen.*

Insulin hat in der psychiatrischen Klinik aus verschiedenen Indikationen Anwendung gefunden. Vorerst wurde die eutrophische Wirkung ausgenützt, und Insulin ist heute das Mittel der Wahl zur Bekämpfung der Nahrungsverweigerung, besonders bei akuten Psychosen der Schizophreniegruppe. Im Verlaufe dieser Anwendung zeigte sich eine besondere beruhigende Wirkung auf die psychomotorische Erregung.

Von der Idee der Bekämpfung der Leberschädigung ausgehend, fand Insulin zuerst an der Wienerklinik durch Frl. Dr. Klemperer Anwendung bei der Behandlung des Delirium tremens. Nachprüfung des Verfahrens an der Lausanner Klinik an 18 Fällen ergibt eine durchschnittliche Abkürzung der Krankheit von 4 auf 2,5 Tage. Es wird in erster Linie eine motorische Ruhigstellung erzielt, die Patienten bleiben unter Umständen noch verwirrt; nach dem abschliessenden Schlaf besteht eine ausgesprochene Amnesie für die deliranten Erlebnisse. Die sedative Wirkung geht häufig mit leichtern hypoglykämischen Erscheinungen einher. Die wirksame Dosierung beträgt ungefähr vier mal zehn Einheiten pro die.

Diese Erfahrungen veranlassten den Vortragenden, Insulin direkt als Beruhigungsmittel bei psychomotorischen Erregungszuständen bei

akuten Katatonien und bei periodischen Manien anzuwenden. Es wurden damit dabei mit etwas höhern Dosen als beim Delirium tremens und mehrere Tage fortgesetzter Behandlung bemerkenswerte Erfolge erzielt in einigen Fällen, entweder durch allmähliche Ruhigstellung, wobei die Bewegungslust abnimmt, die rein psychische Störung aber noch etwas weiter dauert, oder in seltern Fällen, wo nach schockartigen Erscheinungen eine plötzliche mehr oder weniger lange dauernde Beruhigung eintritt. Die Hypoglykämie scheint hier wie im Delirium tremens ein wichtiger Faktor der Wirkung zu sein neben einer Beeinflussung des Parasympathiekotonus. Einzelheiten werden an Hand graphischer Darstellungen erläutert.

20. Rudolf Massini (Basel). — *Tuberkelbazillen im Blut bei Erythema nodosum. (Negativer Pirquet bei Tuberkulose und Erythema nodosum.)*

Bei einer Patientin von 17 Jahren fanden sich während dem Auftreten eines Erythema nodosum Tuberkelbazillen im Blut. Die Patientin bekam zirka zwei Monate nachher eine Pleuritis exsudativa. Diese heilte aus. Das Erythema nodosum kann also als Zeichen einer Generalisation der Tuberkelbazillen angesehen werden (Bazillenembolien).

Bei einem Knaben von $2^1/_2$ Jahren, der vorher schon Tuberkulosezeichen mit positivem Pirquet hatte, trat ein Erythem nodosum auf. Der Pirquet wurde negativ und blieb noch einige Zeit negativ. Das Röntgenbild zeigte deutliche Hilustuberkulose.

21. P. Wolfer (Zürich). — *Herzvolum und Zirkulationsgrösse.*[1]

Es werden die mit der Separatormethode gewonnenen Druckkurven des linken Ventrikels und der Karotis verglichen und zwar durch die Bestimmung der reduzierten Amplituden-Frequenzprodukte für die Zeiteinheit von drei Sekunden. Bei Vergleich aller Kurven, wobei der Ausgangspunkt des Vergleichs die mit I bezeichnete Normalperiode ist, unter pharmakologischer Beeinflussung entsteht eine Differenz der beiden Produkte, die auf veränderte Füllung des Koronarsystems bezogen werden könnte. Um dies zu verifizieren, wird gleichzeitig eine Volumkurve mit dem Rothbergerschen Plethysmographen aufgenommen. Es wird eine Koffeinphase und eine Pilokarpinphase pro drei Sekunden analysiert, nachdem durch Vergleich des Pulmonal- und Karotisdruckes und des Volumverhaltens des rechten und linken Ventrikels bestimmt wurde, dass beide Ventrikel unter denselben Veränderungen des Druckes und der Füllung stehen.

