

# Section de Biologie Médicale

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

Objekttyp: **AssociationNews**

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

Band (Jahr): **125 (1945)**

PDF erstellt am: **05.07.2024**

## **Nutzungsbedingungen**

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

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

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

## **Haftungsausschluss**

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

## 12. Section de Biologie Médicale

Séance de la Société suisse de Biologie Médicale

Samedi et dimanche, les 1<sup>er</sup> et 2 septembre 1945

Président : Prof. Dr A. VANNOTTI (Lausanne)

Secrétaire : Prof. Dr F. LEUTHARDT (Genève)

Sujet du jour :

*L'action des médicaments.*

### 1. ALFRED FLEISCH (Lausanne). — *Probleme der Nachkriegs ernährung.*

In Zusammenhang mit der Lenkung und der Analyse der Kriegsernährung wurde auch die schweizerische Vorkriegsernährung auf ihren Gehalt an Mineralsalzen und Vitaminen untersucht an Hand der an 4500 Personen in den Jahren 1936/37 ausgeführten Statistik des Bundesamtes für Industrie, Gewerbe und Arbeit. In der Vorkriegszeit waren Einkommen und Kinderzahl von grossem Einfluss. Je kleiner das Einkommen, um so schlechter war die Versorgung mit Vitamin A, Vitamin C und Eisen. Je grösser die Kinderzahl, um so kleiner war die Zufuhr von Vitamin A, Antipellagrafaktor PP und Eisen. Alle Zahlen sind, um untereinander vergleichbar zu sein, auf die erwachsene Normalperson mit einem Bedarf von 2400 Kalorien berechnet. In der Vorkriegszeit waren optimal nur die Zufuhren von Calcium und Phosphor; für Eisen und alle untersuchten Vitamine (A, B<sub>1</sub>, PP, C) lag die Versorgung unter dem Optimum und bewegte sich bei einer grossen Bevölkerungsschicht in der Nähe des notwendigen Minimums.

Die Kriegsernährung hat einen bedeutenden Wandel geschaffen. Abgesehen von Vitamin D, das in der Kriegs- wie in der Vorkriegsernährung durchwegs ungenügend ist, erhalten, pro Normalperson berechnet, kinderreiche Familien heute ebensoviel Vitamine wie die kinderarmen, und auch der starke Einfluss des Einkommens ist dahingefallen. Gegenüber der Vorkriegszeit ist im Durchschnitt des Jahres 1944 die Zufuhr von Calcium, Phosphor und namentlich von Eisen grösser geworden und überschreitet das Optimum. Vitamin C, früher unteroptimal, übersteigt das Optimum von 75 mg täglich. Vitamin B<sub>1</sub>, an dem früher ein notorischer Mangel bestand, ist von 1,0 mg auf 2 mg täglich gestiegen und übersteigt das Optimum von 1,8 mg. Besonders erfreulich ist der bis nahezu zum Optimum erfolgte Anstieg an Vit-



amin PP, an dem in der Vorkriegszeit bei kinderreichen Familien ein ausgesprochener Mangel herrschte. Es ist zu wünschen, dass die genannten Verbesserungen, die die Kriegsernährung gebracht hat, in der Nachkriegszeit nicht vollständig verschwinden.

**2. ERWIN RUTISHAUSER et PIERRE FAVARGER (Genève). — *L'élimination du plomb dans les maladies rénales et hépatiques.***

En examinant le degré d'imprégnation par le plomb de la population genevoise, nous avons constaté une surcharge importante dans plusieurs cas de néphropathie. L'anamnèse permettait pourtant d'exclure une intoxication professionnelle. Il était intéressant de vérifier si l'état des organes d'élimination influençait la concentration du plomb tissulaire. Ce métal fut dosé dans 35 cas de néphropathie, 20 de cirrhose, 4 cas où les deux affections coexistaient, ainsi que chez 44 sujets à foie et reins normaux. Les vertèbres et les reins furent analysés chaque fois, le foie pour les cas de cirrhose et 20 cas normaux, le fémur, les côtes ou la calotte crânienne pour 47 cas. Pour juger facilement de l'ensemble des résultats, une méthode d'appréciation graphique convient parfaitement. On constate une imprégnation beaucoup plus forte chez les cirrhotiques ou les néphropathes (7,92 mg. % dans les vertèbres en moyenne), que chez les personnes à foie ou reins normaux (3,52 mg. %), les valeurs les plus fréquentes étant respectivement 6,0 mg. % et 2,50 mg. %. Un certain nombre de cas s'en écartent fortement, et il faut reconnaître que quelques professions offrent des possibilités de contacts occasionnels plus ou moins fréquents. Ces métiers sont plus largement représentés dans nos cas « normaux », qui renferment également plus d'hommes que de femmes. Le sexe, à notre avis à cause de l'exposition professionnelle, joue un rôle certain (taux normal moyen : 2,19 mg. % pour les femmes, 4,46 mg. % pour les hommes; taux pathologiques moyens : 6,59 mg. % et 8,97 mg. %). L'influence du facteur âge est moins grande que celle de l'état des parenchymes. Les organes d'élimination contiennent une quantité de plomb parfois très augmentée, mais l'écart statistique est moins évident que pour les os.

Il y a lieu de considérer d'autres facteurs que l'exposition pour interpréter l'imprégnation de l'organisme. Si les émonctoires sont bloqués par la maladie, les minimes quantités de plomb alimentaire s'accumulent dans le tissu osseux. Il ne paraît pas que le rein puisse suppléer entièrement à l'émonctoire hépatique. Les cirrhotiques qui ont des reins en bon état retiennent le plomb comme les néphropathes à foie normal.

Au point de vue pratique, il devient plus difficile de reconnaître une intoxication subliminaire au plomb. Entre les intoxiqués avérés et les sujets normaux, il y a le grand groupe des insuffisants rénaux et hépatiques. Certains sont probablement d'anciens intoxiqués, mais la plus grande partie sont simplement incapables d'éliminer cet apport de plomb « physiologique » auquel chacun est exposé.

3. ERNST ROTHLIN und ERIK UNDRITZ (Basel). — *Beitrag zum Eisenstoffwechsel*. (II. Mitteilung).

Im Anschluss an die frühere Mitteilung<sup>1</sup>, die sich mit der Assimilation von subc. verabreichtem Eisen (Ferrogluconat in 10 % Ca-Sandoz) mittels histochemischen Nachweises bei verschiedenen Tierarten beschäftigt, wird über Versuche berichtet, welche zur Frage der Assimilation desselben *intravenös* verabreichten Eisenpräparates bei der Milchanaemie (Kuhmilch) weisser Ratten Stellung nehmen. Dabei handelt es sich um eine typisch hypochrome Anaemie zufolge Eisenmangels der Nahrung. Untersucht wurden: 1. Gewichtsverlauf, Haemoglobin (Hb), Erythrocyten und Proerythrocyten (Reticulocyten) sowie das weisse Blutbild; 2. Nachweis des Eisengehaltes mit der Makro-Berlinerblau-Reaktion an frischen unfixierten Organen. Diese Methode arbeitet zwar nicht quantitativ, erlaubt aber den Eisengehalt der Organe unter verschiedenen Versuchsbedingungen recht gut zu erfassen. Sie ist einfach, rasch, makroskopisch und für den quantitativen Vergleich der histochemischen Methode weit überlegen.

Folgende wesentliche Befunde wurden erhoben:

*I. Versuchsperiode: Milchdiät* (96 Tage für 100 Tage alte, 55 Tage für 40 Tage alte Ratten).

1. Der Eisenmangel in den Organen tritt rascher ein als die Abnahme des Hb, es besteht primär Organeisenmangel bei praktisch normalem Hb-Gehalt (latente Anaemie).
2. Der Eisenverlust der Organe geht nicht parallel zum ursprünglichen Eisengehalt: z. B. Leber, Milzpulpa, Peyersche Plaques, Duodenum mit hohem Fe-Gehalt nehmen rasch und stark an Eisen ab und geben schliesslich keine Makro-Berlinerblau-Reaktion; der Eisenverlust von Lunge, Milzfollikel, Lymphdrüsen, Ovar, Hoden, Uterusmuskulatur ist geringer und langsamer; Gehirn (globus pallidus, nucleus ruber, substantia nigra), Nebenniere z. reticul., Uterusschleimhaut und Milchdrüsen weisen, wenn überhaupt, nur sehr schwachen Eisenverlust auf.
3. Die Abnahme des Hb ist stärker als jene der Erythrocyten, dem entspricht die Abnahme des Färbekoeffizienten. Das weisse Blutbild bleibt praktisch unverändert.

*II. Versuchsperiode: Milchdiät plus Eisentherapie*; intravenös, subcutan und oral wird dieselbe Dosis von 0,135 mg Fe/100 g Tier jeden 2. Tag während 63 Tagen verabreicht.

1. Hb- und Erythrocytengehalt werden unter allen drei Verabreichungsarten normal, die Proerythrocyten verhalten sich entspre-

---

<sup>1</sup> Verhandlungen der Schweizer. Naturforschenden Gesellschaft, Schaffhausen, 1943, S. 155.

Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1944, Nr. 21, S. 583.

chend dem Tieralter. Bei den jungen Tieren sind sie anfangs dieser Versuchsperiode schon relativ hoch und nehmen bei den drei Verabreichungswegen gleichmässig ab, bei den älteren Tieren hingegen bleiben sie gleich.

2. Das weisse Blutbild bleibt praktisch unverändert wie in der I. Versuchsperiode.
3. Der Organeisengehalt nimmt bei allen drei Verabreichungsarten zu, am stärksten nach i. v. Verabreichung. Schon nach zehn Injektionen, also am 21. Versuchstag geben die Organe praktisch normale Berlinerblau-Reaktion und am 63. Tage, d. h. nach 30 Injektionen ist der Eisengehalt gewisser Organe grösser als bei den Kontrolltieren unter Normalkost. Selbst Organe, die normalerweise keine positive Reaktion geben, werden jetzt positiv, so Pancreas, Plexus chorioideus, Nierenmark-Innenzone. Ein wesentlicher Unterschied besteht im Eisengehalt des Duodenums, das bei den Kontrolltieren mit Normalkost starke, bei den i. v. behandelten Tieren negative Berlinerblau-Reaktion aufweist. Nach oraler Verabreichung geht die Auffüllung bedeutend langsamer vor sich und ist nach 30 Dosen noch nicht ganz normal. Die Befunde bei subcutaner Verabreichung liegen zwischen jener der i. v. und der oralen Eisen-Therapie.

Zusammenfassung: Intravenös verabreichtes Ferro-Eisen (in Form des Ferro-Calcium-Sandoz) wird nicht nur mit Sicherheit für den Haemoglobin-Aufbau verwendet, sondern dient auch zur Deckung des Defizits an Organ-Reserveeisen. Oral, subcutan und, bei gleicher Dosis, vor allem intravenös verabreichtes Ferro-Eisen wird für die bekannten Vorgänge des physiologischen Eisenstoffwechsels verwertet. Die Ausnützung beträgt bei adäquater Dosierung eines geeigneten Präparates bis zu 100 %.

4. ADOLF FRANCESCHETTI et ERIC MARTIN (Genève). — *Du traitement chronique des tétanies parathyroïdoprives.*

Après extirpation du goitre, les chirurgiens observent exceptionnellement des manifestations de tétanie, conséquence d'une lésion ou d'une ablation accidentelle des parathyroïdes. Cet état est caractérisé, au point de vue humoral, par une hypocalcémie, une hyperphosphorémie et une tendance à l'alcalose. Il est justiciable d'un traitement à l'A. T. 10, solution de tachystérol, produit dérivé de l'irradiation de l'ergostérine. Il n'a pas l'action antirachitique de la vitamine D, mais possède un pouvoir hypercalcémiant marqué.