Durch Vergleich der Amplituden-Frequenzprodukte von Ventrikel und Karotis zeigt sich, dass unter Koffein bei steigendem peripheren Widerstand ihre Zirkulationsgrösse abnimmt und zwar in stärkerm Masse an der Karotis. Es ist eine Rückpressung des Blutes entsprechend dieser Differenz ins Koronarsystem vorhanden, dies lässt sich durch die genau entsprechende Zunahme des Volum-Amplituden-Frequenzproduktes be-

[1] Untersuchungen, ausgeführt mit Unterstützung der Stiftung für wissenschaftliche Forschung der Universität Zürich.

weisen, ebenso nimmt die absolute Amplitudengrösse der Volumenkurve zu.

Bei Abnahme der Frequenz und bei stark sinkendem peripheren Widerstand unter Pilokarpin tritt bei vermehrtem diastolischen Zufluss eine Zunahme der Zirkulationsgrösse von Ventrikel und Karotis unter starker Zunahme ihrer Amplituden auf. Ferner zeigt die zirkulatorische Umstellung einen grössern Anstieg der Peripherie, so dass dem Ventrikel mehr Blut entströmt, als er hat und erhält. Diese Tatsache ist nur so zu erklären, dass ein Auspressen des Koronarsystems erfolgen und die vermehrte periphere Füllung erklären muss. In der Tat zeigt die Volumkurve in ihrem Amplituden-Frequenzprodukt gerade die prozentual entsprechende Abnahme. Die absolute Volumkurve zeigt Abnahme der Amplitudengrösse. Dieser Mechanismus wird durch Unterbrechung der Gleichgewichtslage zwischen Ventrikel-, Karotis- und Volumkurve physikalisch erklärt.

22. E. Fischer (Bern). — *Kropferzeugung und Kropfverhütung im Rattenversuch.*

Seit Frühjahr 1930 machte ich Fütterungsversuche an Ratten, um festzustellen, ob man mit dem antineuritischen B_1-Vitamin zumindest ebenso guten Kropfschutz bekommt wie mit Jodkochsalz. Die Jodmangeltheorie allein erklärt den endemischen Kropf nicht; es werden deshalb noch weitere Faktoren vermutet. Ich habe an das antineuritische B_1-Vitamin gedacht, da es gleich der Schilddrüse die Oxidationsvorgänge im Organismus fördert. Dass in der Schweiz tatsächlich B-Avitaminosen vorkommen, wurde gerade kürzlich von Meyer (Basel) sichergestellt. Sollten aber die Vitamine eine Rolle in der Kropfgenese spielen, so kann es sich auf keinen Fall um eine totale oder partielle Avitaminose handeln, sondern nur um eine Hypo- oder Oligovitaminose; zweitens kommt eine Verschiebung zugunsten der stabileren fettlöslichen Vitamine in Betracht, durch unzweckmässige Zubereitung der Speisen. Es sind dies die gleichen Überlegungen, welche auch für meine Fütterungsversuche zur Tumordisposition massgebend waren.[1] Als Grundnahrung diente Reis, glasierter, für die vitaminarm ernährten Gruppen, ungeschälter Naturreis als Träger des B-Vitamins, nach dem Rate von Herrn Dr. v. Fellenberg. Vom Jodkochsalz bekam jede Ratte 1 ccm einer 3 %-wässerigen Lösung pro die, d. h. also etwa die doppelte menschliche Prophylaxisdosis. Die Kontrollen bekamen gleiche Dosen gewöhnliches Salz. Ausserdem bekamen die Tiere je 10 ccm gekochte Milch pro die und zirka 1—2 mal wöchentlich gewässerte, mit Soda gekochte Rüben und Schweineschmalz, hie und da rohes Hundefleisch. Mit den drei letzten Tieren jeder Gruppe konnten mehrere Generationen gezüchtet werden; im ganzen waren 244 Tiere im Versuch. Auffallend war der ungünstige Einfluss des Jods in der B + Jodgruppe, in welcher zirka 44 % der Weibchen während oder nach der Geburt starben, gegenüber ca. 8 % der

[1] Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaft Bern, 1932.