Introduit dans la thérapeutique par Holtz en 1932, l'A. T. 10 est particulièrement utile dans la tétanie chronique avec hypocalcémie. Son action doit être contrôlée, car en élevant le taux de la calcémie, ce

produit mobilise la chaux du squelette, ce qui peut entraîner des précipitations dans les organes.

Dans deux cas de tétanie après strumectomie suivis par les auteurs, l'A. T. 10 est employé depuis 6 ans à dose quotidienne de 12 à 20 gouttes. Il a supprimé toutes les crises en maintenant la calcémie entre 80 et 100, et transformé la vie de ces sujets. Aucune complication toxique due à ce traitement n'a été enregistrée.

Avant l'apparition de l'A. T. 10, dans la thérapeutique, on avait obtenu dans la tétanie des résultats favorables avec la vitamine D. Mac Lean en 1941, s'appuyant sur des travaux américains, prétendit que le calciférol (vitamine D) donne les mêmes résultats que l'A. T. 10 dans les tétanies, à condition d'employer des doses massives, soit de 40.000 à 200.000 unités chaque jour. Pour cet auteur, une tétanie équilibrée avec 1 cc. d'A. T. 10 (30 gouttes) doit recevoir 400.000 unités de calciférol.

Dans les deux cas précités de tétanie parathyroïdienne, un choc de 3.000.000 d'unités de Vi-Dé (calciférol Wander) n'a qu'une action hypercalcémianté insignifiante et aucun effet sur les crises.

Il semble donc que le Vi-Dé soit un calciférol très pur, exempt de produits secondaires à action hypercalcémianté du type du tachystérol, alors que les produits américains analogues devaient en contenir, d'où leur action dans les tétanies parathyroïdiennes.

Il est intéressant d'opposer l'heureux effet de l'A. T. 10 dans la tétanie après strumectomie à l'insuccès enregistré dans un cas de tétanie idiopathique dont le déséquilibre minéral est identique : hypocalcémie et hyperphosphorémie, mais dont l'étiologie est inconnue. Chez ce tétanique, ni l'opothérapie ni la greffe parathyroïdienne, ni l'A. T. 10 n'ont une action efficace.

A côté de l'insuffisance parathyroïdienne, un autre facteur doit donc être envisagé. Il s'agit, semble-t-il, d'une avidité particulière squelettique pour le calcium, comme en témoignent la rapidité de la disparition du calcium injecté, la densité radiologique du bassin et, dans un fragment d'os prélevé sur la crête iliaque, l'aspect histologique et les dosages chimiques de la teneur en Ca et P. Un morceau d'os (os purum) greffé par le Prof. Jentzer dans les muscles abdominaux, relève nettement la calcémie pour quelques jours, comme si le calcium de la greffe était plus facilement mobilisable.

En résumé, la réaction à la thérapeutique varie d'un cas de tétanie à l'autre, ce qui parle pour une diversité d'étiologie et de mécanisme de production.

L'A. T. 10 est le traitement de choix de la tétanie parathyroïdienne, alors que le calciférol pur est pratiquement dépourvu d'action hypercalcémianté.

5. IVAN MAHAIM (Lausanne). *Un signe de certitude, chirurgical, du polype myxomateux de l'oreillette gauche.*

Il existe un grand nombre de publications sur les polypes auriculaires. On en trouvera une bibliographie complète dans une monographie de 600 pages qui est sous presse (*Mahaim* : Les tumeurs et les polypes du cœur / Roth & Masson). Sur 250 cas pris en bloc, il y a 188 polypes de l'oreillette gauche. La plupart de ces polypes ont un aspect myxomateux. Un nombre important (43 cas sur 188) donne des embolies artérielles à la périphérie. Si l'embolus est logé dans une artère abordable pour le chirurgien, on peut le prélever et l'examiner au microscope, faisant ainsi une biopsie intra-artérielle. Le caractère myxomateux de cet embolus constitue un signe de certitude de l'existence dans l'oreillette gauche, d'un polype myxomateux. Il y a donc un intérêt à pratiquer une embolectomie plutôt qu'à traiter les embolies artérielles par les vaso-dilatateurs.

6. IVAN MAHAIM (Lausanne). — *A propos des « fibres de Kent ».*

Dans une publication parue en 1893, en même temps que le mémoire de *W. His*, *St Kent* a signalé l'existence de fibres d'union entre les oreillettes et les ventricules, au niveau des parois latérales du cœur. Dans cette publication il n'est pas très affirmatif et peu explicite. Ces recherches ont été ensuite éclipsées par la description magistrale de *Tawara* du tissu spécifique ventriculaire en 1906. En 1913, *Kent* a exhumé ses anciennes recherches et il a prétendu qu'il existe un « faisceau latéral droit », qui ferait double emploi avec le faisceau de *His-Tawara*. Il a pratiqué des expériences en sectionnant transversalement tout le cœur, y compris la cloison inter-ventriculaire et les 2 branches du faisceau de *His*, ne respectant que la région latérale droite. Il aurait reconnu qu'après cette section la conduction  $a-v$  persiste.

Or, une semblable expérience n'est pas décisive. Il existe des connexions supérieures entre le tronc commun, l'origine des branches et le myocarde septal ventriculaire (*Mahaim, Meessen, Mahaim et Benatt, Mahaim et Winston*). En sectionnant les 2 branches on ne provoque pas toujours un bloc  $a-v$  (expériences avec *Rothberger* in *Mahaim et Winston*).

Dans un cas personnel de *cor triloculare* à ventricule unique, venant d'un sujet adulte, l'électrocardiogramme montrait un espace P—Q normal. A l'examen histologique on trouve une agénésie complète du tronc commun et des 2 branches. Le nœud de *Tawara* seul existe, isolé. Dans ce cas, il n'existe aucune fibre de passage dans les parois latérales droites où *Kent* a décrit ses fibres latérales ou son faisceau latéral. L'examen histologique sur coupes sériées sera complété en cherchant les fibres de passages en arrière et en avant de la cloison interventriculaire, et le cas sera publié ultérieurement.

Les «fibres de Kent» existent peut-être à titre exceptionnel, et sans trajet fixe. Elles ne constituent pas un organe régulier et sont probablement un reliquat, non spécifique, du tube cardiaque primitif.

7. PAUL WOLFER (Zürich). — *Zur Analyse des Coronarsystems.*

Mit der Separatormethode wird eine Druckkurve des linken Ventrikels und der Carotis erhalten. Wenn wir diese nach der Methode der Amplituden-Frequenz-Produkte nach Liljestrand und Zander ( $\frac{\text{Amplitude}}{\text{Mittl. Bl. Dr.}} \times \text{Frequenz} = \text{Zirkul. Zahl}$ ) auswerten, ergeben sich starke

Differenzen. Zur Klärung wird das Volumverhalten durch den Rothbergerschen Plethysmographen bestimmt. Mit Hilfe von Kreislaufbilanzen zwischen Ventrikel-Carotis und Volumen bestimmen wir zahlenmässig diese Differenzen, und wir können sie mit den peripheren Widerständen einerseits und dem Coronarsystem andererseits erklären.

Der p. W. % berechnet auf die Normalphase I erlaubt die Amplitudengrösse nach der Formel  $\frac{I}{\text{p. W.}-I}$  zu bestimmen. Die Ände-

rung des p. W. bezogen auf Phase I ergibt bei Steigen Abnahme, bei Fallen Zunahme der Amplitude. Wir können nun diesen Widerstandswert % auf die experimentelle Systole und auf die A. F. P. berechnen. Nun zeigt sich, dass die Änderung der Coronarfüllung in zu- oder abnehmendem Sinn von der Differenz zwischen Ventrikelsystole und Carotissystole abhängt, und diese sind ihrerseits wieder abhängig vom p. W. Mit Hilfe der Relationsrechnung lässt sich durch Bilanz und Widerstand feststellen, dass: ein wechselnder Zu- oder Abstrom im Coronarsystem statthat. Dieser lässt sich durch das Verhalten des Myocardvolums, das der veränderten Coronarfüllung entspricht, bestimmen. Ebenso ergibt sich, dass eine Kommunikation von Ventrikel zu Myocardvolum vorhanden ist.

Da der Coronarstrom als Differenzwert zwischen Ventrikel- und Carotissystole aufzufassen ist, muss eine höhere Regulation, die speziell die Widerstände bestimmt, angenommen werden.

Diese Untersuchungen wurden ausgeführt mit Hilfe der Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich.

8. EUGÈNE BUJARD (Genève). — *L'évolution de l'ovaire du cobaye pendant le cycle sexuel (résumé).*

Le cycle sexuel du cobaye a été précisé dans beaucoup de ses détails, tout particulièrement en ce qui concerne le flux vaginal, qui est devenu un test d'activité endocrinienne. Cependant, les études portant sur l'ovaire, parmi lesquelles il convient de citer en première ligne celles de Léo Lœb, ne donnent pas toujours des renseignements suffisants pour permettre l'interprétation de certaines modifications de cet organe, consécutives à des intoxications, par ex. Des expériences, faites



il y a plusieurs années, nous ont montré l'utilité d'analyser l'évolution des follicules ovariens par des méthodes statistiques, d'une approximation suffisante pour pouvoir tracer des courbes représentant les variations cycliques de l'ovaire.

L'ovulation est spontanée chez le cobaye, quoique le plus souvent consécutive au coït; en effet, la femelle accepte en général le mâle dans les heures qui suivent la délivrance et la rupture folliculaire se produit 6 à 10 heures après la copulation (*L. Lœb*), soit 12 à 17 heures après la mise bas (*H. Lams*). Chez la femelle adulte, séparée du mâle, le cycle sexuel, c.-à-d. la période qui s'étend entre deux ovulations spontanées, est variable et dépend en partie des conditions de l'élevage.

Nos premières observations portent sur un lot de 28 femelles adultes, sacrifiées à des intervalles réguliers après la mise bas. Dans cette note, nous analyserons les courbes de deux cycles, l'un de 17 jours, l'autre de 23 jours, dont les manifestations sont semblables dans leur forme, quoique différentes dans leur durée.

La rupture folliculaire est suivie, comme chez d'autres mammifères, d'une crise de dégénérescence, qui frappe tous les follicules cavitaires, quel que soit leur degré d'évolution à ce moment. L'examen des courbes montre que cette crise atteint son maximum le 2<sup>me</sup> jour et qu'elle est achevée au 4<sup>me</sup> jour, de telle sorte qu'il ne reste alors dans l'ovaire que de petits follicules, mesurant 300  $\mu$  au plus. Les jours suivants, la croissance folliculaire reprend; au 8<sup>me</sup> jour déjà, un certain nombre de follicules ont atteint une taille de 500  $\mu$  environ; toutefois, les phénomènes d'atrésie ont réapparu et deviennent de plus en plus fréquents. Au 14<sup>me</sup> jour, quelques ovisacs ont acquis leurs dimensions maximum habituelles, soit 900—950  $\mu$  environ; les phénomènes d'atrésie se précipitent et détruisent la plupart des follicules; cependant quelques-uns de ceux-ci échappent et continuent à grandir; ils réalisent leur équilibre de maturation et se rompent finalement, en libérant l'ovule. Cette dernière période du cycle semble la plus variable et sa durée jouerait un rôle prépondérant dans la longueur totale du cycle (17 et 23 jours dans nos exemples).

Il est à noter enfin, qu'à aucun moment l'ovaire de cobaye adulte n'est privé de corps jaunes; ceux-ci appartiennent en général à plusieurs générations et sont, par conséquent, à des stades différents de leur évolution.