B-Gruppe. Die vitaminarm ernährten Gruppen standen mit 28 % (Jod) und 33 % (Kontrolle) ungefähr gleich. Die maximale Lebensdauer betrug in der II. Generation der *B* + Jodgruppe zirka 1½ Jahre, in der dritten zirka 8 Monate. Die drei Würfe der III. Generation starben ohne Nachkommen. Der ungünstige Einfluss des Jods in der *B* + Jodgruppe war für mich eine sehr unangenehme Überraschung. Man konnte sich des Eindrucks nicht erwehren, dass die Weibchen unter Wehenschwäche zugrunde gingen; die Aufzucht selbst litt unter ungenügender Milchsekretion der Mutter. Damit war die Aufmerksamkeit auf die Hypophyse gelenkt. Die Hypophyse wog: Bei dem einen graviden *B*-Weibchen 9 mg, bei dem *B* + Jod-Weibchen nur 7 mg, bei einem vitaminarm ernährten Weibchen 8 mg, bei einem vitaminarmen + Jod-Weibchen 7 mg, bei einem zweiten 6 mg. Es hat somit den Anschein, dass das Jod *auch* oder sogar wahrscheinlicher *primär die Hypophyse hemmend beeinflusst.* Dies würde mit den neuesten Erfahrungen über das thyreotrope Hypophysenhormon und über die Jodspeicherung hauptsächlich in der Hypophyse und im Hypothalamus gut übereinstimmen. Sollte sich diese Beobachtung bestätigen, so hätten wir damit einen Befund von sehr grosser Tragweite, was die Jodmedikation überhaupt anbelangt. Es scheint auch eine Hemmung der Thymus stattzufinden, weil alle bis jetzt untersuchten gestorbenen graviden Jodweibchen auffallend kleine Thymusdrüsen hatten. Es könnte sich aber auch um eine beschleunigte Thymusinvolution handeln analog der beschleunigten Metamorphose im Kaulquappenversuch. Weniger wichtig ist die Wachstumshemmung bei den Jodratten (8 % bei den Männchen und 17 % bei den Weibchen). Bei den Jodratten fiel der grazilere Körperbau und der verhältnismässig grosse Kopf auf. Die deutlichsten Resultate zeigten die Schilddrüsen der II. Generation von 6—8 Monaten, nachdem die Tiere den ganzen Winter im geschlossenen Stall ohne Ventilation zugebracht hatten, also unter Sauerstoffmangel standen: Grosser Kropf des vitaminarm ernährten Tieres, sehr kleine, blasse Schilddrüse der Jodkontrolle; die *B*-Kontrolle ohne Kropf, wie alle bis jetzt untersuchten Schilddrüsen dieser Gruppe. *B* + Jod fast kein Unterschied gegenüber *B* allein; hier war höchstens eine leichte Pubertätsschwellung in der B-Gruppe festzustellen, was bei der *B* + Jodgruppe fehlte. Nach Einbauen einer Ventilation ist der Kropf zurückgegangen. Diese Gruppe zeigt deutlich die *komplexe Natur der Kropfnoxe.* Man könnte diesen Befund so formulieren, dass *Sauerstoffmangel Kropf erzeugt, aber nur bei vitaminarm ernährten Tieren.* Auch mikroskopisch zeigen die *B*-, *B* + Jod- und Jod-Schilddrüsen so gut wie keinen Unterschied. Ich glaube, auf Grund dieser Befunde darf man behaupten, dass man *mit dem antineuritischen Vitamin,* oder, wenn man ganz exakt sein will, *mit dem ungeschälten Reis, das gleiche Strukturbild der Schilddrüse erzielt wie mit dem Jodkochsalz,* anscheinend ohne schädliche Wirkung auf den Gesamtorganismus. Als Ergänzung dient die hypoplastische Schilddrüse einer 4½ Monate alten Ratte mit hypophysärem Zwergwuchs, und als Gegenstück dazu eine der kropfig entarteten Schilddrüsen bei Hypophysen-

tumor (Nr. 2), die zum Teil der wuchernden Struma von Langhans entsprach. Da der Hypophysentumor aus den *grossen ungranulierten Zellen* bestand, wie sie bei Myxödem, Thyreoaplasie und Kastration beobachtet werden, darf man annehmen, dass sie *die Träger des thyreotropen Hormons* sind; da in diesem Falle auch Zwergwuchs bestand, haben diese Zellen offenbar keinen Einfluss auf das Wachstum.

23. Werner Steck (Bern). — *Die Wege der praktischen Galt (Streptokokkenmastitis)-bekämpfung in experimenteller Beleuchtung.* (Aus der veterinär-medizinischen Klinik der Universität Bern.)

Es wird kurz referiert über Untersuchungen, die unter Mitarbeit der Herren Dr. P. Kästli, W. Bachmann, E. Gygax, W. Egli und M. Dachis in den letzten Jahren ausgeführt wurden.

Die Prüfung der Vakzination ergibt keinen merklichen Einfluss auf den Verlauf der geringen Galtinfektion, die quantitativ verfolgt wird.