9. ERNST TSCHOPP (Basel). — *Die oestrogene Wirkung der Bisdehydro-doisylnsäure und ihrer Derivate.*

Aus Equilenin gewannen *Miescher* und *Heer* die Bisdehydro-doisylnsäure, und es gelang ihnen, sie aus einfachen Bausteinen aufzubauen. Sie übertrifft noch an Wirksamkeit die Doisylnsäure und auch die anderen bekannten oestrogenen Stoffe, besonders bei oraler Applikation, wie aus der Schwellendosis, der Oestrusdauer und der Uteruswirksamkeit hervorgeht.

Schon geringe Änderungen am Molekül der Bisdehydro-doisylnolsäure können die Wirksamkeit stark beeinflussen. Besonders nachteilig wirkt sich in 1-Stellung ein Essigsäurerest (Bisdehydro-marrianolsäure) oder ein Wasserstoffatom statt der Aethyl-Gruppe aus.

Die chemisch besonders stabilere 7-Methyl-bisdehydro-doisylnolsäure und die 7-Methyl-doisylnolsäure sind im Oestrus- und Oestrusdauertest etwa von derselben Wirksamkeit wie die entsprechende freie Monocarbonsäure. Dies war nicht zu erwarten, weil die Methoxyverbindungen von Oestron, Oestradiol, Diaethylstilboestrol und Equilenin besonders im Oestrustest bei subcutaner Applikation relativ hohe Schwellenwerte aufweisen. Dagegen scheint bei *Methylaethern* von Oestron, Oestradiol, Stilboestrol und Equilenin nach subcutaner Verabfolgung die Dauer des Oestrus, besonders in den höheren Dosen, deutlich verlängert. Bei oraler Applikation sind Ester- und Aether-Verbindungen etwa von gleicher Wirkungsdauer wie die entsprechenden freien Hormone.

Die Ester der Bisdehydro-doisylnolsäure zeigen bei einmaliger subcutaner Applikation nicht nur im Oestrusdauertest, sondern auch im Uteruswachstumstest noch eine wesentliche Wirkungsverstärkung. Im Vergleich zur freien Monocarbonsäure weisen die Ester mit steigender Kohlenstoff-Anzahl zunehmend protrahierte Wirkung auf. Besonders hochwirksam sind das Bisdehydro-doisylnolsäure-2-methylester-7-benzoat und das entsprechende -7-butytrat. Bei stomachaler Applikation sind diese Ester im Uteruswachstums- und Oestrusdauertest nicht wirksamer als die freie Monocarbonsäure. Nur ein sehr kleiner Anteil der verabreichten Bisdehydro-doisylnolsäure erscheint im Harn von Kaninchen und Ratten. Erst nach etwa 11 Tagen ist der Urin der Tiere praktisch hormonfrei.

Die Verteilung der Methyl-bisdehydro-doisylnolsäure im Organismus wurde quantitativ verfolgt. Aus den gezeigten Kurven geht hervor, dass die höchste Wirkstoffkonzentration in der Darmwand zu finden ist, dann folgen Leber, Magen, Uterus, Herz und Muskel. In der Milz, in der Haut, im Gehirn, im Fettgewebe und in den Knochen sind nur geringe Mengen, oder Spuren zu finden. Die Organkonzentration nimmt im Laufe von einigen Tagen rasch ab und ist etwa um den 15. Tag herum praktisch auf 0 gesunken. Schon nach 24 Stunden wurde von den applizierten Wirkstoffmengen nur noch etwa 35—40 % gefunden. Darmwand, Leber und Muskel wirken vermutlich als Depotorgane der Bisdehydro-doisylnolsäure.

**10.** HANS SOMOGYI (Wolhusen). — *Versuche über Wirkstoffe, die den Ascorbinsäureabbau hemmen.* — Kein Manuskript eingegangen.

**11.** E. A. ZELLER und B. ISELIN (Basel). — *Über das Vorkommen von l-Aminosäure-oxydasen im Tierreich.*

Die seit den Versuchen von *H. A. Krebs* bekannte geringe Oxydierbarkeit von l-Aminosäuren führte zu der Annahme, dass der Hauptweg



für den Abbau von l-Aminosäuren nicht über spezifische l-Aminosäureoxydasen, sondern über schon bekannte Fermentsysteme erfolge. *P. Holtz* nahm eine Decarboxylierung der l-Aminosäuren mit nachfolgender oxydativer Desaminierung der entstehenden Mono- und Diamine durch die Amin-oxydasen an. *A. E. Braunstein* und *R. M. Asarkh* legten den Schwerpunkt auf die Aminopherase, unter deren Einwirkung die Aminogruppe der l-Aminosäuren auf die  $\alpha$ -Ketoglutarsäure übertragen wird. Nach *S. Edlbacher* und *O. Wiss* werden l-Aminosäuren in die d-Form umgewandelt und diese durch die bekannte d-Aminosäure-oxydase der weiteren Oxydation zugänglich gemacht.

Inzwischen wurde aus Säuger- (Ratten-)organen von *Green* c. s. eine l-Aminosäure-oxydase isoliert, die die Mehrzahl der Monoamino-monocarbonsäuren angreift. Gleichzeitig wurde von *E. A. Zeller* und *A. Maritz* in mehreren Schlangengiften ein sehr ähnliches Enzym gefunden und als Ophio-l-aminosäure-oxydase bezeichnet, das trotz der nahen Verwandtschaft mit der « Säuger-oxydase » von dieser verschieden ist: Die « Ophio-oxydase » greift l-Aminosäuren wie Prolin und N-Methyll-leucin im Gegensatz zur « Säuger-oxydase » nicht an.

Dieses Verhalten der « Ophio-oxydase » wurde u. a. benützt, um festzustellen, ob das Enzym auch ausserhalb der Schlangen-Giftdrüsen im tierischen Organismus anzutreffen sei. In mehreren Organen von *Vipera aspis* wurde tatsächlich eine kräftige oxydative Desaminierung von l-Leucin und l-Phenylalanin festgestellt, die bei Methyl-l-leucin, N-Methyl-l-phenylalanin, l-Prolin ausblieb. Analoge Resultate wurden auch mit Organen von ungiftigen Schlangen erhalten.

Es ist somit in Schlangenorganen ein Enzym vorhanden, das den Abbau von l-Aminosäuren katalysiert und die Eigenschaften der Ophio-l-aminosäure-oxydase aufweist.

## 12. CATHERINE KOUSMINE (Lausanne et Zurich). — *Contribution à l'étude de la genèse des œdèmes généralisés. Rôle du chlore.*

1° L'hypoprotéïnémie ne peut expliquer à elle seule la genèse des œdèmes dans la néphrose lipoïdique, car il y a bien souvent manque de parallélisme entre l'évolution du taux des protéïnes (des albumines également) et celle des œdèmes.

2° Outre la rétention chlorée liée à celle de l'eau, il existe dans la néphrose lipoïdique une *rétention chlorée* qui en est indépendante et dite *sèche*. Celle-ci s'élimine en grande partie après les œdèmes et se forme probablement en grande partie avant eux. Comme elle est due à de l'acidose tissulaire, la formation de l'œdème serait ainsi précédée et préparée par une accumulation de radicaux acides dans l'espace extracellulaire des tissus.

3° Le chlore retenu à sec se trouve probablement fixé à la substance collagène du tissu conjonctif, qui, en cas d'acidose, lierait le Cl du NaCl, et libérerait la base nécessaire à la neutralisation des acides en excès et au maintien du pH favorable à la vie cellulaire.

4° Nous considérons donc le système NaCl — tissu conjonctif — comme un système tampon, par sa masse le plus important dont dispose notre organisme. La rétention chlorée sèche serait la réaction normale et efficace de ce système tampon à toute acidification de notre organisme, l'œdème le signe révélateur de la saturation de ce système tampon.

5° Si nos déductions sont exactes : 1° une acidose ne peut entraîner la formation d'un œdème qu'en présence d'une quantité de chlore suffisante pour saturer le tissu conjonctif; 2° les acidoses les pires seront liées à une déperdition de NaCl, ce qui rend *ipso facto* impossible la formation de l'œdème et mène à l'exsiccose.

6° Une des conditions essentielles de la formation des œdèmes étant cependant remplie chez ces malades, toute rétention brusque et suffisante de Cl provoque chez eux la formation de l'œdème. C'est ce que l'on observe dans la maladie d'Addison, sous l'influence de grosses doses de NaCl et de corticostérone, dans l'intoxication du jeune enfant, sous l'influence d'un apport abondant d'eau physiologique, etc.

7° Nous considérons donc l'œdème généralisé et l'exsiccose comme deux états extrêmement voisins dont la différence essentielle réside dans la plus ou moins grande teneur en chlore de l'organisme malade.

### 13. GUIDO FANCONI. (Zürich). *Die Calomelkrankheit (Zusammenfassung)*.

Die Hydrargyrie, das heisst die durch Quecksilber ausgelösten Krankheiten sind schon lange bekannt, besonders die direkten Quecksilberintoxikationen. Wenig bekannt ist die nach interner Verabreichung von kleinen Calomeldosen (Wurmkuren) auftretende Allgemeinerkrankung des Kleinkindes, von der im Kinderspital Zürich seit 1936 29 Kinder mit der Fehldiagnose Scharlach, Masern usw. aufgenommen wurden. Leichte Verlaufsformen dürften noch viel häufiger sein; sie werden nicht hospitalisiert. Ausser der typischen Calomelkrankheit beobachteten wir zweimal ein Nephrosesyndrom und einmal eine Polyradikulitis nach protrahierter Santonin-Calomel-Kur. Zweimal war die Calomelkrankheit mit Meningoencephalismus kompliziert, so dass die Fehldiagnose Masernencephalitis gestellt wurde.

Die *Kardinalsymptome der Calomelkrankheit* sind Fieber, polymorphes, meist morbilliformes oder megalocerythemartiges Exanthem, generalisierte Drüsenschwellung, häufig mit Milzschwellung, Leukopenie und Eosinophilie. Das Krankheitsbild ist scharf umschrieben und erinnert an die Luminal- und Nirvanolkrankheit. Nach uncharakteristischen Prodromi bricht auf der Höhe des Fiebers ein intensives wechselndes Exanthem auf, die Eosinophilie kann bis 30,5 % betragen. In  $\frac{1}{2}$  der Fälle wurde eine plasmazelluläre Reaktion beobachtet. Befallen werden vor allem Kleinkinder. Die Krankheit bricht am häufigsten am 8. Tage nach Beginn der Calomelmedikation aus; bei vorbehandelten Fällen kann es, ähnlich wie bei der Serumkrankheit, zu einer Sofortreaktion am

ersten Behandlungstag kommen. Zum Unterschied zur Quecksilberdermatitis nach externer Applikation von Hg-Salben ist die Calomelkrankheit eine Allgemeinerkrankung. Es wird die Vermutung aufgestellt, dass sich die Antigen-Antikörperreaktion bei interner Hg-Verabreichung auch in der Leber, bei externer vorwiegend in der Haut abspielt, daher das verschiedene Krankheitsbild.

Für die allergische Natur spricht der Zeitpunkt des Auftretens, die Eosinophilie und der meist positive Ausfall der Kutanproben mit Calomel und andern Hg-Präparaten.

Erscheint in extenso in den *Helvetica Paediatrica Acta* H. 3, Bd. 1, 1945.

#### 14. FLORIAN PRADER (Davos und Basel). — *Die Hefebesiedelung der Mundhöhle.*

Zum Nachweis der Hefebesiedelung der Mundhöhle eignet sich am besten die *Sabouraud*-(Glukose-)Nährlösung oder die *Heyduck*-(Rohrzucker)-Nährlösung. 1—2 ccm Patientenspeichel werden in 5 ccm Nährlösung gebracht und 3—8 Tage in den Brutschrank gestellt. Die nachfolgende bakterioskopische Untersuchung zeigt Hefezellen. Bei positivem Befund werden die Keime auf der Bier-Glukose-Agarplatte (4,5—5,5 pH) isoliert.

Bei 75 untersuchten Patienten fand man 55mal eine Hefebesiedelung der Mundhöhle. Teilt man die Patienten nach der Kariesfrequenz in drei Gruppen ein, so ergibt sich folgendes Bild: Bei 5 Patienten ohne Kariesdisposition findet man nur 2mal Hefezellen. Bei 45 Patienten mit 1—9 Kavitäten pro Jahr wird schon 33mal eine Hefebesiedelung der Mundhöhle gefunden. Bei 20 Patienten mit 10 und mehr Kavitäten pro Jahr sind alle Speichelproben positiv!

Werden die Patienten mit gleichen Hefestämmen in Gruppen zusammengefasst, so findet man in Wohngemeinschaften (Familien, Sanatorien usw.) oft eine einheitliche Besiedelung. Diese Beobachtung vermag möglicherweise den endemischen Charakter gewisser Kariesursachen zu erklären.

Der *mikroskopische Befund* ergibt zwei Gruppen: Die einen Zellen sind rund von verschiedener Grösse. Die Zellen zeigen ein starkes Lichtbrechungsvermögen, der Zellinhalt ist gleichmässig. Der Grösse und Form nach dürfte es sich um eine *Torula*-Art handeln. Die andere Hefegruppe zeigt länglich-ovale Zellen von unterschiedlicher Grösse. Vermutlich handelt es sich um eine *Saccharomyces*-Art. Die isolierten Hefestämmen sehen bakterioskopisch den Kulturhefen sehr ähnlich. Sie werden aber nicht als solche erkannt (Dr. Schnell).

Die *kulturellen Merkmale* sind einheitlich: Alle Stämme wachsen asporogen und zeigen Untergärung ohne Kahnhautbildung. Auf Glukoseagar bilden sich gleichmässige, glatte, wachsartige, matte Kolonien. Der Geruch ist esterähnlich, oft obst- oder käseartig.

Die *fermentativen Leistungen* zeigen zwei Gruppen: Die Mehrzahl der *Torula*-Arten bauen Glukose, Fruktose und Maltose ab, einige auch Saccharose, nie aber Laktose. Der Abbau von Disaccharide in Monosaccharide ist bemerkenswert. Der mengenmässige Anteil der Monosaccharide im Speichel wird dadurch gewaltig gesteigert. In diesem Zusammenhange erscheint die Hefebesiedelung der Mundhöhle als exogener Kariesfaktor.

Die isolierten *Saccharomyces*-Arten zeigen dagegen keinerlei Gärungen mit Glukose, Fruktose, Maltose, Saccharose oder Laktose. Es bildet sich auch keine Kahmhaut. Es dürfte sich um eine nichtgärende Bodensatzhefe handeln.

Vor allem bedeutsam ist aber auch die gefundene *Wuchsform* der Hefestämme. Nur wenige wachsen in der Sprossform. Meistens handelt es sich um Mycelhefen. Bei Patienten mit starker Kariesdisposition werden oft Hefestämme isoliert, welche am Boden einer Nährlösung überraschend schnell ein dichtes Mycelgeflecht bilden. In Lichtbildern wird diese Mycelbildung bei Zusatz von Zucker, Schokolade und Patisserie gezeigt und diesem Verhalten die grösste Bedeutung beigelegt. Es wird vermutet, dass dieses Mycelgeflecht es erst möglich macht, dass an der blanken Zahnoberfläche sich der Zahnbelag ansetzen kann, in dessen Basalschicht diejenigen Säurewerte entstehen, welche den Zahn primär entkalken.

**15.** HERBERT LUDWIG (Basel). — *Über die Abhängigkeit des Normalgewichtes vom Körperbau.*

Zur Berechnung des Soll- oder Normgewichtes ist neben der Entwicklung des Individuums in die Länge (Körpergrösse) auch die Entwicklung in die Breite und in die Tiefe zu berücksichtigen, und zwar dürfen nur Masse Verwendung finden, die vom Ernährungszustand unabhängig sind, somit nicht der Brustumfang. Es wird ein « Querschnittsmass » vorgeschlagen, das sich aus Massen zusammensetzt, die auf Skelettpunkten beruhen (Produkt aus dem Mittelwert von Schulterbreite, Brustbreite und Beckenbreite mit der Brusttiefe), und es werden die Vorzüge einer auf diese Weise an 200 Basler Polizisten errechneten Formel für das Sollgewicht gegenüber anderen Formeln demonstriert (ausführliche Mitteilung siehe « Schweiz. Med. Wochenschr. »).

**16.** ERIK UNDRITZ (Basel). — *Die nicht zur Blutkörperchenbildung gehörenden Zellen intravitaler Knochenmarkspunktate nebst Auszählungsschema für Myelogramme.*

Auf Grund der Fortschritte, welche insbesondere die Bestimmung der Zellen in den Knochenmarkausstrichen gemacht hat, die nicht zur Blutkörperchenbildung gehören, wird eine dem heutigen Stand der Kenntnisse entsprechende Einteilung der Zellen der Knochenmarkspunktate gegeben und begründet. Diese Einteilung kann in ein Schema zum Auszählen von Myelogrammen umgewandelt werden.

*Einteilung der Zellen von Knochenmarkspunktaten*

*I. Blutbildende Zellen*

Systeme	Entwicklungsreihen
1. Basophile mit löslicher Granulation (« Blutbasophile »)	(Spezifischer Myeloblast ?), Promyelozyt I, Promyelozyt II, Myelozyt, Metamyelozyt, Segmentkerniger.
2. Eosinophile	Myeloblast der Eosinophilen, Promyelozyt I, Promyelozyt II, Myelozyt, Metamyelozyt, Segmentkerniger.
3. Neutrophile	Myeloblast der Neutrophilen, Promyelozyt I, Promyelozyt II, halbreifer, reifer Myelozyt, Metamyelozyt, Stabkerniger, Segmentkerniger.
4. Monozyten	Monoblast, Promonozyt, Monozyt. Athrophagozytierende Formen.
5. Lymphozyten	Lymphoblast, Lymphozyt. Lymphatische Plasmazellen.
6. Plasmazellen	Plasmoblast, Proplasmazyt, Plasmazyt.
7. Megakaryozyten	Megakaryoblast, Promegakaryozyt, Megakaryozyt, Plättchen.
8. Normozyten	Pronormoblast, basophiler Normoblast, Makroblast polychromatischer, oxyphiler Normoblast, Normozyt.
9. Megalozyten	Promegaloblast, bas., polychr., oxyphiler Megaloblast, Megalozyt.

*II. Nicht blutbildende Zellen*

1. Basophile mit unlöslicher Granulation (« Gewebsbasophile »).
2. Gefäßzellen (Endothelien, glatte Muskelzellen).
3. Stromazellen (Fettzellen, « Reticulumzellen »).
4. Osteoblasten.
5. Osteoklasten.

### III. Knochen- und knochenmarksfremde Zellen

1. Tumorzellen (pathologisch verschleppte Elemente).
2. Elemente der Haut und Talgdrüsen (durch Punktion verschleppt).

#### *Hinweise zum Gebrauch der Einteilung als Auszählungsschema:*

Ergänzen mit Daten über Patient, Punktat, Blutstatus, qualitative Veränderung; Zellen der Entwicklungsreihen übereinander setzen; Plättchen und kernlose Erythrozyten fortlassen.

#### *Auszählen:*

- I<sub>1-6</sub> als Prozentgruppe. I<sub>7-9</sub> als Zusatzgruppe.  
II nicht zählen, Vorkommen, Menge und Qualität vermerken.  
III<sub>1</sub> sehr beachten! III<sub>2</sub> ohne Bedeutung, nicht verwechseln.  
Erscheint ausführlich in der « Schweiz. Med. Wochenschr. ».

**17.** CHARLES A. JOËL und ROBERT WENNER (Basel). — *Klinische Erfahrungen mit der Dehydro-doisylnsäure, einem neuen, oral wirksamen Oestrogen.*

Nach einer bereits im April 1945 (*Experientia* I, 23, 1945) erfolgten kurzen Mitteilung über die Dehydro-doisylnsäure, einem peroral besonders wirksamen Oestrogen, dessen Konstitution und Synthese 1944 durch Miescher und Mitarbeiter bekanntgegeben wurde, wird im folgenden über weitere klinische Erkenntnisse und Erfahrungen mit diesem Wirkstoff berichtet.

Die Verträglichkeitsprüfung ergab, dass fortlaufend verabreichte Dosen von 1 bis 3 mg bis zu 30 Tagen wie auch einmalige Verabfolgung bis zu 5 mg keine Nebenerscheinungen und Schäden zur Folge hatten.

Die zum Aufbau einer Proliferationsphase der Uterusmucosa notwendige Dosis, geprüft am Endometrium der Kastratin, beträgt für eine voll ausgeprägte Proliferation 24—30 mg Dehydro-doisylnsäure.

Das neue Oestrogen kann für alle diejenigen Fälle zur Anwendung gelangen, welche der üblichen Follikelhormontherapie zugeführt werden. So konnte z. B. bei länger anhaltenden sec. Amenorrhoeen mit 10 bis 20 mg Dehydro-doisylnsäure und anschliessender Corpus-luteum-Medikation in der Mehrzahl der Fälle eine Regulierung der *Periodenblutung* erzielt werden.

Eine Verstärkung und Normalisierung der Menstruationen ist mit 10 bis 20 mg bei *Oligo-Hypomenorrhoeen* erreicht worden. Sistierung der Blutung bei Endometritiden mit Dosen von 3 mg. Linderung bis zur Aufhebung der Ausfallerscheinungen bei Klimakterischen und Kastratinnen mit kleinen Dosen von 0,2 mg pro die 10 bis 20 Tage lang.

Zusammenfassend zeigt es sich, dass die Dehydro-doisylnsäure das natürliche Follikelhormon voll und ganz ersetzen kann, wobei seine günstige perorale Wirksamkeit und gute Verträglichkeit besonders hervorgehoben werden müssen.



**18.** SIMON BERENSTEIN et FÉLIX GEORGI (Lausanne et Yverdon). — *L'effet de l'hyperglycémie provoquée sur les fractions du cholestérol sérique.*

Dans la suite des recherches sur le métabolisme du cholestérol que nous poursuivons à la Clinique Bellevue à Yverdon, nous avons étudié comment varie le quotient  $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol libre}}$  à la suite d'une surcharge de glucose per os. *Fitz et Bruger* (1935) ont trouvé que dans ces conditions ce quotient augmente généralement assez fortement; selon leur hypothèse, il se produirait lors de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée un dépôt de glycogène dans le foie. Ce dépôt entraînerait la mobilisation de graisses du foie, dont les acides gras seraient transportés vers les tissus sous forme de cholestérol estérifié.

Tandis que chez les normaux, dans la plupart des psychopathies, et dans les quelques hépatopathies graves que nous avons pu observer, le quotient étudié reste stable ou augmente après absorption de 50 g. de glucose (dans 34 cas sur 40), nous avons observé une baisse très nette dans la dépression essentielle (dans 8 cas sur 9); dans un cas que nous avons pu suivre jusqu'au stade de rémission, le quotient s'est stabilisé et à peu près normalisé parallèlement à la disparition des symptômes psychiques (quotient en stade aigu : baisse de 1,5 à 1,1; en rémission : stabilisé à 1,9).