Es wird bei der Beurteilung dieser Methode häufig übersehen, dass, wie wiederum experimentell bestätigt, der Galt sehr verschieden kontagiös sein kann.

Bei der Separation ist ein vollständiger Erfolg zu erwarten, wenn auch die latente Infektion mitberücksichtigt wird, die sehr verbreitet sein kann.

Die Chemotherapie mit Akridinderivaten führt zum Erfolg, wenn sie unter genauester bakteriologischer Kontrolle durchgeführt wird.

(Das Referat wird in extenso im „Schweizer Archiv für Tierheilkunde“ erscheinen.)

24. E. Ramel et E. Chomé (Lausanne). — *Des hépatites tuberculeuses non folliculaires chez le cobaye.*

Nous avons montré dans nos travaux antérieurs la possibilité pour le cobaye de se comporter sous certaines conditions à l'égard du bacille de Koch comme un porteur de germe. C'est en particulier ce que nous avons observé en inoculant à cet animal le sang, le sédiment urinaire ou les lésions cutanées de sujets porteurs d'érythème noueux ou polymorphe, dits idiopathiques. Ces produits pathologiques sont bacillifères: il nous a été possible en effet d'y constater dans un certain nombre de cas la présence de bacilles acido et alcoolo-résistants. Leur inoculation toutefois ne provoque le plus souvent que des lésions très discrètes au point d'inoculation, lésions guérisables et qui n'entraînent pour l'animal aucune lésion grave ni même apparente. Les cobayes injectés dans ces conditions et sacrifiés au bout d'un laps de temps supérieur à la survie habituelle des animaux inoculés par le bacille de Koch virulent ne montrent lors de l'autopsie aucune lésion tuberculeuse évidente et l'on serait tenté de déclarer l'animal indemne de toute tuberculose si l'on ne s'avisait de réinoculer les organes d'apparence saine et de pratiquer la technique que nous avons décrite dès 1928 sous le nom de « technique des inoculations successives ». Grâce à ce procédé diagnostique, il nous a été possible de transformer le caractère du virus

tuberculeux de la primo-inoculation et de déterminer après un nombre de passage variable — 2 à 3 en moyenne — une tuberculose progressive et mortelle pour le cobaye à partir du point d'inoculation.

Le foie joue plus spécialement chez le cobaye porteur de germes le rôle d'un réservoir de virus et présente des altérations dont l'apparence banale n'en est pas moins causée par le bacille de Koch en dépôt dans l'organe. Ces altérations macroscopiques variables traduisent dans les cas les plus discrets une simple stase centrolobulaire, annoncée par un semis de petits points rougeâtres contrastant avec le reste des lobules de teinte gris-blanchâtre. Cette teinte est révélatrice d'une stéatose centrolobulaire, le plus souvent associée à la stase elle-même. Dans certains cas, il s'agit d'une véritable dégénérescence graisseuse et le foie augmenté et riche en sang présente une teinte grise diffuse, superposée à la coloration foncée de la stase. A la surface du parenchyme hépatique on constate en outre dans certains cas de petites taches de sclérose, légèrement déprimées, de consistance fibreuse. Dans d'autres cas c'est un dépôt grisâtre opaque dans les régions marginales du foie que nous avons décrit sous le nom de peri-hépatite grisâtre. Enfin on peut constater aussi la présence d'un ganglion lymphatique péri-portal que nous n'avons jamais rencontré dans les foies normaux.

Les altérations peuvent encore se manifester dans le foie par une augmentation du volume et de la consistance. La coloration générale est brun-muscade et les lobules hépatiques dessinent un réseau aux travées grises bien distinctes.

Ces lésions macroscopiques n'ont rien de caractéristique et surtout elles ne rappellent point la structure anatomique habituelle de la tuberculose. Cependant leur réinoculation peut déterminer au cobaye neuf une infection bacillaire virulente et mortelle.

L'étude histologique de ces hépatites tuberculeuses bénignes montre des altérations tissulaires non folliculaires dont la reproduction est si constante et régulière que nous ne saurions y voir l'effet du hasard. Les lésions du point de vue histologique correspondant à 4 types différents:

1° *Lésions vasculaires-sanguines:*

a) Stase centro-lobulaire et intertrabéculaire.

b) Dilatation des vaisseaux dont le lumen riche en sang contient de très nombreux leucocytes et de gros mononucléaires (activité hématologique augmentée).

c) Endartérite, de degré variable, parfois oblitérante.