Ces résultats, pour incomplets qu'ils soient encore, nous paraissent déjà suffisants pour appeler les remarques suivantes :

- 1° Tout d'abord, nous retrouvons ici, mais de façon beaucoup plus marquée, un phénomène analogue à celui que nous avons déjà décrit antérieurement : la baisse de la cholestérolémie matinale dans la dépression essentielle; c'est toujours le même phénomène de labilité des esters qui se manifeste, labilité qui disparaît avec la rémission clinique.
- 2° On a souvent cherché à mettre en relation les symptômes de la dépression essentielle avec des troubles hépatiques; or, jusqu'ici nous avons trouvé chez les hépatiques que nous avons pu suivre une courbe des esters absolument normale, bien que le quotient esters lui-même ait généralement une valeur pathologique. La chute des esters que l'on observe dans les ictères n'est probablement pas un indice direct de déficience hépatique; on doit admettre, au lieu d'une déficience du système estérifiant du foie, l'effet d'inhibition produit sur ce système par des corps relâchés dans la circulation sanguine, entre autres les sels biliaires, dont l'effet *in vitro* est bien connu.
- 3° En présence des arguments avancés en faveur du rôle du cholestérol estérifié comme transporteur des graisses, il semble logique de chercher à établir un rapport entre la perte de poids régulière-

ment observée dans la dépression essentielle chez des malades pourtant convenablement alimentés, et une déficience éventuelle du système transporteur, due à la labilité de la régulation du métabolisme du cholestérol. Ceci d'autant mieux que lors des phases de rémission, la disparition des troubles psychiques est accompagnée aussi bien du rétablissement d'un poids normal que de la normalisation de la cholestérolémie.

19. PAUL VONWILLER (Rheinau). — *Über das Pigmentepithel der Netzhaut.*

Bisher wurde das Pigmentepithel der Netzhaut vor allem vom *physiologischen* Standpunkt aus erforscht mit Rücksicht auf die bekanntlich so wichtige Frage der Pigmentwanderung und ihr Verhalten zu den Stäbchen und Zäpfchen. *Morphologisch* war bekannt, dass das Pigmentepithel sich aus einer einfachen Schicht regelmässig mosaikartig angeordneter Epithelzellen zusammensetzt, welche je einen Kern, zahlreiche Pigmentkörnchen und oft auch eine oder mehrere Vakuolen enthalten, dass diese Zellen durch eigenartige Kittleisten miteinander verbunden werden und dass zuweilen zweikernige Zellen vorkommen.

Wir wollen im folgenden diesen bekannten Daten einige neue hinzufügen. Wir bedienten uns zu unseren Untersuchungen der *Netzhaut des Rindes*, und zwar speziell aus der Gegend des sogenannten *Tapetums*, in welcher Gegend das Pigment nur spärlich vorhanden ist oder weithin ganz fehlt. Dabei fiel nun auf, dass *zweikernige Zellen* nicht nur vereinzelt dort vorkommen, sondern *häufig* sind, und zwar teils isoliert unter den gewöhnlichen einkernigen Zellen, oder dann *in ganzen Strängen und Gruppen*. Die isoliert vorkommenden zweikernigen Epithelzellen sind jeweils von einem regelmässig kranzförmig sie umgebenden Ring von solchen einkernigen Zellen umgeben, so dass das ganze Bild eine Art *Rosette* bildet. In der Regel sind diese zweikernigen Zellen bedeutend grösser als die sie umgebenden einkernigen Zellen. Es kommen aber auch Fälle vor, wo sie gleich gross oder noch kleiner sind als jene und auch im letzteren Fall die rosettenförmige Anordnung beibehalten wird. Ausserdem kommen auch Rosetten vor, welche als Zentralzelle eine besonders grosse *einkernige Zelle* enthalten, und dabei fällt auf, dass der Kern dieser grossen einkernigen Zelle jeweils auch *viel grösser ist als die Kerne der umgebenden einkernigen Zellen*. Die grossen zweikernigen und die grossen einkernigen Zellen können dicht beisammen liegen und gemeinsam ganze *Gruppen gemischten Charakters bilden*. Wenn zwei Kerne vorhanden sind, so pflegen diese Kerne die Grösse der gewöhnlichen einkernigen Kerne in einkernigen Zellen zu zeigen. Ausnahmsweise kommen auch Zellen mit mehr als zwei Kernen vor, *dreikernige Zellen*. Kernteilungen wurden nie beobachtet. Aus den Grössenverhältnissen ist aber die Vermutung naheliegend, dass die zweikernigen aus den einkernigen Zellen mit besonders grossem Kern hervorgehen.



Die *Kittleisten* des Pigmentepithels können durch *Alizarin* elektiv gefärbt werden. Bei Betrachtung mit *Grünfilter* erscheinen die vorher rot-orange gefärbten *Kittleisten* schwärzlich. Bei zu langer Einwirkung des *Alizarins* zerfällt die *Kittleistensubstanz* in einzelne Körner. In gleicher Weise elektiv lassen sich auch die *Kittleisten* eines andern einschichtigen Epithels, nämlich *des Hornhautendothels* färben, und auch an diesem Objekt tritt bei zu langer Färbung der charakteristische körnige Zerfall der *Kittleistensubstanz* in Erscheinung.

20. ROBERT FEISSLY et M. ENOWICZ (Lausanne). — *Héparine et coagulation du sang.*

L'héparine forme une antithrombine à action immédiate par son union avec un cofacteur contenu dans le plasma.

L'adjonction d'héparine à un plasma a pour effet de ralentir ou d'empêcher la formation de la thrombine dans le plasma considéré.

Cet effet est sous la dépendance d'un complexe formé par l'héparine liée à un cofacteur contenu dans le plasma. Ce cofacteur diffère de celui qui donne naissance à l'antithrombine. Le complexe inhibiteur de la thrombinoformation est susceptible d'être inactivé par la thrombo-kinase, quelle que soit son origine.

Le cofacteur qui donne naissance à l'antithrombine d'origine héparinique paraît être contenu dans les albumines acidoprécipitables.

Le cofacteur nécessaire à la formation du principe inhibiteur de l'activation de la prothrombine est lié aux albumines acido-solubles. Ce dernier facteur paraît jouer un rôle dans le maintien de la fluidité du sang circulant; il doit donc être inactive *in vitro* pour permettre la formation de la thrombine.

21. FRANCIS MICHE (Bienne). — *Le gène, fonction de croissance (Résumé).*

Trois hypothèses résument d'une manière divergente nos connaissances sur l'action quantitative des gènes : celles de l'effet arithmétique et de l'effet géométrique, toutes deux de *East* et celle de *Lindstrom* qui revient à l'hypothèse primitive de *East*, modifiée par des effets de dominance partielle.

Dans l'étude de la variation phénotypique des séries *Bar* et *Infrabar*, inhibitrices de la croissance de l'œil de la *Drosophile*, on trouve ce fait curieux : dans la série *Bar* seul l'effet géométrique (écart moyen 9,7 %), dans la série *Infrabar* seul l'effet arithmétique (écart moyen 13,35 %) restent possibles. Cette diversité des modes d'action n'est qu'apparente; nous l'attribuons à la différence d'intensité monogénétique des deux séries et à une fonction plus complexe que celles qui ont été proposées, car la variation *infrabar* en forme de S en miroir peut être redressée et se confondre avec la courbe individuelle de

croissance en fonction du temps avec ses 3 périodes connues. La substitution du gène à la variable temps la transforme en courbe statistique de croissance en fonction des gènes.

On constate alors que nos séries inhibitrices, choisies arbitrairement dans un ensemble de gènes de croissance peuvent très bien s'inscrire dans le sens X—O dans cette dernière courbe et que les différences d'intensité et d'origine expliquent les différences de forme de variation comme nous l'avions supposé. Quant aux hypothèses de *East*, elles n'embrassent que l'une ou l'autre période de la croissance, synthétisées dans la variation infrabar.

Comme la nouvelle variable, le gène est une unité indépendante, sujette à des fluctuations dans une population, la croissance n'est rien d'autre, si l'on s'en tient à la signification de la courbe en S, que la somme des effets probables de ces gènes, ce qui implique la participation d'un grand nombre d'entre eux.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons fait la péréquation des séries *Bar* et *Infrabar* avec une sommation de probabilités et avons trouvé qu'en effet l'ajustement dans les deux cas est satisfaisant (écart moyen pour *Bar* 6,78 %, pour *Infrabar* 4,74 %); nous avons cité les travaux de *Hersch* et de *Margolis* qui ont constaté que tous les gènes isolés qu'ils ont pu étudier participent effectivement à la croissance de l'œil de la *Drosophile* avec un effet cumulatif très net.

La croissance est donc bien le produit de la sommation algébrique des effets probables des gènes et non celui de séries polymériques ou alléliques autonomes comme on l'a supposé.

Paraîtra *in extenso* dans le « Journal suisse de médecine ».

## 22. LOUIS-MARCEL SANDOZ (Genève). — *Tube digestif et carences vitaminiques.*

Il est intéressant d'étudier les carences en vitamines en fonction du tractus digestif, car on en tire très rapidement cette idée que la déficience peut être, soit un point de départ, soit un point d'aboutissement. En effet, si le tube digestif est fonctionnellement ou anatomiquement insuffisant, il met obstacle à la résorption des vitamines; si l'hypovitaminose existe par déficit d'apport, elle portera atteinte aux organes essentiels de la digestion. On en arrive dès lors, dans une étude de ce type, à distinguer nettement, jusqu'à un certain point, les carences primaires des carences secondaires (endogènes et entérogènes), ces dernières pouvant naître par un véritable phénomène d'entraînement physiopathologique.

Les répercussions physiologiques et pathologiques de quelques avitaminoses sur l'appareil digestif ont été étudiées largement par l'école lyonnaise (*Mouriquand et coll.*) ainsi que par les Anglo-Saxons. Il résulte de ces travaux que les carences asymptomatiques et frustes, représentant les deux stades initiaux, bien que compatibles avec une

existence apparemment normale, peuvent retentir sur l'organisme et faciliter son fléchissement par déviations métaboliques, accumulation de corps toxiques, insuffisance de catalyseurs cellulaires (*Vannotti*), etc.

Les carences en facteurs liposolubles ont été à cet égard bien étudiées, surtout en ce qui concerne la vitamine A et la vitamine D. On retrouve ici, comme ailleurs, les deux phases de la carence, à savoir les phases eutrophique et dystrophique, celle-ci pouvant s'avérer irréversible lorsque l'atteinte est trop profonde. Le rôle cytophyllactique de la vitamine joue en plein dans la protection du tractus intestinal. Prolifération, kératinisation ou atrophie constituent des signes évidents. De plus, interviennent des modifications de la microflore intestinale d'où naissance parfois de diarrhées graves par voie indirecte.

La dissociation des formes cliniques de certaines affections carenciales se retrouverait ici, semble-t-il, puisque xérophtalmie et cachexie par carence en facteur A réagissent très différemment à la thérapeutique, la seconde pouvant être irréversible, tandis que la première guérit.

La déficience expérimentale en vitamine D (*Pappenheimer, Randoïn et Lecoq*, etc.), est caractérisée par des altérations osseuses, des modifications des excréments, des troubles intestinaux, une denture malvenue et peu résistante. On doit attirer l'attention sur les différences existant entre le rachitisme expérimental et le rachitisme clinique aux formes variées : eutrophique, hypotrophique et dystrophique.

Les vitamines hydrosolubles, entre autres les vitamines C, B<sub>1</sub>, ainsi que la nicotylamide, la lactoflavine, ont été étudiées à ce point de vue et quantités d'entéropathies sont en liaison avec les avitaminoses ou les hypovitaminoses de ce type. Certes, les faits ne sont pas simples et l'on a pu démontrer que, dans le scorbut par exemple, les hémorragies ne sont pas uniquement fonction du défaut ascorbique, mais en liaison avec la vitamine P de perméabilité capillaire. *Giroud* a étudié avec soin la localisation élective de l'acide ascorbique et il estime que, de par sa présence dans la paroi intestinale, il n'est pas sans intervenir trophiquement et activement dans la protection du tube digestif.

Un vaste chapitre de physiopathologie mériterait d'être ouvert ici : c'est celui des affections digestives et de leur retentissement sur le bilan vitaminique. Ces affections s'aggravent elles-mêmes par une sorte de cercle vicieux et sans vouloir faire jouer à la carence le rôle d'élément fondamental dans le déterminisme de troubles digestifs variés (ulcus, diarrhées, etc.), il n'en demeure pas moins qu'elle fait figure de cause favorisante.

Par delà même le vaste monde des avitaminoses et des hypovitaminoses, nous rejoindrions d'ailleurs, en poursuivant cet examen, celui des déséquilibres nutritifs, plus vaste encore, où les défauts en nutriments énergétiques, en vitamines, en éléments minéraux et en oligo-éléments s'interpénètrent et s'enchevêtrent.

23. ERNST HANHART (Zürich). — *Zur Erbbiologie der Arznei-idiosynkrasien.*

Arzneiidiosynkrasien (AI) sind im Gegensatz zu den bloss quantitativen Überempfindlichkeiten gegen Medikamente allergische Reaktionen mit den typischen Erscheinungen an Haut, Schleimhäuten, glatter Muskulatur usw. Diese sind von der Applikation, die konjunktival, nasal, bronchial, oral, rektal, vaginal, kutan oder durch Invasion erfolgen kann, zum Teil unabhängig, ebenso wie von der Menge der aufgenommenen Arzneistoffe. Wichtiger als sie ist für das schwer fassbare, da von Fall zu Fall verschiedene Momente der Exposition die Schädigung der allgemeinen und namentlich der lokalen Schutzeinrichtungen u. a. durch Infekte und Intoxikationen. Beobachtungen an eineiigen Zwillingen mit Diskordanz bzgl. AI lassen die oft entscheidende Bedeutung der Exposition erkennen. Inwieweit Kumulationen sowie schlechte Ausscheidung von Arzneien Sensibilisierungen begünstigen, ist noch nicht klar. Die Antigenkraft der Arzneistoffe ist stark verschieden. Einige davon, wie Codeïn und Veramon, bewirken bei manchen Personen nur in Verbindung mit Fischgenuss die entsprechenden AI. Die allergischen Reaktionen greifen nicht wie die vegetativen Reizstoffe am Erfolgsorgan, sondern an den nervösen Endapparaten an. Die allergische Bereitschaft kann deshalb nicht mit vegetativer Überempfindlichkeit identifiziert werden. Die AI sind im Verhältnis zur Häufigkeit der Allergiker und zu der gerade bei ihnen verbreiteten Verwendung von Medikamenten auffallend selten, und ihre noch seltenere familiäre Häufung setzt besondere erbliche Hilfsdispositionen voraus, die einzig zum Diabetes mellitus gewisse, noch nicht näher bekannte, konstitutionelle Beziehungen unterhalten. Eine kutan nachweisbare Sensibilisierung braucht sich noch nicht als klinische Allergie zu äussern (*Salén*). Praktisch wichtig ist die vor allem bei Migränikern und Asthmatikern vorkommende Allergisierung gegen ihre bevorzugten Medikamente (Antipyrinderivate, Ephetonin) und gegen Antergan, das sogar schwere Agranulozytosen auslösen kann, allerdings wahrscheinlich nur bei primärer Knochenmarksschwäche. *Lehner* und *Rajka* sahen eine *Opium-Id.*, *Siemens* eine *Hg-Id.* bei Vater und Sohn, *Fuhs* und *Riehl* eine *Neosalvarsan-Id.* bei Vater und 2 Kindern ohne positive Hautreaktionen, *Vaz* eine Id. gegen *Leinsamen*, d. h. das antigenkräftige Edestin, *Horster* eine *Arsen-Id.* bei Mutter und Tochter, *Hauer* eine *Chinin-Id.* bei 5 Personen in 3 Generationen, ich selbst eine Id. gegen *Gelonida antineuralgica*, d. h. das darin enthaltene *Codeïn*, bei Mutter und Tochter, Mutterschwester und einer Base, ferner eine zu schweren Uteruskrämpfen führende *Bienengift-Id.* bei Mutter und Tochter, die vorwiegend vagotonisch stigmatisiert sind. Zu den AI im weiteren Sinne gehört die *Serumkrankheit*, die sowohl nach Erst- als Zweitinjektion familiär gehäuft vorkommt und übereinstimmend schwere Formen, u. a. mit vorwiegender Leberschädigung zeigen kann.

**24.** HANS FISCHER (Zürich). — *Allgemeine Grundlagen der Arzneiwirkung.* — Kein Manuskript eingegangen.

**25.** RENÉ-S. MACH et JACQUES ODIER (Genève). — *Les variations des liquides extracellulaires sous l'influence du traitement à l'acétate de désoxycorticostérone.*

Nous nous sommes proposés, dans ce travail, de mesurer par l'épreuve au rhodanate de sodium (NaCNS) le volume des liquides extracellulaires totaux (liquide plasmatique + liquide interstitiel) chez l'homme, et d'en déterminer les variations dans certaines conditions déterminées. Le principe de l'épreuve est basé sur le fait que le NaCNS introduit dans un organisme s'y répartit comme le chlore qui reste confiné dans les liquides extracellulaires à une concentration presque égale dans le sang et dans le liquide interstitiel. La plupart des substances qui, comme le NaCNS, ont été employées dans le même but, sont des substances électrolytiques à petites molécules, qui doivent remplir plusieurs conditions: 1° Diffuser rapidement à travers les capillaires sanguins dans le liquide interstitiel. 2° Ne pas pénétrer dans les cellules, du moins dans un laps de temps assez long pour permettre le dosage. 3° Ne subir aucune altération rapide au sein de l'organisme. 4° S'éliminer assez lentement pour avoir le temps de diffuser du sang dans le système lacunaire et de parvenir à un état d'équilibre stable entre sang et liquide interstitiel. 5° Ne présenter aucune nocivité aux doses requises pour le dosage. 6° Etre facilement et très exactement dosable puisque la plus petite erreur dans la détermination de leur concentration sanguine est pour ainsi dire centuplée lorsque les résultats sont traduits en litres.

La technique de la méthode est simple: faire d'abord une prise de sang qui servira de témoin et, par la même aiguille, injecter 10 cc. d'une solution normale de NaCNS. Attendre une heure et effectuer une seconde prise de sang. Dans le filtrat de sérum, obtenu par précipitation des albumines au moyen de l'acide trichloracétique, on met en évidence le NaCNS par addition de chlorure de Fe. Le mélange devient rouge-orangé par formation de  $\text{Fe}(\text{CNS})_3$ . L'intensité de cette couleur est en fonction de la concentration du NaCNS dans le filtrat de sérum. Il ne reste alors qu'à déterminer cette concentration au moyen du photomètre de Pulfrich, en comparant le sang prélevé une heure après l'injection au sang retiré avant l'injection. — Nous avons fixé la seconde prise de sang une heure après l'injection, car de nombreuses courbes d'élimination nous ont montré que la concentration sanguine du NaCNS s'abaisse très rapidement au cours de la première heure et beaucoup plus lentement au cours des heures suivantes. La courbe de la première heure semble ainsi traduire principalement la diffusion de la substance à travers les capillaires sanguins dans le liquide interstitiel, mais seulement dans une très faible mesure son élimination dans l'urine et ailleurs. Tandis qu'au cours des heures qui suivent, l'aplatissement de la courbe traduit l'arrêt de la diffusion et le seul effet de l'élimination. Nous avons



tenu compte de l'élimination urinaire du NaCNS pendant la première heure, malgré son peu d'importance, dans le plus grand nombre de cas possible.

Pour le calcul du volume des liquides extracellulaires, nous avons adopté la formule suivante, dans tous les cas où le dosage urinaire fut possible:

$$\text{Vol. L. E.} = \frac{\text{Quant. NaCNS injecté} - \text{Quant. NaCNS élim. dans urine 1 h.}}{\text{Concentration sanguine du NaCNS 1 h. après l'inject.}}$$

Pour les autres cas, nous avons simplement divisé la quantité de NaCNS injecté par sa concentration dans le sang une heure après l'injection.

### Résultats.

1° *Sujets normaux*: nous avons effectué ce dosage sur 28 personnes normales. Leurs poids sont échelonnés de 44 kg. à 90 kg., c'est-à-dire du simple au double. Les volumes respectifs des liquides extracellulaires de ces 28 cas sont échelonnés de 12 litres à 24,4 litres, passant également du simple au double, et suivant nettement quoiqu'un peu irrégulièrement l'augmentation des poids. Il s'ensuit que le rapport

$\frac{\text{Volume des liquides extrac.} \times 100}{\text{Poids du corps}}$  reste relativement constant, oscillant

autour d'une moyenne qui correspond à 26,4 % pour ces 28 sujets. La masse des liquides extracellulaires de l'adulte normal semble donc représenter d'après cette série de 28 cas un peu plus du quart environ du poids du corps. Trois auteurs américains, Laviètes, Bourdillon et Klinghoffen ont trouvé des valeurs situées entre 20,1 % et 28,3 %.

2° *Sujets non addisonniens, mais traités par l'acétate de désocortico-stéroïde*: afin de mettre en évidence, chez ces sujets, des modifications du volume de leurs liquides extracellulaires, nous avons effectué dans chaque cas un dosage avant et un dosage après le traitement. 7 cas furent traités par des injections intramusculaires de 10 mg. de Percortène (en solution huileuse) par jour pendant 4 à 5 jours, et 2 cas par implantation de 800 mg. de Percortène sous-forme de tablette.

a) *Sujets traités par injection*. 6 cas sur 7 ont montré une très nette augmentation du volume du liquide extracellulaire, atteignant au minimum 1,8 litre et au maximum 6 litres. La moyenne de ces 6 cas équivaut à 3,5 litres. Un seul sujet n'a pas réagi au traitement: il s'agit d'une femme de 30 ans dont les fonctions végétatives montraient une instabilité marquée. Le volume de son liquide extracellulaire a accusé après le traitement une diminution de 0,6 litre, ne variant ainsi que dans les limites pour ainsi dire physiologiques.

b) *Sujets traités par implantation*. Des deux cas traités par implantation, l'un réagit 10 jours après l'intervention par une augmen-

tation de liquide extracellulaire de 1,5 litre, augmentation qui s'accrut encore dans la suite et atteignit 2,3 litres, puis 2,5 litres respectivement 35 et 98 jours après l'implantation. Le second cas réagit mieux encore. Il s'agit d'une femme de 38 ans souffrant d'insuffisance surrénale fruste mais manifeste. Son volume liquidien augmenta de 4,2 litres à la suite d'un premier traitement par injections de Percortène institué six mois avant l'implantation; puis il retomba presque à sa valeur initiale après l'arrêt des injections; il subit enfin une nouvelle augmentation de 3 litres, sept jours après l'implantation.

Il faut noter que le poids n'a pas montré dans la règle une augmentation aussi marquée que celle du liquide extracellulaire. Ce fait a pour

conséquence que le rapport  $\frac{\text{Liquide extracellulaire} \times 100}{\text{Poids du corps}}$  s'est accru

parallèlement à l'augmentation du liquide extracellulaire dans tous les cas, hormis celui qui fut réfractaire au traitement. Tout se passe comme si cette augmentation du liquide extracellulaire n'était pas due uniquement à une rétention d'eau, mais à un déplacement des liquides intracellulaires vers les liquides extracellulaires. Ces mouvements d'eau, sous l'influence du traitement à l'acétate de désoxycorticostérone, se font dans une direction opposée à ceux que l'on observe dans l'insuffisance surrénale.