2° *Lésions du parenchyme:*

a) Forte stéatose et tuméfaction trouble des cellules hépatiques.

b) Dégénérescence granulo-graisseuse allant jusqu'à la fonte du protoplasme et à la perte du noyau (dégénérescence dite «réticulée»).

c) Amas amorphes disséminés de nécrose.

3° *Lésions du stroma:* Sclérose et prolifération du tissu collagène, débutant dans les espaces-portes; tendance à la cirrhose.

4° *Infiltrats non-folliculaires de cellules mononucléaires :*

a) intertrabéculaires ;

b) périvasculaires.

Ces divers types de lésions sont rarement isolés, mais sont le plus souvent associés de façon intime dans le foie. Ils traduisent une hépatite non-folliculaire, comme en a décrit déjà Gougerot. La tuberculose mortelle qui peut en résulter par réinoculation affecte chez le cobaye une infection paucibacillaire très lente, réalisant toutes choses égales d'ailleurs l'image de la scrofulo-tuberculose, cependant que dans le foie apparaît une véritable cirrhose biveineuse marquée par la destruction des lobules hépatiques, la sclérose et la prolifération très prononcée du tissu conjonctif. On note l'hyperplasie des calanicules biliaires, jointe à la métaplasie des travées de Remak. Les hépatites non-folliculaires et les cirrhoses qui en résultent au cours des inoculations successives chez le cobaye, traduisent du point de vue anatomique deux phases successives de l'exaltation de virulence du bacille tuberculeux.

25. G. Dardel (Berne). — *De la répartition de la mortalité par cancer dans le canton de Berne, selon les districts et ses différentes localisations.*

Comme en Suisse, la mortalité par cancer n'est pas répartie également dans le canton de Berne, certains districts sont plus atteints que d'autres, dans l'Oberland c'est celui de Frutigen, situé à côté de celui où la mortalité est la plus faible, l'Obersimmental. D'autres districts à forte mortalité se trouvent le long de l'Aar (Aarwangen), sur les bords du lac de Bienne, sur les hauteurs du Doubs dans le district des Franches-Montagnes.

La répartition des différentes formes de cancer est aussi très inégale. Tandis que dans le district de Frutigen c'est le cancer de l'estomac qui provoque le taux élevé de la mortalité, dans ceux de Nidau, d'Aarwangen c'est le cancer de l'œsophage, et dans celui de la Neuveville ce sont ceux du sein et des organes génitaux de la femme.

Ces constatations qui ressortent nettement de nos clichés permettent d'admettre tout d'abord que le cancer est un terme général, comprenant toute espèce de maladies d'origine différentes. Il y a la question du terrain sur lequel le cancer peut s'implanter, affaire de résistance de l'organisme, dysharmonie hormonale, présence de lésions inflammatoires multiples, etc., mais pour que le terme ultime, le cancer puisse évoluer, il faut une cause générale qui se rencontre spécialement dans certaines régions. Il y a une géographie physique du cancer, sinon je ne m'expliquerais pas pourquoi depuis des années, certains districts représentent des centres importants de mortalité cancéreuse, alors que d'autres, situés même dans leur voisinage immédiat, sont épargnés.

Les taux les plus élevés se trouvent dans le voisinage des lacs et de l'Aar, une distribution géographique semblable vient d'être constatée également autour du lac de Constance et le long du Rhin dans

le Grand-Duché de Baden. C'est comme si le voisinage de l'eau jouait un rôle déterminatif, ou si des phénomènes hydrographiques locaux accentuaient la fréquence du cancer. S'agit-il de radiations de la nappe d'eau souterraine ou ne serait-ce pas plutôt une insuffisance d'irradiation, comme pour le rachitisme, dont un centre connu se trouve également sur les bords de l'Aar, près de Berne. L'humidité de l'air qui arrête les rayons solaires, arrêterait aussi les rayons cosmiques, dont le rôle biologique n'est pas encore entièrement élucidé. Ces radiations arrêtées par la vapeur d'eau, par l'humidité des maisons, par les nuages accrochés au flanc des montagnes, comme l'ozone de l'atmosphère arrête les rayons ultraviolets à ondes trop courtes pour protéger notre organisme, pourraient être la cause déterminante.

Dans de telles régions, les cellules de notre organisme souffriront d'une carence d'irradiation et de ce fait la régulation normale de l'activité cellulaire sera troublée, les cellules anarchiques pourront subsister et envahiront les tissus. D'un autre côté, les irritations et inflammations multiples provenant d'habitudes locales sur un terrain biologique très probablement déjà altéré, créeront l'état précancéreux et la localisation de la maladie.