## 26. VICTOR DEMOLE (Bâle). — *Actions secondaires des médicaments.*

L'expression « action secondaire » a plusieurs acceptions : physiologique, pharmacologique, clinique. Dans le langage usuel clinique, sanctionné par la pratique, on désigne par le terme de « primaire » l'activité médicamenteuse utile (antipyrétique, analgésique, etc.), et par celui de « secondaire » l'activité indésirable, voire nocive (vomissements par la digitale, lésions hépatiques par le chloroforme). Aussi le caractère distinctif principal des deux catégories d'effets est-il exclusivement utilitaire, dépourvu de signification physiologique.

Les inconvénients des médicaments ont été abondamment décrits. Il n'est guère de médication dépourvue d'actions secondaires. Nous ne les énumérerons pas. Chacun connaît les plus importantes.

Le contraste est généralement évident entre les effets utiles des médicaments et leurs effets secondaires. Les effets primaires utiles sont caractérisés par la régularité de leur apparition, une intensité proportionnelle à la dose médicamenteuse, leur spécificité. Au contraire, les actions secondaires sont irrégulières, souvent indépendantes de la dose, plus ou moins graves selon la susceptibilité du malade, le plus souvent dépourvues de spécificité.

On évite certaines actions secondaires en respectant les contre-indications, en procédant aux épreuves fonctionnelles, en prescrivant des médicaments purs, de préférence un seul à la fois, en tâtant la susceptibilité du malade.

Au point de vue pharmacologique toutes les actions biologiques, quelles qu'elles soient primaires ou secondaires, sont la conséquence d'une affinité physico-chimique pour le lieu d'impact.

On distingue généralement une phase initiale d'action biologique, où l'effet médicamenteux utile existe à l'état isolé. L'élévation des doses conduit à une deuxième phase d'action, caractérisée par l'exagération nocive de l'effet primaire, et l'apparition de plusieurs actions secondaires gênantes. Enfin, à dose exagérée, toutes les actions constituent un syndrome toxique confus, souvent mortel. Ce serait une erreur de croire que la simultanéité de plusieurs lieux d'impact soit toujours défavorable.

En dépit de plus d'un demi-siècle d'expérience, les relations de la constitution chimique des agents médicamenteux et de leurs effets physiologiques sont imparfaitement connus. Certains groupements fonctionnels jouent un rôle déterminant, mais les règles utilisées pour la synthèse des médicaments ont une valeur limitée à certains domaines. Les modifications apportées à la structure moléculaire des corps chimiques exaltent ou diminuent leurs propriétés pharmacologiques d'une façon prévue ou imprévisible. Une des premières réussites de la chimie fut la création de la Phénacétine (1887) par correction de l'antifibrine méthhémoglobinisante.

**27.** HANS STAUB (Basel). — *Zum Wirkungsmechanismus des Adrenalins.*

1. Am Menschen wird nachgewiesen, dass eine langsame i. v.-Injektion von 0,2 mg Adrenalin zu einer Erhöhung des Histamingehaltes des Blutes führen kann. Der Anstieg tritt schon während der Injektion des Adrenalins auf, erreicht am Ende der Injektion das Maximum und fällt rasch wieder zur Norm ab.

2. Bei gleichzeitiger Bestimmung von Blutdruck, Pulsfrequenz und Leukocytenzahl ist ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Blutdruckabfall und Maximum der Histaminämie ersichtlich.

3. Die beiden Versuchspersonen mit dem höchsten Anstieg des Plasmahistamins zeigen stärkste subjektive Beschwerden von Herzklopfen, Angst, Schwächegefühl, so dass sie möglicherweise auf Histamin zurückgeführt werden müssen.

4. Es wird nach den Versuchen als wahrscheinlich betrachtet, dass die Adrenalinvasokonstruktion zur reaktiven Histaminabgabe in der Peripherie führt (neben anderen vasodilatierenden Stoffen) und damit toxische Adrenalinwirkungen gegenreguliert.

5. Kollapserscheinungen nach Leitungs- und Infiltrationsanästhesie in gut durchblutetem Gebiet können nach quantitativen Überlegungen auf einen Histamineffekt zurückgeführt werden.

6. Auf die Möglichkeit, durch Antihistaminsubstanzen unerwünschte Nebenwirkungen von Adrenalin bei Lokalanästhesien zu verhindern, wird hingewiesen; ebenso auf die unter Umständen klinisch wichtige individuell verschiedene Reaktion.



**28.** ROLF MEIER und PAUL GASCHE (Basel). — *Applikationsformen und Wirkung des Nebennierenrindenhormons. Versuche mit Kristallsuspensionen.*

Die optimale Ausnützung der Wirkung eines Arzneimittels ist weitgehend von den physikalisch-chemischen Eigenschaften desselben abhängig. Löslichkeit in Wasser und Öl, Resorptionsfähigkeit, Abbau und Umbau des Stoffes im Organismus, spezifische Adsorption in bestimmten Organen, Ausscheidungsgrösse in Harn und Kot sind die wesentlichen Faktoren, auf Grund deren sich verschiedene Schwierigkeiten ergeben, für beliebige Indikationen eine bestimmte Wirkung optimal zu gestalten.

Mit den von uns bei Ratte und Hund geprüften Percorten-« Kristallsuspensionen » konnte bei einmaliger Gabe ein wesentlich besserer Effekt als bei einmaliger Gabe von Percorten-« Öllösung » erzielt werden. Die Wirkungsdauer kann mit der gleichen Kristallsuspension innerhalb bestimmter Grenzen durch Steigerung der Dosis wesentlich verlängert werden bei nur geringer Verschlechterung der Ausnützung. Bei weiterer Steigerung der Dosis wird dann aber vor allem die Wirkungsstärke, d. h. die täglich resorbierte Hormonmenge erhöht, die Ausnützung verschlechtert sich sehr stark. Die Wirkungsdauer kann aber durch Verwendung grösserer Kriställchen weiter verlängert werden. Beim Hund wird mit relativ kleinen Kriställchen (Körnung 0,15 bis 0,25 mm) — bei bereits beachtenswerter Wirkungsdauer: 20 mg wirken z. B. 32 Tage — eine Ausnützung der Dosen erzielt, die unterhalb der erforderlichen täglichen Percorten-« Öllösung » liegt. Aus den erzielten Wirkungszeiten bei Hund und Ratte geht hervor, dass nur ein geringer « tierspezifischer » Resorptionsunterschied vorhanden ist, und dass vor allem der abweichende Schwellenwert für die Unterschiede der Wirkungsdauer bei gleicher Dosis und gleicher Kristallgrösse verantwortlich ist.

Im Prinzip bestimmt bei gleicher Kristallart die Kristallgrösse und Resorptionsgrösse sowie der für den zu erzielenden Wirkungseffekt notwendige Schwellenwert die Wirkungsdauer, die Dosis die Wirkungsstärke. Das Optimum dieser Grössen kann für eine bestimmte Therapieart nur experimentell sicher ermittelt werden. Optimale Ausnützung und Wirkungsdauer einer bestimmten Kristallsuspension wird nur dann erreicht, wenn diejenige Dosis gegeben wird, deren Resorptionsgrösse am ersten Tage das Doppelte bis Vierfache des betreffenden Schwellenwertes ergibt. Die theoretische Begründung dieser experimentell belegten Tatsachen ergibt sich aus der zahlenmässigen Abhängigkeit des Resorptionsverlaufes von Kristallgrösse und « Lebensdauer » der Kriställchen. — Erscheint in extenso in « Schweiz. Med. Wschr. ».

**29.** WERNER SCHULER (Basel). — *Zur Wirkung von Penicillin auf Staphylokokken und deren Hemmung.*

Im Hinblick auf die Frage nach dem Wirkungsmechanismus von Penicillin (Pen.) wird über Versuche berichtet: 1. Die Äusserungen der

Pen.-Wirkung auf Staphylokokken (Staph.) eingehender zu analysieren, womöglich Gesetzmässigkeiten ihres Zustandekommens aufzufinden und 2. diese Wirkungsäusserungen stofflich zu beeinflussen.

1. Die *charakteristischen Äusserungen der Pen.-Wirkung auf den Gaswechsel proliferierender Staph.*, über die ich erstmals berichtet habe<sup>1</sup> und die von *Hirsch, Istanbul*<sup>2</sup>, und *Chain c. s., Oxford*<sup>3</sup>, bestätigt

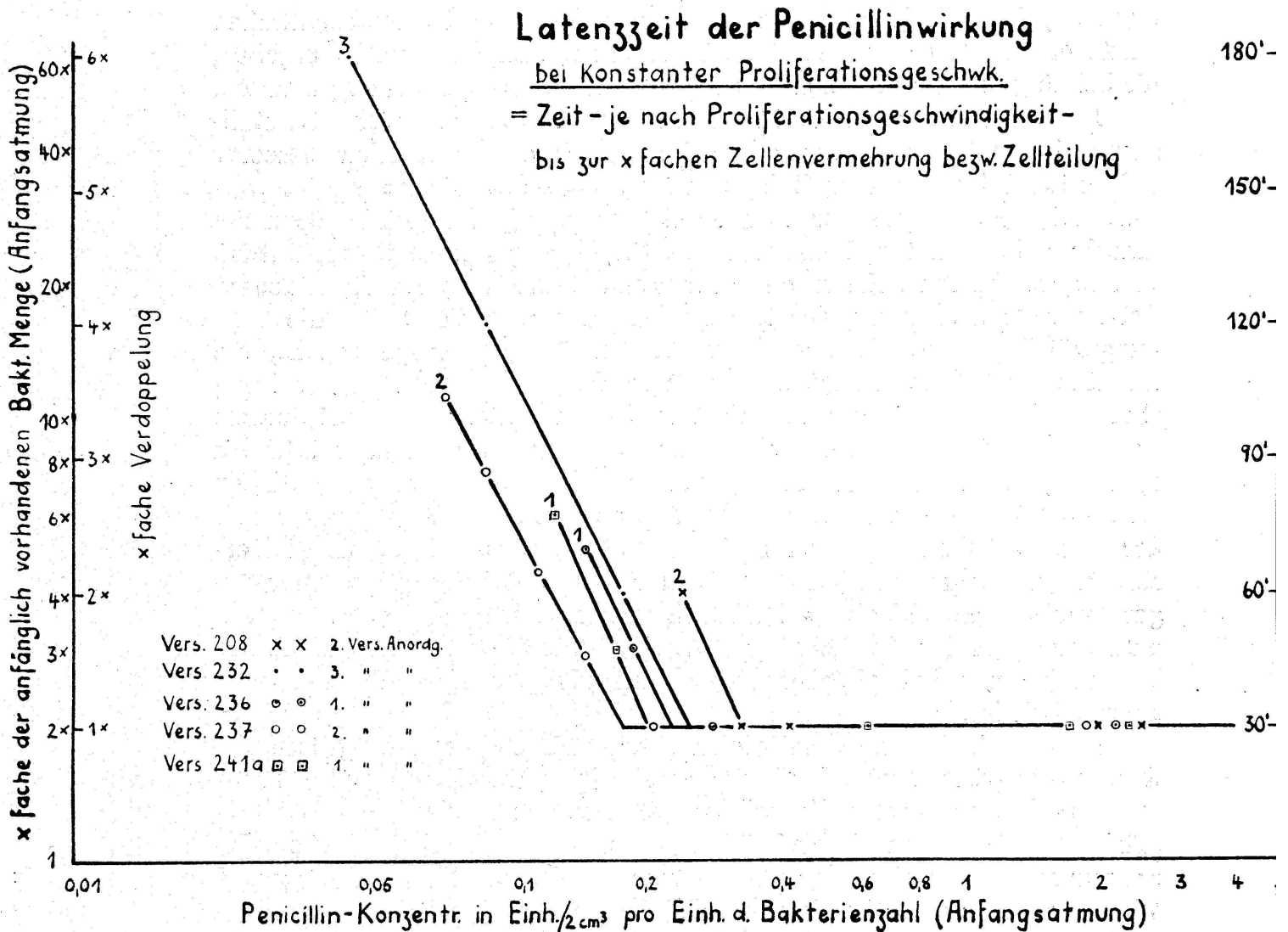


Abb. 1

wurden: die Latenzzeit des Wirkungseintrittes und die Absterbe-  
geschwindigkeit (Abst.-G.) der Bakterien (Dem.) dienen als Grundlage  
der weiteren Analyse.

Durch Variation der Versuchsbedingungen — 1. verschiedene Pen-  
Dosen bei gleicher Anfangsamtung = Keimzahl (Dem.); 2. gleiche Pen-  
Dosen bei verschiedener Keimzahl (Dem.), und 3. gleiche Pen.-Dosen bei  
gleicher Keimzahl in verschiedener Menge Nährlösung (Dem) — wurden  
*folgende Gesetzmässigkeiten gefunden*, die für alle Versuchsanordnungen  
gelten:

A. Die *Proliferationsgeschwindigkeit (Prol.-G.) normaler Staph.* nimmt immer dann ab, wenn ein — je nach Nährlösung — bestimmter Atmungswert pro Vol. Nährlösung, also eine bestimmte Bakterienkonzentration erreicht ist.

B. Die *Latenzzeit nach Pen.-Zugabe* ist nicht nur von der Pen.-Konz., sondern auch von der Anfangsatmung (Keimzahl) und von der Prol.-G. der Bakt. abhängig (Abb. 1).

Bleibt die Prol.-G. der Bakt. während der Latenzperiode konstant, so ist diese bei grosser Pen.-Konz./Keimzahl dann beendet, wenn sich die Bakterienzahl mindestens verdoppelt hat. Unterhalb einer bestimmten Pen.-Konz./Keimzahl besteht eine lineare Beziehung zwischen abnehmendem Log. der Pen.-Konz./Keimzahl und zunehmender Zahl Bakteriengenerationen, die gebildet werden müssen, bis die Latenzperiode beendet ist. Dabei ist die zeitliche Dauer der Latenzperiode von der herrschenden, konstanten Prol.-G. abhängig (in der Kurve ist die Dauer der Latenzperiode nur für den Fall einer Prol.-G. von 30 Min. eingetragen).

Sobald sich die Prol.-G. während der Latenzzeit infolge Erreichung der maximalen Bakterienkonzentration verlangsamt, wie dies bei der Versuchsanordnung 2 und 3 schon bald der Fall ist, gilt obige Gesetzmässigkeit nicht mehr, und die Kurven brechen ab. Trifft Pen. auf solche Bakterien am Ende ihrer Generationsdauer, so ist die Latenzzeit wesentlich kürzer.

C. Die *Absterbegeschwindigkeit der Staph. nach Pen.-Einwirkung* zeigt eine lineare Abhängigkeit vom Log. der Prol.-G. der Bakterien am Ende der Latenzzeit, ist also nur indirekt von der Pen.-Konz. abhängig (Abb. 2).

Nimmt die Prol.-G. am Ende der Latenzzeit, wenn diese bei geringer Pen.-Konz. z. B. verlängert ist, infolge maximaler Bakt.-Konz. ab, so nimmt die Absterbegeschwindigkeit ebenfalls ab und geht linear in eine herabgesetzte Prol.-G. über; aus dem linearen Übergang der Kurven ist zu schliessen, dass es sich auch hier in Wirklichkeit um einen Absterbevorgang handelt, der nur unter bestimmten Versuchsbedingungen als herabgesetzte Prol.-G. (Bakteriostase) in Erscheinung tritt. *Penicillin hat demnach im Endeffekt immer bakterizide Wirkung.*

2. Eine *stoffliche Beeinflussung der Pen.-Wirkung* ist, wie kürzlich bekannt wurde, *Cavallito und Bailey*<sup>4</sup> gelungen, die fanden, dass *Cystein* die Pen.-Wirkung aufzuheben vermag. Dies erinnert an die schon 1922 von *Gegenbauer*<sup>5</sup> entdeckte Tatsache, dass Cystein die bakterizide Hg-Wirkung aufhebt, deren Neuentdeckung durch *Fildes* 1940<sup>6</sup> schliesslich zur Inhibitortheorie der Sulfonamidwirkung führte.

Im Staph.-Atmungsversuch lässt sich die Aufhebung der Hg-Wirkung durch nachträgliche Zugabe von Cystein (also im Heilversuch) ohne weiteres nachweisen (Dem.), die Pen.-Wirkung konnte dagegen weder durch nachträgliche, ja nicht einmal durch gleichzeitige Cysteinzugabe auch nur beeinflusst werden.

Lässt man aber vor dem Staph.-Atmungsversuch Cystein (m/1000) bei 37° C und pH 7 mindestens 30 Min. mit Pen. (0,8  $\gamma$ ) zusammen stehen (also im Mischversuch), so wird dieses inaktiviert. Kleinere Cysteinkonzentrationen ergeben das Kurvenbild einer verminderten Penicillinmenge (Dem.):

Es ist von Interesse, dass Pen.-Präparate verschiedener Herkunft (amerikanisches und Ciba-Penicillin) mit praktisch gleicher Wirkungs-

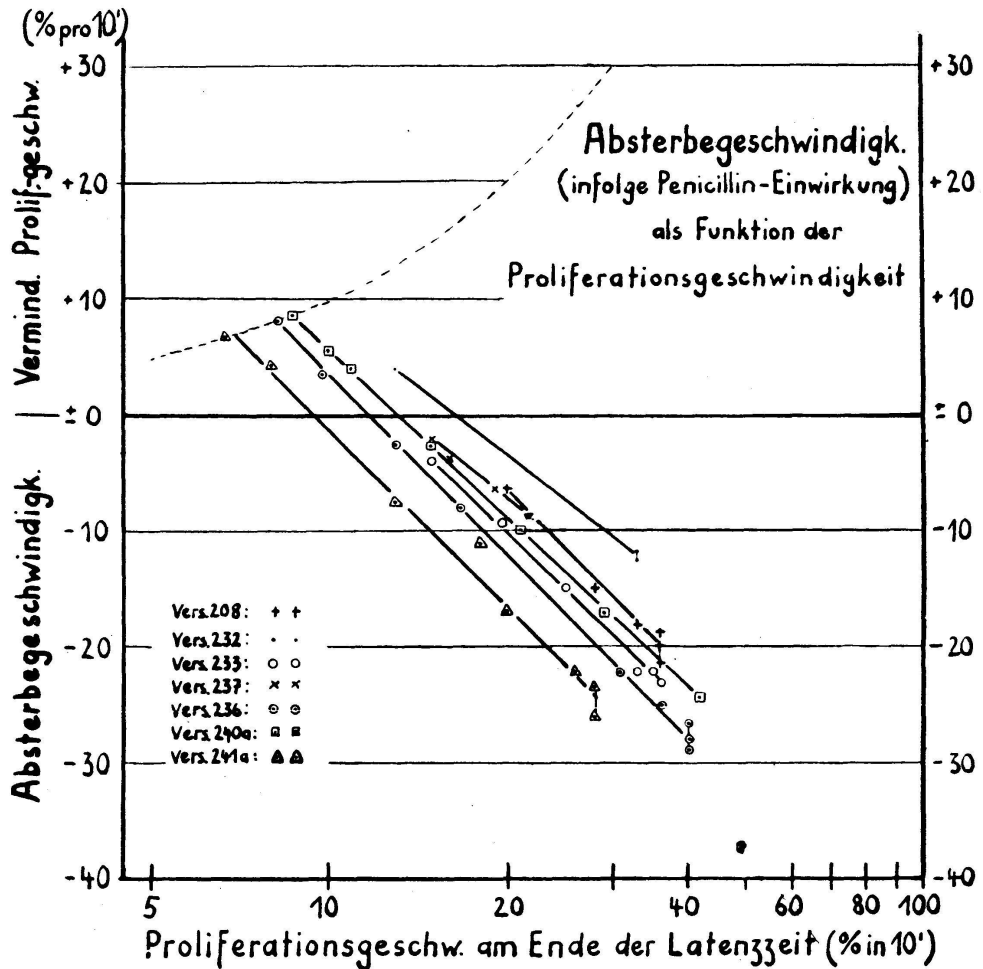


Abb. 2

stärke zur völligen Inaktivierung bis zu zehnfach unterschiedliche Cysteinkonzentrationen benötigen.

Bei der Prüfung von Stoffen mit teils höherem, teils niederm Redoxpotential in Mischversuchen einerseits auf die Fähigkeit, Pen. zu inaktivieren, andererseits durch Cystein inaktiviertes Pen. zu reaktivieren, fanden wir, dass auch *Wasserstoffperoxyd* bei pH 7 und 37° C in einer Konzentration von  $5 \times 10^{-4}$  molar Penicillin in 30 Min. fast völlig inaktiviert (während es allein in gleicher Konzentration nur geringe bakterizide Wirkung hat) (Dem.) und dass *l-Dioxyphenylalanin* in 30 Min. bei 37° C und pH 7 die Wirkung von Pen. auf Staphylokokken

*verstärkt*, indem es dessen Latenzzeit verkürzt (Dem.). Keiner der bisher geprüften Stoffe reaktivierte Penicillin, das durch Cystein inaktiviert worden war.

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Ciba Aktiengesellschaft.

#### Literatur

<sup>1</sup> *W. Schuler*, Helv. Physiol. Acta, **2**, C 21 (1944); Schweiz. Med. Wschr. **75**, 34 (1945).

<sup>2</sup> *J. Hirsch*, Penicillin-Studien in vitro I-III, Kenan Matbaasi, Istanbul (1945).

<sup>3</sup> *E. Chain* und *E. S. Duthie*, Lancet, **248**, 652 (1945).

<sup>4</sup> *C. J. Cavallito* und *J. H. Bailey*, Science, **100**, 390 (1944).

<sup>5</sup> *V. Gegenbauer*, Arch. Hyg. (D.), **90**, 23 (1922).

<sup>6</sup> *P. Fildes*, Brit. J. exp. Path. **21**, 67 (1940).

**30.** OTTO GSELL und PAUL EGGER (St. Gallen). — *Die Organverteilung der Pharmaca am Beispiel der Sulfonamide.*

Auf Grund einer grösseren Zahl von systematisch durchgeführten Analysen mit verschiedenen SA-Derivaten in Blut, Urin und Organen wird zur Frage der Pharmakonverteilung im Organismus Stellung genommen. Bei den Sulfonamiden handelt es sich um Pharmaka, die sich durch eine rasche Organpassage und Elimination auszeichnen. Auf eine 1. hämodynamische Verteilungsphase folgt schon nach kurzer Zeit eine 2., die durch die spezifische Organaffinität bedingt ist. Blut-, Wasser- sowie Fettgehalt der Gewebe sind für die spezifische Organverteilung nicht von entscheidender Bedeutung. Die spezifische Organaffinität ist vielmehr an gewisse Bausteine der Eiweisskörper gebunden. Die höchsten Sulfonamidkonzentrationen können in den stickstoffreichen parenchymatösen Organen, vor allem Nieren und Leber, sowie in der Haut gefunden werden. Eine eigentliche Speicherung oder Sulfonamidretention findet jedoch in keinem Organ statt. Die Organspiegel verlaufen parallel zum Blutspiegel, sind aber in der Regel niedriger. In pharmakotherapeutischer Beziehung wird im Zusammenhang mit der raschen Sulfonamidelimination auf die Bedeutung der Stosstherapie hingewiesen sowie auf den Umstand, dass die fehlende Speicherung eine toxische Gefährdung durch Kumulation verhindert.

**31.** GUIDO MIESCHER (Zürich). — *Sensibilisierung durch Arzneimittel.* — Kein Manuskript eingegangen.

A encore parlé : A. Moritz, Bâle.